

ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ



026000265201





**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ**

**ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Σ. ΚΩΝΣΤΑΝΤΟΠΟΥΛΟΣ**

**ΤΟΜΕΑΣ ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΚΟΣ - ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Α. ΕΥΑΓΓΕΛΟΥ**

**ΜΟΡΙΑ ΠΡΟΣΚΟΛΛΗΣΗΣ ΚΑΙ ΚΑΚΟΗΘΕΙΣ
ΝΕΟΠΛΑΣΙΕΣ ΤΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ**

**ΑΘΗΝΑ ΓΟΓΑΛΗ
ΙΑΤΡΟΣ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2008



«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα Ν.5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (Νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος)».



Ημερομηνία αίτησης της κ. Γόγαλη Αθηνάς: 30-11-2000

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 424^α/9-1-2001

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων

Κωνσταντόπουλος Σταύρος Καθηγητής Παθολογίας –Πνευμονολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλη

Ευαγγέλου Άγγελος Αναπληρωτής Καθηγητής Φυσιολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Δαλαβάγκα Παναγιώτα –Άννα Επίκουρη Καθηγήτρια Ανατομίας Ιστολογίας- Εμβρυολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Ημερομηνία Ανασυγκρότησης Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 485^α/12-11-2002

Επιβλέπων

Κωνσταντόπουλος Σταύρος Καθηγητής Παθολογίας –Πνευμονολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλη

Χαραλαμπόπουλος Κωνσταντίνος Αναπληρωτής Καθηγητής Φυσιολογίας με έμφαση στην Κλινική –Λειτουργική Φυσιολογία Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Δαλαβάγκα Παναγιώτα –Άννα Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ανατομίας Ιστολογίας- Εμβρυολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 30-1-2001

«Μόρια προσκόλλησης και κακοήθεις νεοπλασίες του αναπνευστικού συστήματος»

ΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ : 612^α/12-7-2007

| | |
|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Αγνάντη Νίκη | Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων |
| Κωνσταντόπουλος Σταύρος | Καθηγητής Παθολογίας –Πνευμονολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων |
| Μπουραντάς Κωνσταντίνος | Καθηγητής Παθολογίας –Αιματολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων |
| Δαλαβάγκα Παναγιώτα –Άννα | Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ανατομίας –Ιστολογίας – Εμβρυολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων |
| Χαραλαμπόπουλος Κωνσταντίνος | Αναπληρωτής Καθηγητής Φυσιολογίας με έμφαση στην Κλινική –Λειτουργική Φυσιολογία Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων |
| Δασκαλόπουλος Γεώργιος | Επίκουρος Καθηγητής Πνευμονολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων |



Μπατιστάτου Άννα

Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομίας Ιατρικής
Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 17-12-2007

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ

Ιωάννης Γουδέβενος

Καθηγητής Παθολογίας- Καρδιολογίας



Προγραμματέας της Σχολής

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΤΣΑΓΓΑΛΑ



Στους γονείς μου



ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η ιατρική επιστήμη, όπως και η εποχή μας γενικότερα, χαρακτηρίζεται από γοργούς ρυθμούς ανάπτυξης. Έτσι λίγα χρόνια πριν, η έννοια του όρου «μόρια προσκόλλησης» δεν ήταν ιδιαίτερα οικεία στην ιατρική κοινότητα. Τα τελευταία χρόνια ένας νέος κόσμος προκύπτει από μια έκρηξη γνώσεων γύρω από τα μόρια προσκόλλησης και το ρόλο που αυτά διαδραματίζουν τόσο σε φυσιολογικές όσο και σε παθολογικές καταστάσεις. Σήμερα τα μόρια προσκόλλησης αποδεικνύονται καινούρια χρήσιμα εργαλεία για την κατανόηση φυσιολογικών και παθολογικών καταστάσεων στον ανθρώπινο οργανισμό. Το γεγονός μάλιστα ότι έχουν συνδεθεί και με την καρκινική διεργασία εγείρει ιδιαίτερος το ενδιαφέρον των ερευνητών αλλά και των κλινικών ιατρών. Ίσως δεν είναι μακριά η εποχή που θα χρησιμοποιούνται ως βιοδείκτες στην πρόωπη διάγνωση των νεοπλασιών καθώς και στη θεραπεία αυτών, είτε με τη χρήση ειδικών μονοκλωνικών αντισωμάτων ή συζευγμένων ραδιοφαρμάκων, είτε ακόμη και με γενετικές παρεμβάσεις.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερος τους καθηγητές μου κύριο Σταύρο Κωνσταντόπουλο, Καθηγητή Πνευμονολογίας και την κυρία Γιωτάννα Δαλαβάγκα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ανατομίας-Ιστολογίας, για την ανάθεση του παρόντος πονήματος αλλά και για τη συνεχή βοήθεια και τη στοργή με την οποία με περιβάλλουν όλα αυτά τα χρόνια. Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κύριο Κωνσταντίνο Χαραλαμπόπουλο, Αναπληρωτή Καθηγητή Φυσιολογίας, ο οποίος πρότεινε το συγκεκριμένο ερευνητικό πόνημα, για όλη τη βοήθεια και τη στενή παρακολούθηση της πορείας της μελέτης. Ακόμη ευχαριστώ τον κύριο Γεώργιο Δασκαλόπουλο, Επίκουρο Καθηγητή Πνευμονολογίας, για τη βοήθειά του στη συλλογή των δειγμάτων αλλά και την αδιάκοπη υποστήριξή του. Τέλος ευχαριστώ το νοσηλευτικό προσωπικό του βρογχολογικού τμήματος για την ιδιαίτερα πολύτιμη συνεργασία τους.



ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

| | |
|-----------------------------------------------------------------|-----|
| ΠΡΟΛΟΓΟΣ | 1 |
| ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ | 3 |
| ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ | 5 |
| I. Ιστορική αναδρομή | 7 |
| II. Σκοπός της ερευνητικής εργασίας | 9 |
| III. Ο καρκίνος του πνεύμονα | 11 |
| IV. Μόρια προσκόλλησης | |
| Γενικά χαρακτηριστικά | 39 |
| IVα. Ιντεγκρίνες | 41 |
| IVβ. Καντερίνες | 46 |
| IVγ. Υπεροικογένεια των ανοσοσφαιρινών | 49 |
| IVδ. Σελεκτίνες | 53 |
| IVε. CD44 | 54 |
| V. Μόρια προσκόλλησης και καρκίνος του πνεύμονα | 55 |
| Va. Ιντεγκρίνες και καρκίνος του πνεύμονα | 55 |
| Vβ. Καντερίνες και καρκίνος του πνεύμονα | 62 |
| Vγ. Υπεροικογένεια των ανοσοσφαιρινών και καρκίνος του πνεύμονα | 66 |
| Vδ. Σελεκτίνες και καρκίνος του πνεύμονα | 71 |
| Ve. CD44 και καρκίνος του πνεύμονα | 76 |
| ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ | 81 |
| I. Υλικό και μέθοδοι | 83 |
| II. Αποτελέσματα | 91 |
| III. Συζήτηση | 103 |
| IV. Συμπεράσματα | 117 |
| ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ | 119 |
| SUMMARY | 123 |
| ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ | 125 |



ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ



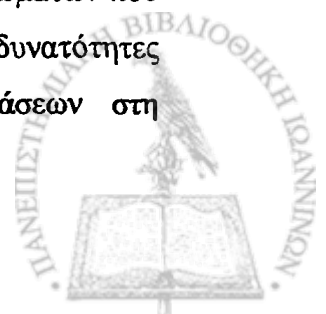
Ι.ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Η δημιουργία δεσμών προσκόλλησης μεταξύ των κυττάρων είναι βασική διαδικασία, η οποία διαδραματίζει πρωτεύοντα ρόλο τόσο κατά την αρχική φάση της συγκρότησης των ιστών, όσο και μετέπειτα για τη διατήρηση της αρχιτεκτονικής και της φυσιολογικής τους ανάπτυξης [1],[2],[3]. Η ανάπτυξη και η φυσιολογική λειτουργία όλων των ιστών του οργανισμού ελέγχεται από ένα σύνολο αντιδράσεων που συμβαίνουν είτε μεταξύ των κυττάρων – αντίδραση κυττάρου προς κύτταρο (cell-cell)-, είτε μεταξύ των κυττάρων και του μεσοκυτταρίου περιβάλλοντός τους– αντίδραση κυττάρου προς την εξωκυττάρια θεμέλια ουσία (cell-matrix)-.

Την τελευταία δεκαετία παρατηρήθηκε μια έκρηξη γνώσεων στον τομέα της φυσιολογίας, της βιοχημείας και της γενετικής επί του θέματος αυτού, καθώς έγινε εμφανές ότι σε πολλές από τις αντιδράσεις αυτές, μεσολαβούν ουσίες που ονομάζονται μόρια προσκόλλησης (adhesion molecules) [4],[5],[6].

Το 1889 ο Paget είχε θέσει το ερώτημα: “τι είναι αυτό που καθορίζει ποια όργανα θα πάσχουν στην περίπτωση ενός διάσπαρτου καρκίνου;”[7]. Σήμερα, 100 και πλέον χρόνια αργότερα, ο προβληματισμός αυτός παραμένει εν πολλοίς αναπάντητος. Ωστόσο νέες έρευνες έχουν βελτιώσει σημαντικά τις γνώσεις μας. Η μοριακή βιολογία συνέβαλε σημαντικά στην εκτίμηση και αξιολόγηση των όγκων σε κυτταρικό επίπεδο, καθώς επίσης και στη διάγνωση και θεραπεία του καρκίνου.

Για πρώτη φορά το 1944 [8] διατυπώθηκε από τον Coman η θεωρία των προσκολλητικών δυνάμεων: «οι προσκολλητικές δυνάμεις είναι εκείνες που συγκρατούν τα καρκινικά κύτταρα μεταξύ τους και η ελάττωση αυτής της προσκολλητικής ικανότητας επιτρέπει στα καρκινικά κύτταρα να διασπείρονται μακράν της πρωτοπαθούς εστίας». Πενήντα και πλέον χρόνια μετά, τα αποτελέσματα συνεχών και εντατικών ερευνών στήριξαν αλλά και συμπλήρωσαν την αρχική θεωρία του Coman [9]. Αφ’ ενός η δυνατότητα παραγωγής μονοκλωνικών αντισωμάτων που κατευθύνονται εναντίον των μορίων προσκόλλησης, αφ’ ετέρου οι δυνατότητες δημιουργίας προκαθορισμένων γενετικών παραλλαγών και παρεμβάσεων στη



γενετική δομή των κυττάρων, επέτρεψαν τη μελέτη των ουσιών-μορίων που λειτουργούν σαν υποδοχείς προσκόλλησης. Ποιοτικές και ποσοτικές αλλαγές στην παραγωγή τους καθώς και τροποποιήσεις στη λειτουργία τους, έχουν προσδιοριστεί σήμερα στην πλειονότητα των ανθρωπίνων όγκων [10].



Π.ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΠΑΡΟΥΣΑΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Στη παρούσα εργασία ερευνάται η συμπεριφορά των μορίων προσκόλλησης σε περιπτώσεις βρογχογενούς καρκίνου, τόσο μικροκυτταρικού και όσο και μη μικροκυτταρικού. Συγκεκριμένα μελετήθηκαν τα μόρια E-καντερίνη, E-σελεκτίνη και ICAM-1 και μάλιστα η διαλυτή μορφή αυτών στον ορό ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα που νοσηλεύτηκαν στην Πνευμονολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων. Η διαλυτές μορφές των μορίων προέρχονται από την περικοπή των κυττάρου προς κύτταρο μοριακών δομών και ανευρίσκεται μεταξύ άλλων καταστάσεων και στον ορό ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα. Ιδιαίτερη έμφαση δίδεται στη E-καντερίνη που είναι το κύριο μόριο που συμμετέχει στη διαμόρφωση των διακυτταρικών επιθηλιακών συνδέσεων. Επιχειρείται να αποδειχθεί ο ρόλος της στην παθογένεση και στην εξέλιξη της νόσου. Στους επιθηλιακούς ιστούς η E-καντερίνη είναι απαραίτητη για τη συγκέντρωση των κυττάρων σε πολλαπλές στοιβάδες όπως και για τη καθιέρωση και διατήρηση των επιθηλιακών φαινοτύπων. Επίσης δρα σαν καταστολέας της διήθησης του όγκου και της μετάστασης. Οι καντερίνες είναι οι κύριοι υπεύθυνοι παράγοντες προσκόλλησης μεταξύ των επιθηλιακών κυττάρων. Απώλεια της έκφρασης της σημαίνει κατ'επέκταση απώλεια της φυσιολογικής αρχιτεκτονικής, δηλαδή αποδιαφοροποίηση, στοιχείο που είναι κύριο χαρακτηριστικό της καρκινικής διαδικασίας.

Απώτερος στόχος παραμένει η όσο το δυνατό καλύτερη κατανόηση του ρόλου των μορίων προσκόλλησης στην διαδικασία παθογένεσης, εξέλιξης και πρόγνωσης του καρκίνου του πνεύμονος με την προοπτική να χρησιμεύσουν σα δείκτης διάγνωσης, πορείας και εξέλιξης, μόνοι τους σε ή συνδυασμό με άλλους ήδη υπάρχοντες και αποδεκτούς δείκτες.



III. Ο ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ

Εισαγωγή

Ο καρκίνος του πνεύμονα είναι η κύρια αιτία θανάτου από καρκίνο και στους άνδρες και στις γυναίκες στις ΗΠΑ, στον Καναδά και την Κίνα. Στην Ευρώπη και στην Αυστραλία αποτελεί την πρώτη αιτία ογκολογικού θανάτου για τους άνδρες και τη δεύτερη ή τρίτη για τις γυναίκες [11]. Η επίπτωση είναι ιδιαίτερα ανησυχητική, δεδομένου ότι στην αρχή του εικοστού αιώνα ο καρκίνος του πνεύμονα ήταν μια σπάνια κακοήθεια. Καθώς η πενταετής επιβίωση σε Ευρώπη και ΗΠΑ είναι περίπου 13%, η θνησιμότητα που προκαλείται από αυτή και μόνο τη νεοπλασία αξίζει ιδιαίτερη προσοχή.

Ο όρος καρκίνος του πνεύμονα χρησιμοποιείται για να περιγράψει τη νεοπλασία που προέρχεται από τους αεραγωγούς ή το πνευμονικό παρέγχυμα. Παρόλο που οι όροι καρκίνος του πνεύμονα και βρογχογενές καρκίνωμα χρησιμοποιούνται συχνά ως συνώνυμοι αφού ένα 5% προέρχεται από σπάνιους κυτταρικούς τύπους [12].

Επιδημιολογία [12],[13],[14],[15]

Το κάπνισμα σιγαρέτων είναι με διαφορά ο πιο σημαντικός παράγοντας στην αιτιολογία του καρκίνου του πνεύμονα. Η σχέση μεταξύ καπνίσματος και καρκίνου του πνεύμονα αναφέρθηκε αρχικά το 1940 και καθιερώθηκε περαιτέρω με επιδημιολογική έρευνα το 1950. Το 1965, το 52% των ανδρών και το 34% των γυναικών πάνω από τα 18, στις ΗΠΑ, ήταν καπνιστές. Ως το 1991, τα ποσοστά είχαν μειωθεί σε 28% και 24% αντίστοιχα. Σήμερα, το κάπνισμα φαίνεται να έχει περιοριστεί στο ένα τέταρτο του ενήλικου πληθυσμού. Αυτά τα νούμερα είναι μεγαλύτερα σε πολλές χώρες της Ευρώπης και της Ασίας. Περίπου ένας στους πέντε θανάτους στις ΗΠΑ οφείλεται στο κάπνισμα, και μακροπρόθεσμες μελέτες εκτιμούν ότι οι μισοί από όλους τους τακτικούς καπνιστές τελικά καταλήγουν από τη συνήθειά τους. Περίπου το 85% των όγκων του πνεύμονα παρατηρούνται σε καπνιστές ή πρώην καπνιστές. Το Edinburgh Lung Cancer Group αναφέρει ότι από 3070 νέους ασθενείς μόνο 74 (2%) δεν ήταν ποτέ καπνιστές. Το κάπνισμα σιγαρέτων ενοχοποιείται ως κύρια αιτία στους εξής ιστολογικούς τύπους: μικροκυτταρικό, πλακώδες, μεγαλοκυτταρικό και αδenoκαρκίνωμα. Ο κίνδυνος σχετίζεται με τον αριθμό των τσιγάρων, την ηλικία έναρξης, και τη διάρκεια του



καπνίσματος. Ο καπνός του τσιγάρου περιέχει πάνω από 4000 χημικά συστατικά μερικά από τα οποία έχουν ταυτοποιηθεί ως καρκινογόνα. Οι καπνιστές διατρέχουν 10-15 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο από κάποιον που δεν κάπνισε ποτέ, και ο κίνδυνος αυξάνει σε 20-25 φορές αν καταναλώνεται πάνω από ένα πακέτο. Ο κίνδυνος του καρκίνου του πνεύμονα παραμένει υψηλός για πολύ χρόνο μετά τη διακοπή του καπνίσματος και απαιτούνται 15 χρόνια για να προσεγγίσει τα επίπεδα των μη καπνιστών. Όσον αφορά το παθητικό κάπνισμα, φαίνεται ότι αυξάνει τον κίνδυνο 1,2 με 2 φορές, σύμφωνα με μελέτες που περιλαμβάνουν συζύγους, μη καπνίστριες, καπνιστών. Το παθητικό κάπνισμα εκτιμάται ότι αποδίδει 3000 νέες περιπτώσεις καρκίνου του πνεύμονα κάθε χρόνο στις ΗΠΑ.

Επίσης, ορισμένα επαγγέλματα προδιαθέτουν στην εμφάνιση καρκίνου του πνεύμονα. Στους εργάτες των μεταλλίων ουρανίου στη Τσεχοσλοβακία, οι μισοί θάνατοι οφείλονταν σε καρκίνο του πνεύμονα. Επίσης το 75% των θανάτων των μεταλλωρύχων Κοβαλτίου στη Σαξωνία οφείλονταν σε πνευμονικό καρκίνο. Το ίδιο ισχυρή συσχέτιση έχει παρατηρηθεί και σε άτομα που έχουν εκτεθεί σε άσβεστο (αμιάντο). Πρέπει να τονιστεί ότι η επίδραση του καπνίσματος σε αυτές τις περιπτώσεις είναι πολύ επιβαρυντική διότι όχι μόνο αυξάνεται, αλλά πολλαπλασιάζεται ο κίνδυνος εμφάνισης βρογχογενούς καρκίνου σε επαγγελματίες εκτεθειμένους που καπνίζουν. Η έκθεση σε ραδόνιο αποτελεί ίσως το μεγαλύτερο κίνδυνο στους μη καπνιστές που δεν έχουν εκτεθεί σε άσβεστο. Το ραδόνιο είναι προϊόν διάσπασης του ουρανίου και υπάρχει στον εξωτερικό και εσωτερικό αέρα. Στις ΗΠΑ ενοχοποιείται για το 10% των καρκίνων του πνεύμονα και έχουν καθιερωθεί αποδεκτά επίπεδα, ενώ γίνονται μετρήσεις στην ατμόσφαιρα και σε σπίτια. Άλλες ουσίες που χαρακτηρίζονται αποδεδειγμένα καρκινογόνες είναι το αρσενικό, το χρώμιο, το νικέλιο, οι αρωματικοί υδρογονάνθρακες, τα οξειδία του σιδήρου και η έκθεση σε ακτινοβολία. Υποπτες ουσίες θεωρούνται το βηρύλλιο, το πυρίτιο, το κάδμιο, ο διχλωρομεθυλιωμένος αιθέρας και οι ρεζίνες (φορμαλδεύδη).

Και η ατμοσφαιρική ρύπανση παίζει ρόλο στην επίπτωση του καρκίνου του πνεύμονα. Υπάρχει στατιστικά αποδεδειγμένη διαφορά στη συχνότητα του βρογχογενούς καρκίνου μεταξύ αγροτικών και βιομηχανικών περιοχών. Οι νιτροολεφίνες των καυσαερίων των κινητήρων είναι σαφώς καρκινογόνες για τους ανθρώπινους πνεύμονες. Κάποιοι μάλιστα υποστηρίζουν ότι κάπνισμα και ατμοσφαιρική ρύπανση δρουν συνεργικά. Εμφύτευση μίγματος φιλτραρισμένων ατμοσφαιρικών ρύπων και συστατικών



του καπνού στο δέρμα ποντικών, έδειξε ότι η καρκινογενετικότητα των δύο είναι τουλάχιστον προσθετική.

Φαίνεται ότι υπάρχει γενετική προδιάθεση, καθώς υπάρχουν οικογένειες με καρκίνο του πνεύμονα. Γίνονται μελέτες στο χρωμόσωμα 22 (πρωτεΐνη cytochrome) καθώς και στο γονίδιο P 53 του χρωμοσώματος 17.

Τέλος, υπάρχει μια διάχυτη φιλολογία για τη σχέση μεταξύ καρκίνου του πνεύμονα και πνευμονικών ουλών. Η φυματίωση, οι βρογχεκτασίες, τα πνευμονικά έμφρακτα και η διάχυτη διάμεση ίνωση μπορεί να οδηγήσουν σε άτυπη μεταπλασία, τόσο αδενοματώδους, όσο και πλακώδους τύπου. Στην περίπτωση της φυματίωσης όμως, η συσχέτιση είναι κάτι λιγότερο από πειστική.

Ιστοπαθολογία [13],[14],[15]

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO) παρουσιάζει την εξής κατάταξη για τις νεοπλασίες που αναπτύσσονται στον πνεύμονα:



Πίνακας 1. Η ιστολογική ταξινόμηση του καρκίνου του πνεύμονα.

1.Επιθηλιακά νεοπλάσματα

A.Καλοήγη

1.Θηλώματα (πλακώδη, μεταβατικά)

2.Αδενώματα (πλειομορφικά, μονομορφικά)

B.Δυσπλασία και καρκίνωμα in situ

Γ.Κακοήγη καρκινώματα

1.Ακανθοκυτταρικό ή επιδερμοειδές (squamous cell)

2.Μικροκυτταρικό (oat cell, intermediate cell, combined oat cell)

3.Αδενοκαρκίνωμα

- κυψελιδικό αδενοκαρκίνωμα (acinar adenocarcinoma)
- θηλώδες αδενοκαρκίνωμα (papillary adenocarcinoma)
- βρογχοκυψελιδικό καρκίνωμα (bronchioloalveolar carcinoma)
- συμπαγές βλεννώδες καρκίνωμα (Solid carcinoma with mucous formation)

4.Μεγαλοκυτταρικό καρκίνωμα (large cell)

- γιγαντοκυτταρικό καρκίνωμα (Giant cell)
- διαυγαστικό καρκίνωμα (Clear cell)

5.Αδενοπλακώδες καρκίνωμα (adenosquamous)

6.Καρκινοειδές

7.Αδενοκυστικό καρκίνωμα

8.Βλεννοεπιδερμοειδές (Mucoid)

9.Άλλα

2.Νεοπλάσματα συνδετικού ιστού

A.Καλοήγη

1.Λίπωμα, 2.Ίνωμα, 3.Νευρίνωμα, 4.Λεμφαγγείωμα, 5.Αιμαγγείωμα,

6.Μυοβλάστωμα, 7.Χόνδρωμα κ.α.

B.Κακοήγη

1.Σαρκώματα (αγγειοσάρκωμα, χονδροσάρκωμα, ινοσάρκωμα, λειομυοσάρκωμα, λιποσάρκωμα, νευροϊνοσάρκωμα, οστεοσάρκωμα).

2.Αιμαγγειοπερικύτωμα

3.Πλασματοκύτωμα



3.Μεσοθηλιακά νεοπλάσματα

Α.Καλόηθες μεσοθηλίωμα

Β.Κακόηθες μεσοθηλίωμα

4.Διάφορα

Α.Καλοήθη

Β.Κακοήθη

1.Καρκινοσάρκωμα

2.Πνευμονικό βλάστωμα

3.Κακόηθες μελάνωμα

4.Κακόηθες λέμφωμα

5.Μεταστατικά νεοπλάσματα**6.Ογκόμορφες («Tumor like») βλάβες**

- Αμάρτωμα
- Λεμφοϋπερπλαστικές βλάβες
- Tumorlet
- Ηωσινοφιλικό κοκκίωμα
- Σκληρυντικό αιμαγγείωμα
- Φλεγμονώδης ψευδοόγκος
- Άλλα

Μια πιο πρακτική διάκριση των ιστολογικών τύπων των επιθηλιακών όγκων, που αποτελούν τη συντριπτική πλειοψηφία, είναι η κατάταξη σε μικροκυτταρικούς και μη μικροκυτταρικούς όγκους. Η κατάταξη αυτή συμβαδίζει με τις διαφορές στην εξέλιξη, τη θεραπεία και την πρόγνωση των δύο κατηγοριών.



Πίνακας 2

1.Μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα

(Small cell lung cancer, SCLC)

2.Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα

(Non small cell lung cancer, NSCLC)

α.Επιδερμοειδές καρκίνωμα

β.Αδενοκαρκίνωμα *βρογχοκυψελιδικό καρκίνωμα

γ.Αδενοπλακώδες καρκίνωμα

δ.Αναπλαστικό μεγαλοκυτταρικό καρκίνωμα

3.Καρκινοειδής όγκος του πνεύμονα -καλοήθης

-κακοήθης

<4% των περιπτώσεων.



Παθογένεια

Η παθογένεση του καρκίνου του πνεύμονα αποτελεί μια πολύπλοκη διαδικασία όπου το καρκινογόνο, ο καπνός του τσιγάρου, προκαλεί μεταπλασία του βρογχικού επιθηλίου και στη συνέχεια καρκίνωμα *in situ*. Επίσης έχουν αναγνωριστεί μεταλλάξεις στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 3 και 9 σε υγιή και καρκινικά κύτταρα καπνιστών [13],[14],[15].

Εντόπιση

Το 70% των όγκων εντοπίζονται στους κύριους βρόγχους (κεντρικοί όγκοι ή όγκοι των πυλών). Το 30% έχουν περιφερική εντόπιση (περιφερικοί αεραγωγοί-κυψελίδες). Η ανατομική θέση του πρωτοπαθούς όγκου συχνά καθορίζει την κλινική εκδήλωση [13], [14],[15].

Στη συνέχεια θα αναπτυχθούν οι πιο σημαντικοί ιστολογικοί τύποι.

Επιδερμοειδές καρκίνωμα

Αποτελεί το δεύτερο πιο συχνό ιστολογικό τύπο (30% των περιπτώσεων) καρκίνου του πνεύμονα. Έχει σαφή σχέση με το κάπνισμα (αρχική βλάβη μεταπλασία επιθηλίου). Η ιστολογική διάγνωση γίνεται με βάση τα εξής κριτήρια: 1. Παρουσία ενδοκυττάρων γεφυρών. 2. Τα κύτταρα δημιουργούν «φωλιές». 3. Τα κύτταρα αναπτύσσονται κατά στρώματα. 4. Παρουσία εστιών κερατινοποίησης. Ανάλογα με το βαθμό διαφοροποίησης διακρίνεται σε καλά διαφοροποιημένο, μετρίως διαφοροποιημένο και αδιαφοροποιητό τύπο. Η καλά διαφοροποιημένη μορφή με σαφή κερατινοποίηση είναι σπάνια.

Εντοπίζεται συνήθως κεντρικά, οπότε είναι συνήθως ορατός στη βρογχοσκόπηση και προκαλεί συχνά συμπτώματα απόφραξης, όπως αλλαγή στους χαρακτήρες του βήχα, αιμόπτυση, δύσπνοια, εντοπισμένο συριγγμό και υποτροπιάζουσα λοίμωξη περιφερικά της θέσης απόφραξης. Το ένα τρίτο των περιπτώσεων εντοπίζεται στην περιφέρεια. Σπληναιοποίηση λόγω κεντρικής νέκρωσης του όγκου παρατηρείται στο 10% με 20% των



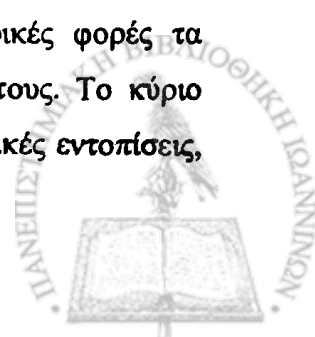
περιπτώσεων. Ακτινολογικά, συχνά προκαλούν απώλεια όγκου, ενώ η παρουσία πυλαίας μάζας είναι πιο συνηθισμένη σε αυτόν τον τύπο, λόγω κεντρικής εντόπισης. Σπάνια προκαλεί πρότυπο διήθησης. Συνήθως επεκτείνεται κατά συνέχεια ιστού, παρόλο που οι απομακρυσμένες μεταστάσεις δεν είναι σπάνιες. Είναι σχετικά βραδείας ανάπτυξης και συχνά χειρουργικά εξαιρεσιμo. Το ποσοστό επιβίωσης είναι μεγαλύτερο σε ασθενείς με πλακώδες καρκίνωμα, σε γενικές γραμμές [13],[14],[15].

Αδενοκαρκίνωμα

Αποτελεί σήμερα τον πιο συχνό ιστολογικό τύπο και αφορά το 30-35% των περιπτώσεων. Οι μη καπνιστές προσβάλλονται κυρίως από αδενοκαρκίνωμα. Και αυτός ο τύπος φαίνεται τελικά ότι έχει κάποια σχέση με το κάπνισμα. Ανάλογα με το βαθμό διαφοροποίησης του διακρίνεται σε σωληνώδες, διαφοροποιημένο και σε συμπαγές αδιαφοροποίητο. Το τελευταίο μπορεί να συγχυστεί με αδιαφοροποίητο επιδερμοειδές ή μεγαλοκυτταρικό καρκίνωμα. Η διαφορική διάγνωση γίνεται με αναζήτηση βλέννης με την αντίδραση PAS καθώς και με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο. Περίπου τα τρία τέταρτα των περιπτώσεων έχουν περιφερική εντόπιση, ενώ συχνά σχετίζονται με περιοχές πνευμονικής καταστροφής και ουλώδους ινοποίησης. Λόγω της περιφερικής εντόπισης δε δίνει συνήθως έγκαιρα συμπτώματα. Έτσι συχνά εκδηλώνεται με απομακρυσμένες μεταστάσεις π.χ. μονήρη μετάσταση στον εγκέφαλο. Ακτινολογικά είναι δύσκολη η διαφορική διάγνωση από μεταστατικό καρκίνωμα (μαστού, γαστρεντερικού). Ο βαθμός διαφοροποίησης παίζει ρόλο στην πρόγνωση [13],[14],[15].

Βρογχοκυψελιδικό καρκίνωμα

Αποτελεί ποικιλία καλώς διαφοροποιημένου αδενοκαρκινώματος και απαντάται σε λιγότερο από το 10% των περιπτώσεων. Διακρίνονται τρεις ιστολογικοί τύποι. Αντίστοιχα αποτελούνται από α.κυλινδρικά κύτταρα, β.πνευμονοκύτταρα τύπου 2 και γ.βλεννοπαραγωγά κύτταρα.Στις τυπικές μορφές τα καρκινωμάτoδη κύτταρα επαλείφουν τα άθικτα τοιχώματα των κυψελίδων. Παρόμοια εικόνα δίνουν μερικές φορές τα μεταστατικά καρκινώματα, γι' αυτό είναι απαραίτητος ο αποκλεισμός τους. Το κύριο χαρακτηριστικό αυτού του τύπου αποτελούν οι πολλαπλές ενδοπνευμονικές εντοπίσεις,



οι οποίες οφείλονται σε αερογενή διασπορά. Έτσι ακτινολογικά μπορεί να έχουμε εντοπισμένη ή διάχυτη νόσο. Κλινικά, σε ένα ποσοστό έχουμε αυξημένη παραγωγή ογκώδους, αφρώδους και κολλώδους βλέννης. Τα φυσικά ευρήματα μπορεί να έχουν χαρακτήρες πνευμονίας, ενώ στο διάχυτο τύπο μπορεί να είναι παρούσα εκσεσημασμένη δύσπνοια. Είναι λιγότερο επιθετικό και έχει καλύτερη πρόγνωση από τους άλλους τύπους [13],[14],[15].

Μικροκυτταρικό καρκίνωμα

Αποτελεί το 20% των περιπτώσεων. Αιτιολογικά σχετίζεται με το κάπνισμα, το αρσενικό, το κάδμιο, το χλωρομεθυλένιο, την ακτινοβολία κ.α. Η ονομασία του οφείλεται στο ότι αποτελείται από μικρά ελλειψοειδή ή ατρακτοειδή κύτταρα με βαθυχρωματικούς πυρήνες και λίγο κυτταρόπλασμα. Ορισμένες φορές μοιάζουν με μικρά λεμφοκύτταρα, οπότε υπάρχει πρόβλημα διαφορικής διάγνωσης από κακόηθες λέμφωμα. Μορφές με σχετικά ελαφροχρωματικότερα μεγαλύτερα κύτταρα ονομάζονται ενδιάμεσου τύπου οπότε δημιουργούν διαφοροδιαγνωστικά προβλήματα από τις άλλες κατηγορίες βρογχογενών καρκινωμάτων. Με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο παρουσιάζουν στο κυτταρόπλασμά τους κοκκία νευροενδοκρινικού τύπου. Από την άποψη αυτή μοιάζουν με το καρκινοειδές και τα κύτταρα Kultzinsky και κατατάσσονται στο σύστημα APUD. Λόγω της ύπαρξης αυτών των κοκκίων με τη νευροενδοκρινή δραστηριότητα, παρατηρείται συχνά έκτοπη παραγωγή ορμονών. Το μικροκυτταρικό καρκίνωμα εντοπίζεται κυρίως κεντρικά. Αποτελεί την κακοηθέστερη μορφή βρογχογενούς καρκίνου. Έχει αυξημένο χρόνο διπλασιασμού (30 μέρες). Είναι λεμφοφιλο και 80% μεταστατικό κατά τη διάγνωση. Εισβολή στο μεσοθωράκιο, θωρακικές και εξωθωρακικές μεταστάσεις παρατηρούνται πρώιμα, μερικές φορές και στην περίπτωση πολύ μικρών όγκων που διαφεύγουν της προσοχής. Η πλειονότητα των ασθενών με σύνδρομο άνω κοίλης φλέβας έχουν μικροκυτταρικό καρκίνωμα των εγγύς βρόγχων του δεξιού άνω λοβού. Αποφρακτικός ίκτερος παρατηρείται στο 5% των ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα. Όλοι ανήκουν σε αυτή την κατηγορία. Έχει την πιο φτωχή πρόγνωση διότι παρόλο που είναι ιδιαίτερα χημειοευαίσθητο(90%) και ακτινοευαίσθητο (80%) και στο 60% παρατηρείται πλήρης ύφεση, το 80% υποτροπιάζει τα δύο-τρία πρώτα χρόνια [13],[14],[15].



Αναπλαστικό μεγαλοκυτταρικό καρκίνωμα

Αντιστοιχεί στο 10% των περιπτώσεων. Αποτελείται από μεγάλα αδιαφοροποίητα κύτταρα και εντοπίζεται περιφερικά συνήθως, όπως το αδenoκαρκίνωμα. Σπηλαιοποίηση του όγκου παρατηρείται συχνά. Πουκιλία του μεγαλοκυτταρικού καρκινώματος αποτελεί το γιγαντοκυτταρικό καρκίνωμα. Το νεόπλασμα αναπτύσσεται γρήγορα και είναι συχνά μεταστατικό κατά τη διάγνωση. Είναι γενικά κακής πρόγνωσης [13],[14],[15].

Καρκινοειδής όγκος του πνεύμονα

Μετά το βρογχογενή καρκίνο, το καρκινοειδές αποτελεί την πιο συχνή νεοπλασία του πνεύμονα (4%). Προέρχεται από τα κύτταρα Kaltzinsky (K cells ή αργενταφινικά) που είναι νευροεκκριτικά και υπάγεται στο σύστημα APUD. Ιστολογικά, αποτελείται από μικρά πολυεδρικά κύτταρα που σχηματίζουν δεσμίδες ή φωλιές. Διακρίνεται σε καλόηθες και κακόηθες (όταν τα κύτταρα εμφανίζουν αυξημένες μιτώσεις).

Τα συμπτώματα εξαρτώνται από το μέγεθος και την εντόπιση της νεοπλασίας. Η κλασική τριάδα: διαλείπων βήχας, αιμόπτυση και σημεία ατελεκτασίας συνήθως αργεί να εμφανιστεί για μήνες ή και χρόνια. Το πιο συχνό φυσικό εύρημα είναι εντοπισμένη αμβλύτητα με μειωμένους ή απόντες αναπνευστικούς ήχους ή δονήσεις.

Καρκινοειδές σύνδρομο παρουσιάζουν ελάχιστοι ασθενείς. Τα συμπτώματα του συνδρόμου είναι ερυθρότητα του προσώπου, βρογχόσπασμος, διάρροιες. Στα ούρα αυξάνεται το 5 υδροξυ-ινδολο-ακετοξικό οξύ (5-hydroxyindoleacetic acid, 5-HIAA). Στη βρογχοσκόπηση οι ορατοί όγκοι είναι ερυθροί και αιμορραγούν εύκολα. Η βιοψία προκαλεί συχνά αιμορραγίες. Η θεραπεία είναι χειρουργική. Η πενταετής επιβίωση είναι 90% στους καλοήθεις όγκους και 70% στους κακοήθεις [13],[14],[15].



• Κλινικές Εκδηλώσεις [13],[14],[15]

α) Εκ του αναπνευστικού

Σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση των εκδηλώσεων από το αναπνευστικό παίζει η θέση του πρωτοπαθούς καρκίνου. Κατά προσέγγιση, η συχνότητα της εντόπισης είναι: κύριοι βρόγχοι 25%, λοβαίοι βρόγχοι 50%, μέση πνευμονική ζώνη 3% και υποϋπεζωκοτική εντόπιση 12%. Τα κυριότερα συμπτώματα είναι:

- βήχας (30–87%). Είναι ξηρός, επίμονος και συχνά συγχέεται μ' αυτόν της χρόνιας βρογχίτιδας που προκαλεί το κάπνισμα. Γι' αυτό, αλλαγή της χροιάς και της συχνότητας του βήχα πρέπει να θέτει υποψίες. Ένας προϋπάρχων παραγωγικός βρογχιτιδικός βήχας μπορεί ν' αποκτήσει ασυνήθιστη βαρύτητα και επιμονή.

- αιμόπτυση: Είναι συνήθως μικρής ποσότητας και παίρνει, τις περισσότερες φορές, το χαρακτήρα των αιμόφυρτων πτυέλων, οφειλόμενη σε διάβρωση του όγκου.

- Συρίττουσα αναπνοή. Το εντοπισμένο wheezing οφείλεται σε κεντρικότερους όγκους.

- Υποτροπιάζουσες λοιμώξεις στο ίδιο τμήμα. Πολλές φορές ο βρογχογενής καρκίνος εκδηλώνεται με συμπτώματα πνευμονίας. Η λοίμωξη αφορά την πνευμονική περιοχή του εκτείνεται περιφερικά της απόφραξης του βρόγχου που προκαλεί το νεόπλασμα.

- Δύσπνοια. Η δύσπνοια μπορεί να είναι αποτέλεσμα διαφόρων καταστάσεων: απόφραξη στελεχαιίου ή λοβαίου βρόγχου, περικαρδιακή συλλογή, πλευριτική συλλογή, προσβολή του φρενικού νεύρου και παράλυση διαφράγματος, σύνδρομο άνω κοίλης φλέβας με δευτερογενή πλευριτική συλλογή, διήθηση ή θρόμβωση της πνευμονικής κυκλοφορίας.

- Πόνος. Οι υποδοχείς του πόνου περιορίζονται στον τοιχωματικό υπεζωκότα, το μεσοθωράκιο και στο τοίχωμα των αγγείων. Ο πόνος μπορεί να είναι πλευριτικού χαρακτήρα, λόγω πλευρίτιδας ή λόγω διήθησης του θωρακικού τοιχώματος. Αμβλύς, διαλείπων, φτωχά εντοπιζόμενος, οπισθοστερνικός πόνος εμφανίζεται κυρίως σε κεντρικούς όγκους.

β) Γενικά σημεία

Τα γενικά σημεία οφείλονται στη δράση κυτταροκινών (TNF, K-1). Έτσι, σε ορισμένους ασθενείς παρουσιάζεται εμπύρετο (20%), απώλεια ορέξεως με απώλεια βάρους (30%) και καχεξία.



γ) Σημεία πίεσεως άλλων οργάνων ή ιστών, λόγω τοπικής επέκτασης

- δυσφαγία, λόγω πίεσης του οισοφάγου από λεμφανδενικές μεταστάσεις.
- βράγχος φωνής, λόγω παράλυσης του παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου.
- σύνδρομο άνω κοίλης φλέβας: Στο 80% των περιπτώσεων, οφείλεται σε νεοπλάσματα που εξορμώνται από τους εγγύς βρόγχους, δεξιά. Η απόφραξη της άνω κοίλης φλέβας προκύπτει κυρίως λόγω συμπίεσης από τον πρωτοπαθή όγκο ή τους εμπλεκόμενους λεμφαδένες. Η συμπτωματολογία καθορίζεται από την ταχύτητα με την οποία αναπτύσσεται η απόφραξη και την επάρκεια του παράπλευρου δικτύου. Σε πλήρως ανεπτυγμένες περιπτώσεις εκδηλώνεται με κεφαλαλγία, οίδημα του προσώπου και του λαιμού, κυάνωση, ερυθρότητα των οφθαλμών ή και ψυχωσική συμπεριφορά stupor και κόμα. Οι σφαγίτιδες είναι διογκωμένες και δεν αδειάζουν κατά τη διάρκεια της βαθιάς εισπνοής. Υπάρχει επίφλεβο στα άνω άκρα και το θώρακα. Είναι επείγουσα κατάσταση διότι μπορεί να επέλθει ακόμα και θάνατος λόγω εγκεφαλικής ανοξίας και ανεπάρκειας των αναπνευστικών κέντρων ή λόγω οιδήματος της γλωττίδας.
- σύνδρομο Pancoast, οφείλεται σε όγκους που εντοπίζονται στην κορυφή του πνεύμονα και προκαλούν με άμεση επέκταση διάβρωση της 1^{ης} πλευράς, διήθηση των μεσοπλευρίων νεύρων, του βραχιόνιου πλέγματος, του συμπαθητικού πλέγματος, του αστεροειδούς γαγγλίου. Ο ασθενής υποφέρει από βασανιστικούς πόνους στον ώμο που εξαπλούνται στην έσω επιφάνεια του βραχίονα (A₈ & Θ₁ νευροτόμιο). Ακολουθούν κινητική δυσλειτουργία και ατροφία των μυών του προσβεβλημένου άκρου. Ακόμη μπορεί να εμφανίζει το σύνδρομο Homer (μύση, ενόφθαλμο, μερική πτώση του βλεφάρου και σύστοιχη ανιδρωσία). Τα δύο τρίτα των υπεύθυνων όγκων είναι ακανθοκυτταρικά καρκινώματα. Τα υπόλοιπα μάλλον είναι μεγαλοκυτταρικού τύπου.

δ) Ενδοκρινολογικά σημεία λόγω έκτοπης παραγωγής ορμονών.

- Σύνδρομο Cushing: Οφείλεται στην έκτοπη παραγωγή ACTH και εμφανίζεται κυρίως το μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (15% των περιπτώσεων). Η διάγνωση στηρίζεται στην αυξημένη αντίγνευση κετοστεροειδών και υδροξυστεροειδών στο αίμα και στα ούρα, στην αύξηση της ACTH στον ορό, καθώς και στη μη καταστολή τους με χορήγηση δεξαμεθαζόνης. Σε κάποιους ασθενείς το σύνδρομο αναπτύσσεται από την παραγωγή ενός CRF-like παράγοντα.



- Σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης (Σύνδρομο Schwartz–Barter ή Syndrome of Inappropriate Anti-Diuretic Hormone SIADH). Οφείλεται σε παραγωγή από τον όγκο αντιδιουρητικής ορμόνης (ADH). Είναι πιο συχνό στο μικροκυτταρικό καρκίνο (20%). Εκδηλώνεται με υπονατριάμια, νατριούρηση, νευρολογικές διαταραχές. Ο GFR είναι αυξημένος ενώ η BUN είναι τυπικά κάτω από 20 mg/dl. Τιμές της BUN κάτω από 10 mg/dl πρέπει να θέτουν υπόνοια του συνδρόμου.
- Υπερασβεστιαμία: Οφείλεται στην έκτοπη παραγωγή παραθυρμόνης (PTH) και απαντάται κυρίως στο επιδερμοειδές καρκίνωμα (15%). Πρέπει να σημειωθεί ότι στο 50% των περιπτώσεων δεν ανιχνεύεται PTH (και δεν υπάρχει οστική μετάσταση). Σ' αυτούς τους ασθενείς πιστεύεται ότι μεσολαβεί μια άλλη ουσία, πιθανώς προσταγλανδίνη, που έχει δράση παρόμοια της PTH ή της vit D. Η υπερασβεστιαμία προσβάλλει τους νεφρούς, το γαστρεντερικό, το νευρικό σύστημα και προκαλεί καρδιακές αρρυθμίες.
- γυναικομαστία, λόγω έκτοπης παραγωγής χοριακής γοναδοτροπίνης (HCG), από μεγαλοκυτταρικά καρκινώματα κυρίως.
- Σπάνια, στον καρκίνο του πνεύμονα παράγονται: ινσουλίνη, γλυκαγόνη, αγγειοδραστικό εντερικό πολυπεπίδιο (πλακώδες) αμυλάση (αδενοκαρκίνωμα), ρενίνης (αδενοκαρκίνωμα), καλσιτονίνη, προλακτίνη, σεροτονίνη, μελανοτρόπος ορμόνη (MSH), αυξητική ορμόνη.

ε) Άλλα παρανεοπλασματικά σύνδρομα

- Υπερτροφική πνευμονική οστεοαρθροπάθεια (Σύνδρομο Pierre–Marie). Απαντάται στο μη μικροκυτταρικό καρκίνο (15%). Εκδηλώνεται ως πληκτροδακτυλίες, αρθραλγίες και οίδημα των αρθρώσεων. Ο πόνος και η διόγκωση των μακρών οστών οφείλονται σε περιοστίτιδα.
- Μη μεταστατικές νευρομυοπαθητικές διαταραχές
 - Ο καρκίνος του πνεύμονα προσβάλλει τόσο το κεντρικό όσο και το περιφερικό νευρικό σύστημα. Η προσβολή του κεντρικού νευρικού συστήματος συνίσταται την καταστροφή νευρώσεων και σε φλεγμονή. Κλινικώς έχουμε εκδηλώσεις εγκεφαλίτιδας, εκφύλισης της παρεγκεφαλίδας, νεκρωτικής μυελοπάθειας, νότου του κινητικού νευρών (υποξεία καρκινωματώδης πολυομυελίτις) και εκφύλισης των



νευρώνων των νωτιαίων γαγγλίων). Η προσβολή των περιφερικών νεύρων εκδηλώνεται ως αισθητική ή κινητική νευροπάθεια.

– Μυοσίτιδα (πολυμυσίτις ή δερματομυοσίτις)

– Σύνδρομο Lambert–Eaton: Απαντάται στο μικροκυτταρικό καρκίνο. Οι ασθενείς εμφανίζουν διαταραχές παρόμοιες με τη μυασθένια gravis. Όμως βολβική ή οφθαλμική συμμετοχή είναι σπάνια, τα εν τω βάθει τενόντια αντανακλαστικά είναι μειωμένα ή λείπουν, οι εγγύς μύες των άκρων είναι αδύναμοι στην έναρξη της σύσπασης αλλά μπορεί να φθάσουν φυσιολογική ισχύ μετά από επαναλαμβανόμενη ή επίμονη προσπάθεια και υπάρχει φτωχή απόκριση στη νεοστιγμίνη. Η διάγνωση γίνεται ηλεκτρομυογραφικά. Η απόκριση στη γουανιδίνη υποδεικνύει πρόβλημα στην απελευθέρωση της ακετυλοχολίνης.

• Η μελαχρωματική ακάνθωση και η δερματομυοσίτιδα αποτελούν παρανεοπλασματικές δερματοπάθειες.

στ) Κλινικά σημεία που υποδηλώνουν μετάσταση.

α. Νευρολογικές: Διαταραχές στη βάδιση, μονοπάρεση ή παραθάρεση ή αισθητικές διαταραχές (διήθηση νωτιαίου μυελού ή μαλακών μορίων και νεύρων), διαταραχές στην όραση (διήθηση κρανιακών νεύρων), επιληπτική κρίση, κώμα.

β. Ηπατικές: Ίκτερος, ηπαταλγίες

γ. Αναιμία λόγω διήθησης μυελού των οστών (μπορεί να είναι και φλεγμονώδης)

δ. Οστικές: Σκελετικό άλγος συνεχές και επίμονο παρά τη ληφθείσα αγωγή.

ζ) Κλινική εξέταση

Τα ευρήματα είναι μη ειδικά. Μπορεί να είναι μερικά από αυτά παρόντα, όλα ή να απουσιάζουν εντελώς. Έτσι, είναι πιθανό να υπάρχει αναπνευστική σιγή ή απλή ασυμμετρία, ήχοι μη μουσικοί ή και μουσικοί, πλευριτική συνδρομή, ταχυκαρδία, κυάνωση, ηπατομεγαλία, οιδήματα, ψηλαφητοί περιφερικοί λεμφαδένες, νευρολογικά σημεία.

• Ακτινογραφία θώρακος

Στο 10% των περιπτώσεων η ανακάλυψη του όγκου είναι τυχαίο εύρημα. Ο ασθενής είναι ασυμπτωματικός και κάνει ακτινογραφία θώρακος για άλλο λόγο.



Η απλή ακτινογραφία θώρακος αποτελεί την πρώτη εξέταση για τη διάγνωση του καρκίνου του πνεύμονα. Η προσθιο-οπίσθια και προφίλ μπορεί να δείξει:

α) Τον όγκο: Αν είναι μονήρης ή πολλαπλοί, την τοπογραφία του, το μέγεθός του. Δεν υπάρχουν διαγνωστικές ακτινολογικές εικόνες για τους διάφορους ιστολογικούς τύπους. Οπωσδήποτε όμως το αδenoκαρκίνωμα και το αδιαφοροποίητο μεγάλο κυτταρικό εμφανίζονται συχνά ως περιφερεικές μάζες. Πυλαία ή παραπυλαία διήθηση με ή χωρίς στοιχεία αποφρακτικής πνευμονίτιδας χαρακτηρίζουν τον ακανθοκυτταρικό και τον μικροκυτταρικό καρκίνο.

β) Την παρουσία σπηλαίου: Παρατηρείται στο 15% των περιπτώσεων και οφείλεται σε κεντρική νέκρωση (90%) ή σε ανάπτυξη του νεοπλάσματος επί σπηλαίου φυματίωσης ή αποστήματος (10%). Το 60% των σπηλαιοποιημένων όγκων εντοπίζονται στους άνω λοβούς.

γ) Παρεγχυματικές βλάβες: Λόγω της κεντρικότερης απόφραξης μπορούμε να δούμε πύκνωση ανομοιογενή ή και ατελεκτασία. Ο βρογχοκυψελιδικός καρκίνος δίνει την εικόνα διάχυτων βρογχοπνευμονικών σκιάσεων.

δ) Προσβολή του υπεζοκότα και του περικαρδίου: πλευριτική συλλογή, πνευμονοθώρακας, περικαρδίτιδα.

ε) Επέκτασης στο μεσοθωράκιο: Μπορούμε να δούμε: i) διεύρυνση του μεσοθωράκιου που οφείλεται σε διογκωμένους λεμφαδένες, ii) άνωση του διαφράγματος που οφείλεται σε διήθηση του φρενικού. Στο 18% των περιπτώσεων όμως, η απλή ακτινογραφία θώρακος είναι φυσιολογική [13],[14],[15].

• Υπολογιστική τομογραφία θώρακος

Είναι απαραίτητη στο 100% των περιπτώσεων. Επιτυγχάνεται διαφορική διάγνωση από άλλες πνευμονικές παθήσεις. Επιδεικνύει την τοποθεσία του όγκου και τη σχέση του με τα παρακείμενα όργανα και το μεσοθωράκιο (σταδιοποίηση), οπότε καθοδηγείται η θεραπεία και η παρακολούθηση. Η CT θώρακος είναι μια τεχνική σχετικά χαμηλού κόστους που εντοπίζει τους περιφερικούς όγκους που δεν είναι ορατοί στη βρογχοσκόπηση και καθοδηγεί τη διατοιχωματική βιοψία με λεπτή βελόνη (FNA) για κυτταρολογική εξέταση του όγκου. Μειονεκτεί στο ότι υποεκτιμά τους λεμφαδένες ή δεν απεικονίζει ικανοποιητικά τη διήθηση των μεγάλων αγγείων, του υπεζοκότα και του μεσοθωράκιου [13],[14],[15].

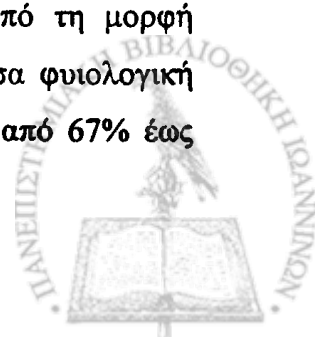


• Βρογχοσκόπηση

Είναι απαραίτητη σε όλους τους ασθενείς με υπόνοια καρκίνου του πνεύμονα. Οι ενδείξεις της περιλαμβάνουν ανεξήγητο βήχα, αιμόπτυση, εντοπισμένο wheezing, βρογχική απόφραξη, ατελεκτασία, μη φυσιολογική ακτινογραφία θώρακος ή κυτταρολογική πτυέλων, διαφραγματική ή παράλυση φωνητικής χορδής και διάχυτη παρεγχυματική νόσο για διαβρογχική βιοψία. Θεραπευτικά μπορεί να χρησιμοποιηθεί για αφαίρεση ξένων σωμάτων και παχύρευστων εκκρίσεων. Με τη βρογχοσκόπηση είναι δυνατή η άμεση οπτική αντίληψη της ενδοβρογχικής βλάβης και επισημαίνεται η τοπογραφία και η έκταση του όγκου στο βρογχικό δέντρο. Το νεόπλασμα μπορεί να έχει τη μορφή ανθοκραμβοειδούς μάζας που προβάλλει μέσα στο βρογχικό αυλό, έμμισχης ή άμισχης (ακανθοκυτταρικό Ca), υποβλεννογόνιας διήθησης με πάχυνση του βλεννογόνου, συγκεντρικής στένωσης του αυλού ή πίεσης εκ των έξω.

Η διαγνωστική της ευαισθησία κυμαίνεται μεταξύ 60%–90% και εξαρτάται από το βρογχοσκόπιο, την εντόπιση της βλάβης και το μέγεθός της. Κατά τη βρογχοσκόπηση λαμβάνονται βιοψίες για ιστολογική διάγνωση (ευαισθησία 60–90%). Ακόμη λαμβάνεται βρογχικό έκπλυμα, το οποίο θέτει κυτταρολογική διάγνωση στο 70% των κεντρικών όγκων και στο 20% των περιφερικών. Τέλος με το brushing (βούρτσα) γίνεται κυτταρολογική διάγνωση στο 80% των κεντρικών και στο 30% των περιφερικών όγκων. Οι επιπλοκές της μεθόδου είναι ελάχιστες [13],[14],[15].

Νέες εξελίξεις στον τομέα της βρογχοσκόπησης αποτελούν η βρογχοσκόπηση φθορισμού και η χρήση των υπερήχων [16],[17]. Η μέθοδος αυτοφθορισμού βασίζεται στην ικανότητα ορισμένων κυτταρικών στοιχείων του υποβλεννογόνιου χιτώνα να προκαλούν εκπομπή φθορίζοντος φωτός, ανάλογα με το βαθμό ατυπίας των κυττάρων. Έτσι η πάχυνση του επιθηλίου ή η δυσπλασία ή η κακοήθεια, προκαλούν ελάττωση της έντασης της εκπομπής της φθορίζουσας ακτινοβολίας. Η ανάπτυξη του βρογχοσκοπίου LIFE (lung imaging fluorescence endoscope) έχει ως στόχο αυτή ακριβώς την πρόωμη ανίχνευση του πνευμονικού καρκίνου σε θέση in situ, ανάλογα με το χρώμα που εκπέμπει η εν λόγω περιοχή. Το σύστημα αυτό χρησιμοποιεί πηγή φωτός laser ηλίου-καδμίου. Άμεση όραση δια του βρογχοσκοπίου είναι αδύνατη. Στην οθόνη, η απεικόνιση της κακοήθειας είναι υπό τη μορφή περιοχής με έντονη ερυθρή και καφεοειδή χροιά, ενώ η περιβάλλουσα φυσιολογική περιοχή, έχει πράσινη χροιά. Η ευαισθησία της μεθόδου κυμαίνεται από 67% έως



84% ενώ η ειδικότητα κυμαίνεται από 70% έως 84%. Τα μειονεκτήματα της μεθόδου είναι ότι είναι τεχνικά πολυσύνθετη, η αντίθεση στη απεικόνιση της φυσιολογικής από την παθολογική περιοχή δεν είναι σαφής και το κόστος είναι αρκετά υψηλό. Η ομάδα-στόχος της φθορίζουσας βρογχοσκόπησης μπορεί να είναι ασθενείς υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη ή υποτροπή καρκίνου του πνεύμονα.

Η ενδοσκοπική μέθοδος των υπερήχων βασίζεται στη δυνατότητα των υπερήχων να μπορούν να διεισδύουν στις εν τω βάθει στιβάδες των ιστών οι οποίοι με την ενδοσκόπηση φαίνεται ότι παρουσιάζουν καρκινωμάτωση εξαλλαγή και να αποκαλύπτουν το βάθος της διήθησης ώστε να αποφεύγεται μια άσκοπη θωρακοτομή όταν η διήθηση του όγκου είναι πολύ εκτεταμένη. Επίσης μπορεί να κατευθύνει τη λήψη βιοψιών από περιοχές λεμφαδένων οι οποίες εμφανίζονται πιθανώς διηθημένες από τον όγκο. Έτσι οι ενδείξεις ενδοβρογχικής υπερηχογραφίας είναι:

- | | |
|------------------------------------------------------|---------------------|
| i) Πρώιμο ενδοβρογχικό καρκίνωμα | Ενδοαυλική επέκταση |
| | Βάθος διείσδυσης |
| ii) Διήθηση σχηματισμών του μεσοθωρακίου | Τραχεία, οισοφάγος |
| | Πνευμονική αρτηρία |
| | Αορτή, κοίλη φλέβα |
| iii) Ενδοβρογχική βιοψία καθοδηγούμενη από υπερήχους | Όγκοι μεσοθωρακίου |
| | Σταδιοποίηση N |

• Εξέταση πτυέλων

Σε ασθενείς με μάζα και κακή γενική ή λειτουργική κατάσταση μπορεί να γίνει κυτταρολογική εξέταση των πτυέλων, τα οποία συλλέγονται συνεχώς για 3–5 ημέρες. Η εξέταση έχει ευαισθησία 14% για τους περιφερικούς όγκους, 30% για τους κεντρικούς και 60% μετά από βρογχοσκόπηση, ενώ η ειδικότητά της είναι πολύ καλή (ψευδώς θετικό αποτέλεσμα: 0,1%) [13].

• Βιοψία διατοιγωματική με λεπτή βελόνη (FNA)

Γίνεται υπό CT σε περιφερικές βλάβες απροσπέλαστες στο βρογχοσκόπιο. Έχει ευαισθησία 80–90% και ειδικότητα 98%. Υπάρχει κίνδυνος πνευμοθώρακα (15%) ή και αιμορραγίας (5%) [14].



• **Μαγνητική τομογραφία**

Δεν έχει ιδιαίτερη θέση στη μελέτη του αναπνευστικού συστήματος λόγω κακής ποιότητας της εικόνας κυρίως εξαιτίας της καρδιακής και αναπνευστικής κίνησης καθώς και λόγω της εξαιρετικά χαμηλής πυκνότητας πρωτονίων στο φυσιολογικό πνεύμονα. Υπάρχουν λίγες ειδικές περιπτώσεις που η μαγνητική τομογραφία παρέχει πρόσθετες πληροφορίες σε σχέση με την υπολογιστική τομογραφία. Αυτές περιλαμβάνουν την ανίχνευση διήθησης στο μεσοθωράκιο ή το θωρακικό τοίχωμα από τον όγκο, την ανίχνευση όγκων στο οπίσθιο και άνω μεσοθωράκιο και τη διάκριση μεταξύ συμπαγών και αγγειακών μαζών στις πύλες [14].

• **Μεσοθωρακοσκόπηση**

Ελέγχει τη διήθηση του μεσοθωρακίου από τον όγκο. Γίνεται υπό γενική αναισθησία, ενώ το όργανο εισάγεται έμπροσθεν της τραχείας και όπισθεν των μεγάλων αγγείων επιτρέποντας τη βιοψία των παρατραχειακών ανώτερων και των κατώτερων τραχειοβρογχικών (υπογλωττιδικών) λεμφαδένων και στις δύο πλευρές του μεσοθωρακίου. Έχειδειχθεί ότι αυξάνει το στάδιο στο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, αποκαλύπτοντας μεταστάσεις στους μεσοθωρακικούς λεμφαδένες σε ασθενείς που διαφορετικά θεωρούνταν υποψήφιοι για επέμβαση. Όμως δε μπορεί να αξιολογήσει νεοπλασμάτα του αριστερού άνω λοβού και της αριστερής πύλης, διότι δίνουν μεταστάσεις στους πρόσθιους μεσοθωρακικούς και υπαορτικούς λεμφαδένες, που είναι απροσπέλαστοι στο μεσοθωρακοσκόπο, οπότε απαιτείται πρόσθια παραστερνική μεσοθωρακοτομή [15].

• **Βιντεοθωρακοσκόπηση (VATS)**

Η βιντεοθωρακοσκόπηση (Video-Assisted Thoracic Surgery, VATS) είναι διαδικασία που διενεργείται από θωρακοχειρουργούς υπό γενική αναισθησία. Ο ασθενής διασωληνώνεται με διπλού αυλού ενδοτραχειακό σωλήνα που επιτρέπει αερισμό του ενός πνεύμονα και δημιουργία επλεκτικού πνευμοθώρακα στον πάσχοντα πνεύμονα. Στον καρκίνο του πνεύμονα έχει θέση στη σταδιοποίηση της νόσου (εκτίμηση του κάτω και οπίσθιου μεσοθωρακίου που δεν είναι προσπελάσιμα με μεσοθωρακοσκόπηση, βιοψία υπεζωκότα, βιοψία αδιευκρίνιστου πνευμονικού όζου).



• **Ανοιχτή βιοψία**

Στο 10% των ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα που η διάγνωση δεν κατέστη δυνατή με άλλο τρόπο, γίνεται ανοιχτή βιοψία με ταυτόχρονη σταδιοποίηση και εξαίρεση του όγκου και λεμφαδένων, αν αυτό είναι δυνατόν. Οι νέες ενδοσκοπικές τεχνικές με τη χρήση του φθορισμού και των υπερήχων αναμένεται να ελαχιστοποιήσουν αυτό το ποσοστό [15].

• **Τεχνικές που ελέγχουν την έκταση της νόσου.**

- CT εγκεφάλου: 10% των ασθενών έχουν εξαρχής μετάσταση στον εγκέφαλο
- CT άνω κοιλίας: έλεγχος ήπατος, επινεφριδίων, νεφρών
- Υπέρηχος ήπατος: (15% των ασθενών με μη μικροκυτταρικό και 35% με μικροκυτταρικό έχουν ηπατική μετάσταση)
- Σπινθηρογράφημα οστών: (6% με μεταστάσεις)
- Μυελόγραμμα ή και οστική βιοψία: Σε υποψία διήθησης και συστηματικά στο μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (23% με διήθηση)
- Βιοψία περιφερικών λεμφαδένων [14].

• **Μεταστατική διασπορά**

Η μεταστατική διασπορά αποτελεί τον κύριο μηχανισμό θανάτου στους ογκολογικούς ασθενείς. Ο καρκίνος του πνεύμονα εξαπλούται με:

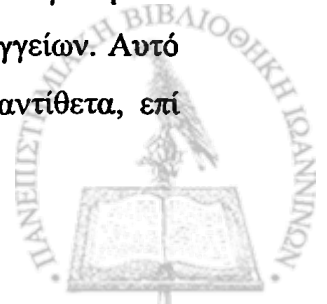
α) *Τοπική διασπορά* κατά συνέχεια ιστού i) στο παρακείμενο παρέγχυμα ii) περιβρογχικά iii) επέκταση σε υπεζωκότα και μεσοθωράκιο (εύρημα προχωρημένης νόσου).

β) *Λεμφική διασπορά*: Την πρώτη θέση μεταστάσεων αποτελούν οι πυλαίοι λεμφαδένες. Στη συνέχεια προσβάλλονται οι παρατραχειακοί και οι αδένες του μεσοθωρακίου. Άλλο, όχι σπάνιο φαινόμενο, είναι η καρκινωματώδης λεμφαγγειακή διασπορά.

γ) *Διασπορά διαμέσου του περισπλάχνιου πετάλου* του υπεζωκότα με δημιουργία πλευριτικού εξιδρώματος.

δ) *Αιματογενής διασπορά*

Ιδιαίτερης σημασίας προγνωστικό ιστολογικό σημείο είναι η ανεύρεση στο πνευμονικό εγχειρητικό παρασκεύασμα νεοπλασματική διήθησης των αγγείων. Αυτό συνήθως σημαίνει πενταετή επιβίωση όχι μεγαλύτερη από 6%, ενώ αντίθετα, επί



απουσίας αγγειακής διήθησης, ξεπερνά το 70%. Συνηθέστερα οι απομακρυσμένες μεταστάσεις δίνονται στο ήπαρ, τον εγκέφαλο, τα οστά, τα επινεφρίδια και τους νεφρούς [13].

• Σταδιοποίηση [13],[14],[15]

- Μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα

Διακρίνεται σε: i) Διάχυτο 80%

ii) Εντοπισμένο 20%

Η πενταετής επιβίωση είναι μηδενική και στις δύο περιπτώσεις. Για το διάχυτο τύπο έχουμε: 5% τριετή επιβίωση. Για τον εντοπισμένο τύπο έχουμε: 25% τριετή επιβίωση.

• Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα

Η σταδιοποίηση γίνεται με βάση το σύστημα TNM (T: tumor, N: node, M: metastasis).

T: Πρωτοπαθής νεοπλασία

To: Απουσία πρωτοπαθούς βλάβης

Tx: Θετική κυτταρολογική εξέταση των βρογχοπνευμονικών εκκρίσεων, μη ορατή βλάβη σε ακτινολογικό έλεγχο και βρογχοσκόπηση.

Tis: In situ καρκίνωμα

T1: Όγκος ≤ 3 cm

T2: Όγκος ≥ 3 cm, ή διήθηση του σπλαχνικού υπεζωκότα ή συνοδό ατελεκτασία λιγότερο από ένα πνεύμονα. Η ενδοβρογχική βλάβη βρίσκεται σε απόσταση > 2 cm από την κύρια τρόπιδα.

T3: Όγκος κάθε μεγέθους που επεκτείνεται στο θωρακικό τοίχωμα, στο διάφραγμα, στον υπεζωκότα του μεσαυλίου ή στο περικάρδιο χωρίς να προσβάλλει την καρδιά, την τραχεία και τα μεγάλα αγγεία. Επίσης κάθε όγκος που διηθεί τον κύριο βρόγχο σε απόσταση < 2 cm από την τρόπιδα.

T4: Όγκος κάθε μεγέθους που διηθεί, το μεσοθωράκιο ή την καρδιά, τα μεγάλα αγγεία την τρόπιδα, τον οισοφάγο, την τραχεία, τη σπονδυλική στήλη, το



θωρακικό τοίχωμα χωρίς δυνατότητα αφαίρεσης, ή συνοδεύεται από κακοήθη υπεζωκοτική ή περικαρδιακή συλλογή. Πολλαπλοί όζοι στον ίδιο λοβό.

N: Προσβολή λεμφαδένων

N0: Απουσία διήθησης λεμφαδένων

N1: Διήθηση σύστοιχων περιβρογχικών ή πυλαίων λεμφαδένων.

N2: Διήθηση συστοίχων λεμφαδένων μεσοθωρακίου, παρατραχειακών, υποτροπιδικών.

N3: Διήθηση ετερόπλευρων λεμφαδένων μεσοθωρακίου, ή πυλαίων. Μεταστάσεις στους σύστοιχους ή ετερόπλευρους σκαληνούς ή υπερκλείδιους λεμφαδένες.

M Απομακρυσμένες μεταστάσεις

M0: Απουσία μεταστάσεων

M1: Παρουσία μεταστάσεων συμπεριλαμβανομένων και όλων πέρα του λοβού της κυρίως βλάβης.

• Στάδια

Πίνακας 3

| | | | |
|-------------------------|--------|----------|----|
| Κρυφό νεόπλασμα | Tx | N0 | M0 |
| Στάδιο 0 | Tis | N0 | M0 |
| Στάδιο I _A | T1 | N0 | M0 |
| Στάδιο I _B | T2 | N0 | M0 |
| Στάδιο II _A | T1 | N1 | M0 |
| Στάδιο II _B | T2 | N1 | M0 |
| | T3 | N0 | M0 |
| Στάδιο III _A | T1-T2 | N2 | M0 |
| | T3 | N1-N2 | M0 |
| Στάδιο III _B | T4 | N0-N1-N2 | M0 |
| | κάθε T | N3 | M0 |
| Στάδιο IV | κάθε T | κάθε N | M1 |



• **Θεραπευτική αντιμετώπιση[13],[14],[15]**

Η θεραπευτική αγωγή που θα ακολουθηθεί εξαρτάται από:

- τον ιστολογικό τύπου του όγκου
- το στάδιο
- την κλινική κατάσταση του ασθενούς

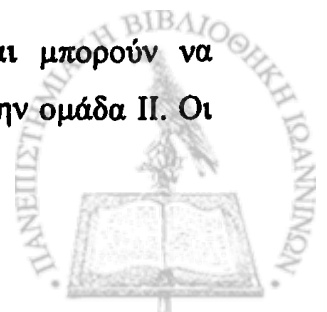
Τα όπλα που διαθέτουμε είναι η χειρουργική επέμβαση, η χημειοθεραπεία και η ακτινοθεραπεία. Πριν ληφθεί οποιαδήποτε απόφαση για επέμβαση θα πρέπει να γίνει εκτίμηση της καρδιοαναπνευστικής λειτουργίας και της γενικής κατάστασης του ασθενούς:

(α) Εκτίμηση καρδιοαναπνευστικής λειτουργίας

Πίνακας 4

| | Ομάδα I (μικρού κινδύνου) | Ομάδα II (μεγάλου κινδύνου) | Ομάδα III (σχετικού κινδύνου) |
|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| καρδιακή λειτουργία | φυσιολογική καρδιακή λειτουργία, αρτηριακή πίεση & ΗΚΓ | βαριά καρδιακή ανεπάρκεια, κοιλιακές αρρυθμίες, κακοήθης υπέρταση (αθεράπτευτη) πρόσφατο έμφρακτο μυοκαρδίου | στεφανιαία νόσος, αρρυθμίες, υπέρταση, μικρό κλάσμα εξώθησης |
| αναπνευστική λειτουργία | φυσιολογική σπιρομέτρηση (FEV ₁ > 70% της προβλεπόμενης) αέρια αίματος | μόνιμη αύξηση της PaCO ₂ > 45 mmHg, FEV ₁ < 35% της προβλεπόμενης, πνευμονική υπέρταση | υποξυγοναιμία με φυσιολογική PaCO ₂ , FEV ₁ 35-70% της προβλεπόμενης τιμής. |

Ασθενείς της ομάδας I έχουν μικρούς κινδύνους επιπλοκών και μπορούν να υποβληθούν και σε πνευμονεκτομή. Η εγχείρηση αντενδείκνυται στην ομάδα II. Οι



ασθενείς της III ομάδας είναι δυνατόν να χειρουργηθούν, ύστερα από κατάλληλη θεραπεία της πάθησής τους.

Όταν υπάρχει έκπτωση της πνευμονικής λειτουργίας είναι απαραίτητη η εκτίμηση των επιπτώσεων της εγχείρησης στην αναπνευστική λειτουργία. Έτσι σε πνευμονεκτομή, υπολογίζεται η μετεγχειρητική FEV1 με σπινθηρογράφημα αιμάτωσης:

$$\text{μετεγχειρητική FEV1} = \text{προεγχειρητική FEV1} \times \text{ποσοστό αιμάτωσης του υπολειπόμενου πνεύμονα}$$

(β) Εκτίμηση της γενικής κατάστασης του ασθενούς

- Ο δείκτης Karnofsky αποτελεί εκτίμηση της δραστηριότητας του ασθενούς.

Πίνακας 5

| Δραστηριότητα | Δείκτης Karnofsky (%) |
|-------------------|----------------------------------------------------------|
| Φυσιολογική | 100 Ασυμπτωματικός |
| | 90 Ελάχιστα συμπτώματα |
| | 80 Μικρός περιορισμός |
| Αδυναμία εργασίας | 70 Πλήρης αυτονομία προσωπικών αναγκών |
| | 60 Περιστασιακή βοήθεια |
| | 50 Βοήθεια σημαντική, ασθενής κλινήρης ≤ 50%, του χρόνου |
| Πλήρης εξάρτηση | 40 Ασθενής κλινήρης ≥ 50% του χρόνου αλλά < 100% |
| | 30 Συχνές, πολλαπλές νοσηλείες |
| | 20 Ασθενείς 100% κλινήρης |
| | 10 Προθανάτιος κατάσταση |

Χειρουργική εξαίρεση

Έχει θέση κυρίως στο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα. Εκτελείται πλάγια θωρακοτομή ή στερνοτομή και ακολουθεί ανάλογα με την περίπτωση:



Βρογχοτομή, λοβεκτομή, πνευμονεκτομή, χειρουργική εξαίρεση λεμφαδένων. Σε περίπτωση διήθησης τους μπορεί να γίνει και χειρουργική εξαίρεση περικαρδίου, τμήματος του διαφράγματος ή του θωρακικού τοιχώματος με συνοδό πλαστική αποκατάσταση.

Ενδείξεις:

- Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα στα στάδια: I, II, IIIa.

Αντενδείξεις:

- Μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα.
- Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα σταδίου III_B και IV.
- Κακή γενική κατάσταση του ασθενούς (δείκτης Karnofsky \leq 60%)
- Ανεπαρκή FEV₁ (FEV₁ < 0,8l/sec).
- Διαταραχές αερισμού – αιμάτωσης του υγιούς πνεύμονα.
- Δυστυχώς όμως μόνο το 20% των ασθενών έχουν εντοπισμένη νόσο κατά τη στιγμή της διάγνωσης. Και από αυτή την ευνοϊκή κατηγορία, όμως, η πενταετής επιβίωση είναι μόνο 30%.

Χημειοθεραπεία

Χορηγείται ενδοφλέβια ή από του στόματος. Φάρμακα που χρησιμοποιούνται είναι: Βινορελμπίνη, πλατίνες, βεπεσιδία, ιφωσφαμίδη, ανθρακυκλίνες. Τα νέα φάρμακα που έχουμε στη διάθεσή μας είναι: η ταξόλη, ταξοτεέρη, CPT-II, γεμισιταμπίνη. Συνήθως γίνεται συνδυασμός δύο-τριών φαρμάκων, για βελτίωση της απάντησης.

Ενδείξεις:

- Μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα: Η συνδυασμένη χημειοθεραπεία αποτελεί τη θεραπεία εκλογής για τον μικροκυτταρικό καρκίνο διότι είναι εξαιρετικά χημειοευαίσθητος (90% αντικειμενική απόκριση).

- Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα:

Δυστυχώς είναι πολύ λίγο χημειοευαίσθητος. Η ευαισθησία ποικίλει ανάλογα με τον ιστολογικό τύπο, με λιγότερο χημειοευαίσθητο το αδenoκαρκίνωμα (5%). Έτσι, φαίνεται ότι σε εκτεταμένο μη μικροκυτταρικό καρκίνο, η χημειοθεραπεία, δε φαίνεται να ωφελεί ιδιαίτερα τους ασθενείς. Οι ασθενείς θα πρέπει να επιλέγονται με προσοχή, ανάλογα με τη γενική τους κατάσταση, έχοντας υπόψη την αρχή της “μη βλάβης” σε κάθε περίπτωση επιθετικής χημειοθεραπείας. Η χημειοθεραπεία έχει θέση στο μη μικροκυτταρικό καρκίνο σαν:



- ◆ μετεγχειρητική αγωγή στο στάδιο II και III_α.
- ◆ προεγχειρητική αγωγή στο στάδιο III_α και III_β.
- ◆ όσον αφορά ο στάδιο IV: εξαρτάται από τον ιστολογικό τύπο, τη γενική κατάσταση του ασθενούς, την κρίση του γιατρού και τη ζήτηση από τον ασθενή και το περιβάλλον.

Ακτινοθεραπεία

- Μη μικροκυτταρικό καρκίνος του πνεύμονα:

Η ακτινοθεραπεία αποτελεί θεραπεία εκλογής σε ασθενείς με ανεγχείρητο μη μικροκυτταρικό του πνεύμονα. Το αποτέλεσμα εξαρτάται από τη χορηγούμενη δόση. Όταν η δόση είναι 5600–6400 rad, τοπικός έλεγχος επιτυγχάνεται σε 76% των περιπτώσεων. Ο τοπικός έλεγχος κατεβαίνει στο 29% για 4000-4900 rad. Καλύτερο τοπικό έλεγχο για ίση δόση έχουν κατά σειρά: το επιδερμοειδές, το αδενοκαρκίνωμα, το μεγαλοκυτταρικό καρκίνωμα.

Μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί μετεγχειρητικά σε N₂ νόσο (4600 rad).

Έχει απόλυτη ένδειξη προεγχειρητικά σε όγκο Pancoast.

- Μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα

Είναι ιδιαίτερα ακτινοευαίσθητος. Στο 80% των περιπτώσεων επιτυγχάνεται τοπικός έλεγχος με 4500–5000 rad στο κλασσικό σχήμα. Επειδή είναι πολύ συχνές οι εγκεφαλικές μεταστάσεις, σε ασθενείς με πλήρη απόκριση στη θεραπεία, εφαρμόζεται προφυλακτικά ακτινοβολία κρανίου.

- Παρηγορητική αγωγή: σε εγκεφαλικές μεταστάσεις (3000 rad), συμπίεση νωτιαίου μυελού, οστεολυτικές βλάβες, συμπτωματικές τοπικές βλάβες (παράλυση νεύρων, απόφραξη αεραγωγών, αιμόπτυση).

Σχήματα συνεδριών που χρησιμοποιούνται:

| | |
|-----------------------------------|-----------------------------------------|
| Κλασσικό 180–200 rad, | 1 φορά/ημέρα, 5/ημ/εβδομ., 5–7 εβδ. |
| Hypofractionated: 200<rad<800, | 1 φορά/ημέρα, 1ημ/εβδομ., ποικίλει |
| Hyperfractionated: 100 – 150 rad, | 2-3 φορές/ημέρα, 5ημ/εβδομ., 5–7 εβδομ. |
| Accelerated: 180 – 200 rad, | 2–3 φορές/ημέρα, 7 ημ/εβδομ. < 4 εβδομ. |

Συνήθεις παρενέργειες:

Μετακτινική πνευμονία και ίνωση.



Περικαρδίτιδα (10%), μυοκαρδίτιδα 1%)

Οξεία οισοφαγίτιδα (40%), πρώιμη και αναστρέψιμη

Μετακτινική μυελίτιδα.

Παρηγορητική αγωγή

Έχει θέση σε ασθενείς σταδίου IV στο μη μικροκυτταρικό καρκίνο και σε ασθενείς με δείκτη Karnofsky $\leq 40\%$. Χρησιμοποιούνται ήπια ακτινοθεραπευτικά ή χημειοθεραπευτικά σχήματα και υποστήριξη με αναλγητικά, κορτικοειδή, αγγολυτικά.

Επεμβατική ενδοαυλική διάνοιξη

Σε ορισμένες περιπτώσεις ενδοαυλικής απόφραξης που δεν είναι δυνατή η χειρουργική αφαίρεση, γίνεται διάνοιξη με: laser, κρυοθεραπεία, φωτοθεραπεία ή προσθήκες.

Έτσι συνοψίζοντας:

Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα

(i) Στάδιο I

Χειρουργική επέμβαση: βρογχοτομή, λοβεκτομή.

Δεν προσφέρει τίποτα περισσότερο η μετεγχειρητική χημειοθεραπεία ή η ακτινοθεραπεία.

Πρόγνωση: 5ετής επιβίωση 60%

(ii) Στάδιο II

Χειρουργική επέμβαση: Λοβεκτομή, Πνευμονεκτομή.

Συν: Ακτινοθεραπεία, μόνη ή σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία.

Πρόγνωση: 5ετής επιβίωση 40–50%.

(iii) Στάδιο IIIa

Χειρουργική εξαίρεση: Πνευμονεκτομή.

Συν: αντικοθεραπεία, μόνη ή σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία.

Πρόγνωση: 5ετής επιβίωση 15–20%.



(iv) Στάδιο IIIβ

Ανεγχείρητος

Εφαρμόζεται ακτινοθεραπεία, μόνη ή σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία. Μπορεί να χρειασθεί ενδοαυλική διάνοιξη.

Πρόγνωση: 2ετής επιβίωση 5%.

(v) Στάδιο IV

Ακτινοθεραπεία σε συμπτωματικές περιοχές, χημειοθεραπεία ή υποστηρικτική αγωγή ή τίποτα. Η αγωγή εξαρτάται από τον ιστολογικό τύπο, το δείκτη Karnofsky, την ποιότητα ζωής, την επιθυμία του περιβάλλοντος και του ασθενούς.

Μέση επιβίωση; 6 μήνες.

Μικροκυτταρικός καρκίνος

Εντοπισμένος: συνδυασμένη χημειοθεραπεία + ακτινοθεραπεία θώρακα.

Διάχυτος: Συνδυασμένη χημειοθεραπεία.

Σε ασθενείς με πλήρη ανταπόκριση: προφυλακτική ακτινοθεραπεία κρανίου.

Ασθενείς με άσχημη κατάσταση: χαμηλή δόση χημειοθεραπείας, παρηγορική ακτινοθεραπεία.

Πρόγνωση: εντοπισμένος: 25% 3ετής επιβίωση

διάχυτος: 3% 3ετής επιβίωση

• Πρόληψη [18],[19]

Όσον αφορά την πρόληψη διάγνωση, μεγάλες μελέτες screening του πληθυσμού με ακτινογραφία θώρακος και κυτταρολογική πτυέλων έδειξαν:

1. ίδιο επιπολασμό του καρκίνου του πνεύμονα με την ομάδα μάρτυρα.
2. διάγνωση του καρκίνου του πνεύμονα σε πρώιμο στάδιο, οπότε θεωρητικά, επιτυχέστερη θεραπεία.
3. όμως, δεν παρατηρήθηκε βελτίωση της πενταετούς επιβίωσης

Τελευταία, η χαμηλής δόσης ελικοειδής αξονική τομογραφία θώρακος προσελκύει το ενδιαφέρον των ερευνητών ως μέσο προσυμπτωματικού ελέγχου για τον βρογχογενή καρκίνο. Βρέθηκε ότι αυξάνει στο 4πλάσιο την ανακάλυψη κακοήθειας και στο 6πλάσιο την ανακάλυψη καρκίνου σταδίου I. Οι ερευνητές



υποστηρίζουν ότι ο έλεγχος με την ελικοειδή αξονική τομογραφία δεν έχει σημαντικά μεγαλύτερο κόστος και ότι η δόση της ακτινοβολίας δεν είναι σημαντικά μεγαλύτερη σε σχέση με την ακτινογραφία θώρακος.

Τέλος, οι νεότερες τεχνικές που καθιερώνονται στη βρογχοσκόπηση όπως η φθορίζουσα βρογχοσκόπηση αναπτρώνουν τις ελπίδες μας για διάγνωση πολύ πρώιμων βλαβών, βασιζόμενες στις διαφορετικές ιδιότητες των νεοπλασματικών κυττάρων. Ομάδες υψηλού κινδύνου που θα είχαν ένδειξη να υποβληθούν σε φθορίζουσα βρογχοσκόπηση είναι:

Α. Άτομα με ιστορικό χειρουργηθέντος μη μικροκυτταρικού καρκίνου.

Β. Άτομα με ιστορικό χειρουργηθέντος καρκίνου της καφαλής ή του τραχήλου.

Γ. Άτομα που εμφανίζουν μακροχρόνια επιβίωση από μικροκυτταρικό καρκίνο.

Δ. Άτομα με έκθεση σε καρκινογόνες ουσίες.

Ε. Καπνιστές, ιδιαίτερα οι πάσχοντες από χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια ή αυτοί που αμαφένουν οικογενειακό ιστορικό καρκίνου.

Βεβαίως, η πιο αποτελεσματική λύση για μείωση του επιπολασμού και της θνησιμότητας από τον καρκίνο του πνεύμονα είναι: η διακοπή του καπνίσματος.



IV. Μόρια Προσκόλλησης

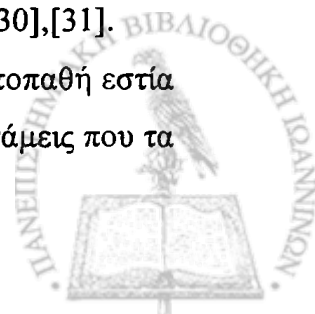
• Γενικά χαρακτηριστικά

Όπως ελέχθη, η δημιουργία δεσμών προσκόλλησης μεταξύ των κυττάρων είναι βασική διαδικασία, η οποία διαδραματίζει πρωτεύοντα ρόλο τόσο κατά την αρχική φάση της συγκρότησης των ιστών, όσο και μετέπειτα για τη διατήρηση της αρχιτεκτονικής και της φυσιολογικής τους ανάπτυξης [1],[2],[3].

Τα μόρια προσκόλλησης συμμετέχουν στις διαδικασίες της κανονικής ανάπτυξης, της εξαγγείωσης των λευκών αιμοσφαιρίων, της πήξης του αίματος, της επούλωσης των τραυμάτων, της φλεγμονής, αλλά και της καρκινικής διήθησης και των μεταστάσεων. Ειδικότερα, παίζουν καθοριστικό ρόλο στο εάν ένα κύτταρο θα παραμείνει κάπου και πού ή εάν θα κινηθεί και προς τα πού καθώς και στο πότε θα σταματήσει να μεταναστεύει [21],[22],[23],[24].

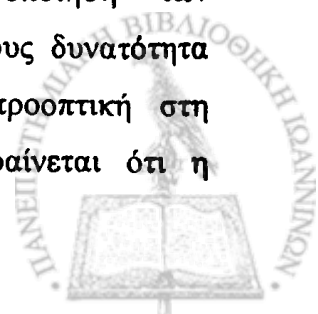
Είναι πλέον προφανές ότι οι βασικές συνιστώσες της κακοήθειας όπως ο ανεξέλεγκτος πολλαπλασιασμός, η αποδιοργάνωση της κυτταρικής και μορφολογικής διαφοροποίησης, η διήθηση και ο αποικισμός των καρκινικών κυττάρων σε απομακρυσμένα όργανα, μπορούν εν μέρει να ερμηνευθούν με τις παρατηρούμενες αλλαγές στις προσκολλητικές ιδιότητες των νεοπλασματικών κυττάρων [25], τόσο στην αρχική εστία όσο και στο μεταστατικό όργανο-στόχο. Έτσι μια ελάττωση στην προσκολλητική ικανότητα ενός κυττάρου προς τη θεμέλιο ουσία μπορεί να επιτρέψει στα νεοπλασματικά κύτταρα να διαφύγουν από τον έλεγχο που φυσιολογικά ασκείται από το εξωκυττάριο περιβάλλον τους και να αποκτήσουν έτσι ένα πιο ευκίνητο και διηθητικό φαινότυπο [26]. Η απώλεια της ικανότητας επίτευξης μεσοκυτταρικών δεσμών είναι επίσης απαιτούμενο στοιχείο, προκειμένου ένας κακοήθης όγκος να προσβάλλει έναν ιστό αλλά και για να προκαλέσει μετάσταση επιτρέποντας σε καρκινικά κύτταρα να αποκολληθούν από την πρωτοπαθή εστία [27]. Έχει επίσης αποδειχτεί ότι οι υποδοχείς προσκόλλησης καθώς και οι σχετιζόμενες με αυτούς κυτταροσκελετικές πρωτεΐνες είναι δυνατόν να μεταφέρουν διεγερτικά ή/και ανασταλτικά της αύξησης ενδοκυτταρικά μηνύματα, καθώς επίσης και ότι ποσοτικές και ποιοτικές εναλλαγές των υποδοχέων αυτών μπορεί να συμβάλλουν στην ανεξέλεγκτη υπερπλασία των νεοπλασματικών κυττάρων [26],[28],[29],[30],[31].

Όπως ελέχθη ήδη, για να αποσπασθούν τα κύτταρα από την πρωτοπαθή εστία και να μεταναστεύσουν σε ένα όργανο στόχο, πρέπει να αλλάξουν οι δυνάμεις που τα



συγκρατούν σε συνάφεια με το ενδοθήλιο ή το λεμφικό αγγείο. Για να προσκολληθεί όμως κάπου το νεοπλασματικό κύτταρο, και να δώσει κατά συνέπεια μετάσταση ένας όγκος σ' ένα συγκεκριμένο όργανο, απαιτούνται περαιτέρω αλλαγές συμπεριφοράς και των ιστών του συγκεκριμένου οργάνου που αποδέχονται το νεοπλασματικό κύτταρο. Απαιτούνται δηλαδή αλλαγές παραγωγής μεσοκυτταρικών υποδοχέων τόσο στο διηθούν κύτταρο, όσο και στο διηθούμενο ιστό, οι οποίες είναι δυνατόν να πραγματοποιούνται ανεξάρτητα η μια από την άλλη [32],[33]. Έτσι θεωρητικά, η κακοήθης διαδικασία μπορεί να επηρεαστεί σε κάθε στάδιο και να αναχαιτιστεί από τη διαδικασία της προσκόλλησης. Πράγματι έχει ήδη διαπιστωθεί ότι η διασπορά ενδοφλεβίως ενιεθέντων καρκινικών κυττάρων σε ιστούς επιμύων ανεστάλη με την ταυτόχρονη χορήγηση επίσης ενδοφλεβίως, πεπτιδίου που αναστέλλει τη λειτουργία ενός μορίου προσκόλλησης (μιας ιντεγκρίνης) δεσμεύοντας τον υποδοχέα της [34].

Κλινικώς τα μόρια προσκόλλησης μπορεί να αποτελούν εκλεκτικούς δείκτες ορισμένων νεοπλασμάτων. Αυτό θα μπορούσε να αποβεί χρήσιμο τόσο για τη διάγνωση, όσο και στην πρόγνωση της καρκινικής διαδικασίας [35]. Επιπλέον ο εντοπισμός αυτών των μορίων και η κατανόηση του τρόπου λειτουργίας τους θα μπορούσαν να αποβούν χρήσιμα και στη θεραπεία με τη χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων συζευγμένων με ραδιοϊσότοπα ή φάρμακα. Ο κλωνισμός και ο χαρακτηρισμός το 1992 ενός γονιδίου εντοπιζόμενου στο χρωμόσωμα 16q που ρυθμίζει την κυτταρική προσκόλληση [36], αποτέλεσε το πρώτο σημαντικό βήμα. Μελέτες *in vivo* και *in vitro* έχουν δείξει μια ευρέος φάσματος απορρύθμιση της παραγωγής μορίων προσκόλλησης σε ανθρώπινους καρκίνους, πράγμα που έχει επιπτώσεις στη συμπεριφορά των νεοπλασμάτων και κατά συνέπεια στην πορεία της νόσου [37],[38],[39]. Επιπλέον δε, καθώς είναι γνωστό ότι η ικανότητα ανάπτυξης του όγκου είναι αντίστροφα ανάλογη με τη διαφοροποίησή του [40], ελπίζεται ότι η αποκατάσταση της λειτουργίας των μορίων προσκόλλησης θα μπορούσε να οδηγήσει σε φαινότυπους με καλύτερη ανταπόκριση στη θεραπεία [41]. Πράγματι, με τη χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων [42] ή γεννητικών χειρισμών με cDNA ή με antisense RNAs προκλήθηκαν εναλλαγές στην έκκριση μορίων προσκόλλησης (integrins και cadherins) με δραματικά αποτελέσματα είτε στη διαφοροποίηση των νεοπλασματικών κυττάρων είτε στη διηθητική και μεταστατική τους δυνατότητα [43],[44]. Τέτοια ευρήματα δίνουν μια άλλη διάσταση και προοπτική στη μεταστατική καταρρακτοειδή διαδικασία. Παρόλα αυτά όμως φαίνεται ότι η



μεταστατική διαδικασία είναι πολύ πιο σύνθετη καθώς παρεμβαίνουν και άλλοι τροποποιητές των βιολογικών αποκρίσεων όπως π.χ. οι διαλυτοί παράγοντες αύξησης (growth factors) [45],[46] και οι κυτοκίνες που σαφώς εμφανίζουν ένα βαθμό αλληλεπίδρασης με τα μόρια προσκόλλησης [47].

Μέχρι σήμερα έχουν ανευρεθεί και πλήρως προσδιοριστεί περισσότερα από 100 μόρια προσκόλλησης που προκαλούν προσκόλληση είτε κυττάρου προς κύτταρο (cell-cell adhesion molecules, CAMs [48]), είτε κυττάρου προς υποστρωματική θεμέλιο ουσία (substrate adhesion molecules, SAMs [49]). Κατατάσσονται σε πέντε μεγάλες κατηγορίες: τις ιντεγκρίνες (integrins), τις καντερίνες [50] (cadherins), τη γονιδιακή υπερικογένεια των ανοσοσφαιρινών [51] (immunoglobulin supergene family-IgSF), τις σελεκτίνες (selectins) και το CD₄₄ [52]. Τα διάφορα μόρια προσκόλλησης παρουσιάζουν γενετικές και βιοχημικές διαφορές, αν και σε μερικές περιπτώσεις έχουν ρόλους που σχετίζονται μεταξύ τους.

- Υποδοχείς προσκόλλησης

IVα. ΙΝΤΕΓΚΡΙΝΕΣ (INTEGRINS).

Οι ιντεγκρίνες είναι διαμεμβρανικές γλυκοπρωτεΐνες που αποτελούνται από α και β διμερή. Εκκρίνονται τόσο από επιθηλιακά κύτταρα, όσο και από άλλα είδη κυττάρων [53]. Ειδικότερα εκκρίνονται από οποιοδήποτε τύπο κυττάρου που προέρχεται από τις τρεις πρωτογενείς σπερματικές ζώνες. Υπάρχουν τουλάχιστον 15 διαφορετικές α αλυσείς και 9 διαφορετικές β αλυσείς που επιτρέπουν έτσι με τους συνδυασμούς τους την ύπαρξη ενός σημαντικού αριθμού μοριακών διατάξεων. Αρχικά είχαν ταξινομηθεί ανάλογα με τη β υποομάδα τους, πιο πρακτική όμως θεωρείται η λειτουργική ταξινόμησή τους με βάση τη συνδετική τους εξειδίκευση (Πίνακας 6). Οι ιντεγκρίνες εκκρίνονται σε πολύ μεγάλες ποσότητες στην επιφάνεια του κυττάρου. Η εξειδίκευση και η κατανομή τους στους ιστούς έχουν αποσαφηνιστεί με τη χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων. Η κανονική λειτουργία τους είναι απαραίτητη για τη δημιουργία και τη διατήρηση της φυσιολογικής αρχιτεκτονικής των ιστών αφ' ενός και για τις λειτουργίες της κυτταρικής διαφοροποίησης αφ' ετέρου.



Η πλειονότητά τους είναι SAM, λειτουργούν δηλαδή σαν υποδοχείς στοιχείων της εξωκυττάρου θεμελίου ουσίας, όπως του κολλαγόνου (collagen), της λαμινίνης (laminin), της φιβρονεκτίνης (fibronectins) και της βιτρονεκτίνης [53] (vitronectin).

Μερικοί υποδοχείς ιντεγκρινών παρουσιάζουν ειδικότητα, π.χ. η α1β1 αποδεσμεύει η α3β1 δεσμεύει κολλαγόνο, λαμινίνη και φιβρονεκτίνη. Μερικές ιντεκρίνες παρουσιάζουν εναλλασσόμενη ειδικότητα και εξειδικεύσεις που εξαρτώνται από την παραγωγή τους από διάφορους τύπους κυττάρων [54]. Άλλες ιντεκρίνες μπορεί να λειτουργούν και σαν μόρια προσκόλλησης κυττάρου προς κύτταρο (CAMs). Τέτοιες είναι η α4β1 και η σχετιζόμενη με τη λεμφοκυτταρική λειτουργία-1 (LFA-1, Lymphocyte Function Associated-1). Οι ιντεκρίνες που βρίσκονται επί των λεμφοκυττάρων μεσολαβούν σε ετεροτυπικούς δεσμούς κυττάρου προς κύτταρο, συνδεδεμένες με μερικά από τα μέλη της γονιδιακής υπερικογονογένειας των ανοσοσφαιρινών. Τέτοια μόρια είναι:

- ο παράγοντας διακυτταρικής προσκόλλησης 1 (ICAM-1, Intercellular Adhesion Molecule-1).

- ο παράγοντας διακυτταρικής προσκόλλησης 2 (ICAM-2).

- το αγγειακό μόριο προσκόλλησης V (V-CAM, Vascular Cell Adhesion Molecule).

Το ICAM-1, και το ELAM-1 (Endothelial Leucocyte Adhesion Molecule-1) εμφανίζονται σε μεγάλες συγκεντρώσεις στην επιφάνεια των επιθηλιακών κυττάρων του πνεύμονα επί συνδρόμου οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας του ενήλικα (ARDS) [55] και τα χρησιμοποιούμενα θεραπευτικώς κορτικοειδή αναστέλλουν την έκκρισή τους. Η διαλυτή μορφή του ICAM-1, σε σηψαιμία [56],[57], παρουσιάζεται σε επίπεδα συσχετιζόμενα με αυτά των ενδοτοξινών, του παράγοντα νεκρώσεως των όγκων άλφα (TNF-α, Tumor Necrosis Factor-alpha) και των κυτοκινών. Επί διαφόρων πειραματοπαθειών ανευρέθησαν αξιοσημείωτες διαφορές των επιπέδων των μορίων ICAM-1, και VCAM-1 [58],[59], ενώ το ICAM-1 είναι επίσης απαραίτητο για την μετανάστευση των λευκών αιμοσφαιρίων στον εγκέφαλο [60].

Είναι λοιπόν προφανές ότι το εύρος των δυνατοτήτων δράσης των ιντεγκρινών είναι πολύ σύνθετο ακόμη και επί φυσιολογικών καταστάσεων. Στις περισσότερες περιπτώσεις έχει διασαφηνιστεί ο επίτοπος των ιντεγκρινών που συνδέεται με το υπόστρωμα· πρόκειται για την αλληλουχία RGD (αργινίνη, γλυκίνη, ασπαραγικό οξύ) [54],[61],[62],[63].



Οι εναλλαγές στην έκκριση και/ή στην λειτουργική δραστηριότητα των ιντεγκρινών, φαίνεται να προσδιορίζουν μερικώς την ανάπτυξη και την εξέλιξη των κακοήθων όγκων. Καθώς η παρουσία τους όπως έδειξε ο Pignatelli και συν είναι σημαντική στην εγκατάσταση και τη διαφοροποίηση των κυττάρων [64], η αλλαγή τους οδηγεί σε αποδιαφοροποίηση των κυττάρων ή των όγκων, και σε υιοθέτηση πιο επιθετικής συμπεριφοράς [65].

Έτσι *in vitro* μετασχηματισμός των ινοβλαστικών κυττάρων από σάρκωμα Rous οδηγεί σε ελάττωση έκκρισης της $\alpha 5 \beta 1$ ιντεγκρίνη, που είναι ο κλασικός υποδοχέας της φιβρονεκτίνης (fibronectin) [66]. Κύτταρα ωοθηκών ινδικών χοιριδίων διεμβολισμένα με $\alpha 5$ και $\beta 1$ cDNA, κατακάθονται και δεσμεύουν τη φιβρονεκτίνη στην εξωκυττάρια θεμέλιο ουσία, οπότε τα κύτταρα αυτά μεταναστεύουν δύσκολα και χάνουν εντελώς την ικανότητά τους να προκαλούν όγκους σε άθυμα ποντίκια [66].

In vivo, εναλλαγές στην έκκριση των ιντεγκρινών έχουν παρατηρηθεί σε επιθηλιακές κακοήθειες όπως ο καρκίνος του πνεύμονα [67], του μαστού [68],[69],[70],[71],[72],[73],[74],[75],[76] του παχέος εντέρου [77],[78],[79], του προστάτου [80],[81], του στομάχου [82],[83], του παγκρέατος [84], των ηπατοχοληφόρων [85], των νεφρών [86],[87] και του δέρματος [88],[89]. Αρκετά συχνά η έκκριση των integrins εντός των όγκων είναι ετερογενής, αλλά οι περισσότερες των μελετών περιγράφουν μια ελάττωση της αντίστοιχης integrin που πραγματοποιείται σταδιακά σε συνάρτηση με τον ελαττούμενο βαθμό διαφοροποίησης. Έτσι π.χ.:

♦ στο κακόηθες μελάνωμα έχει παρατηρηθεί:

- αύξηση της παραγωγής της $\alpha 4 \beta 1$ στο 40% των διηθητικών και μεταστατικών κακοήθων μελανωμάτων [90]. Η $\alpha 4 \beta 1$ δεσμεύει το VCAM των ενδοθηλιακών κυττάρων, πιθανώς επιτρέποντας την προσκόλληση των καρκινικών κυττάρων σε δευτερογενείς θέσεις.

- η ανβ3 integrin διεγείρει την έκκριση ειδικών μεταλλοπρωτεϊνών της θεμέλιας ουσίας μελανωματικών κυττάρων [44]. Η ανβ3 είναι υποδοχέας βιτρονεκτίνης (vitronectin receptor). Κύτταρα μελανώματος που παράγουν χαμηλές στάθμες ανβ3 αν ενεθούν σε ποντίκια με ανοσοεπάρκεια, αναπτύσσονται πολύ πιο αργά σε σύγκριση με κύτταρα που έχουν κανονικά επίπεδα ανβ3. Το φαινόμενο αναστρέφεται αν οι σειρές χαμηλής παραγωγής διεμβολιστούν με ανcDNA [91].



♦ σε υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακή τραχηλική νεοπλασία:

- η integrin αβ4: εντοπίζεται σ' ένα πολύ λεπτό στρώμα στην επιφάνεια του επιθηλίου σε αντίθεση με την εντόπισή της προς την βασική μεμβράνη, η οποία παρατηρείται στο φυσιολογικό τραχηλικό επιθήλιο ή σε χαμηλού βαθμού διαφοροποίησης τραχηλική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία [92].

♦ στον καρκίνο του παχέος εντέρου

- η εκλεκτική απώλεια ή σε χαμηλά επίπεδα έκκριση της α2β1 integrin, η οποία θεωρείται απαραίτητη για τη δημιουργία σωληνωδών δομών, συμβαίνει συχνά in vivo σε χαμηλής διαφοροποίησης όγκους [79]. Εκτεταμένες μελέτες βρίσκονται σε εξέλιξη οι οποίες θα καθορίσουν την πιθανή συσχέτιση μεταξύ της έκφρασης των ιντεγκρινών και των παθολογανατομικών (βαθμός διαφοροποίησης) και των κλινικών (στάδιο, πρόγνωση) χαρακτηριστικών κάθε νεοπλασίας.



Πίνακας 6 Λειτουργική ταξινόμηση των υποδοχέων integrins με βάση τη συνδετική τους εξειδίκευση.

Δέσμευση integrins με μόρια εξωκυτταρικής θεμέλιας ουσίας

| | |
|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Υποδοχείς κολλαγόνου (collagen receptors) | $\beta_1-\alpha_1, \alpha^2, \alpha^3$ αν |
| Υποδοχείς φιβρονεκτίνης (fibronectin receptors) | $\beta_1-\alpha_3, \alpha_4, \alpha_5$ $\beta_3-\alpha_v, \alpha_{IIb}$ β_6, α_v $\beta_7-\alpha_4$ |
| Υποδοχείς λαμινίνης (laminin receptors) | $\beta_1-\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3, \alpha_6, \alpha_7$ $\beta_3-\alpha_v$ $\beta_4-\alpha_6$ |
| Υποδοχείς βιτρονεκτίνης (vitronectins receptors) | $\beta_1-\alpha_v$ $\beta_3-\alpha_v, \alpha_{IIb}$ $\beta_5 - \alpha_v$ |
| Μη προσδιορισμένα | $\beta_1-\alpha_8, \alpha_9$ $\beta_8 - \alpha_v$ |



IVβ. ΚΑΝΤΕΡΙΝΕΣ (CADHERINS)

Οι καντερίνες είναι διαμεμβρανικές γλυκοπρωτεΐνες και παριστούν τους κύριους μεσολαβητές της κυττάρου προς κύτταρο προσκόλλησης που πραγματοποιείται με σειρά ομοτυπικών αντιδράσεων. Ένα δηλαδή μόριο καντερίνης ενός κυττάρου συνδέεται με ένα άλλο μόριο καντερίνης του ίδιου τύπου σ' ένα παραπλήσιο κύτταρο [25],[26],[27]. Όλες αυτές οι αντιδράσεις απαιτούν για την πραγματοποίησή τους την παρουσία ιόντων Ca^{++} . Επί απουσίας των ιόντων ασβεστίου, οι καντερίνες αποδομούνται ταχέως με τη δράση ειδικής πρωτεάσης. Οι καντερίνες είναι τα πλέον ενδιαφέροντα εξ όλων των μορίων προσκόλλησης γι' αυτό και όταν άλλες εκκρίνονται, τότε η αδρανοποίηση άλλων μορίων προσκόλλησης που προκαλούν αντιδράσεις προσκόλλησης κυττάρου προς κύτταρο έχει μικρότερη σημασία [93],[94].

Όλες οι καντερίνες συνιστούν οικογένεια με περισσότερα από 16 μέλη με κοινά χαρακτηριστικά που σχετίζονται μεταξύ τους από πλευράς δομικής και λειτουργικής. Υπάρχουν διάφοροι τύποι καντερινών με σπουδαιότερη την :

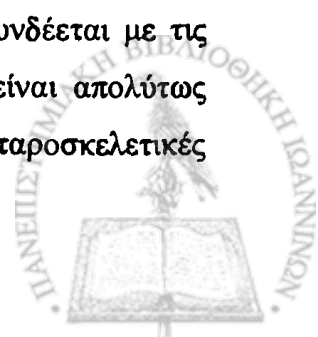
- επιθηλιακή E-cadherin (endothelial cadherin), που επίσης αναφέρεται ως LCAM, uvomogulin, Arg-1 και cell-CAM 120/80. Είναι ένα 120 kda πολυπεπτίδιο, που έχει χαρτογραφηθεί επί του χρωμοσώματος 16q 22.1 [95].

Ακόμη διακρίνουμε τις:

- N-καντερίνη (neural cadherin), που ανευρίσκεται στους νευρικούς και τους μυϊκούς ιστούς του ενήλικου ατόμου και χαρτογραφήθηκε στο χρωμόσωμα 18q [96],[97].
- Πλακουντιακή ή P-cadherin (placental cadherin)
- Αμφισβληστροειδική οφθαλμική R-cadherin (retinal cadherin)
- Αγγειοενδοθηλιακή VE-cadherin (Vascular-Endothelial cadherin) [98].

Οι καντερίνες E και N συμμετέχουν στη δημιουργία και τη διατήρηση του συμφυτικού τύπου μεσοκυτταρικών διασυνδέσεων.

Η λειτουργία της E-καντερίνης ρυθμίζεται από την καρβοξυλομάδα - COOH της τελικής ενδοκυτταρικής περιοχής της, που αντιδρά με μια σειρά ενδοκυττάρων πρωτεϊνών που αποκαλούνται σύμπλεγμα των κατενινών και συμμετέχουν στον κυτταροσκελετό [99],[100]. Πειράματα αφαίρεσης του γενετικού υλικού καθώς και μεταλλάξεων που αφορούσαν στην περιοχή των καντερινών που συνδέεται με τις κατενίνες έχουν δείξει καθαρά ότι η συγκεκριμένη αυτή περιοχή είναι απολύτως απαραίτητη για να γίνει η σύνδεση τελικά της καντερίνης με τις κυτταροσκελετικές

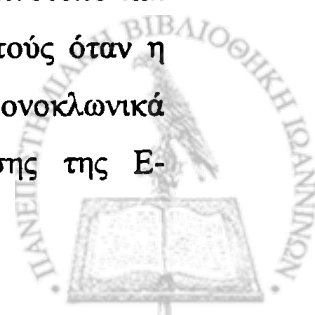


πρωτεΐνες και έχουν έτσι τη συνάφεια των παραπλησίων κυττάρων [101]. Όλα τα μόρια των κατενινών περιέχουν σε υψηλές ποσότητες τυροσίνη, που ως γνωστό φωσφοφυλιώνεται κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες [102],[103],[104],[105],[106].

Το σύμπλεγμα των κατενινών αποτελείται από την α-κατενίνη το γονίδιο της οποίας εδράζεται στο χρωμόσωμα 5q και είναι 102 kda πεπτίδιο [107],[108], τη β-κατενίνη/92 kda, (χρωμόσωμα 3q)109 τη γ-κατενίνη (83 kda) και το p120 [110],[111]. Απώλεια της λειτουργικότητας και / ή της έκκρισης οποιουδήποτε των στοιχείων του συμπλέγματος E-καντερίνης/κατενινών καθιστά το κύτταρο ανίκανο να προβεί στις εξ ασβεστίου εξαρτώμενες προσκολλήσεις με αποτέλεσμα απώλεια της κυτταρικής πολικότητας και της φυσιολογικής αρχιτεκτονικής των ιστών. Αντίστροφα, πειράματα έχουν δείξει ότι η παλινόρθωση ενός ανεπαρκούς στοιχείου του συμπλέγματος E-καντερίνης/κατενινών μπορεί να ξαναδώσει στο σύμπλεγμα τις προσκολλητικές του ιδιότητες [112],[113].

Το 1989 οι Eidelman και συν. [114] έδειξαν ότι υπήρχε πλήρης εξαφάνιση ή έκκριση σε χαμηλά επίπεδα της E-καντερίνης σε όγκους χαμηλού βαθμού διαφοροποίησης. Το 1993 δημοσιεύτηκε πληθώρα μελετών που επιβεβαίωσαν ότι, η χαμηλή έκφραση της E-καντερίνης είναι ένα γενικό φαινόμενο που συμβαίνει σε μια ποικιλία ανθρώπινων καρκίνων, όπως του παχέος εντέρου, του στομάχου, του μαστού, της κεφαλής και του τραχήλου, της ουροδόχου κύστης, του προστάτου, του παγκρέατος, των πνευμόνων, του ήπατος και του τραχήλου της μήτρας [115-120].

Στον καρκίνο του παχέος εντέρου π.χ. τέσσερις ανεξάρτητες μελέτες [39],[121],[122],[123] έδειξαν ότι η έκκριση E-καντερίνης είναι αντιστρόφως ανάλογη με τη διαφοροποίηση του όγκου, αλλά μόνο μια απ' αυτές [123] έδειξε συσχέτιση με την προσβολή λεμφαδένων. Παρομοίως σε καρκίνο του μαστού και του στομάχου η απώλεια παραγωγής της E-καντερίνης βρέθηκε σε χαμηλού βαθμού διαφοροποίησης όγκους με πτωχή πρόγνωση [124],[125]. In vitro μελέτες έχουν δείξει καθαρά ότι η απώλεια της προσκολλητικής λειτουργίας της E-καντερίνης είναι ένα κρίσιμο βήμα στην απόκτηση ενός αποδιαφοροποιημένου και διηθητικού καρκινικού φαινοτύπου, καθώς η E-κατενίνη λειτουργεί σαν καταστολέας (suppressor) της διήθησης [126]. Έτσι σε καλώς διαφοροποιημένα κύτταρα καρκίνου του παχέος εντέρου, τα κύτταρα αποκτούν χαμηλή διαφοροποίησης φαινότυπο και δύνανται να διηθούν κολλαγονικά gels και εμβρυικούς καρδιακούς ιστούς όταν η μεσοκυτταρική προσκόλληση αναστέλλεται με ειδικά αντι-E-cadherin μονοκλωνικά αντισώματα. Αντίστροφα, αποκατάσταση της φυσιολογικής έκφρασης της E-



καντερίνης με συμπληρωματικό DNA σε χαμηλής διαφοροποίησης κύτταρα καρκίνου του μαστού, προκαλεί αύξηση στη μεσοκυτταρική συνοχή που σχετίζεται με την αναστολή του διηθητικού φαινοτύπου *in vitro*. Παρόμοια αποτελέσματα έχουμε και σε καρκίνωμα της ουροδόχου κύστης, των πνευμόνων και του παγκρέατος. Βεβαίως πρέπει να λαμβάνουμε υπ' όψη ότι είναι πολύ απίθανο σύνθετες βιολογικές διαδικασίες όπως η διαφοροποίηση και η διήθηση, να ρυθμίζονται μόνο από ένα απλό μόριο, όπως η E-καντερίνη.

Σε μερικές περιπτώσεις (π.χ. όγκοι προστάτου [127], κύστης [128], κεφαλής και αυχένος [129]) υπάρχει επίσης μια αξιοσημείωτη συσχέτιση μεταξύ της έκκρισης της E-καντερίνης και του χρόνου επιβίωσης π.χ. υψηλότερη χρονικά επιβίωση για ασθενείς που παρουσίαζαν κανονική χρώση σε σχέση με ασθενείς που είχαν ανώμαλη (π.χ. ετερογενή) κυτταροπλασματική ή αρνητική χρώση.

Εναλλαγές στην έκκριση E-καντερίνης και / ή αποτυχία να εντοπισθεί στο προς τη μεμβράνη μέρος των κυττάρων έχουν βρεθεί σε προκαρκινικές βλάβες του κόλου εντέρου [130] (π.χ. αδενώματα), του τραχήλου της μήτρας [131] (π.χ. τραχηλική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία) και του οισοφάγου [132],[133] (μεταπλασία Barret).

Δομικές και λειτουργικές αλλαγές των κατενινών που ρυθμίζουν, ως ελέχθη, τη λειτουργία των καντερινών, μπορεί επίσης να οδηγήσουν σε απώλεια της μέσω της E-cadherin προκαλούμενη μεσοκυτταρικής συνοχής.

Σήμερα μεγάλες μελέτες βρίσκονται σε εξέλιξη για να ισχυροποιήσουν τη χρήση της E-καντερίνης και των κατενινών σαν προγνωστικών δεικτών προκειμένου να προλεχθεί η βιολογική συμπεριφορά των προδιηθητικών και διηθητικών όγκων [134].

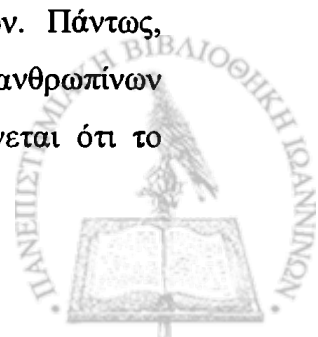


IVγ. ΓΟΝΙΔΙΑΚΗ ΥΠΕΡΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑ ΑΝΟΣΟΣΦΑΙΡΙΝΩΝ (immunoglobulin gene Superfamily – IgSF)

Τα μέλη της ομάδας αυτής είναι μόρια της κυτταρικής επιφάνειας με κοινή ομόλογο δομική μονάδα στην ανοσοσφαιρίνη που αποτελείται από μια σειρά 70 έως 110 αμινοξέων [135],[136]. Κάθε μονάδα σταθεροποιείται με ένα δισουλφιδικό δεσμό σταυρωτά μεταξύ των β κλώνων.

Στην οικογένεια αυτή συμπεριλαμβάνονται και μόρια που ενέχονται στη διαδικασία της κυτταρικής αναγνώρισης, όπως: i) τα αντιγόνα μείζονος ιστοσυμβατότητας (MHC, Major Histocompatibility Antigens), ii) ο υποδοχέας των T-κυττάρων, iii) ο υποδοχέας του εκ των αιμοπεταλίων ορμόμενου παράγοντα αυξήσεως (platelet derived growth factor receptor PDGF), iv) το ενδοθηλιακό μόριο προσκόλλησης των αιμοπεταλίων (platelet cell Adhesion Meolecule-1, PCAM-1), v) ο υποδοχέας του αιμοποιητικού παράγοντα CSF (Colony Stimulating Factor-1 receptor), καθώς και τα μόρια που συμμετέχουν στην κυτταρική προσκόλληση όπως: vi) τα μόρια προσκόλλησης των νευρικών κυττάρων (Neural cell Adhesion Molecules NCAM), vii) το μόριο προσκόλλησης των αγγειακών κυττάρων (Vascular Cell Adhesion Molecule VCAM), viii) το διακυτταρικό μόριο προσκόλλησης-1 (Intercellular cell adhesion molecule-1 ICAM-1), ix) το καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο (Carcino Embryonic Antigen, CEA), και x) το κατασταλτικό γονίδιο του καρκίνου του παχέος εντέρου (Deleted in Colon Causer DCC). Τα μέλη της οικογένειας αυτής μεσολαβούν στη διαδικασία κυτταρικής προσκόλλησης προκαλώντας είτε ομοτυπικές αντιδράσεις (π.χ. NCAM συνδέεται με NCAM) είτε ετεροτυπικού τύπου αντιδράσεις προσκόλλησης. Πιο αναλυτικά:

Το μόριο προσκόλλησης νευρικών κυττάρων NCAM, εκκρίνεται από μεγάλη ποικιλία τύπων κυττάρων κυρίως νευρικής και μεσεγχοματικής προέλευσης [135]. Η παρατήρηση ότι η έκφραση NCAM είναι περιορισμένη σε μεταναστεύοντα κύτταρα, έδωσε την εντύπωση αρχικά ότι το μόριο αυτό εμπλέκεται στην κακοήθεια. Πράγματι, οι Aoki και συν. έδειξαν ότι η απώλεια έκκρισης NCAM σε κυτταρικές σειρές ινοβλαστών ποντικών σχετίζεται με απώλεια της εξ επαφής αναστολής της αύξησης μετά ιογενή μετασχηματισμό [136], προσφέροντας έτσι ένα δυναμικό μηχανισμό για την εμπλοκή του NCAM στην ανάπτυξη των όγκων. Πάντως, ανοσοϊστοχημικές μελέτες στην έκκριση του NCAM σε μια ποικιλία ανθρώπινων όγκων, δεν έχουν μέχρι σήμερα υποστηρίξει αυτή την υπόθεση. Φαίνεται ότι το



NCAM είναι παρόν σε ποικίλο αριθμό νευρικών ενδοκρινών και μεσεγχυματικών όγκων, οι οποίοι θα αναμένετο να παρουσιάζουν χαμηλή ή πλήρη απώλεια έκφρασης NCAM. Τέτοιοι όγκοι είναι ο όγκος του Wilms, αδενώματα της υπόφυσης και φαιοχρωμοκυττώματα καθώς και μικροκυτταρικά καρκινώματα του πνεύμονα [137],[138].

Το ICAM-1 (διακυτταρικό μόριο προσκόλλησης-1) είναι μια διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη (90-kDA τύπου I) που εκφράζεται στα ενδοθηλιακά και επιθηλιακά κύτταρα, τα λεμφοκύτταρα, τα μονοκύτταρα, τα ηωσινόφιλα, τα κερατινοκύτταρα, τα δενδριτικά κύτταρα, τα αιμοποιητικά stem κύτταρα, τα ηπατοκύτταρα και τους νοβλάστες. Οι πιο σημαντικοί συνδέτες για το ICAM-1 είναι οι β2 ιντεγκρίνες LFA-1 και Mac-1, που εκφράζονται στα λευκοκύτταρα. Έτσι το ICAM-1 μεσολαβεί στη σύνδεση των λευκοκυττάρων με τα κύτταρα που το εκφράζουν. Η έκφρασή του αυξάνεται (up-regulation) από τις φλεγμονώδεις κυτοκίνες (TNF-α, INF-γ και IL-1), οπότε στις θέσεις της φλεγμονής τα λευκοκύτταρα προσκολλώνται στο τοπικό ενδοθήλιο, απαραίτητο βήμα για τη μετανάστευσή τους. Στο κακόηθες μελάνωμα η de novo έκκριση ICAM-1 συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο μετάστασης του όγκου. Αυτό σχετίζεται με το βάθος του όγκου καθώς λιγότεροι του 10% των καλοήθων σπίλων και των μελανωμάτων (< 0,75 mm) εκκρίνουν ICAM-1, ενώ το 70% των όγκων που είναι μεγαλύτεροι του 1mm παράγουν ICAM-1. Η εμφάνιση ICAM-1 στα κύτταρα του όγκου δείχνει αυξημένο δυναμικό μετάστασης και αποτελεί δείκτη κακής πρόγνωσης. Ομοίως το MUC 18 αντιγόνο, ένα μόριο της ίδιας οικογένειας ανοσοσφαιρινών με το ICAM-1 του οποίου είναι ομόλογο, ανευρίσκεται πιο συχνά σε πρωτοπαθή μελανώματα και σχετίζεται με πτωχή πρόγνωση και μεταστατική διάθεση. Και επειδή η έκκριση αυτού του μορίου περιορίζεται στις λείες μυϊκές ίνες των αγγείων, αυτό δείχνει αντίδραση των καρκινικών κυττάρων με το αγγειακό σύστημα απ' όπου και ελέγχεται η μεταστατική τους συμπεριφορά.

Το VCAM (Vascular cell Adhesion Moleculer) ενεργοποιούμενο από το κλάσμα C1a του συμπληρώματος, φαίνεται ότι παίζει ρόλο στην εξαγγείωση των λευκοκυττάρων. Η παραγωγή του γίνεται εντός των ενδοθηλιακών αγγειακών κυττάρων και λειτουργεί σαν υποδοχέας για την α4β1 ιντεγκρίνη, το VLA-4 (VLA-4, Very late Antigen-4) [139]. Το VLA-4 ευρίσκεται στα λεμφοκύτταρα, αλλά μπορεί επίσης να παραχθεί στο κακόηθες μελάνωμα [140]. Η τελευταία αυτή παρατήρηση παρακίνησε την ιδέα ότι το VCAM δυνατόν να λειτουργεί σαν



υποδοχέας προσκόλλησης των όγκων, προκειμένου για κακοήγη μελανώματα και μυελοειδείς κακοήθειες που εκκρίνουν VLA-4.

Το καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο CEA ανακαλύφθηκε το 1965 σαν μια 180 kda ογκοεμβρυϊκή γλυκοπρωτεΐνη, η οποία ήταν παρούσα στο ορό ασθενών με καρκίνωμα του παχέος εντέρου [141]. Έκτοτε κλωνοποιήθηκε και απεδείχθη ότι είναι μέλος της οικογένειας IgSF, που μεσολαβεί στη μη εξαρτωμένη εξ ασβεστίου ομοτυπική συσσώρευση των κυτταρικών σειρών επί καρκίνου του παχέος εντέρου. Ακόμη μεσολαβεί στη σύνδεση κυττάρου προς θεμέλιο ουσία [142], [143]. Προσθήκη του αντίστοιχου συμπληρωματικού DNA σε κύτταρο ωοθηκών κινέζικων hamster (CHO, Chinese Hamster Ovary) αυξάνει την ομοτυπική κυτταρική συσσώρευση, επιβεβαιώνοντας έτσι το ρόλο του CEA. Ωστόσο, σε κυτταρικές σειρές, διαταραχή της λειτουργίας του CEA με αντίCEA μονοκλωνικά αντισώματα δεν αναστέλλει πάντοτε την cell-cell προσκόλληση και επιπλέον CEA θετικές κυτταρικές σειρές δεν επιτυγχάνουν πάντοτε προσκόλληση κυττάρου προς κύτταρο [144]. Αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η κυτταρική προσκόλληση στην οποία μεσολαβεί το CEA, απαιτεί τη συνύπαρξη και άλλων μορίων ή ότι εναλλακτικώς το CEA μπορεί να λειτουργήσει σαν ένα επιπρόσθετο μόριο που ρυθμίζει την προσκολλητική δραστηριότητα άλλων προσκολλητικών πρωτεϊνών [145]. Πρέπει να σημειωθεί ότι το CEA παράγεται και φυσιολογικά μέσα στις κολονικές κρύπτες και έτσι δεν είναι ακόμη γνωστό πως το CEA μπορεί να υποβοηθήσει στην ανάπτυξη και εξέλιξη του κολοορθικού καρκίνου.

Το DCC (1990, Fearon & συν.) (Deleted in Colon Cancer) είναι ένα γονίδιο κατασταλτικό του όγκου που έχει προσδιοριστεί και κλωνοποιηθεί με βάση τις συχνά παρατηρούμενες εναλλαγές που σημειώνονται σε μια περιοχή του 18q χρωμοσώματος επί κολο-ορθικών καρκίνων [146]. Γενετικές αλλαγές στο DCC γονίδιο βρίσκονται στο 50% των μεγάλων (> 1 cm) κολοορθικών αδενωμάτων και σε περισσότερο από το 70% των διηθητικών κολοορθικών καρκινωμάτων [147]. Τελευταίες μελέτες έχουν δείξει ότι η αδρανοποίηση του DCC γονιδίου μπορεί να συμβεί όχι μόνο σε περιπτώσεις κολοορθικού καρκίνου, αλλά επίσης και στο μαστό [148], τον προστάτη, την ουροδόχο κύστη [149], το ενδομήτριο [150], σε παγκρεατικούς όγκους [151] και σε μερικές λευχαιμίες [152]. Το DCC κωδικοποιεί πρωτεΐνη προσομοιάζουσα με το NCAM προσκολλητικό μόριο, διαμεμβρανικό πολυπεπτίδιο, αποτελούμενο από 1447 αμινοξέα με 4 περιοχές δίκην ανοσοσφαιρίνης



και 6 δίκην fibronectin τύπου III στο εξωκυττάριο τμήμα. Οι Pierceall και συν. [153] έδειξαν *in vitro* ότι το DCC λειτουργεί σαν NCAM προκαλώντας διέγερση της νευριτιδικής αύξησης μέσω ειδικών ενδοκυτταρικών μηνυμάτων.



IVδ. ΣΕΛΕΚΤΙΝΕΣ (Selectins)

Οι σελεκτίνες είναι διαμεμβρανικές γλυκοπρωτείνες με μια περιοχή πλούσια σε λεκτίνη, ένα ποικίλοντα αριθμό επαναλαμβανόμενης αλληλουχίας αμινοξέων και βραχεία κυτταροπλασματική περιοχή. Με την παρουσία ασβεστίου η περιοχή της λεκάνης συνδέεται με υδατάνθρακες όπως π.χ. το αντιγόνο Lewis, σε γειτνιάζοντα κύτταρα. Οι σελεκτίνες μεσολαβούν σε ετεροτυπικές αντιδράσεις μεταξύ κυττάρων του αίματος και ενδοθηλιακών κυττάρων κατά τη διάρκεια της λεμφοκυτταρικής εγκατάστασης και της λευκοκυτταρικής προσκόλλησης [154].

Τα πιο γνωστά μέλη αυτής της ομάδας μορίων προσκόλλησης είναι: η P-σελεκτίνη (γνωστή και ως GMP-140 ή PADGEM) η E-selectin (γνωστή και ως ELAM-1) ή η L-σελεκτίνη. Η E και η P-σελεκτίνη εκφράζονται στα ενεργοποιημένα ενδοθηλιακά κύτταρα παρέχοντας υποδοχή δέσμησης σε κύτταρα που φέρουν τον κατάλληλο υποδοχέα, ενώ η L-σελεκτίνη είναι παρούσα στα περισσότερα λεμφοκύτταρα. Η P-σελεκτίνη βρίσκεται επίσης στα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια.

Ειδικότερα η E-σελεκτίνη εκφράζεται μόνο στα ενδοθηλιακά κύτταρα και μόνο μετά από ενεργοποίηση από φλεγμονώδεις κυτοκίνες (IL-1β, TNF-α) ή ενδοτοξίνη. Η έκφραση της φθάνει σε ένα μέγιστο μέσα σε 6 περίπου ώρες από τη διέγερση και μετά μειώνεται. Η E-σελεκτίνη της επιφάνειας του κυττάρου μεσολαβεί στην προσκόλληση των λευκοκυττάρων στη θέση της φλεγμονής συνδεόμενη με υδατανθρακικά αντιγόνα όπως το αντιγόνο Lewis [155] στην επιφάνεια των λευκοκυττάρων. Φαίνεται ότι παρόμοια αντιδρά και με καρκινικά κύτταρα, οδηγώντας τη μεταστατική διαδικασία. Έτσι με αντισώματα κατά της E-σελεκτίνης αναστέλλεται η δέσμηση που προκαλείται *in vitro* από καρκινικά κύτταρα του παχέος εντέρου που εκκρίνουν το αντιγόνο Lewis με ενδοθηλιακά που ενεργοποιήθηκαν με κυτοκίνη [156].

Τα μέχρι σήμερα δεδομένα δείχνουν ότι οι σελεκτίνες και οι προσδέτες τους παίζουν ένα σημαντικό ρόλο στην εκλεκτική εγκατάσταση των καρκινικών κυττάρων κατά τη διάρκεια της όλης μεταστατικής διαδικασίας.

Ένα άλλο μόριο ενδοθηλιακής προσκόλλησης, το Lu-ECAM-1 που παράγεται στα αγγεία των πνευμόνων μπορεί να ενοχοποιηθεί στη μεταστατική εμφύτευση καρκινικών κυττάρων κακοήθους μελανώματος στους πνεύμονες.



IVε. CD44

Το CD44 είναι μια γλυκοπρωτεΐνη της επιφάνειας του κυττάρου που παίζει ρόλο στον αποικισμό των λεμφοκυττάρων, στην ενεργοποίηση των T-κυττάρων, στην προσκόλληση με υαλουρονικές και άλλες πρωτεΐνες της θεμέλιας ουσίας, καθώς και στην κυτταρική μετανάστευση. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι το CD44 μεσολαβεί σε προσκολλητικές αντιδράσεις κυττάρου προς κύτταρο και κυττάρου προς θεμέλια ουσία. Έχουν περιγραφεί 9 ισότυποι του μορίου CD44 [157], οι οποίοι αναγνωρίστηκαν με τη χρήση αντισωμάτων. Οι ισότυποι προκύπτουν από αλλαγές στην κατάταξη των διαφόρων εξονίων. Το CD44s (standard) προκύπτει από εναλλακτικό splicing των εξονίων 1s-5s και 6s-10s, ενώ οι ισότυποι (CD44v) προκύπτουν όταν τα εξόνια 1v-10v εισέρχονται μεταξύ 5s και 6s. Ο 85-Kda ισότυπος, CD44H ή αιμοποιητικός τύπος, έχει ανευρεθεί σε ινοβλάστες, σε αιμοποιητικά κύτταρα και σε όγκους μεσεγχυματικής και νευροεκτοδερμικής προέλευσης.

Η υπερέκκριση του ισότυπου CD44v6 έχει συσχετιστεί με προχωρημένο στάδιο κακοήθειας σε κολο-ορθικά [158] και γαστρικά [159] καρκινώματα καθώς και σε μερικά λεμφώματα. Η χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων κατά αυτού του ισότυπου αποτρέπει τη μεταστατική διασπορά, αποδεικνύοντας το ρόλο του στο μεταστατικό δυναμικό των κυττάρων. Αντίστροφα άλλοι ερευνητές έχουν δείξει ότι φυσιολογικά επιθηλιακά κύτταρα που παράγουν υψηλά επίπεδα διαφόρων ισότυπων του CD44 ελαττώνουν την παραγωγή τους όταν εξαλλάσσονται [160].

Οι Matsumura and Tarin υποστηρίζουν ένα πιθανό ρόλο του CD44 στην πρώιμη διάγνωση [161] του καρκίνου. Με τη χρήση της PCR έδειξαν ότι οι νεοπλασματικοί ιστοί παρουσιάζουν υπερέκκριση πολλων ομολόγων μορίων του CD44 ενώ αυτό δεν το εμφανίζουν οι φυσιολογικοί ιστοί. Η έκφραση συγκεκριμένου τμήματος του αντίστοιχου γονιδίου φαίνεται ότι σχετίζεται με την παρουσία μετάστασης [162]. Είναι προφανές λοιπόν, ότι ο ρόλος του CD44 θα χρειαστεί να επανεκτιμηθεί σε μεγαλύτερες προοπτικές μελέτες.



V. ΜΟΡΙΑ ΠΡΟΣΚΟΛΛΗΣΗΣ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ

Va. ΙΝΤΕΓΚΡΙΝΕΣ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ

Όπως αναφέρθηκε οι ιντεγκρίνες είναι διαμεμβρανικές γλυκοπρωτεΐνες αποτελούμενες από α και β διμερείς αλύσους οι οποίες συμμετέχουν ως επί το πλείστον σε αντιδράσεις κυττάρου προς θεμέλια ουσία και λειτουργούν έτσι σαν υποδοχείς στοιχείων της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας, όπως του κολλαγόνου, της λαμινίνης, της ινσεκτίνης και της βιτρονεκτίνης. Συμμετέχουν στις διαδικασίες μεταφοράς μηνυμάτων από την εξωκυττάρια ουσία που ρυθμίζουν την αύξηση, την έκφραση γονιδίων, την κινητικότητα και την κυτταροσκελετική αρχιτεκτονική.

Οι β ιντεγκρίνες παίζουν σημαντικό ρόλο στη μετανάστευση κυττάρων από καρκινικές σειρές ινοσαρκώματος, καρκίνου ουροδόχου κύστεως και καρκίνου του παχέος έντερου [163]. Ο επακριβής ρόλος των ιντεγκρινών στον καρκίνο του πνεύμονα ευρίσκεται ακόμα υπό συνεχή διερεύνηση και λίγα μόνο στοιχεία είναι διαθέσιμα σήμερα, προσφέροντας έτσι ένα λαμπρό επιστημονικό πεδίο έρευνας. Πιο καλά έχουν μελετηθεί μερικές β1 και β3 ιντεγκρίνες. Οι ιντεγκρίνες είναι ουσιώδους σημασίας στην φυσιολογική ανάπτυξη του πνεύμονα, στην άμυνα του ξενιστή ενάντια στην πνευμονική λοίμωξη και στην παθογένεση του συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας των ενηλίκων. Μονοκλωνικά αντισώματα έχουν ταυτοποιήσει τη συμμετοχή ορισμένων υπομονάδων ιντεγκρινών στο φυσιολογικό πνεύμονα και συγκεκριμένα στο βρογχικό επιθήλιο, το αγγειακό επιθήλιο και το λείο μυϊκό ιστό του πνεύμονα.

Οι α1β1 και α2β1 ιντεγκρίνες παρουσιάζουν μια θετική συσχέτιση με την ύπαρξη μεταστάσεων στο πλακώδες καρκίνωμα του πνεύμονα [164]. Για την α5β1 ιντεγκρίνη που ευρίσκεται αυξημένη σε καρκίνο ωοθηκών πειραματοζώων, ο ρόλος της δεν έχει μελετηθεί σε καρκίνο πνεύμονα ανθρώπου. Επιπρόσθετα οι β1 ιντεγκρίνες δείχνουν χαρακτηριστικά πρότυπα κατανομής σε συμπαγείς όγκους και είναι δυναμικώς χρήσιμες για την τυποποίηση των όγκων. Η α3β1 ιντεγκρίνη είναι σημαντικότερη ιντεγκρίνη για την πνευμονική ανάπτυξη και την ακεραιότητα του επιθηλίου και η μειωμένη της έκφραση στο μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα πιθανώς έχει σχέση με την αυξημένη επιθετικότητα αυτού του τύπου. Η



α3β1-ιντεγκρίνη είναι η κύρια ιντεγκρίνη που δεσμεύει τη λαμινίνη συνδέοντας τα κυψελιδικά και το βρογχιτιδικά επιθηλιακά κύτταρα στη βασική μεμβράνη σε όλα τα στάδια της ανάπτυξης του πνεύμονα κατά την εμβρυική ζωή και στον ενήλικα [165]. Επιπρόσθετα, ποντίκια ομόζυγα για το γονίδιο που καταστέλλει την α3 ιντεγκρίνη πεθαίνουν σύντομα μετά τη γέννησή τους με πνεύμονες που έχουν αξιοσημείωτα μειωμένη διακλάδωση από τους κύριους βρόγχους και επιθήλιο των τελικών βρογχιολίων που είναι μάλλον κυβοειδές παρά αποπλατυσμένο, όπως στο φυσιολογικό πνεύμονα [166]. Η α3β1 ανιχνεύτηκε στο βρογχικό επιθήλιο και τις βασικές μεμβράνες των αεραγωγών. Μια προφανής κλιμακωτή μείωση στην έκφραση των ιντεγκρινών, συμπεριλαμβανομένου της α3β1, έχει παρατηρηθεί από το φυσιολογικό επιθήλιο, στο MMKΠ και στη συνέχεια στο MKΠ [167],[168]. Στο MMKΠ η μείωση της α3β1 ιντεγκρίνης είναι σημαντικά πιο συχνή στους όγκους με πτωχή διαφοροποίηση [168]. Σε μελέτη των Bartolazzi et al [169], στα μη μικροκυτταρικά καρκινώματα του πνεύμονα (NSCLC) οι ιντεγκρίνες εκφράστηκαν στο 82% των περιπτώσεων ανεξαρτήτως ιστολογικού τύπου και βαθμού διαφοροποίησης του καρκίνου. Αντιθέτως μόνο στο 13% των μικροκυτταρικών καρκινωμάτων πνεύμονα (SCLC) διαπιστώθηκε έκφραση της α3β1 και των προσδετών της που εντοπίζονται στο προς τη βασική μεμβράνη μέρος του κυττάρου. Οι Bart [170] και συν συσχετίζουν τη μειωμένη έκφραση της α3β1-ιντεγκρίνης με την αυξημένη κακοήθεια και διεισδυτικότητα του SCLC. Χρησιμοποιήθηκαν κύτταρα SCLC με την χειρότερη πρόγνωση, εκείνα που υπερεκφράζουν το ογκογονίδιο c-myc. Η έκφραση του c-myc συνοδεύεται με μειωμένη ομοτυπική κυτταρική σύνδεση, μείωση του χρόνου διπλασιασμού των κυττάρων και αυξημένη ικανότητα δημιουργίας κλώνων σε μαλακό άγαρ. Επιπλέον η έκφραση του c-myc προκαλεί μείωση της α3β1 ιντεγκρίνης ενώ η προσθήκη α3 ιντεγκρίνης στα εν λόγω κύτταρα προκαλεί αναστροφή μερικών από τις επιδράσεις του c-myc, αυξάνοντας την κυτταρική συγκέντρωση και μειώνοντας τον κλωνισμό του μαλακού άγαρ, ενώ δεν επηρεάζει τους χρόνους διπλασιασμού. Η αντίστροφη σχέση μεταξύ c-myc και α3β1 ιντεγκρίνης έχει αποδειχθεί και σε άλλους όγκους, όπως το νευροβλάστωμα [171],[172], όπου η μειωμένη έκφραση του N-myc είχε ως αποτέλεσμα μειωμένη έκφραση των α3, α2, και β1 ιντεγκρινών, αύξηση της διεισδυτικότητας του όγκου



και επιδείνωση της πρόγνωσης [170]. Τέλος παρατηρήθηκε ότι η σύζευξη της α3β1 ιντεγκρίνης με ειδικό αντίσωμα αυξάνει την ικανότητα κλωνισμού των κυττάρων στο μαλακό άγαρ, όμως δεν επηρεάζει την κυτταρική συγκέντρωση. Τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι η α3β1 ιντεγκρίνη μεσολαβεί σε ομοτυπική σύνδεση των SCLC κυττάρων και ότι η μη συνδεδεμένη α3β1 ιντεγκρίνη καταστέλλει την αύξηση των μεμονωμένων SCLC κυττάρων. Πρέπει να σημειωθεί ότι στο SCLC υπάρχει μειωμένη έκφραση των ιντεγκρινών γενικώς, συμπεριλαμβανομένου και της α3β1, σε σχέση με το NSCLC. Παρόλα αυτά όμως η α3β1 είναι η κυριότερη ιντεγκρίνη που εκφράζεται στο SCLC.

Από τις β3 ιντεγκρίνες, η αιμοπεταλιακή α2bβ3 και η ανβ3 συνδέονται με την ινονεκτίνη, το ινωδογόνο, τη βιτρονεκτίνη, τη θρομβοσποντίνη και τον παράγοντα von Willebrand.

Δεδομένου ότι η πρόγνωση του καρκίνου εξαρτάται από την ικανότητα των καρκινικών κυττάρων να αποκολλώνται από την πρωτοπαθή εστία και να προσκολλώνται στη μεταστατική, οι Bredin [168] και συν. υποστήριξαν το σημαντικό μεσολαβητικό ρόλο των β1 και β3 ιντεγκρινών στην όλη καρκινική διαδικασία, καθώς οι ιντεγκρίνες αυτές συνδέονται με μόρια που έχουν αντιπροσκολλητική δράση, όπως π.χ τη θρομβοσποντίνη. Γι' αυτό το σκοπό μελέτησαν τη συμπεριφορά των καρκινικών κυττάρων στους τέσσερις βασικούς τύπους καρκίνου του πνεύμονα (αδενοκαρκίνωμα, πλακώδες, μικροκυτταρικό, μακροκυτταρικό) σε σχέση με την έκφραση ιντεγκρινών. Αποδείχθηκε ότι η μεταναστευτική ικανότητα των καρκινικών κυττάρων του καρκίνου του πνεύμονα στην εξωκυττάρια θεμέλια ουσία είναι εξαρτώμενη από τις ιντεγκρίνες. Η βασική μεμβράνη είναι φυσιολογικά αδιαπέραστη για τα κύτταρα και τις μεγάλες πρωτεΐνες. Κατά την καρκινική διήθηση όμως, τα κύτταρα του όγκου συνδέονται με συστατικά της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας και της βασικής μεμβράνης (όπως η φιμπρονεκτίνη, η λαμινίνη και το τύπου IV κολλαγόνο), τη διασπούν και μεταναστεύουν μέσα στη θεμέλια ουσία [173]. Κυρίαρχο ρόλο σ' αυτή την προσκολλητική διαδικασία φαίνεται ότι παίζουν οι β1 ιντεγκρίνες. Το ίδιο έχει διαπιστωθεί και για το ινοσάρκωμα, το καρκίνωμα της ουροδόχου κύστης και του παχέος εντέρου. Ο ρόλος των β1 ιντεγκρινών στη μετανάστευση των κυττάρων του



καρκίνου του πνεύμονα δεν έχει πλήρως διερευνηθεί. Εκτός από την κυτταρική προσκόλληση και κινητικότητα, οι β1 ιντεγκρίνες συμμετέχουν σε διαδικασίες μετάδοσης σημάτων [174],[175], ογκογεννητικότητας [176],[177] και ρύθμισης της αύξησης [175],[177]. Αλλαγές στην έκφραση των ιντεγκρινών έχουν παρατηρηθεί κατά την κακοήθη εξαλλαγή ποικίλων κυτάρων, όμως μόνο λίγες μελέτες αναφέρουν σαφή συσχέτιση μεταξύ του βαθμού της της εξαλλαγής ή της κακοήθειας και της έκφρασης των ιντεγκρινών. Για παράδειγμα η αυξημένη έκφραση των α1β1 και α2β1 ιντεγκρινών έχει συσχετιστεί με αυξημένη μεταστατική ικανότητα των κυττάρων του πλακώδους καρκινώματος του πνεύμονα. Πιο αναλυτικά, οι Bredin [168] και συν. έδειξαν ότι όλοι οι ιστολογικοί τύποι εκφράζουν τις β1 ιντεγκρίνες, εκτός από το μεγαλοκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα. Στο πλακώδες καρκίνωμα και το μεγαλοκυτταρικό διαπιστώθηκε έκφραση των β3 ιντεγκρινών. Όλες οι κυτταρικές σειρές παρουσίασαν απτο- και χημειοτακτική κινητικότητα προς την ινονεκτίνη, τη λαμινίνη και το τύπου IV κολλαγόνο, με εξαίρεση το μεγαλοκυτταρικό καρκίνωμα που δεν έδειξε απτο- ή χημειοταξία προς τη λαμινίνη και το πλακώδες, όπου δεν παρουσιάστηκε χημειοταξία προς κανένα από τα τρία στοιχεία. Με τη χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων αποδείχθηκε ότι η β1 ιντεγκρίνη ήταν απαραίτητη γι' αυτή τη χημειο- και απτοτακτική μετανάστευση των κυττάρων, ενώ η β3 υπομονάδα δεν έπαιξε ρόλο. Στο μεγαλοκυτταρικό καρκίνωμα, όπου δεν εκφράζεται η β1 ιντεγκρίνη, φαίνεται ότι μεσολαβεί το CD44.

Οι αλλαγές της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας και των μορίων προσκόλλησης παίζουν σημαντικό ρόλο στην πρόγνωση και τη μεταστατική διαδικασία γενικώς. Με βάση τη διαπίστωση αυτή οι Clarke [178] και συν. μελέτησαν ασθενείς με αδenoκαρκίνωμα πνεύμονα προσδιορίζοντας την έκφραση των ιντεγκρινών α2, α3, αν, του κολλαγόνου IV και της κολλαγενάσης τύπου IV. Το κολλαγόνο IV, βασικό συστατικό των βασικών μεμβρανών είναι απαραίτητο για την αύξηση των φυσιολογικών επιθηλιακών κυττάρων και η κολλαγενάση IV, είναι ουδέτερη μεταλλοπρωτεάση που παίζει ρόλο στο μεταβολισμό του. Η απώλεια της βασικής μεμβράνης επιτρέπει στα καρκινικά πνευμονικά κύτταρα την είσοδο στα αγγεία και τα λεμφαγγεία και τη συστηματική διασπορά. Τα αποτελέσματα έδειξαν



ότι οι ιντεγκρίνες α2 και α3 και η κολλαγενάση τύπου IV διαφέρουν σε όγκους που έχουν από εκείνους που δεν έχουν επέκταση στους περιοχικούς λεμφαδένες, και αυτό το εύρημα μπορεί να έχει προγνωστική και θεραπευτική σημασία. Συγκεκριμένα διαπιστώθηκε ότι με τη μειωμένη διαφοροποίηση του όγκου, συνυπάρχει μειωμένη έκφραση της α2 ιντεγκρίνης και προοδευτική απώλεια του κολλαγόνου τύπου 4 της βασικής μεμβράνης. Η αν ιντεγκρίνη ήταν αυξημένη σε όγκους με λεμφαδενικές μεταστάσεις σε σύγκριση με όγκους χωρίς μεταστάσεις. Η σημασία της αν ιντεγκρίνης έχει παρατηρηθεί και στο μελάνωμα, όπου κύτταρα με χαμηλή έκφραση της ανβ3 αναπτύσσονταν βραδύτερα σε σχέση με κύτταρα που εξέφραζαν την ανβ3 σε κανονικά επίπεδα. Το φαινόμενο είναι αναστρέψιμο με προσθήκη συμπληρωματικού αν- DNA. Στο μελάνωμα ο υποδοχέας βιτρονεκτίνης αν εκφράζεται στα μεταστατικά μελανοκύτταρα, αλλά όχι στα καλοήθη [179]. Η απώλεια των α2 και α3 ιντεγκρινών συσχετίστηκε με αυξημένη έκφραση της αν ιντεγκρίνης. Η έκφραση της τύπου IV κολλαγενάσης συσχετίστηκε σημαντικά με την παρουσία λεμφαδενικών μεταστάσεων και βρέθηκε να είναι ένας ανεξάρτητος δείκτης μειωμένης επιβίωσης. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι στο φυσιολογικό πνεύμονα, το τύπου IV κολλαγόνο εντοπίζεται στις βασικές μεμβράνες του βρογχικού επιθηλίου, των κυψελιδικών διαφραγμάτων και του αγγειακού ενδοθηλίου. Η κολλαγενάση τύπου IV εντοπίζεται στο βρογχικό επιθήλιο, στους λείους αγγείων και βρόγχων και στα κυψελιδικά μακροφάγα. Η α2 ιντεγκρίνη εντοπίζεται στο φυσιολογικό βρογχικό επιθήλιο, τους υποβλεννογόνιους αδένες και στα ενεργά, υπερπλαστικά επενδυτικά κύτταρα των κυψελίδων. Η α3 ιντεγκρίνη και η αν ιντεγκρίνη εντοπίζονται στο βρογχικό επιθήλιο, το αγγειακό ενδοθήλιο και ασθενώς στους λείους μυς. Η τελευταία εντοπίζεται επίσης, εστιακά στα κυψελιδικά πνευμονοκύτταρα.

Οι Smythe και συν [167] αντίθετα συσχετίζουν την απώλεια της έκφρασης της αν ιντεγκρίνης με υποτροπή σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα και αρνητικούς λεμφαδένες (N0) που υπεβλήθησαν σε «θεραπευτική» εκτομή. Ούτε ο ιστολογικός τύπος ούτε η διαφοροποίηση συσχετίστηκε με την υποτροπή. Όμως το 75% των ασθενών με αρνητικούς λεμφαδένες που υποτροπίασαν είχαν απωλέσει την αν έκφραση, σε σύγκριση με το 10% μόνο, που δεν υποτροπίασαν. Έτσι η



απώλεια της έκφρασης της, αν μπορεί να χρησιμεύσει σαν δείκτης σε ασθενείς με MMKP σταδίου N0 που είναι υψηλού κινδύνου για υποτροπή, ώστε να γίνει επιπρόσθετη θεραπεία.

Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ των καρκινικών κυττάρων και της λαμινίνης, ενός κύριου συστατικού των βασικών μεμβρανών, παίζουν σημαντικό ρόλο στα διάφορα στάδια της διηθητικής-μεταστατικής διαδικασίας [180]. Οι ιντεγκρίνες – υποδοχείς της λαμινίνης είναι οι $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$, $\alpha 6$, $\alpha 7$ σε διάφορους συνδυασμούς με τις $\beta 1$ και $\beta 4$. Η διαφορετική έκφραση των υποδοχέων της λαμινίνης φαίνεται ότι ρυθμίζει τη διηθητική ικανότητα των καρκινικών κυττάρων. Ο ρόλος της $\alpha 1$ στη διείσδυση και το μεταστατικό φαινότυπο των επιθηλιακών νεοπλασμάτων φαίνεται περιορισμένος εκτός από το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα [181], το νευροενδοκρινές μικροκυτταρικό και αξιοσημείωτα, το βρογχοκυψελιδικό καρκίνωμα του πνεύμονα [182]. Μείωση της έκφρασης της $\alpha 2$ έχει αναφερθεί σε διάφορους όγκους [183], ενώ για την $\alpha 7$ οι πληροφορίες είναι αμφιλεγόμενες [184]. Αντίθετα, για τις $\alpha 3$ και $\alpha 6$ έχει αναφερθεί ότι εκφράζονται ισχυρά σε διάφορα επιθήλια και σε όγκους που προέρχονται από αυτά [185-190].

Όσον αφορά το πλακώδες καρκίνωμα και το αδενοκαρκίνωμα του πνεύμονα, οι Patriarca [191] και συν. έδειξαν ότι η $\alpha 3$ ιντεγκρίνη εκφράζεται ισχυρά και ότι η έκφρασή της κυριαρχεί της έκφρασης της $\alpha 6$ ιντεγκρίνης. Επίσης η έκφραση της $\alpha 6A$ υπομονάδας κυριαρχεί της $\alpha 6B$. Είναι αξιοσημείωτο ότι στο φυσιολογικό βρογχικό επιθήλιο η $\alpha 6$ συνδέεται με τη $\beta 4$ υπομονάδα, ενώ στους όγκους συνδέεται συχνά με τη $\beta 1$. Φαίνεται ότι η ισορροπία $\alpha 3/\alpha 6$ παίζει ρόλο στη μεταστατική συμπεριφορά των νεοπλασματικών κυττάρων των διαφόρων πρωτοπαθών εστιών. Συγκεκριμένα η $\alpha 3$ υπερισχύει της $\alpha 6$ σε όγκους με πιο επιθετικές μεταστατικές ιδιότητες όπως στον πνεύμονα [192], [193], νεφρό [186-194] και οωθήκη. Αντίθετα σε όγκους με πιο περιορισμένες ή εκλεκτικές (λεμφαγγειακές) μεταστατικές ιδιότητες, η $\alpha 6$ κυριαρχεί της $\alpha 3$, όπως π.χ στον καρκίνο του κόλου [183],[185],[188],[192] και του ενδομητρίου [189]. Παρομοίως η $\alpha 6B$ υπομονάδα κυριαρχεί στα λιγότερο επιθετικά καρκινώματα. In vitro διαπιστώθηκε ότι η $\alpha 6A/\beta 1$ προκαλεί διπλάσια μεταστατική ικανότητα από την $\alpha 6B/\beta 1$. Εντύπωση προκαλεί επίσης η αλλαγή, σε πολλές περιπτώσεις, του συνδυασμού $\alpha 6/\beta 4$ σε $\alpha 6/\beta 1$, που είναι



μια λιγότερο οργανωμένη δομή του υποδοχέα της λαμινίνης. Τέλος, βρέθηκε μια αντίστροφη σχέση μεταξύ της ποικιλίας β1C (αναφέρεται ότι σχετίζεται με την αναστολή της προόδου του κυτταρικού κύκλου) και του σχετιζόμενου με τον πολλαπλασιασμό μορίου Ki-67. Αυτό δείχνει ότι οι ιντεγκρίνες μπορεί μελλοντικά να αποτελέσουν δείκτες πρόγνωσης. Μια τέτοια αντίστροφη σχέση έχει αναφερθεί και στον καρκίνο του μαστού [194]. Όλα αυτά ισχύουν για το πλακώδες, το αδenoκαρκίνωμα και το μεγαλοκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα. Το μικροκυτταρικό καρκίνωμα έχει διαφορετικό προφίλ [184] στην έκφραση των ιντεγκρινών. Σημαντικές διαφορές παρατηρούνται και στο κυψελιδικό καρκίνωμα του πνεύμονα, όπου εκφράζονται οι α1β1 και α3β1, ενώ η α6 απουσιάζει [192].

Η αλληλεπίδραση των καρκινικών κυττάρων με την εξωκυττάρια θεμέλια ουσία και τα ενδοθηλιακά κύτταρα, αποτελούν έναν αποφασιστικό παράγοντα για τις μεταστατικές διαδικασίες στον καρκίνο του πνεύμονα. Οι ιντεγκρίνες που μεσολαβούν σ' αυτές τις αλληλεπιδράσεις είναι κυρίως οι β1 ιντεγκρίνες. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει προκαλέσει η παρατήρηση ότι πρωτεϊνικά ομόλογα των ιντεγκρινών που περιέχουν την αναλογία αμινοξέων RGD (αργινίνη - γλυκίνη - ασπαρτικό) μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην πρόληψη πνευμονικών μεταστάσεων όταν χορηγηθούν με αντισώματα που έχουν αυτό τον επίτοπο. Θυμίζουμε ότι οι ιντεγκρίνες συνδέονται με το υπόστρωμα με την αλληλουχία RGD.

Οι οστικές μεταστάσεις είναι αποτέλεσμα ενός πολύπλοκου μηχανισμού στον οποίο εμπιέρεται η ενεργοποίηση των οστεοκλαστών και η αλληλεπίδραση μεταξύ μορίων προσκόλλησης των καρκινικών κυττάρων και των οστών. Μελέτες έδειξαν το μεσολαβητικό ρόλο των β3 ιντεγκρινών στην ενεργοποίηση των οστεοκλαστών και την έκφραση της παραθυρεοειδικής ορμόνης. Βλέπουμε λοιπόν πόσο πολυδιάστατος είναι ο ρόλος των ιντεγκρινών, μένουν όμως πολλές πτυχές της αξίας τους να διαφωτιστούν μέχρι να αποκτήσουν ένα ξεκάθαρο ρόλο στη διάγνωση και τη θεραπεία του καρκίνου.



ΝΒ. ΚΑΝΤΕΡΙΝΕΣ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ.

Όπως αναφέραμε, απώλεια της λειτουργικότητας και/ ή της έκφρασης οποιουδήποτε των στοιχείων του συμπλέγματος Ε-καντερίνης /κατενινών, καθιστά το κύτταρο ανίκανο να προβεί σε προσκολλητικές διαδικασίες, ενώ αντιστρόφως, αποκατάσταση ενός ανεπαρκούς στοιχείου του συμπλέγματος ξαναδίνει στο σύμπλεγμα τις προσκολλητικές του ιδιότητες. Η Ε-καντερίνη είναι πρωτίστου ενδιαφέροντος στην ομάδα των μορίων κυτταρικής προσκόλλησης. Ελάττωση ή πλήρης απώλεια της έκκρισής της σχετίζεται με υψηλού βαθμού και προχωρημένου σταδίου όγκους σε ποικιλία κακοηθειών, όπως στον καρκίνο του μαστού [195], του παχέος εντέρου [196], της ουροδόχου κύστης [197], του παγκρέατος [198], στο αδενοκαρκίνωμα του προστάτου [199] και στα πλακώδη καρκινώματα της κεφαλής και του τραχήλου [200]. Μειωμένη έκφραση της α-κατενίνης συσχετίζεται με το Ca στομάχου [201], οισοφάγου [202] και παχέος εντέρου, ενώ μεταβολές στην έκφραση της β-κατενίνης έχουν παρατηρηθεί σε καρκίνο του οισοφάγου, του στομάχου και του κόλου [203].

Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι ελλειπωμένη έκφραση της Ε-καντερίνης συσχετίζεται με τον καρκίνο του πνεύμονα. Η έκφραση του συμπλέγματος καντερίνης /κατενίνης μελετήθηκε σε περιπτώσεις ΜΜΚΠ και διαπιστώθηκε μείωση της έκφρασης της Ε-καντερίνης, της α-κατενίνης, της γ-κατενίνης αλλά όχι και της β-κατενίνης σε όλους τους ιστολογικούς τύπους (πλακώδες, αδενοκαρκίνωμα, αδenoπλακώδες). Επιπρόσθετα διαπιστώθηκε συσχέτιση της Ε-καντερίνης/ α-κατενίνης με τον ιστολογικό τύπο στα αδενοκαρκινώματα, ενώ πιο συχνά παρουσιάστηκε μείωση της έκφρασης του παραπάνω συμπλέγματος σε χαμηλής και μέτριας διαφοροποίησης καρκινώματα. Δεν παρατηρήθηκαν μεταβολές στα καλά διαφοροποιημένα καρκινώματα. Οι μεταβολές στην έκφραση καντερινών και κατενινών που ανευρίσκονται στο ΜΜΚΠ, πιθανόν να παίζουν ρόλο στην εγκατάσταση ενός κακοήθους φαινοτύπου. Κάποιοι ερευνητές [204] αναφέρουν μειωμένα επίπεδα Ε-καντερίνης και παραλλαγμένη έκφρασή της σε μέτριας και φτωχής διαφοροποίησης πλακώδες καρκίνωμα και σε ΜΚΠ, αλλά όχι τέτοιες μεταβολές σε καλά διαφοροποιημένα πλακώδη και αδενοκαρκινώματα.



Στη μελέτη των H. Toyoyama et al [205] τα συμπεράσματα, όμως, ήταν λίγο διαφορετικά. Αναλύθηκαν 37 δείγματα ΜΜΚΠ (18 αδenoκαρκινώματα, 17 πλακώδη, 2 αδenoπλακώδη). Μεταξύ αυτών, μειωμένη έκφραση E-kanτερίνης παρατηρήθηκε σε 19 περιπτώσεις, συμπεριλαμβανομένου και αδenoκαρκινωμάτων. Από αυτές, παρατηρήθηκε μειωμένη έκφραση της α-κατενίνης και της γ-κατενίνης στις 12 και 2 περιπτώσεις αντίστοιχα. Σε καμία περίπτωση δεν παρατηρήθηκε μείωση της β-κατενίνης. Όσον αφορά το αδenoκαρκίνωμα, παρόλο που δεν ήταν δυνατό να βρεθεί συσχέτιση με την ιστολογική διαφοροποίηση, διαταραχές στην έκφραση του συμπλέγματος E-kanτερίνης/κατενινών παρατηρήθηκε πιο συχνά σε φτωχής και μέτριας διαφοροποίησης όγκους. Είναι απαραίτητες περαιτέρω μελέτες για να αξιολογηθεί αυτή η συσχέτιση. Ακόμη, ενώ οι όγκοι με αυξημένη έκφραση της E-kanτερίνης εξέφραζαν την E-kanτερίνη στα κυτταρικά όρια, οι όγκοι με μειωμένη έκφραση παρουσίαζαν είτε μια διάχυτη χρώση όλης της περιοχής ή ένα ετερογενές πρότυπο, όπου κάποια κύτταρα βάφθηκαν και άλλα όχι. Η β- και η γ-kanτερίνη είναι κυτταροπλασματικές πρωτεΐνες που είναι απαραίτητες για τη λειτουργία των kanτερινών και έτσι μας ενδιαφέρει η κατανομή τους στα καρκινικά κύτταρα του πνεύμονα που εκφράζουν μειωμένη έκφραση της E-kanτερίνης. Στο ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα η E-kanτερίνη παίζει πρωταρχικό ρόλο στην ενδοκυτταρική κατανομή των κατενινών [206]. Έτσι, ενώ σε φυσιολογική έκφραση της E-kanτερίνης η β-κατενίνη εντοπίζεται αποκλειστικά στη μεμβράνη μαζί με την α- και τη γ-κατενίνη, σε μειωμένη έκφρασή της παρατηρήθηκε κυτταροπλασματική εντόπισή της. Στα κύτταρα του καρκίνου του πνεύμονα η κατανομή των β- και γ-kanτερινών δεν επηρεάστηκε από την απουσία της E-kanτερίνης. Η μεμβρανική εντόπιση αυτών θέτουν την υπόνοια ότι και άλλες kanτερίνες, πέραν της E-kanτερίνης εκφράζονται από τα καρκινικά κύτταρα του πνεύμονα.

Ειδικά για το βρογχοκυψελιδικό καρκίνωμα, η μείωση της έκφρασης της E-kanτερίνης συσχετίζεται με την αερογενή μεταστατική του φύση, καθώς περιπτώσεις που διατηρούν την έκφραση του συμπλέγματος E-kanτερίνης/κατενινών, δεν επιλέκονται από ενδοπνευμονικές μεταστάσεις, ενώ σε περιπτώσεις μεταστάσεων η έκφραση του συμπλέγματος είναι μειωμένη. Αυτά τα ευρήματα συνηγορούν με το συμπέρασμα ότι αυτόματη απώλεια της E-kanτερίνης και των



κατενινών μπορεί να είναι ένα σημαντικό βήμα για τη δημιουργία ενδοπνευμονικής μετάστασης, συνεισφέροντας στην απελευθέρωση καρκινικών κυττάρων από την πρωτοπαθή εστία.

Ακόμη η έκφραση της E-καντερίνης συσχετίσθηκε αντίστροφα με την ενεργοποίηση του EGF-R (Epidermal growth factor receptor) ο οποίος υπερεκφράζεται στην πλειονότητα των καρκίνων του πνεύμονα και συσχετίζεται με πτωχή πρόγνωση [36].

Ο ρόλος της β-κατενίνης είναι εξίσου σημαντικός. Οι M.Nishimura et al [207], διαπίστωσαν ότι τυροσινική φωσφορυλίωση της β-κατενίνης στον καρκίνο του πνεύμονα συσχετίζεται με πτωχή πρόγνωση. Στη μελέτη τους διαπιστώθηκε φωσφορυλίωση στο 47% των πλακωδών καρκινωμάτων και στο 43% των αδενοκαρκινωμάτων. Η φωσφορυλίωση αυτή της β-κατενίνης δε συσχετιζόταν με την ηλικία, το φύλο, την ιστολογική ταξινόμηση και το μέγεθος του όγκου. Όμως διαπιστώθηκε ότι οι περιπτώσεις με συμμετοχή των λεμφαδένων είχαν σαφώς μεγαλύτερη επίπτωση τυροσινικής φωσφορυλίωσης της β-κατενίνης. Επιπλέον, οι περιπτώσεις με φωσφορυλίωση είχαν μικρότερη επιβίωση μετά την επέμβαση. Οι ερευνητές παρατήρησαν με έκπληξη ότι τρεις από τις οκτώ T1N0 περιπτώσεις με φωσφορυλίωση υποτροπίασαν ένα χρόνο μετά τη επέμβαση. Αυτά τα αποτελέσματα αποτελούν ισχυρή ένδειξη ότι η τυροσινική φωσφορυλίωση της β-κατενίνης συσχετίζεται με κακοήθη φαινότυπο στον καρκίνο του πνεύμονα.

Η πλακογλοβίνη αποτελεί ειδικό κυτταροπλασματικό δείκτη που παίζει ρόλο κλειδί στις επιθηλιακές κυτταρικές συνδέσεις μέσω των καντερινών και θεωρείται μια νέα καντερίνη. Η λειτουργία των καντερινών ρυθμίζεται από ένα σύνολο κυτταροπλασματικών κατενινών, όπως η πλακογλοβίνη, βασικό συστατικό των δεσμοσωμικών και μη δεσμοσωμικών συνδέσεων [208]. Η μελέτη των K.Pantel et al [209] έδειξε ότι η μειωμένη έκφραση της πλακογλοβίνης αποτελεί σημαντικό γεγονός στην πρόοδο των ΜΜΚΠ, αφού η μειωμένη έκφρασή της στον πρωτοπαθή όγκο αποδείχθηκε ότι συσχετίζεται με σμίκρυνση του χρόνου ελεύθερου νόσου και της συνολικής επιβίωσης στους ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα και σε pT1-2 όγκους ή με αρνητικούς λεμφαδένες (pN0). Έτσι η ανοσοϊστοχημική εκτίμηση της πλακογλοβίνης στους πρωτοπαθείς όγκους μπορεί να συνεισφέρει στην



ταυτοποίηση εκείνων των ασθενών που βρίσκονται σε πρώιμο στάδιο και δε θεραπεύονται με χειρουργική επέμβαση μόνο, χωρίς επικουρική θεραπεία. Πρέπει να σημειωθεί ότι χειρότερη κλινική πρόγνωση δεν παρατηρήθηκε στα πλακώδη όπως στην περίπτωση των αδενοκαρκινωμάτων. Αυτή η παρατήρηση συμφωνεί με την άποψη ότι διαφορετικοί κυτταρικοί μηχανισμοί είναι υπεύθυνοι για την εξέλιξη στα αδενοκαρκινώματα και τα πλακώδη καρκινώματα του πνεύμονα. Η διαπίστωση των Bohm et al [210] ότι το επίπεδο της E-καντερίνης ήταν μειωμένο στα μετρίως και φτωχά διαφοροποιημένα πλακώδη καρκινώματα του πνεύμονα ενώ κάτι τέτοιο δε διαπιστώθηκε στα αδενοκαρκινώματα, συνηγορεί με τα υπάρχοντα ευρήματα ότι η πρόοδος στο πλακώδες καρκίνωμα μπορεί να επηρεάζεται από την παραλλαγμένη έκφραση της E-καντερίνης, ενώ στα αδενοκαρκινώματα μπορεί να εξαρτάται από άλλες μεταβολές, πχ μείωση στην έκφραση της πλακογλοβίνης. Επίσης δεν επιτεύχθηκε συσχέτιση μεταξύ της μείωσης της πλακογλοβίνης και λεμφαδενικής μετάστασης στο πρωτοπαθές ΜΜΚΠ. Έτσι, η απώλεια της πλακογλοβίνης μάλλον αποτελεί πρώιμο γεγονός που απαιτεί άλλα γεγονότα για να γίνει μετάσταση.

Το κακόηθες μεσοθηλίωμα είναι μια πολύ επιθετική νεοπλασία που προσβάλλει συνήθως ασθενείς που εκτίθενται σε αμίαντο. Η διαφοροδιαγνωστική προσέγγιση μεταξύ μεσοθηλιώματος και αδενοκαρκινώματος πνεύμονα είναι συχνά δυσχερής. Μελέτες έδειξαν ότι η E-και η N-καντερίνη μπορούν εδώ να χρησιμοποιηθούν ως διαγνωστικοί δείκτες. Διαπιστώθηκε λοιπόν ότι η N-καντερίνη εκφράζεται στα υπεζωκοτικά κύτταρα του μεσοθηλιώματος, ενώ η E-καντερίνη εκφράζεται στα επιθηλιακά κύτταρα του πνεύμονα. Η αξιοποίηση των δυο καντερινών ως διαγνωστικών δεικτών έγινε με τη χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων και ανοσοϊστοχημείας [211].

Το κύριο χαρακτηριστικό γνώρισμα του μικροκυτταρικού καρκινώματος του πνεύμονα είναι η εξαιρετικά μεταστατική του φύση. Διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι η προσκόλληση που μεσολαβείται από την E-καντερίνη περιορίζει την διεισδυτικότητα των κυτάρων και σχετίζεται με μειωμένο μεταστατικό δυναμικό [38]. Με βάση αυτά τα ευρήματα διατυπώθηκε η άποψη ότι φάρμακα που αυξάνουν την έκφραση ή τη δραστηριότητα της E-καντερίνης μπορεί να αποτελέσουν μια νέα θεραπεία για τα επιθετικά και μεταστατικά καρκινώματα [39].



ΝΥ.ΥΠΕΡΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑ ΤΩΝ ΑΝΟΣΟΣΦΑΙΡΙΝΩΝ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ

Το ICAM-1 (διακυτταρικό μόριο προσκόλλησης, Intercellular adhesion molecule) και το VCAM-1 (Vascular adhesion molecule) είναι μόρια προσκόλλησης που παίζουν σημαντικό ρόλο τόσο στη φλεγμονή των αεροφόρων οδών όσο και στη νεοπλασματική διαδικασία ανάπτυξης. Η δράση του ICAM-1 συνδέεται άμεσα με το LFA-1 (Lymphocyte function-associated antigen), μέλος της υποοικογένειας των β2 ιντεγκρινών, που συνιστά ένα προσδέτη του ICAM-1 και συμμετέχει στην απόκριση των Τ-λεμφοκυττάρων [212]. Επειδή το LFA-1 εκφράζεται στα μονοπύρρηνα φαγοκύτταρα, στα κυτταροτοξικά Τ-λεμφοκύτταρα, τους φυσικούς φονείς (Natural Killers cells) και τα LAK cells (lymphocyte activated killer cells), η έκφραση του ICAM-1 στα καρκινικά κύτταρα μπορεί να σχετίζεται με τη ρύθμιση της ευαισθησίας τους στην κυτταροτοξική δραστηριότητα αυτόλογων και αλλογενών αμυντικών κυττάρων. Στο φυσιολογικό πνευμονικό ιστό το ICAM-1 εκφράζεται σε όλα τα κύτταρα και κυρίως στα βρογχικά και κυψελιδικά επιθηλιακά κύτταρα, ενώ το VCAM-1 μόνο στα πνευμονικά λεμφοκύτταρα και τους ινοβλάστες του διάμεσου ιστού [212]. Η έκφραση του ICAM-1 επάγεται (upregulation) από ποικίλα ερεθίσματα, όπως οι φορβολικοί εστέρες, τα βακτηριακά λιποπολυσακχαρίδια, και οι φλεγμονώδεις λεμφοκίνες, όπως ο TNF-α, IL-1 και η INF-γ [213],[214],[215]. Το VCAM-1, σε αντίθεση με το ICAM-1, δεν εκφράζεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα, η έκφραση του όμως επάγεται με την παρουσία IL-1 TNF-α ή IL-4 [216],[217],[218].

Οι A.J.Staal-van den Brekel και συν. μελέτησαν την έκφραση των ICAM-1 και VCAM-1 στο ΜΜΚΠ [219]. ICAM-1 διαπιστώθηκε στα ενδοθηλιακά κύτταρα, στα ΜΜΚΠ κύτταρα, στα βασικά κύτταρα του βρογχικού επιθηλίου, στα πνευμονοκύτταρα τύπου II, στα λεμφοκύτταρα και τους ινοβλάστες. Η έκφραση του ICAM -1 στα καρκινικά κύτταρα διαπιστώθηκε σε πάνω από το 75% των καρκινικών κυττάρων και ήταν ανεξάρτητη από τον τύπο ή το στάδιο. Το VCAM-1 εκφραζόταν στα ΜΜΚΠ κύτταρα μόνο στο 11% των περιπτώσεων, στα λεμφοκύτταρα και τους ινοβλάστες στο στρώμα του όγκου. Όσον αφορά τα



ενδοθηλιακά κύτταρα των τριχοειδών, συγκριτικά με το ICAM-1 λιγότερα αγγεία ήταν θετικά για το VCAM-1 και εκφράζονταν λιγότερο έντονα. Επειδή το VCAM-1 δεν εκφράζεται φυσιολογικά από τα ενδοθηλιακά κύτταρα του πνεύμονα, αλλά η σύνθεσή του επάγεται σε φλεγμονώδεις καταστάσεις, η παρουσία του στα ενδοθηλιακά κύτταρα μαρτυρά ενεργό συμμετοχή των αιμοφόρων αγγείων στην τοπική φλεγμονώδη διεργασία γύρω από τα καρκινικά κύτταρα. Οι ίδιοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι όπως τα μονοκύτταρα κύτταρα επάγουν την έκφραση μορίων προσκόλλησης στο ενδοθήλιο προσελκύοντας έτσι και άλλα αμυντικά κύτταρα στο σημείο της φλεγμονής, κατά τον ίδιο τρόπο μπορεί να δρουν και τα ίδια τα καρκινικά κύτταρα επάγοντας την έκφραση του VCAM-1 και προσελκύοντας άνοσα κύτταρα, μέσω της έκκρισης χημειοτακτικών κυτοκινών. Επιπλέον τα καρκινικά κύτταρα μπορεί να προάγουν την αγγειογένεση με την παραγωγή IL-8, γνωστού αγγειογενετικού παράγοντα, ευνοώντας έτσι την ανάπτυξη του όγκου. Η παρουσία των ICAM-1 και VCAM-1 στα λεμφοκύτταρα και το περιβάλλον του όγκου μαρτυρούν ενεργό κατάσταση αυτών και ικανότητα χημειοταξίας αμυντικών κυττάρων.

Στην προηγούμενη μελέτη διαπιστώθηκε έκφραση του ICAM-1 στο 75% των κυττάρων του ΜΜΚΠ άσχετα με τον ιστολογικό τύπο. Άλλοι ερευνητές [220,221], συγκεκριμένα οι Rucio και συν και οι Vitolo και συν, βρήκαν μεγαλύτερη έκφραση του ICAM-1 στο πλακώδες καρκίνωμα σε σχέση με το αδενοκαρκίνωμα ενώ οι Passlick [222] και συν κατέληξαν στο αντίθετο. Μία εξήγηση γι' αυτή τη διαφοροποίηση στο συμπέρασμα μπορεί να είναι η χρήση διαφορετικών αντισωμάτων. Πάντως παραμένει κοινή διαπίστωση η παρουσία του ICAM-1 σε όλους τους ιστολογικούς τύπους του ΜΜΚΠ, με πιθανό ρόλο την ενεργό συμμετοχή των ΜΜΚΠ κύτταρων στις φλεγμονώδεις διεργασίες, συμπεριλαμβανομένου της χημειοταξίας των μονοκύτταρων κυττάρων του ξενιστή.

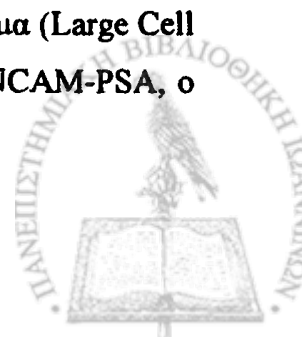
Όσον αφορά το αδενοκαρκίνωμα, συγκεκριμένα, οι Jiang et al [212] έδειξαν ότι ενώ το ICAM-1 εκφράζεται από τα κύτταρα του όγκου, δε συμβαίνει το ίδιο με το VCAM-1. Στα εννέα αδενοκαρκινώματα που μελετήθηκαν το ICAM-1 εκφραζόταν σε όλες τις περιπτώσεις, ενώ το VCAM-1 σε καμία. Το ICAM-1 εκφραζόταν σε όλα τα κυτταρικά διαμερίσματα του μη νεοπλαστικού πνευμονικού



ιστού, ενώ το VCAM-1 εκφραζόταν μόνο στα πνευμονικά λεμφοκύτταρα και τους ινοβλάστες του διάμεσου ιστού. Το LFA-1 εκφραζόταν ομοιόμορφα στα λεμφοκύτταρα που διηθούσαν τον όγκο και στις εννέα περιπτώσεις καθώς και σε όλα τα λεμφοκύτταρα του μη νεοπλαστικού πνευμονικού ιστού. Αυτή η μελέτη έδειξε μεγάλες διαφορές στην έκφραση του ICAM-1 και του VCAM-1 στα καρκινικά κύτταρα του αδενοκαρκινώματος και έδωσε επίσης ενδείξεις για μια ευρύτερη κατανομή του ICAM-1, σε σχέση με το VCAM-1, στα μη νεοπλαστικά κυτταρικά διαμερίσματα του πνεύμονα. Η έκφραση του ICAM-1 ήταν αξιοσημείωτη στα βρογχικά και στα κυψελιδικά επιθηλιακά κύτταρα. Ρύθμιση προς τα πάνω του ICAM-1 μπορεί να αυξήσει τη σύνδεση με τα LFA-1 λεμφοκύτταρα, με μια πιθανή επίδραση στην ευπάθεια του όγκου στους αμυντικούς μηχανισμούς του ξενιστή. Φαίνεται ότι τα λεμφοκύτταρα με υψηλή έκκριση LFA-1 αφήνουν τα αγγεία συνδεδεμένα με το ICAM-1 των ενδοθηλιακών κυττάρων μέσα στο μικροπεριβάλλον του όγκου και μεταναστεύουν στον όγκο. Έτσι τονίζεται η σημασία του ICAM-1, διότι διευκολύνει τη σύνδεση των καρκινικών κυττάρων και των λεμφοκυττάρων μέσω του LFA-1. Η έκφραση του ICAM-1, διεγερόμενη από κυττοκίνες αυξάνει την ευπάθεια των καρκινικών κυττάρων στη λυτική ικανότητα των μονοκυττάρων και των T-λεμφοκυττάρων.

Το NCAM (Neural Cell Adhesion Molecule) εκφράζεται ειδικά σε νευρικούς, περιφερικούς νευροεκτοδερμικούς και νευροενδοκρινείς ιστούς και όγκους [223],[224],[225]. Στον καρκίνο του πνεύμονα αποτελεί πολύ ευαίσθητο και ειδικό δείκτη νευροενδοκρινούς διαφοροποίησης [226]. Με τη χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων όπως το 123C3 μπορεί να ταυτοποιηθεί η έκφραση του NCAM. Το 123C3 αναγνωρίζει το NCAM και βάφεται θετικά ανοσοιστοχημικά στα νευροενδοκρινικά κύτταρα, ενώ δεν εντοπίζεται στο φυσιολογικό πνευμονικό ιστό [227].

Το NCAM δεν εκκρίνεται στα αδενοκαρκινώματα και στα πλακώδη καρκινώματα του πνεύμονα, ενώ εκφράζεται σταθερά στους νευροενδοκρινείς όγκους του πνεύμονα, οι οποίοι είναι το ΜΚΠ, τα καρκινοειδή (τυπικό και άτυπο) και το μεγαλοκυτταρικό νευροενδοκρινικής διαφοροποίησης καρκίνωμα (Large Cell NE Carcinoma, LCNEC) [228]. Ο εμβρυονικός τύπος του NCAM, NCAM-PSA, ο



οποίος είναι πλούσιος σε πολυσαλικό οξύ, μειώνει την προσκόλληση των κυττάρων, εμπλέκεται στην ανάπτυξη των οργάνων και τη διαφοροποίηση, επιτρέποντας την κινητικότητα των κυττάρων κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής κυτταρικής μετανάστευσης [229]. Αυτό το μόριο προσκόλλησης, το οποίο δε λειτουργεί κατά την ενήλικη ζωή, επανεκφράζεται σε καρκινικά κύτταρα και μπορεί να ενέχεται στη μεταστατική διαδικασία [230],[231],[232]. Σε αντίθεση με το NCAM, το NCAM-PSA παρουσιάζει διαφορές στην έκφρασή του στους ΝΕ – όγκους με ποσοστά 90% στο ΜΚΠ, 80% LCNEC και 58% στο καρκινειδές, μειούμενο με τη διαφοροποίηση. Η έκφρασή του ήταν σημαντικά υψηλότερη στους high grade σε σχέση με τους low grade όγκους και συσχετίστηκε με λεμφαδενική διασπορά και μετάσταση στις ιστολογικές τάξεις αλλά όχι σε κάθε τύπο όγκου χωριστά. Η έκφραση του NCAM-PSA λοιπόν συνηγορεί με πτωχή διαφοροποίηση και επιθετική κλινική συμπεριφορά, όσον αφορά τους νευροενδοκρινείς όγκους του πνεύμονα, δεν μπορεί όμως να θεωρηθεί προγνωστικός παράγοντας αφού δεν κατέστη δυνατή συσχέτιση με τις μεταστάσεις και την επιβίωση σε κάθε κατηγορία χωριστά [229].

Η έκφραση του NCAM στο ΜΜΚΠ δεν έχει μελετηθεί εκτενώς. Αν και υπάρχουν αντικρουόμενες απόψεις [233],[234] φαίνεται ότι η παρουσία ενδοκρινικής δραστηριότητας στο ΜΜΚΠ και επομένως η έκφραση του NCAM, δε σχετίζεται με πτωχή πρόγνωση αφού δε συσχετίστηκε με την ιστολογία του όγκου, το TNM στάδιο ή την πενταετή επιβίωση. Φαίνεται όμως ότι τα ΜΜΚΠ με νευροενδοκρινική δραστηριότητα παρουσιάζουν μεγαλύτερη ευαισθησία στη χημειοθεραπεία από τα απλά ΜΜΚΠ, οπότε το NCAM μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης για την επιλογή των ασθενών που θα υποβληθούν σε συμπληρωματική χημειοθεραπεία [228].

Τέλος το NCAM έχει ανιχνευτεί και σε διαλυτή μορφή στον ορό με την τεχνική του Western blotting. Ο υψηλός τίτλος NCAM είναι ένας δυναμικός δείκτης του ορού για το ΜΚΠ, ενώ μπορεί να χρησιμοποιηθεί και για την παρακολούθηση των ασθενών, αφού αποδείχτηκε καλή συσχέτιση μεταξύ της συγκέντρωσής του και της κλινικής κατάστασης των ασθενών [235]. Ακόμα πιο ειδικό δείκτη αποτελεί το NCAM-PSA, το οποίο ανευρίσκεται στο ΜΚΠ, αλλά όχι σε υγιείς δότες.



Είναι γνωστό ότι η αγγειογένεση στον όγκο παίζει σημαντικό ρόλο στην αύξησή του και στη μεταστατική διαδικασία [236],[237],[238],[239]. Υπάρχουν δύο φάσεις στην ανάπτυξη του όγκου η προαγγειακή φάση και η αγγειακή φάση. Στην προαγγειακή φάση παρατηρείται τοπική επέκταση του όγκου και σπάνια υπάρχει μεταστατική δραστηριότητα, ενώ στην αγγειακή φάση έχουμε ταχεία αύξηση του όγκου και διήθηση των καρκινικών κυττάρων στα αγγεία ή τους λεμφαδένες με δυνατότητα ταχείας εγκατάστασης σε απομακρυσμένα όργανα στόχους [240],[241],[242],[243]. Στο ΜΜΚΠ η νεοαγγείωση του όγκου έχει συσχετιστεί με τον ιστολογικό τύπο, τα στάδια της νόσου, την ύπαρξη λεμφαδενικής μετάστασης και την πιθανότητα μετεγχειρητικής μετάστασης. Έτσι η πυκνότητα της νεοαγγείωσης είναι σημαντικά μεγαλύτερη στο αδενοκαρκίνωμα σε σχέση με το πλακώδες, εξηγώντας έτσι εν μέρει την πιο επιθετική του συμπεριφορά. Ακόμα είναι εκσεσημασμένα αυξημένα στους ασθενείς των σταδίων IIIA-IIIΒ σε σχέση με αυτούς των σταδίων I-II, σε εκείνους με λεμφαδενικές μεταστάσεις, ενώ φαίνεται ότι οι ασθενείς με πρόωμη μετεγχειρητική μετάσταση χαρακτηρίζονται από αυξημένη νεοαγγείωση του όγκου [244]. Το ενδοθηλιακό μόριο προσκόλλησης των αιμοπεταλίων (PECAM) είναι πολύ χρήσιμο στην πυκνότητα νεοαγγείωσης του όγκου. Η χρήση αντισωμάτων που αναγνωρίζουν το PECAM μπορεί να ανιχνεύσει ειδικά τα ενδοθηλιακά κύτταρα και αποτελούν έναν ευαίσθητο δείκτη της νεοαγγείωσης του όγκου και συνεπώς της δυνατότητας μετάστασης στα ΜΜΚΠ.

Το καρκινοεμβρικό αντιγόνο (CEA) είναι μια ογκοεμβρική πρωτεΐνη που ανήκει στην IgSF και μεσολαβεί στην κυτταρική προσκόλληση, απαιτεί όμως για τα δράση του τη συνύπαρξη και άλλων μορίων προσκόλλησης. Είναι γνωστό ότι το CEA είναι συνήθως αυξημένο σε ασθενείς με ΜΚΠ. Οι Andrew Sloman et al βρήκαν ότι οι ασθενείς με ΜΚΠ και αρνητικό CEA έχουν μεγαλύτερη επιβίωση και συνιστούν αξιολόγησή του ώστε να χρησιμοποιηθεί ως προγνωστικός παράγοντας στο μέλλον, αν το αυτό επιβεβαιωθεί με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών [245].



Β8. ΣΕΛΕΚΤΙΝΕΣ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ

Η μεταστατική διασπορά των κυττάρων του πρωτοπαθούς όγκου είναι η κύρια αιτία θανάτου στους ογκολογικούς ασθενείς. Ένα κύριο βήμα στη μεταστατική διαδικασία είναι η εξαγγείωση καρκινικών κυττάρων μέσω του τριχοειδικού ενδοθηλίου στο όργανο στόχο. Στην εξαγγείωση αυτή σημαντικό ρόλο παίζει η έκφραση μιας ποικιλίας προσκολλητικών μορίων στα κύτταρα του όγκου, ειδικών για τους υποδοχείς που εκφράζονται στα ενδοθηλιακά κύτταρα.

Οι L-, P- και E-σελεκτίνες συμμετέχουν στην προσκόλληση των λευκοκυττάρων στο αγγειακό επιθήλιο, ρυθμίζοντας έτσι τη συγκέντρωση των λευκοκυττάρων στις φλεγμονώδεις εστίες [246]. Η E-σελεκτίνη ενεργοποιείται εκσεσημασμένα στα ενδοθηλιακά κύτταρα με φλεγμονώδες ερέθισμα όπως η ιντερλευκίνη-1, ο παράγοντας νέκρωσης όγκου και λιποπολυσακχαρίδια [247]. Αυτός ο υποδοχέας αναγνωρίζει υδατανθρακικά αντιγόνα όπως το Sialyl Lewis x (SLX) και το Sialyl Lewis a (Ca-19-9) στην επιφάνεια των λευκοκυττάρων, διευκολύνοντας έτσι τη δέσμευσή τους και την εξαγγείωση στις θέσεις βλάβης [248]. Έχει διατυπωθεί η άποψη ότι η E-σελεκτίνη προκαλεί προσκόλληση των καρκινικών κυττάρων στο ενδοθήλιο με παρόμοιο τρόπο. Τα υδατανθρακικά αντιγόνα παίζουν ρόλο προσδέτη των σελεκτινών και είναι παρόντα σε διάφορους τύπους καρκίνου, συχνότερα όμως έχουν βρεθεί στον καρκίνο του πνεύμονα, του στομάχου, του παγκρέατος και του παχέος εντέρου. Ανιχνεύονται είτε στην επιφάνεια των καρκινικών κυττάρων, είτε στον ορό των ασθενών και έχουν προταθεί ως σημαντικοί διαγνωστικοί δείκτες καρκίνου [249].

Τα μέχρι σήμερα δεδομένα δείχνουν ότι οι σελεκτίνες και οι προσδέτες τους παίζουν ένα σημαντικό ρόλο στην εκλεκτική εγκατάσταση των καρκινικών κυττάρων κατά τη διάρκεια της όλης μεταστατικής διαδικασίας. Όσον αφορά το ΜΜΚΠ, οι A.J.Staal-van den Brekel και συν. [250] έδειξαν ότι η έκφραση της σελεκτίνης ήταν κυρίαρχη στα ενδοθηλιακά κύτταρα στις στρωματικές περιοχές του όγκου, ειδικά στα όριά του, και περιοριζόταν στα ενδοθηλιακά κύτταρα, ενώ τα ICAM-1 και VCAM-1 εκφραζόταν επίσης από τα ΜΜΚΠ κύτταρα και άλλα κυτταρικά είδη. Πρέπει να σημειωθεί ότι η E-σελεκτίνη και το VCAM-1 δεν



εκφράζονται φυσιολογικά στο ενδοθήλιο των πνευμόνων, αλλά παράγονται σε φλεγμονώδεις καταστάσεις. Συμπεραίνουμε ότι η παρουσία της E-σελεκτίνης και των άλλων μορίων προσκόλλησης στα ενδοθηλιακά κύτταρα υποδεικνύει μια ενεργό κατάσταση των αγγείων του MMKΠ.

Συγκεκριμένα για το αδενοκαρκίνωμα, οι Martin-Satue και συν [251], έδειξαν τον κύριο ρόλο που παίζει η προσκόλληση με τη μεσολάβηση της E-σελεκτίνης στο μεταστατικό δυναμικό των κυττάρων του ανθρώπινου πνευμονικού αδενοκαρκινώματος. Μελετήθηκαν δύο κυτταρικές σειρές ανθρώπινου πνευμονικού αδενοκαρκινώματος με διαφορετικό μεταστατικό δυναμικό, η HAL-8 και HAL-24. Κύτταρα της πρώτης σειράς όταν ενεθούν ενδοφλέβια σε αθυμικά ποντίκια δημιουργούν πολλαπλούς όγκους στους πνεύμονες, κάτι που δε συμβαίνει με την άλλη κυτταρική σειρά στις ίδιες πειραματικές συνθήκες. Και οι δύο κυτταρικές σειρές όταν ενεθούν ενδομυϊκά σε αθυμικά ποντίκια δημιουργούν πρωτοπαθή όγκο στο σημείο της ένεσης. Όμως ενώ οι πρωτοπαθείς όγκοι από τα HAL-8 κύτταρα, που είναι τετραπλάσιοι σε μέγεθος προκαλούν μετάσταση στον πνεύμονα, οι όγκοι από τα HAL-24 δεν μεθίστανται. Αυτή η αυτόματη μετάσταση αποκαλύπτει ότι οι δυο κυτταρικές σειρές έχουν διαφορές σε διαφορα επίπεδα, με κυριότερη την αδυναμία των HAL-24 κυττάρων να πολλαπλασιάζονται και να διατηρούν πειραματικούς όγκους για μεγάλο χρονικό διάστημα, πιθανότατα λόγω μιας ανισορροπίας μεταξύ κυτταρικού πολλαπλασιασμού και κυτταρικού θανάτου που σχετίζεται με περιορισμένη αγγείωση. Όμως η αδυναμία μετάστασης κυκλοφορούντων, ενδοφλέβια ενιεθέντων HAL-24 κυττάρων υποδεικνύει την ύπαρξη παραγόντων άλλων από την πρόσβαση στο αγγειακό δίκτυο που διαθέτουν τα HAL-8 κύτταρα. Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι τα HAL-8 κύτταρα υπερεκφράζουν το SLX διμερές αντιγόνο επιφανείας συγκρινόμενα με τα HAL-24 κύτταρα [252]. Στην παρούσα μελέτη η κυτταρομετρική ανάλυση με τη χρήση αντιγόνων ειδικών κατά των επιφανειακών ολιγοσακχαριτών LEX, SLEX, SLEX διμερές, LEA και SLEA έδειξε ότι οι διαφορές των δυο σειρών δεν περιορίζονται στο SLEX διμερές αλλά ότι οι διαφορές στο επίπεδο έκφρασης των LEX και SLEX είναι ακόμη μεγαλύτερες. Τα HAL-8 κύτταρα εξέφραζαν όλα τα αντιγόνα σε υψηλά επίπεδα ενώ τα HAL-24 κύτταρα εξέφραζαν μόνο τα SLEX



διμερή, σε χαμηλότερο όμως επίπεδο. Μέχρι σήμερα έχουν ταυτοποιηθεί πέντε α(1,3) φουκοσυλτρανσφεράσες που ελέγχουν τη σύνθεση αυτών των μορίων. Η έκφραση αυτών των πέντε γονιδίων ήταν επίσης υψηλότερη στα μεταστατικά κύτταρα σε σχέση με τα μη μεταστατικά. Μελέτες προσκόλλησης έδειξαν ότι μόνο η μεταστατική κυτταρική σειρά συνδέεται σημαντικά με τα ενδοθηλιακά κύτταρα που εκφράζουν την E-σελεκτίνη. Ο αποκλεισμός της E-σελεκτίνης με μονοκλωνικά αντισώματα αναστέλλει εντελώς τη σύνδεση. Η χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων κατά των επιφανειακών ολιγοσακχαριδίων των καρκινικών κυττάρων έδειξε ότι αυτά τα αντιγόνα εμπλέκονται στη σύνδεση. Το αντίσωμα anti-SLEX ανέστειλε την προσκόλληση κατά 85%, έχοντας τη μεγαλύτερη ανασταλτική επίδραση. Αυτά τα ευρήματα συνηγορούν στο ότι η χαμηλή ή μηδενική έκφραση των προσδετών της E-σελεκτίνης απαραίτητων για την προσκόλληση στο ενδοθήλιο στα-24 κύτταρα ευθύνεται για την αδυναμία τους να δημιουργήσουν όγκους στους πνεύμονες όταν ενεθούν ενδοφλέβια.

Άλλες μελέτες προσπάθησαν να συνδέσουν τα επίπεδα της E-σελεκτίνης με την πρόγνωση των ΜΜΚΠ. Διαπιστώθηκε ότι υψηλά επίπεδα E-σελεκτίνης στον ορό ασθενών με ΜΜΚΠ συνοδεύονται από χειρότερη πρόγνωση σε σχέση με αυτούς που τα επίπεδα της E-σελεκτίνης ήταν φυσιολογικά. Ιδιαίτερος όταν τα υψηλά επίπεδα στον ορό E-σελεκτίνης συνοδεύονται και από θετικά υδατανθρακικά αντιγόνα (SLX και Ca-19-9), η πρόγνωση είναι εξαιρετικά πτωχή [253].

Τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια και τα διεγερθέντα ενδοθηλιακά κύτταρα εκφράζουν τη P-σελεκτίνη έναν μεμβρανικό πρωτεϊνικό υποδοχέα που συνδέει ουδετερόφιλα και μονοκύτταρα. Η P-σελεκτίνη μεσολαβεί στην προσκόλληση γλυκοπρωτεϊνών με υδατάνθρακες που περιέχουν το SLX. Αφού πολλά καρκινικά κύτταρα εκφράζουν επίσης αυτούς τους υδατάνθρακες και είναι γνωστό ότι αλληλεπιδρούν με τα αιμοπετάλια αναρωτιόμαστε αν η P-σελεκτίνη μεσολαβεί σε αυτή την αλληλεπίδραση. Αρκετοί ερευνητές υποστηρίζουν ότι τα αιμοπετάλια διευκολύνουν την αιματογενή διασπορά. Οι J. Stone και συν. [254] πρώτοι παρατήρησαν ότι ο αριθμός των πειραματικών πνευμονικών μεταστάσεων μειώθηκε στα ποντίκια όταν γίνονταν θρομβοπενικά πριν την ένεση των καρκινικών κυττάρων και ότι ο αριθμός των μεταστάσεων σχετιζόταν θετικά με τον αριθμό των



αιμοπεταλίων. Μορφολογικές παρατηρήσεις των καρκινικών κυττάρων στα κολποειδή έδειξαν ότι ήταν περιστοιχισμένα από ενεργοποιημένα αιμοπετάλια. Οι J. Stone και συν έδειξαν ότι η P-σελεκτίνη μεσολαβεί στην προσκόλληση των αιμοπεταλίων στο ΜΚΠ και στο νευροβλάστωμα. Στα πειράματά τους τα καρκινικά κύτταρα συνδέονταν μόνο με ενεργοποιημένα αιμοπετάλια και όχι με ηρεμούντα. Η σύνδεση ήταν αναστρέψιμη με ανασταλτικό αντι P-σελεκτίνη αντίσωμα αποδεικνύοντας ότι μεσολαβούσε η P σελεκτίνη. Άλλες κυτταρικές σειρές από γαστρικό αδενοκαρκίνωμα, καρκίνο του μαστού, καρκίνο του τραχήλου δεν συνδέονταν ιδιαίτερα με τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια. Η δημιουργία ροζεττών από ενεργοποιημένα αιμοπετάλια με κύτταρα ΜΚΠ δε συνέβαινε παρουσία EDTA, ανεσταλλόταν με ηπαρίνη και φουκοιδίνη, θειικές γλυκάνες που είναι γνωστό ότι παρεμβαίνουν στη σύνδεση της P-σελεκτίνης με τον προσδέτη της στα ουδετερόφιλα. Καθαρή P-σελεκτίνη επίσης ανέστειλε τη σύνδεση, αποδεικνύοντας περαιτέρω ότι η P-σελεκτίνη είναι υπεύθυνη για τη σύνδεση. Η προετοιμασία των καρκινικών κυττάρων με νευραμινιδάση ή θρυψίνη πριν τη δημιουργία ροζεττών καταργούσε εντελώς τη σύνδεση των αιμοπεταλίων, δείχνοντας ότι ο σύνδεσμος της P-σελεκτίνης σε αυτά τα κύτταρα είναι επίσης σιαλική γλυκοπρωτεΐνη. Επειδή σε μερικές περιπτώσεις στη σύνδεση καρκινικών κυττάρων και αιμοπεταλίων μεσολαβούν ιντεγκρίνες επιχειρήθηκε αναστολή της σύνδεσης με ειδικά αντισώματα κατά του υποδοχέα των ιντεγκρινών (GP2b3a) χωρίς όμως αποτέλεσμα.. Επιπλέον η μελέτη αιμοπεταλίων ασθενούς με θρομβασθένεια Glansmann (απουσία λειτουργικού GP2b3a) έδειξε ότι συνδέονταν με τα κύτταρα του ΜΚΠ. Τέλος οι ερευνητές παρατήρησαν ότι τα κύτταρα του κόλου που έχει δειχτεί ότι συνδέονται με κύτταρα που εκφράζουν την E-σελεκτίνη, δε συνδέονται με κύτταρα εκφράζοντα την P-σελεκτίνη. Το γεγονός αυτό αποτελεί ένδειξη ότι οι προσδέτες των E και P σελεκτινών μπορεί να μοιάζουν αλλά δεν είναι ταυτόσημοι.

Στα ενδοθηλιακά κύτταρα η P- σελεκτίνη αποθηκεύεται σε οργανίδια που ονομάζονται σωμάτια Weibel-Palade, τα οποία είναι αποθηκευτικά κοκκία για τον παράγοντα von Willebrand. Πολλοί παράγοντες που παράγονται στον αγγειακό τραυματισμό και τη φλεγμονή προκαλούν γρήγορη απελευθέρωση του παράγοντα από τα σωμάτια. Η P-σελεκτίνη μετακινείται αυτόματα στην επιφάνεια του



κυττάρου όπου χρησιμεύει σαν υποδοχέας προσκόλλησης. Είναι ενδιαφέρον ότι ο παράγοντας αγγειακής διαπερατότητας, μια πρωτεΐνη που εκκρίνεται από πολλά καρκινικά κύτταρα, αποδείχτηκε τελευταία ότι διεγείρει την απελευθέρωση των σωματιών Weibel-Palade. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη προσκόλληση στο αγγειακό τοίχωμα μέσω της έκφρασης της P-σελεκτίνης. Μερικές θεραπείες του καρκίνου μπορεί να προκαλέσουν αγγειακό τραυματισμό με αποτέλεσμα την εμφάνιση της P-σελεκτίνης στην επιφάνεια αγγείων και τριχοειδών, πράγμα που με τη σειρά του αυξάνει την πιθανότητα επιτυχούς μετάστασης. Όλα αυτά δείχνουν ότι η P-σελεκτίνη παίζει σημαντικό ρόλο στα πρώιμα στάδια της αιματογενούς μετάστασης. Η παρουσία της στα καρκινικά κύτταρα μάλλον πυροδοτεί την αρχική προσκόλληση των καρκινικών κυττάρων στο τοίχωμα του αγγείου. Η P-σελεκτίνη στα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια μπορεί στη συνέχεια να οδηγεί τη συγκέντρωσή τους στο καρκινικό έμβολο παρέχοντας προστασία, παράγοντες αύξησης και επιπλέον σταθερότητα. Μορφολογικές παρατηρήσεις δείχνουν ότι στις περισσότερες περιπτώσεις τα αιμοπετάλια περιβάλλουν τα καρκινικά κύτταρα μέχρι να συμβεί διάσπαση της βασικής μεμβράνης. Η αλληλεπίδραση καρκινικών κυττάρων και P-σελεκτίνης είναι ένα ακόμη παράδειγμα μοριακού μηχανισμού του τραύματος ή της φλεγμονής που υιοθετείται από τον όγκο για να επιτύχει μετάσταση.

Ένα άλλο μόριο ενδοθηλιακής προσκόλλησης, το Lu-ECAM-1 που παράγεται στα αγγεία των πνευμόνων μπορεί να ενοχοποιηθεί στη μεταστατική εμφύτευση καρκινωματοδών κυττάρων του κακοήθους μελανώματος στους πνεύμονες και τούτο επειδή έχει αποδειχτεί ότι αντισώματα εναντίον αυτού του μορίου μπορούν και αναστέλλουν τη μεταστατική διαδικασία των B16 μελανωτικών κυττάρων στον πνεύμονα. Εδώ, και στο όλο αίνιγμα της καρκινικής συμπεριφοράς, ίσως παίζουν ρόλο οι καλούμενες "addressins" συμμετέχοντας στο κύκλωμα όγκος-θέση εγκατάστασης-θέση μετάστασης. Οι παραπάνω παρατηρήσεις έχουν οδηγήσει στη διατύπωση της υπόθεσης «σπόρος και χώμα» (seed and soil) σχετικά με τη διαδικασία της μετάστασης [255].



Ve. CD44 ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ

Στο φυσιολογικό πνευμονικό ιστό, το CD44 έχει βρεθεί στα βασικά κύτταρα των μεγάλων βρόγχων, στα πνευμονικά μακροφάγα, στα κυψελιδικά λεμφοκύτταρα και στα ενεργοποιημένα τύπου II κυψελιδικά πνευμονοκύτταρα. Η λειτουργία του CD44 σ' αυτούς τους ιστούς πιθανότατα σχετίζεται με την ιδιότητά του να αποτελεί συνδετική θέση για το υαλουρονικό, το επαναλαμβανόμενο δισακχαρίδιο που βρίσκεται στην εξωκυττάρια θεμέλια ουσία. Πιο συγκεκριμένα, με τη χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων κατά του standard CD44 και των διαφόρων εξονίων διαπιστώθηκε ισχυρή έκφραση του CD44s καθώς και των CD44v3, CD44v6 και CD44v5 στα βασικά στρώματα του αναπνευστικού επιθηλίου, αλλά όχι στα επιφανειακά στρώματα, ενώ τα εξόνια v7 και v10 εκφράζονται ασθενώς σ' όλα τα στρώματα του αναπνευστικού επιθηλίου [256].

Σύμφωνα με τους M. Givenhchian και συν. [257] μόνο το πλακώδες καρκίνωμα διατηρεί το ίδιο προφίλ έκφρασης για το CD44 με το φυσιολογικό αναπνευστικό επιθήλιο, άσχετα με το αν έχει ήδη δώσει μεταστάσεις στους επιχώριους λεμφαδένες ή σε αομακρυσμένα όργανα, ενώ όλοι οι άλλοι τύποι καρκίνου του πνεύμονα έδειξαν μειωμένη ή μηδενική έκφραση τόσο του standard τύπου, όσο και των ισοτύπων. Έτσι, δεν παρατηρήθηκε έκφραση του CD44 στο, ιδιαίτερα μεταστατικό, μικροκυτταρικό καρκίνωμα, ούτε στο αδενοκαρκίνωμα, με εξαίρεση το βρογχοκυψελιδικό, όπου διαπιστώθηκε ασθενής έκφραση του standard CD44. Αυτές οι πληροφορίες υποδεικνύουν ότι η έκφραση των διαφόρων ισοτύπων στη βρογχική οδό σχετίζεται με την ξεχωριστή διαφοροποίηση του αναπνευστικού επιθηλίου. Ακόμη, δε διαπιστώθηκε συσχέτιση μεταξύ της έκφρασης συγκεκριμένων ισοτύπων του CD44 και μετάστασης στους βρογχικούς καρκίνους, όπως έχει διατυπωθεί για το CD44v6 κυρίως, σε άλλους όγκους. Ίσως μάλιστα, η μείωση της έκφρασης του CD44s και των ισοτύπων στα ιδιαίτερα μεταστατικά μικροκυτταρικά και αδενοκαρκινώματα δείχνει ότι μάλλον η απώλεια των λειτουργιών του CD44 συνεισφέρει στη μεταστατική διασπορά, παρά η αυξημένη έκφραση συγκεκριμένων CD44 ισοτύπων.



Από την άλλη μεριά, οι A. Ariza et al [256] προσεγγίζουν διαφορετικά το γεγονός ότι το CD44 και οι ισότυποί του εκφράζονται στο ΜΜΚΠ αλλά όχι στο ΜΚΠ, θεωρώντας ότι το CD44 συμμετέχει στη ρύθμιση της βιολογικής συμπεριφοράς του ΜΜΚΠ, αλλά όχι του ΜΚΠ, του οποίου η μεταστατική πορεία πυροδοτείται από άλλες οδούς ανεξάρτητες του CD44. Με αυτή την άποψη συμφωνούν και οι Hofmann et al [258] θεωρώντας ότι τα CD44variants είναι πιθανόν μέρος συγκεκριμένων προγραμμάτων διαφοροποίησης, αλλά όταν αυτό συμβαίνει σε λάθος ώρα ή εντόπιση, μπορεί να συνεισφέρει στη μεταστατική συμπεριφορά.

Οι M. Rennο και συν. [259] προτείνουν το CD44 σαν ένα αξιόλογο δείκτη των πνευμονικών νεοπλασιών με διαγνωστική αξία, καθώς διαπιστώνουν την έκφρασή του στα πρώιμα στάδια της πλακώδους μετάπλασης, στο ΜΜΚΠ, αλλά όχι στο ΜΚΠ οπότε συσχετίζουν την έκφρασή του με το ΜΜΚΠ φαινότυπο και τα αντιδραστικές μεταβολές στα πνευμονικά κύτταρα. Στις συγκεκριμένες μελέτες ήταν κυρίαρχη η standard μορφή του CD44 παρά οι ισότυποι, σε αντίθεση με τους προηγούμενους ερευνητές. Η διαφοροποίηση αυτή μπορεί να οφείλεται σε χρήση διαφορετικών αντισωμάτων. Οι Rennο και συν υποθέτουν ότι η κατανομή του CD44 στον φυσιολογικό πνευμονικό ιστό αντανακλά την παρουσία μεσοκυττάριας υαλουρονικής ουσίας. Καθώς ένας μεγάλος αριθμός μελετών έχει δείξει ότι το variant CD44 σχετίζεται με την πρόοδο του όγκου σε διάφορες νεοπλασίες με τη λογική ότι η προσθήκη εξονίων στη standard μορφή μειώνει την ικανότητά του προς σύνδεση με το υαλουρονικό, η καθολική απουσία του CD44 στο ιδιαίτερα μεταστατικό ΜΚΠ δημιουργεί την ερώτηση αν η απουσία του CD44s ισοδυναμεί λειτουργικά με το CD44v. Αν η σχέση CD44 -υαλουρονικού χρησιμεύει στο να περιορίζει τα κύτταρα σε μια περιοχή, δεν είναι παράλογο να υποτεθεί ότι η απουσία λειτουργικού CD44 απελευθερώνει τα κύτταρα από κάθε περιορισμό και επιτρέπει στη διαδικασία των μεταστάσεων να ξεκινήσει. Το εύρημα ότι στον καρκίνο του πνεύμονα το CD44 σχετίζεται με φαινότυπους ειδικής διαφοροποίησης (ενεργοποιημένα τύπου II πνευμονοκύτταρα, βασικά κύτταρα, πλακώδη μετάπλαση και ΜΜΚΠ), θέτει τη δυνατότητα ότι αυτός ο δείκτης μπορεί να διαφωτίσει την ιστογένεση και την πρόοδο της νόσου: η παρατήρηση ότι τα βασικά κύτταρα όσο



και η πλακώδης μετάπλαση είναι CD44 θετικά, συμφωνεί απόλυτα με μια κοινή προέλευση. Τα ΜΚΠ που είναι CD44 αρνητικά μπορεί να προέρχονται από ένα από τα CD44 αρνητικά πνευμονικά κύτταρα. Τα CD44 θετικά ΜΜΚΠ μπορεί να προέρχονται είτε από CD44 θετικό πρόγονο (ενεργοποιημένα τύπου 2 πνευμονοκύτταρα ή βασικά κύτταρα) ή από διαφοροποίηση των ΜΚΠ. Αυτό το τελευταίο ενισχύεται από το γεγονός ότι κυτταρικές σειρές ΜΚΠ που ενέθηκαν με το ογκογονίδιο v-Ha-ras παρουσίασαν χαρακτηριστικά ΜΜΚΠ (απώλεια του τυπικού επιθετικού προφίλ αύξησης και ανάπτυξη σε μονοστοιβάδες) και αυτή η μετατροπή συνοδεύτηκε από 40πλασιασμό στην έκφραση του CD44. Τα πλεονεκτήματα του CD44, όσον αφορά την εντόπισή του στην επιφάνεια του κυττάρου, την έκφρασή του στα πρώιμα στάδια της πλακώδους μετάπλασης και η συσχέτισή του με φαινοτύπους συγκεκριμένης διαφοροποίησης, το καθιστούν πολλά υποσχόμενο υπονήφιο διαγνωστικό δείκτη εφόσον η θεραπευτική τεχνική διαφέρει δραματικά ανάλογα με την ιστολογική διαφοροποίηση, μια τέτοια χρήση είναι ιδιαίτερα πολύτιμη.

Επειδή η 5ετής επιβίωση στο ΜΜΚΠ 1^ο σταδίου παραμένει μόνο 70%, είναι απαραίτητο να αντιμετωπίζουμε τον καρκίνο του πνεύμονα σαν συστηματική πάθηση. Έτσι, είναι σημαντικό να ταυτοποιήσουμε τους ασθενείς σταδίου 1 που έχουν δυσμενή πρόγνωση ώστε να ενισχυθεί η χειρουργική αφαίρεση με επιπρόσθετη θεραπεία, π.χ χημειοθεραπεία. Οι T.Hirata και συν. [260] προτείνουν το CD44v6 σαν χρήσιμο προγνωστικό δείκτη στο NSCLC σταδίου 1, υποστηρίζοντας ότι η έκφραση του CD44v6 συσχετίζεται με πτωχή πρόγνωση, ενώ η έκφραση του CD44s όχι. Η συχνότητα πενταετούς επιβίωσης ασθενών με όγκους CD44v6 θετικούς ήταν σημαντικά χαμηλότερη (50%), από των CD44v6 αρνητικών ασθενών (88%). Η επίπτωση μακρινής μετάστασης στους CD44v6 θετικούς ασθενείς (45%) ήταν σημαντικά μεγαλύτερη παρά στους CD44v6 αρνητικούς ασθενείς (20%), υπονοώντας συμμετοχή του CD44v6 στην αιματογενή μετάσταση του καρκίνου του πνεύμονα. Παρόλο που η επίπτωση έκφρασης του CD44v6 στο πλακώδες καρκίνωμα ήταν ιδιαίτερα υψηλή σε σχέση με το αδενοκαρκίνωμα, ο ιστολογικός τύπος δεν ήταν σημαντικός προγνωστικός παράγοντας. Πρέπει να σημειωθεί ότι δε διαπιστώθηκε συσχέτιση μεταξύ της



έκφρασης του CD44v6 και της διήθησης των λεμφικών ή αιμοφόρων αγγείων, παρόλο που η διήθηση των λεμφικών αγγείων αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα. Για να ερευνηθεί η σχέση μεταξύ έκφρασης του CD44v6 και αναπαραγωγικής δραστηριότητας των καρκινικών κυττάρων, εξετάστηκε η έκφραση του PCNA (proliferating cell nuclear antigen). Η έκφραση του CD44v6 παρατηρήθηκε πιο συχνά σε PCNA θετικούς ασθενείς, αλλά η έκφραση του PCNA δεν ήταν στατιστικά σημαντικός προγνωστικός παράγοντας. Τα αποτελέσματα της πολυπαραγοντικής ανάλυσης έδειξαν ότι το CD44v6 ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας. Οι ίδιοι όμως ερευνητές μελετώντας όγκους που είχαν ήδη δώσει ενδοπνευμονικές μεταστάσεις κατέληξαν στο ακριβώς αντίθετο αποτέλεσμα, δηλαδή ότι οι ασθενείς με MMKΠ που εξέφραζαν το PCNA στην πρωτοπαθή εστία (79%) είχαν σημαντικά πτωχότερη επιβίωση σε σύγκριση με των ασθενών που δεν εξέφραζαν PCNA. Παρόμοια αποτελέσματα περιγράφονται όσον αφορά το PCNA και την μεταστατική εστία. Αντίθετα η έκφραση του CD44v6 δεν ήταν σημαντικός προγνωστικός παράγοντας. Έτσι φαίνεται ότι σε ασθενείς με MMKΠ που έχει ήδη δώσει μεταστάσεις, η αναπαραγωγική δραστηριότητα μπορεί να είναι πιο σημαντικός προγνωστικός παράγοντας από ορισμένες χαρακτηριστικές αλλαγές στους όγκους.

Το ότι η έκφραση του CD44 και των ισοτύπων του έχει διαφορετική σημασία στον καρκίνο του πνεύμονα σε σχέση με άλλες νεοπλασίες, όπως π.χ. στο αδενοκαρκίνωμα του κόλου, όπου υπάρχει σαφής θετική συσχέτιση του CD44v6 με επιθετική συμπεριφορά, τονίζεται από πολλούς ερευνητές. Το φυσιολογικό αδενικό επιθήλιο του κόλου αποτυγχάνει να εκφράσει CD44v6 αυξημένου βαθμού δυσπλασία και μεταπλασία σε αδένωμα είναι συνυφασμένη με αύξηση στην έκφραση του CD44v6. Η παρουσία ή απουσία του στον πνεύμονα φαίνεται ότι είναι συνδεδεμένη με την κυτταρική διαφοροποίηση. Οι N.P.Ohori και συν. [261] μελετώντας την έκφραση του CD44v6 στο πρωτοπαθές βρογχοκυψελιδικό καρκίνωμα (BAC) και το πνευμονικό αδενοκαρκίνωμα (CPA) διαπίστωσαν ότι σχετίζεται τόσο με την κυτταρική διαφοροποίηση όσο και με το πρότυπο ανάπτυξης των καρκινικών κυττάρων. Έτσι, τα κύτταρα με βλενώδη διαφοροποίηση, τόσο στο φυσιολογικό βρογχικό επιθήλιο όσο και στους δύο τύπους καρκίνου που



αναφέραμε, στερούνταν έκφρασης CD44v6. Αν η αρχική έλλειψη CD44v6 στα βλεννώδη BACs σχετίζεται με την πολυεστιακότητά τους, είναι θέμα που απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση, καθώς κάποιος θα μπορούσε να ισχυριστεί ότι αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα για λιγότερο σταθερή σύνδεση των νεοπλασματικών κυττάρων με τη βασική μεμβράνη και την υποκείμενη θεμέλια ουσία. Επίσης στους όγκους από τύπου II πνευμονοκύτταρα ή κυτταρα Clara η έκφραση ήταν σε συνάρτηση με το πρότυπο αύξησης(διήθηση ή μη διήθηση) και τη σχέση τους με το στρώμα (βαθμός δεσμοπλασίας). Η υψηλή έκφραση το CD44v6 στα μη διηθητικά νεοπλασματικά κύτταρα με λεπιδικό πρότυπο ανάπτυξης και η προοδευτική του απώλεια στα κύτταρα με αυξημένη στρωματική αντίδραση, υποδεικνύουν ότι το CD44v6 μπορεί να μην είναι απαραίτητο για τις διηθητικές και μεταστατικές διεργασίες σ' αυτούς τους καρκινικούς τύπους.

Όσον αφορά τους νευροενδοκρινείς όγκους του πνεύμονα, η έκφραση του CD44 παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον. Οι D.Coppola και συν [262] έδειξαν στη μελέτη τους ότι η έκφραση του CD44s είναι ισχυρή τόσο στο τυπικό (TC) (100% των περιπτώσεων) όσο και στο άτυπο καρκινοειδές (AC) (91% των περιπτώσεων), ενώ στο ΜΚΠ είναι ασθενής και είναι παρούσα μόνο στο 37% των περιπτώσεων. Το CD44v6 παρατηρήθηκε στο 79% των τυπικών καρκινοειδών, στο 55% των ατύπων και σε κανένα ΜΚΠ. Η μειωμένη έκφραση του CD44s στο AC και το ΜΚΠ είναι παρόμοια με τα ευρήματα στον καρκίνο του κόλου και το ΜΜΚΠ, όπου η απώλεια του σχετίζεται με πτωχή πρόγνωση. Στα AC και τα ΜΚΠ, η απώλεια του DC44v6 σχετίζεται με πιο επιθετικά νεοπλάσματα και στα TC ίσως σχετίζεται με λεμφαδενικές μεταστάσεις.



ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ



Ι.ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Το υλικό της παρούσας μελέτης αποτέλεσαν 62 ασθενείς με βρογχογενή καρκίνο, πρόσφατα διαγνωσθέντες: οι 20 έπασχαν από μη-μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα και οι 42 από μικροκυτταρικό. Σαν ομάδα ελέγχου χρησιμοποιήθηκαν 29 υγιείς εθελοντές.

Όσον αφορά τους ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο η ιστολογική διάγνωση κατέδειξε 9 ασθενείς που έπασχαν από αδenoκαρκίνωμα (45%), 8 από πλακώδες (40%) και 3 από μεγαλοκυτταρικό (15%) (Πίνακας 7). Από τους 20 ασθενείς οι 17 ήταν άντρες (85%) και 3 γυναίκες (15%). Η ηλικία κυμαινόταν από τα 43 έτη μέχρι τα 82 έτη με μέσο όρο τα 61έτη. Όσον αφορά τη συνήθεια του καπνίσματος, οι 19 ήταν καπνιστές ενώ 1 δεν ήταν καπνιστής.

Από τους 42 ασθενείς που έπασχαν από μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα, οι 39 (93%) ήταν άνδρες και οι 3 (7%) γυναίκες. Από αυτούς οι 39 ήταν καπνιστές και οι 3 μη καπνιστές. Η ηλικία κυμαινόταν από τα 48 έτη μέχρι τα 85 έτη με μέσο όρο τα 64 έτη. Οι πίνακες 8 και 9 δείχνουν τα κλινικοπαθολογικά ευρήματα των υπό μελέτη ασθενών.

Οι υπό μελέτη ασθενείς προσήλθαν στην Πνευμονολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων με διάφορα κλινικά στοιχεία και συμπτώματα ως αιτία εισόδου, όπου υπεβλήθησαν σε ακτινογραφία και αξονική τομογραφία θώρακος και στη συνέχεια βρογχοσκοπήθηκαν. Κατά τη βρογχοσκόπηση ελήφθησαν βρογχικές εκκρίσεις και έγινε ενδοβρογχική βιοψία της βλάβης και παθολογοανατομική (κυτταρολογική, ιστολογική) εξέταση των ληφθέντων υλικών. Οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε σταδιοποίηση της νόσου με αξονική τομογραφία εγκεφάλου, άνω και κάτω κοιλίας, με σπινθηρογράφημα οστών, και με μεσοθωρακοσκόπηση σε μερικούς, ώστε να εκτιμηθεί η επέκταση της νόσου στο μεσοθωράκιο. Από τους εξηντα δύο αυτούς ασθενείς ελήφθη αίμα τη χρονική στιγμή της διάγνωσης, το οποίο φυγοκεντρήθηκε και ο ορός φυλάχθηκε σε καταψύκτη στους -80° C. Ο προσδιορισμός του 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 της E-καντερίνης, της E-σελεκτίνης και του ICAM-1. Η ίδια διαδικασία



ακολουθήθηκε και για την ομάδα ελέγχου των 29 υγιών εθελοντών. Οι τιμές που προέκυψαν υποβλήθηκαν σε στατιστική ανάλυση.

Περιγραφή της Ενζυμοσυνδεδετικής Ανοσολογικής Δοκιμασίας (ELISA) για τον προσδιορισμό των επιπέδων ορού του υπό έλεγχο διαλυτού μορίου προσκόλλησης.

Ελήφθησαν δείγματα φλεβικού αίματος από τους ασθενείς τα οποία φυγοκεντρήθηκαν αμέσως για 10 λεπτά στις 400 στροφές. Με τον τρόπο αυτό κατέστη δυνατός ο διαχωρισμός του του ορού ο οποίος διατηρήθηκε στους -80°C . Πριν από την ανάλυση τα δείγματα ομογενοποιήθηκαν με απαλές κινήσεις. Τα επίπεδα των υπό μελέτη μορίων προσκόλλησης μετρήθηκαν με τη μέθοδο ELISA (με τα kit που κυκλοφορούν στο εμπόριο-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 15 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 30 λεπτά. Μετά έγινε αναρρόφηση του καθαρού υγρού πάνω από το ίζημα και πλύση. Η διαδικασία αυτή επαναλήφθηκε ακόμη πέντε φορές μέχρι 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 τα καλά αποτελέσματα. Μετά την τελευταία πλύση, αφού απομακρύνθηκαν και τα τελευταία υπολείμματα του καθαριστικού υγρού, αντιστράφηκε η φυγόκεντρος και τινάχτηκε πάνω σε καθαρό χαρτί Προστέθηκε στη συνέχεια σε κάθε θήκη 100μl



υποστρώματος και έγινε επώαση σε θερμοκρασία δωματίου για 30 λεπτά. Προστέθηκαν άλλα 100 μl Stop Solution (11 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 δύο αντιανθρώπινα αντισώματα μορίων προσκόλλησης. Το ένα από τα αντισώματα αυτά ενώνεται με το ένζυμο υπεροξειδάση του αλόγου (horseradish). 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 συγγενείά τους για τη διαλυτή E-καντερίνη έχει αποδειχθεί με την ανάλυση Western blot . Η οπτική πυκνότητα αυτών υπολογίστηκε αμέσως στη συνέχεια με τη μέθοδο ELISA (MR 5000, Dynatech, West Sussex) χρησιμοποιώντας διπλή διόρθωση του μήκους κύματος ($\lambda = 450 \text{ nm}$, $\lambda = 630 \text{ nm}$ για διόρθωση).

Στατιστική ανάλυση:

Οι συσχετίσεις και η στατιστική ανάλυση μεταξύ των τιμών των δειγμάτων του ορού των ασθενών που έλαβαν μέρος 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 Student's χ^2 test. Τέλος το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας καθορίστηκε σε $p < 0.001$ σε κάθε περίπτωση.



Πίνακας 7: Ιστολογική κατανομή ασθενών με μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα

| Ιστολογικός τύπος | Αριθμός ασθενών |
|--------------------|-----------------|
| Αδενοκαρκίνωμα | 9 (46%) |
| Πλακώδες καρκίνωμα | 8 (40%) |
| Μεγαλοκυτταρικό | 3 (15%) |



Πίνακας 8. Κλινικοπαθολογικά στοιχεία ασθενών με μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα.

| Αριθμός | Ηλικία | Φύλο | Ιστολογικός τύπος | Κάπνισμα |
|---------|--------|------|-------------------|----------|
| 1 | 52 | A | αδενοκαρκίνωμα | + |
| 2 | 56 | A | αδενοκαρκίνωμα | + |
| 3 | 79 | A | αδενοκαρκίνωμα | + |
| 4 | 57 | A | αδενοκαρκίνωμα | + |
| 5 | 62 | A | αδενοκαρκίνωμα | + |
| 6 | 54 | A | αδενοκαρκίνωμα | + |
| 7 | 49 | A | αδενοκαρκίνωμα | + |
| 8 | 66 | Θ | αδενοκαρκίνωμα | + |
| 9 | 51 | Θ | αδενοκαρκίνωμα | - |
| 10 | 82 | A | πλακώδες | + |
| 11 | 82 | A | πλακώδες | + |
| 12 | 75 | A | πλακώδες | + |
| 13 | 74 | Θ | πλακώδες | + |
| 14 | 48 | A | πλακώδες | + |
| 15 | 60 | A | πλακώδες | + |
| 16 | 56 | A | πλακώδες | + |
| 17 | 48 | A | πλακώδες | + |
| 18 | 57 | A | μεγαλοκυτταρικό | + |
| 19 | 64 | A | μεγαλοκυτταρικό | + |
| 20 | 72 | A | μεγαλοκυτταρικό | + |

Συντομογραφίες: A: άρρεν, Θ: θήλυ.

Μέσος όρος ηλικιών: 61έτη

Ηλικιακό εύρος: 43-82 έτη



Πίνακας 9. Κλινικοπαθολογικά στοιχεία ασθενών με μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα.

| Αριθμός | Ηλικία | Φύλο | Κάπνισμα | Σταδιοποίηση |
|---------|--------|------|----------|--------------|
| 1 | 58 | A | + | διάχυτο |
| 2 | 55 | A | + | διάχυτο |
| 3 | 56 | A | + | εστιακό |
| 4 | 65 | A | + | εστιακό |
| 5 | 52 | A | + | εστιακό |
| 6 | 50 | A | + | διάχυτο |
| 7 | 49 | A | + | εστιακό |
| 8 | 72 | A | + | εστιακό |
| 9 | 83 | A | + | εστιακό |
| 10 | 75 | A | + | διάχυτο |
| 11 | 72 | A | + | διάχυτο |
| 12 | 57 | Θ | + | εστιακό |
| 13 | 77 | A | + | διάχυτο |
| 14 | 85 | A | + | εστιακό |
| 15 | 61 | A | + | εστιακό |
| 16 | 63 | A | + | εστιακό |
| 17 | 66 | A | + | εστιακό |
| 18 | 60 | A | - | διάχυτο |
| 19 | 65 | A | + | διάχυτο |
| 20 | 48 | A | + | εστιακό |
| 21 | 55 | A | + | διάχυτο |
| 22 | 67 | A | + | διάχυτο |
| 23 | 73 | A | + | εστιακό |
| 24 | 74 | A | + | διάχυτο |
| 25 | 71 | A | + | διάχυτο |
| 26 | 53 | A | + | διάχυτο |



Συνέχεια πίνακα 9

| Αριθμός | Ηλικία | Φύλο | Κάπνισμα | Σταδιοποίηση |
|---------|--------|------|----------|--------------|
| 27 | 70 | A | + | διάχυτο |
| 28 | 58 | A | + | εστιακό |
| 29 | 74 | A | + | διάχυτο |
| 30 | 48 | A | + | εστιακό |
| 31 | 60 | Θ | - | εστιακό |
| 32 | 74 | A | + | εστιακό |
| 33 | 62 | A | + | διάχυτο |
| 34 | 75 | A | + | διάχυτο |
| 35 | 56 | A | + | εστιακό |
| 36 | 72 | A | + | διάχυτο |
| 37 | 54 | A | + | διάχυτο |
| 38 | 61 | A | + | εστιακό |
| 39 | 70 | A | + | διάχυτο |
| 40 | 57 | Θ | - | εστιακό |
| 41 | 85 | A | + | εστιακό |
| 42 | 53 | A | + | διάχυτο |

Συνομογραφίες: A: άρρεν, Θ: θήλυ.

Μέσος όρος ηλικιών: 64,1 έτη

Ηλικιακό εύρος: 48-85 έτη



Π.ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα επίπεδα ορού της E-καντερίνης στο αίμα των ασθενών που έπασχαν τόσο από μη μικροκυτταρικό όσο και από μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα βρέθηκαν αυξημένα σε στατιστικά σημαντικό επίπεδο συγκρινόμενα με τα επίπεδα ορού των ατόμων της ομάδας ελέγχου ($p < 0.001$). Ειδικότερα τα επίπεδα της διαλυτής E-καντερίνης στην ομάδα ελέγχου κυμαίνονταν μεταξύ 655 ng/ml^{-1} – 1753 ng/ml^{-1} με μέσο όρο τα 1015 ng/ml^{-1} . Στην ομάδα των ασθενών με μη μικροκυτταρικό καρκίνο το εύρος διακύμανσης ήταν από 1942 ng/ml^{-1} μέχρι 4877 ng/ml^{-1} με μέσο όρο τη τιμή των 3455 ng/ml^{-1} (Πίνακας 10). Ομοίως στους ασθενείς με μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα το εύρος διακύμανσης ήταν από 1150 ng/ml^{-1} μέχρι 4265 ng/ml^{-1} με μέσο όρο την τιμή των 3428 ng/ml^{-1} (Πίνακας 13).

Επίσης, τα επίπεδα της E-σελεκτίνης στον ορό των ασθενών και των δύο ομάδων ήταν αυξημένα σε στατιστικά σημαντικό βαθμό σε σχέση με τη ομάδα ελέγχου ($p < 0.001$). Συγκεκριμένα, τα επίπεδα της διαλυτής E-σελεκτίνης στην ομάδα ελέγχου κυμαίνονταν μεταξύ $40,2 \text{ ng/ml}^{-1}$ – 71 ng/ml^{-1} με μέσο όρο τα $55,8 \text{ ng/ml}^{-1}$. Στην ομάδα των ασθενών με μη μικροκυτταρικό καρκίνο το εύρος διακύμανσης ήταν από 1942 ng/ml^{-1} μέχρι 4877 ng/ml^{-1} με μέσο όρο τη τιμή των 1984 ng/ml^{-1} (Πίνακας 11). Ομοίως στους ασθενείς με μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα το εύρος διακύμανσης ήταν από 1876 ng/ml^{-1} μέχρι 4265 ng/ml^{-1} με μέσο όρο την τιμή των 1868 ng/ml^{-1} (Πίνακας 14).

Τέλος, τα επίπεδα του ICAM-1 στον ορό των ασθενών και των δύο ομάδων ήταν αυξημένα σε στατιστικά σημαντικό βαθμό σε σχέση με τη ομάδα ελέγχου ($p < 0.001$). Συγκεκριμένα, τα επίπεδα του διαλυτού ICAM-1 στην ομάδα ελέγχου κυμαίνονταν μεταξύ 340 ng/ml^{-1} – 572 ng/ml^{-1} με μέσο όρο τα 458 ng/ml^{-1} . Στην ομάδα των ασθενών με μη μικροκυτταρικό καρκίνο το εύρος διακύμανσης ήταν από 865 ng/ml^{-1} μέχρι 1098 ng/ml^{-1} με μέσο όρο τη τιμή των $943,85 \text{ ng/ml}^{-1}$ (Πίνακας 12). Ομοίως στους ασθενείς με μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα το εύρος διακύμανσης ήταν από 798 ng/ml^{-1} μέχρι 1163 ng/ml^{-1} με μέσο όρο την τιμή των $945,45 \text{ ng/ml}^{-1}$ (Πίνακας 15).

Επιπλέον έγινε μια σύγκριση των τιμών και για τα τρία μόρια προσκόλλησης



μεταξύ ασθενών με εντοπισμένη και διάχυτη νόσο. Βρέθηκε ότι τα αυξημένα επίπεδα sE-καντερίνης συσχετίζονται με την ανάπτυξη απομακρυσμένων μεταστάσεων καθώς ασθενείς με γενικευμένη νόσο παρουσίαζαν εκσεσημασμένη αύξηση των επιπέδων E-καντερίνης ορού σε σύγκριση πάντα με την ομάδα ελέγχου ($p < 0.001$), τόσο στο μη μικροκυτταρικό όσο και στο μικροκυτταρικό καρκίνο. Αντίθετα για το ICAM-1 και την E-σελεκτίνη δε διαπιστώθηκε το ίδιο (Πίνακες 16 και 17).

Σε ότι αφορά τα επίπεδα της sE-καντερίνης, του ICAM-1 και της E-σελεκτίνης σε συσχέτιση με τον ιστολογικό τύπο, δε διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ μη μικροκυτταρικού και μικροκυτταρικού καρκίνου πνεύμονα, αλλά ούτε μεταξύ των διαφόρων υποτύπων του μη μικροκυτταρικού καρκίνου. Ουσιαστικές διαφορές δε διαπιστώθηκαν επίσης όσον αφορά το φύλο και τη συνήθεια του καπνίσματος.

Στους πίνακες που ακολουθούν παρουσιάζονται αναλυτικά οι τιμές των επιπέδων των υπό μελέτη μορίων προσκόλλησης για τον κάθε ασθενή.



Πίνακας 10. Κλινικοπαθολογικά στοιχεία ασθενών με μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα και επίπεδα sE-καντερίνης στον ορό αυτών.

| Αριθμός | Ηλικία | Φύλο | Ιστολογικός τύπος | Κάπνισμα | Διαλυτή E-καντερίνη | Υπαρξη απομακρυσμένων μεταστάσεων |
|---------|--------|------|-------------------|----------|---------------------|-----------------------------------|
| 1 | 52 | A | αδενοκαρκίνωμα | + | 4382 | ναι |
| 2 | 56 | A | αδενοκαρκίνωμα | + | 3894 | ναι |
| 3 | 79 | A | αδενοκαρκίνωμα | + | 4565 | ναι |
| 4 | 57 | A | αδενοκαρκίνωμα | + | 2186 | όχι |
| 5 | 62 | A | αδενοκαρκίνωμα | + | 4877 | ναι |
| 6 | 54 | A | αδενοκαρκίνωμα | + | 2386 | όχι |
| 7 | 49 | A | αδενοκαρκίνωμα | + | 2650 | όχι |
| 8 | 66 | Θ | αδενοκαρκίνωμα | + | 4667 | ναι |
| 9 | 51 | Θ | αδενοκαρκίνωμα | - | 2376 | όχι |
| 10 | 82 | A | πλακώδες | + | 2586 | όχι |
| 11 | 82 | A | πλακώδες | + | 4580 | ναι |
| 12 | 75 | A | πλακώδες | + | 2872 | όχι |
| 13 | 74 | Θ | πλακώδες | + | 2858 | όχι |
| 14 | 48 | A | πλακώδες | + | 4750 | ναι |
| 15 | 60 | A | πλακώδες | + | 1942 | όχι |
| 16 | 56 | A | πλακώδες | + | 4662 | ναι |
| 17 | 48 | A | πλακώδες | + | 2287 | όχι |
| 18 | 57 | A | μεγαλοκυτταρικό | + | 3068 | ναι |
| 19 | 64 | A | μεγαλοκυτταρικό | + | 4777 | ναι |
| 20 | 72 | A | μεγαλοκυτταρικό | + | 2735 | όχι |

Συντομογραφίες: A: άρρεν, Θ: θήλυ.

Μέσος όρος ηλικιών: 61 έτη

Ηλικιακό εύρος: 43-82 έτη

Μέση τιμή sE-καντερίνης: $3455 \pm 1082,414 \text{ ng/ml}^{-1}$



Πίνακας 11. Κλινικοπαθολογικά στοιχεία ασθενών με μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα και επίπεδα sE-σελεκτίνης στον ορό αυτών.

| Αριθμός | Ηλικία | Φύλο | Ιστολογικός τύπος | Κάπνισμα | Διαλυτή E-σελεκτίνη | Υπαρξη απομακρυσμένων μεταστάσεων |
|---------|--------|------|-------------------|----------|---------------------|-----------------------------------|
| 1 | 52 | A | αδενοκαρκίνωμα | + | 1394 | ναι |
| 2 | 56 | A | αδενοκαρκίνωμα | + | 2096 | ναι |
| 3 | 79 | A | αδενοκαρκίνωμα | + | 1410 | ναι |
| 4 | 57 | A | αδενοκαρκίνωμα | + | 1870 | όχι |
| 5 | 62 | A | αδενοκαρκίνωμα | + | 1364 | ναι |
| 6 | 54 | A | αδενοκαρκίνωμα | + | 510 | όχι |
| 7 | 49 | A | αδενοκαρκίνωμα | + | 1082 | όχι |
| 8 | 66 | Θ | αδενοκαρκίνωμα | + | 3740 | ναι |
| 9 | 51 | Θ | αδενοκαρκίνωμα | - | 2960 | όχι |
| 10 | 82 | A | πλακώδες | + | 1986 | όχι |
| 11 | 82 | A | πλακώδες | + | 2470 | ναι |
| 12 | 75 | A | πλακώδες | + | 1784 | όχι |
| 13 | 74 | Θ | πλακώδες | + | 4263 | όχι |
| 14 | 48 | A | πλακώδες | + | 2238 | ναι |
| 15 | 60 | A | πλακώδες | + | 1766 | όχι |
| 16 | 56 | A | πλακώδες | + | 1873 | ναι |
| 17 | 48 | A | πλακώδες | + | 1894 | όχι |
| 18 | 57 | A | μεγαλοκυτταρικό | + | 1044 | ναι |
| 19 | 64 | A | μεγαλοκυτταρικό | + | 1967 | ναι |
| 20 | 72 | A | μεγαλοκυτταρικό | + | 1980 | όχι |

Συντομογραφίες: A: άρρεν, Θ: θήλυ.

Μέσος όρος ηλικιών: 61 έτη

Ηλικιακό εύρος: 43-82 έτη

Μέση τιμή sE-σελεκτίνης: 1984,55±876,48 ng/ml⁻¹



Πίνακας 12. Κλινικοπαθολογικά στοιχεία ασθενών με μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα και επίπεδα s ICAM-1 στον ορό αυτών.

| Αριθμός | Ηλικία | Φύλο | Ιστολογικός τύπος | Κάπνισμα | Διαλυτό ICAM-1 | Υπαρξη απομακρυσμένων μεταστάσεων |
|---------|--------|------|-------------------|----------|----------------|-----------------------------------|
| 1 | 52 | A | αδενοκαρκίνωμα | + | 1060 | ναι |
| 2 | 56 | A | αδενοκαρκίνωμα | + | 915 | ναι |
| 3 | 79 | A | αδενοκαρκίνωμα | + | 1056 | ναι |
| 4 | 57 | A | αδενοκαρκίνωμα | + | 912 | όχι |
| 5 | 62 | A | αδενοκαρκίνωμα | + | 1098 | ναι |
| 6 | 54 | A | αδενοκαρκίνωμα | + | 913 | όχι |
| 7 | 49 | A | αδενοκαρκίνωμα | + | 1085 | όχι |
| 8 | 66 | Θ | αδενοκαρκίνωμα | + | 928 | ναι |
| 9 | 51 | Θ | αδενοκαρκίνωμα | - | 1096 | όχι |
| 10 | 82 | A | πλακώδες | + | 902 | όχι |
| 11 | 82 | A | πλακώδες | + | 1086 | ναι |
| 12 | 75 | A | πλακώδες | + | 1028 | όχι |
| 13 | 74 | Θ | πλακώδες | + | 942 | όχι |
| 14 | 48 | A | πλακώδες | + | 865 | ναι |
| 15 | 60 | A | πλακώδες | + | 924 | όχι |
| 16 | 56 | A | πλακώδες | + | 897 | ναι |
| 17 | 48 | A | πλακώδες | + | 931 | όχι |
| 18 | 57 | A | μεγαλοκυτταρικό | + | 1056 | ναι |
| 19 | 64 | A | μεγαλοκυτταρικό | + | 1005 | ναι |
| 20 | 72 | A | μεγαλοκυτταρικό | + | 1017 | όχι |

Συντομογραφίες: A: άρρεν, Θ: θήλυ.

Μέσος όρος ηλικιών: 61 έτη

Ηλικιακό εύρος: 43-82 έτη

Μέση τιμή sICAM-1: 993,85±81 ng/ml⁻¹



Πίνακας 13. Κλινικοπαθολογικά στοιχεία ασθενών με μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα και επίπεδα sE-καντερίνης στον ορό αυτών.

| Αριθμός | Ηλικία | Φύλο | Κάπνισμα | Διαλυτή E-καντερίνη | Σταδιοποίηση |
|---------|--------|------|----------|---------------------|--------------|
| 1 | 58 | A | + | 3926 | διάχυτο |
| 2 | 55 | A | + | 3857 | διάχυτο |
| 3 | 56 | A | + | 2620 | εστιακό |
| 4 | 65 | A | + | 1876 | εστιακό |
| 5 | 52 | A | + | 3658 | εστιακό |
| 6 | 50 | A | + | 3970 | διάχυτο |
| 7 | 49 | A | + | 2878 | εστιακό |
| 8 | 72 | A | + | 3220 | εστιακό |
| 9 | 83 | A | + | 2892 | εστιακό |
| 10 | 75 | A | + | 3680 | διάχυτο |
| 11 | 72 | A | + | 3178 | διάχυτο |
| 12 | 57 | Θ | + | 3225 | εστιακό |
| 13 | 77 | A | + | 4050 | διάχυτο |
| 14 | 85 | A | + | 3048 | εστιακό |
| 15 | 61 | A | + | 2862 | εστιακό |
| 16 | 63 | A | + | 3284 | εστιακό |
| 17 | 66 | A | + | 2750 | εστιακό |
| 18 | 60 | A | - | 3126 | διάχυτο |
| 19 | 65 | A | + | 3924 | διάχυτο |
| 20 | 48 | A | + | 3290 | εστιακό |
| 21 | 55 | A | + | 3985 | διάχυτο |
| 22 | 67 | A | + | 4180 | διάχυτο |
| 23 | 73 | A | + | 3284 | εστιακό |
| 24 | 74 | A | + | 4150 | διάχυτο |
| 25 | 71 | A | + | 3790 | διάχυτο |
| 26 | 53 | A | + | 3725 | διάχυτο |



Συνέχεια πίνακα 13

| Αριθμός | Ηλικία | Φύλο | Κάπνισμα | Διαλυτή Ε- καντερίνη | Υπαρξη απομακρυσμένων μεταστάσεων |
|---------|--------|------|----------|-------------------------|-----------------------------------------|
| 27 | 70 | A | + | 3044 | διάχυτο |
| 28 | 58 | A | + | 2136 | εστιακό |
| 29 | 74 | A | + | 3928 | διάχυτο |
| 30 | 48 | A | + | 2557 | εστιακό |
| 31 | 60 | Θ | - | 3275 | εστιακό |
| 32 | 74 | A | + | 2840 | εστιακό |
| 33 | 62 | A | + | 3510 | διάχυτο |
| 34 | 75 | A | + | 3400 | διάχυτο |
| 35 | 56 | A | + | 2184 | εστιακό |
| 36 | 72 | A | + | 1150 | εστιακό |
| 37 | 54 | A | + | 4265 | διάχυτο |
| 38 | 61 | A | + | 3126 | διάχυτο |
| 39 | 70 | A | + | 3958 | διάχυτο |
| 40 | 57 | Θ | - | 2934 | εστιακό |
| 41 | 85 | A | + | 3450 | εστιακό |
| 42 | 53 | A | + | 3816 | διάχυτο |

Συνοτομογραφίες: A: άρρεν, Θ: θήλυ.

Μέσος όρος ηλικιών: 64,1 έτη

Ηλικιακό εύρος: 48-85 έτη

Μέση τιμή sE-καντερίνης: 3428,359±1198 ng/ml⁻¹



Πίνακας 14. Κλινικοπαθολογικά στοιχεία ασθενών με μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα και επίπεδα sE-σελεκτίνης στον ορό αυτών.

| Αριθμός | Ηλικία | Φύλο | Κάπνισμα | Διαλυτή E-σελεκτίνη | Σταδιοποίηση |
|---------|--------|------|----------|---------------------|--------------|
| 1 | 58 | A | + | 1874 | διάχυτο |
| 2 | 55 | A | + | 1638 | διάχυτο |
| 3 | 56 | A | + | 1764 | εστιακό |
| 4 | 65 | A | + | 1957 | εστιακό |
| 5 | 52 | A | + | 2342 | εστιακό |
| 6 | 50 | A | + | 1582 | διάχυτο |
| 7 | 49 | A | + | 1476 | εστιακό |
| 8 | 72 | A | + | 2154 | εστιακό |
| 9 | 83 | A | + | 1512 | εστιακό |
| 10 | 75 | A | + | 3010 | διάχυτο |
| 11 | 72 | A | + | 1920 | διάχυτο |
| 12 | 57 | Θ | + | 1246 | εστιακό |
| 13 | 77 | A | + | 1168 | διάχυτο |
| 14 | 85 | A | + | 3740 | εστιακό |
| 15 | 61 | A | + | 2964 | εστιακό |
| 16 | 63 | A | + | 2087 | εστιακό |
| 17 | 66 | A | + | 2578 | εστιακό |
| 18 | 60 | A | - | 1948 | διάχυτο |
| 19 | 65 | A | + | 3962 | διάχυτο |
| 20 | 48 | A | + | 2310 | εστιακό |
| 21 | 55 | A | + | 1764 | διάχυτο |
| 22 | 67 | A | + | 1892 | διάχυτο |
| 23 | 73 | A | + | 2141 | εστιακό |
| 24 | 74 | A | + | 1043 | διάχυτο |
| 25 | 71 | A | + | 1765 | διάχυτο |
| 26 | 53 | A | + | 1848 | διάχυτο |



Συνέχεια πίνακα 14

| Αριθμός | Ηλικία | Φύλο | Κάπνισμα | Διαλυτή E-σελεκτίνη | σταδιοποίηση |
|---------|--------|------|----------|---------------------|--------------|
| 27 | 70 | A | + | 1608 | διάχυτο |
| 28 | 58 | A | + | 1713 | εστιακό |
| 29 | 74 | A | + | 1893 | διάχυτο |
| 30 | 48 | A | + | 2014 | εστιακό |
| 31 | 60 | Θ | - | 1768 | εστιακό |
| 32 | 74 | A | + | 1468 | εστιακό |
| 33 | 62 | A | + | 1268 | διάχυτο |
| 34 | 75 | A | + | 1763 | διάχυτο |
| 35 | 56 | A | + | 1236 | εστιακό |
| 36 | 72 | A | + | 2123 | διάχυτο |
| 37 | 54 | A | + | 1427 | διάχυτο |
| 38 | 61 | A | + | 1636 | εστιακό |
| 39 | 70 | A | + | 1248 | διάχυτο |
| 40 | 57 | Θ | - | 1157 | εστιακό |
| 41 | 85 | A | + | 1037 | εστιακό |
| 42 | 53 | A | + | 1426 | διάχυτο |

Συντομογραφίες: A: άρρεν, Θ: θήλυ.

Μέσος όρος ηλικιών: 64,1 έτη

Ηλικιακό εύρος: 48-85 έτη

Μέση τιμή sE-σελεκτίνης: $1868,3 \pm 638$ ng/ml⁻¹



Πίνακας 15. Κλινικοπαθολογικά στοιχεία ασθενών με μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα και επίπεδα s ICAM-1 στον ορό αυτών.

| Αριθμός | Ηλικία | Φύλο | Κάπνισμα | Διαλυτό ICAM-1 | Σταδιοποίηση |
|---------|--------|------|----------|----------------|--------------|
| 1 | 58 | A | + | 842 | διάχυτο |
| 2 | 55 | A | + | 997 | διάχυτο |
| 3 | 56 | A | + | 826 | εστιακό |
| 4 | 65 | A | + | 1083 | εστιακό |
| 5 | 52 | A | + | 867 | εστιακό |
| 6 | 50 | A | + | 1025 | διάχυτο |
| 7 | 49 | A | + | 858 | εστιακό |
| 8 | 72 | A | + | 1035 | εστιακό |
| 9 | 83 | A | + | 900 | εστιακό |
| 10 | 75 | A | + | 1028 | διάχυτο |
| 11 | 72 | A | + | 816 | διάχυτο |
| 12 | 57 | Θ | + | 1045 | εστιακό |
| 13 | 77 | A | + | 827 | διάχυτο |
| 14 | 85 | A | + | 1035 | εστιακό |
| 15 | 61 | A | + | 916 | εστιακό |
| 16 | 63 | A | + | 1058 | εστιακό |
| 17 | 66 | A | + | 798 | εστιακό |
| 18 | 60 | A | - | 1074 | διάχυτο |
| 19 | 65 | A | + | 843 | διάχυτο |
| 20 | 48 | A | + | 1142 | εστιακό |
| 21 | 55 | A | + | 825 | διάχυτο |
| 22 | 67 | A | + | 1002 | διάχυτο |
| 23 | 73 | A | + | 818 | εστιακό |
| 24 | 74 | A | + | 1043 | διάχυτο |
| 25 | 71 | A | + | 918 | διάχυτο |
| 26 | 53 | A | + | 1035 | διάχυτο |



Συνέχεια πίνακα 15

| Αριθμός | Ηλικία | Φύλο | Κάπνισμα | Διαλυτό ICAM-1 | σταδιοποίηση |
|---------|--------|------|----------|----------------|--------------|
| 27 | 70 | A | + | 905 | διάχυτο |
| 28 | 58 | A | + | 907 | εστιακό |
| 29 | 74 | A | + | 1046 | διάχυτο |
| 30 | 48 | A | + | 1015 | εστιακό |
| 31 | 60 | Θ | - | 848 | εστιακό |
| 32 | 74 | A | + | 808 | εστιακό |
| 33 | 62 | A | + | 1005 | διάχυτο |
| 34 | 75 | A | + | 863 | διάχυτο |
| 35 | 56 | A | + | 1018 | εστιακό |
| 36 | 72 | A | + | 905 | διάχυτο |
| 37 | 54 | A | + | 1163 | διάχυτο |
| 38 | 61 | A | + | 789 | εστιακό |
| 39 | 70 | A | + | 1015 | διάχυτο |
| 40 | 57 | Θ | - | 905 | εστιακό |
| 41 | 85 | A | + | 1043 | εστιακό |
| 42 | 53 | A | + | 818 | διάχυτο |

Συντομογραφίες: A: άρρεν, Θ: θήλυ.

Μέσος όρος ηλικιών: 64,1 έτη

Ηλικιακό εύρος: 48-85 έτη

Μέση τιμή sICAM-1: $945 \pm 105,13 \text{ ng/ml}^{-1}$



Πίνακας 16

| Οι συγκεντρώσεις (ng/ml-1) των διαλυτών μορίων προσκόλλησης στον ορό ασθενών με ΜΜΚΠ σε σχέση με το στάδιο του όγκου. | | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|-------------|----------------|
| | Ε-καντερίνη | ICAM-1 | Ε-σελεκτίνη |
| <u>Ομάδα ελέγχου (n=21)</u> | 1015±125 | 458± 89 | 55,8±19 |
| <u>Ασθενείς (n=20)</u> | 3455± 1082,4 | 993,85±81 | 1984,55±876,48 |
| Χωρίς μεταστάσεις (n=10) | 2460,5± 388,2 | 964,5± 74,2 | 1925±77,7 |
| Με μεταστάσεις (n=10) | 4579,5± 279,3 | 1032±38,9 | 1680,5±405,17 |

Πίνακας 17

| Οι συγκεντρώσεις (ng/ml-1) των διαλυτών μορίων προσκόλλησης στον ορό ασθενών με ΜΚΠ σε σχέση με το στάδιο του όγκου. | | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------|--------------|
| | Ε-καντερίνη | ICAM-1 | Ε-σελεκτίνη |
| <u>Ομάδα ελέγχου (n=21)</u> | 1015± 125 | 458± 89 | 55,8±19 |
| <u>Ασθενείς (n=42)</u> | 3428,3±1198,8 | 945,45±105,17 | 1868,33± 638 |
| Εστιακή νόσος (n=21) | 3035± 586,9 | 934,5±153,4 | 1400 514 |
| Διάχυτη νόσος (n=21) | 3871± 77,7 | 952,1± 102,8 | 1650± 316 |



III.ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ο καρκίνος του πνεύμονα είναι πλέον πακοσμίως η πρώτη αιτία θανάτου από νεοπλασματική νόσο τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες. Παρόλο που η επίπτωσή του βαίνει αυξανόμενη, η ιατρική κοινότητα δεν είναι σε θέση ακόμη να ελέγξει αποτελεσματικά τη νόσο καθώς η θνητότητα εξακολουθεί να είναι εξαιρετικά υψηλή. Αυτό αποδίδεται σαφώς στην επιθετικότητα της νεοπλασίας, αλλά και στην μη έγκαιρη διάγνωση της νόσου, αφού όταν δίνει συμπτώματα είναι συχνά αργά, ενώ τα θεραπευτικά μας όπλα αποδεικνύονται ανεπαρκή. Επιπλέον η κλινική εμπειρία έχει δείξει ότι η σταδιοποίηση της νόσου με τα κλασικά ακτινολογικά μέσα πολλές φορές δε συμβαδίζει με την πραγματική έκταση της, όπως αυτή αποδεικνύεται στο χειρουργικό κρεβάτι. Όλα αυτά υποχρέωσαν τους ερευνητές να αναζητήσουν νέους τρόπους πιο ολοκληρωμένης εκτίμησης και αντιμετώπισης των ασθενών.

Σε αυτό το σημείο έρχονται στο προσκήνιο οι καρκινικοί δείκτες. Η γενικότερη αντίληψη που επικρατεί στους ιατρικούς κύκλους αρκετά χρόνια τώρα ότι οι καρκινικοί δείκτες αποτελούν σημαντικά εργαλεία στην πρόωμη διάγνωση αλλά και στην επιθετικότητα της θεραπείας που πρέπει κατά περίπτωση να ακολουθείται, οδήγησε τους ερευνητές στη μελέτη ύπαρξης δεικτών διάγνωσης – πρόγνωσης επιβίωσης του καρκίνου του πνεύμονα. Στο ρόλο των μορίων προσκόλλησης στην εξέλιξη και τη μετάσταση των διαφόρων μορφών καρκίνου αναφέρθηκε σε άρθρο του ο Albelda το 1993 [200]. Στο άρθρο υπήρξε συζήτηση για τις ιντεγκρίνες, τις καντερίνες, την υπερικογένεια των ανοσοσφαιρινών, το CD44, τη λεκτίνη και άλλες αγγειακές ουσίες.

Από τα μόρια προσκόλλησης μελετήθηκε περισσότερο η E-καντερίνη, μια ασβεστιο-εξαρτώμενη διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη, η οποία παρεμβάλλεται στην κύτταρο προς κύτταρο προσκόλληση των επιθηλιακών ιστών. Η λειτουργία της E-καντερίνης ρυθμίζεται από την καρβοξυλομάδα της τελικής ενδοκυτταρικής περιοχής της, που αντιδρά με μια σειρά ενδοκυττάρων πρωτεϊνών που αποκαλούνται σύμπλεγμα των κατενινών(α-, β- και γ-κατενίνη) [22]. Η E-καντερίνη είναι πρωτίστου ενδιαφέροντος στην ομάδα των μορίων κυτταρικής προσκόλλησης.



Στους επιθηλιακούς ιστούς η E-καντερίνη είναι απαραίτητη για τη συγκέντρωση των κυττάρων σε πολλαπλές στοιβάδες όπως και για τη καθιέρωση και διατήρηση των επιθηλιακών φαινοτύπων [213],[214]. Επίσης δρα σαν καταστολέας της διήθησης του όγκου και της μετάστασης (suppressor) [215]. Οι καντερίνες είναι οι κύριοι υπεύθυνοι παράγοντες προσκόλλησης μεταξύ των επιθηλιακών κυττάρων γι' αυτό και όταν αυτές λειτουργούν φυσιολογικά, τότε η αδρανοποίηση όλων των άλλων μορίων προσκόλλησης δεν φαίνεται να έχει οποιαδήποτε άλλη βιολογική συνέπεια. Απώλεια της λειτουργικότητας και/ή της έκφρασης οποιουδήποτε στοιχείου του συμπλέγματος E-καντερίνη/κατενίνη καθιστά το κύτταρο ανίκανο να προβεί στις εξ ασβεστίου εξαρτώμενες αντιδράσεις προσκόλλησης με αποτέλεσμα απώλεια της κυτταρικής πολικότητας και της φυσιολογικής αρχιτεκτονικής των ιστών. Αντίστροφα, πειράματα έχουν δείξει ότι η παλινόρθωση ενός ανεπαρκούς στοιχείου του συμπλέγματος μπορεί να του επαναπροσδώσει τις προσκολλητικές του ιδιότητες. Έτσι μια ελάττωση στην προσκολλητική δυνατότητα ενός κυττάρου προς τη θεμέλιο ουσία μπορεί να επιτρέψει στα νεοπλασματικά κύτταρα να διαφύγουν από τον έλεγχο που φυσιολογικά ασκείται από το εξωκυττάριο περιβάλλον τους και να αποκτήσουν έτσι ένα πιο ευκίνητο και διηθητικό φαινότυπο [31]. Η απώλεια της ικανότητας επίτευξης μεσοκυττάρων δεσμών ή καταστροφής των ήδη υπάρχοντων είναι επίσης απαιτούμενο στοιχείο προκειμένου ένας κακοήθης όγκος να προσβάλει έναν ιστό, αλλά και για να προκαλέσει μετάσταση, επιτρέποντας σε καρκινικά κύτταρα να αποκολληθούν από την πρωτοπαθή εστία [32],[33]. In vitro μελέτες έχουν αποδείξει καθαρά ότι η απώλεια της λειτουργικότητας της E-καντερίνης είναι ένα κριτικό βήμα για την απόκτηση ενός αποδιαφοροποιημένου και διηθητικού καρκινικού φαινοτύπου. Έτσι σε καλώς διαφοροποιημένα κύτταρα του παχέος εντέρου τα κύτταρα αποκτούν χαμηλής διαφοροποίησης φαινότυπο και μπορούν να διηθούν κολλαγονική γέλη όταν η μεσοκυτταρική προσκόλληση αναστέλλεται με ειδικά μονοκλωνικά αντισώματα έναντι της E-καντερίνης. Αντίστροφα, αποκατάσταση της φυσιολογικής έκφρασης της E-καντερίνης με συμπληρωματικό DNA σε χαμηλής διαφοροποίησης κύτταρα καρκίνου του μαστού, προκαλεί αύξηση στη μεσοκυτταρική συνοχή που σχετίζεται με την αναστολή του διηθητικού φαινοτύπου in vitro. Παρόμοια αποτελέσματα



παρατηρούνται και στον καρκίνο των πνευμόνων, της ουροδόχου κύστης και του παγκρέατος. Βέβαια πρέπει να λαμβάνεται πάντοτε υπόψη ότι είναι πολύ απίθανο σύνθετες βιολογικές διαδικασίες όπως η διαφοροποίηση και η διήθηση να ρυθμίζονται μόνο από ένα απλό μόριο όπως είναι η E-καντερίνη.

Ελάττωση ή πλήρης απώλεια της έκφρασής της σχετίζεται με υψηλού βαθμού κακοήθεια και με προχωρημένου σταδίου όγκους σε μια ποικιλία κακοηθειών του ανθρώπου. Πρόσφατες μελέτες συσχετίζουν τη μειωμένη έκφραση της E-καντερίνης με το καρκίνωμα του πνεύμονα (μικροκυτταρικό και μη μικροκυτταρικό), ενώ πλήθος προοπτικών μελετών βρίσκονται σε εξέλιξη σε βασικό και κλινικό επίπεδο αναφορικά με το ρόλο των μορίων προσκόλλησης σε νόσους των πνευμόνων [29]. Ο ανοσοϊστοχημικός προσδιορισμός του συμπλέγματος E-καντερίνης/κατενινών στον καρκίνο του πνεύμονα όπως αναφέρεται σε πρόσφατες μελέτες, έδειξε εντυπωσιακά αποτελέσματα. Όσο αφορά το μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα παρατηρήθηκαν μειωμένα επίπεδα E-καντερίνης και παραλλαγμένη έκφρασή της σε όλους του ιστολογικούς τύπους και κυρίως στα χαμηλής και μέτριας διαφοροποίησης καρκινώματα [34],[35].

Ενδιαφέρον παρουσιάζει η μελέτη των A-E Al Moustafa et al [263], η οποία δείχνει μια σχέση μεταξύ της E-καντερίνης και του Epidermal Growth Factor Receptor (EGF-R), τονίζοντας τη σημασία της E-καντερίνης στον καρκίνο του πνεύμονα. Πιο αναλυτικά, η υπερέκφραση του EGF-R στα καρκινώματα είναι συχνή και συσχετίζεται ισχυρά με πτωχή πρόγνωση [264], [265]. Παλιές μελέτες αποκάλυψαν μια αντίστροφη σχέση μεταξύ της ενεργοποίησης του EGF-R και της έκφρασης της E-καντερίνης στον καρκίνο του οισοφάγου, του δέρματος και του μαστού [266], [267], [268]. Πρόσφατες μελέτες αναφέρουν ότι η ενεργοποίηση του EGF-R επιδρά στην προσκολλητική ικανότητα της E-καντερίνης μέσω της β-κατενίνης. Ο EGF-R εκφράζεται σε υψηλά επίπεδα στην πλειονότητα των καρκίνων του πνεύμονα. Σε αυτή τη μελέτη, με τη χρήση μονοκλωνικού αντισώματος κατά του EGF-R σε φυσιολογικά και καρκινικά κύτταρα του πνεύμονα, επιτυγχάνεται διαφοροποίηση, αναστολή της διήθησης και αυξάνεται η έκφραση της E-καντερίνης (up-regulation). Αυτή η παρατήρηση είναι σημαντική με την έννοια ότι δείχνει ότι ένα γεγονός κλειδί στην καρκινογένεση και τη μετάσταση είναι η μείωση της



έκφρασης της E-καντερίνης. Ίσως τα αντισώματα κατά του EGF-R έχουν θεραπευτικό ρόλο στην αντιμετώπιση διεισδυτικών καρκίνων του πνεύμονα λόγω της ικανότητάς τους να προάγουν την έκφραση της E-καντερίνης.

Έκφραση του συμπλέγματος E-καντερίνης/κατενινών βρίσκει εφαρμογή και ως διαφοροδιαγνωστικός δείκτης μεταξύ βρογχοκυψελιδικού καρκινώματος [269],[270] και αδenoκαρκινώματος, δεδομένου ότι η έκφρασή του είναι σημαντικά υψηλότερη στα πρώτα σε σχέση με τα αδenoκαρκινώματα. Το βρογχοκυψελιδικό καρκίνωμα θεωρείται ξεχωριστή κατηγορία από το αδenoκαρκίνωμα λόγω των διαφορών στην βιολογική συμπεριφορά, όπως συσχέτιση με ενδοπνευμονική πολυεστιακή αερογενή διασπορά, μικρότερη επιθετικότητα, και καλύτερη πρόγνωση [271]. Η μελέτη των N.Hiraka et al [272] έδειξε σημαντική διαφορά στην έκφραση της E-καντερίνης. Το επίπεδο έκφρασης και το πρότυπο διατηρείται στο βρογχοκυψελιδικό, ενώ το 71% των αδenoκαρκινωμάτων αποκάλυψε μειωμένο επίπεδο έκφρασης της E-καντερίνης, και το 36% των αδenoκαρκινωμάτων έδειξε αποδιοργανωμένο πρότυπο έκφρασης. Ιστολογικά, το βρογχοκυψελιδικό περιλαμβάνει τρεις υποτύπους, π.χ. το βλεννώδη, το μη βλεννώδη και τον σκληρυντικό. Ο βλεννώδης τύπος τείνει να μεθίσταται αερογενώς περισσότερο από τους άλλους τύπους και συσχετίζεται με πτωχή πρόγνωση. Δεν διαπιστώθηκαν διαφορές στα επίπεδα έκφρασης της E- καντερίνης μεταξύ των βλεννώδων και μη βλεννώδων υποτύπων. Όμως, η μείωση της έκφρασης της E-καντερίνης συσχετίζεται με την αερογενή μεταστατική φύση του βρογχοκυψελιδικού καρκίνου του πνεύμονα, καθώς περιπτώσεις που διατηρούν την έκφραση του συμπλέγματος E-καντερίνης/ κατενινών, δεν επιπλέκονται από ενδοπνευμονικές μεταστάσεις, ενώ σε περιπτώσεις μεταστάσεων η έκφραση του συμπλέγματος είναι μειωμένη.). Αυτά τα ευρήματα συνηγορούν με το συμπέρασμα ότι αυτόματη απώλεια της E- καντερίνης και των κατενινών μπορεί να είναι ένα σημαντικό βήμα για τη δημιουργία ενδοπνευμονικής μετάστασης, συνεισφέροντας στην απελευθέρωση καρκινικών κυττάρων από την πρωτοπαθή εστία.

Επίσης, και τα ΜΚΠ εκφράζουν διάφορους τύπους καντερινών [273]. Το κύριο κλινικό χαρακτηριστικό του ΜΚΠ είναι η υψηλή μεταστατική του φύση. Στην πολύπλοκη διαδικασία της μετάστασης, οι καντερίνες φαίνεται ότι παίζουν



σημαντικό ρόλο στο πρώτο βήμα, την απόσπαση καρκινικών κυττάρων από την πρωτοπαθή εστία. Έχει παρατηρηθεί μειωμένη έκφραση της E-καντερίνης στα ΜΚΠ, η οποία συνοδεύεται από αυξημένη διηθητικότητα των καρκινικών κυττάρων και συσχετίζεται με αυξημένο μεταστατικό δυναμικό [274]. Με αυτό το δεδομένο, προτείνεται ότι φάρμακα που θα αυξήσουν την έκφραση της E-καντερίνης ή θα την ενεργοποιήσουν και συνεπώς θα προάγουν τη σύνδεση μεταξύ των κυττάρων, θα δώσουν μια νέα θεραπεία σε διεισδυτικά και μεταστατικά καρκινώματα [275]. Ένας τέτοιος ρόλος αποδίδεται σε μια μικρή GTP-binding πρωτεΐνη τη Rho, η οποία ελέγχει τον πολυμερισμό την ακτίνης [276]. Η πρωτεΐνη αυτή εκφράζεται στο ΜΚΠ, και μεταβολές σε αυτή προκαλούν αύξηση στη σύνδεση των κυττάρων του ΜΚΠ μεταξύ τους μέσω των καντερινών αναστέλλοντας την αποδιοργάνωση του πρωτοπαθούς όγκου. Αυτά τα ευρήματα καθιστούν τη Rho ένα πιθανό θεραπευτικό στόχο για τον έλεγχο των μεταστάσεων στο ΜΚΠ.

Στην παρούσα μελέτη ασχοληθήκαμε με τη διαλυτή μορφή των μορίων προσκόλλησης όπως αυτή ανιχνεύεται στον ορό των ασθενών. Το πεδίο αυτό είναι εν πολλοίς ανεξερεύνητο σε αντίθεση με την ανοσοϊστοχημική έκφραση των μορίων προσκόλλησης στον όγκο. Από την άλλη πλευρά ο προσδιορισμός τους στο αίμα είναι μια σχετικά απλή διαδικασία που θα μπορούσε να έχει εφαρμογή στην καθημερινή κλινική πράξη. Έτσι στη μελέτη μας, όσον αφορά την E-καντερίνη, καταδεικνύεται ότι τα επίπεδα της κυκλοφορούσης E-καντερίνης είναι σημαντικά αυξημένα στους ασθενείς με βρογχογενή καρκίνο όλων των ιστολογικών τύπων ανεξαιρέτως, συγκρινόμενα με υγιή άτομα. Μάλιστα ο βαθμός της αύξησης συσχετίστηκε με την ύπαρξη απομακρυσμένων μεταστάσεων καθώς στους ασθενείς με γενικευμένη νόσο τα επίπεδα είναι στατιστικά σημαντικά αυξημένα. Οι ασθενείς με αυξημένα επίπεδα της sE-καντερίνης κατά τη διάγνωση είχαν χειρότερη πρόγνωση, παρόλο που η πολυπαραγοντική ανάλυση απέτυχε να αποδείξει ότι τα επίπεδα της sE-καντερίνης αποτελούν ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη για την επιβίωση [277],[278],[279].

Το ερώτημα που προκύπτει είναι με ποιο τρόπο η διαλυτή E-καντερίνη υπεισέρχεται, τι σημαίνει και πώς μπορεί να γίνει κλινική «εκμετάλλευση» στην όλη καρκινική διαδικασία. Πιθανότατα τα αυξημένα επίπεδα στον ορό εκφράζουν



σημαντική διαταραχή στη λειτουργία της καντερίνης των ιστών καθώς υπερβαίνουν τα φυσιολογικά ανευρισκόμενα επί υγιών ατόμων επίπεδα. Συγκεκριμένα, η αποδόμηση των μεσοκυττάρων συνδέσεων στην περιοχή της νεοπλασίας λόγω διαταραχής της έκφρασης της E-καντερίνης έχει ως αποτέλεσμα την απελευθέρωση θραυσμάτων του μορίου στην περιφέρεια με συνέπεια να ανιχνεύεται ελαττωμένη στους ιστούς και αυξημένη στο αίμα. Μεταβολές στα επίπεδα έκφρασης της E-καντερίνης, επηρεάζουν την προσκολλητική λειτουργία στους ιστούς και έτσι επί χαμηλής εκφράσεώς της έχουμε ως αποτέλεσμα την εξασθένηση του ρόλου της ως αναστολέα της καρκινικής διήθησης μαζί με ικανότητα μετανάστευσης των καρκινικών κυττάρων σε απομακρυσμένα όργανα, δημιουργούμενων έτσι των μεταστατικών εστιών. Αυτή η σκέψη εξηγεί και το γεγονός ότι σε γενικευμένη νόσο παρατηρήθηκαν ακόμα υψηλότερα επίπεδα E-καντερίνης στον ορό αφού η διαταραχή στους ιστούς είναι εκτενέστερη και σοβαρότερη.

Τα αποτελέσματα αυτά έχουν ιδιαίτερη σημασία, διότι η διαλυτή E-καντερίνη είναι εύκολο να προσδιοριστεί στον ορό των ασθενών, οπότε θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί στο μέλλον αφενός σαν διαγνωστικός δείκτης σε συνδυασμό με τον κλινικό και παρακλινικό έλεγχο, αλλά κυρίως σαν προγνωστικός δείκτης, καθώς οι υψηλές τιμές υποδηλώνουν την εκδήλωση ενός πιο κακοήθους φαινοτύπου στον καρκίνο του πνεύμονα. Έτσι οι θεραπευτικοί χειρισμοί στο μέλλον, λαμβάνοντας υπόψη αυτή τη παράμετρο, ίσως είναι πιο αποτελεσματικοί. Για παράδειγμα, ένας ασθενής με αυξημένα επίπεδα E-καντερίνης, ο οποίος με βάση τις καθιερωμένες διαγνωστικές μεθόδους θα υποβληθεί μόνο σε χειρουργική επέμβαση, θα μπορούσε να αντιμετωπισθεί και με συμπληρωματική χημειοθεραπεία ως υψηλού κινδύνου για μελλοντική πιθανότητα διασποράς. Η διαλυτή E-καντερίνη δυνατόν επίσης να συνεκτιμηθεί και με άλλους καθιερωμένους καρκινικούς δείκτες όπως π.χ. το CEA, η β2 μικροσφαιρίνη και άλλοι για ένα πιο ασφαλές συμπέρασμα (panel καρκινικών δεικτών).

Από την άλλη πλευρά τα επίπεδα της διαλυτής E-καντερίνης δε συσχετίζονται με τον ιστολογικό τύπο καθώς η σύγκριση τιμών της διαλυτής E-καντερίνης μεταξύ ασθενών με μη μικροκυτταρικό και μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα δεν απέδειξε ύπαρξη στατιστικώς σημαντικής διαφοράς. Ουσιαστική



διαφορά δεν αποδείχτηκε επίσης και μεταξύ των διαφόρων υποτύπων του μη μικροκυτταρικού καρκίνου. Έτσι δεν είναι δυνατό να χρησιμοποιηθεί η Ε-καντερίνη σαν διαφοροδιαγνωστικός δείκτης των ιστολογικών τύπων του καρκίνου του πνεύμονα και η παθολογοανατομική εξέταση δεν μπορεί να περάσει σε δεύτερη μοίρα. Τέλος, δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ αντρών και γυναικών αλλά ούτε και μεταξύ καπνιστών και μη καπνιστών. Αντίθετα ένα άλλο μόριο προσκόλλησης, το CEA, είναι γνωστό εδώ και χρόνια ότι είναι αυξημένο στους καπνιστές, έχει εφαρμογή στην κλινική πράξη και μια συγκεκριμένη τιμή του στο αίμα ερμηνεύεται διαφορετικά στην περίπτωση ενός καπνιστή από ενός μη καπνιστή. Βεβαίως ο αριθμός των υπό μελέτη ασθενών είναι μικρός όσον αφορά το γυναικείο φύλο και τους μη καπνιστές, με όλα τα συνεπακόλουθα μιας μη πλήρους αντικειμενικής θεώρησης που απορρέει ακριβώς από αυτό τον μικρό αριθμό ασθενών.

Κατά δεύτερο λόγο προσδιορίστηκαν στον ορό των ασθενών μας και τα επίπεδα της Ε-σελεκτίνης. Η Ε-σελεκτίνη εκφράζεται μόνο στα ενδοθηλιακά κύτταρα και μόνο μετά από ενεργοποίηση από φλεγμονώδεις κυτοκίνες (IL-1β, TNF-α) ή ενδοτοξίνη. Η έκφραση της φθάνει σε ένα μέγιστο μέσα σε έξι περίπου ώρες από τη διέγερση και μετά μειώνεται. Η Ε-σελεκτίνη της επιφάνειας του κυττάρου μεσολαβεί στην προσκόλληση των λευκοκυττάρων στη θέση της φλεγμονής συνδεόμενη με υδατανθρακικά αντιγόνα όπως το αντιγόνο Lewis της επιφάνειας των λευκοκυττάρων.

Έχει διατυπωθεί η άποψη ότι η Ε-σελεκτίνη προκαλεί προσκόλληση των καρκινικών κυττάρων στο ενδοθήλιο με παρόμοιο τρόπο. Ένα κύριο βήμα στη μεταστατική διαδικασία είναι η εξαγγείωση καρκινικών κυττάρων μέσω του τριχοειδικού ενδοθηλίου στο όργανο στόχο. Τα υδατανθρακικά αντιγόνα παίζουν ρόλο προσδέτη των σελεκτινών και είναι παρόντα σε διάφορους τύπους καρκίνου, συχνότερα όμως έχουν βρεθεί στον καρκίνο του πνεύμονα, του στομάχου, του παγκρέατος και του παχέος εντέρου. Ανιχνεύονται είτε στην επιφάνεια των καρκινικών κυττάρων, είτε στον ορό των ασθενών και έχουν προταθεί ως σημαντικοί διαγνωστικοί δείκτες καρκίνου. Τα μέχρι σήμερα δεδομένα δείχνουν ότι οι σελεκτίνες και οι προσδέτες τους παίζουν ένα σημαντικό ρόλο στην εκλεκτική



εγκατάσταση των καρκινικών κυττάρων κατά τη διάρκεια της όλης μεταστατικής διαδικασίας. Όσον αφορά το μη μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα, οι A.J.Staal-van den Brekel και συν. [250] έδειξαν ότι η έκφραση της E-σελεκτίνης ήταν κυρίαρχη στα ενδοθηλιακά κύτταρα στις στρωματικές περιοχές του όγκου, ειδικά στα όριά του, και περιοριζόταν στα ενδοθηλιακά κύτταρα, ενώ τα ICAM-1 και VCAM-1 εκφραζόταν επίσης από τα καρκινικά κύτταρα και άλλα κυτταρικά είδη. Πρέπει να σημειωθεί ότι η E-σελεκτίνη και το VCAM-1 δεν εκφράζονται φυσιολογικά στο ενδοθήλιο των πνευμόνων, αλλά παράγονται σε φλεγμονώδεις καταστάσεις. Συμπεραίνουμε ότι η παρουσία της E-σελεκτίνης και των άλλων μορίων προσκόλλησης στα ενδοθηλιακά κύτταρα υποδεικνύει μια ενεργό κατάσταση των αγγείων του μη μικροκυτταρικού καρκινώματος.

Η E-σελεκτίνη και οι προσδέτες της ενοχοποιούνται και για τη μεταστατική εμφύτευση άλλων τύπων καρκινικών κυττάρων στους πνεύμονες, όπως στην περίπτωση του καρκίνου του κόλου, όπου το αντιγόνο Sialyl Lewis x, που βρέθηκε να εκφράζεται σε μεγαλύτερα ποσά στους ιδιαίτερα μεταστατικούς όγκους και το Sialyl Lewis a, συνδέονται με την E-σελεκτίνη των ενδοθηλιακών κυττάρων του αγγειακού δικτύου του πνεύμονα. Η ενεργοποίηση του ενδοθηλίου μπορεί να συμβεί για διάφορους λόγους: για παράδειγμα τα κακοήθη κύτταρα και τα μακροφάγα μέσα σ'ένα συμπαγή όγκο μπορεί να παράγουν TNF (tumor necrosis factor) και άλλες κυτταροκίνες που ενεργοποιούν το ενδοθήλιο με τη ροή του αίματος ή τα καρκινικά κύτταρα που παγιδεύονται στα τριχοειδή μπορεί να ενεργοποιούν το ενδοθήλιο με την επαφή ή ακόμη και μια λοίμωξη επιτυγχάνει την ενεργοποίηση. Η όλη μεταστατική διαδικασία αναστέλλεται με τη βοήθεια ενός διαλυτού τύπου E-σελεκτίνης που δεσμεύει τους αντιγονικούς υποδοχείς στην επιφάνεια των καρκινικών κυττάρων του κόλου, δίνοντας ελπίδες για μια μελλοντική θεραπευτική προσέγγιση.

Ο ρόλος της E-σελεκτίνης στη μεταστατική διαδικασία θεωρείται τόσο σημαντικός ώστε ορισμένοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι η έκφρασή της μπορεί να αλλάξει τη θέση της εκδηλούμενης μετάστασης. Με αυτή την υπόθεση ασχολήθηκαν οι L.Biancone και συν. [280], οι οποίοι μελέτησαν κύτταρα μελανώματος. Σε κύτταρα μελανώματος B16F10 που τυπικά δημιουργούν όγκους



στους πνεύμονες και δεν εκφράζουν στην επιφάνειά τους προσδέτες των σελεκτινών, μεταφέρθηκε cDNA α(1,3/1,4)φουκοσυλτρανσφεράση (B16F10ft κύτταρα) και μελετήθηκε το πρότυπο αιματογενούς διασποράς σε μεταλλαγμένα ποντίκια που εξέφραζαν E-σελεκτίνη κυτταρικής επιφάνειας ή σε διαλυτή μορφή. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η έκφραση της E-σελεκτίνης μπορεί να επαναπροσδιορίσει τη θέση μετάστασης από τους πνεύμονες σε άλλα όργανα. Πιο αναλυτικά, όταν τα B16F10 cells ενεθούν σε φυσιολογικά ποντίκια, τα οποία δεν εκφράζουν την E-σελεκτίνη, προκαλούν μετάσταση στους πνεύμονες, αποκλειστικά. Το ίδιο συμβαίνει και όταν τα κύτταρα αυτά ενεθούν σε μεταλλαγμένα ποντίκια τα οποία εκφράζουν την E-σελεκτίνη σε όλους τους ιστούς (TgnES) καθώς και σε μεταλλαγμένα ποντίκια που εκφράζουν διαλυτή E-σελεκτίνη στο ήπαρ (TgnEsol). Με τη μεταφορά όμως του cDNA που κωδικοποιεί την α(1,3/1,4) φουκοσυλτρανσφεράση και οδηγεί στη δημιουργία προσδετών της E-σελεκτινής όπως το SLEx και το SLEa, τα ποντίκια TgnES και TgnEsol ανέπτυξαν μετάσταση στο ήπαρ διαφορετικού όμως μακροσκοπικού και ιστολογικού προτύπου. Συγκεκριμένα, όλα τα TgnES ποντίκια που ενέθηκαν με B16F10ft κύτταρα ανέπτυξαν μεγάλες ηπατικές μάζες με διάχυτη διήθηση του ηπατικού παρεγχύματος. Ήταν επίσης παρόντες μικροί όζοι στους πνεύμονες και σε μία περίπτωση παρατηρήθηκε διήθηση των μεσεντέριων λεμφαδένων και του παγκρέατος. Στα TgnEsol ποντίκια παρατηρήθηκε ανάπτυξη μικρών ηπατικών όζων μεγέθους 1-2 mm χωρίς διήθηση του παρεγχύματος, καθώς επίσης και στους πνεύμονες και σε μια περίπτωση και στους μεσεντέριους λεμφαδένες. Επίσης διαπιστώθηκε μικρότερη επιβίωση στα TgnES ποντίκια που μάλλον αντανακλά τη πιο γρήγορη αύξηση των ηπατικών μεταστάσεων σε αυτά. Το διαφορετικό πρότυπο ανάπτυξης αντανακλά τη διαφορετική κατανομή στην έκφραση της E-σελεκτίνης στο ήπαρ, καθώς ανοσοϊστοχημικά στα TgnES ποντίκια εντοπίστηκε στο ενδοθήλιο των ηπατικών κολποειδών και φλεβιδίων ενώ στα TgnEsol εντοπίστηκε μέσα στα ηπατοκύτταρα. Βλέπουμε λοιπόν πόσο σημαντικός είναι ο ρόλος της E-σελεκτίνης στη μεταστατική διαδικασία, ακόμα και τοπογραφικά.

Στη μελέτη μας δείξαμε ότι τα επίπεδα της διαλυτής E-σελεκτίνης στον ορό των ασθενών ήταν σημαντικά αυξημένα σε σχέση με τα ιδιαίτερα χαμηλά επίπεδα



των υγιών ατόμων, εκφράζοντας προφανώς την υπερέκφραση του μορίου στο ενδοθήλιο στην περιοχή του όγκου. Στη πράξη η πληροφορία αυτή μπορεί να αξιοποιηθεί τόσο στη διάγνωση, καθιστώντας την E-σελεκτίνη ένα χρήσιμο διαγνωστικό δείκτη κακοήθειας, όσο και στη θεραπεία με την παρασκευή μονοκλωνικών αντισωμάτων που θα μπλοκάρουν την E-σελεκτίνη και τους υποδοχείς της και συνεπώς τη μεταστατική διαδικασία. Σημειώνουμε ότι η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων μας απέτυχε να επιδείξει σημαντικές αποκλίσεις σε διάσπαρτη νόσο όπως έδειξε στην περίπτωση της E-καντερίνης. Χρειάζονται και άλλες μελέτες και ερευνητικά πρωτόκολλα ανά στάδιο και κατά κύκλο χημειοθεραπείας με στόχο τον προσδιορισμό χρονικού σημείου στροφής (shift), πιθανώς και σε συνδυασμό και με άλλα μόρια δείκτες [281].

Τέλος μελετήσαμε τη διαλυτή μορφή του ICAM-1 στον ορό ασθενών με καρκίνο πνεύμονα. Όπως αναφέραμε, στο φυσιολογικό πνευμονικό ιστό το ICAM-1 εκφράζεται σε όλα τα κύτταρα και κυρίως στα βρογχικά και κυψελιδικά επιθηλιακά κύτταρα. Η έκφραση του ICAM-1 επάγεται (upregulation) από ποικίλα ερεθίσματα, όπως οι φορβολικοί εστέρες, τα βακτηριακά λιποπολυσακχαρίδια, και οι φλεγμονώδεις λεμφοκίνες, όπως ο TNF-α, IL-1 και η INF-γ. Η δράση του ICAM-1 συνδέεται άμεσα με το LFA-1 (Lymphocyte function-associated antigen) που εκφράζεται στα μονοπύρρηνα φαγοκύτταρα, στα κυτταροτοξικά T-λεμφοκύτταρα, τους φυσικούς φονείς (Natural Killers cells) και τα LAK cells (lymphocyte activated killer cells) και μπορεί να σχετίζεται με τη ρύθμιση της ευαισθησίας τους στην κυτταροτοξική δραστηριότητα αυτόλογων και αλλογενών αμυντικών κυττάρων.

Παρά τις αντίθετες απόψεις μεταξύ των ερευνητών, παραμένει κοινή διαπίστωση η παρουσία του ICAM-1 σε όλους τους ιστολογικούς τύπους του ΜΜΚΠ, με πιθανό ρόλο την ενεργό συμμετοχή των ΜΜΚΠ κύτταρων στις φλεγμονώδεις διεργασίες, συμπεριλαμβανομένου της χημειοταξίας των μονοπύρηνων κυττάρων του ξενιστή.

Υπάρχουν στοιχεία ότι στα πρωτοπαθή ΜΜΚΠ συμβαίνει συχνά απώλεια έκφρασης του ICAM-1. Ο B.Passlick [222] και συν. έδειξαν ότι ανεπαρκής ή μηδενική έκφραση των MHC class I antigens και του ICAM-1 στα πρωτοπαθή ΜΜΚΠ κύτταρα σχετίζεται με τη μικρομετάσταση των καρκινικών κυττάρων στους



λεμφαδένες. Η πρώιμη μικρομετάσταση των καρκινικών κυττάρων καθορίζει την πρόγνωση των ασθενών με προφανή εντοπισμένο ΜΜΚΠ. Με τη χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων κατά επιθηλιακών αντιγόνων μπορούμε να ανιχνεύσουμε μεμονωμένα καρκινικά κύτταρα σε μεσεγχυματικά δευτεροπαθή όργανα όπως οστά και λεμφαδένες. Έτσι επιλέχθησαν 58 ασθενείς (29 Ν0 και 29 Ν1,Ν2) που δεν είχαν εμφανή απομακρυσμένη μετάσταση με την παραδοσιακή κλινικο-παθολογική αξιολόγηση. Η έκφραση του στους πρωτοπαθείς όγκους ήταν μειωμένη ή απύσα στο 60% των ασθενών με μεμονωμένα καρκινικά κύτταρα στους λεμφαδένες σε σύγκριση με το 18,1% των ασθενών χωρίς τέτοια μικρομετάσταση. Κανείς από τους ασθενείς με μικρομετάσταση στους λεμφαδένες δεν εξέφραζε το ICAM-1 στον πρωτοπαθή όγκο, ενώ το 36,4% των ασθενών χωρίς μικρομετάσταση, ναι. Αντίθετα η ανίχνευση καρκινικών κυττάρων στα οστά δε συσχετίστηκε με κανένα από αυτά τα μόρια. Αυτές οι διαπιστώσεις υπονοούν ότι η διαφυγή που προκαλείται από ανεπαρκή έκφραση των ΜHC αντιγόνων και του ICAM-1 στα καρκινικά κύτταρα μάλλον υποβοηθούν τη μετανάστευση ή την επιβίωση των μεταστάτων καρκινικών κυττάρων στους λεμφαδένες. Αξίζει να σημειωθεί ότι η έκφραση του ICAM-1 στα κύτταρα του μελανώματος και τα υψηλά επίπεδα κυκλοφορούντος ICAM-1 στον ορό έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο μετάστασης και φτωχή πρόγνωση [282]. Έτσι η προγνωστική σημασία της έκφρασης του ICAM-1 από τα πρωτοπαθή κύτταρα του όγκου φαίνεται ότι εξαρτάται από τον τύπο του όγκου.

Το ICAM-1 παίζει σημαντικό ρόλο στην καρκινογενετική και μεταστατική διαδικασία. Αυξημένα επίπεδα sICAM-1 έχουν βρεθεί σε διάφορες κακοήθειες (π.χ μελάνωμα, καρκίνος του νεφρού) καθώς και σε μη κακοήθειες οξείες (λοιμώδεις) και χρόνιες παθήσεις, όπως οξεία λοιμώδη μονοπυρήνωση, ελονοσία, αυτοάνοση και ιογενή ηπατίτιδα, αλκοολική κίρρωση του ήπατος, αλλεργική κυψελιδίτιδα, οξείες προσβολές βρογχικού άσθματος, φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, συστηματικό ερυθματώδη λύκο, ενεργό πολλαπλή σκλήρυνση, διαβήτη και χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Πολλοί ερευνητές τονίζουν τη σημασία του sICAM-1 στον καρκίνο του πνεύμονα. Ο Α. Grothey και συν. [283] μελέτησαν το sICAM-1 σε ασθενείς με ΜΜΚΠ και έδειξαν ότι τα επίπεδα του είναι ιδιαίτερα υψηλά σε αυτούς σε σχέση με



τους υγιείς, καπνιστές και μη καπνιστές. Στην ομάδα ελέγχου οι καπνιστές είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα sICAM-1 από τους μη καπνιστές, κάτι που αποδίδεται μάλλον στη γνωστή λευκοκυττάρωση των καπνιστών. Επίσης η μεταστατική νόσος συσχετίστηκε με υψηλότερα επίπεδα σε σχέση με τους εντοπισμένους όγκους, χωρίς όμως να παρατηρηθεί σύνδεση μεταξύ του sICAM-1 και του αριθμού, του μεγέθους ή της εντόπισης των μεταστάσεων. Ακόμη και στην εντοπισμένη νόσο παρατηρήθηκαν διαφορές στις διάφορες υποκατηγορίες με βάση τα αποτελέσματα της χειρουργικής επέμβασης και της δυνατότητας εξαίρεσης με μια τάση υψηλότερων τιμών στους πιο προχωρημένους όγκους.

Και άλλοι ερευνητές [284] (Osaki et al) διεπίστωσαν θετική συσχέτιση μεταξύ του μεγέθους του πρωτοπαθούς όγκου (μέγιστη διάμετρος) και των συγκεντρώσεων του sICAM-1 στον ορό, χαρακτηρίζοντας το ως δείκτη της ποσότητας του όγκου (tumor volume or quantity) στον οργανισμό. Στους ασθενείς που κατέστη δυνατή η λήψη τριών δειγμάτων ορού κατά την πορεία της νόσου η τάση υψηλότερων τιμών sICAM-1 προμηνούσε μοιραία κατάληξη στο εγγύς μέλλον. Όμως, στους ασθενείς που υπήρχε πληροφόρηση όσον αφορά την επιβίωσή τους, τα επίπεδα του sICAM-1 πριν τη θεραπευτική παρέμβαση δε συσχετίστηκαν με την πρόγνωση. Συνεπώς όχι η απόλυτη τιμή του sICAM-1, αλλά η τάση του κατά τη θεραπεία, μπορεί να έχει σημασία.

Αντίθετα οι M. Kamiyoshihara [285] et al προτείνουν το προεγχειρητικό επίπεδο ως μέτρο σταδιοποίησης και συγκεκριμένα ως δείκτη προχωρημένης νόσου, καθώς διαπίστωσαν σημαντική διαφορά μεταξύ σταδίων T1 και T2 και N0 και N2. Έτσι καθώς η προεγχειρητική εκτίμηση των λεμφαδένων είναι αναξιόπιστη (ευαισθησία 41%-64%, ειδικότητα 62%-82,9%) η χρησιμότητα ενός τέτοιου δείκτη είναι εύλογη. Η ιστολογική έκφραση του ICAM-1 συσχετίστηκε θετικά με τα επίπεδα του ορού, ενώ δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά μεταξύ των ιστολογικών τύπων όσον αφορά το sICAM-1 ή την ιστολογική του έκφραση στα ΜΜΚΠ.

Οι Taguchi O. et al [286] μελέτησαν τα επίπεδα διαλυτού ICAM-1 στον ορό ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα συνολικά, και κατέληξαν στα ίδια συμπεράσματα με αυτά που αναφέρθηκαν για το ΜΜΚΠ. Και εδώ τα επίπεδα στον ορό είναι εμφανώς πιο υψηλά σε σχέση με τους υγιείς. Επιπρόσθετα τα επίπεδα



είναι ευθέως ανάλογα και με το στάδιο της νόσου, μετά θεραπευτική παρέμβαση όμως, δε φαίνεται να μεταβάλλονται σημαντικά. Οι AJ Staal-van den Brekel et al [260] μελέτησαν αποκλειστικά το ΜΚΠ και συγκεκριμένα την επίδραση της χημειοθεραπείας στους φλεγμονώδεις μεσολαβητές. Έτσι, ενώ οι πρωτείνες οξείας φάσης c-αντιδρώσα πρωτεΐνη CRP και η lipopolysaccharide-binding protein (LBP) μειώθηκαν σημαντικά με τη χημειοθεραπεία, οι διαλυτοί υποδοχείς sTNF και το sICAM-1 παρέμειναν αυξημένοι.

Το ερώτημα που προκύπτει λοιπόν είναι το εξής: Τα αυξημένα επίπεδα του ορού αντανakλούν την παραγωγή sICAM-1 από τα καρκινικά κύτταρα ή είναι απλά ένα μη ειδικό φαινόμενο που προκαλείται από φλεγμονώδεις/ανοσολογικές αντιδράσεις του ξενιστή; Δηλαδή το sICAM-1 αποτελεί μόνο άλλο ένα δείκτη πολύ χαμηλής ειδικότητας ή προκαλεί λειτουργικές αλλαγές στη σχέση όγκου ξενιστή; Το ότι παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ του διαλυτού sICAM-1 και της ιστολογικής έκφρασης ICAM-1 του όγκου, υπονοεί ότι τα καρκινικά κύτταρα είναι η πηγή του ICAM-1 του ορού. Όμως αυτή η συσχέτιση δεν αποτελεί επαρκή απόδειξη ότι τα κύτταρα του όγκου αποτελούν τη μοναδική πηγή του sICAM-1 του ορού στους ασθενείς με καρκίνο πνεύμονα. Σε αυτό συνηγορεί το γεγονός ότι αυξημένα επίπεδά του έχουν διαπιστωθεί και σε καλοήθεις παθήσεις αποδεικνύοντας ότι τουλάχιστον μερικώς αποτελεί αντιδραστικό φαινόμενο που οφείλεται σε μη ειδικούς μηχανισμούς άμυνας του οργανισμού.

Στη δική μας μελέτη διαπιστώθηκαν αυξημένα επίπεδα sICAM-1 στον ορό των ασθενών τόσο με ΜΜΚΠ όσο και με ΜΚΠ. Δε διαπιστώθηκε όμως ουσιαστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των διαφόρων ιστολογικών τύπων, μεταξύ καπνιστών και μη καπνιστών, ανδρών και γυναικών. Τέλος δε διαπιστώθηκε συσχέτιση με το στάδιο της νόσου, σε αντίθεση με κάποιες από τις μελέτες που προαναφέρθηκαν. Αυτό σημαίνει ότι ο προσδιορισμός στον ορό της διαλυτής μορφής του ICAM-1 δεν μπορεί να είναι από μόνος του διαγνωστικός και και προσδιοριστικός σε ότι αφορά στον ιστολογικό τύπο του καρκίνου του πνεύμονα και της πρόγνωσης της πορείας του όγκου. Είναι απαραίτητες λοιπόν περαιτέρω έρευνες με προοπτική ανάλυση για να αξιολογηθεί το sICAM-1 σαν δείκτης της διασποράς της νόσου στους ασθενείς με καρκίνο πνεύμονα [281].



[The page contains several paragraphs of extremely faint, illegible text, likely bleed-through from the reverse side of the document.]



IV.ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στη μελέτη μας μετρήσαμε τα επίπεδα των διαλυτών μορίων προσκόλλησης E- καντερίνη, E- σελεκτίνη και ICAM-1 στον ορό πασχόντων από μη μικροκυτταρικό και μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα και συγκρίναμε τα επίπεδα σε υγιείς. Διαπιστώσαμε ότι:

- Τα επίπεδα της διαλυτής E-καντερίνης είναι σημαντικά αυξημένα στον ορό των πασχόντων και των δύο κατηγοριών σε σχέση με τους υγιείς.
- Επιπλέον για την E-καντερίνη διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά σε περίπτωση απομακρυσμένων μεταστάσεων, καθιστώντας τη πολύτιμο προγνωστικό δείκτη.
- Τα επίπεδα της διαλυτής E-σελεκτίνης είναι σημαντικά αυξημένα στον ορό των πασχόντων και των δύο κατηγοριών σε σχέση με τους υγιείς.
- Τα επίπεδα του διαλυτού ICAM-1 είναι σημαντικά αυξημένα στον ορό των πασχόντων και των δύο κατηγοριών σε σχέση με τους υγιείς.
- Για κανένα από τα υπό μελέτη μόρια προσκόλλησης δε διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ των διαφόρων ιστολογικών τύπων, σχετικά με το φύλο και την καπνιστική συνήθεια.
- Η χρήση του ICAM-1 και της E-σελεκτίνης και στις δύο ομάδες ασθενών οδηγούν στο ίδιο συμπέρασμα (αύξηση στην κακοήθεια), αλλά δεν είναι δυνατό, ούτε κατά μόνας ούτε σε συνδυασμό μεταξύ τους, να χρησιμοποιηθούν σαν διαγνωστικοί και προγνωστικοί δείκτες.
- Ο προσδιορισμός των διαλυτών μορίων προσκόλλησης στον ορό του αίματος κατ' ουδένα τρόπο σημαίνει ότι μειούται η σημασία των κλασικών μεθόδων διαγνωστικής προσέγγισης.
- Η συνδυαστική χρήση των μορίων προσκόλλησης δεν υποβαθμίζει το ρόλο άλλων χρησιμοποιούμενων καρκινικών δεικτών π.χ του CEA.



Συμπερασματικά, απαιτείται η διεξαγωγή και άλλων ερευνών με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών, ώστε να διαλευκανθεί πλήρως ο ρόλος της διαλυτής E-καντερίνης και των άλλων μορίων προσκόλλησης και να κατοχυρωθούν σαν χρήσιμοι βιοδείκτες στη διάγνωση και πρόγνωση του καρκίνου του πνεύμονα. Μια πολύ ενδιαφέρουσα οπτική γωνία του θέματος δίνουν τρέχουσες έρευνες που μελετούν την προοπτική χρήσης της διαλυτής E-καντερίνης σα δείκτη ανταπόκρισης στη χημειοθεραπεία. Στους άμεσους στόχους μας είναι επίσης ο προσδιορισμός της E-καντερίνης στις βρογχικές εκκρίσεις καθώς και η διερεύνηση του ρόλου της στο μεσοθηλίωμα, πεδία ανεξερεύνητα. Η παρούσα μελέτη αποδεικνύει το σημαντικό ρόλο που διαδραματίζει το μόριο προσκόλλησης E-καντερίνη τόσο στην αρχική καρκινική διαδικασία, όσο και στην εξελισσόμενη διαδικασία της καρκινικής μετάστασης. Τα επίπεδα της διαλυτής E-καντερίνης μπορεί να χρησιμοποιηθούν σαν διαγνωστικοί και προγνωστικοί δείκτες σε περιπτώσεις καρκίνου του πνεύμονα και η αξία αυτής της προσμέτρησης γίνεται σημαντικότερη με τον ταυτόχρονο έλεγχο και κλινική αξιολόγηση και άλλων καρκινικών δεικτών μαζί με τις εν χρήσει ευρισκόμενες λοιπές κλινικοπαθολογικές παραμέτρους.



ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ως γνωστόν, η μεταστατική διασπορά αποτελεί τον κύριο μηχανισμό θανάτου στους ογκολογικούς ασθενείς. Την τελευταία δεκαετία παρατηρήθηκε μια έκρηξη γνώσεων επί του θέματος αυτού, καθώς έγινε εμφανές ότι σε πολλές από τις αντιδράσεις κυττάρου προς κύτταρο ή κυττάρου προς θεμέλια ουσία, μεσολαβούν ουσίες που ονομάζονται μόρια προσκόλλησης. Κατατάσσονται σε πέντε οικογένειες υποδοχέων: τις ιντεγκρίνες, τις καντερίνες, την γονιδιακή υπεροικογένεια των ανοσοσφαιρινών, τις σελεκτίνες και το μόριο CD44.

Μελέτες των τελευταίων χρόνων έχουν δείξει ότι μεταβολές τόσο ποσοτικές όσο και ποιοτικές στην έκφραση των διαφόρων μορίων προσκόλλησης από τα κύτταρα διαφόρων ιστών του ανθρώπινου οργανισμού καθιστά το κύτταρο ανίκανο να προβεί στις φυσιολογικές αντιδράσεις προσκόλλησης με αποτέλεσμα απώλεια της κυτταρικής πολικότητας και της φυσιολογικής αρχιτεκτονικής των ιστών. Διαταραχές στην έκφραση των μορίων προσκόλλησης έχουν συσχετιστεί με υψηλού βαθμού κακοήθεια και προχωρημένου σταδίου όγκους σε μια ποικιλία κακοηθειών όπως στον καρκίνο του μαστού, του παχέος εντέρου, του στομάχου, της ουροδόχου κύστης, του παγκρέατος, του προστάτου, των νεφρών, του δέρματος, της κεφαλής και του τραχήλου. Πρόσφατες μελέτες που βρίσκονται σε εξέλιξη διαφωτίζουν το ρόλο των μορίων προσκόλλησης στον καρκίνο του πνεύμονα. Κυρίως έχει γίνει μελέτη της ανοσοϊστοχημικής έκφρασης των μορίων προσκόλλησης σε πνευμονικό ιστό, όπου έχει δείχτεί ότι αποκλίσεις από το φυσιολογικό συσχετίζονται με αυξημένης κακοήθειας όγκους και επιθετική συμπεριφορά.

Με την παρούσα εργασία ερευνάται ο ρόλος που μπορούν να διαδραματίσουν τα διαλυτά στον ορό μόρια προσκόλλησης E-καντερίνη, E-σελεκτίνη και ICAM-1 στη διάγνωση, την πρόγνωση και τη θεραπεία του καρκίνου του πνεύμονα. Το υλικό της μελέτης αποτέλεσαν 62 (εξήντα δύο) ασθενείς με βρογχογενή καρκίνο, πρόσφατα διαγνωσθέντες: οι 20 (είκοσι) έπασχαν από μη-μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα και οι 42 (σαράντα δύο) από μικροκυτταρικό. Σαν ομάδα ελέγχου χρησιμοποιήθηκαν 29 (είκοσι εννέα) υγιείς εθελοντές. Ο προσδιορισμός των μορίων στον ορό των ασθενών έγινε με τη χρήση ενζυμοσυνδετικής ανοσολογικής δοκιμασίας (ELISA). Το ίδιο και στην ομάδα ελέγχου των 29 υγιών εθελοντών.



Τα επίπεδα ορού της E-καντερίνης στο αίμα των ασθενών που έπασχαν τόσο από μη μικροκυτταρικό όσο και από μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα βρέθηκαν αυξημένα σε στατιστικά σημαντικό επίπεδο συγκρινόμενα με τα επίπεδα ορού των ατόμων της ομάδας ελέγχου ($p < 0.001$). Ειδικότερα τα επίπεδα της διαλυτής E-καντερίνης στην ομάδα ελέγχου κυμαίνονταν μεταξύ 655 ng/ml^{-1} – 1753 ng/ml^{-1} με μέσο όρο τα 1015 ng/ml^{-1} . Στην ομάδα των ασθενών με μη μικροκυτταρικό καρκίνο το εύρος διακύμανσης ήταν από 1942 ng/ml^{-1} μέχρι 4877 ng/ml^{-1} με μέσο όρο τη τιμή των 3455 ng/ml^{-1} . Ομοίως στους ασθενείς με μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα το εύρος διακύμανσης ήταν από 1876 ng/ml^{-1} μέχρι 4265 ng/ml^{-1} με μέσο όρο την τιμή των 3428 ng/ml^{-1} .

Επίσης, τα επίπεδα της E-σελεκτίνης στον ορό των ασθενών και των δύο ομάδων ήταν αυξημένα σε στατιστικά σημαντικό βαθμό σε σχέση με τη ομάδα ελέγχου ($p < 0.001$). Συγκεκριμένα, τα επίπεδα της διαλυτής E-σελεκτίνης στην ομάδα ελέγχου κυμαίνονταν μεταξύ $40,2 \text{ ng/ml}^{-1}$ – 71 ng/ml^{-1} με μέσο όρο τα $55,8 \text{ ng/ml}^{-1}$. Στην ομάδα των ασθενών με μη μικροκυτταρικό καρκίνο το εύρος διακύμανσης ήταν από 510 ng/ml^{-1} μέχρι 4263 ng/ml^{-1} με μέσο όρο τη τιμή των $1984,55 \text{ ng/ml}^{-1}$. Ομοίως στους ασθενείς με μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα το εύρος διακύμανσης ήταν από 1037 ng/ml^{-1} μέχρι 3962 ng/ml^{-1} με μέσο όρο την τιμή των 1868 ng/ml^{-1} .

Τέλος, τα επίπεδα του ICAM-1 στον ορό των ασθενών και των δύο ομάδων ήταν αυξημένα σε στατιστικά σημαντικό βαθμό σε σχέση με τη ομάδα ελέγχου ($p < 0.001$). Τα επίπεδα του διαλυτού ICAM-1 στην ομάδα ελέγχου κυμαίνονταν μεταξύ 340 ng/ml^{-1} – 572 ng/ml^{-1} με μέσο όρο τα 458 ng/ml^{-1} . Στην ομάδα των ασθενών με μη μικροκυτταρικό καρκίνο το εύρος διακύμανσης ήταν από 865 ng/ml^{-1} μέχρι 1098 ng/ml^{-1} με μέσο όρο τη τιμή των $943,85 \text{ ng/ml}^{-1}$. Ομοίως στους ασθενείς με μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα το εύρος διακύμανσης ήταν από 789 ng/ml^{-1} μέχρι 1163 ng/ml^{-1} με μέσο όρο την τιμή των $945,45 \text{ ng/ml}^{-1}$.

Όσον αφορά την ύπαρξη απομακρυσμένων μεταστάσεων τα αυξημένα επίπεδα της διαλυτής E-καντερίνης παρουσιάζουν σημαντική συσχέτιση καθώς ασθενείς με γενικευμένη νόσο παρουσίαζαν εκσεσημασμένη αύξηση των επιπέδων E-καντερίνης ορού σε σύγκριση πάντα με την ομάδα ελέγχου ($p < 0.001$), τόσο στο μη μικροκυτταρικό όσο και στο μικροκυτταρικό καρκίνο. Αντίθετα για την E-σελεκτίνη



και το ICAM-1 δε διαπιστώθηκε το ίδιο. Τέλος δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά για κανένα μόριο προσκόλλησης σε ό,τι αφορά τον ιστολογικό τύπο, το φύλο και τις συνήθειες καπνίσματος.

Τα προκύψαντα ευρήματα υποδηλώνουν ότι τα διαλυτά μόρια προσκόλλησης E-καντερίνη, E-σελεκτίνη, ICAM-1 παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεση του καρκίνου του πνεύμονα και ότι μπορεί να χρησιμοποιηθούν στο μέλλον σαν χρήσιμοι διαγνωστικοί και προγνωστικοί βιοδείκτες που θα καθοδηγούν μια πιο επιτυχημένη θεραπευτική στρατηγική.



SUMMARY

Metastatic disperse is the major death mechanism in patients suffering from cancer. Cell adhesion is a key process. It has been postulated that changes in cell-cell and cell-matrix interactions account for the ability of cancer cells to transgress normal tissue boundaries and disperse to distant sites. The interactions, either among cells or among cells and substratum, are mediated by the adhesion molecules. It is now obvious that the basic characteristics of the malignancy, like uncontrolled proliferation, disorganisation of cellular and morphological differentiation, tumor cell invasion and migration to distant organs can be explained by changes in adhesion molecules, in the primary site or the metastatic organ-target. Adhesion molecules belong to five families: integrins cadherins, immunoglobulin gene superfamily (IgSF), selectins and CD44. It has been recently demonstrated, that loss of the function and/or the expression of adhesion molecules make the cell incapable to adhere, resulting to a loss of the normal tissue architecture. Reduced, absent or disorganized expression of adhesion molecules has been found in a variety of human carcinomas including gastric, head and neck, bladder, prostate, colorectal and breast cancer. Prospective studies are in process to investigate the role of adhesion molecules in lung cancer. Immunocytochemical studies have shown clearly that loss of function of adhesion molecules is a crucial step providing a more malignant and invasive phenotype to lung cancer cells .

In the present study we examined the changes of soluble E-cadherin, E-selectin and ICAM-1 in serum of patients with lung cancer and investigated their role in the pathogenesis and progress of the disease. The purpose of the study was to find if these molecules can be used as biomarkers in the diagnosis and progress of lung cancer alone or in combination with other tumor markers. The material of the present study is constituted by 62 patients with recently diagnosed lung cancer. The histological analysis showed 20 patients with non small cell lung cancer and 42 with small cell lung cancer. Finally 29 healthy volunteers were used as control group. At the time of diagnosis blood was taken from the patients (and the control), which was centrifuged and serum specimens were kept at -80°C until measurement.



Measurement of soluble adhesion molecules in serum was performed with ELISA, using commercial kit with specific monoclonal antibodies against E-cad, E-selectin and ICAM-1 (R&D systems). Results were statistically analysed. Values of $p < 0.001$ were considered as statistically significant.

Serum levels of E-cadherin in cases of NSCLC and SCLC were found significantly increased compared with the levels of E-cadherin in the control group ($p < 0.001$). In particular, levels of soluble E-cadherin in control group ranged between 655 mg/ml^{-1} and 1753 mg/ml^{-1} (mean 1015 mg/ml^{-1}). In the NSCLC group ranged between 1942 mg/ml^{-1} and 4877 mg/ml^{-1} (mean 3455 mg/ml^{-1}). In the SCLC group ranged between 1876 mg/ml^{-1} to 4265 mg/ml^{-1} (mean 3260 mg/ml^{-1}).

Serum levels of E-selectin in patients of both groups were found also significantly increased compared with the levels of E-selectin in the control group ($p < 0.001$). In particular, levels of soluble E-selectin in control group ranged between $40,2 \text{ ng/ml}^{-1}$ and 71 ng/ml^{-1} (mean $55,8 \text{ ng/ml}^{-1}$), in the NSCLC patients between 510 ng/ml^{-1} and 4263 mg/ml^{-1} (mean 1984 mg/ml^{-1}) and in the SCLC group between 1037 ng/ml^{-1} and 3962 ng/ml^{-1} (mean 1868 ng/ml^{-1}).

Finally, serum levels of ICAM-1 in patients of both groups were found significantly increased compared with the levels of ICAM-1 in the control group ($p < 0.001$). In particular, levels of soluble ICAM-1 in control group ranged between 340 ng/ml^{-1} and 572 ng/ml^{-1} (mean 458 ng/ml^{-1}), in the NSCLC patients between 865 ng/ml^{-1} and 1098 mg/ml^{-1} (mean 964 mg/ml^{-1}) and in the SCLC group between 789 ng/ml^{-1} and 1163 ng/ml^{-1} (mean 923 ng/ml^{-1}).

No statistically significant difference were found between the levels of any adhesion molecule and the histological type, sex and smoking habit. On the contrary, increased serum levels of sE-cadherin were correlated with development of distant metastasis; as patients with generalized disease presented marked increase of E-cadherin serum levels. This was found only for E-cadherin.

These results show that soluble adhesion molecules E-cadherin, E-selectin, and ICAM-1 play an important role in pathogenesis of lung cancer and that it is possible to be used in future as useful diagnostic and prognostic biomarkers which will lead to more succesful therepeutic strategies.



ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Nigam A.K., Pignatelli M. Adhesion and the cancer. *Brit. Med. Journ* 307 (6895) 3-4, 1993.
2. Χαραλαμπίδης Κ. Οι υποδοχείς προσκόλλησης σε επιθηλιακούς όγκους. *Νοσοκομειακά Χρονικά* 60: 307-313, 1998.
3. Χαραλαμπίδης Κ. Μόρια προσκόλλησης και καρκίνος. Αυτοέκδοση, Αθήνα 1997.
4. Gogali A., Charalabopoulos K., Constantopoulos S. Integrins receptors in primary lung cancer. *26(2):106-110*, 2004.
5. Charalabopoulos K., Binolis J., Karkabounas. Adhesion molecules in carcinogenesis. *Exp. Oncol.* 24:249-257, 2002.
6. Takeichi M., Cadherin Cell Adhesion receptors as a morphogenetic regulator. *Science* 251: 1451, 1991.
7. Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. *Lancet* i: 571-3, 1989.
8. Coman DR. Decreased mutual adhesiveness property of cells from squamous cell carcinomas. *Cancer Res* 4: 625-9, 1994.
9. Zetter B.R., Adhesion molecules in tumor metastasis., *Semin. Cancer Bioi*, 4(4):219-229, 1993.
10. Pignatelli M., Lin D., Nigam A.K., Gagliardi G., Lalani. E.N., Stamp G.W.H., Adhesion molecules in neoplasia: An overview, *Cell Adhesion in Cancer and Inflammation*, Epenetos, A.A. and Pignatelli. M., Eds., Harwood Academic Publishers SA, Yverdon, Switzerland, 1995.
11. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics 1998. *CA, Cancer J Clin.* 48:6-29, 1998.
12. American Thoracic Society Statement. Cigarette smoking and health. *Am J Respir Crit Care Med.* 153:861-5, 1996.
13. Albert R, Spiro S, Jett J. Κλινική Πνευμονολογία. Κεφ. Νεοπλασμάτα του πνεύμονα.
14. Πολυζωγόπουλος, Πολυχρονόπουλος. Κλινική Πνευμονολογία. Κεφ. Νεοπλασμάτα του πνεύμονα.



15. Murray. Textbook of respiratory medicine. Pulmonary neoplasms.
16. Ko Pen Wang. Biopsy techniques in pulmonary disorders. Raven Press, 1989.
17. Lam S., Mc Aulay, Hung J. Early localization of bronchogenic carcinoma. *Diagn. Ther. Endoscopy.* 1:75-78, 1994.
18. Henschke Cl, McCauley Dl, Yankelevitz DF. Early lung cancer action project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet* 354:99-105, 1999.
19. Smith I. Screening for lung cancer: time to think positive. *Lancet* 354:99-105, 1999.
20. Sone S, Takashima S, Li F. Mass screening for lung cancer with mobile spiral computed tomography scanner. *Lancet* 351:1242-5, 1998.
21. Lampugnani MG, Caveda L, Breviario F., Del Maschio A, Dejana E., Endothelial cell to cell junctions. Structural characteristics and functional role on the regulation of vascular permeability and leucocyte extravasation. *Baillieres Clin Haematol* 6 (3): 539-558, 1993.
22. Morigi M, Zoja C, Figliuzzi M, Foppolo M, Micheletti G, Bontenpelli M, Saronni M, Re-muzzi G, Remuzzi A, Fluid shear stress modulates surface expression of dhesion molecules by endothelial cells. *Blood* 85 (7): 1696-1703, 1995.
23. Wu KK, Thiagarajan P, Role of endothelium in thrombosis and hemostasis. *Ann. Rev. Med.* 47: 315-331, 1996.
24. Takeichi M. Cadherin cell adhesion receptors as a morphogenetic regulator. *Science.* 251:1451-1455, 1991.
25. Albelda S.M., Biology of Disease: Role of integrins and other cell adhesion molecules in tumour progression and metastasis., *Lab. Invest.*, 68, 4, 1993.
26. Pignatelli M., Bodmer W.F., Genetics and biochemistry of collagen binding-triggered glandular differentiation in a human colon carcinoma cell line., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 85, 5561, 1988.
27. Takeichi M., Cadherins in cancer: Implications for invasion and metastasis., *Curr. Opin. Cell Bioi*, 5, 806, 1993.
28. Pignatelli M., Bodmer W.F., Integrin cell adhesion molecules and colorectal cancer., editorial., *J. Pathol*, 162, 95, 1990.



- 29.Watabe M., Nagafuchi A., Tsukita S., Takeichi M., Induction of polarised cell-cell association and retardation of growth by activation of the E-cadherin-catenin adhesion system in a dispersed carcinoma line., *J. Cell Biol.*, 127, 247, 1994.
- 30.Tsukita S., Itoh M., Nagafuchi A., Yonemura S., Tsukita, S., Submembranous junctional plaque proteins include potential tumor suppressor molecules., *J. Cell Biol.*, 123, 1049, 1993.
- 31.Hedrick L, Cho K.R., Vogelstein B., Cell adhesion molecules as tumour suppressors., *Trends Cell Biol*, 3, 36, 1994.
- 32.Liotta L.A., Stetler-Stevenson W.G., Tumour invasion and metastasis: an imbalance of positive and negative regulation., *Cancer Res.*, 51:5054-5059s, 1991.
- 33.Aznavoorian S., Stracke M.L., Krutzch H., Schiffman E., Liotta L.A., Signal transduction for chemotaxis and haptotaxis by matrix molecules in tumour cells., *J. Cell. Bioi*, 110:1427-38, 1990.
- 34.Ruoslahti E., Giancotti F.G., Integrins and tumour cell dissemination., *Cancer Cells*, 1:119-26, 1989.
- 35.Albelda S.M., Buck C.A., Integrins and other cell adhesion molecules., *FASEB J.*, 4:2868-80, 1990.
- 36.Pullman W.E., Bodmer W.F., Cloning and characterization of a gene that regulates cell adhesion.,*Nature*, 356:529-32, 1992.
- 37.Shiozaki H., Tahara H., Oka H., Miyata M., Kobayashi K., Tamura S., et al., Expression of immunoreactive E-cadherin adhesion molecules in human cancers., *Am. J. Pathol.*, 139:17-23, 1991.
- 38.Pignatelli M., Smith M.E.F., Bodmer W.F., Low expression of collagen receptors in moderate and poorly differentiated colorectal adenocarcinomas., *Br. J. Cancer*, 61:636-8, 1990.
- 39.Nigam A.K., Savage F.J., Boulos P.B., Stamp G.W.H., Liu D., Pignatelli M., Loss of cell-cell and cell matrix adhesion molecules in colorectal cancer., *Br. J. Cancer*, 68:507-514, 1993.
- 40.Harris C.C., Human tissues and cells in carcinogenesis research., *Cancer*, 47:1-10, 1987.



41. Spremulli E.N., Dexter D.L., Polar solents: a novel class of antineoplastic agents., *J. Clin. Oncol.*, 2:227-41, 1984.
42. Pignatelli M., Liu D., Nasim MM, Stamp G.W.H., Hirano S., Takeichi M., Morphoregulatory activities of E-cadherin and beta-integrins in colorectal tumour cells., *Br. J. Cancer*, 66:629-34, 1992.
43. Vleminckx K., Vakaet L Jr, Mareel M., Fiers W., Van Roy F., Genetic manipulation of E-cadherin expression by epithelial tumour cells reveals an invasion suppressor role., *Cell*, 66:107-19, 1991.
44. Seftor R.E.B., Seftor E.A., Gehlsen K.R., Stetler-Stevenson W.G., Brown P.O., Ruoslahti E., et al., Role of the $\alpha\beta 3$ integrin in human melanoma cell invasion., *Proc. Natl. Acad. Sci., U.S.A.*, 89:1557-61, 1992.
45. Pignatelli M., Gilligan C.J., Transforming growth factor beta in gastrointestinal neoplasia, wound healing and immune response., *Bailliers Clin. Gastroenterol*, 10(1):65-81, 1996.
46. Stamp G.W., Nasim M., Cardillo M., Sudhin-draS.G., Lalani E.N., Pignatelli M., Transforming growth factor beta distribution in basal cell carcinomas: relationship to proliferation index., *Br. J. Dermatol.*, 129 (1):57-64, 1993.
47. Pignatelli M., Bodmer W.F., Integrin receptor mediated differentiation and growth inhibition are enhanced by transforming growth factor- β in colorectal tumour cells grown in collagen gel., *Int. J. Cancer.*, 44:518-23, 1989.
48. Albelda SM. Biology of Disease: Role of integrins and other cell adhesion molecules in tumour progression and metastasis. *Lab Invest* 68:4, 1993.
49. Nigam A.K., Pignatelli M. Adhesion and the cancer .*Brit. Med. Journ* 307 (6895) 3-4, 1993.
50. Charalabopoulos K., Gogali A., Dalavanga Y, Daskalopoulos G., Vassiliou M, Constantopoulos S. Cadherin superfamily of adhesion molecules in primary lung cancer. *Exp. Oncol*, 28:1, 83-85, 2006.
51. Williams A.F., Barclay A.N., The immunoglobulin superfamily domains for cell surface recognition., *Ann. Rev. Immunol.*, 6, 381, 1988.
52. Heynes R.O., Lander A.D. Contact and adhesive sensitivities in the associations, migrations and targeting of cells and axons. *Cell*, 68:303-322, 1992.



53.Hynes R.O., Integrins: Versatility, modulation, and signaling in cell adhesion., *Cell*, 69, 11-25, 1992.

54.Elices M.J., Hemler M.E., The human integrin VLA-2 is a collagen receptor on some cells and a collagen/laminin receptor on others., *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 86:9906-9910, 1990.

55.Rostagno C, Felici M., Gensimn G.F., Hemostatic vascular interactions in the pathogenesis and the treatment of adult respiratory distress syndrome., *Ann. Hal. Med. Int.*, 9(4):236-42, 1994.

56.Nakae H., Endo S., Inada K., Takakuwa T., Kasai T., Changes in adhesion molecule levels in sepsis., *Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol.*, 91(3):329-38, 1996.

57.Chyczewski L., Debek W., Endothelial cell activation in shock., *Rocz. Acad. Med. Bialymst.*, 40(1):1-12, 1995.

58.Masek Z., Maruna P., Schreiber V., Acute phase proteins, *Sb. Lek.*, 96(4):451-454, 1995.

59.Remuzzi G., Zoja C, Benani J., Glomerulonephritis, *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, 2(3):465-474, 1993.

60.Hess D.C., Bhutwala J., Sheppard J.C., Zhao W., Smith J., ICAM-1 expression on human brain microvascular endothelial cells., *Neurosci. Lett.*, 168(1-2):201-204, 1994.

61.Ruoslahti E., Dierschbacher M.D., New perspectives in cell adhesion: RGD and integrins., *Science*, 238, 491, 1987.

62.Del Buono R., Pignatelli M., Bodmer W.F., Wright N.A., The role of the arginine-glycine-aspartic acid directed cellular binding to type I collagen and rat mesenchymal cells in colorectal tumour differentiation., *Differentiation*, 46(2); 97-103, 1991.

63.Berhner S., Niiya K., Roberts J.R., Houghten R.A., Ruggeri Z.M., Generation and characterization of peptide-specific antibodies that inhibit von Willebrand factor binding to glycoprotein IIb-IIIa without interacting with other adhesive molecules. Selectivity is conferred by Pro 1743 and other amino acid residues adjacent to the sequence Arg 1744-Gly 1745-Asp 1746., *J. Biol. Chem.*, 263(16):7500-7505, 1988.



64. Delannet M., Martin F., Bossy B., Cheresch DA, Reichardt L.F., Duband J.L., Specific roles of the alpha V beta 1, alpha V beta 3 and alpha V beta 5 integrins in avian neural crest cell adhesion and migration on vitronectin., *Development*, 120(9):2687-2702, 1994.
65. Pignatelli M, Liu D, Nigam Ak., et al: Adhesion molecules in neoplasia: An overview, in Epenetos A.A., Pignatelli M. (eds): *Cell Adhesion in Cancer and inflammation*. Amsterdam, The Netherlands, Harpwood, 1994.
66. Plantefaber L.C., Hynes R.O., Changes in integrin receptors on oncogenically transformed cells., 56:281-290, 1989.
67. Giancotti F.G., Ruoslahti E., Elevated levels of the $\alpha 5 \beta 1$ fibronectin receptor suppress the transformed phenotype of Chinese hamster ovary cells., *Cell*, 60:849-859, 1990.
68. Damjanovich L., Albelda S.M., Mette S.A., et al., The distribution of integrin cell adhesion receptors in normal and malignant lung tissue., *Am. J. Resp. Cell Mol. Biol.*, 6:197-206, 1992.
69. Zutter MM, Krigman H.R., Santoro S.A., Altered integrin expression in adenocarcinoma of the breast, *Am. J. Pathol.*, 142:1439-1448, 1993.
70. Koukoulis G.K., Vitranen I., Korhonen M., et al., Immunohistochemical localization of integrins on the normal, hyperplastic and neoplastic breast., *Am. J. Pathol.*, 139:787-799, 1991.
71. Pignatelli M., Hanby A.N., Stamp G.W.H., Low expression of $\beta 1, \alpha 2$ and $\alpha 3$ subunits of VIA integrins in malignant mammary tumours., *J. Pathol.*, 165:25-32, 1991.
72. Pignatelli M., Cardillo M.R., Hanby AM, et al., Integrins and their accessory adhesion molecules in mammary carcinoma-Loss of polarisation in poorly differentiated tumors., *Hum. Pathol.*, 23:1159-1166, 1992.
73. D' Ardenne A.J., Richman. P.I., Morton MA, M-caulay A.E., Jordan S., Coordinate expression of the alpha-6 integrin laminin receptor sub-unit and laminin in breast cancer., *J. Pathol.*, 165, 213, 1991.



74.Hanby A.M., Gillett C.E., Pignatelli M., Stamp G.W., Beta 1 and beta 4 integrin expression in methacarn and formalin fixed material from insitu ductal carcinoma of the breast, *J. Pathol.*, 171, 257-262, 1993.

75.Jones, J.L., Critchley D.R., Walker R.A., Alteration of stromal protein and integrin expression in breast marker of premalignant change?, *J. Pathol.*, 167, 399, 1992.

76.Pignatelli M., Hanby AM., Stamp G. W., Low expression of beta 1, alpha 2 and alpha 3 subunits of VIA integrins in malignant mammary tumours., *J. Pathol.*, 165(1):25-32, 1991.

77.Stallmach A., Lampe B.V., Matthes H, et al., Diminished expression of integrin adhesion molecules on human colonic epithelial cells during the benign to malignant tumor transformation., *Gut*, 33:342-346, 1992.

78.Koukoulis G.K., Vitranen I, Moll R., et al., Im-munolocalization of integrins in the normal and neoplastic colonic epithelium., *Virchows Arch. B. Cell Pathol*, 63:373-383, 1993.

79.Pignatelli M., Smith M.E., Bodmer W.F., Low expression of collagen receptors in moderate and poorly differentiated colorectal adenocarcinomas., *Br. J. Cancer*, 61(4):636-8, 1990.

80.Bonkhoff H, Stein V, Remberger K., Differential expression of $\alpha 6$ and $\alpha 2$ very late antigen integrins in the normal, hyperplastic, and neoplastic prostate., *Hum. Pathol.*, 24:243-248, 1993.

81.Knox J.D., Cress A.E., Clark V., Manriquez L, Affinito K.S., Dalkin B.L., Nagle R.B., Differential expression of extracellular matrix molecules and the alpha 6-integrins in the normal and neoplastic prostate., *Am. J. Pathol.*, 145, 167, 1994.

82.Ramkisoorn Y.D., Wilding J.C., Filipe M.I., et al., Cell-matrix interactions in gastric carcinoma., *J. Pathol*, 169A4, 1993.

83.Ramkisoorn Y., DelBuono R., Filipe I.M., Buk S., Hall P., Pignatelli M., Integrins and their extracellular matrix ligands in gastric cancer., *Int. J. Oncol*, in press.

84.Hall P.A., Coates P., Lemoine N.R., et al, Characterization of integrin chains in normal and neoplastic human pancreas., *J. Pathol*, 165:33-41, 1991.



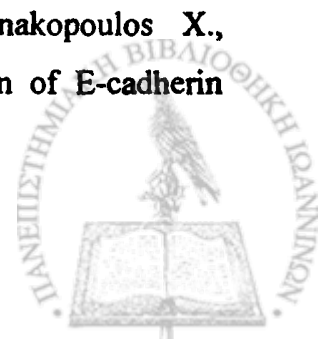
85. Volpes R., van den Oord J., Desmet V.J., Distribution of the VIA family of integrins in normal and pathological human liver tissue., *Gastroenterology*, 101, 200, 1991.
86. Korhonen M., Laitinen L., Ylanne J., et al, Integrin distribution in renal carcinomas of various grades of malignancy., *Am. J. Pathol*, 141:1161-1171, 1992.
87. Rahilly, M.A., Fleming S., Differential expression of integrin alpha chains by renal epithelial cells., *J. Pathol*, 167, 327, 1992.
88. Peltonen J., Larjava H., Jaakkola D., et al., Localization of integrin receptors for vitronectin collagen and laminin in human skin., *J. Clin. Invest.* 84:1916-1923, 1989.
89. Stamp G.W.H., Pignatelli M., Distribution of $\alpha 1$, $\alpha 2$ and $\alpha 3$ integrin chains in basal cell carcinomas., *J. Pathol*, 163:307-313, 1991.
90. Marshall J.F., Nesbitt S.A., Helfrich M.H., et al, Integrin expression in human melanoma cell lines: Heterogeneity of vitronectin receptor composition and function., *Int. J. Cancer*, 49:924-931, 1991.
91. Felding Habermann B., Mueller B.M., Romerdahl C.A., et al, Involvement of integrin αv gene expression in human melanoma tumorigenicity., *J. Clin. Invest*, 89:2018-2022, 1992.
92. Carico E., French D., Bucci B., et al., Integrin $\alpha 4$ expression in the neoplastic progression of cervical epithelium., *Gynecol. Oncol.*, 49:61-66, 1993.
93. Behrens J., Frixen V., Schipper J., Weidner M., Birchmeier W., Cell adhesion in invasion and metastasis, *Semin. Cell Biol.* 3, 169, 1992.
94. Duband J.L., Dufour S., Hatta K., et al., Adhesion molecules during stomatogenesis in the avian embryo. *J. Cell Biol.*, 104:1361-1374, 1987.
95. Natt E., Magenis R.E., Zimmer J., Mansouri A., Scherer G., Regional assignment of the human loci for uvomorulin (UVO) and chymotrypsinogen B(CTRB) with the help of two overlapping deletions on the long arm of chromosome 16., *Cytogenet. Cell Genet.*, 50, 145, 1989.
96. Walsh F.S., Barton C.H., Putt W., et al., N-cadherin gene maps to human chromosome 18 and is not linked to the E-cadherine gene., *J. Neurochem.*, 55:805-812, 1990.



97. Kljavin I.J., Lagenaur C, Bixby J.L., Rehr A., Cell adhesion molecules regulating neurite growth from amacrine and rod photoreceptor cells., *J. Neurosci.*, 14(8):5035-5049, 1994.
98. Breier G., Breviario F., Caveda L, Berthier R., Schnurch H., Gotsch V., Vestweber D., Risau W., Dejana E., Molecular cloning and expression of murine vascular endothelial cadherin in early stage development of cardiovascular system., *Blood*, 87(2):630-641, 1996.
99. Ozawa M., Kember R., Molecular organization of the uvomorulin-catenin complex., *J. Cell. Biol.*, 116:989-996, 1992.
100. Gumbiner B.N., McCrea P.D., Catenins as mediators of the cytoplasmic functions of cadherins., *J. CellSci., Suppl.*, 17, 155, 1993.
101. Nagafuchi A., Takeichi M., Cell binding function of E-cadherin is regulated by the cytoplasmic domain., *EMBO J.*, 7:3679-3689, 1988.
102. Birchmeier W., Weidner KM., Behrens J., Molecular mechanisms leading to loss of differentiation and gain of invasiveness in epithelial cells., *J. Cell Sci., Suppl.*, 17-19, 1993.
103. Hamaguchi M., Matsuyoshi N., Olinishi Y., Gotoh B., Takeichi M. and Nagai Y., p60V-src causes tyrosine phosphorylation and inactivation of the N-cadherin-catenin cell adhesion system., *EMBO J.*, 12, 307, 1993.
104. Sommers C.L., Gelmann E.P., Kemler R., Cavin P., Byers S.W., Alterations in beta catenin phosphorylation and plakoglobin expression in human breast cancer cells., *Cancer Res.*, 54, 3544, 1994.
105. Matsuyoshi M., Hamaguchi M., Taniguchi S., Nagafuchi A., Tsukita S., Takeichi M., Cadherin mediated cell-cell adhesion is perturbed by v-srs tyrosine phosphorylation in metastatic fibroblasts., *J. Cell Biol.*, 118, 703, 1992.
106. Ozawa M., Ringwald M., Kemler R., Uvomorulin-catenin complex formation is regulated by a specific domain in the cytoplasmic region of the cell adhesion molecule., *Proc. Natl. Acad. Sci., U.S.A.*, 87, 4246, 1990.
107. McPherson J.D., Morton R.A., Ewing CM., Was-muth J.J., Overhauser J., Nagafuchi A., Tsukita S., Isaacs W.B., Assignment of the human alpha, catenine gene (CTNNA1) to chromosome Sq21-q22., *Genomics*, 19, 188, 1994.



108. Furukawa Y., Nakatsuru S., Nagafuchi A., Tsukita S., Muto J., Nakamura Y., Horii A., Structure expression and chromosome assignment of the human catenin (cadherin associated protein) alpha 1 gene (CTNNA1), *Cytogenet. Cell Genet.* 65,67,74, 1994.
109. Krauss C, Liehr T., Hulsken J., Behrens J., Birchmeier W., Grzeschick K.H., Ballhausen W.G., Localization of the human beta catenin gene (C-TNNB1) to 3p21: A region implicated in tumor development, *Genomics*, 23, 272, 1994.
110. Butz S., Stappert J., Weissig H., Kemler R., Plakoglobin and beta-catenin. Distinct but closely related., *Science*, 257, 1142, 1992.
111. Piepenhagen P.A., Nelson W.J., Defining E-cadherin associated protein complexes in epithelial cells: Plakoglobin, beta-and gamma catenin are distinct components., *J. Cell Sci.*, 104, 751, 1993.
112. Behrens J., Mareel MM., VanRoy F.M., et al., Dissecting tumour cell invasion: Epithelial cells acquire invasive properties after the loss of uvomorulin mediated cell-cell adhesion., *J. Cell. Biol.*, 108:2435-2447, 1989.
113. Liu D., Nigam A.K., Lalani E.N., et al., Transfection of E-cadherin into a human colon carcinoma cell line induces differentiation and inhibits growth in vitro., *Gut*, 34:627, 1993.
114. Eidelman S., Damsky C.H., Wheelock M.J., Damjanov I., Expression of the cell-cell adhesion glycoprotein cell CAM 120/80 in the normal human tissues and tumors., *Am. J. Pathol.*, 135:101-110, 1984.
115. 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.* 53: 1690-1695, 1993.
116. Schipper JH, Frixen UH, Behrens J, Unger A, Jahnke K, Birchmeier W. E-cadherin expression in squamous cell carcinomas of head and neck: inverse correlation with tumor dedifferentiation and lymph node metastasis. *Cancer Res.* 51: 6328-6337, 1991.
117. Charalabopoulos K., Tsambalas S., Syrigos K., Giannakopoulos X., Kalfakakou V., Kiortsis D. Sofikitis N., Agnantis NJ. Correlation of E-cadherin



expression with clinicopathological data in patients suffering from transitional cell carcinoma of the bladder. *Exp Oncol* 25(3):180-185, 2003.

118. 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* 52: 5104-5109, 1992.

119. Dorudi S, Sheffield JP, Poulson R, Northover JM, Hart IR. E-cadherin expression in colorectal cancer. An immunocytochemical and in situ hybridization study. *Am J Pathol* 142: 981-986, 1993.

120. Oka H, Shiozaki H, Kobayashi K, Inoue M, Tahara H, Kobayashi T, Takatsuka Y, Matsuyoshi N, Hirano S, Takeichi M, Mori T. Expression of E-cadherin cell adhesion molecules in human breast cancer tissues and its relationship to metastasis. *Cancer Res* 53: 1696-1701, 1993.

121. Van der Wuff A.A.M., Kate J.T., Vander Linden E.P.M., Dinjens W.N.M., Arenas J.W., Bosman ; F.T., L-CAM expression in normal, premalignant and malignant colon mucosa., *J. Pathol.*, 168:287-291, 1992.

122. Kinsella A.R., Green B., Lepts G.C., Hill C.I., Bowie G., Taylor B.A., The role of the cell-cell adhesion molecule E-cadherin in large bowel tumour cell invasion and metastasis., *Br. J. Cancer*, 67:904-909, 1993.

123. Dorudi S., Sheffield J., Poulson R., Northover J.M.A., Han I.R., E-cadherin expression in colorectal cancer. An immunohistochemical and in situ hybridisation study., *Am. J. Pathol.*, 142:981-986, 1993.

124. Oka H., Shiozaki H., Kobayashi K., et al., Expression of E-cadherin cell adhesion molecules in human breast cancer tissues and its relationship to metastasis., *Cancer Res.*, 153: 1696-1701, 1993.

125. Mayer B., Johnson J.P., Leiti F., et al., E-cadherin expression in primary and metastatic gastric cancer: down-regulation correlates with cellular differentiation and glandular disintegration., *Cancer Res.*, 53:1690-1695, 1993.

126. Vleminckx K., Vakaet L, Mareel M., et al., Genetic manipulation of E-cadherin expression by epithelial tumour cells reveals an invasion suppressor role., *Cell*, 66:107-119, 1991.



127. Umbas R., Isaacs W.B., Bringuier P.P., Schaafsma H.E., Karthaus H.F., Oosterhof G.O., De-bruyne F.M., Schalken J.A., Decreased E-cadherin expression is associated with poor prognosis in patients with prostate cancer., *Cancer Res.*, 54, 3929, 1994.
128. Bringuier P.P., Umbas R., Schaafsma H.E., Karthaus H.F., Debruyne F.M., Schalken J.A., Decreased E-cadherin immunoreactivity correlates with poor survival in patients with bladder tumors., *Cancer Res.*, 53, 3241, 1993.
129. Mattijssen V., Peters H.M., Schalkwijk L, Manni J.J., van H.G.B. de, M.P., Ruiten D.J., E-cadherin expression in head and neck squamous cell carcinoma is associated with clinical outcome., *Int. J. Cancer*, 55, 580, 1993.
130. Gagliardi G., Kandemir O., Liu D., Guida M., Benvestito S., Ruers T.G.M., Benjamin I.S., Northover J.M.A., Stamp G.W.H., Tablet I.C., Pignatelli M., Changes in E-cadherin immunore-activity in the adenoma-carcinoma sequence of the large bowel., *Virchows Arch. Pathol.*, 426, 149, 1995.
131. Vessey C.J., Wilding J., Folarin N., Hirano S.M.T., Soutier P., Stamp G.W.H., Pignatelli M., Altered expression and function of E-cadherin in cervical intraepithelial neoplasia and invasive squamous cell carcinoma., *J. Pathol.*, 176(2):151-159, 1995.
132. Jankowski J., Newham P.M., Kandemir O., Hira-no S., Takeichi M., Pignatelli M., Differential expression of E-cadherin in normal, metaplastic and dysplastic oesophageal mucosa: A putative biomarker., *Int. J. Oncol.*, 4, 441, 1994.
133. Bailey T.A., Ban H., Biddlestone L.R., Shepherd N.A., Warner D.J., Jankowski J.A.Z., Altered cad-herins and caterins expressed in the Barrett's oesophagus dysplasia, adenocarcinoma sequence., *Gut*, 40 (suppl. 1), F303, 1997. (Abstr.).
134. Pignatelli M., Vessey C.J., Adhesion Molecules: Novel molecular tools in tumour pathology., *Human Pathol.*, 25, 849, 1994.
135. Chuong CM., Edelman G.M., Alterations in neural cell adhesion molecules during development of different regions of the nervous system., *J. Neurosci.*, 4:2354-2368, 1984.



136. Aoki J., Umeda M., Takio K., et al., Neural cell adhesion molecule mediated contact dependent inhibition of growth of near diploid mouse fibroblast cell line m5S/Im., *J. Cell. Biol.*, 115:1751-1761, 1991.
137. Carbone D.P., Koros A.M.C., Linnoila I., et al., Neural cell adhesion molecule expression and messenger RNA splicing patterns in lung cancer cell lines are correlated with neuroendocrine phenotype and growth morphology., *Cancer Res.*, 51:6142-6149, 1991.
138. Jin L, Hemperly J.J., Lloyd R.V., Expression of neural cell adhesion molecule in normal and neo-plastic human neuroendocrine tissues., *Am. J. Pathol.*, 138:961-969, 1991.
139. Elices, M.J., Osborn, L, Takada, Y., Crouse, C, Lyhowsky J.S., Hemler M.E., Lobb R.R., VCAM-1 on activated endothelium interacts with the leucocyte integrin VLA-4 at a site distinct from VLA-4/fibronectin binding site., *Cell*, 60, 577, 1990.
140. Albelda S.M., Mette S.A., Elder D.E., et al, Integrin distribution in malignant melanoma: Association of the 83 subunit with tumor progression., *Cancer Res.*, 50:6757-6764, 1990.
141. Hunkapiller T.H., Hood L., Diversity of the immunoglobulin gene superfamily., *Adv. Immunol.*, 44:1-63, 1989.
142. Thompson J.A., Grunert F., Zimmerman W., Carcinoembryonic antigen gene family: molecular biology and clinical perspectives., *J. Clin. Lab. Anal.*, 5, 344, 1991.
143. Levin LV., Griffin T.W., Specific adhesion of carcinoembryonic antigen-bearing colorectal cancer cells to immobilized carcinoembryonic antigen., *Cancer Lett.*, 60(2):143-152, 1991.
144. Benchimol S., Fuks A., Jothy S., Beauchemin N., Shirota K. Stanners C.P., Carcinoembryonic antigen, a human tumor marker, functions as an intercellular adhesion molecule., *Cell*, 57, 327, 1989.
145. Pignatelli M., Durbin H., Bodmer W.F., Carcinoembryonic antigen functions as an accessory adhesion molecule mediating colon epithelial cell interactions., *Proc. Natl. Acad. Sci., U.S.A.*, 87:1541-1545, 1990.



146. Fearon E.R., Cho K.R., Nigro J.M., Kern S.E., Simons J.W., Ruppert J.M., Hamilton S.R., Preisinger A.C., Thomas G., Kinzler K.W., Identification of a chromosome 18q gene that is altered in colorectal cancers., *Science*, 247, 49, 1990.
147. Vogelstein B., Fearon E.R., Hamilton S.R., Kern S.E., Dreisinger A.C., Leppert M., Nakamura Y., White R., Smits A.M., Bos J.L., Genetic alterations during colorectal tumor development, *N. Engl. J. Med.*, 319, 525, 1988.
148. Devilee P., Van V.M., Kuipers DM, Pearson P.L., Cornelisse C.J., Somatic genetic changes chromosome 18 in breast carcinomas: Is the DCC gene involved? *Oncogene*, 6, 311, 1991.
149. Wu S.Q., Storer B.E., Bookland E.A., Klingelutz A.J., Gilchrist K.W., Meisner L.F., Oyasu R., Reznikoff C.A., Nonrandom chromosome losses in stepwise neoplastic transformation in vitro of human uroepithelial cells., *Cancer Res.*, 51, 3323, 1991.
150. Imamura T., Arima T., Kato H., Myamoto S., Sasazuki T., Wake N., Chromosomal deletions and K-ras gene mutations in human endometrial carcinomas., *Int. J. Cancer*, 51, 47, 1992.
151. Hohne M.W., Halatsch M.E., Kahf G.F., Weinel R.J., Frequent loss of expression of the potential tumor suppressor gene DCC in ductal pancreatic adenocarcinoma., *Cancer Res.* 52, 2616, 1992.
152. Porfiri E., Seeker W.L., Hoffbrand A.V., Hancock J.F., DCC tumor suppressor gene is inactivated in hematologic malignancies showing monosomy 18., *Blood*, 81, 2696, 1993.
153. Pierceall W.E., Cho R.R., Getzenberg R.H., Reale M.A., Hedrick L, Vogelstein B., Fearon E.R., NIH3T3 cells expressing the deleted in colorectal cancer tumor suppressor gene product stimulate neurite outgrowth in rat PC12 pheochromocytoma cells., *J. Cell. Biol.*, 124, 1017, 1994.
154. Bevilacqua M., Butcher E., Furie B., et al., Selectins: A family of adhesion receptors., *Cell*, 67:233, 1991.
155. Natsushita Y., Cleary K.R., Ota DM, et al, Sioly-dometric Lewis-x antigen expressed on mucin-like glycoproteins in colorectal cancer metastases., *Lab. Invest*, 63:780-791, 1990.



- 156.Lauri D., Needham L, Martin-Padura I., et al., Tumor cell adhesion to endothelial cells: En-dothelial leukocyte adhesion molecule 1 as an in-ducible adhesive receptor specific for colon carcinoma cells., *J. Natl. Cancer Inst*, 83:1321-1324, 1991.
- 157.Haynes B.F., Liao H.X., Patton K.L., The trans-membrane hyaluronate receptor (CD44):Multiple functions, multiple forms., *Cancer Cells*, 3, 347, 1991.
- 158.Heider KM., Hofmann M., Hors E., Van, D.B.F., Ponta Ft., Herrlich P., Pals S.T., A human homo-logue of the rat metastasis-associated variant of CD44 is expressed in colorectal carcinomas and adenomatous polyps., *J. Cell Biol.*, 120, 227, 1993.
- 159.Heider K.H., Dammrich J., Skroch A.P., Muller H.H., Vollmers H.P., Herrlich P., Ponta H, Differential expression of CD44 splice variants in intestinal-and diffuse-type human gastric carcinomas and normal gastric mucosa., *Cancer Res.*, 53, 4197, 1993.
- 160.Fox S.B., Fawcett J., Jackson D.G., Collins C, Gaiter K.C., Harris A.L., Gearing A Simmons D.L., Normal human tissues, in addition to some tumors express multiple different CD44 isoforms. *Cancer Res.*, 54, 4539, 1994.
- 161.Matsamura Y., Tarin D., Significance of CD44 gene products for cancer diagnosis and disease evaluation., *Lancet*, 340, 1053, 1992.
- 162.Tarin D., Matsumura Y., Deranged CD44 gene activity in malignancy., *J. Pathol*, 171:249-250, 1993.
- 163.Yamada KM, Kennedy DW, Yamada SS, Granlick H, Chen W-T, Akiyama SK. Monoclonal antibody and synthetic peptide inhibitors of human tumor cell migration. *Cancer Res* 50:4485-4496, 1990.
- 164.Chen FA Alosco T., Croy BA., Naroumi K., Percy DH., Bankert RB. Clones of tomors cells derived from single primary human lung tumor reveal different patterns of beta1 integrin expression.*Cell Adhes Commun* 2:345-357, 1994.
- 165.Virtanen I Laitinen A., Tani T., Paakko P., Laitinen L. A., Burgeson R.E.,and Lehto V-P. Differential expression of laminins and their integrin receptors in developing and adult human lung. *Am J Respir Cell Mol Biol* 15:184-196, 1996.



166. Kreidberg J.A., Donovan M.J., Goldstain S.L., Rennke H., Shepherd K., Johnes R.C., and Jaenisch R. Alpha 3 beta1 integrin has a crucial role in kidney and lung organogenesis. *Development* 122:3537-3547, 1996.
167. Smythe WR, LeBel E., Bavaria JE, Albelda SM, Kaiser LR.. Integrin expression in non small cell carcinoma of the lung. *Cancer metastasis Rev.* 14:229-239, 1995.
168. Bredin C.G., Sundqvist K-G., Hauzenberger D., Klominek J. Integrin dependent migration of lung cancer cells to extracellular matrix components. *Eur Respir J* 11:400-407, 1998.
169. Bartolazzi A., Cerboni C., Flammini G., Bigotti A., Lauriora L., and Natali P.G. Expression of $\alpha 3 \beta 1$ integrin receptor and its ligands in human lung tumors. *Int J Cancer* 64:248-252, 1995.
170. Barr L, Campbell S, Bochner B., and Dang C. Association of the decreased expression of the $\alpha 3 \beta 1$ integrin with the altered cell: Environmental interactions and enhanced soft agar cloning ability of c-myc-overexpressing small cell lung cancer cells. *Cancer Res* 58:5537-5545, 1998.
171. Favrot, M.C., Comaret, V., Goillot, E., Lutz, P., Frappaz, D., Thiesse, P., Thyss, A., Bolbeau, D., Bouffet, E., Tabone, E., and Philip, T. Expression of integrin receptors on 45 clinical neuroblastoma specimens. *Int. J. Cancer* 49:347-355, 1991.
172. Judware, R., Lechner, R., and Culp, L.A. Inverse expression of N-myc and $\beta 1$ integrin in human neuroblastoma: relationships to disease progress in nude mouse model system. *Clin Exp Metastasis* 13:123-133, 1995.
173. Liotta LA. Tumor invasion and metastases-role of the extracellular matrix. *Cancer Res* 46:1-7, 1986.
174. Aznavoorian S, Stracke ML, Krutzsch H, Schiffmann E, Liotta LA. Signal transduction for chemotaxis and haptotaxis by matrix molecules in tumor cells. *J Cell Biol* 110:1427-1438, 1990.
175. Juliano RL, Haskill S. Signal transduction from the extracellular matrix. *J Cell Biol* 120:577-585, 1993.



176. Giancotti FG, Ruoslahti E. Elevated levels of the $\alpha 5 \beta 1$ fibronectin receptor suppress the transformed phenotype of chinese hamster ovary cells. *Cell* 60:849-859, 1990.
177. Schreiner C, Fisher M, Hussein S, Juliano RL. Increased tumorigenicity of fibronectin receptor deficient chinese hamster ovary cell variants. *Cancer Res* 51:1738-1740, 1991.
178. Clarke M., Landreneau R., Finkelstein S., Wu T., Ohori P., Yousem S. Extracellular matrix expression in metastasing and nonmetastasing adenocarcinomas of the lung. *HUM PATHOL* 28:54-59, 1997.
179. McGregor BC, McGregor JL, Weiss LM. Presence of cytoadhesins (IIB-IIA-like glycoproteins) on human metastatic melanomas but on benign melanocytes. *Am J Clin Pathol* 92:1303-1306, .1989.
180. Aznavoorian S, Murphy AN, Stetler-Stevenson WG. Molecular aspects of tumor cell invasion and metastasis *Cancer*. 71;1368-1383, .1989.
181. Volpes R, van den Oord JJ, Desmet V: Integrins as differential cell lineage markers of primary liver tumors. *Am J Pathol* 142:1483-1492, 1993.
182. Koukoulis GK, Warren WH, Virtanen I. Immunolocalization of integrins in the normal lung and in pulmonary carcinomas. *HUM PATHOL* 28:1018-1025, 1997.
183. Mariani Konstatini R, Falcioni R, Battista P. Integrin (A6B4) expression in human lung canceras monitored by specific monoclonal antibodies. *Cancer Res* 50:6107-6112, 1990.
184. Kramer RH, Vu MP, Cheng YF. Laminin-binding integrin alpha 7 beta 1 :Functinal characterization and expression in normal and malignant melanocytes. *Cell Regul* 2:805-817, 1991.
185. Koretz K, Schlag P, Boumsell L. Expression of VLA- $\alpha 2$, VLA- $\alpha 6$ and VLA- $\beta 1$ chains in normal mucosa and adenomas of the colon, and in coln carcinomas and their liver metastases. *Am J Pathol* 138:741-750, 1991.
186. Korhonen M, Laitinen L, Ylanne J. Integrin distributions in renal cell carcinomas of various grades of malignancy. *Am J Pathol* 141:1161-1171, 1992.
187. Koukoulis GK, Virtanen I, Korhonen M. Immunohistochemical localization of integrins in the normal, hyperplastic and neoplastic breast: Correlations with their



functions as receptors and cell adhesion molecules. *Am J Pathol* 139:787-799, 1991.

188.Koukoulis GK, Virtanen I, Moll R. Immunolocalization of integrins in the normal and neoplastic colonic epithelium. *Virchows Arch Pathol Anat* 63:373-383, 1993.

189.Lessey BA, Albelda S, Buck CA. Distribution of integrin cell adhesion molecules in endometrial cancer. *Am J Pathol* 146:717-726, 1995.

190.Patriarca C, Ivanyi D, Fles D. Distribution of extracellular and cytoplasmic domain of the $\alpha 3$ and $\alpha 6$ integrin subunits in solid tumors. *Int J Cancer* 63:182-189, 1995.

191.Patriarca C.,Alfano RM., Sonnenberg A., Graziani D.,Cassani B., Melker a.,Colombo P.,Languino L.,Fornaro M.,William W.,CoggiG.,Gould V.Integrin Laminin Receptor Profile of Pulmonary Squamous Cell and Adenocarcinomas. *HUM PATHOL* 29:1208-1215, 1998.

192.Damjanovich L, Albelda SM, Mette SA. Distribution of integrin cell adhesion receptors in normal and malignant lung tissue. *Am J Respir Cell Mol Biol* 6:197-206, 1992.

193.Juliano RL, Vagner LA:Adhesion molecules in cancer:The role of integrins. *Curr Opin Cell Biol* 5:812-818, 1993.

194.Di Bacco A, Viale G, Fornaro M. Expression of $\beta 1C$, an inhibitor of cell proliferation, in invasive cell carcinoma. *Mod Pathol* 28:84-90, 1997.

195.Oka H, Shiozaki H, Kobayashi K, Inoue M, Tahara H, Kobayashi T, Takatsuka Y, Matsuyoshi N, Hirano S, Takeichi M, Mori T. Expression of E-cadherin cell adhesion molecules in human breast cancer tissues and its relationship to metastasis. *Cancer Res* 53: 1696-1701, 1993.

196.Dorudi S, Sheffield JP, Poulson R, Northover JM, Hart IR. E-cadherin expression in colorectal cancer. An immunocytochemical and in situ hybridization study. *Am J Pathol* 142: 981-986, 1993.

197.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* 53: 3241-3245, 1993.



198. Mayer B, Johnson JP, Leidl 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* 53: 1690-1695, 1993.
199. 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* 52: 5104-5109, 1992.
200. Schipper JH, Frixen UH, Behrens J, Unger A, Jahnke K, Birchmeier W. E-cadherin expression in squamous cell carcinomas of head and neck: inverse correlation with tumor dedifferentiation and lymph node metastasis. *Cancer Res* 51: 6328-6337, 1991.
201. Ochiai A, Akimoto S, Shimoyama Y, Nagafuchi A, Tsukita S, Hirohashi S. Frequent loss of a catenin expression in sirrhous carcinomas with scattered cell growth. *Jpn J Cancer Res* 85: 266-273, 1994.
202. Kadowaki T, Shiozaki H, Inoue M, Tamura S, Oka H, Doki Y, Ihara K, Matsui S, Iwazawa T, Nagafuchi A, Tsukita S, Mori T. E-cadherin and a-catenin expression in human oesophageal cancer. *Cancer Res* 54: 291-296, 1994.
203. Takayama T, Shiozaki H, Shibamoto S, Oka H, Kimura Y, Tamutam S, Inoue M, Monden T, Ito F, Monden M. β -catenin expression in human cancers. *Am J Pathol* 148: 39-46, 1996.
204. Bohm M, Totzeck B, Birchmeier W, Wiel I. Differences of E-cadherin expression levels and patterns in primary and metastatic human lung cancer. *Clin Exp Metastasis* 12: 55-62, 1994.
205. Toyoyama H, Nuruki K, Ogawa H, Yanagi M, Matsumoto H, Nishijima H, Shumotakahara T, Aikoy T, Ozawa M. The reduced expression of E-cadherin, a-catenin and γ -catenin but not β -catenin in human lung cancer. *Oncology Rep* 6: 81-85, 1999.
206. Nurukik K, Toyoyama H, Ueno S, Hamanoure M, Tanabe G, Aikou T, Ozawa M. E-cadherin but not W-cadherin expression is correlated with the intracellular distribution of catenins in human hepatocellular carcinomas. *Oncol Res* 5: 1109-1114, 1998.



207. Nishimura M, Machide K, Imaizumi M, Abe J, Vreda T, Takeshima E, Watanabe T, Ohnishi Y, Takagi K, Hamagushi M. Tyrosine phosphorylation at 100-130 kDa proteins in lung cancer correlates with poor prognosis. *Br J Cancer* 74: 780-787, 1996.
208. Marcel M, Bracke M, van Roy F. Invasion promoter versus invasion suppressor molecules: The paradigm of E-cadherin. *Mol Biol Rep* 19: 45-67, 1994.
209. Pantel K, Passlick B, Vogt J, Stosiek P, Angstwurm M, Hibber R, Havbinger K, Hero Th, Izbicki J, Riethmuller G. Reduced expression of plakoglobin indicates an unfavorable prognosis in subsets of patients with non-small cell lung cancer. *J Clin Onc* 1998; 16: 1407-1413, 1994.
210. Bohm M, Totzeck B, Birchmeier W. Difference in E-cadherin expression levels and patterns in primary and metastatic human lung cancer. *Clin Exp Metast* 12: 55-62, 1994.
211. Peralta Soler A. The differential expression of N-cadherin and E-cadherin distinguishes pleural mesotheliomas from lung adenocarcinomas. *Hum Pathol*, 26(12): 1363-9, 1995.
212. Jiang Z, Woda B, Savas L, Fraire A. Expression of ICAM-1, VCAM-1 and LFA-1 in adenocarcinoma of the lung with observations on the expression of these adhesion molecules in non-neoplastic lung tissue. *Modern Pathology* 11: 1189-1192, 1998.
213. Rothlein R, Dustin ML, Marlin SD, Springer TA. Human intercellular adhesion molecule (ICAM-1) distinct from LFA-1. *J Immunol* 137:1270-74, 1986.
214. Rothlein R, Czajkowski M, O'Neil MM, Marlin S, Mainolfi E, Merluzzi VR. Induction of intercellular adhesion molecule 1 on primary and continuous cell lines by proinflammatory cytokines. *J Immunol* 141:1665-1669, 1988.
215. Springer TA. Adhesion receptors of the immune system. *Nature* 346:425-434, 1990.
216. Thornhill MH, Haskard DO. IL-4 regulated endothelial cell activation by IL-1, tumor necrosis factor or TNF. *J Immunol* 145:865-871, 1990.



217. Osborn L, Hession C, Tizard R, Vasallo C, Lubowskyi R, Chi-Rosso C, Lobb R. Direct expression cloning of vascular cell adhesion molecule 1, a cytokine induced endothelial protein that binds to lymphocytes. *Cell* 59:1203-1211, 1989.
218. Rice GE, Munro GM, Mevilacqua M. Inducible cell adhesion molecule 110 is an endothelial receptor for lymphocytes –a CD11/CD18-independent adhesion mechanism. *J Exp Med* 171:1369-1374, 1990.
219. Staal-van den Brekel A.J, Thunnissen F.B.J.M, Buurman W.M, Wouters E.F.M. Expression of E-selectin, intercellular adhesion molecule (ICAM-1) and vascular cell adhesion molecule (VCAM-1) in non-small-cell lung carcinoma. *Virchows Arch* 428:21-27, 1996.
220. Ruco LP, Stoppacciaro A, Uccini S, Breviario F, Dejana E, Gallo A, De Vincentis M, Pileri S, Nicholls JM, Baroni CD. Expression of intercellular adhesion molecule -1 in undifferentiated nasopharyngeal carcinoma (lymphoepithelioma) and in malignant epithelial tumors. *Hum Pathol* 25:924-928, 1994.
221. Vitolo D, Palmieri MB, Ruco LP, Rendina E, Bonsignore G, Baroni CD. Cytokine production and expression of adhesion molecules and integrins in tumor infiltrating lymphomononuclear cells of non small carcinomas of the lung. *Am J Pathol* 145:322-329, 1994.
222. Passlick B, Pantel K, Kubuschok B, Angstwurm M, Neher A, Thetter O, Schweiberr L, Izbicki JR. Expression of MHC molecules and ICAM-1 on non-small cell lung carcinomas: association with early lymphatic spread of tumor cells. *Eur J Cancer* 32: 141-145, 1996.
223. Finne J. Occurrence of a unique polysialosyl carbohydrate units in glycoproteins of developing brain. *J Biol Chem.* 257:1966-70, 1982.
224. Jin L, Hemperly JJ, Lloyd R. Expression of neural adhesion molecule in normal and neoplastic human neuroendocrine tissues. *Am J Pathol* 138:961-9, 1991.
225. Thiery JP, Durand JL, Rutishauser U, Edelman GM. Cell adhesion molecules in early chicken embryogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 79:6737-41, 1982.
226. Brambilla E, Veale D, Moro D, Morel F, Dubois F, Brambilla C. Neuroendocrine phenotype in lung cancer: comparison of immunohistochemistry



with biochemical determination of enolase iso-enzymes. *Am J Clin Pathol* 98:88-97, 1992.

227.Hage R, Brutel de la Riviere A, Van de Bosch. Neural cell adhesion molecule. Prognosis in 889 patients with resected non small cell lung cancer. *CHEST* 1316-1320, 1998.

228.Travis WD, Linnoila RJ, Tsokos MG. Neuroendocrine tumors of the lung with proposed criteria for large cell neuroendocrine carcinoma:an ultrastructural, immunohistochemical and flow cytometric study of 35 cases. *Am J Surg Pathol* 15:529-553, 1991.

229.Lantuejoul S, Moro D, Michaelides R, Brambilla C, Brambilla E. Neural cell adhesion molecules (NCAM) and NCAM- PSA expression in neuroendocrine lung tumors. *Am J Surg Pathol*. 22(10):1267-76, 1998.

230.Feizi T. Demonstration by monoclonal antibodies that carbohydrate structures of glycoproteins and glycolipids are onco-developmental antigens. *Nature* 314:53-57, 1985.

231.Pujol JL, Simony J, Laurent JC. Phenotypic heterogeneity studied by 49: 2797-802, immunohistochemistry and aneuploidy in non-small cell lung cancers. *Cancer Res* 1989.

232.Presence of the long chain form of polysialic acid of the neural cell adhesion molecule in Wilm's tumor. *Am J Pathol* 133: 227-39, 1988.

233.Pujol JL, Simony J, Demoly P. Neural cell adhesion molecule and prognosis of surgically resected lung cancer. *AM Rev Respir Dis* 148:1071-1075, 1993.

234.Kibbelaar RE, Moolenaar KEC, Michaelides RJAM. Neural cell adhesion molecule expression, neuroendocrine differentiation and prognosis in lung carcinoma. *Eur J Cancer* 27:341-435, 1991.

235.Takamatsu K, Auerbach B, Gerardy-Schahn R, Eckhardt M, Jaques G, Madry N. Characterization of tumor associated neural cell adhesion molecule in human serum. *Cancer Res*. 54:2598-260, 1994.

236.Folkman J, Merler E, Anbemathy C, Williams G. Isolation of a tumor factor responsive of angiogenesis. *J Exp. Med.* 33:475-278, 1971.

237.Schor A.M. and Schor S.C. Tumor angiogenesis. 41:385-413, 1983.



238. Shubic P. Vascularization of tumor: a review. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 103:211-226, 1982.
239. Folkman, J, Watson K, Ingber D, Hanahan D. Induction of angiogenesis during the transition from hyperplasia to neoplasia. *Nature.* 339:58-59, 1989.
240. Sillman F, Boyce J, Fruchter R. The significance of atypical vessels and neovascularization in cervical neoplasia. *Am J Obstet. Gynecol.* 139:154-159, 1988.
241. Chodac G, Hauudenschild C. Gitter F, Folkman J. Angiogenic activity as a marker of neoplastic and of preneoplastic lesions of the human bladder. *Ann Surg* 192:762-771, 1980.
242. Brem S, Jensen H, Gullino P. Angiogenesis induced by 'normal' human breast tissue: a probable marker for precancer. *Cancer.* 41:239-244, 1978.
243. Brem S.S, Gullino P.M, Medina D. Angiogenesis: a marker for neoplastic transformation for mammary papillary hyperplasia. *Science* 195:880-882, 1977.
244. Yuan A, Yang P-C, Yu CJ, Lee Y-C, Yao Y-T, Chen C-L, Lee L-N, Kuo S-H, Luh K-T. Tumor angiogenesis correlates with histologic type and metastasis in non small cell cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 152:2157-62, 1995.
245. Sloman A., D'Amico F., Yousem S. Immunohistochemical markers of prolonged survival in small cell carcinoma of the lung. *Arch Pathol Lab Med,* 120:465-472, 1996.
246. Nelson R.M., Venot A., Bevilacqua M.P., Linhardt R.J., and Stamenkovic I. Carbohydrate-protein interactions in vascular biology. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.,* 11:601-631, 1995.
247. Bevilacqua M.P. and Nelson R.M. Selectins. *J Clin Invest.,* 91:379-387, 1993.
248. Varki A. Selectin ligands. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA,* 91:7390-7397, 1994.
249. Furukawa, Y., Tara M., Ohmori K., and Kannagi R. Variant type of sialyl Lewis x antigen expressed on adult T cell leukemia cells is associated with skill involvement. *Cancer Res.,* 54: 6533-6538, 1994.
250. J. Staal-van den Brekel A. Wouters E. Expression of E-selectin, ICAM-1, and VCAM-1 in non small cell lung carcinoma. *Virchows Arch* 428: 21-27, 1996.
251. Mireia Martin Satue, Rosabel Marrugat, Jose A. Cancelas, and Jeronimo Blanco. Enhanced expression of $\alpha(1,3)$ -fucosyltransferase genes correlates with E-



selectin-mediated adhesion and metastatic potential of human lung adenocarcinoma cells. *Cancer Res* 58, 1544-1550, 1998.

252. Inufusa H, Kojima N. Human lung adenocarcinoma cell lines with different lung colonization potential and a correlation between expression of sialosyl dimeric LeX and LCP. *Clin Exp. Metastasis*, 9: 245-257, 1991.

253. Tsumatori G, Ozeki Y, Takagi K, Ogata T, Tanata S. Relation between the serum E-cadherin level and the survival rate of patients with resected non-small cell lung cancers. *Jpn J Cancer Res* 1999.

254. Stone J.P. and Wagner D.D. P-Selectin mediates adhesion of platelets to neuroblastoma and small cell lung cancer. *J. Clin. Invest.* 92:1993.

255. Desplaces A., Poupon M.F. The metastatic process. *Bull. Cancer*, 81(9):751-754, 1994.

256. Ariza A., Mate J, Isamat M. Standard and variant CD44 isoforms are commonly expressed in lung cancer of the non-small cell type but not of the small cell type. *Jurnal of Pathology*, 177:363-368, 1995.

257. Givehchian M., Werner S., Lacroix J. Expression of CD44 splice variants in normal respiratory epithelium and bronchial carcinomas: no evidence for altered CD44 splicing in metastasis. *Oncogene* 12:1137-1144, 1996.

258. Hofmann M., Rudy W. A new variant of glycoprotein CD44 confers metastatic potential to rat carcinoma cells. *Cell* 65:13-24, 1991.

259. Penno B., August T., Baylin S. Expression of CD44 in human lung tumors. *Cancer Res* 54:1381-1387, 1994.

260. Hirata T., Fukuse T., Wada H. Expression of CD44 variant exon 6 in stage I non small cell lung carcinoma as a prognostic factor. *Cancer Res* 58:1108-1110, 1998.

261. Ohori N., Coppola D., Landreneau R. CD44v6 expression in primary bronchioloalveolar carcinoma and conventional pulmonary adenocarcinoma. *Mod Pathol* 9;(5):507-512, 1996.

262. Coppola D., Clarke M., Yousen S. Bcl-2, p53, CD44 and CD44v6 isoform expression in neuroendocrine tumors of the lung. *Modern Path* 9:484-489, 1996.

263. Al Moustafa A E, Yansouni C, Alouski – Jamali M, O' Connor – Mc eptor Monoclonal Antibody in lung Cancer Cell Lines *Clinica Res* 5: 681-686, 1999.



264. Gullick W J. Type I growth factor receptors: current status and future work. *Biochem Soc Symp (Lond.)* 63: 193-19, 1998.
265. Cohen BD, Siegall CB, Bacus S, Foy L, Green JM, Hellstrom I, Hellstrom KE, Fell HP. Role of epidermal growth factor receptor family members in growth and differentiation of breast carcinoma. *Biochem Soc Symp (Lond.)* 63: 199-210, 1998.
266. Shiozaki H, Kadowaki T, Doki Y, Inoue M, Tamura S, Oka H, Iwazawa T, Matsui S, Shimaya K, Takeichi M, Mori T. Effect of epidermal growth factor on cadherin – mediated adhesion in a human oesophageal cancer cell line. *Br J Cancer* 71: 250-258, 1995.
267. Fujii K, Fukukawa F, Matsuyoshi N. Ligand activation of overexpressed epidermal growth factor receptor results in colony dissociation and disturbed E-cadherin function in HSC-1 human cutaneous squamous carcinoma cells. *Exp Cell Res* 223: 50-62, 1996.
268. Jones JL, Royall JE, Walker RA. E-cadherin relates to EGFR expression and lymph node metastasis in primary breast carcinoma. *Br J Cancer* 8: 1237-1241, 1996.
269. Espinoza CG, Balis JU, Saba SR, Paciga JE, Shelley SA. Ultrastructural and immunohistochemical studies of bronchioloalveolar carcinoma. 54: 2182-9, *Cancer* 1984.
270. Grigioni WF, Biagini G, Gabrisa S, D' Errico A, Milani M, Mastroilli M, Vasi V, Villanacci V, Gozzetti G, Mancini AM. Immunohistochemical study of basement membrane antigens in bronchioloalveolar carcinoma. *Am J Pathol* 128: 217-24, 1987.
271. Clayton F. Bronchioloalveolar carcinomas: cell types, patterns of growth, and prognostic correlates. *Cancer* 57: 1555-64, 1986.
272. Hiraka N, Nagao T, Asoh A, Kondo Y. Expression of E-cadherin, α -catenin, β -catenin, and γ -catenin in bronchioalveolar carcinoma and conventional pulmonary adenocarcinoma: An Immunohistochemical study. *Mod Pathol* 11/11: 1039-1045, 1998.



273. Rygaard K, Moller C, Bock E, Spang – Thomsen M. Expression of cadherin and NCAM in human small cell lung cancer cell lines and xenografts. *Br J Cancer*, 65: 573-577, 1992.
274. Mareel M, Bracke M, Van Roy F. Cancer metastasis: negative regulation by an invasion-suppressor complex. *Cancer Detect Prev* 19: 451-464, 1995.
275. Vleminckx K, Vakaet L, Mareel M, Fiers W, Van Roy F. Genetic manipulation of E-cadherin expression by epithelial tumor cells reveals an invasion suppression role. *Cell* 66: 107-119, 1991.
276. Machesky LM, Hall A. A connection between membrane receptor signaling and the cytoskeleton. *Trends Cell Biol* 6: 304-310, 1996.
277. Γόγαλη Α., Χαραλαμπόπουλος Κ., Δαλαβάγκα Γ., Δασκαλόπουλος Γ., Κωνσταντόπουλος Σ. Η κλινική σημασία του διαλυτού μορίου E-καντερίνη στο μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα. 10^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος, Πάτρα 2004, βραβείο καλύτερης ανηρτημένης ανακοίνωσης.
278. Γόγαλη Α., Χαραλαμπόπουλος Κ., Δαλαβάγκα Γ., Δασκαλόπουλος Γ., Κωνσταντόπουλος Σ. Η κλινική σημασία του διαλυτού μορίου E-καντερίνη στον καρκίνο του πνεύμονα. 11^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος, Θεσσαλονίκη 2005, προφορική ανακοίνωση.
279. Gogali A., Charalabopoulos K., Dalavanga G., Daskalopoulos G., Konstantopoulos S. The clinical significance of soluble E-cadherin in lung cancer. *European Respiratory Society Congress, Munich 2006, poster.*
280. Biancone L., Araki M., Stamencovic I. Redirection of tumor metastasis by expression of E-selectin in vivo. *J. Exp. Med* 183:581-587, 1996.
281. Γόγαλη Α., Χαραλαμπόπουλος Κ., Δαλαβάγκα Γ., Δασκαλόπουλος Γ., Κωνσταντόπουλος Σ. Η κλινική σημασία των διαλυτών μορίων προσκόλλησης στον καρκίνο του πνεύμονα. 13^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος, Αθήνα 2007, προφορική ανακοίνωση.
282. Harning R, Mainolfi E, Bystryn JC, Henn M, Merluzzi VJ, Rothlein R. Serum levels of circulating intercellular adhesion molecule 1 in human malignant melanoma. *Cancer Res* 51: 5003-5005, 1991.



283. Grothey A, Heistermann P, Phillipou S, Voigtmann R. Serum levels of soluble intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1, CD54) in patients with non-small-cell lung cancer: correlation with histological expression of ICAM-1 and tumor stage. *Br J Can* 77(5): 801-807, 1998.
284. Osaki T, Mitsudomo T, Yoshida Y, Oyama Y, Ohgami A, Nakanishi K. Increased levels of serum intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in patients with non-small cell lung cancer. *Surg Oncol* 5:107-13, 1996.
285. Kamiyoshihara M, Kawashima O, Otani Y, Morishita Y. Clinical significance of the preoperative serum-soluble intercellular adhesion molecule-1 in non-small cell lung cancer. *J Cardiovasc Surg* 43:729-34, 2002.
286. Taguchi O, Gabazza EC, Kobayashi T, Yoshida M, Yoshida M, Yasui H, Kobayashi H. Circulating intercellular adhesion molecule-1 in patients with lung cancer. *Intern Med* 36: 14-8, 1997.

