



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΚΟΣ-ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ**

**ΜΕΛΕΤΗ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ
ΣΤΑ ΣΑΡΚΩΜΑΤΑ ΜΑΛΑΚΩΝ ΜΟΡΙΩΝ**

ΓΚΟΓΚΟΥ ΠΗΝΕΛΟΠΗ
Ακτινοθεραπεύτρια-Ογκολόγος

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2010

«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. Γκόγκου Πηνελόπης: 4-9-2006

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 596^α/12-12-2006

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων

Τσέκερης Περικλής Επίκουρος Καθηγητής Ακτινοθεραπείας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλη

Στεφάνου Δημήτριος Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογικής Ανατομίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μπατιστάτου Άννα Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 8-3-2007

«Μελέτη προγνωστικών παραγόντων στα σαρκώματα μαλακών μορίων»

ΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ : 695^α/2-11-2010

| | |
|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Γεωργούλης Αναστάσιος | Καθηγητής Ορθοπαιδικής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων |
| Στεφάνου Δημήτριος | Καθηγητής Παθολογικής Ανατομίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων |
| Φατούρος Μιχαήλ | Καθηγητής Χειρουργικής και Μεταμοσχεύσεων Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων |
| Μπατιστάτου Άννα | Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων |
| Μπριασούλης Ευάγγελος | Αναπληρωτής Καθηγητής Ογκολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων |
| Τσέκερης Περικλής | Αναπληρωτής Καθηγητής Ακτινοθεραπείας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων |
| Μητσιώνης Γρηγόριος | Επίκουρος Καθηγητής Ορθοπαιδικής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων |

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 10-11-2010

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ

Ιωάννης Γουδέβενος

Καθηγητής Παθολογίας- Καρδιολογίας



Η Γραμματέας της Σχολής

ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΣΒΕΝΤΖΟΥΡΗ -ΖΩΗ

Ευχαριστίες

Θερμές ευχαριστίες θα ήθελα να εκφράσω στον Αν. Καθηγητή Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας κ. Περικλή Τσέκερη, για την ευκαιρία που μου έδωσε να πραγματοποιήσω την παρούσα διατριβή και για τη βοήθεια του σε όλα τα επίπεδα, τόσο στο επιστημονικό όσο και το μεθοδολογικό καθώς και για τον προσωπικό του χρόνο που δαπάνησε ακούραστα για να μου προσφέρει απλόχερα τις γνώσεις και την εμπειρία του.

Επίσης, ευχαριστώ τα μέλη της τριμελούς επιτροπής κ. Δημήτριο Στεφάνου για τη βοήθεια και την εμπιστοσύνη που έδειξε κατά τα στάδια εξέλιξης της διατριβής και την κα Μπατιστάτου Άννα, η οποία με βοήθησε να ανακαλύψω το γοητευτικό χώρο του εργαστηρίου καθώς και για την εμπειριστατωμένη καθοδήγηση της.

Ευχαριστώ τον Αν. Καθηγητή Παθολογικής Ογκολογίας κ. Ευάγγελο Μπριασούλη για τις ανεκτίμητες υποδείξεις και παρατηρήσεις καθόλη τη διάρκεια της εκπόνησης της παρούσης μελέτης.

Ακόμη, ευχαριστώ τους Καθηγητή Χειρουργικής κ. Μιχάλη Φατούρο, Καθηγητή Ορθοπαιδικής κ. Αναστάσιο Γεωργούλη και τον Επίκουρο Καθηγητή Ορθοπαιδικής κ. Γρηγόριο Μητσιώνη για την τιμή που μου έκαναν να συμμετέχουν στην επταμελή εξεταστική επιτροπή.

Ευχαριστώ τον Ορθοπαιδικό κ. Εμίλιο Πάκο για τη βοήθεια του στη στατιστική ανάλυση και για την ουσιαστική βοήθειά του κατά τη συγγραφή των δημοσιεύσεων αλλά και σε όλη τη διάρκεια της παρούσης διατριβής.

Τέλος, θα ήθελα με την ευκαιρία αυτή να ευχαριστήσω τους γονείς και τα αδέρφια μου που όλα αυτά τα χρόνια υποστηρίζουν τις επιλογές μου και που η αγάπη τους, η ανοχή τους και η ουσιαστική τους συμπαράσταση, μου επέτρεψαν να περαιώσω το συγκεκριμένο εγχείρημα.

***Στο Βασίλη και την Περσεφώνη
τη Μαρία, τον Αλκιβιάδη και την Κωνσταντίνα***

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΕΣ ΜΕ ΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΑ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ:

Δημοσιεύσεις σε διεθνή περιοδικά (πλήρη άρθρα):

1. Gogou P, Batistatou A, Pakos EE, Apostolikas N, Stefanou D, Tsekeris PG
Expression of E-cadherin, beta-catenin and topoisomerase IIalpha in leiomyosarcomas. Clin Transl Oncol. 2009 Aug;11(8):548-51.

2. Gogou P, Batistatou A, Pakos EE, Apostolikas N, Stefanou D, Tsekeris PG
E-cadherin, b-catenin and topoisomerase II expression in rhabdomyosarcomas: a brief report J BUON 2009 Apr-Jun;14(2):533-534

3. Pakos EE, Gogou P, Batistatou A, Apostolikas N, Stefanou D, Tsekeris PG
Factors associated with outcome in liposarcomas of the extremities and the trunk accepted J BUON 2010 Jul-Sep;15(3):518-23

4. Gogou P, Pakos EE, Batisatou A, Panelos I, Briasoulis E, Stefanou D, Apostolikas, Tsekeris P. Beta-catenin, E-cadherin and DNA topoisomerase-II-alpha in liposarcomas: clinicopathologic study in a series of 71 cases. Human Pathology (υπό κρίση).

Δημοσιευμένη Περίληψη σε διεθνές περιοδικό:

1. Batistaou A, Panelos J, **Gogou P**, Pakos E, Tsekeris P, Apostolias N, Stefamou D, Malamou V. Immunohistochemical expression of E-cadherin, b-catenin and topoisomersae IIa in leiomyosarcomas. Virchows Archiv.2009; 455 (1):482-483

Δημοσιευμένη Περίληψη σε ελληνικό συνέδριο:

1. Μπατιστάτου Α, **Γκόγκου Π**, Τσέκερης Π, Χαραλαμπόπουλος Κ, Αποστολίκας Ν, Αγνάντη Ν. Ανοσοιστοχημική μελέτη Ε-καντερίνης, της β-κατενίνης και της τοποισομεράσης IIα σε λειομυοσαρκώματα και ραβδομυοσαρκώματα. 11^ο Πανελλήνιο Παθολογοανατομικό Συνέδριο, Πάτρα, 7-10 Μαΐου 2008

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

| | |
|------------------------------------------------|----|
| 1.ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΑ ΣΑΡΚΩΜΑΤΑ ΜΑΛΑΚΩΝ ΜΟΡΙΩΝ | 3 |
| 1.1.ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ | 5 |
| 1.2.ΑΙΤΙΟ-ΠΑΘΟΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ | 6 |
| 1.3.ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΤΩΝ ΣΑΡΚΩΜΑΤΩΝ | 7 |
| 1.4.ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ | 8 |
| 1.5.ΔΙΑΓΝΩΣΗ | 9 |
| 1.5.1.ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΑ-ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ | 11 |
| 1.6.ΘΕΡΑΠΕΙΑ | 16 |
| 1.6.1.ΧΕΙΡΟΥΡΓΕΙΟ | 17 |
| 1.6.2.ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ | 23 |
| 1.6.3.ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ | 32 |
| 1.7.ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΣΤΑ ΣΜΜ | 40 |
| 1.7.1.ΚΛΙΝΙΚΟΙ ΚΑΙ ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ | 40 |
| 1.8.ΣΑΡΚΩΜΑΤΑ ΜΑΛΑΚΩΝ ΜΟΡΙΩΝ (ΣΜΜ) ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ | 48 |
| 1.8.1.ΛΙΠΟΣΑΡΚΩΜΑ | 48 |
| 1.8.2.ΛΕΙΟΜΥΟΣΑΡΚΩΜΑ (ΛΜΣ) | 52 |
| 1.8.3.ΡΑΒΔΟΜΥΑΣΑΡΚΩΜΑ (ΡΜΣ) | 54 |
| 1.9. ΕΞΕΤΑΖΟΜΕΝΑ ΜΟΡΙΑ | 56 |
| 1.9.1.ΜΟΡΙΑ ΠΡΟΣΚΟΛΛΗΣΗΣ ΚΑΙ ΤΟΠΟΙΣΟΜΕΡΑΣΗ ΙΙΑ | 56 |
| 1.9.2. ΚΑΝΤΧΕΡΙΝΕΣ | 61 |
| 1.9.3. ΚΑΤΕΝΙΝΕΣ | 69 |
| 1.9.4. ΣΥΜΛΠΟΚΟ ΚΑΤΕΝΙΝΗΣ-Ε-ΚΑΝΤΕΡΙΝΗΣ | 76 |
| 1.9.5. DNA ΤΟΠΟΙΣΟΜΕΡΑΣΕΣ | 78 |

| | |
|--------------------------------------------------|-----|
| 1.9.6. DNA ΤΟΠΟΙΣΟΜΕΡΑΣΗ-IIα (TOP2α) | 79 |
| ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ | |
| 2.ΣΚΟΠΟΣ | 85 |
| 3.ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ | 87 |
| 3.1.ΥΛΙΚΟ | 87 |
| 3.2.ΜΕΛΕΤΗ ΕΚΦΡΑΣΗΣ ΠΡΩΤΕΪΝΩΝ | 94 |
| 3.2.1.ΕΠΙΛΟΓΗ ΜΕΘΟΔΟΥ | 94 |
| 3.2.2.ΑΝΟΣΟΪΣΤΟΧΗΜΕΙΑ | 94 |
| 3.2.3.ΕΦΑΡΜΟΣΘΕΙΣΑ ΑΝΟΣΟΪΣΤΟΧΗΜΙΚΗ ΜΕΘΟΔΟΣ | 99 |
| 3.2.4.ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΕΚΦΡΑΣΗΣ-ΒΑΘΜΟΝΟΜΙΑ | 101 |
| 3.2.5.ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ | 104 |
| 4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ | 106 |
| 4.1.1 ΛΙΠΟΣΑΡΚΩΜΑΤΑ ΑΚΡΩΝ–ΚΟΡΜΟΥ: ΚΛΙΝΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ | 106 |
| 4.1.2 ΛΙΠΟΣΑΡΚΩΜΑΤΑ ΑΚΡΩΝ-ΟΠΙΣΘΟΠΕΡΙΤΟΝΑΙΟΥ: | 115 |
| 4.2 ΛΕΙΟΜΥΟΣΑΡΚΩΜΑΤΑ | 121 |
| 4.3.ΡΑΒΔΟΜΥΟΣΑΡΚΩΜΑΤΑ | 126 |
| 5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ | 129 |
| 5.1.1 ΛΙΠΟΣΑΡΚΩΜΑΤΑ ΑΚΡΩΝ –ΚΟΡΜΟΥ | 129 |
| 5.1.2ΛΙΠΟΣΑΡΚΩΜΑΤΑ ΑΚΡΩΝ ΚΑΙ ΟΠΙΣΘΟΠΕΡΙΤΟΝΑΙΟΥ | 133 |
| 5.3. ΛΕΙΟΜΥΟΣΑΡΚΩΜΑΤΑ | 136 |
| 5.4. ΡΑΒΔΟΜΥΟΣΑΡΚΩΜΑΤΑ | 138 |
| 6. ΑΝΑΚΕΦΑΛΑΙΩΣΗ | 140 |
| 7.ΠΕΡΙΛΗΨΗ | 143 |
| 8.ABSTRACT | 147 |
| 9. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΑΡΑΠΟΜΠΕΣ | 151 |

Συντομογραφίες:

ΣΜΜ: σαρκώματα μαλακών μορίων

ΛΠΣ: λιπосαρκώματα

ΛΜΣ: λειομυοσαρκώματα

ΡΜΣ: ραβδομυοσαρκώματα

Π.Ο.Υ.: Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας

Ο.Χ.: Οπισθοπεριτοναϊκού χώρου

ΒΡΘ: Βραχυθεραπεία

ΧΜΘ: Χημειοθεραπεία

ΑΚΘ: Ακτινοθεραπεία

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΑ ΣΑΡΚΩΜΑΤΑ ΜΑΛΑΚΩΝ ΜΟΡΙΩΝ

Ετυμολογικά, η λέξη σάρκωμα προέρχεται από τη λέξη σαρξ (σαρκός), (λατινικά sarcoma). Ο όρος χρησιμοποιήθηκε στην αρχαιότητα εμπειρικά, λόγω του ότι μακροσκοπικά τα νεοπλάσματα αυτά έχουν συνήθως άσπρο-σταχτί-κόκκινο-χρώμα, που μοιάζει με σάρκα ωμού ψαριού. Μόλις το 19^ο αιώνα, με την ανάπτυξη της μικροσκοπίας και των παθολογοανατομικών χρώσεων, τα σαρκώματα διαχωρίστηκαν από τα καρκινώματα με βάση τον ιστό προέλευσης και τη μορφολογία τους.[1]

Τα σαρκώματα είναι σπάνιοι όγκοι του μεσεγχυματικού ιστού, που συνήθως εντοπίζονται σε κάθε σημείο του σώματος και περιλαμβάνουν περισσότερες από 100 διαφορετικές οντότητες.[2-4] Η σπανιότητα των σαρκωμάτων σε σχέση με τα άλλα νεοπλάσματα αλλά και η ποικίλη βιολογική τους συμπεριφορά, συμβάλλουν στη δυσκολία κατανόησης της φυσικής τους πορείας, καθώς και της διαφορετικής ανταπόκρισης τους στη θεραπεία. [5]

Τα σαρκώματα μπορεί να διακριθούν σε δύο μεγάλες κατηγορίες:

- 1)** τα σαρκώματα των μαλακών μορίων (ΣΜΜ) και
- 2)** τα σαρκώματα των οστών.

Στις ΗΠΑ, περίπου 9500 νέα περιστατικά διαγιγνώσκονται κάθε χρόνο και αποτελούν το 0.70% μόνο του συνόλου των νέων νεοπλασμάτων.[5] Αν και οι οστικές δομές και τα μαλακά μόρια συνιστούν τους συχνότερα απαντώμενους ιστούς στο ανθρώπινο σώμα, τα ΣΜΜ αποτελούν το 1% όλων των νεοπλασμάτων. Τα ΣΜΜ αποτελούν το 78% όλων των σαρκωμάτων, τα υπόλοιπα είναι σαρκώματα των οστών.[6]

Ο όρος “μαλακά μόρια” χρησιμοποιείται για την περιγραφή κάθε μη επιθηλιακού ιστού, με εξαίρεση τον οστίτη, το χονδρικό, το νευρικό, τον

αιμοποιητικό και το λεμφικό ιστό. Η πλειοψηφία των όγκων μαλακών μορίων είναι καλοήθεις αλλοιώσεις που, είτε ανακαλύπτονται τυχαία, είτε προκαλούν συμπτώματα λόγω τοπικής ανάπτυξης.[7] Τα ΣΜΜ τυπικά κατηγοριοποιούνται με βάση τις γενετικές αλλαγές και την εικόνα του όγκου, που ταυτοποιείται μετά από μικροσκοπική εξέταση.[5, 8, 9]

Τα σαρκώματα χαρακτηρίζονται από ένα ευρύτατο ιστοπαθολογικό φάσμα, το οποίο σχετίζεται με τη δυνατότητα των εμβρυικών μεσεγχυματικών κυττάρων να ωριμάζουν σε γραμμωτό ή λείο μυϊκό ιστό, σε λιπώδη, συνδετικό, οστίτη ιστό, σε χόνδρινο, καθώς επίσης σε ινώδη και νευρικό ιστό. Ανάλογα με την προέλευσή τους υπάρχουν διάφοροι ιστολογικοί τύποι ΣΜΜ. Οι πιο συχνοί είναι: το κακόηθες ινώδες ιστοκύττωμα (28%), το λιποσάρκωμα (ΛΠΣ) (15%), το λειομυοσάρκωμα (ΛΜΣ) (12%), το συνοβιοσάρκωμα (10%) και ο κακοήθης όγκος του ελύτρου των περιφερικών νεύρων (6%), ενώ το ραβδομυοσάρκωμα (ΡΜΣ) εμφανίζεται πιο συχνά στα παιδιά.[8-10]

Η βιολογική συμπεριφορά των σαρκωμάτων κυμαίνεται από καλοήθους έως υψηλής κακοήθειας, με ενδιάμεσες κατηγορίες, οι οποίες παρουσιάζουν μόνο τοπικά επιθετική συμπεριφορά και σπανιότερα ικανότητα να μεθίστανται.[11, 12]

Λόγω της ετερογένειας αυτής της ομάδας νεοπλασμάτων, ειδικά σε τύπους με αδιαφοροποίητη μορφολογία, είναι χρήσιμη η αναγνώριση συγκεκριμένων δεικτών σχετιζόμενων με τη διάγνωση, αλλά και την πρόγνωση τους. Σήμερα παράμετροι, όπως το μέγεθος του όγκου, η εντόπιση, η παρουσία ή μη νέκρωσης, η διαφοροποίηση, αλλά και η θεραπευτική αντιμετώπιση έχουν προγνωστική αξία. Η σπανιότητα και η ετερογένεια της νόσου αποτέλεσε τροχοπέδη στην επίτευξη προόδου, όσον

αφορά τη διάγνωση και την έρευνα προγνωστικών παραγόντων αλλά και την εφαρμογή νέων θεραπευτικών στρατηγικών.[11, 13].[14-17]

Αυτός είναι ο λόγος, για τον οποίο η διερεύνηση ειδικών μοριακών δεικτών, θα μπορούσε να χρησιμεύσει στην κλινική αξιολόγηση των ΣΜΜ. Οι δείκτες αυτοί, σαν προγνωστικοί παράγοντες, θα μπορούσαν να μας δώσουν πληροφορίες, όσον αφορά στην πιθανότητα εμφάνισης τοπικής υποτροπής, μεταστάσεων, καθώς επίσης και την επιβίωση των ασθενών

1.1 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Τα ΣΜΜ είναι σπάνιοι όγκοι. Αποτελούν το 1% όλων των κακοηθειών των ενηλίκων και το 15% των παιδιατρικών όγκων.[11, 18, 19] Η μέση ηλικία εμφάνισης είναι τα 65 έτη. Ωστόσο, στα παιδιά είναι ο τέταρτος σε συχνότητα κακοήθης όγκος μετά από τα νεοπλασμάτα του αιμοποιητικού, του νευρικού συστήματος και τον όγκο Wilms.[11] Η επίπτωση, ανάλογα με την ηλικία, για τους διάφορους ιστολογικούς τύπους ποικίλει. Το πιο συχνό ΣΜΜ στα παιδιά είναι το ραβδομυοσάρκωμα (ΡΜΣ), το οποίο αναπτύσσεται συνήθως στην περιοχή κεφαλής/τραχήλου και την ουρογεννητική περιοχή καθώς και τα εξωσκελετικά Ewing σαρκώματα (πρωτοπαθείς νευροενδοκρινικοί όγκοι).[11] Πολλά από τα συνοβιακά σαρκώματα, εμφανίζονται πιο συχνά στους εφήβους και στους νέους ενήλικες, ενώ η μέση ηλικία των ασθενών που εμφανίζουν λιποσαρκώματα και λειομυοσαρκώματα είναι η 6η δεκαετία. Τα κακοήθη ινώδη ιστοκυττώματα παρατηρούνται σε μεγαλύτερη συχνότητα κατά την 7η δεκαετία.[11, 20, 21]

Κατά τη στιγμή της διάγνωσης, ποσοστό 10-25% των ασθενών έχουν ήδη αναπτύξει μεταστατική νόσο. Οι πνεύμονες και το ήπαρ αποτελούν τις

συχνότερες εντοπίσεις.[2] Λεμφαδενικές μεταστάσεις παρατηρούνται γενικά σπάνια, σε ποσοστό περίπου 3% των ασθενών. Εξαίρεση αποτελούν: το συνοβιακό σάρκωμα, το ραβδομυοσάρκωμα και το επιθηλιοειδές σάρκωμα, το σάρκωμα εκ διαυγών κυττάρων και το αγγειακό σάρκωμα, όπου το αντίστοιχο ποσοστό κυμαίνεται μεταξύ 10-20% [18, 21]. Τα ΣΜΜ εμφανίζουν υψηλό ποσοστό θνητότητας, γεγονός το οποίο οφείλεται τόσο στη συχνή εμφάνιση μεταστάσεων, όσο και στον επιθετικό τοπικά τρόπο ανάπτυξης τους.[22]

1.2 ΑΙΤΙΟ-ΠΑΘΟΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Οι αιτιολογικοί παράγοντες, όσον αφορά τα ΣΜΜ είναι γενικά άγνωστοι, αλλά αρκετοί παράγοντες έχουν ενοχοποιηθεί για την ανάπτυξή τους. Σύμφωνα με ορισμένους συγγραφείς, η έκθεση σε χημικούς παράγοντες, όπως η χλωροφαινόλη και οι διοξίνες, καθώς και η χρήση φαρμάκων, όπως τα ανδρογόνα-αναβολικά στεροειδή, αποτελούν παράγοντες κινδύνου.[23-26]

Επιπλέον, παθογενετικό παράγοντα αποτελεί η ιοντίζουσα ακτινοβολία, η έκθεση στην οποία φαίνεται να αυξάνει την πιθανότητα ανάπτυξης σαρκωμάτων. Σε ασθενείς, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία για καρκίνο του μαστού, του τραχήλου της μήτρας, καθώς επίσης και για λεμφώματα, παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα ανάπτυξής τους 7 έως 10 χρόνια μετά την έκθεση σε αυτή.[27-30]

Το λεμφοίδημα έχει επίσης ενοχοποιηθεί σαν ένας παράγοντας κινδύνου.[31] Ένας ιός που είναι γνωστό ότι μπορεί να προκαλέσει σάρκωμα στους ανθρώπους είναι ο ανθρώπινος ερπητοϊός 8, που παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του σαρκώματος Kaposi [32]. Ένας άλλος ιός που

εμπλέκεται στην καρκινογένεση, είναι ο Epstein–Barr, που ευνοεί την ανάπτυξη λειομυοσαρκώματος σε ανοσοκατασταλμένους. Ακόμη, κάποια γενετικά σύνδρομα, όπως το σύνδρομο Werner 's και το σύνδρομο Beckwith-Wiedemann, παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΣΜΜ. Η επίπτωση των προαναφερθέντων αιτιών, ωστόσο, αφορά ένα μικρό ποσοστό ΣΜΜ.[21]

Η νευροϊνωμάτωση τύπου Ι (νόσος von Recklinghausen), καθώς και η οικογενής μορφή του ρετινοβλαστώματος αποτελούν γνωστά αίτια ΣΜΜ. Άλλα σύνδρομα που σχετίζονται με τα σαρκώματα είναι το σύνδρομο Gardner, όπου αναπτύσσονται πολύποδες, ο καρκίνος του εντέρου και οι δεσμοειδείς όγκοι, καθώς επίσης και το σύνδρομο Li-Fraumeni.[33-35]

Στη βιβλιογραφία αναφέρονται περιστατικά ασθενών, οι οποίοι εμφάνισαν ΣΜΜ σε περιοχές ύπαρξης ουλής ή παλαιότερου κατάγματος ή κοντά σε χειρουργικά εμφυτεύματα.[36, 37] Η αιτιολογία, ωστόσο, των περισσότερων ΣΜΜ παραμένει άγνωστη.

1.3 ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΤΩΝ ΣΑΡΚΩΜΑΤΩΝ

Το γενετικό υπόβαθρο των ΣΜΜ μελετήθηκε με τη χρήση της κυτταρογενετικής και στις μέρες μας με πιο σύγχρονες μοριακές τεχνικές, με τις οποίες μελετάται το γενετικό προφίλ τους .[9, 38, 39] Με βάση τις γενετικές αλλαγές, τα ΣΜΜ μπορούν να διαχωριστούν σε δυο ομάδες: στην πρώτη ομάδα παρατηρούνται επαναλαμβανόμενες, συχνά απλές αμοιβαίες χρωμοσωματικές αλλαγές και στη δεύτερη παρατηρούνται περίπλοκοι καρυότυποι.[40] Για παράδειγμα, τα συνοβιακά σαρκώματα, τα μυξοειδή ΛΠΣ, τα ΡΜΣ, και τα σαρκώματα εκ διαυγών κυττάρων χαρακτηρίζονται από ειδικού τύπου χρωμοσωματικές αλλαγές. Τα γονίδια σύντηξης (fusion genes) που

προκύπτουν από αυτές τις αλλαγές συχνά αφορούν υποδοχείς αυξητικών παραγόντων. Οι πρωτεΐνες που κωδικοποιούν αυτά τα γονίδια, μπορεί να έχουν κλινική σημασία για τη διάγνωση και πιθανώς να είναι χρήσιμες για την έγκαιρη διάγνωση-ανίχνευση των υποτροπών ή των μεταστάσεων.[38, 40]

Βέβαια, αν και πολλές φορές τα fusion γονίδια δεν είναι δυνατό να διακριθούν λόγω της πολυπλοκότητας του καρυότυπου, των ΣΜΜ απαντώνται σε κάποιους τύπους σαρκωμάτων.[41]

Πρόσφατες μελέτες απέδειξαν ότι διακριτά προφίλ της έκφρασης γονιδίων μπορεί να εμφανιστούν σε πολλούς τύπους ΣΜΜ, συμπεριλαμβανομένων των GIST, του συνοβιακού σαρκώματος, καθώς επίσης και των κακοήθων περιφερικών όγκων του νευρικού ελύτρου, ενώ σε κάποιες άλλες ομάδες, όπως τα ΛΜΣ και τα πλειόμορφα ΛΠΣ, λόγω της μεγάλης ποικιλομορφίας τους, η έκφραση γονιδίων δεν είναι ξεκάθαρη.[21, 42, 43] Παρόλα αυτά, ακόμη και μεταξύ των πλειόμορφων όγκων, η έκφραση του γενετικού τους προφίλ αποκαλύπτει ότι μερικοί από αυτούς διαμορφώνουν ευδιάκριτες υποομάδες (subclusters). Τα ανωτέρω, τα οποία είναι ενθαρρυντικά από κλινικοπαθολογική άποψη, ίσως να διαμορφώσουν διαγνωστικές και προγνωστικές ευδιάκριτες οντότητες των ΣΜΜ, οι οποίες δεν έχουν ακόμη αναγνωρισθεί.

1.4 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Τα συμπτώματα που προκαλούν τα σαρκώματα μαλακών μορίων (ΣΜΜ) έχουν σχέση με την ανατομική περιοχή όπου εντοπίζονται και αναπτύσσονται. Είναι δυνατόν ο όγκος να εμφανίζεται σαν ένας ασυμπτωματικός όζος. Τα περισσότερα ΣΜΜ, ειδικά των άκρων και του

κορμού, εμφανίζονται ως μη επώδυνοι όζοι, οι οποίοι δεν επηρεάζουν τη λειτουργικότητα του μέλους αλλά και τη γενική κατάσταση του ασθενούς. Από τη στιγμή που το μέγεθος αυξάνει και διαταράσσει τις γύρω ανατομικές δομές, κυρίως τα νεύρα και τα αγγεία, τότε το άλγος είναι το πρώτο σύμπτωμα.

Όσον αφορά στα οπισθοπεριτοναϊκά σαρκώματα, το μέγεθός τους απαιτείται να αυξηθεί πολύ μέχρι να γίνουν αντιληπτά από το ασθενή. Δεδομένου ότι ο τρόπος εμφάνισής τους δεν προκαλεί χαρακτηριστική συμπτωματολογία, πολλές φορές, αυτό οδηγεί στη λάθος εκτίμηση ότι πρόκειται για μια καλοήγη κατάσταση. Έχουν διατυπωθεί βασικές κατευθυντήριες προτάσεις που βοηθούν στη διάκριση ενός καλοήθους από έναν κακοήγη όγκο. Παραδείγματος χάριν, επιφανειακοί και εν τω βάθει όγκοι με μέγεθος άνω των 5 εκ, έχουν 10% πιθανότητα να είναι σαρκώματα.[12, 44]

Η συχνότητα εντόπισης των ΣΜΜ, αφορά κυρίως τα άκρα (59%), ενώ ακολουθούν ο κορμός (19%), το οπισθοπεριτόναιο (15%), η κεφαλή και ο τράχηλος (9%).[11, 13, 18]

1.5. ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση στηρίζεται στην κλινική εξέταση του ασθενούς, ο οποίος θα αναφέρει την ύπαρξη μιας ανώδυνης ή επώδυνης μάζας. Σε ασθενείς με υποψία ΣΜΜ ο απεικονιστικός έλεγχος είναι θεμελιώδους σημασίας για τον εντοπισμό του όγκου, την έκταση και τους χαρακτήρες αυτού, καθώς επίσης και για την περαιτέρω σταδιοποίηση της νόσου προς εντοπισμό ενδεχομένων μεταστάσεων.

Η μαγνητική τομογραφία (MRI) αποτελεί την εξέταση εκλογής για τον ακριβή εντοπισμό του όγκου, καθώς επίσης και την ακριβή έκταση αυτού.

Παρέχει, επίσης, στοιχεία όσον αφορά τη διήθηση ή όχι νεύρων, αγγείων ή άλλων γειτονικών ιστών ή οργάνων. Με τη μαγνητική τομογραφία ελέγχεται ο ασθενής κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης του (follow-up). Η αξονική τομογραφία (CT), ως συμπληρωματική εξέταση της μαγνητικής τομογραφίας παρέχει στοιχεία, ως προς την πιθανή διήθηση των οστών από τη νόσο. Χρησιμεύει επίσης στην ανίχνευση πιθανών ενδοκοιλιακών ή πνευμονικών μεταστάσεων. Το PET scan συμπληρώνει τις άλλες δύο εξετάσεις και δίνει πληροφορίες σχετικά με τον εντοπισμό του όγκου, τη διαφοροποίησή του, καθώς επίσης και στην ανίχνευση πιθανών μεταστάσεων.[2, 45-47] Η συχνότητα εμφάνισης λεμφαδενικών μεταστάσεων είναι σχετικά χαμηλή (<5%), εξαρτώμενη από το είδος, τη διαφοροποίηση του όγκου και το στάδιο της νόσου. [2, 47].

Κατά τη λήψη της βιοψίας (ανοιχτή ή βιοψία με εκπυρήνιση του όγκου), είναι απαραίτητο να ληφθεί ικανή ποσότητα ιστού (γίνεται πάντοτε στην περιοχή η οποία πρόκειται να αφαιρεθεί στο χειρουργείο), με σκοπό τη διάγνωση του τύπου του σαρκώματος, καθώς επίσης και της διαφοροποίησής του.[2, 47] Αξίζει να σημειωθεί, ότι, για την εφαρμογή της κατάλληλης θεραπευτικής μεθόδου, θα πρέπει να οδηγούνται οι ασθενείς σε εξειδικευμένο κέντρο. Η θεραπευτική αντιμετώπιση του ασθενούς επιβάλλεται να γίνεται από ομάδα ιατρών, στην οποία περιλαμβάνεται ο χειρουργός, ο παθολογοανατόμος, ο παθολόγος-ογκολόγος και ο ακτινοθεραπευτής-ογκολόγος.

1.5.1 ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΑ-ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Κατά τη διάρκεια των τελευταίων δεκαετιών έχουν υπάρξει αξιοσημείωτες αλλαγές, όσον αφορά στην κατηγοριοποίηση των σαρκωμάτων μαλακών μορίων (ΣΜΜ). Η ευρεία χρήση διαγνωστικών τεχνικών υψηλής ακρίβειας, όπως η ηλεκτρονική μικροσκοπία, η ανοσοϊστοχημεία, η κυτταρογενετική και οι μοριακές – γενετικές τεχνικές είναι δυνατό να συμβάλουν στην έρευνα για την ανακάλυψη προγνωστικών παραγόντων αλλά και τη δημιουργία νέων κατηγοριοποιήσεων. [11, 48, 49]

Τα τρέχοντα συστήματα ταξινόμησης βασίζονται περισσότερο στην κατεύθυνση διαφοροποίησης του νεοπλάσματος, παρά στην πιθανολογούμενη εστία προέλευσης. Επιπλέον, έχει γίνει λεπτομερέστερος καθορισμός της βιολογικής τους συμπεριφοράς. Έτσι, σύμφωνα με την τελευταία ταξινόμηση κατά την Π.Ο.Υ. (Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας), τα νεοπλάσματα των μαλακών μορίων διακρίνονται με βάση τη βιολογική τους συμπεριφορά σε τέσσερις κατηγορίες: καλοήγη, ενδιαμέσου κακοήθειας-τοπικά επιθετικά, ενδιαμέσου κακοήθειας-σπάνια μεθιστάμενα και κακοήγη.[11, 50]

ΒΑΘΜΟΣ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑΣ-ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ

Η σταδιοποίηση των ΣΜΜ ήταν και παραμένει δύσκολη, καθώς νέοι μοριακοί παράγοντες υπεισέρχονται στα συστήματα σταδιοποίησης, με στόχο να ομαδοποιήσουν τους διάφορους ιστολογικούς τύπους των σαρκωμάτων, για να επιτευχθεί η καλύτερη θεραπευτική προσέγγιση τους. Ένας δεύτερος στόχος των αναθεωρήσεων είναι να διευκολυνθεί η έρευνα όσον αφορά νέες θεραπευτικές κατευθύνσεις.

Σε αντίθεση με άλλα νεοπλάσματα, η σταδιοποίηση των σαρκωμάτων βασίζεται και στο βαθμό κακοήθειάς τους (grade). Τα συχνότερα χρησιμοποιούμενα συστήματα εκτίμησης του βαθμού κακοήθειας είναι του French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group (FNCLCC) και του National Cancer Institute (NCI).[51, 52]

Και τα δύο συστήματα είναι τριτοβάθμια και βασίζονται στην ιστολογική διαφοροποίηση, τη μιτωτική δραστηριότητα και τη νέκρωση των όγκων.

Κατά την 7^η έκδοση του AJCC Cancer Staging Manual προτείνεται το **FNCLCC** σύστημα ταξινόμησης που κατηγοριοποιεί ιστολογικά τα ΣΜΜ ως εξής:

- ✓ Score 1: σαρκώματα που μοιάζουν με το φυσιολογικό μεσεγχυματικό ιστό.
- ✓ Score 2: σαρκώματα συγκεκριμένου ιστολογικού τύπου και
- ✓ Score 3: συνοβιακό σάρκωμα, εμβρυικό σάρκωμα, αδιαφοροποίητο σάρκωμα, και σάρκωμα αβέβαιου ιστολογικού τύπου.
- ✓ Μιτωτικό Score 1-3: ανάλογα με τον αριθμό των μιτώσεων και
- ✓ Score νέκρωσης 1-3: ανάλογα με τη μικροσκοπική έκταση της νέκρωσης.

Συνολικός βαθμός διαβάθμισης κακοήθειας σαρκώματος

1. **Score 2 ή 3** =grade 1,
2. **Score 4 ή 5** =grade 2,
3. **Score 6 με 8** =grade 3.

Πρέπει να σημειωθεί ότι ο βαθμός διαφοροποίησης δεν εκτιμάται στα ακόλουθα νεοπλάσματα: κακοήθης όγκος του ελύτρου των περιφερικών

νεύρων, εμβρυϊκό και κυψελιδικό ραβδομυοσάρκωμα, αγγειοσάρκωμα, εξωσκελετικό μυξοειδές χονδροσάρκωμα, κυψελιδικό σάρκωμα μαλακών μορίων, διαυγοκυτταρικό σάρκωμα και επιθηλιοειδές σάρκωμα.[11]

Το C.A.P (College of American Pathologists) προτείνει την TNM σταδιοποίηση κατά AJCC/UICC, η οποία βασίζεται σε δεδομένα από την εντόπιση και τη μακροσκοπική εξέταση του όγκου (επιπολής ή εν τω βάθει εντόπιση και μέγιστη διάμετρος για την κατηγορία T), τον ιστολογικό τύπο, το βαθμό κακοήθειας και τις λεμφαδενικές ή απομακρυσμένες μεταστάσεις.[53-56]

Οι μεταστάσεις των ΣΜΜ στους λεμφαδένες είναι ασυνήθεις και σχετίζονται με πτωχή πρόγνωση.[57, 58]

Το βάθος διήθησης είναι μια ανεξάρτητη μεταβλητή και καθορίζεται ως εξής:

- 1) επιπολής: η αλλοίωση δε διηθεί την επιφανειακή περιτονία και
- 2) εν τω βάθει

α/ η αλλοίωση φτάνει μέχρι/ή διηθεί την επιφανειακή περιτονία

β/ ενδοπεριτοναϊκές, σπλαγχνικές, οπισθοπεριτοναϊκές αλλοιώσεις ή ενδοθωρακικές εντοπίσεις και η πλειονότητα των όγκων της κεφαλής και του τραχήλου θεωρούνται εν τω βάθει αλλοιώσεις.

Το σύστημα σταδιοποίησης εφαρμόζεται σε όλα τα σαρκώματα των μαλακών μορίων πλην του σαρκώματος Kaposi, του προβάλλοντος δερματοϊνοσαρκώματος, της δεσμοειδούς ινωμάτωσης, του νεογνικού ινοσαρκώματος και του αγγειοσαρκώματος. Επιπλέον, σαρκώματα που προέρχονται μέσα από την περιοχή της σκληρής μήνιγγας, συμπεριλαμβανομένου του εγκεφάλου και σαρκώματα παρεγχυματικών οργάνων και κοίλων σπλάγγνων δεν είναι κατάλληλα να σταδιοποιηθούν μ'

αυτό το σύστημα. Σταδιοποιούνται με άλλα συστήματα λόγω ανατομικής τους εντόπισης.

Η παθολογοανατομική σταδιοποίηση (pTNM) αφορά την παθολογοανατομική αξιολόγηση του πρωτοπαθούς όγκου μετά την αφαίρεση του. Ακόμη η παθολογοανατομική σταδιοποίηση περιλαμβάνει δεδομένα που προέρχονται από την εκτίμηση επαρκούς χειρουργικού παρασκευάσματος, ώστε να αξιολογηθούν: το μέγεθος του όγκου (T), ο ιστολογικός του τύπος, ο βαθμός κακοήθειας, η κατάσταση των επιχώριων λεμφαδένων, εφ' όσον προσφέρονται για εξέταση, η ύπαρξη ή μη απομακρυσμένων μεταστάσεων (εάν και εφόσον έγινε χειρουργική εκτίμηση). Επειδή στους όγκους των μαλακών μορίων είναι σπάνια η διήθηση επιχώριων λεμφαδένων, η παθολογοανατομική ομαδοποίηση κατά στάδιο μπορεί να περιλαμβάνει οποιονδήποτε από τους παρακάτω συνδυασμούς pT pG pN pM ή pT pG cN cM ή cT cN pM. Σε περιπτώσεις που δεν είναι δυνατό να ληφθούν ακριβείς μετρήσεις του εξαιρεθέντος παρασκευάσματος πρωτοπαθούς σαρκώματος γίνεται αποδεκτή η χρήση ακτινολογικού υπολογισμού του μεγέθους του όγκου για να αποδοθεί μια pT κατηγορία. Η σταδιοποίηση των ΣΜΜ ακολουθεί το σύστημα TNM (UICC), σύμφωνα με το οποίο οι σημαντικότεροι προγνωστικοί παράγοντες είναι: ο βαθμός διαφοροποίησης (Grade), καθώς επίσης η εντόπιση και το μέγεθος του όγκου. Όσον αφορά στη διαφοροποίηση, διακρίνονται 4 βαθμοί (G1-G4). Ως προς την εντόπιση, διακρίνονται σε επιφανειακούς (α) και εν τω βάθει (β) όγκους. Ως προς το μέγεθός τους, τέλος, διαιρούνται σε όγκους μεγέθους <5cm και σε όγκους μεγέθους >5εκ. Όσον αφορά στην επανασταδιοποίηση όγκων που έχουν υποτροπιάσει, μπορεί να χρησιμοποιηθεί το ίδιο σύστημα σταδιοποίησης. Για

όλα τα χειρουργικά όρια εκτομής συνιστάται η απόσταση του όγκου από τα όρια εκτομής να αναφέρεται σε εκατοστόμετρα.

ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ

T1: όγκοι μεγίστης διαμέτρου <5εκ

T1α: επιπολής όγκοι

T1β: εν τω βάθει όγκοι (περιλαμβάνονται οι οπισθοπεριτοναϊκοί όγκοι, οι ενδοθωρακικοί, και οι περισσότεροι όγκοι κεφαλής-τραχήλου)

T2: όγκοι μεγίστης διαμέτρου >5εκ

T2α: επιπολής όγκοι

T2β: εν τω βάθει όγκοι (περιλαμβάνονται οι οπισθοπεριτοναϊκοί όγκοι, οι ενδοθωρακικοί, και οι περισσότεροι όγκοι κεφαλής-τραχήλου)

N1: επιχώριοι λεμφαδένες διηθημένοι

M1: ύπαρξη απομακρυσμένων μεταστάσεων

G1: καλής διαφοροποίησης

G2: μέτριας διαφοροποίησης

G3: πτωχής διαφοροποίησης

G4: αδιαφοροποίητα

ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗΣ

| | GRADE | T | N | M |
|------------|--------------|-----------|----------|----------|
| IA | G1,2 | 1α,β | 0 | 0 |
| IB | G1,2 | 2α,β | 0 | 0 |
| IIA | G3,4 | 1α,β | 0 | 0 |
| IIB | G3,4 | 2α | 0 | 0 |
| III | G3,4 | 2β | 0 | 0 |
| IV | Οτιδήποτε | Οτιδήποτε | 1 | 1 |

Το υλικό που αφαιρείται κατά τη λήψη βιοψίας, συνήθως δεν είναι επαρκές για την πλήρη παθολογοανατομική εκτίμηση και δεν προσφέρει αρκετές πληροφορίες για τον καθορισμό της διαφοροποίησης του όγκου.[52, 59, 60] Ένα ποσοστό περίπου 30% των σαρκωμάτων δεν είναι δυνατό να κατηγοριοποιηθεί ή να σταδιοποιηθεί και εντάσσεται στην κατηγορία των κακοήθων ινωδών ιστοκυττωμάτων.

1.6 ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Οι θεραπευτικές επιλογές για ασθενείς με διάγνωση σαρκώματος εξαρτώνται από τους εξής παράγοντες: 1) την εντόπιση του όγκου, 2) το στάδιο της νόσου (μέγεθος του όγκου, ύπαρξη ή μη λεμφαδενικών ή απομακρυσμένων μεταστάσεων), 3) τα παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά (είδος του όγκου, βαθμός κακοήθειας, πλοειδία, νέκρωση κ.ά.) και 4) την έκταση της χειρουργικής επέμβασης (ριζική ή μη αφαίρεση). Η επιλογή της

θεραπείας καθορίζεται από ομάδα γιατρών, στην οποία πρέπει να συμμετέχουν ο Ογκολόγος-Χειρουργός, ο Παθολόγος- Ογκολόγος, ο Ακτινοθεραπευτής -Ογκολόγος και ο Παθολογοανατόμος.

Σκοπός της θεραπευτικής αντιμετώπισης είναι η διατήρηση του μέλους, η μείωση των τοπικών υποτροπών και η αύξηση της επιβίωσης, με αποτέλεσμα την καλύτερη ποιότητα ζωής του ασθενούς.[61]

1.6.1 ΧΕΙΡΟΥΡΓΕΙΟ

Στα αρχικά στάδια της νόσου, δηλαδή σε όγκους καλής διαφοροποίησης και μικρού μεγέθους, η θεραπεία εκλογής είναι η χειρουργική εξαίρεση του όγκου. Όσον αφορά σε όγκους χαμηλής διαφοροποίησης και μεγάλου μεγέθους, οι οποίοι, είτε είναι ανεγχείρητοι ή τεχνικά δεν μπορούν να χειρουργηθούν λόγω σημαντικής απώλειας της λειτουργικότητας ή/και για λόγους αισθητικής, η εφαρμογή ακτινοθεραπείας (ΑΚΘ) με ή χωρίς χημειοθεραπεία (ΧΜΘ) προεγχειρητικά, με στόχο την ελάττωση του φορτίου της νόσου (κυτταρομείωση), μπορεί να καταστήσει τη χειρουργική εξαίρεση εφικτή. Ο ρόλος της χειρουργικής στην αντιμετώπιση των σαρκωμάτων μαλακών μορίων είναι αρχικά διαγνωστικός, με τη λήψη των καταλλήλων βιοψιών. Μετά τη διάγνωση και τη σταδιοποίηση της νόσου, η χειρουργική εκτομή αποτελεί συνήθως τη θεραπεία εκλογής, μόνη ή σε συνδυασμό με την ακτινοβολία ή/και τη χημειοθεραπεία. Γενικά, στις περιπτώσεις σαρκωμάτων των άκρων δίδεται έμφαση στην ευρεία εκτομή με διατήρηση της λειτουργικότητας του άκρου, αν και μερικές φορές είναι απαραίτητος ο ακρωτηριασμός. [62-66]

Ποικίλες μελέτες έχουν δείξει ότι η εφαρμογή ΑΚΘ και ΧΜΘ μετεγχειρητικά είναι δυνατό να μειώσει σχετικά την πιθανότητα τοπικής υποτροπής της νόσου.[61, 67-70]

Σε περιπτώσεις οπισθοπεριτοναϊκών σαρκωμάτων, το πολύ μεγάλο μέγεθος και η στενή πρόσφυση του όγκου σε άλλα όργανα και μείζονα αγγεία σπάνια επιτρέπει την επίτευξη ευρέως χειρουργικού καθαρισμού με αρνητικά χειρουργικά όρια εκτομής, με αποτέλεσμα συχνές τοπικές υποτροπές.[66, 71-73]

Ιστορικά, η χειρουργική θεραπεία πέρασε σταδιακά από τις ακρωτηριαστικές επεμβάσεις της δεκαετίας του 1950-1960 σε πιο συντηρητικές επεμβάσεις, οι οποίες έγιναν εφικτές με τη βοήθεια της εφαρμογής μετεγχειρητικής ΑΚΘ. Από το 1982, η ιστορική δημοσίευση των Rosenberg και συνεργατών, από το Εθνικό Ίδρυμα Καρκίνου (NCI), έδειξε ότι η ευρεία εκτομή του σαρκώματος με συμπληρωματική ακτινοθεραπεία έχει παρόμοια ποσοστά υποτροπής και επιβίωσης (70% 5ετή επιβίωση) με τον ακρωτηριασμό (71%, η 5ετής επιβίωση).[74]

Ήδη, από το 1985 η θεραπευτική αντιμετώπιση εκλογής που προτάθηκε από το Εθνικό Ίδρυμα Καρκίνου, ακόμη και για τα ΣΜΜ υψηλής κακοήθειας, συνιστούσε τη διατήρηση του άκρου για τους περισσότερους ασθενείς.

Οι εφαρμοζόμενες χειρουργικές τεχνικές, όσον αφορά τα ΣΜΜ, όπως τις περιέγραψε ο Enneking, καθορίζονται από τέσσερις τύπους χειρουργικών επεμβάσεων, είναι οι: [75]

1. **Ενδοογκική εκτομή:** Αφήνει πίσω μεγάλο τμήμα του όγκου. π.χ. μερική ογκομείωση ή απόξεση. Πρόκειται για παρηγορητικές επεμβάσεις.
2. **Περιορισμένη εκτομή του όγκου:** Αφαιρείται ο όγκος με την ψευδοκάψα του και σχετικά μικρό τμήμα του παρακειμένου ιστού. Δεν υπάρχει μακροσκοπικά όγκος στο χειρουργικό όριο, μπορεί όμως να υπάρχει μικροσκοπικά. Να σημειωθεί ότι, ενίοτε ο χειρουργός εκτελεί μια βιοψία που ουσιαστικά επιτυγχάνει το ίδιο αποτέλεσμα με την περιορισμένη εκτομή.
3. **Ευρεία εκτομή του όγκου.** Εκτομή εντός του διαμερίσματος. Αφαιρείται ο όγκος με την ψευδοκάψα και 2 εκ. φυσιολογικού ιστού σε όλες τις διευθύνσεις, χωρίς όμως την πλήρη αφαίρεση μίας ολόκληρης ομάδας μυών ή οστού. Το επιθυμητό υγιές χειρουργικό όριο είναι 2 εκ., μπορεί όμως να είναι και μικρότερο όταν το νεόπλασμα γειτνιάζει με μια περιτονία.
4. **Τμηματική / εκτομή en block.** Παρόμοια έννοια με την ευρεία εκτομή στα μαλακά μόρια. Με αυτή την τεχνική μπορεί να εκταμεί τεμάχιο οστού της ανατομικής περιοχής που περιλαμβάνει το νεόπλασμα καθώς και φυσιολογικός ιστός.
5. **Ριζική εκτομή του όγκου.** Η αφαίρεση ενός πλήρους διαμερίσματος μαλακών μορίων (π.χ. πρόσθιο διαμέρισμα μηρού, τετρακέφαλος μηριαίος μυς) ή οστού ή εκτομή των παρακειμένων μυϊκών ομάδων, εάν ο όγκος επεκτείνεται εκτός του διαμερίσματος.

Στις ριζικές εκτομές, περιλαμβάνονται ακρωτηριασμοί και απεξαρθρώσεις.

Ο ακρωτηριασμός εξαρτάται, εάν θα εφαρμοστεί ως τεχνική, από την

εντόπιση του όγκου και από το αποτέλεσμα, όσον αφορά τα χειρουργικά όρια.

Ο τύπος της εκτομής καθορίζεται από παράγοντες όπως: η εντόπιση και το μέγεθος του όγκου, το βάθος διήθησης, η διήθηση παρακειμένων δομών, η ανάγκη για δερματικά μοσχεύματα και η γενική κατάσταση του ασθενούς. Ωστόσο, οι βασικές ογκολογικές αρχές που πρέπει να ακολουθούν όλες οι χειρουργικές εκτομές είναι οι εξής.[61]

1. Η ριζική αφαίρεση του όγκου σε περιμετρικά υγιή όρια τουλάχιστον 1-2 εκατοστά. Το παραπάνω πραγματοποιείται με την εφαρμογή καταλλήλων τεχνικών, που στηρίζονται στις παρασκευές και χειρισμούς σε παρακείμενους ιστούς, μακριά από τον όγκο, χωρίς αυτός να διαταμεί ή να εκπυρηνιστεί. Η πιθανότητα εκπυρήνισης του όγκου από έναν άπειρο χειρουργό υφίσταται, επειδή τα περισσότερα ΣΜΜ περιβάλλονται από μια ζώνη αντιδραστικής ίνωσης, που σχηματίζει μια νεοπλασματική ψευδοκάψα, η οποία παρέχει ένα "εύκολο", αλλά ογκολογικά λανθασμένο πλάνο εκτομής. Η εκπυρήνιση του όγκου απαγορεύεται, γιατί οδηγεί σε ποσοστά υποτροπής που κυμαίνονται μεταξύ 33-67%.[61, 76]
2. Συναφαίρεση της θέσης προηγηθείσης βιοψίας, en bloc, μαζί με τον όγκο.
3. Διατήρηση των υποκειμένων αγγειονευρωδών δεματίων, εάν διηθούνται από τον όγκο.
4. Οριοθέτηση της κοίτης του όγκου με χειρουργικά Clips, για τη διευκόλυνση του σχεδιασμού ακτινοθεραπείας.
5. Χαρτογράφηση και προσανατολισμός του παρασκευάσματος, σε συνεργασία με το παθολογοανατομικό τμήμα.

6. Έξοδος της παροχέτευσης κενού, από σημείο κοντά στο χειρουργικό τραύμα.[61, 76]

Ο στόχος της χειρουργικής εκτομής, ως εκ τούτου, είναι η διατήρηση του άκρου μέσα στα πλαίσια των προαναφερθέντων κανόνων. Ακρωτηριασμός του άκρου μπορεί να απαιτηθεί σε ποσοστό περίπου 5% των ασθενών που έχουν πολύ εκτεταμένους όγκους, με διήθηση οστών ή μεγάλων αγγείων και νεύρων, αλλά και σε περιπτώσεις υποτροπής μετά από προηγηθείσα επέμβαση διατήρησης του άκρου. Τα ποσοστά υποτροπής, μετά από επεμβάσεις διατήρησης του άκρου, κυμαίνονται μεταξύ 5-15%. Πρόσφατες δημοσιεύσεις από εξειδικευμένα κέντρα προτείνουν κατά την εκτομή του σαρκώματος ακόμη και την αποκατάσταση μεγάλων αγγείων (π.χ. βραχιόνιας, μηριαίας ή ιγνυακής αρτηρίας) με μοσχεύματα, προκειμένου να διασωθεί το άκρο.[77] Επίσης, η δημοφιλής κατά τις προηγούμενες δεκαετίες εκτομή ολόκληρου του μυϊκού διαμερίσματος του άκρου εφαρμόζεται σπάνια για δυο λόγους: α. γιατί τα περισσότερα σαρκώματα δεν περιορίζονται σε ένα διαμέρισμα και β. γιατί οι μεγάλες επιμήκεις τομές που χρειάζονται για την εκτομή του διαμερίσματος διασχίζουν μία ή δύο αρθρώσεις, γεγονός που περιπλέκει τη μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία και αποκατάσταση.[61, 76]

Ο λεμφαδενικός καθαρισμός δεν είναι απαραίτητος στη χειρουργική των σαρκωμάτων μαλακών ιστών, λόγω του πολύ μικρού ποσοστού λεμφαδενικών μεταστάσεων (2-3%) Εξαιρούνται ορισμένοι όγκοι με υψηλότερα ποσοστά εμφάνισης λεμφαδενικών μεταστάσεων, όπως το ραβδομυοσάρκωμα (PMΣ), το επιθηλιοειδές σάρκωμα, το σάρκωμα εκ διαυγών κυττάρων, τα αγγειακά σαρκώματα και το συνοβιακό σάρκωμα. Σε αυτές τις περιπτώσεις προτείνεται από μερικά κέντρα ο έλεγχος των

λεμφαδένων με βιοψία λεμφαδένα φρουρού και ο λεμφαδενικός καθαρισμός, εάν ο φρουρός είναι διηθημένος.[78]

Φαίνεται ότι ο σημαντικότερος παράγοντας που επηρεάζει την εμφάνιση ή μη τοπικής υποτροπής είναι η διήθηση ή μη των ορίων εκτομής[76]. Πρόσφατη μελέτη από το M D Anderson Cancer Centre σε 453 ασθενείς, που υποβλήθηκαν σε εκτομή του σαρκώματος και μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία έδειξε ότι η ύπαρξη θετικών ορίων εκτομής ελαττώνει το ποσοστό τοπικού ελέγχου στην πενταετία από 88% (ασθενείς με χειρουργικό αρνητικό όριο) σε 64%.[79]

Σημαντική κατηγορία ΣΜΜ αποτελούν τα οπισθοπεριτοναϊκά σαρκώματα (ΟΣ). Οι πιο συχνοί υπότυποι Ο.Σ, είναι το λιποσάρκωμα (ΛΠΣ) και το λειομυοσάρκωμα (ΛΜΣ). Έχουν συνήθως μεγάλες διαστάσεις κατά τη διάγνωση, καθώς τα περισσότερα από τα μισά υπερβαίνουν σε διάμετρο τα 20εκ.. Η επιθυμητή επέμβαση για τα Ο.Σ. είναι η πλήρης (en bloc) εκτομή του όγκου με περιμετρικά υγιές όριο, χωρίς ο όγκος να διασπαστεί στο χειρουργικό πεδίο. Γενικά, θεωρείται ότι, ακόμη και με επιθετική χειρουργική επέμβαση, η ριζική τους εκτομή είναι εφικτή σε λιγότερο από το 70% των περιπτώσεων. Οι μερικές εκτομές και οι κυτταρομειωτικές επεμβάσεις (debulking) δεν προσφέρουν καλύτερη επιβίωση σε σύγκριση με την απλή βιοψία του όγκου.[80, 81] Τα οπισθοπεριτοναϊκά σαρκώματα (Ο.Σ.), ακόμη και μετά από ριζική εκτομή, υποτροπιάζουν συχνά. Τελικά, η 5ετης επιβίωση των ασθενών με Ο.Σ. περιορίζεται στο 35-39%.[81] Οι σημαντικότεροι προγνωστικοί παράγοντες είναι ο βαθμός κακοήθειας του όγκου και η ριζικότητα της εκτομής κατά την πρώτη επέμβαση. Στη μεγαλύτερη δημοσιευμένη σειρά καταγράφηκε διάμεση επιβίωση 103 μηνών για τους

ασθενείς στους οποίους επιτεύχθηκε ριζική εκτομή του όγκου και μόνο 18 μήνες, σε όσους έγινε ατελής εκτομή.[80]

1.6.2 ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η ακτινοθεραπεία αποτελεί σήμερα βασική θεραπευτική προσέγγιση στην αντιμετώπιση των σαρκωμάτων των μαλακών μορίων και αποτελεί αποδεκτή θεραπευτική τακτική ο συνδυασμός της χειρουργικής αφαιρέσεως του όγκου και της μετεγχειρητικής ή προεγχειρητικής ακτινοθεραπείας.[61, 62] Η εφαρμογή νέων ακτινοθεραπευτικών τεχνικών, όπως η σύμμορφη ΑΚΘ, η ΑΚΘ με διαμορφούμενης έντασης δέσμη ακτινοβολήσης (intensity modulated radiotherapy-IMRT) και η ελεγχόμενη με απεικόνιση ΑΚΘ (image-guided radiotherapy-IGRT), καθώς επίσης και η ακτινοβολήση με δέσμες σωματιδίων (π.χ. νετρόνια, πρωτόνια), παρέχει τη δυνατότητα αύξησης της χορηγούμενης δόσης και τη δημιουργία νέων προοπτικών στην κατεύθυνση της θεραπείας των ΣΜΜ.[82]

Ο εξομοιωτής –αξονικός τομογράφος (CT simulator) και η δυνατότητα σχεδιασμού του πλάνου θεραπείας τριών διαστάσεων (3-D treatment planning), αποτελούν σήμερα τον ακρογωνιαίο λίθο για τη λειτουργία ενός σύγχρονου ακτινοθεραπευτικού τμήματος. Οι μοντέρνες διαγνωστικές τεχνικές (MRI, PET) συνεισφέρουν στον καλύτερο σχεδιασμό της ακτινοθεραπείας. Η ακτινοθεραπεία σήμερα πραγματοποιείται με γραμμικούς επιταχυντές, ελεγχόμενους από υπολογιστές, οι οποίοι διαθέτουν κατευθυντήρες πολλαπλών φύλλων (multi-leaf collimator –MLC), για τη σύμμορφη ακτινοβολήση των περιοχών ενδιαφέροντος. Με τον προγραμματισμό της τοποθέτησης των φύλλων του κατευθυντήρα σε συγκεκριμένες θέσεις, κατά τη

διαμόρφωση του πεδίου ακτινοβολήσης, καθίσταται δυνατή η προφύλαξη ευαίσθητων περιοχών με μεγαλύτερη ακρίβεια.

Με τον όρο ακτινοθεραπεία με διαμορφούμενης έντασης δέσμη ακτινοβολήση (IMRT-intensity modulated radiotherapy) ορίζεται η τεχνική ΑΚΘ, κατά την οποία η ένταση της δέσμης ακτινοβολήσης είναι δυνατό να αλλάξει, έτσι ώστε να είναι δυνατή η χορήγηση υψηλότερης δόσης ακτινοβολήσης σε κάποιες περιοχές του πεδίου και χαμηλότερης σε άλλες. Αποτέλεσμα είναι να χορηγείται υψηλότερη δόση στον όγκο ή σε κάποιες περιοχές του (καλύτερο θεραπευτικό αποτέλεσμα) και χαμηλότερη σε περιοχές πέριξ αυτού (μικρότερη τοξικότητα).[83-85]

Κατά την εφαρμογή του IGRT, επιτυγχάνεται μεγαλύτερη ακρίβεια κατά την ακτινοβολήση, έχοντας τη δυνατότητα ελέγχου της ακτινοβολουμένης περιοχής, κατά τη διάρκεια της θεραπείας του ασθενή. Με τη συγκεκριμένη τεχνική ακτινοβολήσης, είναι δυνατή η διόρθωση της θέσης του ασθενή, σε περιπτώσεις μετακίνησης του, με την προσαρμογή του κρεβατιού θεραπείας, σύμφωνα με τα δεδομένα κατά τον αρχικό σχεδιασμό της ΑΚΘ. [82, 86]

Κατά την ακτινοβολήση με δέσμες σωματιδίων και με δεδομένη τη μεγαλύτερη βιολογική δράση τους, την οφειλόμενη στο μέγεθος και στο φορτίο τους, είναι δυνατή η σύμμορφη ακτινοβολήση περιοχών ενδιαφέροντος, χωρίς να επηρεαστούν οι γύρω φυσιολογικοί ιστοί και τα όργανα.[87-89]

Ριζική εξωτερική ακτινοθεραπεία

Υπάρχουν περιπτώσεις όπου η ΑΚΘ μπορεί να χορηγηθεί με σκοπό την ίαση και τη ριζική θεραπεία. Τέτοιες περιπτώσεις αφορούν τη θέση του όγκου, το μέγεθος του, τη γενική κατάσταση του ασθενούς, αλλά και περιπτώσεις άρνησής του. Υπάρχουν μελέτες, όπου η εφαρμογή ριζικής ΑΚΘ επιφέρει ικανοποιητικά αποτελέσματα σε ένα ποσοστό ασθενών ως προς τον τοπικό έλεγχο της νόσου αλλά και ως προς την επιβίωσή τους.[79, 113, 114]

Ο τοπικός έλεγχος του όγκου σχετίζεται με το μέγεθός του, καθώς επίσης και με τη συνολικά χορηγηθείσα δόση. Σύμφωνα με τον Kerka και συνεργάτες, ασθενείς που έλαβαν δόσεις μικρότερες από <63 Gy είχαν 5-ετή τοπικό έλεγχο σε ποσοστό περίπου 22%. Το αντίστοιχο ποσοστό για τους ασθενείς που έλαβαν δόσεις ίσες ή μεγαλύτερες από 63 Gy ήταν 60%. Όσον αφορά στο μέγεθος του όγκου, ο τοπικός έλεγχος στην 5ετία ήταν 51%, 45% και 9%, για όγκους <5 cm, 5-10 cm και >10 cm, αντίστοιχα. [115, 116] Επί εκτεταμένων ανεγχείρητων όγκων ή παρουσία μεταστατικής νόσου, εφαρμόζεται η παρηγορητική ακτινοθεραπεία, με σκοπό την ανακούφιση των ασθενών από τη συμπτωματολογία και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής τους. Η ανακουφιστική ΑΚΘ χορηγείται σε σύντομα σχήματα (πχ. 10 συνεδρίες των 3Gy ημερησίως). Η ακτινοθεραπεία είναι δυνατόν να συνδυασθεί και με χημειοθεραπεία, στα πλαίσια θεραπευτικών πρωτοκόλλων.[117]

Συμπληρωματική ακτινοθεραπεία

Σύμφωνα με σημαντικό αριθμό κλινικών μελετών, ο συνδυασμός χειρουργικής και ΑΚΘ μειώνει τον κίνδυνο τοπικής υποτροπής της νόσου σε ποσοστό 20-30% και αυξάνει το ελεύθερο μεταστάσεων διάστημα [68, 92, 93].

Ο βαθμός διαφοροποίησης και τα χειρουργικά όρια αποτελούν σημαντικούς προγνωστικούς παράγοντες, όσον αφορά την τοπική υποτροπή του όγκου. Η εξωτερική ΑΚΘ μπορεί να χορηγηθεί προεγχειρητικά ή μετεγχειρητικά με στόχο την εφαρμογή συντηρητικών χειρουργικών επεμβάσεων και τη διατήρηση του μέλους, αποφεύγοντας ακρωτηριαστικές επεμβάσεις.[93]

Μετεγχειρητική εξωτερική ακτινοθεραπεία

Η εφαρμογή της μετεγχειρητικής ακτινοθεραπείας έχει πλεονεκτήματα, αλλά και μειονεκτήματα. Στα πλεονεκτήματα περιλαμβάνονται: η δυνατότητα διερεύνησης της ακριβούς έκτασης του όγκου και η πλήρης ιστολογική εκτίμηση ως προς τον τύπο, το βαθμό κακοήθειας και τη ριζικότητα της επέμβασης. Ως εκ τούτου, είναι δυνατή η ακριβής σταδιοποίησή του. Εκτός αυτού, θα πρέπει να σημειωθεί και η ψυχολογική ανακούφιση του ασθενούς με την άμεση αφαίρεση του όγκου. Στα μειονεκτήματα περιλαμβάνεται η καθυστέρηση στην εφαρμογή της ακτινοθεραπείας, λόγω ενδεχόμενων επιπλοκών, κατά την επούλωση, με αύξηση του κινδύνου εμφάνισης υποτροπής, αλλά και η μεγαλύτερη έκταση του εφαρμοζόμενου πεδίου ακτινοβολήσης, στο οποίο πρέπει να περιλαμβάνεται η χειρουργική τομή, καθώς επίσης και οι παροχτετεύσεις, με όρια ασφαλείας.

Προϋπόθεση για τον προγραμματισμό και σχεδιασμό της ακτινοθεραπείας είναι η ύπαρξη πλήρους προ- και μετεγχειρητικού απεικονιστικού ελέγχου (μαγνητικές, αξονικές τομογραφίες καθώς και άλλες απεικονιστικές εξετάσεις), το πρακτικό του χειρουργείου, η λεπτομερής ιστολογική εξέταση (Grade, η έκταση αφαιρέσεως του όγκου (R)). Απαραίτητη κρίνεται η τοποθέτηση χειρουργικών clips στην κοίτη του όγκου για τον

ακριβέστερο εντοπισμό της έκτασης της νόσου. Κατά το σχεδιασμό της ΑΚΘ, δίδεται ιδιαίτερη προσοχή στον ορισμό των γύρω φυσιολογικών ιστών και οργάνων (OARs). Όπως έχει προαναφερθεί, στο πεδίο ακτινοβολήσης περιλαμβάνονται η προ της χειρουργικής επέμβασης περιοχή που καταλάμβανε ο όγκος, η κοίτη του όγκου και οι παροχετεύσεις με όριο ασφαλείας, αναλόγως της διαφοροποίησής, από 2cm για όγκους (G1,2) μέχρι 7-8cm για όγκους (G3,4). Εφαρμόζεται η τεχνική των σμικρυνόμενων πεδίων, με την τελική ακτινοβολή της περιοχής του όγκου. Η συνολική χορηγούμενη δόση εξαρτάται από τη ριζικότητα της χειρουργικής επεμβάσεως (R) που προηγήθηκε, αλλά και το βαθμό διαφοροποίησης (Grade) του όγκου και κυμαίνεται από 60Gy - 70Gy [94, 95], ανάλογα με το εάν τα χειρουργικά όρια είναι διηθημένα ή όχι. Η δόση μπορεί να αυξηθεί επί θετικών χειρουργικών ορίων ή όταν υπάρχει μετεγχειρητικά μακροσκοπικά νόσος.[96, 97]

Ο ρόλος της ΑΚΘ στον τοπικό έλεγχο των ΣΜΜ σε συνδυασμό με το χειρουργείο έχει αναδειχθεί με βάση προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες.[98, 99] αλλά και κάποιες αναδρομικές. Η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού της ΑΚΘ και του χειρουργείου έχει αποδειχθεί τόσο για όγκους με θετικά, όσο και σε όγκους με αρνητικά χειρουργικά όρια.[100, 101]

Με τη χρήση της επικουρικής ΑΚΘ στη θεραπευτική αντιμετώπιση των ΣΜΜ έχουν μειωθεί τα ποσοστά τοπικής υποτροπής στην 5ετία, ανεξαρτήτως χειρουργικών ορίων. Σε μεγάλη μελέτη, που περιλάμβανε 1093 ενήλικες ασθενείς με ΣΜΜ των άκρων και του κορμού, που υποβλήθηκαν σε θεραπεία σε 4 κέντρα σαρκωμάτων στη Σκανδιναβία, στο 77% των ασθενών δόθηκε μετεγχειρητική ΑΚΘ. Το ποσοστό της τοπικής υποτροπής στην 5ετία ήταν

15%, ανεξάρτητα αν τα χειρουργικά όρια ήταν διηθημένα ή όχι. Η συνεισφορά της ΑΚΘ στον τοπικό έλεγχο της νόσου ήταν σημαντική μετά το χειρουργείο, ακόμη και στις περιπτώσεις αρνητικών χειρουργικών ορίων και υψηλής διαφοροποίησης σαρκωμάτων. Στη μελέτη του Jepsen και συνεργατών αναφέρθηκε ότι, το διάστημα μεταξύ του χειρουργείου και της μετεγχειρητικής ακτινοθεραπείας πρέπει να είναι μεταξύ από 7 εβδομάδες έως 4 μήνες, για να μην αυξάνονται τα ποσοστά της τοπικής υποτροπής.[102]

Όπως φαίνεται από πειραματικές και κλινικές μελέτες, σε πολλές κατηγορίες όγκων παρατηρείται αυξημένος πολλαπλασιασμός των καρκινικών κυττάρων (επαναπληθυσμοποίηση) κατά τη διάρκεια παρατεταμένων χρονικών διαστημάτων χορήγησης της ακτινοθεραπείας ή κατά την εφαρμογή θεραπευτικών σχημάτων, τα οποία περιλαμβάνουν διαλείμματα ή διακοπές.[103] Για το παραπάνω δεν υπάρχει απόδειξη, όσον αφορά τα σαρκώματα. Παρόλα αυτά, η υψηλή ακρίβεια των δεικτών πολλαπλασιασμού, όπως ο μιτωτικός δείκτης και ο MIB-1 στα ΣΜΜ, δείχνει ότι το παρατεταμένο διάστημα ΑΚΘ, οι χαμηλές δόσεις ανά συνεδρία και τα διακεκομμένα σχήματα είναι λιγότερο αποτελεσματικά, όσον αφορά τον τοπικό έλεγχο στα ΣΜΜ.[104] Σύμφωνα με δύο πρόσφατες μελέτες, σε ασθενείς με ΣΜΜ χρησιμοποιήθηκαν υπερκλασματοποιημένα / επιταχυνόμενα σχήματα ακτινοθεραπείας (1.8 Gy δυο 2 φορές την ημέρα, 5 μέρες την εβδομάδα) που χορηγήθηκαν μεταξύ των κύκλων της ΧΜΘ, με σκοπό να μειωθεί το συνολικό διάστημα θεραπείας. Το χρονικό διάστημα μεταξύ των δύο ημερησίων συνεδριών έπρεπε να είναι τουλάχιστον 6 ώρες, για να μπορούν να επιτευχθεί η επιδιόρθωση των υποθανατηφόρων βλαβών της ΑΚΘ στους φυσιολογικούς ιστούς. Τα πρώτα αποτελέσματα των μελετών, ανέφεραν αποδεκτές απώτερες παρενέργειες

λόγω της ΑΚΘ. Αυτό καθώς και άλλα συμπεράσματα έχουν οδηγήσει τους ερευνητές στη δημιουργία αλγορίθμων, ως προς την εφαρμογή πολυπαραγοντικής θεραπευτικής προσέγγισης τέτοιων ασθενών, για την αξιολόγηση των οξέων και των απώτερων παρενεργειών. Σε αυτό το πρωτόκολλο οι περισσότεροι ασθενείς θα λάβουν μετεγχειρητική ΑΚΘ. Αυτό το πρωτόκολλο περιλαμβάνει μία ομάδα με προεγχειρητική ΑΚΘ και ΧΜΘ, με στόχο ασθενείς που έχουν οριακά εξαιρεσίμους όγκους για την επίτευξη αρνητικών χειρουργικών ορίων: A Scandinavian Sarcoma Group Protocol for Patients With High-Risk Soft Tissue Sarcoma of the Extremities and Trunk Wall (SSGXX)¹

Προεγχειρητική εξωτερική ακτινοθεραπεία

Απαραίτητα στοιχεία για την εφαρμογή της είναι η επαρκής ιστολογική εξέταση και ο πλήρης απεικονιστικός έλεγχος. Τα πλεονεκτήματα της συγκεκριμένης θεραπευτικής προσέγγισης είναι το μικρότερο μέγεθος του πεδίου ακτινοβολήσης, η μείωση του κινδύνου εμφυτεύσεων ή διασποράς της νόσου, κατά την διάρκεια της επέμβασης, και επί οριακώς εξαιρεσίμων όγκων η δυνατότητα αφαίρεσης αυτών. Στα μειονεκτήματα περιλαμβάνονται η καθυστέρηση της χειρουργικής επέμβασης, διαταραχές επούλωσης, το γεγονός ότι η ιστολογική διάγνωση βασίζεται σε μικρό δείγμα, καθώς επίσης ότι ο καθορισμός της έκτασης του όγκου βασίζεται σε απεικονιστικά και κλινικά ευρήματα, με συνέπεια την αδυναμία επακριβούς καθορισμού του

1

<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00790244?term=adjuvant+scandinavian+sarcoma&rank=1>

σταδίου της νόσου. Η χειρουργική επέμβαση ακολουθεί μετά την παρέλευση χρονικού διαστήματος 3-4 εβδομάδων από το πέρας της ΑΚΘ. Κατά το σχεδιασμό του πεδίου ακτινοβολήσης και, αναλόγως με τον βαθμό διαφοροποίησης του όγκου, τα όρια του πεδίου (margins) κυμαίνονται από 2-5cm. Η συνολικώς χορηγούμενη δόση ανέρχεται σε 50Gy [94,105] Επί περιπτώσεων υπολειμματικής νόσου ή άλλων ενδείξεων, απαιτείται η εφαρμογή μετεγχειρητικής ακτινοθεραπείας με μειωμένη δόση.[106, 107]

Ο χρόνος χορήγησης της ΑΚΘ διαφοροποιείται ανάμεσα στις μελέτες. Σε μια προοπτική μελέτη 94 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν προεγχειρητική ΑΚΘ (50 Gy σε 25 συνεδρίες) και 96 ασθενείς έλαβαν μετεγχειρητική ΑΚΘ (66 Gy σε 33 συνεδρίες). Από τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής, οι ασθενείς που έλαβαν προεγχειρητική ακτινοθεραπεία εμφάνισαν καλύτερη επιβίωση.[106]

Αυξημένες επιπλοκές κατά την επούλωση του τραύματος στο σκέλος της προεγχειρητικής ΑΚΘ παρατηρήθηκαν σύμφωνα με μια άλλη μελέτη μετά από ένα μεσο διάστημα παρακολούθησης 3,3 ετών. Παρόλα αυτά, καμία στατιστικά σημαντική διαφορά δεν παρατηρήθηκε στο 5ετές διάστημα ελεύθερο υποτροπής όσον αφορά τη χορήγηση προ- και μετεγχειρητικής ΑΚΘ (58 % και 59 % αντίστοιχα).[108]

Επίσης η προεγχειρητική ΑΚΘ παρουσιάζει ορισμένα σημαντικά πλεονεκτήματα, όπως την ελάττωση διασποράς κακοήθων κυττάρων κατά το χειρουργικό χειρισμό του όγκου και τη δημιουργία ακυτταρικής αντιδραστικής κάψας γύρω από τον όγκο που διευκολύνει την εξαίρεση του. Εντούτοις, επειδή η προεγχειρητική ακτινοβολία επηρεάζει δυσμενώς την επούλωση του

χειρουργικού τραύματος πρέπει να μεσολαβούν 3 έως 6 εβδομάδες μέχρι τη χειρουργική επέμβαση.[76]

Βραχυθεραπεία

Η βραχυθεραπεία βρίσκει συχνά εφαρμογή σε περιπτώσεις σαρκωμάτων μαλακών μορίων. Βραχυθεραπεία είναι η μέθοδος κατά την οποία η πηγή ακτινοβολίας τοποθετείται πλησίον (ενδοκοιλοτική) ή μέσα στον όγκο (ενδοϊστική), σε αντίθεση με την εξωτερική ΑΚΘ από απόσταση. Σκοπός της ΒΡΘ είναι η αύξηση της δόσης στον όγκο και συγχρόνως ο περιορισμός της στους πέριξ υγιείς ιστούς. Στα πλεονεκτήματα της βραχυθεραπείας, επίσης, περιλαμβάνονται:

α) η συνεχής ακτινοβολία του όγκου, με σκοπό τον περιορισμό του φαινομένου της επαναπληθυσμοποίησης των καρκινικών κυττάρων, και

β) η αποτελεσματικότερη δράση της στο υποξικό κέντρο του όγκου, σε αντίθεση με την εξωτερική ακτινοθεραπεία η οποία είναι λιγότερο δραστική σε συνθήκες υποξίας.

Η βραχυθεραπεία υποδιαιρείται σε κατηγορίες ανάλογα με τη θέση των πηγών ως προς τον όγκο, τη διάρκεια εφαρμογής, το ρυθμό δόσης της χορηγούμενης ακτινοβολίας και τον τρόπο μεταφοράς των πηγών στον όγκο.[64, 90, 91]

Διεγχειρητική ακτινοθεραπεία (IORT: Intraoperative radiotherapy)

Η διεγχειρητική ακτινοθεραπεία εφαρμόζεται κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης, στο χώρο του χειρουργείου, είτε με ειδικές μονάδες παραγωγής ηλεκτρονίων (e^-), με τη χρήση κλασικών ακτινοθεραπευτικών

μονάδων, όπου ακτινοβολείται η κοίτη του όγκου, σε μία μόνο συνεδρία, με δόσεις που κυμαίνονται από 10-20Gy.

Τα πλεονεκτήματα της διεγχειρητικής ακτινοθεραπείας είναι η άμεση χορήγηση της ακτινοβολίας στην περιοχή του όγκου, η μείωση της επιβάρυνσης των πέριξ υγιών ιστών, καθώς επίσης και η σημαντική μείωση του συνολικού χρόνου θεραπείας.[109-112] Στα μειονεκτήματα περιλαμβάνονται ο περιορισμός της ακτινοβολίας μόνο στην περιοχή του όγκου, το υψηλό κόστος και η απαιτούμενη ανάλογη υποδομή, καθώς επίσης και η προϋπόθεση στενής συνεργασίας ακτινοθεραπευτή και χειρουργού. Η διεγχειρητική ακτινοθεραπεία μπορεί να συνδυαστεί με μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία.[109-112]

1.6.3 ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Συστηματική κυτταροτοξική ΧΜΘ μπορεί να χορηγηθεί επίσης σε συνδυασμό με τη ριζική εξαίρεση του σαρκώματος, είτε πριν είτε μετά από αυτή. Κύριος σκοπός της είναι να μειωθούν οι πιθανότητες των τοπικών υποτροπών και ιδιαίτερα της εμφάνισης των απομακρυσμένων μεταστάσεων, καθώς επίσης η αύξηση στη συνολική επιβίωση. Σήμερα, είναι αδιαμφισβήτητη η αξία της συμπληρωματικής ΧΜΘ στα ΡΜΣ, στα σαρκώματα Ewing, και στα οστεοσαρκώματα, στην περίπτωση των υπολοίπων ΣΜΜ οι πληροφορίες από μελέτες όσον αφορά στη χρησιμότητα της, παραμένουν αντιφατικές.[118-121]

Η προεγχειρητική ΧΜΘ προσφέρει ένα αριθμό πλεονεκτημάτων, δεδομένου ότι σε μερικές περιπτώσεις είναι δυνατό να καταστήσει τον όγκο χειρουργήσιμο, μειώνοντας το μέγεθος του.[122, 123] Η συνεισφορά της

συμπληρωματικής ΧΜΘ, μετεγχειρητικά, αποτελεί αντικείμενο συζήτησης. Φαίνεται ότι υπάρχει ετερογένεια στη βιολογική συμπεριφορά μεταξύ των διαφορών υποτύπων των ΣΜΜ.[121, 124]

Συμπληρωματική (επικουρική ή εισαγωγική) χημειοθεραπεία

A) Επικουρική (adjuvant) χημειοθεραπεία

Το δυνητικό όφελος της συμπληρωματικής χημειοθεραπείας στα σαρκώματα των ενηλίκων έχει ερευνηθεί σε τουλάχιστον 20 τυχαιοποιημένες μελέτες και μεταanalύσεις. Δεδομένων των αντιφατικών αποτελεσμάτων όλων αυτών των μελετών, δεν είναι ξεκάθαρος ο ρόλος της χορήγησης συμπληρωματικής χημειοθεραπείας στα σαρκώματα μαλακών μορίων στους ενήλικες.[67, 68]

Στις μελέτες αυτές, βασικό φάρμακο αποτελεί η δοξορουμπικίνη σαν μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό συνήθως με δεκαρμπαζίνη. Η ιφωσφαμίδη άρχισε να δοκιμάζεται στα μέσα της δεκαετίας του 1980.[125] Η πρώτη μετά-ανάλυση για την αξία της συμπληρωματικής ΧΜΘ στα ΣΜΜ δημοσιεύτηκε το 1997 στο ιατρικό περιοδικό *Lancet*. [126] Σε αυτή, στις περισσότερες τυχαιοποιημένες μελέτες (95%) χορηγήθηκε μετεγχειρητική ΧΜΘ με βάση τη δοξορουμπικίνη, χωρίς την ιφωσφαμίδη. Δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στη συνολική επιβίωση ανάμεσα σε εκείνους που χορηγήθηκε και εκείνους που δεν χορηγήθηκε μετεγχειρητική ΧΜΘ (HR:0,89). Όταν όμως μελετηθήκαν ξεχωριστά ασθενείς με ΣΜΜ των ακρών η διαφορά έγινε στατιστικά σημαντική υπέρ του σκέλους της ΧΜΘ (HR:0,80, p=0,029), που μεταφραζόταν σε απόλυτη διαφορά στην επιβίωση κατά 7% σε 10 χρόνια.

Από αυτή τη μετά-ανάλυση και μετά δημοσιεύθηκαν τουλάχιστον 4 τυχαίοποιημένες μελέτες μετεγχειρητικής ΧΜΘ στα ΣΜΜ με μοιρασμένα αποτελέσματα. Οι δυο πρώτες μελέτες ήταν Ιταλικές και αφορούσαν σε ΣΜΜ των άκρων υψηλού κινδύνου (5εκ) και χορηγήθηκε ανθρακυκλίνη σε συνδυασμό με ιφωσφαμίδη. [125] Τα αποτελέσματα ευνοούσαν το σκέλος της ΧΜΘ, αλλά ο αριθμός των ασθενών ήταν μικρός και μεταγενέστερη ενημέρωση της πρώτης μελέτης έδειξε ότι, αν και η διαφορά στην επιβίωση ήταν υπέρ του σκέλους της ΧΜΘ, το αποτέλεσμα δεν ήταν στατιστικά σημαντικό ($p=0,07$). Δυο άλλες μελέτες, μια της EORTC με συνολικό αριθμό 351 ασθενών και μια Αυστριακή με 55 ασθενείς δεν έδειξαν διαφορά, είτε όσον αφορά το διάστημα ελεύθερο υποτροπών, είτε τη συνολική επιβίωση.[127, 128] Βασικό μειονέκτημα της πρώτης μελέτης ήταν η μεγάλη ετερογένεια ως προς τον ιστολογικό τύπο, τη θέση, το μέγεθος και το βαθμό διαφοροποίησης τους σαρκώματος, και της δεύτερης ο πολύ μικρός αριθμός ασθενών.

Μετά τη δημοσίευση της μετανάλυσης, ακολούθησαν τυχαίοποιημένες μελέτες με συνδυασμούς δοξορουμπικίνης και ιφωσφαμίδης, σε σαρκώματα των άκρων.[129] Σε μία τυχαίοποιημένη μελέτη με 104 ασθενείς με συνοβιοσαρκώματα ή λιποσαρκώματα, τα οποία αποτελούν και τα πλέον χημειοευαίσθητα σαρκώματα, διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά στο χρόνο εμφάνισης απομακρυσμένων μεταστάσεων (45% έναντι 28%) υπέρ της χημειοθεραπείας, με αποτέλεσμα η μελέτη να διακοπεί πρώιμα. Η διαφορά στη συνολική επιβίωση, ωστόσο, δεν ήταν στατιστικά σημαντική (85% έναντι 72%). Όταν ανακοινώθηκε η μελέτη, η 4ετής επιβίωση των ασθενών ήταν σημαντικά αυξημένη για την ομάδα που έλαβε χημειοθεραπεία (69% έναντι

50%), τα ποσοστά, ωστόσο, εμφάνισης απομακρυσμένων μεταστάσεων, ήταν ίδια και στις δύο ομάδες (44% και 45%) [130]. Σε μία άλλη Ιταλική τυχαιοποιημένη μελέτη, στην οποία συμμετείχαν 88 ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν συμπληρωματική ακτινοθεραπεία με ή χωρίς χημειοθεραπεία με δοξορουμπικίνη ή δοξορουμπικίνη και ιφοσφαμίδη, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην επιβίωση των ασθενών που έλαβαν συμπληρωματική χημειοθεραπεία. Ωστόσο, ο μικρός αριθμός των ασθενών και η ανομοιογένεια των χορηγηθέντων χημειοθεραπευτικών συνδυασμών, αποτελούν αρνητικούς παράγοντες, για την αξιοπιστία της μελέτης.

Το 2008 δημοσιεύτηκε μια μετά-ανάλυση από 18 τυχαιοποιημένες μελέτες με 1953 ασθενείς, με εντοπισμένα ΣΜΜ που δημοσιευτήκαν από το 1973 έως το 2002.[67] Σε πέντε από τις μελέτες αυτές εφαρμόστηκαν σχήματα με συνδυασμό δοξορουβικίνης και ιφοσφαμίδης, ενώ στις υπόλοιπες 13 μελέτες χορηγήθηκε η δοξορουβικίνη ως μονοθεραπεία. Η στατιστική ανάλυση έδειξε όφελος ως προς τη συνολική επιβίωση των ασθενών για τις μελέτες που χρησιμοποίησαν συνδυασμό δοξορουβικίνης και ιφοσφαμίδης, που μεταφράστηκε σε ένα απόλυτο όφελος στην επιβίωση της τάξης του 11% υπέρ του σκέλους της ΧΜΘ.

Στο σύνολό τους οι μελέτες δεν μπόρεσαν να απαντήσουν στο ερώτημα, αν υπάρχει σημαντικό όφελος από την προσθήκη της συμπληρωματικής χημειοθεραπείας στην αντιμετώπιση των ασθενών με σαρκώματα μαλακών μορίων των άκρων. Επομένως, και παρά την ύπαρξη σημαντικού αριθμού τυχαιοποιημένων μελετών, ο ρόλος της συμπληρωματικής χημειοθεραπείας στα σαρκώματα μαλακών μορίων παραμένει απροσδιόριστος. Επίσης, η εφαρμογή τους δε συνιστάται σαν

καθιερωμένη θεραπεία, σε όλους τους τύπους σαρκωμάτων.[2, 131] Αν θεωρήσουμε ότι υπάρχει κάποιο όφελος στην επιβίωση, αυτό είναι μικρό (της τάξης του 5% από τα αποτελέσματα της μετανάλυσης).

B) Προεγχειρητική (εισαγωγική χημειοθεραπεία)

Η εφαρμογή προεγχειρητικής ΧΜΘ έχει σαν σκοπό τη διάσωση του άκρου, καθώς επίσης και τη μείωση του κινδύνου τοπικής υποτροπής, αλλά και την αύξηση της επιβίωσης. Ο Eilber και οι συνεργάτες του, από το UCLA των ΗΠΑ, χορήγησαν περιοχική χημειοθεραπεία με δοξορουμπικίνη, σε δόση 30 mg/m², ακολουθούμενη από ακτινοβολία και χειρουργική επέμβαση με σκοπό τη διατήρηση του άκρου, σε ασθενείς με σαρκώματα υψηλού βαθμού κακοήθειας. Επιτεύχθηκε διάσωση του άκρου σε υψηλό ποσοστό, χαμηλό ποσοστό τοπικής υποτροπής και μακρά επιβίωση, σε ποσοστό 65%. Η τοξικότητα, σε αυτή και σε άλλες παρόμοιες μελέτες, ήταν σημαντική, με επιπλοκές του τραύματος σε υψηλό ποσοστό (40-45% περίπου). Δεν είναι ξεκαθαρισμένο αν η χορήγηση ενδοαρτηριακής χημειοθεραπείας δρα συνεργικά με την ΑΚΘ. Με σκοπό να απαντηθεί αυτό το ερώτημα, σχεδιάστηκε μία τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III, η οποία συνέκρινε τα αποτελέσματα από την εφαρμογή ενδοαρτηριακής σε σχέση την ενδοφλέβια χορήγηση της δοξορουμπικίνης. Δεν παρατηρηθήκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ τους. Οι περισσότερες ομάδες χορηγούν ενδοφλέβια χημειοθεραπεία. Πρόσφατα, μελετήθηκε η δράση της χορήγησης σύγχρονης χημειοακτινοθεραπείας με δοξορουμπικίνη.[117, 123] Τα αποτελέσματα ήταν ενθαρρυντικά, αλλά χρειάζονται και άλλες τυχαιοποιημένες μελέτες για να τα επιβεβαιώσουν.

ΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΗ ΧΜΘ Ή ΔΙΑΔΟΧΙΚΗ ΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η συνδυασμένη ΧΜΘ, αν και δίνει ψηλότερα ποσοστά συνολικών και πλήρων ανταποκρίσεων δεν υπερτερεί της μονοθεραπείας από άποψη επιβίωσης. Η συνδυασμένη ΧΜΘ προτιμάται: α) προχειρητικά όπου αναζητούνται ψηλά ποσοστά ανταπόκρισης του όγκου με την ελπίδα της διατήρησης του άκρου ή του οργάνου, β) σε νεαρά άτομα σε καλή γενική κατάσταση (διότι πλήρεις ανταποκρίσεις σχετίζονται με αυξημένη πιθανότητα μακρόχρονης επιβίωσης) και γ) σε επείγουσες καταστάσεις (όπως απόφραξη αναπνευστικού βρόγχου), όπου η αυξημένη πιθανότητα ανταπόκρισης δικαιολογεί αυξημένη τοξικότητα από τη θεραπεία. Σε όλους τους υπόλοιπους ασθενείς με μεταστατική νόσο, όπου σημασία έχει η ποιότητα ζωής, είναι προτιμότερη η μονοθεραπεία με εναλλασσόμενα δραστικά φάρμακα, διότι δε θα επιβαρύνει τον ασθενή με τις παρενέργειες της συνδυασμένης ΧΜΘ.[118]

ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΙΣΤΟΤΥΠΟΥ ΚΑΙ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΣΤΗ ΧΜΘ

Με αυξανόμενη συχνότητα αναγνωρίζεται ότι συγκεκριμένοι τύποι ΣΜΜ παρουσιάζουν αυξημένη χημειοευαισθησία. Για παράδειγμα:

1. Τα ορογονιοσαρκώματα και τα μυξοειδή / στρογγυλοκυτταρικά λιπασαρκώματα είναι τα πλέον χημειοευαίσθητα ΣΜΜ.[119, 132] Πιο συγκεκριμένα, τα μυξοειδή / στρογγυλοκυτταρικά ΛΠΣ είναι ευαίσθητα σε ΧΜΘ με βάση τη δοξορουβικίνη, ενώ τα ορογονιοσαρκώματα είναι ιδιαίτερα ευαίσθητα σε αλκυλιούντες παράγοντες, όπως η ιφοσφαμίδη. Αντίθετα, άλλοι τύποι ΣΜΜ, όπως οι στρωματικοί όγκοι και μερικά ΛΜΣ, έχουν πολύ μικρές πιθανότητες να ανταποκριθούν στις ανθρακυκλίνες.[133-135]

2. Τα ΛΜΣ της μήτρας, τα ενδομητρικά στρωματικά σαρκώματα, τα μυξοινοσαρκώματα, τα αποδιαφοροποιημένα ΛΠΣ και οι κακοήθεις όγκοι από περιφερικά νευρικά έλυτρα παρουσιάζουν σημαντικές διαφοροποιήσεις στη χημειοευαισθησία τους. Ωστόσο, εμφανίζουν ανταποκρίσεις σε ανθρακυκλίνες, την ιφροσφαμίδη και σχήματα με βάση τη γεμισιταμπίνη.

3. τα μυξοειδή /στρογγυλοκυτταρικά ΛΠΣ παρουσιάζουν ιδιαίτερη χημειοευαισθησία στην εκτεινασίδη (trabectedin), παράγοντα του οποίου η κυτταροτοξικότητα οφείλεται στην καταστροφή του μηχανισμού διαχωρισμού των νουκλεοτιδίων του DNA

4. Τα αγγειοσαρκώματα, ιδιαίτερα του τριχωτού της κεφαλής, σε αντίθεση με κάθε άλλο ΣΜΜ, είναι ευαίσθητα στις ταξάνες.[136, 137]

5. Για τους στρωματικούς όγκους του γαστρεντερικού που ως γνωστό δεν υπάρχει αποτελεσματική ΧΜΘ, πολλές μελέτες έδειξαν εντυπωσιακές ανταποκρίσεις στους αναστολείς της τυροσινικής κινάσης ιματινίμπη και σουνιτινίμπη.[138]

6. Αρκετές μελέτες δείχνουν ότι η ιματινίμπη είναι επίσης δραστική στο δερματοϊνοσάρκωμα και τους δεσμοειδείς όγκους.[139]

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

Η χημειοθεραπεία (ΧΜΘ) παίζει σαφώς ρόλο στη θεραπεία του μεταστατικού σαρκώματος. Συγκεκριμένα, τα υψηλής διαφοροποίησης σαρκώματα, ανταποκρίνονται καλύτερα στη ΧΜΘ από τα χαμηλής διαφοροποίησης. Κάποιοι ιστολογικοί τύποι σαρκωμάτων της παιδικής ηλικίας είναι δυνατό να ανταποκρίνονται καλύτερα από αυτά των ενηλίκων.[140-144]

Γενικά ασθενείς με μεταστατική νόσο θεραπεύονται με ΧΜΘ, παρόλο που σε ορισμένες περιπτώσεις η τοπική νόσος λόγω πόνου και σκελετικής αστάθειας χρειάζεται και επιπλέον τοπική θεραπεία. [118, 145, 146] Πνευμονικές μεταστάσεις αναπτύσσουν περίπου 20% των ασθενών με σαρκώματα. Εάν ο ασθενής είναι σε καλή γενική κατάσταση, χωρίς εξωθωρακική νόσο οι μεταστάσεις πλήρως εξαιρέσιμες, τότε μπορεί να επιχειρηθεί μεταστασεκτομή, είτε με ανοικτή θωρακοτομή, είτε θωρακοσκοπικά (vats). Στις μεγαλύτερες σειρές ασθενών που υποβλήθηκαν σε εκτομή πνευμονικών μεταστάσεων έχει καταγραφεί 3ετης επιβίωση 23-54%. [147]

1.7 ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΣΤΑ ΣΜΜ

ΚΛΙΝΙΚΟΙ ΚΑΙ ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Κλινικοί και ιστοπαθολογικοί παράγοντες που έχουν προγνωστική αξία αποτελούν η διαφοροποίηση, το μέγεθος του όγκου (>8εκ ή >11εκ), το βάθος εντόπισης του όγκου (π.χ. εν τω βάθει εντόπιση), η ανατομική εντόπιση του όγκου, το χειρουργικό όριο, η παρουσία νέκρωσης και ο υψηλός μιτωτικός δείκτης.[16, 148-154]

ΚΛΙΝΙΚΟΙ ΚΑΙ ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΣΜΜ

1. Η διαφοροποίηση του όγκου
2. Το μέγεθος του όγκου
3. Η νέκρωση του όγκου
4. Η αγγειακή διήθηση
5. Το πρότυπο ανάπτυξης
6. Η τοπική υποτροπή
7. Το βάθος εντόπισης του όγκου
8. Οι μεταστάσεις τη στιγμή της διάγνωσης

Η πρόγνωση για τους ασθενείς και η βιολογική συμπεριφορά των ΣΜΜ καθορίστηκε μέσα από πολύπλοκες διαδικασίες, που τέθηκαν από κλινικούς, παθολογικούς και βιολογικούς παράγοντες. Η έρευνα για την ανακάλυψη προγνωστικών παραγόντων επιβάλλεται από τη μεγάλη ετερογένεια αυτών των όγκων, τη χαμηλή συχνότητα τους και τη μοναδική και απρόβλεπτη

συμπεριφορά τους. Βασιζόμενοι σε μεγάλες προοπτικές μελέτες, οι προγνωστικοί κλινικοί παράγοντες έχουν καθοριστεί για να βοηθήσουν την κατηγοριοποίηση των ασθενών, συμπεριλαμβάνοντας τον κίνδυνο για τοπική υποτροπή, απομακρυσμένες μεταστάσεις και το θάνατο από τη νόσο.

Η αποτυχία των θεραπειών εκφράζεται ως τοπική υποτροπή, απομακρυσμένες μεταστάσεις ή και τα δύο. Για τους περισσότερους καρκίνους, η πρόγνωση προσεγγίζεται από το σύστημα σταδιοποίησης TMN. Στα ΣΜΜ οι προγνωστικοί παράγοντες δεν είναι ειδικοί για τον κάθε τύπο, γεγονός που περιπλέκει την ανάλυση αυτού του σπάνιου είδους όγκου.[155] Ένας ισχυρός προγνωστικός παράγοντας για την τοπική υποτροπή είναι η κατάσταση των χειρουργικών ορίων, που σχετίζεται με τον κίνδυνο του εναπομένοντος ιστού του όγκου. Για τους όγκους με θετικά χειρουργικά όρια ο κίνδυνος υποτροπής γίνεται 2 με 3 φορές μεγαλύτερος.[100]

Πολλοί προγνωστικοί παράγοντες για τις μεταστάσεις έχουν προταθεί, όπως είναι η ηλικία, το φύλο, το βάθος του όγκου, η εντόπιση, το μέγεθος, ο ιστολογικός τύπος, η διαφοροποίηση του όγκου, ο μιτωτικός δείκτης, η μικροσκοπική νέκρωση του όγκου, η διήθηση των αγγείων, η DNA πλοειδία, η S –φάση του κυτταρικού κύκλου, οι μοριακοί δείκτες και η τοπική υποτροπή τη στιγμή της διάγνωσης.[101, 150, 153, 154, 156, 157] Η ανευπλοειδία του DNA έχει αποδειχθεί ότι είναι ένα αρνητικός προγνωστικός παράγοντας για τα ΣΜΜ, ενώ η ύπαρξη των κυττάρων στη φάση S έχει βρεθεί ότι αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης μεταστατικής νόσου.[158-162]

1.7.1 ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΣΗ

Η διαφοροποίηση του όγκου δυστυχώς δεν είναι πάντα εύκολο να καθοριστεί σε όλα τα διαγνωστικά κέντρα, αφού βασίζεται στο συνδυασμό του ιστολογικού τύπου, την κυτταροβρίθεια, η πλειομορφία, τη μιτωτική δραστηριότητα και την ύπαρξη νέκρωσης.[56, 59] Το 1977 ο Russel πρότεινε το πρώτο σύστημα κατηγοριοποίησης που ξεχώριζε τους ασθενείς σε τέσσερα στάδια.[163] Σήμερα υπάρχουν δύο συστήματα διαβάθμισης της διαφοροποίησης, τα οποία χρησιμοποιούνται πιο συχνά, το προτεινόμενο από το Εθνικό Ίδρυμα Καρκίνου (NCI), το οποίο χρησιμοποιείται στη Βόρεια Αμερική, και αυτό του Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC), το οποίο εφαρμόζεται στις περισσότερες χώρες της Ευρώπης.[59, 164] Στις Σκανδιναβικές χώρες χρησιμοποιείται το 4βάθμιο σύστημα (IV) –το οποίο στηρίζει τη διαφοροποίηση του όγκου: στην κυτταροβρίθεια, την πλειομορφία, την πυρηνική ατυπία, τη νέκρωση του όγκου και το μιτωτικό δείκτη[165] ενώ στη Δανία χρησιμοποιείται ένα σύστημα τριών βαθμίδων.[166] Παρόλα αυτά, η ανάγκη για την ύπαρξη ενός κοινού συστήματος διαβάθμισης της διαφοροποίησης, λόγω του βαθμού της υποκειμενικότητας που υπάρχει στην κάθε εκτίμηση και το διαφορετικό τρόπο διαβάθμισης, μεταστρέφει τη διαφοροποίηση σε ένα περίπλοκο προγνωστικό παράγοντα. Ο υψηλός βαθμός κακοήθειας (χαμηλή διαφοροποίηση) αποτελεί τον ισχυρότερο προγνωστικό παράγοντα για μεταστατική νόσο.[167] Συνεπώς, πριν ξεκινήσει οποιαδήποτε θεραπευτική στρατηγική, πρέπει να γίνεται καθορισμός της διαφοροποίησης, της οποίας η προγνωστική αξία εξαρτάται από τον τύπο του σαρκώματος.[168-170] Η διαφοροποίηση πρέπει να υιοθετείται στη διαχείριση των νέων ασθενών και είναι απαραίτητο να

συμπληρώνεται από τα ακτινολογικά ευρήματα. Η διαφοροποίηση αποτελεί τη μορφολογική μετάφραση των μοριακών γεγονότων-συμβάντων, που καθορίζουν την επιθετικότητα του όγκου. Από τις πρόσφατες μελέτες στη μοριακή γενετική και την ιδέα της στοχευμένης θεραπείας, ο παράγοντας της διαφοροποίησης πρέπει να συνοδεύεται ή να αντικαταθίσταται από μοριακές παραμέτρους. Η διαφοροποίηση είναι πλέον ένας από τους πιο βασικούς προβλεπτικούς παράγοντες, αφού ήδη είναι γνωστό ότι όγκοι με χαμηλή διαφοροποίηση έχουν χειρότερη πρόγνωση αναφορικά με την επιβίωση.[168-172]

Ακόμη, αξίζει να αναφερθεί ότι σε κάποιους ιστολογικούς τύπους, όπως: το σάρκωμα του ελύτρου των νεύρων, το εξωσκελετικό μυξοειδές χονδροσάρκωμα, το σάρκωμα των φατνίων και τα επιθηλιοειδή σαρκώματα, ο βαθμός διαφοροποίησης χάνει την κλινική του σημασία-αξία. Επίσης, σε κάποιους τύπους ΣΜΜ, όπως τα υψηλής κακοήθειας ΡΜΣ, ο ιστολογικός τύπος είναι πιο σημαντικός παράγοντας πρόβλεψης του κλινικού αποτελέσματος, σε σχέση με το βαθμό διαφοροποίησης.[173-176]

1.7.2 ΜΕΓΕΘΟΣ ΤΟΥ ΟΓΚΟΥ

Το μέγεθος του όγκου, το οποίο πολύ εύκολα μπορεί να μετρηθεί, έχει αποδειχθεί ότι αποτελεί έναν από τους ισχυρούς δυσμενείς προγνωστικούς παράγοντες, ιδιαίτερα επί αύξησης του.[161, 177, 178]

Σύμφωνα με τον Tronik και συνεργάτες, απεδείχθη ότι ο σχετικός κίνδυνος των μεταστάσεων αυξάνεται κατά 1,5% για κάθε 5 εκ του όγκου.[100] Η σημασία του μεγέθους του όγκου μπορεί να σχετίζεται εν μέρει και με τον ιστολογικό τύπο του κάθε σαρκώματος. Για παράδειγμα στα ΛΜΣ,

στα κακοήγη ινώδη ιστιοκυττώματα και στα συνοβιακά σαρκώματα το μέγεθος του όγκου αποτελεί τον πιο ισχυρό προγνωστικό παράγοντα για τις μεταστάσεις, ενώ δεν ισχύει το ίδιο για τα ΛΠΣ.[154] Επιπλέον, δεν υπάρχει σύμφωνη γνώμη για το ποιο θα πρέπει να θεωρείται προγνωστικά κρίσιμο μέγεθος, αν και σε πολλές μελέτες έχουν χρησιμοποιηθεί τα όρια των 5, 8, και 10 εκ.[154, 167, 179]

1.7.3 ΝΕΚΡΩΣΗ

Η νέκρωση του όγκου σε πολλές μελέτες έχει αποδειχθεί ότι είναι ένας ισχυρός προγνωστικός παράγοντας για μεταστατική νόσο.[154, 180]

Η νέκρωση χρησιμοποιείται στα περισσότερα συστήματα διαφοροποίησης, αλλά η κατηγοριοποίηση της νέκρωσης διαφέρει σε κάθε ένα από αυτά. Για παράδειγμα, στο σύστημα κατηγοριοποίησης που χρησιμοποιείται στις Σκανδιναβικές χώρες αξιολογείται η ύπαρξή της ή όχι, ενώ στο NCI και το FNCLCC χρησιμοποιούνται ποσοστιαία όρια της νέκρωσης αναφορικά με τη μάζα του όγκου που κυμαίνονται μεταξύ 15% και 50%.[164, 181, 182]

1.7.4 ΔΙΗΘΗΣΗ ΑΓΓΕΙΩΝ

Η διήθηση των αγγείων είναι ένας επιπλέον προγνωστικός παράγοντας μετάστασης στα ΣΜΜ.[154, 171, 183]

Σε μελέτες των ΣΜΜ, η διήθηση των αγγείων αναφέρεται σε ποσοστά από 6% έως 25% [184-186] Η έκταση της διακύμανσης μπορεί να εξηγηθεί λόγω των διαφορετικών τύπων ΣΜΜ που έχουν αναλυθεί. Επιπλέον, δύο παράγοντες μπορούν να δώσουν ψευδή παθολογοανατομική εκτίμηση, όσον

αφορά στη διήθηση των αγγείων. Αυτοί είναι : 1) artifacts από την ανάπτυξη του όγκου κοντά σε αγγείο και 2) λανθασμένη εκτίμηση της διήθησης μικρών φλεβών, λόγω του μικρού ποσοστού ιστολογικού παρασκευάσματος που εξετάζεται. Επιπλέον, το μέγεθος της περιοχής που πρέπει να εξετάζεται, για να διαπιστωθεί η ύπαρξη της διήθησης των αγγείων δεν έχει ακόμη καθοριστεί.[154, 183]

1.7.5 ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΟ ΠΡΟΤΥΠΟ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΤΟΥ ΟΓΚΟΥ

Η έκταση και η σημαντικότητα της ανάπτυξης του σαρκώματος μέσα στον περιβάλλοντα υγιή ιστό δεν έχει μελετηθεί συστηματικά. Σε μία μελέτη, όπου εξετάστηκε η διηθητική ανάπτυξη του όγκου σε σύγκριση με την περίπτωση που ο νεοπλασματικός ιστός ήταν περιχαρακωμένος, διαπιστώθηκε ότι αποτελεί προγνωστικό παράγοντα στην μετάσταση των ΣΜΜ, αλλά το πρότυπο ανάπτυξης δε συμπεριλαμβάνεται στο σύστημα διαβάθμισης που χρησιμοποιείται μέχρι σήμερα.[187]

1.7.6 ΤΟΠΙΚΗ ΥΠΟΤΡΟΠΗ

Η τοπική υποτροπή πιθανώς να αποτελεί προγνωστικό παράγοντα για τις μεταστάσεις, αλλά το παραπάνω βρίσκεται υπό συζήτηση, γιατί δεν έχει επιβεβαιωθεί από μελέτες οι οποίες να στηρίζονται σε ανθρώπους.[188, 189]

1.7.7 ΤΟ ΒΑΘΟΣ ΕΝΤΟΠΙΣΗΣ ΤΟΥ ΟΓΚΟΥ

Προγνωστικός παράγοντας στα ΣΜΜ που επίσης καθορίστηκε είναι το βάθος του όγκου και η ύπαρξη ή όχι της διήθησης του οστού.[190] Το βάθος

εντόπισης του όγκου καθορίζει το πόσο ριζική και με αρνητικά χειρουργικά όρια μπορεί ή όχι να είναι η χειρουργική εκτομή.[44]

1.7.8 ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΙΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Σε σχέση με την επιβίωση, η πρόγνωση εξαρτάται από τη μη ύπαρξη μεταστάσεων και το διάστημα εμφάνισής τους από τη στιγμή της διάγνωσης. Παρόλα αυτά, μεγάλα διαστήματα επιβίωσης παρατηρούνται σε ασθενείς που έχουν ανταποκριθεί στους θεραπευτικούς χειρισμούς της νόσου ή σε ασθενείς που έχει γίνει πλήρης χειρουργική εξαίρεση της μεταστατικής νόσου.[191] Ο πιο σημαντικός παράγοντας θεωρείται η ανταπόκριση της νόσου μετά από την πρώτης γραμμής ΧΜΘ.[191, 192]

1.7.9 ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΑ ΟΡΙΑ, ΚΛΙΝΙΚΟ ΣΤΑΔΙΟ, ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ

Σε πολλές μελέτες, τα χειρουργικά όρια αποτελούν τον πιο σημαντικό προγνωστικό παράγοντα για την τοπική υποτροπή.[92, 193] Επίσης, προγνωστικό παράγοντα είναι το στάδιο της νόσου. Τόσο το ολικό όσο και το ελεύθερο-υποτροπών διάστημα επιβίωσης επηρεάζονται από το στάδιο τη στιγμή της διάγνωσης.[53] Για παράδειγμα, σε μερικές μελέτες, το 85% των ασθενών σταδίου I έχουν προσδόκιμο επιβίωσης 5ετίας, έναντι του 10 με 20% των ασθενών σταδίου IV. Ένας άλλος διακριτός προγνωστικός παράγοντας είναι ο ιστολογικός τύπος. Για παράδειγμα, τα λιποσαρκώματα σχετίζονται με μειωμένες πιθανότητες τοπικής υποτροπής και αυξημένες πιθανότητες επιβίωσης.[168, 194-196]

1.7.10 ΧΡΟΝΟ-ΕΞΑΡΤΩΜΕΝΟΙ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Σε πολλούς τύπους καρκίνου η αξία των προγνωστικών παραγόντων κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης είναι δυνατόν να μεταβληθεί ή και νέοι προγνωστικοί παράγοντες να προστεθούν.[197-202] Στον καρκίνο του μαστού, για παράδειγμα, η θετικότητα των ορμονοϋποδοχέων αποτελεί θετικό προγνωστικό παράγοντα, αλλά έχει δειχθεί ότι είναι δυνατόν να αρνητικοποιηθεί στις μεταστατικές εντοπίσεις σε χρονικό διάστημα 3-5 ετών.[203-206]

Παρόμοιοι χρόνο-εξαρτώμενοι προγνωστικοί παράγοντες που έχουν προταθεί για τα ΣΜΜ σε μια μελέτη, είναι το μέγεθος και η διαφοροποίηση του όγκου, που διαπιστώθηκε ότι επιφέρουν μείωση της πιθανότητας για τοπική υποτροπή και μεταστατική νόσο κατά τη διάρκεια του χρόνου.[167]

1.7.11 ΑΝΟΣΟΪΣΤΟΧΗΜΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ

Η διήθηση των αγγείων, οι μεταστάσεις και η τοπική υποτροπή είναι χαρακτηριστικά επιθετικού φαινοτύπου του όγκου. Πολλοί ανοσοιστοχημικοί δείκτες, που εκφράζουν τον τρόπο ανάπτυξης του όγκου, έχουν μελετηθεί. Τρεις παράμετροι αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο της ογκογένεσης: ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός, η απόπτωση και η αγγειογένεση. Κάποια παραδείγματα των ανωτέρω παραμέτρων είναι: ο παράγοντας VIII, που εκφράζει την αγγειακή πυκνότητα, ο Ki-67, που είναι δείκτης κυτταρικού πολλαπλασιασμού και το p53, που σχετίζεται με την απόπτωση. Αυξημένη έκφραση του IGF1-R παρατηρήθηκε σε επιθηλιακά νεοπλάσματα με αυξημένο μεταστατικό δυναμικό,[207, 208] ενώ στα υψηλής διαφοροποίησης

σαρκώματα ο ίδιος δείκτης σχετίζεται με θετικό θεραπευτικό αποτέλεσμα.[209-212]

1.8 ΣΑΡΚΩΜΑΤΑ ΜΑΛΑΚΩΝ ΜΟΡΙΩΝ ΤΗΣ ΠΑΡΟΥΣΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

1.8.1 ΛΙΠΟΣΑΡΚΩΜΑ (ΛΠΣ)

Τα ΛΠΣ είναι ένας από τους πλέον κοινούς τύπους σαρκωμάτων μαλακών μορίων των ενηλίκων.[213-215] Πολλές αλλαγές έχουν γίνει τα τελευταία χρόνια, όσον αφορά στην ιστολογική σταδιοποίηση αυτού του τύπου των ΣΜΜ. Σήμερα, σύμφωνα με την Π.Ο.Υ., έχει γίνει αποδεκτό ότι τα ΛΠΣ διακρίνονται σε 5 ιστολογικούς υπότυπους: 1) καλώς διαφοροποιημένο, 2) αδιαφοροποίητο, 3) μυξοειδές/στρογγυλοκυτταρικό 4) πλειόμορφο και 5) μεικτού τύπου ΛΠΣ. Κάθε ιστολογικός υπότυπος ακολουθεί διαφορετική κλινική πορεία.[216-220]

Τα λιποσαρκώματα μπορεί να αναπτυχθούν σε οποιαδήποτε ανατομική θέση, και όσον αφορά στα ΛΠΣ των ακρών, πιο συχνά εντοπίζονται στο μηρό.[194, 215, 221-223]

Καλά διαφοροποιημένα ΛΠΣ

Τα καλά διαφοροποιημένα ΛΠΣ αποτελούν το 40-45% όλων των ΛΠΣ. Αυτοί οι όγκοι είναι πιο συχνοί κυρίως στη μέση ηλικία, ενώ είναι πολύ σπάνιοι στα παιδιά. Τα ποσοστά στους άντρες και στις γυναίκες είναι τα ίδια. Η πιο συχνή εντόπιση τους είναι οι εν τω βάθει ιστοί των άκρων, ειδικά ο μηρός, ακολουθούμενος από το οπισθοπεριτόναϊο και το μεσοθωράκιο. Σε άνδρες

νεαρής σχετικά ηλικίας μπορούν επίσης να αναπτυχθούν στο σπερματικό τόνο.^[224, 225] Πολύ συχνά εμφανίζονται ως εν τω βάθει καθηλωμένες, χωρίς πόνο μάζες, με ιδιαίτερα αυξημένο μέγεθος, όταν εμφανίζονται στο οπισθοπεριτόναϊο.^[214, 226, 227]

Για τα καλώς διαφοροποιημένα ΛΠΣ, η θεραπεία εκλογής είναι το χειρουργείο. Κύριος προγνωστικός παράγοντας είναι η ανατομική τους εντόπιση που ουσιαστικά σχετίζεται με την ριζικότητα της χειρουργικής εξαίρεσης. Έτσι, όγκοι που εντοπίζονται σε χειρουργικά προσπελάσιμες περιοχές δεν επανεμφανίζονται, όταν η χειρουργική εξαίρεση γίνει σε υγιή εγχειρητικά όρια. Όγκοι που εντοπίζονται σε περιοχές, όπως το οπισθοπεριτόναϊο, το μεσοθωράκιο, και ο σπερματικός τόνος-πόρος υποτροπιάζουν συχνά, και τις περισσότερες φορές προκαλούν το θάνατο του ασθενούς, ως συνέπεια των ανεξέλεγκτων τοπικών παρενεργειών ή των μεταστάσεων. Η επιβίωση μπορεί να φτάσει και το 80%, όταν ο όγκος εντοπίζεται στα άκρα, σε μελέτες ασθενών που παρακολούθησαν 10-20 χρόνια. Συνήθως η μέση επιβίωση είναι 6 με 11 χρόνια.^[226, 228, 229]

Αδιαφοροποίητα ΛΠΣ

Τα αδιαφοροποίητα ΛΠΣ αποτελούν περίπου το 10% όλων των ΛΠΣ. Ο κίνδυνος υποτροπής και μετάστασης για τα αδιαφοροποίητα εξαρτάται από το βάθος διήθησης και είναι αυξημένος για τους όγκους που βρίσκονται εν τω βάθει και είναι μικρότερος για τους όγκους που εντοπίζονται στα άκρα. Δεν παρατηρείται κάποια προτίμηση, όσον αφορά το φύλο. Το 90% εμφανίζεται de novo και το υπόλοιπο 10% ως υποτροπή.^[170, 214, 230, 231]

Το οπισθοπεριτόναϊο αποτελεί την πιο συχνή εντόπιση, σε σχέση με τα άκρα είναι 3:1. Άλλες συχνές εντοπίσεις είναι ο σπερματικός πόρος και ακόμη λιγότερο συχνά η κεφαλή και ο τράχηλος.[170, 232-234]

Αυτός ο υπότυπος λιποσαρκώματος είναι πτωχής πρόγνωσης: 40% των περιπτώσεων υποτροπιάζουν τοπικά και 15-20% των περιπτώσεων εκδηλώνουν μεταστάσεις στα 5 πρώτα χρόνια από την διάγνωση.[214, 233, 234] Ο πιο σημαντικός προγνωστικός παράγοντας είναι η ανατομική εντόπιση, με όγκους του οπισθοπεριτοναϊκού χώρου να έχουν τη χειρότερη κλινική συμπεριφορά.[233]

Έχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον το γεγονός ότι τα αδιαφοροποίητα ΛΠΣ, εκδηλώνουν λιγότερο επιθετική συμπεριφορά σε σχέση με τα πλειόμορφα σαρκώματα, αν και η βάση αυτής της διαφοράς δεν είναι γνωστή.[234, 235] Η απουσία περίπλοκων καρυοτυπικών αποκλίσεων, καθώς και η ακεραιότητα του p53 γονιδίου στις περισσότερες περιπτώσεις, μπορεί σχετικά να εξηγήσει τη διαφορά μεταξύ της μορφολογίας και του κλινικού αποτελέσματος.[236, 237]

Μυξοειδή/στρογγυλοκυτταρικά ΛΠΣ

Ο τύπος των μυξοειδών ΛΠΣ αποτελεί το 30% και των στρογγυλοκυτταρικών το 15% των ΛΠΣ.[238] Η ίδια χρωμοσωμική μετατόπιση (12;16)(q13;p11) υπάρχει και στις δυο κατηγορίες των μυξοειδών και των στρογγυλοκυτταρικών η οποία οδηγεί στο συντηκτό γονίδιο TLS/FUS-CHOP που σχετίζεται παθογενετικά με αυτούς τους υπότυπους ΛΜΣ.[239-241]

Τα ιδιαίτερα κλινικά χαρακτηριστικά τους είναι τα εξής: εμφανίζονται ως μεγάλη χωρίς πόνο μάζα που εντοπίζεται στους εν τω βάθει ιστούς των άκρων. Είναι νόσος των νέων ανθρώπων. Εμφανίζονται την 4^η με 5^η δεκαετία της ζωής και πολύ πιο σπάνια σε άτομα ηλικίας περίπου 20 ετών. Δεν υπάρχει προτίμηση σε φύλο. Τα ΜΛΠΣ συνήθως έχουν την ικανότητα να κάνουν τοπική υποτροπή και μόνο το 1/3 αναπτύσσει μεταστάσεις, αλλά αυτό εξαρτάται από την ιστολογική διαφοροποίηση. Σε σχέση με τα άλλα ΛΠΣ έχουν την τάση να μεθίστανται σε ασυνήθεις θέσεις μαλακών μορίων, όπως το οπισθοπερτοναίο, το αντίθετο άκρο, η μασχάλη ή να δίνουν οστικές μεταστάσεις πριν δώσουν πνευμονικές. Σε πολλές περιπτώσεις δίνουν σύγχρονη ή μετάχρονη νόσο. Αυτό το ασύνηθες κλινικό φαινόμενο αποτελεί ένα πρότυπο αιματογενών μεταστάσεων.[242, 243]

Αρνητικοί προγνωστικοί παράγοντες είναι η πτωχή διαφοροποίηση, η παρουσία νέκρωσης και η υπερέκφραση μη λειτουργικού TP53, που είναι προγνωστικοί παράγοντες δυσμενούς πρόγνωσης.[243, 244] Χαρακτηριστικό των δυο αυτών υπότυπων ΛΠΣ είναι η σχετικά υψηλή ευαισθησία τους στην ΑΚΘ και στη ΧΜΘ σε σχέση με άλλους τύπους ΣΜΜ.[245-247]

Πλειόμορφα ΛΠΣ

Τα πλειόμορφα λιποσαρκώματα αποτελούν μια ξεχωριστή ιστολογική κατηγορία. Αποτελούν περίπου το 5% των ΛΠΣ και 20% όλων των πλειόμορφων σαρκωμάτων. Η πλειονότητα των σαρκωμάτων αυτών εμφανίζεται σε ηλικία μεγαλύτερη των 50 ετών και με ισοδύναμη κατανομή όσων αφορά τα δυο φύλα. Συνήθως εντοπίζονται στα άνω και κάτω άκρα, ενώ το οπισθοπεριτόναϊο και ο κορμός είναι μη συχνές θέσεις εντόπισης. Πιο

σπάνιες θέσεις εμφάνισης είναι το μεσοθωράκιο, το κρανίο, η κοιλιακή κοιλότητα και ο κόγχος.[235, 248-250]

Κλινικά, οι περισσότεροι ασθενείς παραπονιούνται για μια μάζα που αυξάνει σχετικά γρήγορα σε μέγεθος, κατ'εξοχήν στα άκρα και τον κορμό, εν τω βάθει ή επιφανειακά. Η διάμετρος τους κατά την διάγνωση κυμαίνεται από 2 – 20 εκατοστόμετρα. Στην πλειονότητά τους είναι επιθετικά νεοπλάσματα με το 63% των ασθενών να επιβιώνουν στην πενταετία. Πολλοί ασθενείς πεθαίνουν σε μικρό χρονικό διάστημα και ο πνεύμονας είναι η πιο συνηθισμένη εντόπιση μεταστάσεων.[235] Παρόλο που δεν υπάρχει ένα μοναδικός κλινικός προγνωστικός παράγοντας, το μέγεθος και το βάθος εντόπισης, μαζί με τη νέκρωση αποτελούν κακούς προγνωστικούς δείκτες.[244]

Μεικτού τύπου ΛΠΣ.

Πρόκειται για ΛΣΜ που έχουν χαρακτηριστικά από όλους τους προαναφερθέντες υπότυπους. Είναι πολύ σπάνιοι όγκοι και εμφανίζονται σε πολύ ηλικιωμένους ασθενείς. Συνήθως είναι οπισθοπεριτοναϊκοί και κοιλιακοί όγκοι. Πιο σπάνια εντοπίζονται στο μεσοθωράκιο και στα άκρα.[6]

1.8.2 ΛΕΙΟΜΥΟΣΑΡΚΩΜΑ (ΛΜΣ)

Τα ΛΜΣ είναι νεοπλάσματα, τα οποία εμφανίζονται κυρίως στη μέση ηλικία ή και σε πιο ηλικιωμένους ανθρώπους, παρόλο που μπορεί να αναπτυχθούν και σε νεότερους ενήλικες και σπάνια σε παιδιά.[251-254]

Ποικίλες γενετικές αλλαγές έχουν παρατηρηθεί στα ΛΜΣ, που περιλαμβάνουν μεταλλάξεις στο *p53* και υπερέκφραση του συμπλέγματος κινάσης- κυκλίνης του αναστολέα 2A (γνωστό ως *p16*), η απώλεια της γάμμα μυϊκής ισοακτίνης και συχνά ανευπλοΐδια.[159, 255, 256] Τα ΛΜΣ αποτελούν ένα σημαντικό ποσοστό των οπισθοπεριτοναϊκών σαρκωμάτων, συμπεριλαμβανομένων και των πνευλικών σαρκωμάτων και είναι ο τύπος σαρκώματος, ο οποίος εμφανίζεται στα μεγάλα αγγεία.[254, 257, 258] Τα ΛΜΣ αποτελούν περίπου το 10-15% των σαρκωμάτων των άκρων.[253] Ενδομυϊκές και υποδόριες εντοπίσεις απαντώνται σε ίσες αναλογίες. Σε αντίθεση με τα εν των βάθει ΛΜΣ, τα υποδόρια ΛΜΣ συνήθως ακολουθούν πιο αθώο πρότυπο ανάπτυξης με χαμηλό κίνδυνο μεταστάσεων.[253]

Παρόλο που τα ΛΜΣ μπορεί να εντοπίζονται οπουδήποτε στο σώμα, τα ΛΜΣ της μήτρας αποτελούν μια ξεχωριστή οντότητα, με ξεχωριστό φαινότυπο. Κάποιες αναφορές λένε ότι υπάρχουν διαφορές στην έκφραση γονιδίων μεταξύ των μητρικών και των εξωμητρικών σαρκωμάτων.[254]

Κλινική εικόνα Λειομυοσαρκωμάτων

Τα λειομυοσαρκώματα (ΛΜΣ) γενικά εμφανίζονται με τη μορφή μάζας, ενώ οι οπισθοπεριτοναϊκές εντοπίσεις μπορεί να εκδηλωθούν με πόνο.[258] Τα συμπτώματα των ΛΜΣ της κοίλης φλέβας εξαρτώνται από το σημείο εντόπιση προσβολής και πολλές φορές προκαλούν ηπατομεγαλία, ασκίτη και ίκτερο, απόφραξη νεφρικών αρτηριών και οίδημα κάτω άκρου.[259] Στις απεικονιστικές εξετάσεις τα ΛΜΣ απεικονίζονται ως μια μη ειδική μάζα, αλλά συνήθως είναι εύκολο να διακριθούν οι υγιείς δομές.[260, 261]

Προγνωστικοί παράγοντες

Τα ΛΜΣ είναι εύκολο να κάνουν τόσο τοπική υποτροπή, όσο και απομακρυσμένες μεταστάσεις. Οι μεταστάσεις σε επιχώριους λεμφαδένες είναι σπάνιες. Οι πιο σημαντικοί κλινικοπαθολογικοί προγνωστικοί παράγοντες είναι η εντόπιση του όγκου και το μέγεθος. Τα ΛΜΣ του οπισθοπεριτοναίου έχουν στην πλειονότητα τους μεγάλο μέγεθος κατά την διάγνωση, συνήθως πάνω από 10 εκ. Τις περισσότερες φορές η χειρουργική εξαίρεση γίνεται σε θετικά χειρουργικά όρια, γεγονός που προκαλεί την τοπική υποτροπή. Τα περιφερικά ΛΜΣ είναι γενικά μικρότερα, με μικρότερο ποσοστό τοπικών υποτροπών και καλύτερη πρόγνωση. Η ιστολογική διαφοροποίηση καθώς και η διήθηση αγγείων είναι αξιόπιστος προγνωστικός παράγοντας.[262-264] Σε γονιδιακό επίπεδο η υπερμεθυλίωση του RASSF1A έχει αναγνωρισθεί ως δείκτης κακής πρόγνωσης.[265] Σε πρόσφατη ανάλυση 225 ασθενών με μη-σπλαχνικά ΛΜΣ επιβεβαιώθηκε η σημασία της διαφοροποίηση του όγκου, του μεγέθους και της εντόπισης των ΛΜΣ.[253]

1.8.3 ΡΑΒΔΟΜΥΟΣΑΡΚΩΜΑ (ΡΜΣ)

Τα ΡΜΣ είναι οι πιο συχνοί παιδιατρικοί όγκοι και είναι ασυνήθεις στους ενήλικες.[266] Αποτελούν μια ομάδα ΣΜΜ, στα οποία η θεραπεία είναι πιο δραστική από κάθε άλλο τύπο των ΣΜΜ. Θεραπευτική αντιμετώπιση με συνδυασμό χειρουργείου, ΧΜΘ και ΑΚΘ μπορεί να προσφέρει ίαση στο 70% των ασθενών.[267-270]

Τα ΡΜΣ προέρχονται από τα πρόδρομα κύτταρα των σκελετικών μυών.[271-273] Περισσότερά από το 99% των ΡΜΣ εκφράζουν την

πολυκλωνική δεσμίνη, περισσότερα από το 90% εκφράζουν την ειδική ακτίνη των μυών και μυογενίνη και περισσότερα από το 75% έχουν θετική μυοσφαιρίνη.[274]

Τα ΡΜΣ μπορεί να διακριθούν στις ακόλουθες κατηγορίες εμβρυϊκά (58%), φατνιακά (31%), βοτρυοειδή, πλειόμορφα και αναπλαστικά.[275] Τα περισσότερα παιδιά με ΡΜΣ παρουσιάζονται με μια ανώδυνη μάζα. Οι περισσότεροι ασθενείς (75%) έχουν εντοπισμένη νόσο τη στιγμή της διάγνωσης.[276, 277] Η νόσος πολύ συχνά δίνει μεταστάσεις στα οστά και στους πνεύμονες. Παρόλο που τα ΡΜΣ μπορεί να εντοπιστούν οπουδήποτε, οι πιο συχνές εντοπίσεις είναι η κεφαλή και ο τράχηλος (35-40%), το ουροποιογεννητικό σύστημα (25%) και τα άκρα (20%). [278-280]

1.9 ΕΞΕΤΑΖΟΜΕΝΑ ΜΟΡΙΑ

1.9.1 ΜΟΡΙΑ ΠΡΟΣΚΟΛΛΗΣΗΣ ΚΑΙ ΤΟΠΟΪΣΟΜΕΡΑΣΗ IIα

Σκοπός αυτής της πειραματικής μελέτης είναι η αξιολόγηση της έκφρασης των μορίων προσκόλλησης (E-καντχερίνης και β-κατενίνης) και της τοποϊσομεράσης IIα στα σαρκώματα μαλακών μορίων (ΣΜΜ). Οι συγκεκριμένοι μοριακοί δείκτες θα μπορούσαν να αναδειχθούν σε χρήσιμα εργαλεία στην αντιμετώπιση ΣΜΜ και συγκεκριμένα σε τρεις υπότυπους των ΣΜΜ, στα ΛΠΣ, τα ΛΜΣ και τα ΡΜΣ.

Κατά τη διάρκεια της τελευταίας δεκαετίας, παρουσιάστηκε πληθώρα επιστημονικών πληροφοριών πάνω στο θέμα των μορίων προσκόλλησης (adhesion molecules) και των πιθανών ρόλων τους στους καρκίνους. Τα μόρια προσκόλλησης είναι γνωστό ότι συμμετέχουν σε διαδικασίες της φυσιολογικής ανάπτυξης των κυττάρων, της εξαγγείωσης των λευκών αιμοσφαιρίων, της πήξης του αίματος, της επούλωσης των τραυμάτων, της φλεγμονής, ενώ ανώμαλη λειτουργία τους έχει παθογενετικά συσχετισθεί με ποικίλα νοσήματα και τον καρκίνο.[281, 282] Στους πολυκύτταρους οργανισμούς, η δημιουργία δεσμών προσκόλλησης μεταξύ των κυττάρων είναι βασική διαδικασία, η οποία διαδραματίζει πρωτεύοντα ρόλο, τόσο κατά την αρχική φάση της εγκατάστασης και συγκρότησης των ιστών, όσον και μετέπειτα στη διατήρηση της αρχιτεκτονικής και την ανάπτυξη τους. Η φυσιολογική λειτουργία όλων των ιστών του οργανισμού ελέγχεται από ένα σύνολο αντιδράσεων που συμβαίνουν είτε μεταξύ των κυττάρων: προσκόλληση κυττάρου με κύτταρο (cell-cell adhesion molecules, CAMs), είτε μεταξύ των κυττάρων και του μεσοκυττάρου περιβάλλοντός τους:

προσκόλληση κυττάρου με την εξωκυττάρια θεμέλια ουσία (SAMs, substrate adhesion molecules).[283-289]

Αρχικά, 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 μακριά από την πρωτοπαθή εστία". Πενήντα και πλέον χρόνια μετά την πρώτη αυτή θεωρητική διατύπωση, τα αποτελέσματα συνεχών και εντατικών ερευνών στήριξαν, αλλά και συμπλήρωσαν την αρχική θεωρία του Coman.[290-293]

Ο πρώτος υπαινιγμός ότι τα μόρια προσκόλλησης υφίστανται, έγινε από τον Zeidman το 1947[294], ενώ αργότερα ο Moscona παρατήρησε ότι σε πειράματα σε υπό ανάπτυξη έμβρυα όρνιθας, κύτταρα από διαλυόμενους ιστούς είχαν την ικανότητα να ανασυναρμολογηθούν και να σχηματίσουν την αρχική τους κυτταρική δομή. Υπαινίχθηκε ότι η ικανότητα των κυττάρων αυτών να συναθροίζονται, οφειλόταν στην παρουσία μορίων προσκόλλησης, που εντοπιζόνταν στην κυτταρική μεμβράνη. Από την πρωτοποριακή μελέτη του Moscona στη δεκαετία 1950, σημαντικά βήματα έχουν γίνει στην ταυτοποίηση, περιγραφή και κατηγοριοποίηση διαφόρων ξεχωριστών συστημάτων κυτταρικής προσκόλλησης.[295-298]

Η διαδικασία της κυτταρικής προσκόλλησης και τα υπεύθυνα γι' αυτήν μόρια προσκόλλησης προσελκύουν με συνεχώς αυξανόμενους ρυθμούς το ενδιαφέρον και την προσοχή πολλών ερευνητών. Η δυνατότητα, αφενός μεν παραγωγής μονοκλωνικών αντισωμάτων (moAb) που κατευθύνονται επιλεκτικά σε συγκεκριμένα μόρια προσκόλλησης και αφετέρου η δημιουργία προκαθορισμένων γενετικών παραλλαγών και παρεμβάσεων στη γενετική

δομή των κυττάρων, επέτρεψαν στις ημέρες μας την πλήρη μελέτη των πρωτεϊνών προσκόλλησης. Ποσοτικές και ποιοτικές μεταβολές στην παραγωγή ουσιών-μορίων που λειτουργούν ως υποδοχείς προσκόλλησης, καθώς επίσης και τροποποιήσεις της λειτουργίας τους, έχουν προσδιοριστεί σήμερα στην πλειονότητα των όγκων του ανθρώπου με τη χρήση πειραματικών συστημάτων *in vitro* και με ανοσοεντοπίζουσες τεχνικές *in vivo*. [299]

Κυτταρική αλληλοπροσκόλληση συμβαίνει, όταν ένας υποδοχέας προσκόλλησης της κυτταρικής μεμβράνης ενός κυττάρου, αλληλεπιδρά με κάποιο μόριο του γειτονικού κυττάρου ή της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας, μέσω της πρόσδεσης ενός άλλου μορίου γειτονικού κυττάρου και όταν ο προσδεμένος αυτός υποδοχέας αλληλεπιδρά με τον κυτταροσκελετό του ίδιου κυττάρου. Η αναστρεψιμότητα της διαδικασίας αυτής, η οποία μπορεί να ταλαντεύεται μέσω κύκλων προσκόλλησης και απόσπασης, δίνει τη δυνατότητα στα κύτταρα να μετακινούνται το ένα σε σχέση με το άλλο ή σε σχέση με την εξωκυττάρια θεμέλια ουσία. Η όλη διαδικασία ελέγχεται από την έκφραση και τη λειτουργία των υποδοχέων προσκόλλησης και από τη σύνδεση με τους αντίστοιχους προσδέτες. Έτσι, η κυτταρική προσκόλληση αποτελεί μείζον θέμα στις φυσιολογικές βιολογικές διαδικασίες που σχετίζονται με τις αλληλεπιδράσεις κυττάρου με κύτταρο και κυττάρου με συστατικά της θεμελίου ουσίας. Παραδείγματα αποτελούν η γονιμοποίηση, η εμβρυογένεση, η μορφογένεση, η ιστική δομή και η αναγέννηση, η αιμόσταση, η ανοσολογική καθώς και η φλεγμονώδης αντίδραση. [300-302]

Είναι πλέον προφανές, ότι βασικές παράμετροι της κακοήθειας, όπως ο ανεξέλεγκτος πολλαπλασιασμός, η αποδιοργάνωση της κυτταρικής και της

μορφολογικής διαφοροποίησης, η διήθηση και ο αποικισμός των καρκινικών κυττάρων σε απομακρυσμένα όργανα, μπορεί να ερμηνευτούν –τουλάχιστον μερικώς– με βάση τις παρατηρούμενες αλλαγές στις προσκολλητικές ιδιότητες των νεοπλασματικών κυττάρων και των κυττάρων των ιστών εκείνων που τα υποδέχονται. Ακόμη διερευνάται ο ρόλος τους στη διαδικασία της μεταβίβασης ενδοκυτταρικών μηνυμάτων, κατά τη διήθηση και την καρκινική μετάσταση.[303-309]

Η κυτταρική προσκόλληση έχει διττή μορφογενετική και διαβιβαστική λειτουργία που εξηγεί τον ποικιλότροπο αντίκτυπο της, τόσο στη φυσιολογική βιολογία, όσο και στην παθολογία. Αποτελέσματα μελετών σχετικών με το μεταστατικό δυναμικό, έχουν δείξει ότι η κυτταρική προσκόλληση παίζει σημαντικό ρόλο στα διάφορα στάδια της μεταστατικής διαδικασίας και ότι η απορρύθμιση των προσκολλητικών μηχανισμών συμβάλλει στο σχηματισμό της μετάστασης. Με αυτό τον τρόπο τα καρκινικά κύτταρα μπορούν να διηθήσουν γειτονικούς ιστούς και να διασπαρθούν σε απομακρυσμένα όργανα.[310]

Από τη μια πλευρά, συγκεκριμένες προσκολλητικές αλληλεπιδράσεις μπορεί να ελαττώσουν τη μεταστατική διαδικασία. Για παράδειγμα, μόρια προσκόλλησης που επάγουν ομοτυπικές κυτταρικές προσκολλήσεις καρκινικών κυττάρων σε μια πρωτοπαθή θέση, πιθανώς να ελαττώνουν το μεταστατικό δυναμικό της πρωτοπαθούς εστίας. Υπό αυτή την έννοια, ρύθμιση προς τα κάτω των συγκεκριμένων μορίων προσκόλλησης, έχει αποδειχθεί ότι σχετίζεται με μεγαλύτερη τάση των καρκινικών κυττάρων να αποσπώνται από την πρωτοπαθή θέση και να διασπείρονται. Από την άλλη πλευρά, ρύθμιση προς τα πάνω άλλων μορίων προσκόλλησης σχετίζεται με

μεγαλύτερη τάση καρκινικών κυττάρων για μετάσταση. Σε κάποια πειράματα έχει φανεί προσκολλητική προτίμηση μεταστατικών καρκινικών κυττάρων σε αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα συγκεκριμένων οργάνων και μερικώς εξηγείται από την οργανο-ειδική έκφραση μερικών μορίων προσκόλλησης.[311, 312]

Σήμερα, η καλύτερη κατανόηση του ρόλου των μορίων προσκόλλησης στις διάφορες διαδικασίες, έχει οδηγήσει σε προτάσεις για τη χρήση τους, είτε ως διαγνωστικούς ή προγνωστικούς δείκτες, είτε ως δυναμικούς στόχους για θεραπευτική παρέμβαση. Το καλύτερο παράδειγμα αποτελεί ο καρκίνος.[305, 313-315]

Επιπρόσθετα, φαίνεται ότι τα μόρια προσκόλλησης έχουν σημαίνοντα μορφογενή ρόλο στην ικανότητα του οργανισμού να αντιστέκεται στην καρκινική διήθηση και μετάσταση.[316] Η κυτταρική προσκόλληση επιτρέπει την τοποθέτηση των κυττάρων σε ένα συγκεκριμένο τόπο μέσα στους ιστούς ή στο σώμα. Επιπλέον, πολλά σηματοδοτικά μόρια (signaling molecules) βρίσκονται αγκυροβολημένα σε τόπους προσκόλλησης και από την ενεργοποίησή τους προκύπτει η δημιουργία μηνυμάτων που αλληλεπιδρούν με νέα σηματοδοτικά κυτταρικά μονοπάτια (cell signaling pathways). Μελέτες, επίσης, έχουν δείξει ότι η προσκόλληση ρυθμίζει ποικιλία κυτταρικών λειτουργιών, όπως τη διαφοροποίηση, την αύξηση, τη γονιδιακή έκφραση, τη μετανάστευση και την απόπτωση.[317-319]

Είναι άλλωστε γνωστό, ότι σε πολλά είδη καρκίνου, παρατηρείται μια αντίστροφη συσχέτιση, μεταξύ της δυνατότητας ανάπτυξης ενός όγκου και της μορφολογικής διαφοροποίησής του. Όσο πιο αδιαφοροποίητος είναι ο όγκος, τόσο ταχύτερη είναι η εξέλιξη και η διασπορά και χειρότερη η πρόγνωση. Η νεοπλασματική εξαλλαγή είναι το αποτέλεσμα της απώλειας των

φυσιολογικών μηχανισμών ελέγχου των διαδικασιών της αύξησης και της διαφοροποίησης των κυττάρων. Υποστηρίζεται ότι για να αποσπαστούν καρκινικά κύτταρα από την πρωτοπαθή εστία και να μεταναστεύσουν σε άλλο όργανο, πρέπει να αλλάξουν οι δυνάμεις που τα συγκρατούν σε συνάφεια με το ενδοθήλιο ή με το λεμφοφόρο/αιμοφόρο αγγείο. Αποκτούν έτσι έναν περισσότερο ευκίνητο και διηθητικό φαινότυπο. Όμως, για να προσκολληθεί το καρκινικό κύτταρο σε κάποια δευτεροπαθή εστία απαιτούνται επιπλέον και αλλαγές της συμπεριφοράς των ιστών που υποδέχονται τα κύτταρα αυτά. Γίνονται, τελικά, αλλαγές στην παραγωγή υποδοχέων-μορίων προσκόλλησης τόσο στο κύτταρο που διηθεί, όσο και στον ιστό που διηθείται.[305, 308, 312, 319, 320]

1.9.2 ΚΑΝΤΧΕΡΙΝΕΣ

Οι καντχερίνες (cadherins) είναι μια πολυποίκιλη οικογένεια διαμεμβρανικών γλυκοπρωτεϊνών που συντίθενται αρχικά ως πρόδρομα πολυπεπτίδια στο εσωτερικό του κυττάρου. Αποτελούνται από ένα εξωκυττάριο αμινικό άκρο (-NH₃) που συνδέεται με ιόντα ασβεστίου, ένα μονήρες διαμεμβρανικό τμήμα και ένα ενδοκυττάριο καρβοξυλικό άκρο (-COOH) που συνδέεται με τον κυτταροσκελετό, το σύμπλεγμα των κατενινών και το ενδοκυττάριο σύστημα μεταφοράς μηνυμάτων. Το λειτουργικό άκρο της καντχερίνης είναι αυτό που διαθέτει την καρβοξυλική ομάδα (-COOH). Όλες οι καντχερίνες φαίνεται ότι προέρχονται από το ίδιο πρόδρομο μόριο (**Εικόνα 1**).[321-326]

Δρουν μόνο παρουσία ιόντων ασβεστίου, ενώ η απουσία των ιόντων αυτών από τον εξωκυττάριο χώρο οδηγεί σε ταχεία αποικοδόμηση τους που

πραγματοποιείται με τη δράση ειδικών κυτταροπλασματικών πρωτεασών.[326] Παριστούν τους κύριους μεσολαβητές της κυτταρο-κυτταρικής προσκόλλησης, που πραγματοποιείται με μια σειρά ομοτυπικών αντιδράσεων, εξαρτώμενων πλήρως από την παρουσία ιόντων ασβεστίου. Οι ομοτυπικές συνδέσεις πραγματοποιούνται ως εξής: ένα μόριο καντχερίνης ενός κυττάρου, συνδέεται με ένα άλλο μόριο καντχερίνης του ίδιου τύπου, σ' ένα παραπλήσιο κύτταρο.[316, 317, 327] Παρουσιάζουν επίσης και άλλη μια ασθενέστερη έλξη, για σύνδεση με μέλη διαφορετικής υποκατηγορίας, αλλά της ίδιας υπεροικογένειας, διαδικασία γνωστή ως ετεροτυπική σύνδεση.[328]

Μέχρι σήμερα, έχουν ανακαλυφθεί πάνω από τριάντα μέλη αυτής της υπεροικογένειας, όλα με παρόμοιο μοριακό βάρος και κοινή βασική δομή. Τα πιο σημαντικά από αυτά τα μόρια είναι οι λεγόμενες κλασσικές καντχερίνες. Σε αυτές ανήκει η επιθηλιακή E-καντχερίνη (Epithelial cadherin) που επίσης αναφέρεται και ως LCAM, uveomogulin, Arc-1 και cell-CAM 120/80, η N-καντχερίνη (Neural cadherin) που εντοπίζεται στους νευρικούς και μυϊκούς ιστούς του ανθρώπου, η πλακουντιακή P-καντχερίνη (Placental cadherin), η αμφιβληστροειδική-οφθαλμική R-καντχερίνη (Retinal cadherin) καθώς και η αγγειοενδοθηλιακή VE-καντχερίνη (Vascular endothelial cadherin).[329-331] Οι E-, N- και P-καντχερίνες είναι αυτές που εκφράζονται ευρύτερα από την υπεροικογένεια των μορίων αυτών. Η E-καντχερίνη είναι αυτή που έχει μελετηθεί περισσότερο σε φυσιολογικές βιολογικές λειτουργίες, αλλά και σε ότι αφορά στο ρόλο της στην καρκινική διήθηση. Οι τρεις κύριοι τύποι καντχερινών σχετίζονται με το κυτταροσκελετό της ακτίνης (καντχερίνη N, P, R, και E), τα δεσμοσώματα (δεσμογλείνες και δεσμοκολλίνες) ή τη δομή της πρωτοκαντχερίνης.[325, 332]

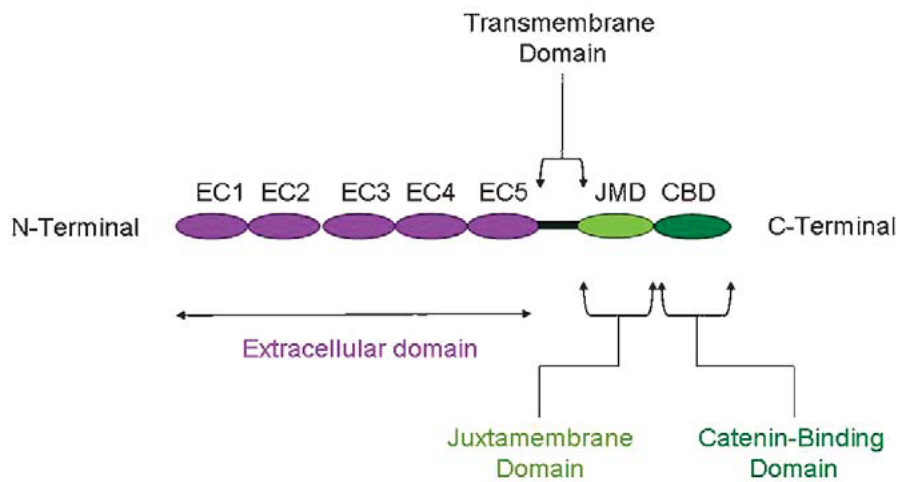
Οι πρωτοκαντχερίνες αποτελούν ιδιαίτερη υποκατηγορία των καντχερινών που εκφράζονται στο κεντρικό νευρικό σύστημα και φαίνεται ότι παίζουν σημαντικό ρόλο στην προσκόλληση των νευρώνων, στις μεταξύ τους συνάψεις. Κάθε μέλος των καντχερινών έχει βρεθεί ότι ρυθμίζει την κυτταρική προσκόλληση συγκεκριμένου τύπου κυττάρων, λειτουργία που παίζει θεμελιώδη ρόλο στην οργάνωση του πολυκύτταρου οργανισμού.[333-335] Επιπλέον, η λειτουργία των καντχερινών ρυθμίζεται άμεσα από τη σύνδεσή τους με μια σειρά ενδοκυττάρων πρωτεϊνών που αποκαλούνται κατενίνες (catenins) και συμμετέχουν στον κυτταροσκελετό.[321, 336-339]

E-Καντχερίνη

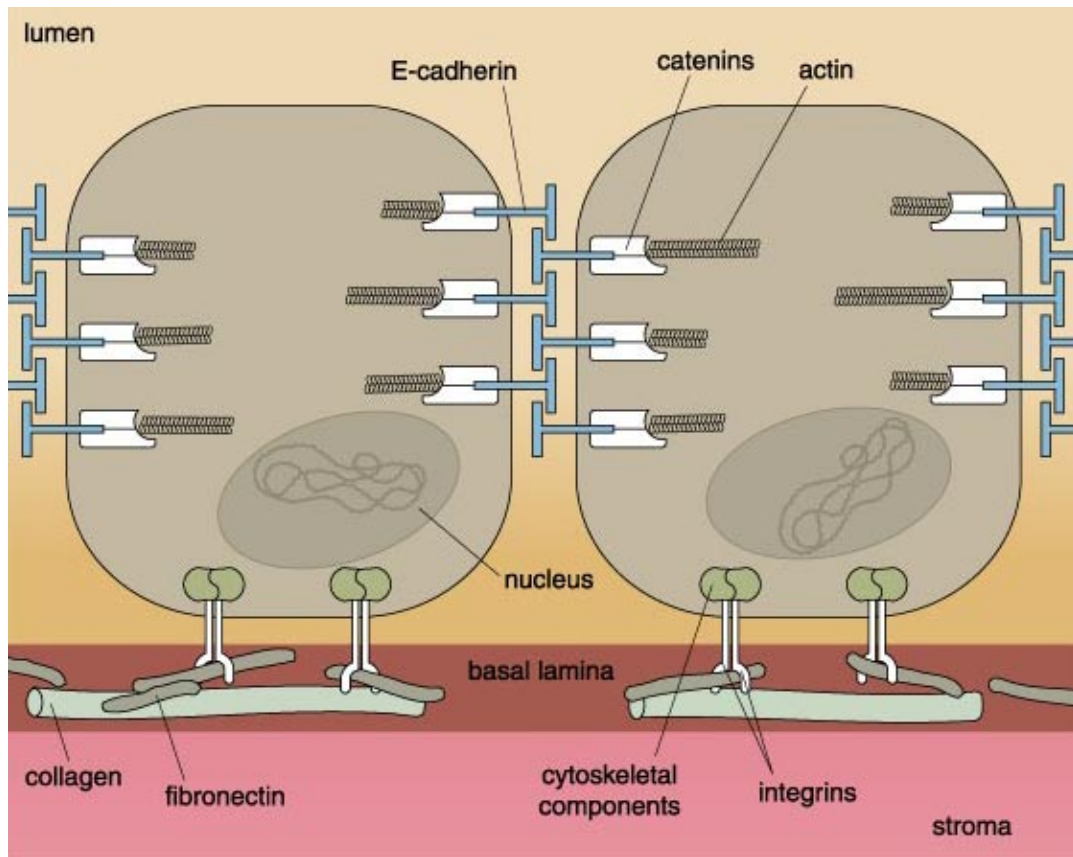
Η E-καντχερίνη ανήκει σε μια οικογένεια γονιδίων που κωδικοποιούν μόρια κυτταρικής προσκόλλησης εξαρτώμενα από το ασβέστιο. Το γονίδιο της E-καντχερίνης που εκφράζεται από τα επιθηλιακά κύτταρα εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 16q23 και αποτελείται από 16 εξόνια. Κωδικοποιεί μια διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη που ανευρίσκεται ως ομοδιμερές και παίζει σημαντικό ρόλο στη δημιουργία και διατήρηση των ζωνών πρόσφυσης μεταξύ των επιθηλιακών κυττάρων.[288, 340]

Παράγεται ως πρόδρομο πολυπεπτίδιο μοριακού βάρους 135 kDa από όλα τα επιθηλιακά κύτταρα του οργανισμού. Από το πρόδρομο αυτό πολυπεπτίδιο με εκτεταμένη καρβοξυλίωση, σχηματίζεται στο ενδοπλασματικό δίκτυο το ώριμο πεπτίδιο, το οποίο στη συνέχεια μεταναστεύει στην κυτταρική μεμβράνη.[323] Εκεί καταλαμβάνει διαμεμβρανική θέση, παρουσιάζοντας ένα εξωκυτταρικό αμινοτελικό άκρο, το οποίο συνδέεται με τα ιόντα του ασβεστίου στον εξωκυττάριο χώρο και ένα καρβοξυλικό άκρο, το οποίο συνδέεται με τις

κυτταροπλασματικές πρωτεΐνες που ονομάζονται κατενίνες (α , β και γ κατενίνη) (Εικόνα 2).[288, 340, 341]



Εικόνα 1. Σχηματική αναπαράσταση E-καντχερίνης. Αναδεικνύονται οι διαφορετικές περιοχές του μορίου.



Εικόνα 2. Κύτταρο-κυτταρική προσκόλληση με τη διαμεσολάβηση E-καντχερίνης.

Η E-καντχερίνη προκαλεί πόλωση της κυτταρικής επιφάνειας, επιφέροντας επανακατανομές σε ένζυμα της μεμβράνης, όπως στις ATPάσες Na^+/K^+ ή σε στοιχεία του σκελετού της μεμβράνης, όπως η φοντρίνη (fodrin).[342-344]

Η E- καντχερίνη που εκφράζεται από τα επιθηλιακά κύτταρα, θεωρείται ένα ογκοκατασταλτικό γονίδιο και μορφογενετικός παράγοντας των επιθηλιακών κυττάρων. Το σύστημα προσκόλλησης των καντχερινών για τη

σύνδεση των κυττάρων δρα ως ένα σύστημα καταστολής της διήθησης των καρκινικών κυττάρων αφού η άμεση σύνδεση– προσκόλληση κυττάρου με κύτταρο, είναι σήμερα γνωστό ότι παίζει ένα σημαντικό ρόλο τόσο στη μορφογένεση των καρκινικών κυττάρων, όσο και στην καταστολή της διήθησης τους.[321, 345-347]

Η μειωμένη έκφρασή της σχετίζεται με ένα από τα πιο σημαντικά γεγονότα, όσον αφορά τη δυσλειτουργία της προσκόλλησης των κυττάρων, επιταχύνοντας την καρκινική διήθηση και αυξάνοντας τη μεταστατική δραστηριότητα. Η απουσία έκφρασης της E- καντχερίνης σχετίζεται με παθολογικές παραμέτρους, όπως η χαμηλή διαφοροποίηση, το διηθητικό πρότυπο ανάπτυξης, οι λεμφαδενικές μεταστάσεις και η μειωμένη επιβίωση των ασθενών.[346, 348-352]

Στον καρκίνο, μεταβολές παρουσιάζονται κυρίως στην E-καντχερίνη, η οποία δημιουργεί γέφυρες μεταξύ των κυττάρων. Αυτές παίζουν σημαντικό ρόλο στη μετάδοση αντιαυξητικών και άλλων ερεθισμάτων, μέσω επαφών με τη β-κατενίνη και του ενδοκυτταρικού καταρράκτη μεταγωγής σήματος.[353, 354]

Η απώλεια της λειτουργικότητας της E-καντχερίνης στον καρκίνο περιλαμβάνει μηχανισμούς μεταλλάξεως των γονιδίων της E-καντχερίνης ή β-κατενίνης, καθώς και μεταγραφική καταστολή ή/και πρωτεόλυση του εξωκυττάρου τμήματος του μορίου.[355, 356] Έτσι, η καταστολή της δράσης επιτυγχάνεται μέσω απώλειας της λειτουργικότητας του εκφραζόμενου μορίου της καντχερίνης.[350, 357-360]

Σε πειραματικά πρότυπα καρκινογένεσης, η υπερέκφραση της E-καντχερίνης παρεμποδίζει το διηθητικό και μεταστατικό δυναμικό, ενώ η

εξάλειψη της πρωτεΐνης το επαυξάνει. Η απώλεια της E-καντχερίνης αποτελεί χαρακτηριστικό των διηθητικών κυττάρων και αυτός ο διηθητικός καρκινικός φαινότυπος μπορεί να ανασταλεί μέσω διαμόλυνσης (transfection) των διηθητικών κυττάρων με E-καντχερίνη.[361]

Αντίθετα διαμόλυνση με E-καντχερίνη antisense RNA, αυξάνει το διηθητικό δυναμικό των κυττάρων, ενώ μερικές καρκινικές κυτταρικές σειρές αποκτούν διηθητική ικανότητα στη θεραπεία με αντισώματα κατά της E-καντχερίνης.[362]

Έχει ακόμη παρατηρηθεί, ότι μεταστατικά καρκινικά κύτταρα συχνά μπορεί να παρουσιάζουν φυσιολογικά επίπεδα έκφρασης E-καντχερίνης, ενώ σε άλλα από αυτά απουσιάζει η προσκολλητική λειτουργία του συστήματος E-καντχερίνης, λόγω βλαβών των κατενινών που φυσιολογικά ρυθμίζουν τη λειτουργία των καντχερινών.[363]

Η συσχέτιση μεταξύ επιπέδων της έκφρασης της E-καντχερίνης και του μεταστατικού δυναμικού των καρκινικών κυττάρων, συνάδει με τη δυνητική αντι-διηθητική λειτουργία της E-καντχερίνης. Κατά παρόμοιο τρόπο, απώλεια της E-καντχερίνης έχει συσχετιστεί με κακή πρόγνωση σε ασθενείς με διάφορες κακοήθειες.[360, 364, 365]

Ένα σύνολο δημοσιεύσεων, από το 1993 και εντεύθεν, απέδειξε ότι η χαμηλή έκφραση της E-καντχερίνης είναι ένα γενικό φαινόμενο που παρατηρείται σε μια ποικιλία όγκων του ανθρώπου. Μείωση της E-καντχερίνης έχει συσχετιστεί με το στάδιο του όγκου και πτωχή πρόγνωση στα περισσότερα καρκινώματα που έχουν μελετηθεί, όπως είναι τα νεοπλασμάτα της πεπτικής οδού (παχέος εντέρου, του στομάχου και του

οισοφάγου) και οι καρκίνοι μαστού, προστάτη, πνεύμονα, κεφαλής/τραχήλου και τραχήλου μήτρας.[350, 364, 366-371]

Η απώλεια της E-καντχερίνης αποτελεί καθοριστικό γεγονός στη διεργασία της επιθήλιο-μεσεγχυματικής μετατροπής, η οποία παίζει σημαντικό ρόλο στη διήθηση και στη μετάσταση των καρκινικών κυττάρων. Κατά τη διάρκεια της επιθήλιο-μεσεγχυματικής μετατροπής μειώνεται η έκφραση γονιδίων, όπως της E-καντχερίνης και αυξάνεται η έκφραση μεσεγχυματικών γονιδίων.[372, 373]

Όσον αφορά στις μελέτες στα ΣΜΜ σχετικές με την έκφραση της E-καντχερίνης, έδειξαν ότι μειωμένα επίπεδα ή απουσία της E-καντχερίνης σχετίζεται με πτωχό αποτέλεσμα, όσον αφορά την πρόγνωση.[374, 375] Σε ΣΜΜ με επιθηλιοειδή χαρακτηριστικά, όπως για παράδειγμα τα ορογονιακά (synovial) σαρκώματα, έχει δειχθεί ότι η E-καντχερίνη παίζει σημαντικό ρόλο στη συγκρότηση-σύνθεση της αρχιτεκτονικής τους. Επίσης, έχει αναφερθεί ότι η ανοσοέκφραση της E-καντχερίνης είναι δυνατό να καταδεικνύει την ανάπτυξη σαρκωμάτων με επιθηλιοειδούς κυτταρικούς πληθυσμούς, άσχετα με τον ιστολογικό τους φαινότυπο.[376, 377] Επιπλέον, σε ομάδα συνοβιακών σαρκωμάτων που είχαν άσχημη πρόγνωση, η έκφραση της E-καντχερίνης ήταν αρνητική.[378] Ο Yoo και οι συνεργάτες, αναφέρουν αρνητική έκφραση της E-καντχερίνης σε δέκα περιπτώσεις ΛΜΣ, αλλά σε δυο από αυτά η E-καντχερίνη βρέθηκε να εκφράζεται σε θέσεις προσκόλλησης μεταξύ των κυττάρων.[375]

Όσον αφορά στα ΡΜΣ σε μια μελέτη μόνο 1 από τα 12 είχαν θετική έκφραση E-καντχερίνης.[377] Ο Charrasse και συνεργάτες, έδειξε ότι υπήρχε

μειωμένη έκφραση όλης της οικογένειας των καντχερινών σε κυτταρικές σειρές ΡΜΣ σε σύγκριση με τα κύτταρα μάρτυρες-ελέγχου.[379]

Είναι εμφανές ότι σε σύγκριση με τα καρκινώματα: καρκίνους επιθηλιακών κυττάρων, η έρευνα της έκφρασης της Ε-καντχερίνης στα ΣΜΜ είναι πολύ περιορισμένη. Τα ΣΜΜ παρουσιάζουν σημαντική ετερογένεια ιστολογικών οντοτήτων όπως μυξοειδή, επιθηλιοειδή και πλειόμορφα πρότυπα και μερικά μεικτά πρότυπα. Στόχος της παρούσης μελέτης είναι η διερεύνηση της έκφρασης της Ε-καντχερίνης σε υπότυπους σαρκωμάτων με ανοσοϊστοχημική μέθοδο και η κλινική αξιολόγηση των ευρημάτων.

1.9.3 ΚΑΤΕΝΙΝΕΣ

Όσον αφορά την Ε-καντχερίνη, σημαντικό ρόλο στη λειτουργία της παίζουν μερικά κυτταροπλασματικά μόρια, οι ονομαζόμενες κατενίνες (α-,β-, και γ-κατενίνη). Η α-κατενίνη (α-catenin), η β-κατενίνη (β-catenin) και η γ-κατενίνη (γ-catenin) ή πλακοσφαιρίνη (plakoglobin) αποτελούν τα μόρια της ομάδας των κατενινών. Για να ασκηθεί η προσκολλητική δράση του συστήματος της Ε-καντχερίνης, πρέπει οπωσδήποτε η ομάδα των κατενινών και το σταθερό σύμπλοκο που αυτές σχηματίζουν με την Ε-καντχερίνη να έχει σχηματιστεί και να λειτουργεί εύρυθμα. Το σύμπλεγμα Ε-καντχερίνης-κατενινών ανευρίσκεται στα σημεία επαφής γειτονικών κυττάρων και σχηματίζει πολύπλοκες δομές δίκην “φερμουάρ”. [380] Η λειτουργική ή ανατομική απώλεια των κατενινών από το κύτταρο, οδηγεί σε αδρανοποίηση της Ε-καντχερίνης μέσω της φωσφορυλίωσης της. [381-384]

Μελέτες *in vivo* και *in vitro* έχουν δείξει ότι το σύμπλοκο Ε-καντχερίνης/κατενινών συνδέεται άμεσα με τις πρωτεΐνες ακτίνη και μιοσίνη του

κυτταροσκελετού, συμμετέχοντας έτσι στη σταθερότητα και στην πολικότητα των επιθηλιακών κυττάρων. Έχει ακόμη αποδειχθεί ότι τόσο η β- όσο και η γ-κατενίνη συνδέονται με την κυτταροπλασματική πρωτεΐνη φακτίνη (F-actin) και σχηματίζουν τα ινίδια και τις προσεκβολές που είναι απαραίτητα συστατικά για την κινητικότητα των κυττάρων.[385-388]

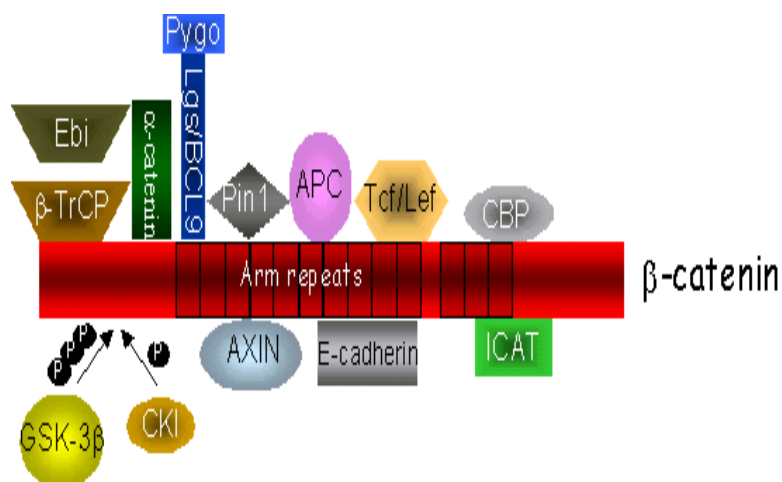
Σήμερα, είναι πλέον αποδεκτό ότι οι β- και οι γ-κατενίνες βρίσκονται και στο κυτταρόπλασμα και στον πυρήνα των επιθηλιακών κυττάρων, ανεξάρτητα από τη συμμετοχή της E-καντχερίνης. Η β-κατενίνη, μάλιστα, συνδέεται και αλληλεπιδρά με υποδοχείς της κινάσης της τυροσίνης, όπως είναι ο υποδοχέας του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (epidermal growth factor, EGF) και το ογκογονίδιο HER-2/new (c-erbB2) (**Εικόνα 3**).[389-391]

Μείωση της έκφρασης των κατενινών έχει ως αποτέλεσμα τη μη φυσιολογική προσκόλληση των επιθηλιακών κυττάρων μεταξύ τους. Αξίζει να σημειωθεί, ότι απώλεια του συστήματος προσκόλλησης της E-καντχερίνης μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη όγκων εξορμόμενων από τα επιθηλιακά κύτταρα, καθώς και στην αυξημένη τάση των κυττάρων αυτών για διασπορά σε διάφορα σημεία του σώματος (αυξημένο μεταστατικό δυναμικό), καταδεικνύοντας έτσι τη σημασία των αλληλεπιδράσεων κυττάρου προς κύτταρο, και στον έλεγχο της κυτταρικής συμπεριφοράς.[392-395]

β-κατενίνη

Η πρωτεΐνη β-κατενίνη, αρχικά αναγνωρίστηκε ως μια πρωτεΐνη με κύρια λειτουργία τη σύνδεση μεμβρανικών υποδοχέων με τον κυτταρικό σκελετό. Η β-κατενίνη μαζί με την α- και γ-κατενίνη αρχικά απομονώθηκε ως μία πρωτεΐνη που αλληλεπιδρά με το κυτταροπλασματικό τμήμα της E-καντχερίνης σε μια μονάδα-σύνδεση της καντχερίνης-κατενίνης, αφού αποτελεί το δομικό μόριο των ζωνών πρόσφυσης και πιο συγκεκριμένα ενώνει την E-καντχερίνη με τα ινίδια της ακτίνης του κυτταροσκελετού. διαμέσου της α-κατενίνης.[380, 396-398]

Το γονίδιο της β-κατενίνης εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 3p22. Η β-κατενίνη αποτελεί μέλος της υπεροικογένειας armadillo, μιας ομάδας πρωτεϊνών με κοινή κεντρική περιοχή που αποτελείται από τουλάχιστον 6 επαναλήψεις 42 αμινοξέων που ονομάζονται μοτίβα (arm).[398-401]



Εικόνα 3. Δομή της β-κατενίνης

Η αλληλεπίδραση της β-κατενίνης με την E-καντχερίνη που έχει ως συνέπεια τη δομική και λειτουργική ακεραιότητα των ζωνών πρόσφυσης ρυθμίζεται δυναμικά από τη δραστηριότητα κινασών και φωσφατασών.[402-406]

Σήμερα γνωρίζουμε, ότι η δυσλειτουργία της επικοινωνίας των κυττάρων και οι αλληλεπιδράσεις των κυττάρων και της εξωκυττάριας ουσίας είναι σημαντικά για τη δημιουργία του κακοήθη φαινοτύπου. Η β-κατενίνη έχει δείξει ότι είναι σημαντική στην ανάπτυξη κάποιων καρκινωμάτων και σχετίζεται με την καρκινική διήθηση και την πτωχή πρόγνωση.[407, 408] Τα παραπάνω οφείλονται στη μετακίνηση των ενδοκυττάριας σημάτων, για τα οποία μεσολαβούν πολλές από τις μεμβρανικές πρωτεΐνες. Η διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη β-κατενίνη, συνδέεται στο σύμπλεγμα E- καντχερίνης / β-κατενίνης και έχει αποδειχθεί ότι εκτελεί δύο σημαντικές λειτουργίες που αποτελούν δύο μονοπάτια της διαδικασίας της ογκογένεσης: πρώτον, ως προσκολλητικό μόριο με την E-καντχερίνη και δεύτερο παίζοντας ένα κεντρικό ρόλο στην οδό σηματοδότησης των πρωτεϊνών Wnt.[399, 407-410]

Η συνεχής σύνδεση καντχερίνης–κατενίνης είναι χαρακτηριστικό των φυσιολογικών επιθηλίων, με ανέπαφη την κυτταρική τους προσκόλληση.[411, 412] Μείωση της μεμβρανικής E-καντχερίνης και β-κατενίνης, οδηγεί στην απώλεια της προσκόλλησης των κυττάρων και αναγνωρίστηκε ως ένας παράγοντας της παθογένεσης των διηθητικών καρκινικών κυττάρων, αφού αποτελεί ένα χαρακτηριστικό προαγωγής της διήθησης του όγκου.[365, 413]

Σε μοριακό επίπεδο, πρώτα, η β-κατενίνη αλληλεπιδρά με την E-καντχερίνη στην επιφάνεια των κυττάρων, δημιουργώντας σύμπλεγμα. Στη συνέχεια, αυτές οι αλληλεπιδράσεις έχουν σαν αποτέλεσμα τη δημιουργία

ενδοκυττάρων προσκολλητικών -στηρικτικών συνδέσεων, κατέχοντας ένα ρόλο κατασταλτικό, όσον αφορά στη διήθηση των καρκινικών κυττάρων.[383] Μετατόπιση της β-κατενίνης στο κυτταρόπλασμα και /ή στον πυρήνα, έχει αναγνωριστεί σε μεταστάσεις, αφού η απώλεια του συμπλέγματος E-καντχερίνης- β-κατενίνης οδηγεί σε αυξημένο μεταστατικό δυναμικό των κυττάρων.[414] Ακόμη, η β-κατενίνη αλληλεπιδρά με τις κυτταροπλασματικές περιοχές των καντχερινών, δημιουργώντας μια σύνδεση με τον ακτινικό κυτταροσκελετό μέσω της πρόσδεσης τους με τη α-κατενίνη. Η συσχέτιση της E-καντχερίνης με τη β-κατενίνη προφυλάσσει την τελευταία από την αποδόμησή της.[415-417]

Η β-κατενίνη είναι ομόλογη (70% ίδια ακολουθία αμινοξέων) με μια πρωτεΐνη της Δροσόφιλας, το *armadillo* που αποτελεί μεσολαβητή της ενδοκυττάριας μεταφοράς σημάτων της οδού Wnt.[418]

Οι Wnt γλυκοπρωτεΐνες είναι μια οικογένεια εκκρινόμενων σηματοδοτικών μορίων, οι οποίες παίζουν ρόλο τόσο στην κυτταρική ανάπτυξη και εμβρυογένεση, όσο και στην απόπτωση και τη διαφοροποίηση.[419, 420] Σημαντικός είναι ο ρόλος των Wnt-πρωτεϊνών και στην καρκινογένεση.[421, 422] Οι Wnt πρωτεΐνες συνδέονται πάνω στους Frizzled υποδοχείς και στους LRP συνυποδοχείς που είναι two single span διαμεμβρανικές πρωτεΐνες. Αμέσως μετά την πρόσδεση των Wnt πρωτεϊνών στους Frizzled υποδοχείς, η κυτταροπλασματική φωσφοπρωτεΐνη, Dishevelled κινητοποιείται στην κυτταροπλασματική μεμβράνη μέσω διαντίδρασης με φωσφολιπίδια. Αυτό οδηγεί στην ενεργοποίηση του Dishevelled το οποίο τροποποιεί την αποδόμηση της κυτταροπλασματικής β-κατενίνης.[423, 424]

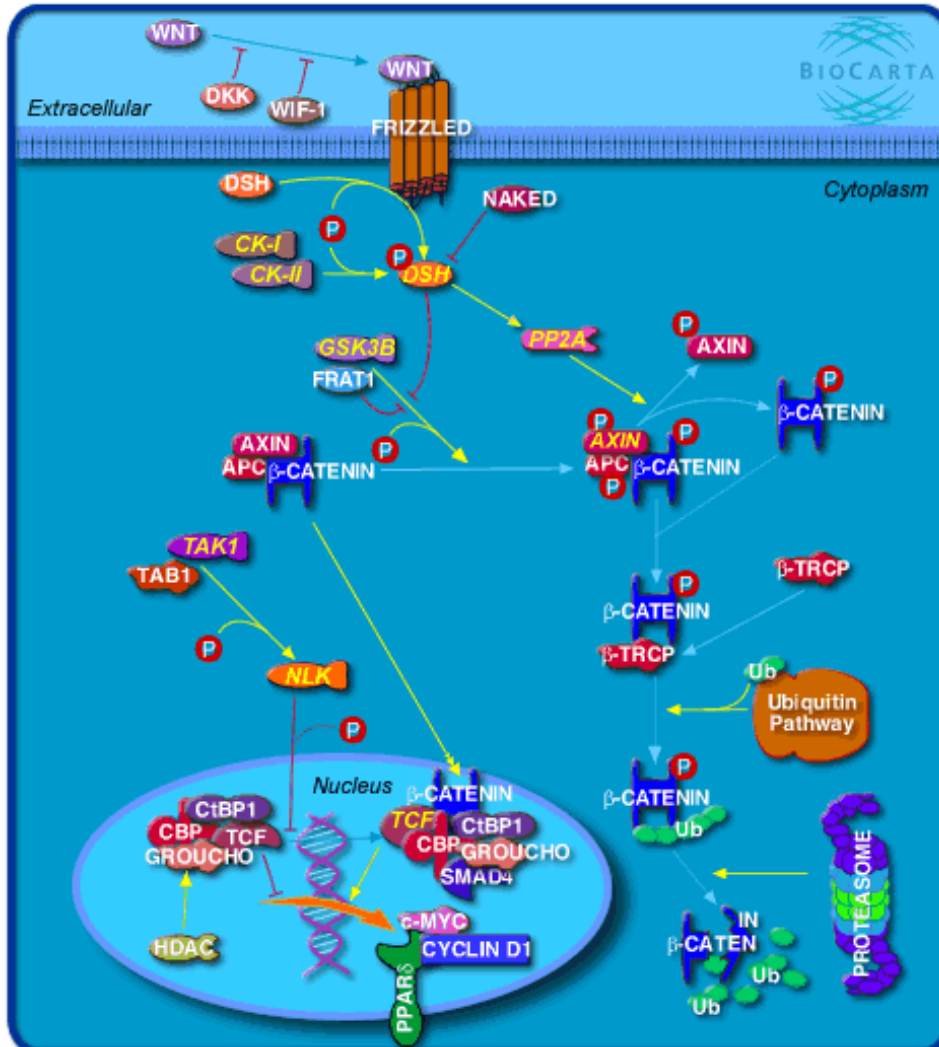
Τα επίπεδα της β-κατενίνης συνεχώς μειώνονται κάτω από φυσιολογικές συνθήκες στο κυτταρόπλασμα, σαν αποτέλεσμα της απουσίας των σημάτων-Wnt, που ελέγχουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση, και η επανενεργοποίηση σηματοδότησης Wnt έχει συσχετισθεί με τη δυνατότητα για καρκινική εξαλλαγή του κυττάρου.[421, 422, 425]

Ενεργοποίηση του μονοπατιού της οδού Wnt οδηγεί στην ενεργοποίηση της GSK3b, που επιτρέπει την αύξηση των επιπέδων της β-κατενίνης στο κυτταρόπλασμα και της μετακίνησης της στον πυρήνα. Η παραπάνω διαδικασία ενεργοποιεί μεταγραφικούς παράγοντες, όπως οι TCF/LEF και bcl9 (T cell-factor/ lymphoid-enhancer factor).[400, 426-430] Αυξημένα επίπεδα β-κατενίνης στο κυτταρόπλασμα και τελικά η ασυνήθιστη συγκέντρωση της β-κατενίνης στον πυρήνα μπορεί να είναι το αποτέλεσμα των σημάτων- Wnt ή των μεταλλάξεων της πρωτεΐνης APC ή των μεταλλάξεων του γονιδίου της β-κατενίνης.[399, 431-435]

Τα επίπεδα της ελεύθερης β-κατενίνης στα κύτταρα είναι ελεγχόμενα σε απουσία σημάτων της οδού Wnt, με τη βοήθεια ενός πολυπρωτεϊνικού συμπλέγματος που περιλαμβάνει τις πρωτεΐνες adenomatous polyposis coli (APC) και γλυκονική συνθετάση της κινάσης (GSK3b).[436] Αυτό το σύμπλεγμα επάγει τη μετακίνηση της β-κατενίνης και ελέγχει ειδικά γονίδια στόχους της οδού Wnt, που περιλαμβάνουν τα γονίδια c-Myc, tcf1 and cyclin D1 (Εικόνα 4) .[437-440] Το c-myc έχει αναγνωρισθεί, ως το πρώτο γονίδιο, που ενεργοποιεί τη β-κατενίνη και στη συνέχεια ενεργοποιείται ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός.[437-440] Επιπλέον, ενεργοποιεί πρωτεΐνες, οι οποίες ελαττώνουν την τάση και την κάμψη της χρωματίνης καθιστώντας, έτσι, τις

περιοχές του DNA προσιτές.[423, 441] Τελικό αποτέλεσμα όλων αυτών των μηχανισμών είναι η ρύθμιση του πολλαπλασιασμού, της μετανάστευσης και της απόπτωσης του κυττάρου. Για όλους αυτούς τους λόγους η β-κατενίνη έχει χαρακτηριστεί ως ογκοπρωτεΐνη/ ογκογονίδιο.[394, 410, 442]

Εκτός του αποδεδειγμένου ρόλου της β-κατενίνης στην παθογένεση μεγάλου αριθμού επιθηλιοειδών καρκίνων, αυξημένη έκφραση της έχει παρατηρηθεί στην επιθετική ινωμάτωση, που αποτελεί αντιπροσωπευτική κλινική οντότητα μεσεγχυματογενών όγκων.[443-445]. Πέραν αυτών, ο ρόλος της β-κατενίνης στα ΣΜΜ έχει πολύ λίγο μελετηθεί.[446] Ειδικά η απορρύθμιση της οδού Wnt έχει παρατηρηθεί σε μελέτες που έγιναν σε κακοήγη ινώδη ιστοκυττώματα (MFH), Ewing σαρκώματος, συνοβιακά σαρκώματα και οστεοσαρκώματα.[447-453]



Εικόνα 4. Ο διπλός ρόλος της β-κατενίνης στη σηματοδότηση της οδού Wnt και στην κύτταρο-κυτταρική προσκόλληση

1.9.4 ΣΥΜΠΛΟΚΟ Ε-ΚΑΝΤΕΡΙΝΗΣ/β- ΚΑΤΕΝΙΝΗΣ

Οι κατενίνες σχηματίζουν με την Ε-κανχερίνη σύμπλεγμα, γνωστό ως σύμπλοκο καντχερίνης-κατενινών. Αρχικά, οι κατενίνες ανακαλύφθηκαν ως στοιχεία που ανοσοκαθιζάνουν μαζί με τις καντχερίνες. Περαιτέρω, όμως, έρευνες απέδειξαν ειδικότερα ότι οι κατενίνες αντιδρούν με τα τελευταία 72 αμινοξέα της κυτταροπλασματικής περιοχής. Το σύμπλοκο αυτό δεν έχει

ομοιογενή κατανομή στην επιφάνεια του κυττάρου, αλλά εντοπίζεται μόνο στα σημεία επαφής μεταξύ των κυττάρων, σχηματίζοντας πολυμοριακές δομές δίκην «φερμουάρ» (διακυτταρικές διασυνδέσεις συμφυτικού και στεγανού τύπου, adherence and tight junctions).[322, 383, 454]

Απώλεια της λειτουργικότητας ή και της έκφρασης οποιουδήποτε στοιχείου του συμπλόκου καντχερίνης/κατενινών καθιστά το κύτταρο ανίκανο να προβεί σε ασβέστιο-εξαρτώμενες αντιδράσεις προσκόλλησης, με τελικό αποτέλεσμα την απώλεια της κυτταρικής πολικότητας και, τελικά, της φυσιολογικής αρχιτεκτονικής των ιστών.[455] Η βιολογική σημασία του συμπλόκου καντχερίνης/κατενινών, καθώς και η αυτόνομη δράση του κάθε μορίου, είναι πολλαπλή και σημαντικότερη. Εμπλέκεται στη διαδικασία της εμβρυϊκής εξέλιξης και διαφοροποίησης, στην πολικότητα, στη σταθερότητα και στην κινητικότητα των κυττάρων, όπως ήδη έχει αναφερθεί, αλλά επιπλέον το σύμπλοκο εμπλέκεται και στη διαδικασία ενδοκυττάριας σηματοδότησης.[383]

Συμπερασματικά, από *in vitro* μελέτες έχει δειχθεί ότι ελαττωμένη ή απουσία έκφρασης του συμπλόκου E-καντχερίνης–κατενινών προσδίδει στα καρκινικά κύτταρα μεγαλύτερη αυτονομία και ανεξαρτησία από την πρωτοπαθή εστία, ενώ η επανέκφραση του συμπλόκου προηγείται του δευτεροπαθούς αποικισμού. Σε *in vivo* μελέτες έχει παρατηρηθεί ότι η παθολογική έκφραση του συμπλόκου E-καντχερίνης–κατενινών οδηγεί σε επιθετικότερους καρκίνους. Το προχωρημένο στάδιο της νόσου, η χαμηλή διαφοροποίηση των όγκων, η μεγαλύτερη συχνότητα υποτροπών, η ελαττωμένη επιβίωση, αλλά και η μικρή ανταπόκριση στη θεραπεία έχουν

συσχετιστεί με την παθολογική έκφραση του συμπλόκου E-καντχερίνης-κατενινών σε διάφορους τύπους καρκίνων.[365, 413, 456]

1.9.5 DNA ΤΟΠΟΪΣΟΜΕΡΑΣΕΣ

Οι τοποϊσομεράσες του DNA, αποτελούν ομάδα ενζύμων, τα οποία απαντούν τόσο στα ευκαρυωτικά, όσο και στα προκαρυωτικά κύτταρα, όπου δρουν στην τοπολογία του DNA καταλύοντας την παροδική αφελίκωση του για να διευκολυνθούν οι διαδικασίες αντιγραφής /μεταγραφής. Οι έρευνες από την ανακάλυψη τους από τον Wang το 1971 μέχρι σήμερα έδειξαν ότι είναι απαραίτητα ένζυμα στις διαδικασίες πολλαπλασιασμού, αντιγραφής, μίτωσης και ανασυνδυασμού του DNA.[457-459]

Έχουν εντοπισθεί πέντε τοποϊσομεράσες (I-IV), από τις οποίες μόνο οι δύο (I και II) αποτελούν στόχο κυτταροστατικών παραγόντων.[460-464] Οι δύο τοποϊσομεράσες I και II, ταξινομούνται έτσι ανάλογα με την ιδιότητά τους να δρουν στη μία ή στις δύο έλικες του DNA αντίστοιχα. Οι τοποϊσομεράσες I και II είναι πυρηνικά ένζυμα, υπεύθυνα για την τροποποίηση ή την διατήρηση της δομής και της λειτουργίας του DNA. Οι αναστολείς της τοποϊσομεράσης I και II αποτελούν πολύ ενδιαφέρουσες κατηγορίες αντινεοπλασματικών φαρμάκων με σημαντική δράση σε διάφορες νεοπλασίες.[462, 464]

Η τοποϊσομεράση I είναι μία πρωτεΐνη 100kd, το γονίδιο της οποίας έχει εντοπισθεί στο χρωμόσωμα 20q1213.2. Υπάρχουν σημαντικές ενδείξεις δράσης της στην αντιγραφή του DNA. Η δράση της δεν εξαρτάται από το ATP. Δεσμεύεται σε διπλόκλωνο DNA και τέμνει ενζυμικά μία από τις έλικες του διμερούς, σχηματίζοντας ταυτόχρονα έναν ισοσθενή δεσμό του DNA και του ενζύμου με το κατάλοιπο της τυροσίνης και του τεμαχισμένου DNA. Μέσα

από ένα μηχανισμό περιστροφής, η αλυσίδα που δεν έχει υποστεί σχάση, μπορεί να περάσει μέσα από την εντομή, που έχει δημιουργηθεί από το ένζυμο και να απελευθερώσει την δύναμη συστροφής της διπλής έλικας του DNA. Σε πολλές μελέτες έχει διαπιστωθεί ότι οι νεοπλασματικοί ιστοί περιέχουν υψηλότερα επίπεδα τοποϊσομεράσης I σε σχέση με τους φυσιολογικούς ιστούς.[465-467] Υψηλή έκφραση έχει διαπιστωθεί στον κολορθικό καρκίνο, τον καρκίνο των ωθηκών, την χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία και το λέμφωμα και οδήγησε στη σκέψη ότι παράγοντες με δράση της αναστολής της τοποϊσομεράσης-I θα μπορούσαν ενδεχομένως να έχουν εκλεκτικά αντινεοπλασματική δράση.[464, 468-472]

1.9.6 DNA ΤΟΠΟΪΣΟΜΕΡΑΣΗ-IIα (TOP2α)

Κάθε μορφή της τοποϊσομεράσης II μπορεί να διαχωριστεί σε τρεις ευδιάκριτες περιοχές. Η αμινοτελική περιοχή, που περιλαμβάνει περίπου 660 αμινοξέα του ενζύμου, είναι ομόλογη με τη B υποενότητα της DNA γυράσης και περιέχει αλληλουχίες για τη σύνδεση με το ATP.[473, 474] Η κεντρική περιοχή του ενζύμου, έχει 1200 αμινοξέα, είναι ομόλογη με την A υποομάδα της DNA γυράσης και περιέχει την ενεργή πλευρά της τυροσίνης, ενώ το υπόλοιπο τμήμα βοηθά στο δεσμό με το DNA κατά τη διάρκεια της διαίρεσης του.[475, 476] Η C-τελική περιοχή της τοποϊσομεράσης II ποικίλει από είδος σε είδος και δεν έχει περιοχή ομόλογη με την DNA γυράση. Αυτή η ευμετάβλητη περιοχή του ενζύμου περιέχει πυρηνική εντόπιση των ακολουθιών, καθώς επίσης και φωσφορυλιωμένες περιοχές.[477]

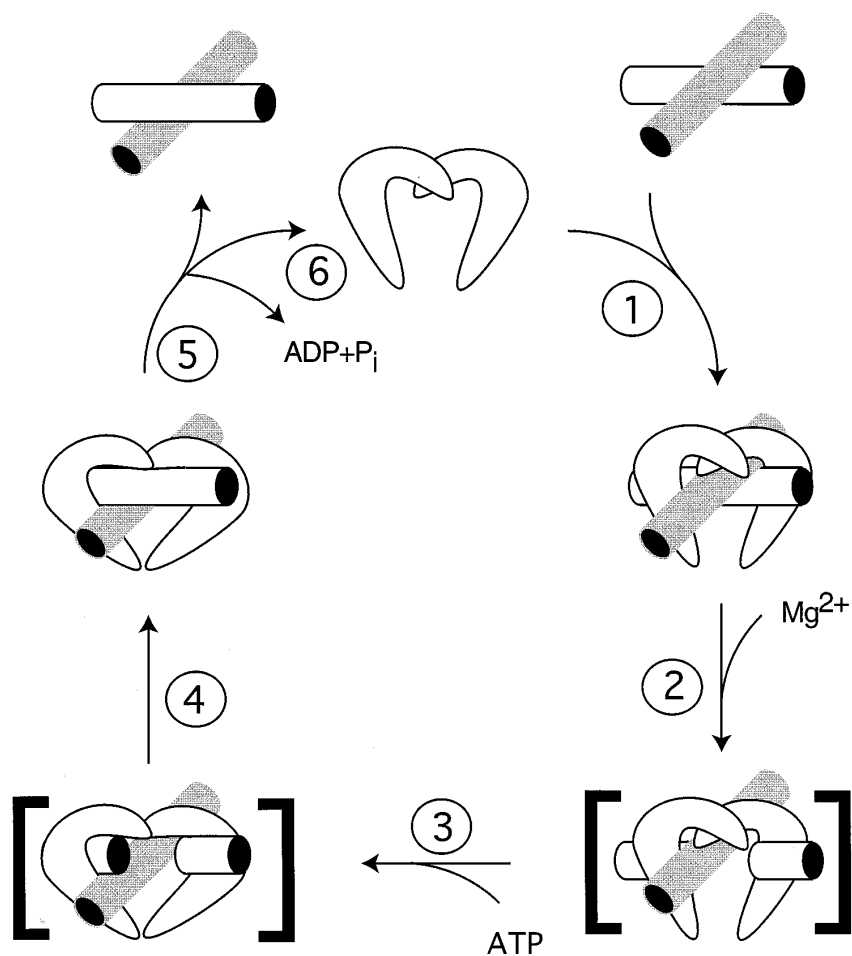
Αντίθετα με την τοποϊσομεράση I, έχουν εντοπισθεί δύο ομόλογα της τοποϊσομεράσης II, η τοποϊσομεράση IIα και η τοποϊσομεράση IIβ. Οι δύο

αυτές πρωτεΐνες είναι ομοδιμερή, τα οποία δεσμεύονται από το DNA, σχηματίζοντας ανεξάρτητη ενεργειακά διακοπή της διπλής έλικας του DNA. Οι δυο πρωτεΐνες συνδέονται ισοσθενώς στις διακεκομμένες έλικες του DNA και σχηματίζουν ένα τεμαχισμένο σύμπλεγμα.[478] Το πρωτεϊνικό διμερές σταθεροποιείται και σχηματίζει μια πύλη του DNA μέσα από την οποία ένα δεύτερο άθικτο DNA διπλής έλικας μπορεί να περάσει σε μία ενεργειακά εξαρτώμενη αντίδραση. Εκτός από αυτό το ρόλο ως πυρηνικός στόχος, η φυσιολογική λειτουργία του τελικού τμήματος της τοποϊσομεράσης II παραμένει άγνωστη (**Εικόνα 5**).[479-482]

Ο κυτταρικός ρόλος της τοποϊσομεράσης II πιθανόν να αντικατοπτρίζει τη φυσιολογική διατήρηση του ελέγχου του κυτταρικού κύκλου, καθώς οι συγκεντρώσεις της είναι στενά συνδεδεμένες με την κατάσταση του πολλαπλασιασμού του κυττάρου. Η συγκέντρωση της αυξάνει 2 με 3 φορές κατά τη διάρκεια των φάσεων G2/M του κυτταρικού κύκλου γεγονός που έχει μεγάλη σπουδαιότητα σε γρήγορα πολλαπλασιαζόμενους οργανισμούς, από ότι σε αδρανείς πληθυσμούς, αφού αποτελεί δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού.[483-486]

Ένας άλλος ρόλος του ενζύμου είναι η αποσύνδεση των θυγατρικών χρωματίδων, για να ακολουθηθεί στη συνέχεια η διαδικασία της αντιγραφής [487-489]. Επιπλέον, η τοποϊσομεράση IIa έχει καταλυτική λειτουργία, αφού περιπλέκεται σε κάθε βήμα του μεταβολισμού του DNA και είναι απαραίτητη για την επιβίωση των ευκαρυωτικών οργανισμών.[479, 490, 491]

Υψηλή έκφραση της τοποϊσομεράσης-IIa στους καρκίνους προβλέπει επιθετική συμπεριφορά του νεοπλασματος ενώ επί πλέον σχετίζεται με κατά περίπτωση διαφορετική ανταπόκριση σε αναστολείς της TOP2a.[492-497]



Εικόνα 5. Ο καταλυτικός κύκλος της τοποϊσομεράσης IIα 1) δέσμευση του DNA , 2) διχοτόμηση των χρωματίδων 3) DNA strand passage, 4) post-strand passage, 5) υδρόλυση του ATP και 6) ανακύκλωση του ενζύμου

Πολλά αντικαρκινικά φάρμακα σταθεροποιούν τα συμπλέγματα της τοποϊσομεράσης IIα με το DNA, αναστέλλοντας το επόμενο βήμα, που είναι η επανασύνδεση των αλύσεων του DNA, που έχουν υποστεί σχάση. Ο

κυτταρικός κύκλος αναστέλλεται στη φάση G2.[498] Δράση αναστολέων τοποϊσομεράσης-IIa έχουν διάφορα χημειοθεραπευτικά, όπως οι επιποδοφυλλοτοξίνες (ετοποσίδη, τενιποσίδη), οι ανθρακυκλίνες (δοξορουβικίνη, επιρουβικίνη), η μιτοξαντρίνη και η ακτινομυκίνη-D.[462, 499] Η φαρμακευτική αντίσταση στις ουσίες αυτές σχετίζεται με μεταβολές στην έκφραση ή τη δραστηριότητα της τοποϊσομεράσης II, καθώς και στις γενετικές ανωμαλίες του γονιδίου που την κωδικοποιεί.[500, 501]

Στα σαρκώματα, έκφραση της τοποϊσομεράσης-IIa έχει μελετηθεί σε μικρό μόνο βαθμό. Σε μία από τις λιγοστές μελέτες που επικεντρώθηκαν στην μελέτη των τοποϊσομερασών σε σαρκώματα, μεμβρανική ανοσοεντόπιση της TOP2α έχει προταθεί, ότι θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως διαγνωστικό εργαλείο για την ανίχνευση των λιποβλαστών που είναι απαραίτητα για τη διάγνωση των ΛΠΣ.[502]

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

2. ΣΚΟΠΟΣ

Τα σαρκώματα μαλακών μορίων (ΣΜΜ) εκδηλώνουν μεταστάσεις στο 1/3 των ασθενών, οι οποίες δεν είναι εύκολα αντιμετωπίσιμες με τις τρέχουσες θεραπευτικές δυνατότητες. Βέβαια, σήμερα και παρόλη την ύπαρξη προγνωστικών συστημάτων, τα οποία στηρίζονται στην παρουσία κλινικο-παθολογοανατομικών παραγόντων όπως: η διαφοροποίηση, η νέκρωση, το στάδιο, η έκταση της χειρουργικής εξαίρεσης, η αγγειακή διήθηση, το θεραπευτικό σχήμα, δεν υπάρχει μια σταθερή μεταβλητή που να μπορεί εύκολα και σε μικρή ποσότητα δείγματος ιστού να διακρίνει τους όγκους χαμηλού ή υψηλού κινδύνου. Πεδίο έρευνας αποτελεί η εφαρμογή επικουρικής ΧΜΘ-ΑΚΘ.[56, 179, 503, 504]

Στην παρούσα επί διδακτορική διατριβή έρευνα εξετάσθηκαν τρεις μείζονες τύποι ΣΜΜ: τα λιποσαρκώματα (ΛΠΣ), τα λειομυοσαρκώματα (ΛΜΣ) και τα ραβδομυοσαρκώματα (ΡΜΣ) με σκοπό να διερευνηθούν νέοι μοριακοί προγνωστικοί βιοδείκτες σε συνδυασμό με καθιερωμένους προγνωστικούς παράγοντες

Συγκεκριμένα μελετήθηκαν:

1.Κλινικοπαθολογοανατομικοί παράγοντες που

σχετίζονται με την υποτροπή της νόσου, την ανάπτυξη μεταστάσεων και την επιβίωση ασθενών με ΛΠΣ των ακρών και του κορμού.

2. Η ανοσοϊστοχημική έκφραση μορίων προσκόλλησης (E-καντχερίνης και β-κατενίνης) και της τοποϊσομεράσης IIa σε αρχειακό υλικό ΛΠΣ, ΛΜΣ και ΡΜΣ του ανθρώπου με τη χρήση καταλλήλων αντισωμάτων, και αναζητήθηκαν πιθανές συσχετίσεις με ανατομικούς, ιστολογικούς και παθολογικούς παράγοντες, με σκοπό να αναγνωριστούν προγνωστικοί παράγοντες που

αφορούν στο ελεύθερο νόσου διάστημα και την τοπική υποτροπή, τις μεταστάσεις και την ολική επιβίωση ασθενών με πρωτοπαθή και ιστολογικά επιβεβαιωμένα ΛΠΣ, ΛΜΣ και ΡΜΣ

3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

3.1 ΥΛΙΚΟ

Επελέγησαν σύμφωνα με το ερευνητικό πρωτόκολλο, ασθενείς με ΛΠΣ άκρων-κορμού και οπισθοπεριτοναϊκού χώρου και οι οποίοι χωρίστηκαν σε δύο κατηγορίες. Στην κατηγορία I συμπεριλήφθηκαν 63 ασθενείς για τους οποίους δεν υπήρχε βιοπτικό υλικό και η πρόγνωση τους συσχετίστηκε με τα υπάρχοντα κλινικά δεδομένα (**Πίνακας 1**). Στην κατηγορία II, συμπεριλήφθηκαν 71 ασθενείς με βιοπτικό υλικό (**Πίνακας 2**). Επίσης στη μελέτη εντάχθηκαν 19 ασθενείς με ΛΜΣ (**Πίνακας 3**) και 6 ασθενείς με ΡΜΣ (**Πίνακας 4**).

Το υλικό αυτό προέρχεται από ασθενείς που νοσηλεύτηκαν στην Ορθοπαιδική και Χειρουργική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, αφενός και του Αντικαρκινικού Νοσοκομείου “Άγιος Σάββας”, αφετέρου. Από τους ιατρικούς φακέλους των ασθενών που εισήχθησαν στη μελέτη αντλήθηκαν και καταγράφηκαν πλήρη δημογραφικά, κλινικά και κλινικοπαθολογικά δεδομένα. Συγκεκριμένα, αναφέρθηκαν στοιχεία που αφορούσαν το ιστορικό, την παρούσα νόσο, αποτελέσματα αιματολογικών, βιοχημικών, μικροβιολογικών, απεικονιστικών και ιστολογικών εξετάσεων, καθώς και η θεραπευτική αγωγή που ακολουθήθηκε. Όλοι οι ασθενείς της μελέτης είχαν υποβληθεί είτε σε τμηματεκτομή-ευρεία εκτομή του όγκου, είτε σε ακρωτηριαστική επέμβαση, χωρίς να υποβληθούν σε προεγχειρητική ΑΚΘ και ΧΜΘ, κατά το χρονικό διάστημα 1990 – 2000. Ακόμη καταγράφηκαν στοιχεία που σχετίζονται με τη ΧΜΘ και την ΑΚΘ.

Πίνακας 1. Δημογραφικά στοιχεία ασθενών με Λιποσαρκώματα άκρων και κορμού (**ΟΜΑΔΑ Ι**)

| | ΛΠΣ ΑΚΡΩΝ-ΚΟΡΜΟΥ | |
|-----------------------------|-------------------------|----------|
| | N | % |
| ΔΙΑΜΕΣΗ ΗΛΙΚΙΑ | 53,5 έτη | |
| ΦΥΛΟ | | |
| Αντρες | 42 | 59 |
| Γυναίκες | 21 | 41 |
| ΜΕΣΟ ΜΕΓΕΘΟΣ | 96mm | |
| ΕΝΤΟΠΙΣΗ | | |
| Μηρός | 39 | 62 |
| Κνήμη | 4 | 6 |
| Άκρος πόδας | 2 | 3 |
| Βραχιόνιο | 5 | 8 |
| Αντιβράχιο | 5 | 8 |
| Άκρα χείρα | 2 | 3 |
| Κορμός | 6 | 10 |
| ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΟΣ ΥΠΟΤΥΠΟΣ | | |
| Μυξοειδές | 32 | 51 |
| Πλειόμορφο | 11 | 17 |
| Στρογγυλοκυτταρικό | 1 | 2 |
| Αδιαφοροποίητο | 3 | 5 |
| Καλής Διαφοροποίησης | 16 | 25 |
| GRADE | | |
| Χαμηλής | 10 | 17 |
| Μέσης | 4 | 7 |
| Υψηλής | 59 | 76 |
| ΤΥΠΟΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΕΙΟΥ | | |
| Ευρεία εκτομή | 60 | 95 |
| Ακρωτηριασμός | 3 | 5 |
| ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΑ ΟΡΙΑ | | |
| Θετικά | 23 | 15 |
| Αρνητικά | 40 | 75 |
| ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ | | |
| Ναι | 8 | 13 |
| Όχι | 55 | 87 |
| ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ | | |
| Ναι | 45 | 71 |
| Όχι | 18 | 29 |
| ΜΕΣΗ ΣΔΟ | 58Gy(21-64)Gy | |

Πίνακας 2. Δημογραφικά στοιχεία ασθενών με ΛΠΣ άκρων και
 οπισθοπεριτοναϊκού χώρου (**ΟΜΑΔΑ II**)

| | ΛΙΠΟΣΑΡΚΩΜΑΤΑ ΑΚΡΩΝ-ΟΓΧ | |
|-----------------------------|--------------------------------|------------------------------------|
| | ΑΚΡΑ (N=55) (%) | ΟΠΙΣΘΟΠΕΡΙΤΟΝΑΙΟ (N=16) (%) |
| ΔΙΑΜΕΣΗ ΗΛΙΚΙΑ | 56 (20-86) | |
| ΦΥΛΟ | | |
| Άντρες | 32 (58%) | 10(63%) |
| Γυναίκες | 23(42%) | 6(37%) |
| ΜΕΣΟ ΜΕΓΕΘΟΣ | 70.0(7-280) | 170(35-500) |
| ΕΝΤΟΠΙΣΗ | | |
| Μηρός | 27(49%) | |
| Κορμός | 14(26%) | |
| Κνήμη | 6(11%) | |
| Βραχιόνιο | 4(8%) | |
| Αντιβράχιο | 3(5%) | |
| Άκρα χείρα | 1(2%) | |
| Οπισθοπεριτόναϊο | | 16(100%) |
| ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΟΣ ΥΠΟΤΥΠΟΣ | | |
| Μυξοειδής | 32(58%) | 10(62%) |
| Γλειόμορφο | 19(35%) | 1(7%) |
| Στρογγυλοκυτταρικό | 2(3%) | 2(12%) |
| Σκληρυντικό | 1(2%) | 2(12%) |
| Λιποβλαστικό | 1(2%) | 1(7%) |
| ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΣΗ | | |
| Χαμηλής | 17(31%) | 4(25%) |
| Μέσης | 0 | 0 |
| Υψηλής | 38(69%) | 12(75%) |
| ΤΥΠΟΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΕΙΟΥ | | |
| Ευρεία εκτομή | 52(95%) | 16(100%) |
| Ακρωτηριασμός | 3(5%) | 0 |
| ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΑ ΟΡΙΑ | | |
| Θετικά | 16(29%) | 8(50%) |
| Αρνητικά | 39(71%) | 8(50%) |
| ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ | | |
| Ναι | 7(12%) | 4(25%) |
| Όχι | 48(88%) | 12(75%) |
| ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ | | |
| Ναι | 36(66%) | 11(69%) |
| Όχι | 19(34%) | 5(31%) |
| ΜΕΣΗ ΣΔΟ | 57.0Gy(20.0-640) | 40.0Gy(40.0-64.0) |

Πίνακας 3. Δημογραφικά στοιχεία ασθενών με Λειομυοσαρκώματα (**ΟΜΑΔΑ**

III)

| | ΛΕΙΟΜΥΟΣΑΡΚΩΜΑΤΑ | |
|-----------------------------|-------------------------|----------|
| | N (19) | % |
| ΔΙΑΜΕΣΗ ΗΛΙΚΙΑ | 67 (19-86) έτη | |
| ΦΥΛΟ | | |
| Αντρες | 4 | 21 |
| Γυναίκες | 15 | 79 |
| ΜΕΣΟ ΜΕΓΕΘΟΣ | 75(15-230)χιλ. | |
| ΕΝΤΟΠΙΣΗ | | |
| Άκρα | 5 | 36 |
| Οπισθοπεριτόναιο | 3 | 16 |
| Πύελος | 11 | 58 |
| ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΟΣ ΥΠΟΤΥΠΟΣ | | |
| Επιθηλιακά | 2 | 11 |
| Πλειόμορφο | 3 | 16 |
| Άγνωστο | 14 | 73 |
| ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΣΗ | | |
| Χαμηλής | 11 | 58 |
| Μέσης | 6 | 32 |
| Υψηλής | 2 | 10 |
| ΤΥΠΟΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΕΙΟΥ | | |
| Ευρεία εκτομή | 19 | 100 |
| Ακρωτηριασμός | 0 | 0 |
| ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΑ ΟΡΙΑ | | |
| Θετικά | 9 | 47 |
| Αρνητικά | 11 | 53 |
| ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ | | |
| Ναι | 2 | 11 |
| Όχι | 17 | 89 |
| ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ | | |
| Ναι | 9 | 47 |
| Όχι | 10 | 53 |
| ΜΕΣΗ ΣΔΟ | 40.0Gy(25-70) | |

Πίνακας 4. Δημογραφικά στοιχεία ασθενών με Ραβδομυοσαρκώματα

(ΟΜΑΔΑ IV)

| | ΡΑΒΔΟΜΥΟΣΑΡΚΩΜΑΤΑ | |
|-----------------------------|--------------------------|----------|
| | N (6) | % |
| ΜΕΣΗ ΗΛΙΚΙΑ | 44(7-79) έτη | |
| ΦΥΛΟ | | |
| Αντρες | 4 | 67 |
| Γυναίκες | 2 | 33 |
| ΜΕΣΟ ΜΕΓΕΘΟΣ | 122(6-220)χιλ. | |
| ΕΝΤΟΠΙΣΗ | | |
| Πύελος | 3 | 50 |
| Κόγχος | 2 | 33 |
| ΑΜΣΣ | 1 | 17 |
| ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΟΣ ΥΠΟΤΥΠΟΣ | | |
| Αδιαφοροποίητο | 1 | 17 |
| Πλειόμορφο | 2 | 33 |
| Άγνωστο | 3 | 50 |
| GRADE | | |
| Χαμηλής | 2 | 33 |
| Άγνωστο | 4 | 67 |
| ΤΥΠΟΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΕΙΟΥ | | |
| Ευρεία εκτομή | 6 | 100 |
| Ακρωτηριασμός | 0 | 0 |
| ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΑ ΟΡΙΑ | | |
| Θετικά | 3 | 50 |
| Αρνητικά | 3 | 50 |
| ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ | | |
| Ναι | 2 | 33 |
| Όχι | 4 | 67 |
| ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ | | |
| Ναι | 3 | 50 |
| Όχι | 3 | 50 |
| ΜΕΣΗ ΣΔΟ | 56Gy(50-64) | |

Όλοι οι ασθενείς παρακολουθούνταν σε εξωτερική βάση μετά τη θεραπεία, κάθε τρεις μήνες για τα δυο πρώτα χρόνια, κάθε εξάμηνο κατά τη διάρκεια του 3^{ου} και 4^{ου} χρόνου και στη συνέχεια μια φορά το χρόνο, μέχρι το τέλος της ζωής τους. Η κλινική παρακολούθηση περιλάμβανε την κλινική εξέταση, α/α θώρακα κάθε 3 μήνες κατά τη διάρκεια των 2 πρώτων ετών και μετά 2 φορές το χρόνο μέχρι το τέλος της 5ετίας, σπινθηρογράφημα οστών, και ακτινογραφία ή MRI στην ανατομική εντόπιση του πρωτοπαθούς όγκου. Αναζητήθηκε και καταγράφηκε κάθε πληροφορία για τυχόν ανάπτυξη τοπικής υποτροπής, απομακρυσμένων μεταστάσεων, και ενδεχόμενου θανάτου.

Ειδικότερα όσον αφορά τα ΛΠΣ :

Η μέγιστη διάμετρος του όγκου τη στιγμή της ιστοπαθολογικής εξέτασης θεωρήθηκε ως μέγεθος του όγκου. Οι όγκοι κατηγοριοποιήθηκαν ανάλογα με το μέγεθος σε τρεις κατηγορίες: <5 εκ, 5 έως 10 εκ, και >10 εκ. Όγκοι από τον ώμο ως την άκρα χείρα κατηγοριοποιήθηκαν, ως όγκοι των άνω άκρων, ενώ από τη βουβωνική χώρα και κάτω, ως των κάτω άκρων. Όλοι οι υπόλοιποι κατηγοριοποιήθηκαν, ως όγκοι του κορμού. Ο τύπος του χειρουργείου αφορούσε είτε σε ευρεία εκτομή, είτε σε ακρωτηριασμό. Η ιστολογική κατηγοριοποίηση βασίστηκε στην κατά Π.Ο.Υ. κατηγοριοποίηση [Fletcher CDM]. Η κατάσταση των χειρουργικών ορίων καθορίστηκε από την ιστοπαθολογική εξέταση του χειρουργικού-ιστικού παρασκευάσματος. Η έναρξη του χρονικού διαστήματος παρακολούθησης καταγράφηκε ως η χρονική στιγμή της χειρουργικής εξαίρεσης του όγκου. Τα αποτελέσματα που αναλύθηκαν ήταν η τοπική υποτροπή, η ανάπτυξη των μεταστάσεων και η ολική επιβίωση .

Όλα τα βιοπτικά υλικά αφορούσαν σε σαρκώματα που ήταν πρωτοπαθείς όγκοι, και όχι τοπική υποτροπή ή μεταστατική νόσος. Μετά από την επιβεβαίωση της αρχικής διάγνωσης και της ταξινόμησης, οι περιπτώσεις αυτές χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες όγκων : α) ΛΠΣ και β) ΛΜΣ και γ) ΡΜΣ. Αποκλείστηκαν από τη μελέτη ασθενείς που δεν είχαν κλινικές πληροφορίες ή δεν ήταν δυνατό να βρεθούν τα στοιχεία από τον ιατρικό τους φάκελο κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Η σταδιοποίηση της νόσου έγινε με ακτινολογικό-απεικονιστικό και παθολογοανατομικό-ιστολογικό έλεγχο. Τα περιστατικά ταξινομήθηκαν σύμφωνα με τον βαθμό κακοήθειας τους κατά το 4βάθμιο σύστημα διαφοροποίησης, το οποίο στηρίχτηκε στην κυτταροβρίθεια, τον πλειομορφισμό, την πυρηνική ατυπία, τη νέκρωση του όγκου, και τη μιτωτική δραστηριότητα. Μετά τη χειρουργική εξαίρεση των όγκων, λαμβανόταν μέρος του εξαιρεθέντος υλικού για ανοσοϊστοχημική μελέτη, τόσο των μορίων προσκόλλησης (Ε-καντχερίνη και β-κατενίνη), όσο και της πυρηνικής πρωτεΐνης τοποϊσομεράσης IIα. Ο νεοπλασματικός ιστός που χρησιμοποιήθηκε, ήταν μονιμοποιημένος σε διάλυμα ουδέτερης φορμόλης και εγκλεισμένος σε κύβους παραφίνης. Από κάθε περιστατικό χρησιμοποιήθηκε ένας αντιπροσωπευτικός κύβος παραφίνης από τον οποίο κόπηκαν τομές πάχους 4-5 μm με τη χρήση μικροτόμου και τοποθετήθηκαν σε αντικειμενοφόρες πλάκες.

3.2 ΜΕΛΕΤΗ ΕΚΦΡΑΣΗΣ ΠΡΩΤΕΪΝΩΝ

Αναζητήθηκε ανοσοϊστοχημικά η έκφραση των μορίων E-καντχερίνης, β-κατενίνης και τοποϊσομεράσης IIa για τις τρεις κατηγορίες ασθενών. Το παθολογοανατομικό υλικό επεξεργάστηκε ανοσοϊστοχημικά με την μέθοδο αβιδίνης-βιοτίνης υπεροξειδάσης και με τη χρήση ειδικών αντισωμάτων έναντι αντιγόνων των μελετούμενων μορίων προσκόλλησης και της τοποϊσομεράσης IIa. Για την ανοσοϊστοχημεία χρησιμοποιήθηκε το EnVision System (DAKA, Denmark) και τα μονοκλωνικά αντισώματα CM170B (Biocare Medical Philadelphia USA), έναντι της E-καντχερίνης, αντί β-κατενίνης (Menarini, Hellas), και αντι-τοποϊσομεράσης IIa (Ki-S1, DAKO).

3.2.1 ΕΠΙΛΟΓΗ ΜΕΘΟΔΟΥ

Η μελέτη πρωτεϊνικής έκφρασης μπορεί να γίνει με πληθώρα ερευνητικών μεθόδων, βιοχημικών, ανοσολογικών ή μορφολογικών. Η πραγματοποίηση της παρούσας μελέτης έγινε με τη χρήση της ανοσοϊστοχημείας, μιας μεθόδου με ευρεία και επιτυχή εφαρμογή στον τομέα της διαγνωστικής – ερευνητικής παθολογικής ανατομικής και μοριακής ογκολογίας.

3.2.2 ΑΝΟΣΟΪΣΤΟΧΗΜΕΙΑ

Ανοσοϊστοχημικές μέθοδοι

Η ανοσοϊστοχημική μέθοδος ανήκει στις μορφολογικές τεχνικές προσδιορισμού έκφρασης και εφαρμόζεται σήμερα πολύ συχνά στην εργαστηριακή και κλινικοεργαστηριακή έρευνα. Η ανοσοϊστοχημική τεχνική

βασίζεται στη χρησιμοποίηση μονοκλωνικών ή πολυκλωνικών αντισωμάτων που στοχεύουν σε αντιγονικούς επιτόπους της υπό ανίχνευση πρωτεΐνης. Η παρουσία ή μη της πρωτεΐνης γίνεται εμφανής με σύστημα ανίχνευσης που στηρίζεται στη χρήση φθορίζουσών ή χρωμοφόρων ουσιών. Η τεχνική αυτή είναι κατεξοχήν ποιοτική τεχνική, μπορεί όμως να χρησιμοποιηθεί και για ποσοτικούς προσδιορισμούς, εάν υπάρχει η δυνατότητα εκτίμησης των μεταβολών έντασης χρώματος ή φθορισμού ή εάν είναι δυνατή η μέτρηση του ποσοστού των κυττάρων που είναι θετικά για την υπό ανίχνευση πρωτεΐνη.

Μπορούμε αδρά να διακρίνουμε δύο φάσεις στην πειραματική διαδικασία της ανοσοϊστοχημείας:

A) την πρώτη που στοχεύει στην προετοιμασία του ιστού, στην ανάδειξη των αντιγονικών θέσεων και στην εξάλειψη του μη ειδικού σήματος και

B) τη δεύτερη που αφορά στην τοποθέτηση ειδικού αντισώματος και τους συστήματος ανίχνευσης.

Η ανοσοϊστοχημεία βασίζεται στην ειδική *in situ* δέσμευση αντισωμάτων (μονοκλωνικών ή πολυκλωνικών) στα ενδοκυττάρια ή εξωκυττάρια αντιγόνα που βρίσκονται στον υπό μελέτη ιστό. Η ανίχνευση των θέσεων δέσμευσης γίνεται με την χρήση, είτε φθορίζοντων μορίων (ανοσοφθορίζουσες τεχνικές), είτε, πιο διαδεδομένα, με την χρήση ενζυμικής χρωμογόνου αντίδρασης (ανοσοενζυμικές τεχνικές). Η ανοσοϊστοχημεία περιλαμβάνει τη χρήση πολυκλωνικών αντισωμάτων, τα οποία παράγονται, είτε από την ανοσοποίηση ζώου ξενιστή με έγχυση σε αυτό καθαυμένου ειδικού μορίου (ανοσογόνο) που φέρει το ζητούμενο αντιγόνο (πολυκλωνικά αντισώματα) είτε με βιοτεχνολογικές μεθόδους (μονοκλωνικά αντισώματα). Μερικά από τα

πολυκλωνικά διαγνωστικά αντισώματα μπορούν να αντιδράσουν και με άλλα μόρια (διασταυρούμενη αντίδραση), γι' αυτό και χρειάζεται να απομακρύνονται με προσρόφηση με το κατάλληλο αντιγόνο. Τα μονοκλωνικά αντισώματα γενικά υπερτερούν των πολυκλωνικών, γιατί εμφανίζουν σε πολύ μικρότερο βαθμό φαινόμενα ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων και θορύβου (background staining).

Στις ανοσοενζυμικές τεχνικές το ένζυμο που κυρίως χρησιμοποιείται για την σήμανση των αντισωμάτων είναι η υπεροξειδάση. Άλλα ένζυμα (αλκαλική φωσφατάση, οξειδάση γλυκόζης) χρησιμοποιούνται συνήθως μόνο σε ειδικές περιπτώσεις ιστών ή όταν επιθυμούμε ταυτόχρονη ανίχνευση δυο διαφορετικών αντιγόνων (double – immunostaining). Ωστόσο, η πιθανή αλλοίωση της μοναδικής θέσης δέσμευσης του αντιγόνου κατά την επεξεργασία του ιστού μπορεί να οδηγήσει σε αδυναμία ανίχνευσης του αντιγόνου και η δέσμευση μικρότερου αριθμού μορίων αντισώματος / μόριο αντιγόνου έχει ως αποτέλεσμα ασθενέστερη ανοσοχρώση (μειωμένη ευαισθησία). Η υπεροξειδάση καταλύει, παρουσία ενός δότη ηλεκτρονίων, τη διάσπαση του υπεροξειδίου του υδρογόνου σε νερό και οξυγόνο. Ως δότες ηλεκτρονίων στην αντίδραση χρησιμοποιούνται ουσίες, οι οποίες καθώς οξειδώνονται παράγουν χρώμα (χρωμογόνα).

Το πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο χρωμογόνο στην ανοσοϊστοχημεία είναι η 3,3–τετραϋδροχλωρική διαμινο–βενζιδίνη (DAB), που αποφέρει ζωνρή, σταθερή, σκούρα καφέ αντίδραση. Οι τεχνικές ανοσο–υπεροξειδάσης διακρίνονται σε άμεσες (σημασμένο πρωτογενές αντίσωμα), έμμεσες δυο βημάτων (πρωτογενές και σημασμένο δευτερογενές αντίσωμα) και έμμεσες τριών βημάτων. Στην τελευταία κατηγορία ανήκουν η μέθοδος υπεροξειδάσης

-αντιυπεροξειδάσης (PAP), η μέθοδος αβιδίνης–βιοτίνης (ABC) και η μέθοδος βιοτίνης–στρεπταβιδίνης (B–SA) (Battifora H).

Η έμμεση μέθοδος τριών βημάτων βιοτίνης-στρεπταβιδίνης (B–SA) είναι η ανοσοϊστοχημική τεχνική που έχει σήμερα την ευρύτερη εφαρμογή, καθώς, σε σύγκριση με τις άμεσες και δύο βημάτων έμμεσες μεθόδους προκαλεί ενίσχυση της έντασης του σήματος, πλεονεκτεί δε των υπολοίπων έμμεσων μεθόδων τριών βημάτων, γιατί εμφανίζει μεγαλύτερη ευαισθησία και μικρότερου βαθμού μη ειδική χρώση. Η μέθοδος αυτή βασίζεται στην ιδιότητα της βιοτίνης να συνδέεται ειδικά, ισχυρά και μη ανοσολογικά με την στρεπταβιδίνη, μια πρωτεΐνη μοριακού βάρους 60 kD που προέρχεται από το βακτήριο *Streptomyces avidinii*. Όπως και στις άλλες μεθόδους τριών βημάτων χρησιμοποιούνται τρία αντιδραστήρια: α) το πρώτο αντίσωμα (primary antibody), το οποίο είναι ειδικό για το υπό ανίχνευση αντιγόνο, β) το δεύτερο βιοτινυλιωμένο αντίσωμα (link), το οποίο αναγνωρίζει το πρώτο και συνδέεται σε αυτό, και γ) το σύμπλοκο στρεπταβιδίνης– υπεροξειδάσης (label: streptavidin – peroxidase reagent), που συνδέεται με το δεύτερο αντίσωμα. Οι θέσεις δέσμευσης γίνονται ορατές με την προσθήκη στην συνέχεια του χρωμογόνου (DAB). Βασικά βήματα της τεχνικής που συνολικά αποσκοπούν στη βέλτιστης έντασης χρώση με το μικρότερο δυνατό βαθμό μη ειδικής χρώσης (background) είναι η κατανάλωση της ενδογενούς υπεροξειδάσης των ιστών, η πρωτεϊνική δέσμευση (protein blocking) πριν την προσθήκη του πρώτου αντισώματος για την μείωση της μη ειδικής δέσμευσης και η επιλογή της κατάλληλης αραίωσης και των συνθηκών επώασης του ειδικού αντισώματος. Επίσης, επειδή πολλές φορές η διαδικασία μονιμοποίησης του ιστού προκαλεί συγκάλυψη των αντιγονικών θέσεων

δέσμευσης (antigen "masking") με αποτέλεσμα την αδυναμία ανίχνευσής τους, σημαντική είναι η εφαρμογή κάποιας μεθόδου ανάδειξης των αντιγονικών επιτόπων (antigen epitope retrieval). Η ευρύτερη χρησιμοποιούμενη μέθοδος ανάδειξης των επιτόπων είναι η πέψη του ιστού σε φούρνο μικροκυμάτων.[505] Μεγάλη σημασία έχει η σύσταση και το pH του διαλύματος εμφάπτισης, ενώ δεν ενδύκνεται θέρμανση σε απεσταγμένο νερό. Η αναδίπλωση των πρωτεϊνικών αλυσίδων, με επακόλουθο την ανάδειξη των αντιγονικών θέσεων, συμβαίνει όταν η θερμοκρασία του διαλύματος επανέλθει σε θερμοκρασία δωματίου.[506]

Η επιλογή της ανοσοϊστοχημικής μεθόδου έγινε λόγω των εξής πλεονεκτημάτων της :

1. Επιτρέπει την μελέτη της έκφρασης των πρωτεϊνών *in situ* στον υπό εξέταση ιστό. Το γεγονός αυτό, δίνοντας την δυνατότητα εντόπισης των πρωτεϊνών (π.χ. σε ποια κύτταρα, μεμβρανική, πυρηνική ή κυτταροπλασματική ανοσοχρώση κ.τ.λ.) και άμεσης συσχέτισης της πρωτεϊνικής έκφρασης με ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά (ιστολογικά, κυτταρικά και πυρηνικά χαρακτηριστικά του όγκου, βαθμός διαφοροποίησης, διήθηση, χαρακτηριστικά με προγνωστική σημασία), συμβάλλει στην εξαγωγή συμπερασμάτων για τον μηχανισμό δράσης των πρωτεϊνών και τον ρόλο τους στην παθογένεια του ιστού.
2. Είναι ευαίσθητη και ειδική μέθοδος, καθώς βασίζεται στην ειδική δέσμευση αντιγόνου αντισώματος.
3. Πρόκειται για σχετικά απλή, γρήγορη και οικονομική μέθοδο
4. Δίνει μόνιμα αποτελέσματα, επιτρέποντας την επανεκτίμησή τους.
5. Η εφαρμογή της σε μονιμοποιημένους ιστούς δίνει τη δυνατότητα

αξιοποίησης μεγάλου αριθμού περιστατικών σε σύντομο χρονικό διάστημα, καθώς και την διεξαγωγή αναδρομικών μελετών.

Τα μειονεκτήματα ανοσοϊστοχημικών τεχνικών είναι τα εξής:

1. Η διαδικασία της μονιμοποίησης είναι δυνατό να αλλοιώσει τη δομή των πρωτεϊνών και να προκύψουν ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα.

2. Η εκτίμηση της ανοσοχρώσης ενέχει στοιχεία υποκειμενικότητας καθιστώντας την ανοσοϊστοχημεία όχι την καταλληλότερη μέθοδο για ποσοτικούς προσδιορισμούς.

3. Οι πληροφορίες που αντλούμε από την τεχνική αυτή αφορούν μόνο στο επίπεδο έκφρασης της πρωτεΐνης τη συγκεκριμένη χρονική στιγμή που γίνεται η μελέτη, ενώ δε μας πληροφορούν για το ρυθμό έκφρασης. Επιπλέον, δεν μας δίνει στοιχεία για τις αλληλεπιδράσεις πρωτεϊνών ούτε για το επίπεδο της ενεργότητας των ένζυμων.

3.2.3 ΕΦΑΡΜΟΣΘΕΙΣΑ ΑΝΟΣΟΪΣΤΟΧΗΜΙΚΗ ΜΕΘΟΔΟΣ

Γενικότερα, το προς εξέταση υλικό ήταν μονιμοποιημένο σε διάλυμα ουδέτερης φορμόλης (neutral buffered formalin, 10%) και εμβυθισμένο σε κύβο παραφίνης, κατά το συμβατικό τρόπο.

Κοπήκαν τομές παραφίνης πάχους 4-5 μ m. Στην παρούσα μελέτη η ανοσοϊστοχημεία πραγματοποιήθηκε με τη μέθοδο της υπεροξειδάσης και τη χρήση του HRP-EnVISION kit της εταιρείας DAKO (Denmark). Τα βασικά από τα βήματα που περιγράφονται πιο κάτω (antigen retrieval, συγκέντρωση αντισώματος, χρόνος επώασης) προτυπώθηκαν και τυποποιήθηκαν για τα

δείγματα μας, με επανειλημμένες δοκιμές (standardization). Αναλυτικά, τα βήματα της τεχνικής που ακολουθήθηκε περιγράφονται παρακάτω:

Χρώση με ένα αντίσωμα (Monostaining):

- Τοποθέτηση των πλακιδίων με τις τομές παραφίνης πάχους 5μm σε κλίβανο θερμοκρασίας 60° C για 24 ώρες, ώστε να αποξηραθούν.
- Αποπαραφίνωση με εμβύθιση των τομών σε ξυλόλη για 20 λεπτά.
- Ενυδάτωση των τομών με απεσταγμένο νερό.
- Διαδικασία επεξεργασίας και αποκάλυψης του αναζητούμενου αντιγονικού επιτόπου (antigen retrieval). Η διαδικασία αφορούσε την εμβύθιση των σε ρυθμιστικό διάλυμα κιτρικού οξέος (citrate buffer) και την τοποθέτηση τους σε φούρνο μικροκυμάτων στα 300 W, για δυο κύκλους των 15 λεπτών.
- Αναστολή της δραστηριότητας της ενδογενούς υπεροξειδάσης με την τοποθέτηση των τομών σε διάλυμα H₂O₂ σε μεθανόλη (0.01M), για 30 λεπτά.
- Ξέπλυμα των τομών με ρυθμιστικό διάλυμα tris-buffer-saline (TBS).
- Επικάλυψη της κάθε τομής με το αντίστοιχο αντίσωμα στην κατάλληλη αραιώση και επώαση αυτού τον απαιτούμενο χρόνο.
- Ξέπλυμα των τομών με ρυθμιστικό διάλυμα tris –buffer-saline (TBS).
- Εφαρμογή χρωμογόνου (DAB). Έλεγχος των πλακιδίων με τις τομές σε κοινό μικροσκόπιο μέχρις ότου εμφανιστεί η καφέ χρώση των κυττάρων.
- Έκπλυση των τομών με απεσταγμένο νερό.
- Αφυδάτωση των τομών σε διαλύματα αιθυλικής αλκοόλης διαδοχικώς αυξανόμενης συγκέντρωσης (ανιόντα).

- Έκλυση των τομών σε ξυλόλη.
- Επικάλυψη των τομών.

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

3.2.4 Εκτίμηση έκφρασης – Βαθμονομία

Η εκτίμηση των αποτελεσμάτων έγινε με τη χρήση κοινού μικροσκοπίου φωτός από δυο ανεξαρτήτους ερευνητές, οι οποίοι δεν είχαν γνώση των κλινικοπαθολογικών δεδομένων των ασθενών (blind). Υπήρχε μεγάλος βαθμός σύμπτωσης (περίπου 95%) και στις 3 ομάδες της μελέτης. Σε περίπτωση διαφωνίας -όπου υπήρχε- η τελική απόφαση λαμβανόταν από κοινού (consensus).

Στις τρεις κατηγορίες των ΣΜΜ (ΛΠΣ, ΛΜΣ, ΡΜΣ), η ανοσοϊστοχημική χρώση εκτιμήθηκε με τρόπο ημιποσοτικό. Για κάθε αντίσωμα το ποσοστό των θετικών νεοπλασματικών κυττάρων καθώς και η ένταση και ο εντοπισμός (θέση) της ανοσοχρώσης καταγράφηκε ως ακολούθως: Η ημιποσοτική αξιολόγηση των υπό διερεύνηση βιοδεικτών έγινε με βάση παλιότερες μελέτες που είχαν προτείνει προγνωστική αξία στα ΣΜΜ. Κατάλληλοι θετικοί μάρτυρες χρησιμοποιήθηκαν, σύμφωνα με τις οδηγίες των κατασκευαστών. Τα κατώφλια (cut-off) που χρησιμοποιήθηκαν για την ανοσοϊστοχημεία ήταν τα ακόλουθα για τους 3 δείκτες:

1) για τη β-κατενίνη η ανοσοϊστοχημεία αξιολογήθηκε ως εξής:

Όσον αφορά στην **εντόπιση**, αξιολογήθηκαν: κυτταροπλασματική, πυρηνική και μεμβρανώδης χρώση.

Όσον αφορά το **ποσοστό της θετικότητας**, αυτό ορίστηκε ως εξής:

- **1+:** 1-10% νεοπλασματικά θετικά κύτταρα
- **2+:** 10-50% νεοπλασματικά θετικά κύτταρα
- **3+:** >50% νεοπλασματικά θετικά κύτταρα.

Όσον αφορά την **ένταση** της χρώσης:

- 0 (κανένα κύτταρο δε βιάφηκε θετικό)
- ασθενής
- έντονη.

2) για τη E-καντχερίνη η ανοσοϊστοχημεία αξιολογήθηκε ως εξής:

Όσον αφορά στην **εντόπιση**: κυτταροπλασματική, πυρηνική και μεμβρανώδης χρώση.

Όσον αφορά το **ποσοστό της θετικότητας** αυτό ορίστηκε ως εξής:

- **1+:** 0-10% νεοπλασματικά θετικά κύτταρα,
- **2+:** 10-50% νεοπλασματικά θετικά κύτταρα και
- **3+:** >50% νεοπλασματικά θετικά κύτταρα.

Όσον αφορά την **ένταση** της χρώσης:

- 0 (κανένα κύτταρο δεν βάφτηκε θετικό),
- ασθενής
- έντονη

3) για τη τοποϊσομεράση-IIa η ανοσοϊστοχημεία αξιολογήθηκε ως εξής:

Όσον αφορά στην **εντόπιση**: κυτταροπλασματική, πυρηνική και μεμβρανώδης χρώση.

Όσον αφορά την **ένταση** της χρώσης:

- 0 (κανένα κύτταρο δε βάφτηκε θετικό)
- ασθενής
- έντονη.

Όσον αφορά το **ποσοστό της θετικότητας** είναι το εξής:

- 0-10% νεοπλασματικά θετικά κύτταρα,
- 10-50% νεοπλασματικά θετικά κύτταρα
- >50% νεοπλασματικά θετικά κύτταρα.

Η αποδοχή αυτού του βαθμολογικού συστήματος (scoring system) έγινε επειδή η ανοσοδραστικότητα μπορεί να διαφέρει λόγω τεχνικών artifacts, συμπεριλαμβανομένων σε αυτά διαφορετικών χρονικών περιόδων διαλλειμάτων μεταξύ χειρουργικής εξαίρεσης και μονιμοποίησης καθώς και

διαφορετικών περιόδων μονιμοποίησης. Επιπλέον θεωρήθηκε λογική η χρήση ενός μη νεοπλασματικού ιστού για εσωτερικό έλεγχο (internal control- εσωτερικός θετικός μάρτυρας). Η περιγραφείσα αξιολόγηση ακολουθήθηκε για όλες τις περιπτώσεις, επειδή ο τρόπος αυτός ακολουθείται από τη συντριπτική πλειονότητα των ερευνητών στο συγκεκριμένο ερευνητικό πεδίο, ούτως ώστε να είναι τα συμπεράσματα της μελέτης αυτής διεθνώς συγκρίσιμα και αναγνωστά.

3.2.5 Στατιστική αξιολόγηση αναφορικά με την ανοσοιστοχημία

Πραγματοποιήθηκε μονοπαραγοντική και πολυπαραγοντική ανάλυση των αποτελεσμάτων. Τα μοντέλα Cox εκτιμούν με μονοπαραγοντική και πολυπαραγοντική ανάλυση την αναλογία κινδύνου για κάθε υποψήφιο παράγοντα κινδύνου που εξετάσαμε: το φύλο, την ηλικία, το μέγεθος του όγκου, την εντόπιση του όγκου (άνω και κάτω άκρα), τον ιστολογικό τύπο, τα χειρουργικά όρια, τη διαφοροποίηση του όγκου, τον τύπο του χειρουργείου (εκτομή ή ακρωτηριασμός), και τη χρήση άλλης επικουρικής θεραπείας (ΧΜΘ, ΑΚΘ). Μόνο οι μεταβλητές που είχαν προγνωστική αξία στη μονοπαραγοντική μελέτη αναλύθηκαν στο πολυπαραγοντικό μοντέλο. Η ολική επιβίωση, το διάστημα ελεύθερο υποτροπής και το διάστημα ελεύθερο μεταστάσεων υπολογίστηκε σύμφωνα με τη μέθοδο Kaplan- Meier. Η περιγραφική ανάλυση και η σύγκριση που έγινε μεταξύ των μεταβλητών που προέκυψαν από τις μέσες τιμές μεταξύ των ασθενών έγιναν με το t-test και χρησιμοποιήθηκε το μοντέλο ανάλυσης διακύμανσης κατά έναν παράγοντα. Η έκφραση της κάθε πρωτεΐνης ποσοτικοποιήθηκε με τους τρόπους που περιγράφησαν προηγουμένως και τα δείγματα χωρίστηκαν σε ομάδες ανάλογα με το εάν

εκφράσανε ή όχι τη συγκεκριμένη πρωτεΐνη. Όλες οι στατιστικές δοκιμασίες θεωρηθήκαν στατιστικά σημαντικές, αν η τιμή του p ήταν μικρότερη του 0.05 ($p < 0.05$). Οι παρουσιαζόμενες τιμές p αφορούν σε αμφίπλευρους (two-tailed) στατιστικούς ελέγχους. Για την εκτέλεση των στατιστικών δοκιμασιών χρησιμοποιήθηκε στατιστικό πρόγραμμα ανάλυσης SPSS14.0 (SSPS Inc, Chicago IL, USA).

4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

4.1.1 ΛΙΠΟΣΑΡΚΩΜΑΤΑ ΑΚΡΩΝ ΚΟΡΜΟΥ: ΚΛΙΝΙΚΗ-ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

Μελετήθηκαν 63 περιπτώσεις ασθενών με πρωτοπαθή ΛΠΣ άκρων και κορμού, κατά τη χρονική περίοδο 1990 έως το 2000. Η πληροφορία όσον αφορά την ομάδα αυτή των ασθενών αφορά κλινικά στοιχεία, δεδομένου ότι δεν υπήρχε βιοπτικό υλικό. Η χειρουργική αντιμετώπιση (εκτομή του όγκου, ή ακρωτηριαστική επέμβαση) έγινε σε όλες τις περιπτώσεις, για θεραπευτικό σκοπό. Σε αυτή την ομάδα ασθενών δεν υπήρχαν διαθέσιμα δείγματα όγκου εγκλεισθέντα σε μπλοκ παραφίνης.

Χαρακτηριστικά των ασθενών

Η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν 53 έτη. Η αναλογία άντρες / γυναίκες είναι περίπου 3:1 (59% άντρες). Σε 45 ασθενείς (71%) η ανατομική εντόπιση των όγκων ήταν τα κάτω άκρα, σε 12 ασθενείς τα άνω άκρα και σε 6 ο κορμός. Η ανατομική εντόπιση της πλειονότητας των όγκων (N=39) ήταν ο μηρός, ακολουθούμενη από το βραχίονα και την κνήμη. Το διάμεσο μέγεθος του όγκου ήταν 96 mm. Ποσοστό 27% των όγκων είχε μέγιστη διάμετρο μικρότερη από 50mm, 36% μεταξύ 51 και 100 mm, και το 37% πάνω από 100 mm. Η πλειοψηφία των ΛΠΣ ήταν μυξοειδούς τύπου (51%), ακολουθούμενη από τα καλώς διαφοροποιημένα ΛΠΣ (25%), τα πλειόμορφα (17%), τα εκτρογγυλών κυττάρων (2%) και τον αδιαφοροποίητο τύπο (5%). Ποσοστό 76% των όγκων ήταν χαμηλής, 7% είναι μέσης, και το 17% υψηλής διαφοροποίησης, αντίστοιχα. Θετικά χειρουργικά όρια είχε το 23% των ασθενών.

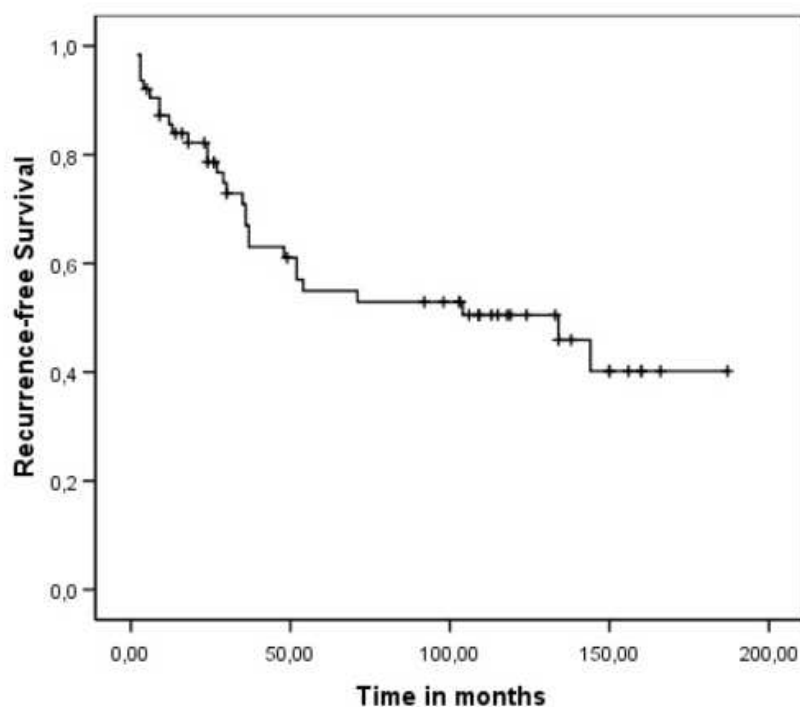
Θεραπεία

Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση για τον πρωτοπαθή όγκο. Εξήντα ασθενείς υποβλήθηκαν σε ευρεία εκτομή και τρεις σε ακρωτηριασμό. Μόνο 8 ασθενείς (13%) έλαβαν μετεγχειρητική ΧΜΘ. Δοξορουβικίνη δόθηκε σε έξι ασθενείς και ιφოსφαμίδη σε δύο. Σαράντα πέντε ασθενείς έλαβαν μετεγχειρητική ΑΚΘ με γραμμικό επιταχυντή (6MV) ή κοβάλτιο (Cobalt-60). Η ΑΚΘ χορηγήθηκε μετεγχειρητικά κατά την παρέλευση ενός μέσου χρόνου διαστήματος 30 ημερών (κυμάνθηκε από 12 έως 180 μέρες). Η ημερήσια δόση ακτινοβολήσης ήταν 1,8 Gy -2 Gy και η διάμεση συνολική δόση ήταν 58Gy (21-64 Gy). Στα πεδία ακτινοβολήσης συμπεριλήφθηκαν η κοίτη του όγκου, η χειρουργική τομή με επαρκή όρια (margins). Το σχήμα, ο αριθμός και η διάταξη των πεδίων ακτινοβολήσης εξαρτήθηκε από την ανατομική θέση του όγκου. Όταν ήταν αναγκαίο χρησιμοποιήθηκαν φίλτρα για την καλύτερη κατανόηση των ισοδοσιακών καμπυλών. Χρησιμοποιήθηκε η τεχνική των σμικρυνόμενων πεδίων (shrinkage field technique).

Αποτελέσματα

Η διάμεση περίοδος παρακολούθησης των ασθενών ήταν 103 μήνες (κυμάνθηκε από 5 έως 215 μήνες). Συνολικά, είκοσι εννιά ασθενείς (46%) ανέπτυξαν τοπική υποτροπή. Στην 5ετία, το ποσοστό των ασθενών αυτών ήταν 39,7% (95% διάστημα εμπιστοσύνης [CI] από 47.2%-72.4%). Το αντίστοιχο ποσοστό στη δεκαετία ήταν 42,9% (95% CI 44.1%-69.5%). Ένας στους τρεις ασθενείς ανέπτυξαν τοπική υποτροπή μετά των 3^ο χρόνο της παρακολούθησης τους. Δυο από αυτούς τους ασθενείς ανέπτυξαν τοπική

υποτροπή μετά τα 10 έτη (στους 134 και στους 144 μήνες). Στο **σχήμα 1** παρατίθεται η συχνότητα τοπικής υποτροπής σε σχέση με το χρόνο.



Σχήμα 1. Συχνότητα εμφάνισης τοπικής υποτροπής

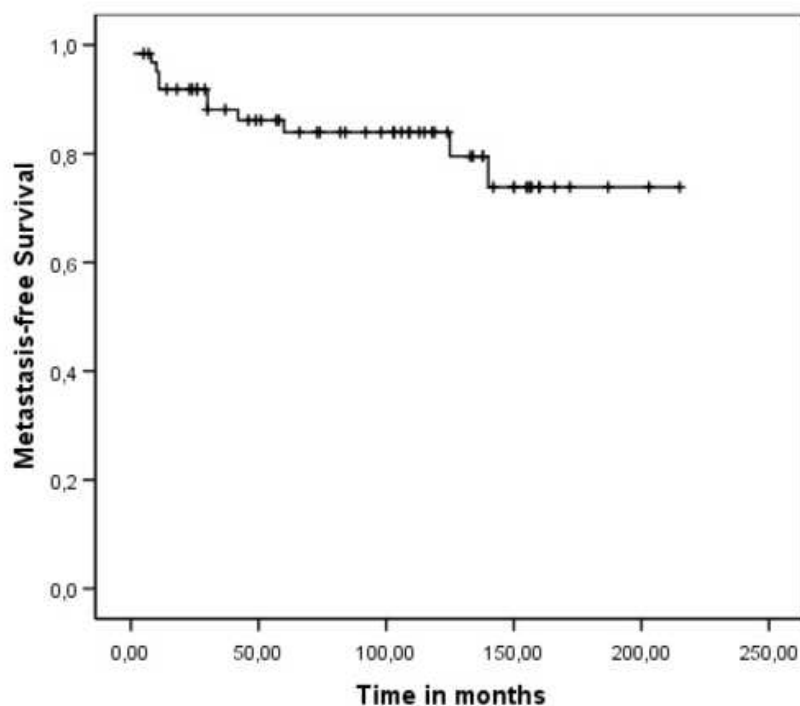
Στη μονοπαραγοντική ανάλυση, εκτιμήθηκε ότι ασθενείς που έλαβαν μετεγχειρητική ΧΜΘ είχαν 8 φορές πιο αυξημένο κίνδυνο για την ανάπτυξη τοπικής υποτροπής, σε σύγκριση με εκείνους που δεν έλαβαν ΧΜΘ (**Πίνακας 5**). Κανένας άλλος στατιστικά σημαντικός παράγοντας δε φάνηκε να σχετίζεται με την ανάπτυξη της τοπικής υποτροπής της νόσου.

Πίνακας 5. Παράγοντες σχετιζόμενοι με την τοπική υποτροπή
(μονοπαραγοντική ανάλυση)

| | Hazard Ratio | p (value) |
|--------------------------------------------|---------------------|-------------------|
| | (95% CI) | |
| Γυναίκες | 0.56 (0.25-1.24) | NS (P=0.15) |
| Ηλικία | 1.02 (0.99-1.04) | NS (P=0.25) |
| Μέγεθος (ομάδα αναφοράς 0-50mm) | | |
| 51-100mm | 0.95 (0.37-2.41) | NS (P=0.91) |
| >100mm | 0.97 (0.37-2.54) | NS (P=0.95) |
| Εντόπιση (ομάδα αναφοράς κάτω άκρα) | | |
| Ανω Άκρα | 1.08 (0.43-2.70) | NS (P=0.88) |
| Κορμός | 1.74 (0.58-5.18) | NS (P=0.32) |
| Υπότυπος (ομάδα αναφοράς μυξοειδη) | | |
| Πλειόμορφα | 1.89 (0.76-4.72) | NS (P=0.17) |
| Στρογγυλοκυτταρικά | 2.53 (0.33-19.62) | NS (P=0.37) |
| Αδιαφοροποίητα | 0.97 (0.13-7.42) | NS (P=0.97) |
| Καλώς διαφοροποιημένα | 0.60 (0.23-1.56) | NS (P=0.29) |
| Grade | | |
| II | 0.00 (0.00-?) | NS (P=0.99) |
| III | 1.79 (0.53-7.42) | NS (P=0.31) |
| Τύπος Χειρουργείου | | |
| Ακρωτηριασμός | 2.60 (0.33-20.58) | NS (P=0.36) |
| Χειρουργικά Όρια | | |
| Θετικά | 1.32 (0.55-3.14) | NS (P=0.36) |
| Χημειοθεραπεία | | |
| Ναι | 7.88 (3.09-20.12) | P<0.001 |
| Ακτινοθεραπεία | | |
| Ναι | 1.78 (0.72-4.38) | NS (P=0.21) |

Στην πολυπαραγοντική ανάλυση καμία από τις παραμέτρους δεν ήταν στατιστικά σημαντική, όσον αφορά την τοπική υποτροπή.

Έντεκα ασθενείς (17.7%) ανέπτυξαν μεταστατική νόσο, κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης. Τέσσερις ασθενείς εμφάνισαν δευτεροπαθείς εντοπίσεις στον πνεύμονα, τέσσερις στα οστά και τρεις στους λεμφαδένες. Το ποσοστό των ασθενών με 5ετές ελεύθερο μεταστάσεων διάστημα ήταν 85.7% (95% CI 74.6%-93.3%) και το αντίστοιχο 10ετές διάστημα ήταν 84.1% (95% CI, 72.7%-92.1%). Στο **σχήμα 2** παρατίθεται η συχνότητα εμφάνισης μεταστάσεων.



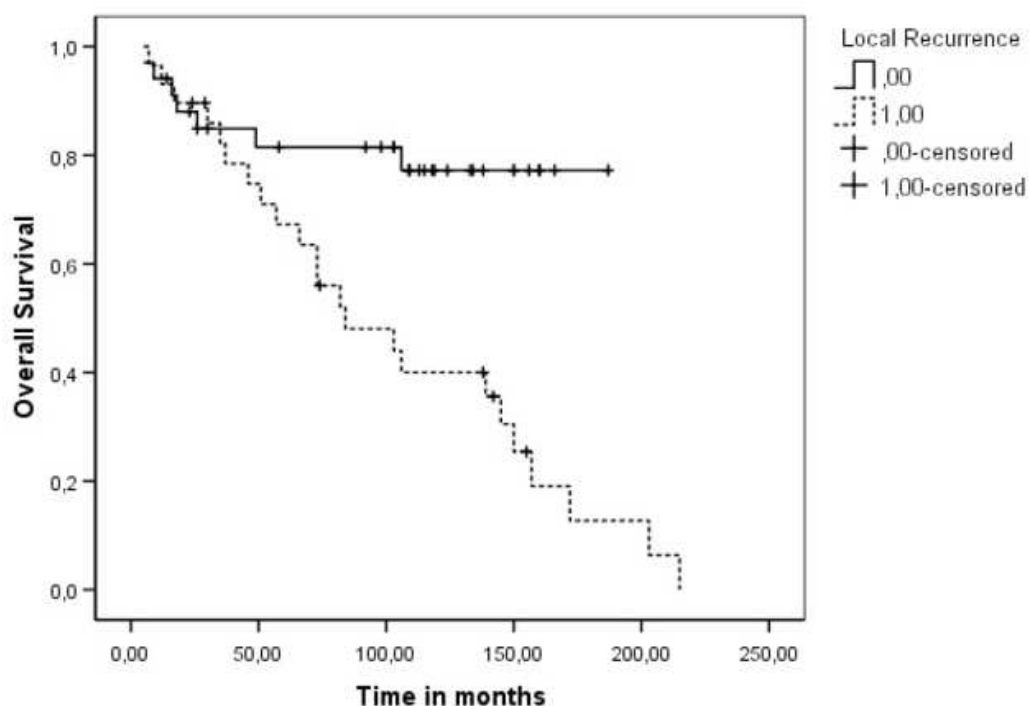
Σχήμα 2. Συχνότητα εμφάνισης μεταστάσεων.

Σύμφωνα με τη μονοπαραγοντική ανάλυση, κανένας παράγοντας δεν φάνηκε να παρουσιάζει στατιστικά σημαντική συσχέτιση, με την ανάπτυξη απομακρυσμένων μεταστάσεων (Πίνακας 6).

Πίνακας 6. Παράγοντες σχετιζόμενοι με την ανάπτυξη δευτεροπαθών εντοπίσεων (μονοπαραγοντική ανάλυση).

| | Hazard Ratio (95% CI) | p (value) |
|--------------------------------------------|---------------------------------|------------------|
| Γυναίκες | 1.21 (0.37-3.98) | NS (P=0.75) |
| Ηλικία | 0.99 (0.6-1.04) | NS (P=0.79) |
| Μέγεθος (ομάδα αναφοράς 0-50mm) | 0.98 (0.88-1.10) | NS (P=0.75) |
| 51-100mm | 1.15 (0.27-4.88) | NS (P=0.85) |
| >100mm | 0.50 (0.00-3.05) | NS (P=0.46) |
| Εντόπιση (ομάδα αναφοράς κάτω άκρα) | | |
| Άνω Άκρα | 1.03 (0.21-4.96) | NS (P=0.97) |
| Κορμός | 2.17(0.45-10.53) | NS (P=0.34) |
| Υπότυπος (ομάδα αναφοράς μυξοειδή) | | |
| Πλειόμορφα | 1.08 (0.22-5.33) | NS (P=0.93) |
| Στρογγυλοκυτταρικά | 4.19(0.49-36.00) | NS (P=0.19) |
| Αδιαφοροποίητα | 2.69(0.31-23.31) | NS (P=0.37) |
| Καλώς διαφοροποιημένα | 0.26 (0.04-2.43) | NS (P=0.26) |
| Grade | | |
| II | 3.61(0.41-31.70) | NS (P=0.25) |
| III | 2.88(0.55-15.11) | NS (P=0.21) |
| Τύπος Χειρουργείου | | |
| Ακρωτηριασμός | 0.05(0.00- | NS (P=0.73) |
| Χειρουργικά Όρια | | |
| Θετικά | .69 (0.82-8.83) | NS (P=0.10) |
| Χημειοθεραπεία | | |
| Ναι | 1.94 (0.42-9.04) | NS (P=0.40) |
| Ακτινοθεραπεία | | |
| Ναι | 3.76(0.48-29.65) | NS (P=0.21) |

Δεν πραγματοποιήθηκε πολυπαραγοντική ανάλυση, λόγω της απουσίας στατιστικά σημαντικής συσχέτισης κατά την μονοπαραγοντική μελέτη. Τριάντα ασθενείς (48%) απεβίωσαν κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης. Η διάμεση περίοδος επιβίωσης από την διαπίστωση των μεταστάσεων ήταν 61.5 μήνες (κυμάνθηκε από 5 έως 215 μήνες). Η 5ετής συνολική επιβίωση των ασθενών ήταν 77.8% (95% CI 65.5%-87.3%). Η αντίστοιχη 10ετής ήταν 63.5% (95% CI, 50.4%-75.3%). Στο **σχήμα 3** παρατίθεται η επιβίωση των ασθενών.



Σχήμα 3. Επιβίωση ασθενών.

Κατά τη μονοπαραγοντική ανάλυση φάνηκε ότι ασθενείς με όγκους χαμηλής διαφοροποίησης (grade III) είχαν 4-φορές περισσότερο αυξημένο κίνδυνο θανάτου συγκριτικά με αυτούς των οποίων οι όγκοι ήταν καλά διαφοροποιημένοι. (grade I). Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ακρωτηριασμό η συχνότητα θανάτου ήταν κατά 6-φορές μεγαλύτερη από αυτούς που υποβλήθηκαν σε ευρεία εκτομή του όγκου. Οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ακρωτηριασμό, ωστόσο, είχαν διάμεση τιμή μεγέθους όγκου 16.5 cm, ενώ σε αυτούς που υποβλήθηκαν σε ευρεία εκτομή, το αντίστοιχο μέγεθος του όγκου ήταν 9.2 cm ($p>0.05$). Οι ασθενείς που έλαβαν μετεγχειρητική ΧΜΘ, είχαν 3.45-φορές αυξημένο κίνδυνο θανάτου σε σχέση με αυτούς που δεν είχαν λάβει ΧΜΘ. Τελικά, οι ασθενείς που ανέπτυξαν τοπική υποτροπή, κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης, είχαν 3.5 φορές περισσότερο αυξημένο κίνδυνο θανάτου από εκείνους που δεν ανέπτυξαν τοπική υποτροπή. Στον **πίνακα 7** παρατίθενται τα αποτελέσματα από τη μονοπαραγοντική ανάλυση.

Πίνακας 7. Παράγοντες συσχετιζόμενοι με την επιβίωση ((μονοπαραγοντική ανάλυση)

| | Hazard Ratio | p (value) |
|--------------------------------------------|---------------------|------------------|
| | (95% CI) | |
| Γυναίκες | 0.85 (0.40-1.82) | NS (P=0.69) |
| Ηλικία | 1.01 (0.98-1.03) | NS (P=0.54) |
| Μέγεθος (ομάδα αναφοράς 0-50mm) | 1.03 (0.97-1.10) | NS (P=0.33) |
| 51-100mm | 0.72 (0.27-1.93) | NS (P=0.51) |
| >100mm | 1.19 (0.47-3.03) | NS (P=0.72) |
| Εντόπιση (ομάδα αναφοράς κάτω άκρα) | | |
| Άνω Άκρα | 0.86 (0.32-2.31) | NS (P=0.77) |
| Κορμός | 1.77 (0.60-5.26) | NS (P=0.30) |
| Υπότυπος (ομάδα αναφοράς μυξοειδή) | | |
| Πλειόμορφα | 1.35 (0.54-3.54) | NS (P=0.52) |
| Στρογγυλοκυτταρικά | 1.25 (0.16-9.65) | NS (P=0.83) |
| Αδιαφοροποίητα | 2.61 (0.58-11.79) | NS (P=0.21) |
| Καλώς διαφοροποιημένα | 0.43 (0.14-1.29) | NS (P=0.13) |
| Grade | | |
| II | 1.67 (0.21-13.26) | NS (P=0.63) |
| III | 4.07 (1.21-13.64) | p=0.02 |
| Τύπος Χειρουργείου | | |
| Ακρωτηριασμός | 5.89 (1.73-20.11) | p=0.005 |
| Χειρουργικά Όρια | | |
| Θετικά | 1.24 (0.53-2.91) | NS (P=0.62) |
| Χημειοθεραπεία | | |
| Ναι | 3.47 (1.45-8.30) | p=0.005 |
| Ακτινοθεραπεία | | |
| Ναι | 0.85 (0.37-1.99) | NS (P=0.72) |

4.1.2 ΛΙΠΟΣΑΡΚΩΜΑΤΑ ΑΚΡΩΝ- ΟΠΙΣΘΟΠΕΡΙΤΟΝΑΪΚΟΥ ΧΩΡΟΥ:

ΚΛΙΝΙΚΟΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

Χαρακτηριστικά ασθενών

Μελετήσαμε 71 ασθενείς για τους οποίους υπήρχαν κλινικές πληροφορίες, καθώς επίσης και βιοπτικό υλικό. Η διάμεση ηλικία των ασθενών αυτών ήταν 56 έτη (εύρος 20-86). Σαράντα δυο ασθενείς ήταν άντρες (59%). Πενήντα πέντε ΛΠΣ εντοπίζονταν στα άκρα και 16 στον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο. Ο πιο κοινός ιστολογικός υπότυπος των άκρων ήταν το μυξοειδές ΛΠΣ, ενώ στον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο πλειόμορφος υπότυπος, ήταν περισσότερο συχνός. Όσον αφορά τα ΛΠΣ των άκρων η συχνότερη εντόπιση ήταν ο μηρός (49%), ακολουθούμενος από τον άκρο πόδα (26%). Η πλειονότητα των ασθενών (58) υποβλήθηκε σε ευρεία εκτομή του όγκου. Δέκα υποβλήθηκαν σε βιοψία και 3, σε ακρωτηριασμό. Είκοσι τέσσερις ασθενείς με θετικά χειρουργικά όρια, ασθενείς με οριακά αρνητικά χειρουργικά όρια καθώς επίσης και αυτοί με χαμηλής διαφοροποίησης όγκους υποβλήθηκαν σε μετεγχειρητική-συμπληρωματική θεραπεία (ΧΜΘ και/ή ΑΚΘ). Συγκεκριμένα, 47 ασθενείς έλαβαν ΑΚΘ και 11 επικουρική ΧΜΘ, επικουρικά. Οι τεχνικές ακτινοθεραπείας και οι δόσεις ακτινοβολήσης περιγράφονται σε προηγούμενη παράγραφο.

Η διάμεση περίοδος παρακολούθησης των ασθενών ήταν 82 μήνες (5-215). Κατά αυτό το χρονικό διάστημα 38 ασθενείς (53,5%) ανέπτυξαν τοπική υποτροπή και 16 ασθενείς μεταστατική νόσο (22,5%). Πενήντα πέντε ασθενείς απεβίωσαν (77,5%). Οι ασθενείς με ΛΠΣ του οπισθοπεριτοναϊκού χώρου

είχαν υψηλότερα ποσοστά τοπικής υποτροπής και θανάτου, σε σύγκριση με τους ασθενείς των οποίων ο όγκος εντοπιζόταν στα άκρα .

Αποτελέσματα ανοσοϊστοχημικής μελέτης

Στον **πίνακα 8** παρατίθενται τα αποτελέσματα από την ανοσοϊστοχημική μελέτη έκφρασης των δεικτών ;E-καντχερίνης, β-κατενίνης και τοποϊσομεράσης IIa. Η ανοσοϊστοχημική έκφραση E-καντχερίνης απέβη αρνητική για όλα τα ΛΠΣ. Η έκφραση της β-κατενίνης ήταν θετική σε 15 ΛΠΣ (27.3%). Σε 13 ΛΠΣ η έκφραση της ήταν ασθενής (ποσοστό θετικότητας των 1-10%) (**εικόνες 6,7**). Σε 2 ΛΠΣ η έκφραση της ήταν ισχυρή (ποσοστό θετικότητας 40 και 50%) (**εικόνα 8**). Σε κανένα ΛΠΣ δεν παρατηρήθηκε θετική έκφραση μεγαλύτερη από το 50% των καρκινικών κυττάρων, όσον αφορά τη β-κατενίνη. Στην πλειονότητα των νεοπλασματικών κυττάρων, η β-κατενίνη είχε εντόπιση στην κυτταρική μεμβράνη (12/15). Η ένταση της β-κατενίνης καταγράφηκε ως ασθενής και μέτρια σε 7 και 8 ΛΠΣ αντίστοιχα. Η τοποϊσομεράση IIa είχε θετική έκφραση σε 14 ασθενείς (**εικόνες 9,10**). Η έκφραση της τοποϊσομεράσης IIa ήταν μέτρια σε 2 ΛΠΣ των άκρων (μεγαλύτερη από 20% των κυττάρων) και στα υπόλοιπα 12 η έκφρασή της ήταν ασθενής. Σε όλους τους όγκους που εκφράστηκε η τοποϊσομεράση IIa, αυτή είχε πυρηνική εντόπιση. Σε 10 από αυτούς η ένταση της ήταν ασθενής. Σε κανένα ΛΠΣ, η ένταση της έκφρασης της δεν ήταν ισχυρή.

Δεν παρατηρήθηκε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά στην έκφραση της β-κατενίνης και της τοποϊσομεράσης IIa μεταξύ των ΛΠΣ των ακρών και του οπισθοπεριτοναίου.

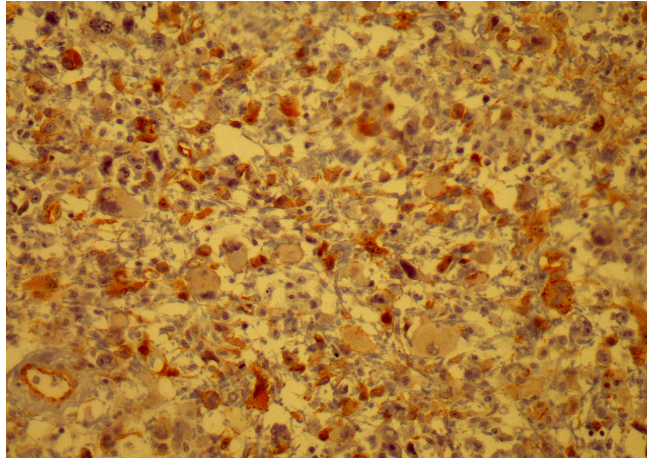
Πίνακας 8. Η έκφραση της Ε-καντχερίνης, β-κατενίνης και τοποϊσομεράσης

IIa

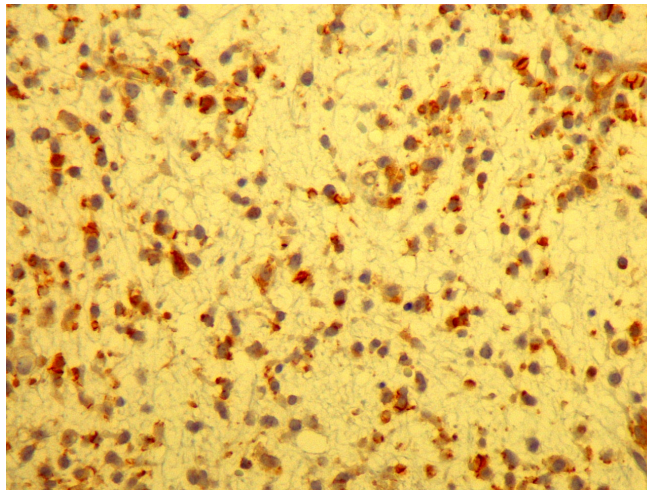
| | ΛΙΠΟΣΑΡΚΩΜΑΤΑ | | P value |
|-------------------------------------|---------------|-------------------|---------------|
| | ΑΚΡΩΝ | ΟΠΙΣΘΟΠΕΡΙΤΟΝΑΙΟΥ | |
| Ε-ΚΑΝΤΧΕΡΙΝΗ | | | |
| Καμία έκφραση | 55 (100%) | 16 (100%) | NS |
| β-ΚΑΤΕΝΙΝΗ(έκφραση) | | | |
| Καμία έκφραση | 43 (78,2%) | 13 (81,2%) | NS |
| 1%-20% | 10 (18,2%) | 3 (18,8%) | NS |
| 21%-50% | 2 (3,6%) | 0 (0%) | NS |
| >50% | 0 (0%) | 0 (0%) | NS |
| β-ΚΑΤΕΝΙΝΗ (εντόπιση) | | | |
| Μεμβρανώδης | 11 | 1 | p=0,08 |
| Πυρηνική | 1 | 2 | NS |
| β-ΚΑΤΕΝΙΝΗ (ένταση) | | | |
| Μέτρια | 7 | 1 | NS |
| Ασθενής | 5 | 2 | NS |
| ΤΟΠΟΙΣΟΜΕΡΑΣΗ IIa (έκφραση) | | | |
| Καμία έκφραση | 45 (81,9%) | 12 (75%) | NS |
| 1%-20% | 8 (14,5%) | 4 (25%) | NS |
| 21-50% | 2 (3,6%) | 0 (0%) | NS |
| >50% | 0 (0%) | 0 (0%) | NS |
| ΤΟΠΟΙΣΟΜΕΡΑΣΗ IIa (εντόπιση) | | | |
| Μεμβρανώδης | 0 | 0 | NS |
| Πυρηνική | 10 | 4 | NS |
| ΤΟΠΟΙΣΟΜΕΡΑΣΗ IIa (ένταση) | | | |
| Μέτρια | 8 | 2 | NS |
| Ασθενής | 2 | 2 | NS |

Η τιμή p αναφέρεται στη σύγκριση μεταξύ των άκρων και του οπισθοπεριτοναίου

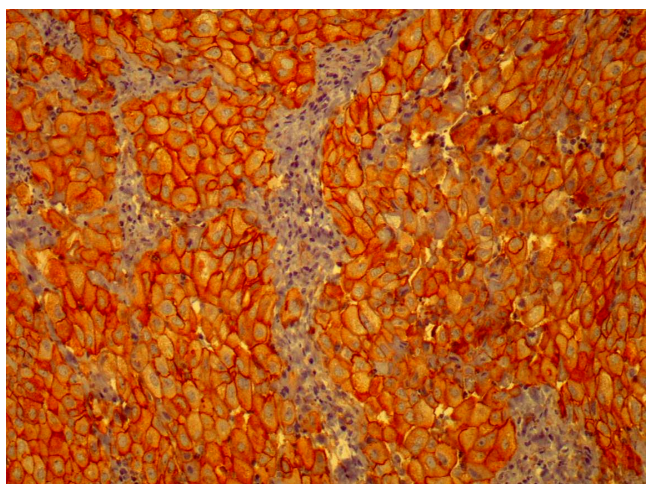
NS: στατιστικά μη σημαντικό (p>0.05)



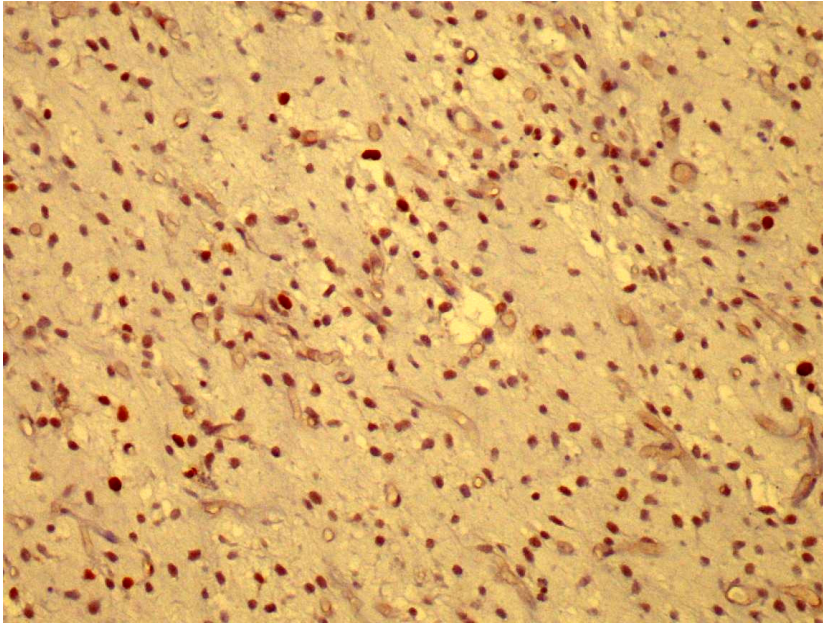
Εικόνα 6. Λιποσάρκωμα οπισθοπεριτοναίου με ασθενή θετική ανοσοχρώση για β-κατενίνη (DABx200)



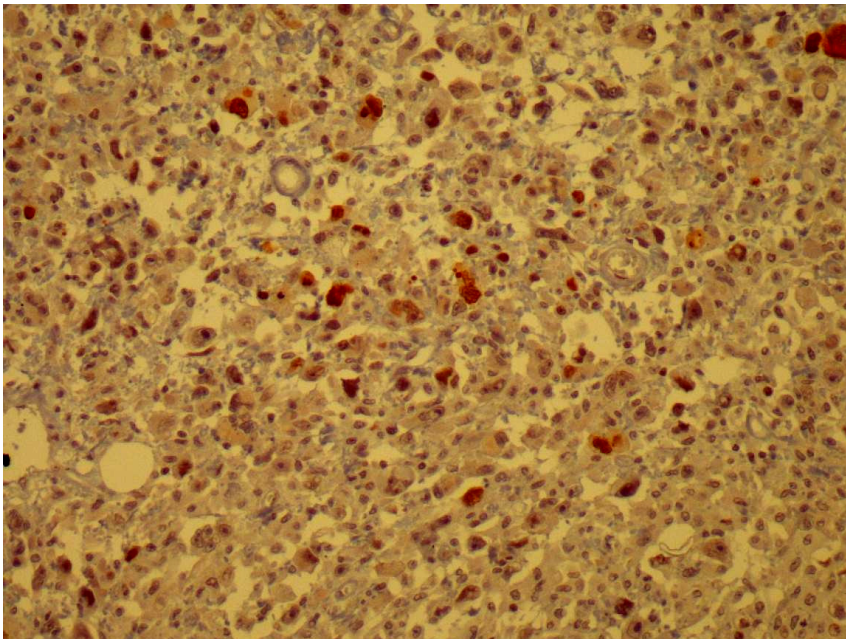
Εικόνα 7. Μυξοειδές/Στρογγυλοκυτταρικό Λιποσάρκωμα άκρου με ασθενή θετική ανοσοχρώση για β-κατενίνη (DABx200)



Εικόνα 8. Λιποσάρκωμα άκρου με έντονα θετική ανοσοχρώση για β-κατενίνη (DABx200)



Εικόνα 9. Μυξοειδές / Στρογγυλοκυτταρικό Λιποσάρκωμα άκρου με μέτρια θετική ανοσοχρώση για τοποισομεράση IIα (DABx200)



Εικόνα 10. Πλειόμορφο Λιποσάρκωμα άκρου με ασθενή θετική ανοσοχρώση για τοποισομεράση IIα (DABx200)

Καμιά συσχέτιση δεν βρέθηκε μεταξύ της έκφρασης της β-κατενίνης και της τοποϊσομεράσης IIa με παθολογοανατομικές παραμέτρους, όπως η διαφοροποίηση του όγκου και ο ιστολογικός τύπος. Η έκφραση της β-κατενίνης (μεμβρανώδης ή πυρηνική) δε φάνηκε να έχει σχέση: 1) με την ανάπτυξη τοπικής υποτροπής ($p=0.67$), 2) την εμφάνιση απομακρυσμένων μεταστάσεων ($p=0.47$), 3) το θάνατο ($p=0.47$). όσον αφορά την τοποϊσομεράση IIa, δε διαπιστώθηκε συσχέτιση με το κλινικό αποτέλεσμα (τιμές p 0.52, 0.57 και 0.78 για την τοπική υποτροπή, τη μεταστατική νόσο και την επιβίωση των ασθενών, αντίστοιχα). Το κατώφλι-η ουδός της έκφρασης που χρησιμοποιήθηκε για τη στατιστική ανάλυση, ήταν η έκφραση της τοποϊσομεράσης IIa σε ποσοστό μεγαλύτερο από το 20% των νεοπλασματικών κυττάρων. Παρόλο που έχουν χρησιμοποιηθεί διαφορετικά κατώφλια (κάθε έκφραση), δεν παρατηρήθηκε καμία στατιστικά σημαντική συσχέτιση. Δεν παρατηρήθηκε, ωστόσο κανένα στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα, ακόμη και όταν η ανάλυση έγινε ξεχωριστά, για τις δυο ομάδες (άκρα και οπισθοπεριτοναϊκού χώρου).

4.2 ΛΕΙΟΜΥΟΣΑΡΚΩΜΑΤΑ:ΚΛΙΝΙΚΟΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

Χαρακτηριστικά ασθενών

Δεκαεννέα ασθενείς με πρωτοπαθή μη μεταστατικά ΛΜΣ, αναλύθηκαν σε αυτή τη μελέτη. Οι ασθενείς είχαν διαγνωστεί κατά την περίοδο 1990 έως 2000 και αντιμετωπίστηκαν χειρουργικά με ριζική εξαίρεση του όγκου. Καμιά άλλη θεραπεία δεν εφαρμόστηκε σε αυτούς τους ασθενείς πριν τη χειρουργική εξαίρεση. Τα μπλοκ παραφίνης από τα πρωτοπαθή ΛΜΣ, ανακτηθήκαν από το αρχείο του ΠΓΝΙ και του Αντικαρκινικού Νοσοκομείου Αθηνών «Άγιος Σάββας». Τα ιατρικά ιστορικά των ασθενών αυτών, μελετηθήκαν αναδρομικά. Η εντόπιση των ΛΜΣ ήταν: στο οπισθοπεριτόναιο (3), στην πύελο (11) και στα άκρα (5). Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν τα 67 έτη (19 - 86). Δεκαπέντε από τους ασθενείς ήταν γυναίκες. Όλοι οι ασθενείς είχαν αρνητικά χειρουργικά όρια, σύμφωνα με την ιστοπαθολογική έκθεση. Δυο από τα ΛΜΣ ήταν χαμηλής διαφοροποίησης, 6 μέσης διαφοροποίησης και 11 υψηλής διαφοροποίησης. Το διάμεσο μέγεθος του όγκου ήταν 75 mm (15-230 mm). Επικουρική θεραπεία δόθηκε μετεγχειρητικά σε 11 ασθενείς. Δυο ασθενείς έλαβαν ΧΜΘ και 9 έλαβαν ΑΚΘ.

Αποτελέσματα

Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 36 μήνες (3 -204 μήνες). Εννιά (47%) από τους 19 ασθενείς υποτροπίασαν σε διάμεσο διάστημα 8,6 μηνών από τη στιγμή της διάγνωσης (1-18 μήνες). Πέντε (26,3%) ασθενείς ανέπτυξαν απομακρυσμένες μεταστάσεις σε διάμεσο διάστημα 13,8 μήνες (1-

18 μήνες) και 17 ασθενείς απεβίωσαν κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης (3-85 μήνες).

Από τις κλινικές παραμέτρους μόνο το μέγεθος του όγκου αποδείχθηκε να έχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση με το ελεύθερο υποτροπής διάστημα. Ο λόγος κινδύνου (hazard ratio) ήταν 1,15 [95% διάστημα εμπιστοσύνης:1.03-1.28] ($p = 0.01$). Κανένας άλλος παράγοντας δε παρουσίασε συσχέτιση με την ανάπτυξη τοπικής υποτροπής, μεταστάσεων ή θανάτου.

Αποτελέσματα ανοσοϊστοχημικής μελέτης

Στον **πίνακα 9** παρατίθενται τα αποτελέσματα από την ανοσοϊστοχημική μελέτη έκφρασης των δεικτών ;E-καντχερίνης, β-κατενίνης και τοποϊσομεράσης IIa. Σε κανένα από τα εξετασθέντα ΛΜΣ δεν διαπιστώθηκε έκφραση της E-καντχερίνης. Παρομοίως κανένα από τα ΛΜΣ δεν έδειξε θετική πυρηνική έκφραση όσον αφορά την έκφραση της β-κατενίνης. Η κυτταροπλασματική έκφραση της β-κατενίνης ήταν εμφανής, σε 11 περιπτώσεις (57.9%). Μια περίπτωση ασθενούς με έκφραση στο 1% των νεοπλασματικών κυττάρων (**Εικόνα 11 A**) εκτιμήθηκε ως αρνητική, ενώ σε δέκα ασθενείς η έκφραση της κυτταροπλασματικής β-κατενίνης κυμαίνονταν σε ποσοστό μεταξύ 80% έως 100% των νεοπλασμάτων κυττάρων (**Εικόνες 11 B,Γ**). Η τοποϊσομεράση IIa είχε θετική έκφραση σε όλα τα ΛΜΣ εκτός από δύο. Σε επτά ΛΜΣ, η έκφραση της τοποϊσομεράσης IIa ήταν ασθενώς θετική (κυμάνθηκε από 1% έως 20%)(**Εικόνα 12 A**), ενώ σε 10 ασθενείς η έκφραση της ήταν από μέτρια έως ισχυρή και κυμάνθηκε από 30% έως 100% (**Εικόνες 12B,Γ**).

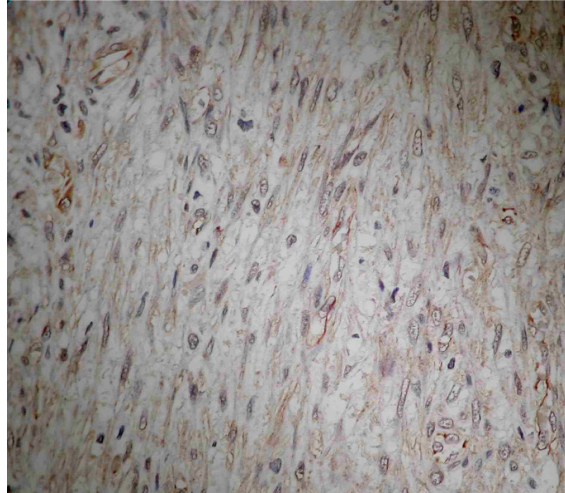
Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μας η έκφραση της β-κατενίνης δεν συσχετίστηκε με το ελεύθερο υποτροπής διάστημα ($p=0.82$), το ελεύθερο μεταστάσεων χρονικό διάστημα ($p=0.70$) και τη συνολική επιβίωση ($p=0.69$) των ασθενών Όσον αφορά την τοποϊσομεράση IIa, σύμφωνα με τα αποτελέσματά μας δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση με το ελεύθερο υποτροπής διάστημα, το ελεύθερο μεταστάσεων χρονικό διάστημα και τη συνολική επιβίωση. Οι αντίστοιχες τιμές p ήταν $p=0.89$, $p=0.81$, $p=0.64$. Για τα αποτελέσματα μας ληφθήκαν υπόψη διαφορετικά κατώφλια-ουδοί, τόσο ως προς την έκφραση της β-κατενίνης, όσο και της τοποϊσομεράση IIa.

Πίνακας 9. Η έκφραση της E-καντχερίνης, β-κατενίνης και τοποϊσομεράσης IIa

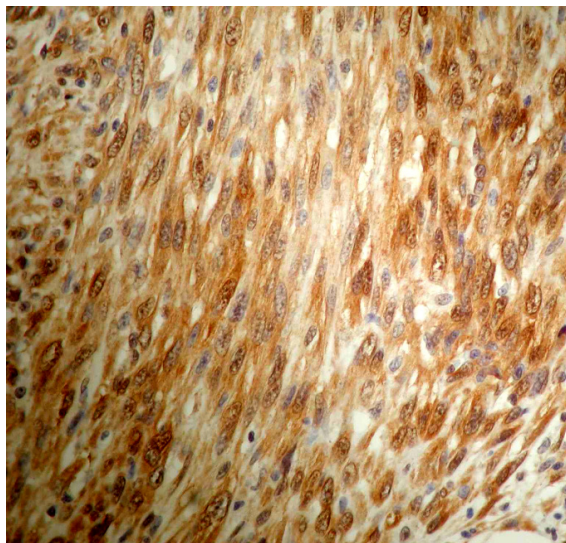
| ΛΕΙΟΜΥΟΣΑΡΚΩΜΑΤΑ | | |
|------------------------------------|------------|----------------|
| | | p value |
| E-KANTXEPINH | | |
| Καμία έκφραση | 19 (100%) | NS |
| β-KATENINH (έκφραση) | | |
| Καμία έκφραση | 8 (42,1%) | NS |
| 1%-20% | 1 (5,3%) | NS |
| 21%-50% | 0(0%) | NS |
| >50% | 10 (52,6%) | NS |
| β-KATENINH (εντόπιση) | | |
| Κυτταροπλασματική | 11 | NS |
| Πυρηνική | 0 | NS |
| ΤΟΠΟΙΣΟΜΕΡΑΣΗ IIa (έκφραση) | | |
| Καμία έκφραση | 2 (10,5%) | NS |
| 1%-20% | 7 (36,8%) | NS |
| 21-50% | 3 (15,8%) | NS |
| >50% | 7 (36,8%) | NS |

Εικόνα 11. Λειομυοσάρκωμα: Κυτταροπλασματική έκφραση της β-κατενίνης
(DAB X 400)

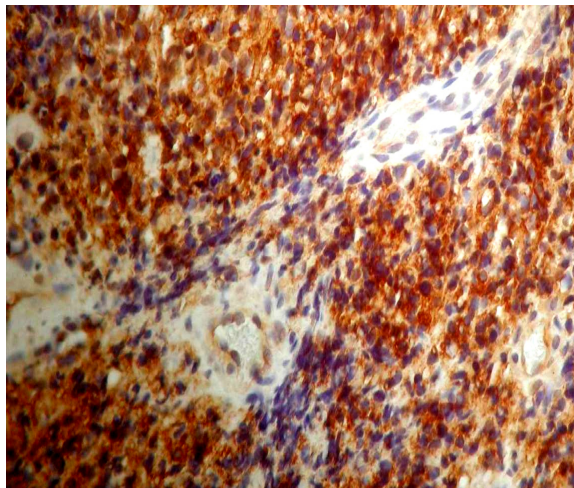
11 Α Χαμηλή έκφραση



11 Β. Μέτρια έκφραση

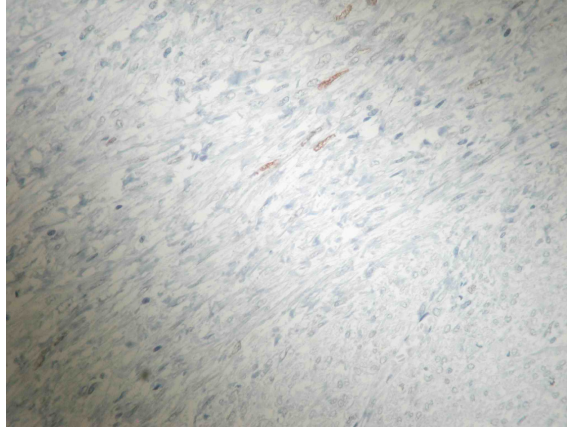


11 Γ Υψηλή έκφραση

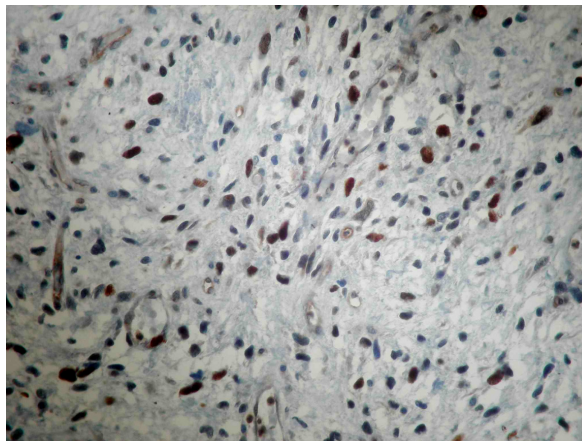


Εικόνα 12. Λειομυοσάρκωμα: Πυρηνική έκφραση της τοποϊσομεράσης IIα (DAB X 400).

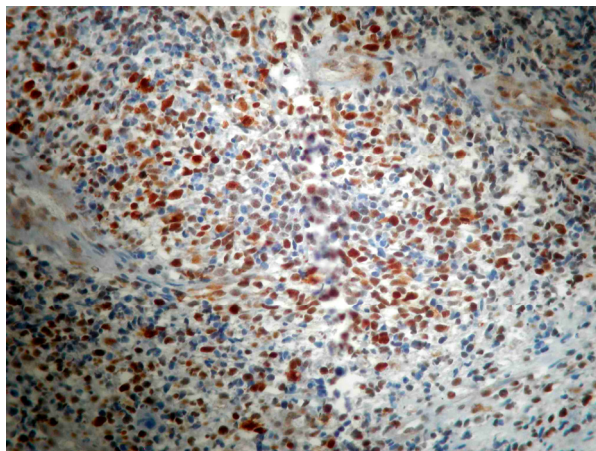
A. Χαμηλή έκφραση



B. Μέτρια έκφραση



Γ. Υψηλή έκφραση



4.3. ΡΑΒΔΟΜΥΟΣΑΡΚΩΜΑΤΑ: ΚΛΙΝΙΚΟΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

Χαρακτηριστικά ασθενών

Μελετήθηκαν 6 περιπτώσεις ασθενών που διεγνώσθησαν με πρωτοπαθές μη μεταστατικό ΡΜΣ. Η διάγνωση των ΡΜΣ τέθηκε στην περίοδο 1990 και 2000. Σε όλους τους ασθενείς έγινε ριζική εξαίρεση του πρωτοπαθούς όγκου. Καμία άλλη θεραπεία δε τους δόθηκε πριν το χειρουργείο. Σε τρεις ασθενείς η πρωτοαπθής εντόπιση των ΡΜΣ ήταν η πύελος, σε δυο ασθενείς ο οφθαλμικός κόγχος και σε έναν ασθενή η ΑΜΣΣ. Η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν τα 44 έτη (7 -79 έτη). Δυο ασθενείς ήταν γυναίκες. Το διάμεσο μέγεθος του όγκου ήταν 122 mm (6- 220 mm). Επικουρική θεραπεία δόθηκε σε 3 ασθενείς, μετεγχειρητικά. Συνδυασμένη ΧΜΘ-ΑΚΘ δόθηκε-χορηγήθηκε σε 2 ασθενείς. Ένας ασθενής έλαβε μόνο ΑΚΘ.

Η περίοδος παρακολούθησης των ασθενών κυμάνθηκε από 10 έως 44 μήνες. Όλοι οι ασθενείς απεβίωσαν κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης με μεταστατική νόσο, ενώ 5 είχαν αναπτύξει τοπική υπότροπη.

Αποτελέσματα ανοσοϊστοχημικής μελέτης

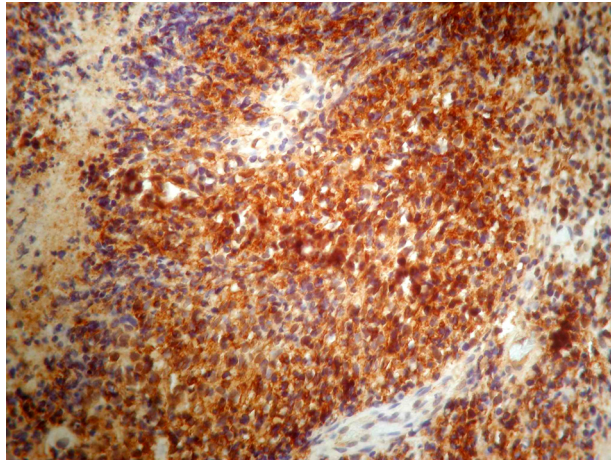
Στον **πίνακα 10** παρατίθενται τα αποτελέσματα από την ανοσοϊστοχημική μελέτη έκφρασης των δεικτών: Ε-καντχερίνης, β-κατενίνης και τοποισομεράσης ΙΙα. Σε κανένα από τα ΡΜΣ της μελέτης, δεν βρέθηκε θετική χρώση για Ε-καντερίνη. Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα και για την

πυρηνική έκφραση της β-κατενίνης. Η κυτταροπλασματική β-κατενίνη ήταν ισχυρά θετική σε 2 ασθενείς (40% και 100%, αντίστοιχα) (**Εικόνα 13**). Η τοποϊσομεράση IIα εκφράστηκε σε όλα εκτός από ένα ΡΜΣ (50% - 90%) (**Εικόνα 14**). Οι δυο από τους ασθενείς που είχαν θετική έκφραση στη β-κατενίνη είχαν υψηλή έκφραση και στην τοποϊσομεράση IIα.

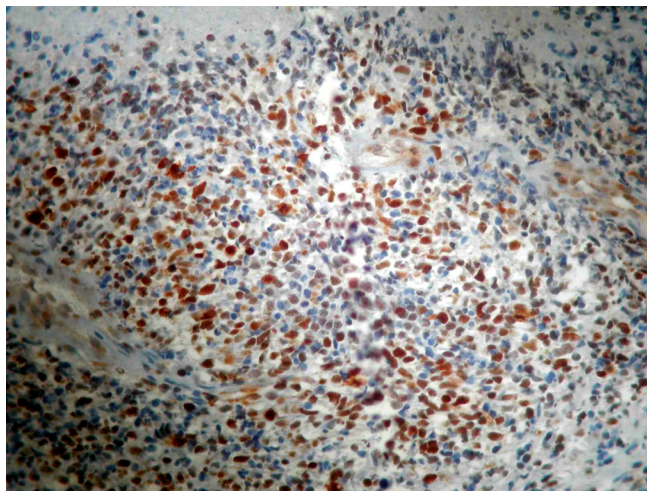
Πίνακας 10. Η έκφραση Ε-καντχερίνης, β-κατενίνης και τοποϊσομεράσης IIα

| | ΡΑΒΔΟΜΥΟΣΑΡΚΩΜΑΤΑ |
|------------------------------|--------------------------|
| Ε-ΚΑΝΤΧΕΡΙΝΗ | |
| Καμία έκφραση | 6 (100%) |
| β-ΚΑΤΕΝΙΝΗ | |
| Καμία έκφραση | 4 (66,7%) |
| 1%-20% | 0 (0%) |
| 21%-50% | 1(16,7%) |
| >50% | 1 (16,7%) |
| β-ΚΑΤΕΝΙΝΗ (εντόπιση) | |
| Κυτταροπλασματική | 1 |
| Μεμβρανώδης | 1 |
| ΤΟΠΟΙΣΟΜΕΡΑΣΗ IIα | |
| Καμία έκφραση | 1 (16,7%) |
| 1%-20% | 0(0%) |
| 21-50% | 0(0%) |
| >50% | 5 (83,3%) |

Εικόνα 13. Ραβδομυοσάρκωμα: Η κυτταροπλασματική έκφραση της β-κατενίνης (DAB X 400).



Εικόνα 14. Ραβδομυοσάρκωμα: Πυρηνική έκφραση της τοποϊσομεράσης IIα (DAB X 400).



5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

5.1.1 ΛΙΠΟΣΑΡΚΩΜΑΤΑ ΑΚΡΩΝ-ΚΟΡΜΟΥ: ΚΛΙΝΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

Στην παρούσα μελέτη συμπεριλήφθηκαν 63 ασθενείς με ΛΠΣ άκρων και κορμού από δυο Νοσοκομεία. Κατά τη διάρκεια της μεσης περιόδου παρακολούθησης (103 μήνες), επιβίωσε το 52% των ασθενών. Στο ίδιο χρονικό διάστημα το ποσοστό των ασθενών που δεν εμφάνισαν υποτροπή και μεταστάσεις ήταν 54% και 83%, αντίστοιχα. Ασθενείς με ΛΠΣ που επιβίωσαν για περισσότερο από πέντε χρόνια, είχαν αυξημένη πιθανότητα να παραμείνουν ζωντανοί για 10 χρόνια. Η ανάπτυξη μεταστάσεων παρατηρήθηκε μέσα στα 5 πρώτα χρόνια από τη στιγμή της διάγνωσης, αφού μεταστατική νόσος μετά την 5ετία παρατηρείται σπάνια. Η πιθανότητα τοπικής υποτροπής, μετά τον πέμπτο χρόνο παρακολούθησης, δεν ήταν απίθανη. Από τους ασθενείς της δικής μας σειράς, οι μισοί ανέπτυξαν μεταστατική νόσο, μετά τα τρία πρώτα χρόνια. Έχει αναφερθεί, ότι το χρονικό διάστημα κατά το οποίο η πιθανότητα ανάπτυξης τοπικής υποτροπής στα ΛΠΣ είναι τα τρία πρώτα χρόνια, μετά το χειρουργείο.[222] Κατά τη μονοπαραγοντική ανάλυση, μόνο η χρήση της ΧΜΘ σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο, για τοπική υποτροπή. Η ανάπτυξη των απομακρυσμένων μεταστάσεων, δεν σχετίζεται με κανένα παράγοντα. Η διαφοροποίηση του όγκου, το είδος της επέμβασης, η χρήση ή όχι ΧΜΘ και η ανάπτυξη ή μη τοπικής υποτροπής, βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές παράμετροι και σχετιζόμενοι με μειωμένη επιβίωση. Τα πολυπαραγοντικά μοντέλα δεν έδειξαν καμιά στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τους παράγοντες που εξετάστηκαν στη μονοπαραγοντική ανάλυση,

δηλαδή, την τοπική υποτροπή, τις απομακρυσμένες μεταστάσεις ή το θάνατο των ασθενών με ΛΠΣ.

Στη μελέτη μας διαπιστώσαμε υψηλή συσχέτιση μεταξύ πτωχής διαφοροποίησης (grade III) ΛΠΣ και μειωμένης συνολικής επιβίωσης των ασθενών. Τέτοια συσχέτιση έχει αναφερθεί και σε προηγούμενες μελέτες. Ο Weitz και συν. σε μεγάλη μελέτη επι μεικτού πληθυσμού 1261 ΣΜΜ των άκρων, στα οποία συμπεριλήφθησαν 340 ΛΠΣ, βρήκε ότι οι ασθενείς με όγκους χαμηλής διαφοροποίησης (Grade III), είχαν διπλάσια πιθανότητα να αποβιώσουν, σε σύγκριση με εκείνους που είχαν όγκους υψηλής διαφοροποίησης.[507] Ο Chang και οι συν. παρατήρησαν σημαντικά αυξημένο ποσοστό τοπικής υποτροπής σε ασθενείς με χαμηλής διαφοροποίησης ΛΠΣ.[508] Επιπλέον, σε μία μελέτη του Scandinavian Sarcoma Group Register, διαπιστώθηκε ότι ασθενείς με ΛΜΣ χαμηλής διαφοροποίησης είχαν αυξημένη πιθανότητα να εμφανίσουν τοπική υποτροπή και απομακρυσμένες μεταστάσεις, χωρίς ωστόσο να γίνει ανάλυση ως προς τη συνολική επιβίωση.[509] Παρόμοια, ο Bisro και οι συν., μελετώντας μια σειρά 50 ασθενών με ΛΠΣ άκρων, παρατήρησε ότι οι ασθενείς με όγκους χαμηλής διαφοροποίησης, είχαν στατιστικά σημαντικό αυξημένο κίνδυνο τοπικής υποτροπής, εμφάνισης απομακρυσμένων μεταστάσεων και μειωμένης συνολικής επιβίωσης [510] ενώ ο Singer και οι συν. βρήκαν ότι η διαφοροποίηση του όγκου αποτελεί σημαντικό προγνωστικό παράγοντα όσον αφορά στην 5ετή επιβίωση των ασθενών (τα ποσοστά αυτά ήταν 52% και 98% για τους ασθενείς με όγκους χαμηλής και υψηλής διαφοροποίησης, αντίστοιχα).[511] Ωστόσο, και σε αυτή τη μελέτη εξετάστηκαν ασθενείς με ανομοιογενή πληθυσμό ΣΜΜ, που περιλάμβανε μόνο 36 ΛΠΣ.

Σύμφωνα με ένα άλλο συμπέρασμα της μελέτης μας, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση στην επιβίωση των ασθενών που υποβλήθηκαν σε ακρωτηριασμό, σε σχέση με εκείνους που υποβλήθηκαν σε ευρεία εκτομή του όγκου. Η συγκεκριμένη παρατήρηση δεν έχει αναφερθεί μέχρι σήμερα σε καμία μελέτη. Είναι γνωστό, ότι ο ακρωτηριασμός αποτελεί θεραπευτική επιλογή, για όγκους μεγάλων διαστάσεων. Προφανώς, εφαρμόζεται σε ασθενείς τοπικά προχωρημένου σταδίου, και έτσι θεωρούμε ότι είναι δυνατόν να δοθεί ερμηνεία στην ανωτέρω παρατήρηση, αν και μόνο τρεις ασθενείς της μελέτης μας υποβλήθηκαν σε ακρωτηριασμό. Παρομοίως, μέχρι σήμερα, δεν έχει αναφερθεί συσχέτιση μεταξύ της αυξημένης θνησιμότητας και της χορήγησης ΧΜΘ. Αυτό είναι δυνατό να σχετίζεται με το γεγονός ότι η ΧΜΘ χορηγείται σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο. Σήμερα, τα πρωτόκολλα που χρησιμοποιούνται για τη χορήγηση ΧΜΘ περιλαμβάνουν ασθενείς υψηλού κινδύνου, δηλ. ασθενείς με χαμηλής διαφοροποίησης όγκους και μεγέθους μεγαλύτερο των 5 εκ.. Η επίπτωση της ΧΜΘ στην επιβίωση των ασθενών με πρωτοπαθή ΛΠΣ των άκρων, παραμένει, αμφιλεγόμενη. Ο Eilber FC και οι συν. συνέκρινε τη χορήγηση ΧΜΘ με βάση τη δοξορουβικίνη, συγκριτικά με την ιφωσφαμίδη σε 245 ασθενείς υψηλού κινδύνου με πρωτοπαθή ΛΠΣ των άκρων. Οι ασθενείς, στους οποίους εφαρμόστηκε χημειοθεραπευτικό σχήμα το οποίο στηριζόταν στην ιφωσφαμίδη, παρουσίασαν καλύτερη επιβίωση, συγκριτικά με αυτούς, στους οποίους χορηγήθηκε δοξορουβικίνη.[512] Στη δική μας μελέτη, οι περισσότεροι ασθενείς έλαβαν ΧΜΘ, με βάση τη δοξορουβικίνη.

Προγνωστικοί παράγοντες που έχει αναφερθεί ότι σχετίζονται με την επιβίωση ασθενών με ΛΠΣ σύμφωνα με κάποιους ερευνητές, είναι η ηλικία, το

μέγεθος του όγκου, τα χειρουργικά όρια και ο ιστολογικός τύπος και δεν επιβεβαιώθηκαν από τη δική μας μελέτη είναι: [15, 193, 217, 509, 510, 512] Η έλλειψη συσχέτισης με τις ανωτέρω παραμέτρους, στη δική μας μελέτη, ίσως να οφείλεται στον περιορισμένο αριθμό ασθενών.

Δεδομένης της διαφορετικής βιολογικής συμπεριφοράς τόσο των διαφορετικών υποτύπων των ΣΜΜ, αλλά και μεταξύ των ΛΠΣ των ακρών και του οπισθοπεριτοναϊκού χώρου [513] απαιτούνται περισσότερες μελέτες με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών, για την αναγνώριση προγνωστικών.

5.1.2 ΛΙΠΟΣΑΡΚΩΜΑΤΑ ΑΚΡΩΝ ΚΑΙ ΟΠΙΣΘΟΠΕΡΙΤΟΝΑΪΚΟΥ ΧΩΡΟΥ: ΚΛΙΝΙΚΟΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

Παρά το γεγονός, ότι τα ΛΠΣ αποτελούν σ'έναν από τους πιο συχνούς τύπους των ΣΜΜ, υπάρχει περιορισμένη γνώση, σχετίστηκε με την έκφραση μοριακών δεικτών και την πιθανή συσχέτισή τους, με την έκβαση της νόσου. Η έκφραση των μοριακών δεικτών, σε ασθενείς με σάρκωμα, προκαλεί ιδιαίτερο ενδιαφέρον, δεδομένου ότι ενδέχεται να σχετίζονται με την πρόγνυσή τους.

Στην παρούσα μελέτη, αξιολογήσαμε την έκφραση της E-καντχερίνης, της β-κατενίνης και της τοποϊσομεράσης IIa, σε ασθενείς με ΛΠΣ, και εξετάσαμε πιθανή συσχέτισή τους με την πρόγνωση των ασθενών. Συμφωνα με τα υπάρχουσα βιβλιογραφία η παρούσα μελέτη έκφρασης των ανωατέρω δεικτών είναι η μεγαλύτερη.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μας, δεν παρατηρήθηκε έκφραση της E-καντχερίνης σε κανένα από τα 71 ΛΠΣ, ενώ το 21% των ασθενών είχε θετική έκφραση στην β-κατενίνη και το 20% στην τοποϊσομεράση IIa.

Η απουσία έκφρασης της E-καντχερίνης στα ΛΠΣ, τεκμηριώνει τη μεσεγχυματογενή προέλευση τους και την απώλεια οποιουδήποτε βαθμού επιθηλιακής διαφοροποίησης.[377] Παρόμοια αποτελέσματα με τη μελέτη μας, όσον αφορά την έκφραση της E-καντχερίνης, αναφέρουν και άλλοι ερευνητές, αν και αυτές οι μελέτες συμπεριέλαβαν περιορισμένο αριθμό ασθενών.[375]

Όσον αφορά στην έκφραση της β-κατενίνης, λίγες δημοσιεύσεις έχουν ασχοληθεί με αυτό το μόριο προσκόλλησης, στα ΛΠΣ. Ο Ng και οι συνάνεφερες ανέφερε ότι μόνο 2 από τα 31 ΛΠΣ που περιελάμβανε η μελέτη τους, είχαν

θετική έκφραση στη β-κατενίνη.[446] Σε αντίστοιχη μελέτη ο Sakamoto και οι συν., παρατήρησαν ότι σε κανένα από τα ΛΠΣ δεν καταγράφηκε πυρηνική συγκέντρωση της β-κατενίνης, ενώ 5 από τις 12 περιπτώσεις με ΛΠΣ είχαν θετική κυτταροπλασματική έκφραση.[514] Αξίζει να σημειωθεί, ότι σε αυτές τις μελέτες διερευνήθηκε μόνο η πυρηνική έκφραση της β-κατενίνης και όχι η μεμβρανώδης, όπως και στη δική μας μελέτη. Στη μελέτη μας, μόνο 3 περιπτώσεις (4.2%), είχαν ασθενή πυρηνική έκφραση, ενώ το 15% μεμβρανώδη. Η πυρηνική έκφραση της β-κατενίνης είναι γνωστό ότι σχετίζεται με την οδό σηματοδότησης Wnt. Η αλληλεπίδραση των δυο αυτών πρωτεϊνών ενοχοποιείται για την επιθετικότητα των συνοβιακών σαρκωμάτων καθώς επίσης και άλλων τύπων καρκίνου [410, 515-518] . Επίσης, μια σημαντική παρατήρηση της μελέτης μας, ήταν ότι τα περισσότερα ΛΠΣ που εξετάσαμε είχαν μεμβρανώδη έκφραση της β-κατενίνης. Το παραπάνω εύρημα έχει παρατηρηθεί μόνο στα ΛΜΣ της μήτρας και σχετίστηκε με μειωμένη επιβίωση [519]

Δεδομένου ότι μειωμένη μεμβρανώδης εντόπιση της β-κατενίνης, άρα και απώλεια της κύτταρο-κυτταρικής προσκόλλησης, σχετίζεται με αυξημένη διηθητικότητα, σε πολλούς τύπους καρκίνου, είναι δυνατό να συναχθεί το συμπέρασμα ότι η μεμβρανώδης έκφραση β-κατενίνης στα ΛΠΣ σχετίζεται με το χαμηλό μεταστατικό δυναμικό των λιποσαρκωμάτων .[415, 520, 521]

Η τοποϊσομεράση IIα, παίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του μεταβολισμού του DNA. Το ένζυμο αυτό, αποτελεί το στόχο δράσης της ανθρακυκλίνης, που είναι το κύριο δραστικό ΧΜΘ φάρμακο στα ΣΜΜ.[522] Η παρουσία της τοποϊσομεράσης IIα θεωρείται βασική προϋπόθεση για να τις ανθρακυκλίνες προκειμένου να ασκήσουν την κυτταροτοξική τους

επίδραση.[462, 522, 523] Η υψηλή έκφραση της τοποϊσομεράσης IIa, επίσης αποτελεί ένα δείκτη επιθετικότητας και πτωχής πρόγνωσης για πολλά είδη όγκων.[524-528]

Πρέπει να σημειωθεί πως ο Endo και οι συν βρήκαν ανοσοϊστοχημικά ότι η τοποϊσομεράση IIa εκφράζεται στα όρια των κυττάρων των ώριμων λιποβλαστών, σε όλους τους καλοήθεις και κακοήθεις λιπωματώδεις όγκους. Η παρατήρηση αυτών οδήγησε στο συμπέρασμα ότι η μεμβρανώδης έκφραση της τοποϊσομεράσης IIa, μπορεί να είναι χρήσιμος δείκτης στη διάγνωση των ΛΠΣ [502] Παρόλα αυτά, στη μελέτη μας δεν ανιχνεύσαμε μεμβρανώδη εντόπιση της τοποϊσομεράσης IIa, αλλά μόνο ασθενή πυρηνική εντόπιση. Το ανωτέρω εύρημα, ίσως, να σχετίζεται με την περιορισμένη ενεργότητα των ανθρακυκλινών στα ΛΠΣ, καθώς και με την καλή πρόγνωση αυτού του τύπου ΣΜΜ.[118, 247, 529]

Σύμφωνα με τα αποτελεσματα μας θα μπορούσε να αναφερθεί ότι: η απουσία έκφρασης της E-καντχερίνης επαληθεύει τη μεσεγχυματική τους προέλευση. Η περιορισμένη επιθετικότητα και οριακή χημειοευαισθησία των λιποσαρκωμάτων, θα μπορούσε να αποδοθεί στην ασθενή έκφραση της β-κατενίνης και της τοποϊσομεράσης IIa.

5.2. ΛΕΙΟΜΥΟΣΑΡΚΩΜΑΤΑ :ΚΛΙΝΙΚΟΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

Η απουσία έκφρασης της E-καντχερίνης θα μπορούσε να υποδηλώνει ότι η πρωτεΐνη E-καντχερίνη μπορεί να μη σχετίζεται με τη σύσταση και τη διατήρηση της κυτταρικής αρχιτεκτονικής, των ΛΜΣ. Μέχρι σήμερα, η έκφραση της E-καντχερίνης, στα ΛΜΣ, ελάχιστα έχει μελετηθεί. Ο Yoo και οι συν., αναφέρουν ότι σε δέκα περιπτώσεις ΛΜΣ που μελέτησαν, δε διαπιστώθη έκφραση της E-καντχερίνης. Ωστόσο η παρατήρηση τους ότι σε δυο από αυτά εκφράστηκε η E-καντχερίνη στα όρια μεταξύ των κυττάρων ήταν ενδιαφέρουσα .[375] Δεν είναι βέβαιο ότι, η έκφραση της E-καντχερίνης σε αυτά τα δείγματα πιστοποιεί την επιθηλιοειδή τους διαφοροποίηση. Τα ΛΜΣ είναι δυνατό να εμφανίζουν διαφορετικές ιστολογικές οντότητες, στις οποίες συμπεριλαμβάνονται μυξοειδή, επιθηλιοειδή, πλειόμορφα και μεικτά. Η ανάπτυξη της επιθηλιοειδούς μορφής –συγκόλλησης των νεοπλασματικών κυτταρικών πληθυσμών, μπορεί να μην είναι εμφανής στην ιστολογική εξέταση και ενδέχεται να αποδοθεί στην ανοσοενεργότητα της E-καντχερίνης σε αυτούς τους όγκους, ανεξάρτητα από τον ιστολογικό τους φαινότυπο.[375] Η E-καντχερίνη εκφράζεται σε συγκεκριμένους τύπους ΣΜΜ, ειδικά σε αυτούς με επιθηλιοειδή έκφραση όπως τα ΡΜΣ και τα συνοβιακά σαρκώματα.[377] Αντίστοιχα με τα δικά μας ευρήματα ευρίσκεται μελέτη του Sato, σύμφωνα με την οποία όλα τα ΛΜΣ που εξεταστήκαν βρέθηκαν αρνητικά ως προς έκφραση της E-καντχερίνης.[377]

Τα επίπεδα της β-κατενίνης, συνεχώς μειώνονται κάτω από φυσιολογικές συνθήκες στο κυτταρόπλασμα, σαν αποτέλεσμα της απουσίας των σημάτων-Wnt, που οδηγούν σε περίπλοκους σχηματισμούς μεταξύ φωσφορυλιωμένων APC-πρωτεϊνών και της ενδοκυτταροπλασματικής β-

κατενίνης. Τα αυξημένα επίπεδα β-κατενίνης είναι το αποτέλεσμα τόσο των μεταλλάξεων της πρωτεΐνης APC, όσο και μεταλλάξεων της ίδιας της β-κατενίνης. Τα δυο μονοπάτια-οδοί (η οδός σηματοδότησης-Wnt ή των μεταλλάξεων της πρωτεΐνης APC), έχουν σαν αποτέλεσμα τη συγκέντρωση της β-κατενίνης στο κυτταρόπλασμα και τελικά την ασυνήθιστη συγκέντρωσή της στον πυρήνα.[535] Η συγκέντρωση της β-κατενίνης στον πυρήνα είναι επίσης δυνατόν να οφείλεται σε μεταλλάξεις του γονιδίου της β-κατενίνης.[536] Η συγκέντρωση αυτή, στον πυρήνα, έχει σαν αποτέλεσμα να επάγει τον πολλαπλασιασμό και/ή να παρεμποδίσει-αποτρέψει την απόπτωση, κύριο μηχανισμό ογκογένεσης και προόδου της νόσου. Πυρηνική συγκέντρωση έχει αναφερθεί μέρη σήμερα μόνο σε μελέτες που έχουν γίνει σε συνοβιακά σαρκώματα, σε οστεοσαρκώματα, σε ΛΠΣ και σε κακοήθη ινώδη ιστιοκυττώματα.[431, 446, 515, 537] Από την άλλη πλευρά, στη δική μας μελέτη, παρατηρήσαμε ότι η κυτταροπλασματική β-κατενίνη, ήταν θετική στα 10 από τα 19 ΛΜΣ.

Επίσης, στην παρούσα μελέτη δείξαμε ότι η πλειονότητα των ΛΜΣ εκφράζουν την τοποϊσομεράση IIa, γεγονός το οποίο πιθανά να σχετίζεται με την επιθετική συμπεριφορά αυτών των όγκων. Τα αποτελέσματά μας σύμφωνα με αυτή τη μελέτη του Gaumman και συν, κατά την οποία όλα τα κύτταρα των ΛΜΣ ήταν θετικά στην έκφραση της τοποϊσομεράσης IIa.[538] Αξίζει να σημειωθεί, ότι αυξημένη έκφραση της τοποϊσομεράσης IIa έχει συσχετισθεί με επιθετική συμπεριφορά, σε αιματολογικές νεοπλασίες.[526, 528, 539]

5.3 ΡΑΒΔΟΜΥΟΣΑΡΚΩΜΑΤΑ : ΚΛΙΝΙΚΟΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

Η μικρή ομάδα των ασθενών με ΡΜΣ οι οποίοι ενταχθηκαν στην παρούσα ανέδειξε απουσία έκφρασης της Ε-καντχερίνης και β-κατενίνης και υπερέκφραση της τοποϊσομεράσης ΙΙα. Σε κανένα από τα ΡΜΣ της μελέτης μας, δεν βρέθηκε θετική χρώση για Ε-καντερίνη ούτε πυρηνική έκφραση της β-κατενίνης. Η κυτταροπλασματική β-κατενίνη ήταν ισχυρά θετική σε 2 ασθενείς (40% και 100%, αντίστοιχα). Η τοποϊσομεράση ΙΙα, εκφράστηκε σε όλα εκτός από ένα ΡΜΣ (σε ποσοστό κυμαινόμενο από 50% - 90%). Οι δυο από τους ασθενείς που είχαν θετική έκφραση στη β-κατενίνη είχαν υψηλή έκφραση και στην τοποϊσομεράση ΙΙα.

Τα δικά μας αποτελέσματα συμφωνούν με αυτά του Sato και συν., οι οποίοι διαπίστωσαν έκφραση της Ε-καντχερίνης σε μία μόνο από τις 12 περιπτώσεις ασθενών με ΡΜΣ.[377] Επίσης, ο Charrasse και οι συν.,ο οποίοςς μελέτησε την έκφραση της οικογένειας των καντχερινών σε κυτταρικές σειρές ραβδομυοσαρκωμάτων, ανέδειξαν την ανώμαλη έκφραση τους συγκριτικά με κύτταρα ελέγχου.[379]

Αναφορικά με την β-κατενίνη, δεν αναφέρεται στη βιβλιογραφία καμιά σχετική μελέτη όσον αφορά τα ΡΜΣ. Οι περισσότερες μελέτες που σχετίζονται με την έκφραση της β-κατενίνης, έχουν πραγματοποιηθεί σε συνοβιακά σαρκώματα και έδειξαν ότι οι ασθενείς που είχαν όγκους με ισχυρή έκφραση αυτού του μορίου, είχαν πτωχή πρόγνωση και μικρή επιβίωση.[515, 540]

Στη μελέτη μας πέντε από τα έξι δείγματα έδειξαν υψηλά επίπεδα θετικότητας στην τοποϊσομεράση ΙΙα, παρόλο που δεν υπήρξε σαφής συσχέτιση με την πρόγνωση, λόγω του μικρού δείγματος. Η έκφραση της

τοποϊσομεράσης IIa έχει αναφερθεί ότι σχετίζεται με πτωχή επιβίωση των ασθενών ειδικά στα συνοβιακά σαρκώματα ενώ στα ΡΜΣ μειωμένη έκφραση της τοποϊσομεράσης IIa μετά τη θεραπεία σχετίστηκε με την κυτταρομείωση και την αύξηση της επιβίωσης στο βοτρυοειδή υπότυπο.[534, 541]

Η αναζήτηση νέων και η επανεκτίμηση γνωστών μοριακών βιοδεικτών αποτελεί αναγκαιότητα για εξατομκευμένη βελτιστοποίηση της θεραπευτικής αντιμετώπισης των σαρκωμάτων μαλακών μορίων δεδομένης της πενίας των διαθέσιμων, πέραν της χειρουργικής, θεραπευτικών επιλογών για αυτούς τους όγκους.[542]

6. ΑΝΑΚΕΦΑΛΑΙΩΣΗ

Στην παρούσα μελέτη εξεταστήκαν συνολικά 4 ομάδες ασθενών με 3 ιστολογικούς τυπούς σαρκώματος μαλακών μορίων.

Στην ομάδα των 63 ασθενών με λιποσαρκώματα των ακρών-κορμού (κλινική μελέτη), οι μισοί ασθενείς ανέπτυξαν μεταστατική νόσο, μετά τα τρία πρώτα χρόνια. Η ανάπτυξη μεταστάσεων ελδηλώθηκε μέσα στα 5 πρώτα χρόνια από τη στιγμή της διάγνωσης. Η εφαρμογή συμπληρωματικής χημειοθεραπείας σχετίστηκε με 8-φορές περισσότερο αυξημένο κίνδυνο, για τοπική υποτροπή που πιθανά οφείλεται στο γεγονός ότι η συμπληρωματική ΧΜΘ χορηγείται επιλεκτικά σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο (ασθενείς με χαμηλής διαφοροποίησης όγκους και μεγέθους μεγαλύτερο των 5 εκ). Μέχρι σήμερα, δεν έχει αναφερθεί συσχέτιση μεταξύ της αυξημένης θνησιμότητας και της χορήγησης της ΧΜΘ.

Η διαφοροποίηση του όγκου, το είδος της χειρουργικής επέμβασης και η ανάπτυξη ή μη τοπικής υποτροπής ήταν στατιστικά σημαντικές παράμετροι και σχετιζόμενες με μειωμένη επιβίωση.

Σύμφωνα με τη μελέτη μας, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση στην επιβίωση των ασθενών που υποβλήθηκαν σε ακρωτηριασμό, σε σχέση με αυτούς που υποβλήθηκαν σε ευρεία εκτομή του όγκου. Η συγκεκριμένη παρατήρηση δεν έχει αναφερθεί μέχρι σήμερα σε καμία άλλη μελέτη. Είναι γνωστό ότι ο ακρωτηριασμός αποτελεί θεραπευτική επιλογή, για όγκους μεγάλων διαστάσεων. Προφανώς, εφαρμόζεται σε ασθενείς προχωρημένου σταδίου, έτσι πιστεύουμε ότι μπορεί να εξηγηθεί η ανωτέρω παρατήρηση, αν και μόνο τρεις ασθενείς της μελέτης μας υποβλήθηκαν σε ακρωτηριασμό.

Όσον αφορά στα 71 ΛΠΣ των άκρων και του οπισθοπεριτοναϊκού χώρου (κλινικοπαθολογοανατομική μελέτη), σύμφωνα με τα αποτελέσματα μας, δεν παρατηρήθηκε έκφραση της E-καντχερίνης σε κανένα από αυτά. Όσον αφορά την έκφραση της β-κατενίνης και της τοποϊσομεράσης IIa, η έκφραση ήταν θετική σε ποσοστό 21% και 20%, αντίστοιχα. Η απουσία έκφρασης της E-καντχερίνης στα ΛΠΣ, συνηγορεί υπέρ της μεσεγχυματογενούς τους προέλευσης και της απώλειας οποιουδήποτε βαθμού επιθηλιακής τους διαφοροποίησης.

Μια σημαντική παρατήρηση της μελέτης μας, ήταν ότι τα περισσότερα ΛΠΣ που εξετάσαμε, είχαν μεμβρανώδη έκφραση της β-κατενίνης. Δεδομένου ότι μειωμένη έκφραση της μεμβρανώδους εντόπισης της β-κατενίνης, άρα και απώλεια της κύτταρο-κύτταρικής προσκόλλησης, σχετίζεται με αυξημένη διηθητικότητα σε πολλούς τύπους καρκίνου, είναι δυνατό να συναχθεί το συμπέρασμα ότι η μεμβρανώδης έκφραση της β-κατενίνης στα ΛΠΣ, σχετίζεται με το χαμηλό μεταστατικό δυναμικό των ΛΠΣ.

Στη μελέτη μας, δεν ανιχνεύσαμε πυρηνική εντόπιση της τοποϊσομεράσης IIa, γεγονός που σχετίζεται με την περιορισμένη δραστηριότητα των ανθρακυκλινών στα ΛΠΣ, καθώς και με την καλή πρόγνωση αυτού του τύπου ΣΜΜ.

Στην ομάδα των λειομυοσαρκωμάτων η πλειονότητα των όγκων εξέφραζε την τοποϊσομεράση IIa, γεγονός που σχετίζεται, σε ένα βαθμό, με την επιθετική συμπεριφορά αυτού του όγκου. Αυξημένη έκφραση της τοποϊσομεράσης έχει συσχετισθεί με επιθετική κλινική συμπεριφορά διαφόρων όγκων. Παρόμοια δεδομένα υψηλής έκφρασης της τοποϊσομεράσης IIa είχαμε και στην ομάδα των ραβδομυοσαρκωμάτων

(ΡΜΣ) αν και το μικρό μέγεθος του δείγματος, δεν επέτρεψε μελέτη συσχέτισης με κλινικές παραμέτρους.

7. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Κατά τη διάρκεια των τελευταίων ετών, στόχος πολλών ερευνητών είναι να αναγνωρίσουν μοριακούς δείκτες πρόγνωσης της κλινικής εξέλιξης και πρόβλεψης της θεραπευτικής ανταπόκρισης των σαρκωμάτων μαλακών μορίων, με σκοπό να διευκολυνθεί η εξατομικευμένη θεραπευτική αντιμετώπιση αυτών των ασθενών. Ανάμεσα σε αυτούς τους δείκτες η E-καντχερίνη, η β-κατενίνη και η τοποϊσομεράση IIa έχουν διερευνηθεί σε πολλούς καρκίνους, αλλά όχι στα ΣΜΜ.

Η E-καντχερίνη είναι μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη που βοηθά – υποστηρίζει τις ασβεστοεξαρτώμενες αλληλεπιδράσεις κυτταρικής γειτνίασης, παίζοντας σημαντικό ρόλο στις επιθηλιακές κύτταρο-κυτταρικές συνδέσεις. Οι καντχερίνες, αποτελούν ογκοκατασταλτικά γονίδια και μορφογενετικούς παράγοντες στους επιθηλιακούς όγκους. Η β-κατενίνη σχετίζεται με την ογκογένεση χρησιμοποιώντας δυο διαφορετικά σηματοδοτικά μονοπάτια. Πρώτον, η β-κατενίνη συμμετέχει στην κύτταρο-κυτταρική προσκόλληση κατά την οποία αντιδρά με την E-καντχερίνη στην επιφάνεια των κυτάρων, διαμορφώνοντας μια μονάδα καντχερίνης-κατενίνης, διαμέσου της οποίας συνδέεται με την α-κατενίνη και στη συνέχεια με τον κυτταροσκελετό. Δεύτερον, η β-κατενίνη αποτελεί κλειδί του μονοπατιού Wnt που καθορίζει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση. Μειωμένη έκφραση της E-καντχερίνης /β-κατενίνης σχετίζεται με παθολογικά χαρακτηριστικά και ιδιότητες των κυτάρων, όπως η πτωχή διαφοροποίηση, το διηθητικό πρότυπο ανάπτυξης, το μεταστατικό δυναμικό και η μειωμένη επιβίωση, σε πολλούς τύπους καρκίνων. Η τοποϊσομεράση IIa είναι ένα από τα κύρια συστατικά της πυρηνικής ουσίας με τη μέγιστη έκφραση στη φάση G2/M του

κυτταρικού κύκλου. Ουσιαστικά, συμμετέχει σε κάθε βήμα του μεταβολισμού του DNA, διαδραματίζοντας σημαντικό ρόλο στην οργάνωση των χρωμοσωμάτων και στο διαχωρισμό τους. Επιπλέον, συνιστά ένα ρυθμιστή της ευαισθησίας των καρκινικών κυττάρων, όσον αφορά την ανταπόκριση τους στη ΧΜΘ που έχει ως βασικό συστατικό την ανθρακυκλίνη, δημιουργώντας ένα σύμπλεγμα που οδηγεί στη σχάση του DNA, προκαλώντας τοξικότητα. Η υπερέκφραση της τοποϊσομεράσης IIα προκαλεί αντίσταση σε χημειοθεραπευτικούς παράγοντες, γεγονός που σχετίζεται με πτωχή πρόγνωση σε πολλά είδη καρκίνου.

Στην παρούσα διδακτορική διατριβή αξιολογήσαμε την έκφραση του συμπλέγματος της E-καντχερίνης/β-κατενίνης και της τοποϊσομεράσης IIα σε 71 ασθενείς με πρωτοπαθή ΛΠΣ, 19 ασθενείς με ΛΜΣ και 6 ασθενείς με ΡΜΣ. Επίσης, αξιολογήσαμε την πιθανή συσχέτιση των τριών αυτών μοριακών δεικτών με την πρόγνωση της νόσου των ασθενών.

Η ανοσοϊστοχημική έκφραση της E-καντχερίνης ήταν αρνητική σε όλα τα ΛΠΣ. Η έκφραση της β-κατενίνης ήταν θετική σε 15 ΛΠΣ (27.3%). Σε 13 ΛΠΣ η έκφραση ήταν ασθενής και μόνο 2 είχαν ισχυρή έκφραση. Στην πλειονότητα των νεοπλασματικών κυττάρων, η β-κατενίνη είχε εντόπιση στην κυτταρική μεμβράνη (12/15). Η τοποϊσομεράση IIα εκφράζονταν σε 14 περιπτώσεις. Σε όλους τους όγκους που εκφράστηκε η τοποϊσομεράση IIα, η εντοπισή της ήταν πυρηνική. Η έκφραση της β-κατενίνης (είτε μεμβρανώδης ή πυρηνική) δε φάνηκε να έχει σχέση με την ανάπτυξη τοπικής υποτροπής ($p=0.67$), την εμφάνιση απομακρυσμένων μεταστάσεων ($p=0.47$) ή το θάνατο ($p=0.47$). Παρόμοια, και για την τοποϊσομεράση IIα αυτή δε φάνηκε να σχετίζεται με το κλινικό αποτέλεσμα. Οι τιμές p , κατά τη στατιστική ανάλυση,

ήταν 0.52, 0.57 και 0.78 όσον αφορά την τοπική υποτροπή, τη μεταστατική νόσο και την επιβίωση των ασθενών, αντίστοιχα.

Κανένα από τα εξετασθέντα ΛΜΣ δεν διαπιστώθηκε έκφραση της E-καντχερίνης ούτε πυρηνική έκφραση της β-κατενίνης. Η κυτταροπλασματική έκφραση της β-κατενίνης ήταν εμφανής σε 11 περιπτώσεις (57.9%). Σε δέκα ασθενείς παρατηρήσαμε υψηλή έκφραση της κυτταροπλασματικής β-κατενίνης, η οποία κυμάνθηκε μεταξύ του 80% και 100% των νεοπλασμάτων κυττάρων. Η τοποϊσομεράση IIa βρέθηκε να εκφράζεται σε όλα εκτός από 2 ΛΜΣ. Η έκφραση της β-κατενίνης δε συσχετίστηκε με το ελεύθερο υποτροπής διάστημα ($p=0.82$), με το ελεύθερο μεταστάσεων διάστημα ($p=0.70$) ή την συνολική επιβίωση των ασθενών ($p=0.69$). Επίσης, η έκφραση της τοποϊσομεράσης IIa δε συσχετίστηκε με τους ανωτέρω κλινικό-παθολόγο-ανατομικούς παράγοντες ($p=0.89$, $p=0.81$, $p=0.64$ αντίστοιχα).

Κανένα από τα ΡΜΣ, δεν εξέφραξε E-καντερίνη. Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα και για την πυρηνική έκφραση της β-κατενίνης. Η κυτταροπλασματική β-κατενίνη είχε θετική έκφραση σε 2 ασθενείς. Και στους δυο η κυτταροπλασματική έκφραση ήταν ισχυρή (40% και 100%, αντίστοιχα). Η τοποϊσομεράση IIa εκφράστηκε σε όλα εκτός από ένα ΡΜΣ (50% - 90%). Οι δυο περιπτώσεις που είχαν έκφραση της β-κατενίνης, είχαν υψηλή έκφραση και της τοποϊσομεράσης IIa.

Θεωρούμε ότι η απουσία έκφρασης της E-καντχερίνης στα ΛΠΣ, υποδηλώνει τη μεσεγχυματογενή προέλευση τους, καθώς επίσης και την απώλεια οποιουδήποτε βαθμού επιθηλιακής τους διαφοροποίησης. Επίσης, μια σημαντική παρατήρηση της μελέτης μας, ήταν ότι τα περισσότερα ΛΠΣ που εξετάσαμε είχαν μεμβρανώδη έκφραση της β-κατενίνης. Δεδομένου ότι

μείωμένη έκφραση της μεμβρανώδης εντόπισης της β-κατενίνης, άρα και απώλεια της κύτταρο-κυτταρικής προσκόλλησης, σχετίζεται με αυξημένη διηθητικότητα σε πολλούς τύπους καρκίνου, είναι δυνατό να συναχθεί το συμπέρασμα ότι η μεμβρανώδης έκφραση β-κατενίνης στα ΛΠΣ, σχετίζεται με το χαμηλό μεταστατικό δυναμικό των ΛΠΣ. Η παρουσία της τοποϊσομεράσης IIa θεωρείται βασική προϋπόθεση για την κυτταροτοξική δράση των ανθρακυκλίνων. Επίσης, υψηλή έκφραση της τοποϊσομεράσης IIa αποτελεί δείκτη επιθετικότητας και πτωχού αποτελέσματος, για πολλά είδη όγκων. Απεναντίας, η πλειονότητά των ΛΜΣ και των ΡΜΣ εξέφραζαν την τοποϊσομεράση IIa, γεγονός που σχετίζεται τόσο με επιθετική συμπεριφορά αυτού του μεσεγχυματογενούς όγκου, όσο και με την σχετική ευαισθησία του σε ανθρακυκλικούς χημειοθεραπευτικούς παράγοντες.

Συμπερασματικά, εκτενέστερες έρευνες θα πρέπει να πραγματοποιηθούν για την επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων μας, όσον αφορά τη σημασία των δεικτών αυτών στο διαγνωστικό και στο θεραπευτικό χειρισμό των σαρκωμάτων των μαλακών μορίων.

8. ABSTRACT

During the last years intensive research has been done in order to identify clinically relevant molecular markers of soft tissue sarcomas and to investigate their prognostic role. Among these markers E-cadherin, b-catenin and topoisomerase IIa are interesting molecules that warrant clinical investigation.

E-cadherin is a transmembranous protein that mediates calcium–depended interactions playing an important role in epithelial cell-cell junctions. The cadherin-mediated cell adhesion system is known to act as an invasion suppressor system in cancer cells and is thought to be a mophrogenic factor in epithelial tumors. Reduced or absent E cadherin has been associated with decreased differentiation, invasion and/or metastases in several malignancies, including certain sarcomas.

Beta-catenin is a homologue protein with armadillo and plakoglobin, interacting with E cadherin at cell-cell junctions resulting to a cadherin–catenin unit and through a-catenin links actin cytoskeleton. Beta-catenin plays two important roles: firstly in the adherens junction it interacts with E-cadherin at the cell surface and forms a cadherin–catenin unit and through alpha-catenin is linked to the actin cytoskeleton. Secondly, β -catenin is a key effector of the Wnt signaling cascade, which regulates cell proliferation and differentiation.

Topoisomerase IIalpha is one of the major components of the nuclear matrix and it is a cell-cycle related protein, involved in every step of DNA metabolism. Topoisomerase IIa has been noted as a novel proliferation marker, with nuclear expression observed mainly in the G2 and M phase of the cell cycle. It is virtually involved in every aspect of DNA metabolism,

playing an important role in chromosome organization and segregation. This cellular molecule is considered a key modulator of anticancer activity of anthracycline drugs.

In the present study we evaluated the expression of E-Cadherin, beta-catenin and TOP IIa proteins in a series of 71 liposarcoma, 19 leiomyosarcoma and 6 rhabdomyosarcoma cases and investigated potential associations of these molecules with clinical outcome

Expression of E-cadherin, beta-catenin and topoisomerase II alpha was examined immunohistochemically on formalin-fixed paraffin-embedded tissue specimens from the patients. All of them were diagnosed with primary, non-metastatic disease who underwent surgical treatment in two major cancer reference centers between 1990 and 2000. No other treatment was given to the patients before surgery.

Weak and moderate expression of β -catenin protein was detected in 15 cases (21.1%). Similarly weak expression of TOP2 α was detected in 14 (19.7%) cases. However, two of them had TOP2a expression in more than 20% of tumor cells. E-cadherin was not detected in the studied cohort of liposarcomas. No correlation was found between expression of beta-catenin or TOP2 α and pathological parameters, such as tumor grade and histological subtype. Beta-catenin (either membranous or nuclear expression) was not associated with local recurrences ($p=0.67$), metastases ($p=0.47$) or death ($p=0.47$). Similarly, TOP2 α was not associated with clinical outcome (p values of 0.52, 0.57 and 0.78 for local recurrences, metastases and death, respectively).

None of the examined LMSs exhibited E-cadherin expression. Similarly, none of the LMSs showed positive nuclear b-catenin expression. Cytoplasmic b-catenin expression was seen in 11 cases (57.9%). Ten patients had positive cytoplasmic b-catenin expression ranging from 80% to 100% of tumor cells. Topoisomerase II α was expressed in all but 2 LMS. In seven cases this expression was slight (ranging from 1% to 20%), while in 10 patients there was moderate to strong expression ranging from 30% to 100%. Among the examined clinical parameters only tumor size was a statistically significant factor associated with recurrence free survival. The hazard ratio was 1.15 [95% Confidence intervals: 1.03-1.28] ($p = 0.01$).

None of the examined RMSs showed E-cadherin expression. Similarly, none of them had positive nuclear b-catenin expression. Cytoplasmic b-catenin expression was seen in 2 patients. Both of them had strong expression of cytoplasmic b-catenin of 40% and 100%, respectively. Topoisomerase II α was expressed in all but one RMS. All but one patient had strong expression (ranging from 50% to 90%). The two patients that had positive b-catenin staining had also high topoisomerase II expression.

To our knowledge, this is the largest study that investigated E-cadherin, beta-catenin and topoisomerase II α expression in liposarcomas. Liposarcomas do not express E-cadherin, which reflects the absence of epithelioid differentiation in this sarcoma subtype. Low TOP2 α expression, justifies in some extent their resistance to anthracycline-based chemotherapy. A major finding in our study was the predominately membranous localization of beta-catenin. Given that degradation of membranous beta-catenin is linked to the invasiveness of several cancers, it

can be inferred that to some extent membranous expression of beta-catenin in liposarcomas may associate with low metastatic potential of the majority of these tumors.

As far as LMS were concerned the absence of E-cadherin expression in all our cases suggests that E-cadherin protein may not be correlated with the establishment and maintenance of cellular architecture in LMS. Also, given that the vast majority of LMSs expressed Topoisomerase IIa, probably implying the aggressive behavior of this type of tumors.

Decreased E-cadherin expression can indicate either no involvement of this molecule in the constitution of RMS architecture, or reflect the aggressive behaviour of these neoplasms. On the other hand, the positive expression of b-catenin might be related to tumour proliferation and therefore poor prognosis. This could not be confirmed from our results (where only 2 out of 6 RMS had strong b-catenin expression), maybe due to the extremely limited sample size. Our literature search did not recognise any published data reporting on b-catenin expression in RMS.

In our study five out of six samples showed high levels of positive topoisomerase IIa expression, although no definite associations with prognosis could be made.

Further, larger studies are needed in order to confirm our results and to provide additional information about the possible role of these molecular markers expression in the treatment and disease progression of patients with SSTs.

9. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΑΡΑΠΟΜΠΕΣ

1. Hajdu SI: **Soft tissue sarcomas**. *Cancer* 2007, **109**(9):1697-1704.
2. Clark MA, Fisher C, Judson I, Thomas JM: **Soft-tissue sarcomas in adults**. *N Engl J Med* 2005, **353**(7):701-711.
3. Varela-Duran J, Enzinger FM: **Calcifying synovial sarcoma**. *Cancer* 1982, **50**(2):345-352.
4. Toro JR, Travis LB, Wu HJ, Zhu K, Fletcher CD, Devesa SS: **Incidence patterns of soft tissue sarcomas, regardless of primary site, in the surveillance, epidemiology and end results program, 1978-2001: An analysis of 26,758 cases**. *Int J Cancer* 2006, **119**(12):2922-2930.
5. Fletcher CD: **The evolving classification of soft tissue tumours: an update based on the new WHO classification**. *Histopathology* 2006, **48**(1):3-12.
6. Meis-Kindblom JM, Bjerkehage B, Bohling T, Domanski H, Halvorsen TB, Larsson O, Lilleng P, Myhre-Jensen O, Stenwig E, Virolainen M *et al*: **Morphologic review of 1000 soft tissue sarcomas from the Scandinavian Sarcoma Group (SSG) Register. The peer-review committee experience**. *Acta Orthop Scand Suppl* 1999, **285**:18-26.
7. Myhre-Jensen O: **A consecutive 7-year series of 1331 benign soft tissue tumours. Clinicopathologic data. Comparison with sarcomas**. *Acta Orthop Scand* 1981, **52**(3):287-293.
8. Pisters PW, Pollock RE: **Staging and prognostic factors in soft tissue sarcoma**. *Semin Radiat Oncol* 1999, **9**:307-314
9. Moller-Nielsen M: **Biological characterisation of soft tissue sarcomas -STS. PhD thesis**. . *Faculty of Health Sciences Odense University Odense Denmark* 2001:p. 207.
10. Mentzel T, Pedeutour F: **Pleomorphic liposarcoma**. In: Fletcher CDM, Krishan Unni K, Mertens F, eds. **World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone**. *International Agency for Research, Cancer Press*; 2002, **Lyon**:44-45.
11. Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F: **Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone. WHO Classification of Tumours**, . *vol 5 Lyon, France: IARC Press*, : 2002:35-46.
12. Myhre-Jensen O, Kaae S, Madsen. E.H., *al. e*: **Histopathological grading in soft-tissue tumours. Relation to survival in 261 surgically treated patients**. . *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand [A]* 1983, **91**:145-150.
13. Singer S, Corson JM, Gonin R, Labow B, Eberlein TJ: **Prognostic factors predictive of survival and local recurrence for extremity soft tissue sarcoma**. . *Ann Surg*, 1994, **219**:165-173.
14. Linehan DC, Lewis JJ, Leung D, Brennan MF: **Influence of biologic factors and anatomic site in completely resected liposarcoma**. . *J Clin Oncol* 2000, **18**:1637-1643.
15. Pearlstone DB, Pisters PW, Bold RJ, Feig BW, Hunt KK, Yasko AW, Patel S, Pollack A, Benjamin RS, Pollock RE: **Patterns of recurrence in extremity liposarcoma: implications for staging and follow-up**. . *Cancer* 1999, **85**:85-92.

16. Zagars GK, Goswitz MS, Pollack A: **Liposarcoma: outcome and prognostic factors following conservation surgery and radiation therapy.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996, **36**(2):311-319.
17. Hartmann JT, Oechsle K, Huober J, Jakob A, Azemar M, Horger M, Kanz L, Bokemeyer C: **An open label, non-comparative phase II study of gemcitabine as salvage treatment for patients with pretreated adult type soft tissue sarcoma.** *Invest New Drugs* 2006, **24**(3):249-253.
18. Enzinger FM, Weiss A: **General considerations.** In: **Soft Tissue Tumors 5th Edition, Mosby Philadelphia** 2008:115.
19. Mack T: **Sarcomas and other malignancies of soft tissue, retroperitoneum, peritoneum, pleura, heart, mediastinum.** *Cancer* 1995, **75**:211-244.
20. Gustafson P, Dreinhöfer KE, Rydholm A: **Soft tissue sarcoma should be treated at a tumor center. A comparison of quality of surgery in 375 patients.** . *Acta Orthop Scand* 1994, **65**(1):47-50.
21. Skubitz KM, Skubitz AP: **Characterization of sarcomas by means of gene expression.** *J Lab Clin Med* 2004, **144**:7891.
22. Chang HR, Hajdu SI, Collin C, Brennan MF: **The prognostic value of histologic subtypes in primary extremity liposarcoma.** . *Cancer* 1989, **64**:1514-1520, .
23. Eriksson M, Hardell L, Adami HO: **Exposure to dioxins as a risk factor for soft tissue sarcoma: a population-based case-control study.** *J Natl Cancer Inst* 1990, **82**:486-490
24. Karlsson P, Holmberg E, Samuelsson A, al. e: **Soft tissue sarcoma after treatment for breast cancer-a Swedish population-based study.** *Eur J Cancer* 1998, **34**:2068-2075.
25. Weiss SW, Goldblum JR: **Enzinger and Weiss's soft tissue tumors. 4th edition, ed M Strauss, St Louis: CV Mosby Co** 2001:641-669.
26. Zahm SH, Fraumeni JFJ: **The epidemiology of soft tissue sarcoma.** *Semin Oncol* 1997, **24**:504-514.
27. Cahan WG, Woodard HQ, Higinbotham NL, Stewart FW, Coley B: **Sarcoma arising in irradiated bone: report of eleven cases** *Cancer* 1998, **82**(1):8-34.
28. Arlen M, Higinbotham NL, Huvos AG, Marcove RC, Miller T, Shah IC: **Radiation-induced sarcoma of bone.** . *Cancer* 1971, **28**(5):1087-1089.
29. Souba WW, McKenna RJJ, Meis J, Benjamin R, Raymond AK, Mountain CF: **Radiation-induced sarcomas of the chest wall.** *Cancer* 1986, **57**(3):610-615.
30. Brenin CM, Small WJ, Talamonti MS, Gradisher WJ: **Radiation-Induced Sarcoma Following Treatment of Breast Cancer.** . *Cancer Control* 1998, **5**(5):425-432.
31. Vorburger SA, Xing Y, Hunt KK, et al.: **Angiosarcoma of the breast.** *Cancer* 2005, **104**(12):2682-2688.
32. Hengge UR, Ruzicka T, , , Tying SK, Stuschke M, Roggendorf M, Schwartz RA, Seeber S: **Update on Kaposi's sarcoma and other HHV8 associated diseases. Part 1: epidemiology, environmental predispositions, clinical manifestations, and therapy.** *Lancet Infect Dis* 2002, **2**(5):281-292.

33. Knudson AGJ: **Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma.** *Proc Natl Acad Sci U S A* 1971, **68**(4):820-823.
34. Hawkins MM, Draper GJ, Kingston JE: **Incidence of second primary tumours among childhood cancer survivors.** *Br J Cancer* 1987, **56**(3):339-347.
35. Polsky D, Mastorides S, Kim D, Dudas M, Leon L, Leung D, Woodruff JM, Brennan MF, Osman I, Cordon-Cardo C: **Altered patterns of RB expression define groups of soft tissue sarcoma patients with distinct biological and clinical behavior.** *Histol Histopathol* 2006, **21**(7):743-752.
36. Enzinger FM, Zhang RY: **Plexiform fibrohistiocytic tumor presenting in children and young adults. An analysis of 65 cases.** *Am J Surg Pathol* 1988, **12**(11):818-826.
37. Kilpatrick SE: **Histologic prognostication in soft tissue sarcomas: grading versus subtyping or both? A comprehensive review of the literature with proposed practical guidelines.** *Ann Diagn Pathol* 1999, **3**:48-61.
38. Dahlen A, Fletcher CD, Mertens F, al. e: **Activation of the GLI oncogene through fusion with the beta-actin gene (ACTB) in a group of distinctive pericytic neoplasms: pericytoma with t(7;12).** *Am J Pathol* 2004, **164**:1645-1653.
39. Helman LJ, Meltzer P: **Mechanisms of sarcoma development.** *Nat Rev Cancer* 2003, **3**:685-694.
40. Borden EC, Baker LH, Bell RS, al. e: **Soft tissue sarcomas of adults: state of the translational science.** *Clin Cancer Res* 2003, **9**:1941-1956
41. Mitelman F, Johansson B, Mertens F: **Fusion genes and rearranged genes as a linear function of chromosome aberrations in cancer.** *Nat Genet* 2004, **36**:331-334.
42. Nielsen TO, West RB, Linn SC, al. e: **Molecular characterisation of soft tissue tumours: a gene expression study** *Lancet* 2002, **359**:1301-1307.
43. Segal NH, Pavlidis P, Antonescu CR, al. e: **Classification and subtype prediction of adult soft tissue sarcoma by functional genomics.** *Am J Pathol* 2003, **163**:691-700.
44. Rydholm A, Gustafson P: **Should tumor depth be included in prognostication of soft tissue sarcoma?** *BMC Cancer* 2003, **3**:17.
45. Suit HD, Spiro I: **Role of radiation in the management of adult patients with sarcoma of soft tissue.** *Semin Surg Oncol* 1994, **10**:347-356.
46. Pitson G, Wilke D, White L, Bell RS, Wunder JS, O'Sullivan B: **Radiation response: an additional unique signature of myxoid liposarcoma.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004, **60**(2):522-526.
47. Dileo P, Demetri GD: **Update on new diagnostic and therapeutic approaches for sarcomas** *Clin Adv Hematol Oncol* 2005, **3**(10):781-791.
48. Ladanyi M, Bridge JA: **Contribution of molecular genetic data to the classification of sarcomas.** *Hum Pathol* 2000, **31**(5):532-538.
49. Tomescu O, Barr FG: **Chromosomal translocations in sarcomas: prospects for therapy.** *Trends Mol Med* 2001, **7**(12):554-559.

50. Rubin BP, Fletcher CDM, Inwards C, Montag AG, Peabody T, Qualman SJ, Rosenberg AE, Weiss S, Krausz T: **Protocol for the Examination of Specimens from Patients with Soft Tissue Tumors of Intermediate Malignant Potential, Malignant Soft Tissue Tumors, and Benign/Locally aggressive and Malignant Bone Tumors.** *Arch Pathol Lab Med* 2006, **130**:1616-1629. .
51. Guillou L, Coindre JM, Bonichon F, Nguyen BB, Terrier P, Collin F, Vilain MO, Mandard AM, Le Doussal V, Leroux A *et al*: **Comparative study of the National Cancer Institute and French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group grading systems in a population of 410 adult patients with soft tissue sarcoma.** *J Clin Oncol* 1997, **15**(1):350-362.
52. Coindre JM, Ranchere D, Collin F: **[How to classify a soft tissue sarcoma in 2006].** *Ann Pathol* 2006, **26 Spec No 1**:1S98-109.
53. Greene FL, Sobin LH: **A worldwide approach to the TNM staging system: collaborative efforts of the AJCC and UICC.** *J Surg Oncol* 2009, **99**(5):269-272.
54. Coindre JM: **[Sarcoma: tumour banks and evolution of diagnostic procedures].** *Bull Cancer* 2010, **97**(6):613-620.
55. Coindre JM, Contesso G, Rouesse J, Bui NB: **Histopathological grading of adult soft tissue sarcomas.** *Chir Organi Mov* 1990, **75**(1 Suppl):121-122.
56. Coindre JM, Terrier P, Guillou L, Le Doussal V, Collin F, Ranchere D, Sastre X, Vilain MO, Bonichon F, N'Guyen Bui B: **Predictive value of grade for metastasis development in the main histologic types of adult soft tissue sarcomas: a study of 1240 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group.** *Cancer* 2001, **91**(10):1914-1926.
57. Pisters PW, Pollock RE: **Staging and prognostic factors in soft tissue sarcoma.** *Semin Radiat Oncol* 1999, **9**(4):307-314.
58. Pisters PW, Sondack VK: **Metastatic patterns of extremity liposarcoma and their outcome.** *J Surg Oncol* 2002, **80**(2):94-95.
59. Coindre JM: **Grading of soft tissue sarcomas: review and update.** *Arch Pathol Lab Med* 2006, **130**(10):1448-1453.
60. Antonescu CR, Tschernyavsky SJ, Decuseara R, Leung DH, Woodruff JM, Brennan MF, Bridge JA, Neff JR, Goldblum JR, Ladanyi M: **Prognostic impact of P53 status, TLS-CHOP fusion transcript structure, and histological grade in myxoid liposarcoma: a molecular and clinicopathologic study of 82 cases.** *Clin Cancer Res* 2001, **7**(12):3977-3987.
61. Kenney RJ, Cheney R, Stull MA, Kraybill W: **Soft tissue sarcomas: current management and future directions.** *Surg Clin North Am* 2009, **89**(1):235-247, x.
62. **Carlson, . G: The evolution of extremity reconstruction for soft tissue sarcoma.** . *Ann Surg Oncol* 2006, **13**(5):610-611. Epub 2006 Mar 2016.
63. Guadagnolo BA, Zagars GK, Ballo MT, Strom SS, Pollock RE, Benjamin RS: **Mortality after cure of soft-tissue sarcoma treated with conservation surgery and radiotherapy.** *Cancer* 2008, **113**(2):411-418.

64. Muhic A, Hovgaard D, Mork Petersen M, Daugaard S, Hojlund Bech B, Roed H, Kjaer-Kristoffersen F, Aage Engelholm S: **Local control and survival in patients with soft tissue sarcomas treated with limb sparing surgery in combination with interstitial brachytherapy and external radiation.** *Radiother Oncol* 2008, **88**(3):382-387.
65. Stoeckle E, Coindre JM, Kind M, Kantor G, Bui BN: **Evaluating surgery quality in soft tissue sarcoma.** *Recent Results Cancer Res* 2009, **179**:229-242.
66. Gholami S, Jacobs CD, Kapp DS, Parast LM, Norton JA: **The value of surgery for retroperitoneal sarcoma.** *Sarcoma* 2009, **2009**:605840.
67. Pervaiz N, Colterjohn N, Farrokhyar F, Tozer R, Figueredo A, Ghert M: **A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma.** *Cancer* 2008, **113**(3):573-581.
68. Schuetze SM, Ray ME: **Adjuvant therapy for soft tissue sarcoma.** *J Natl Compr Canc Netw* 2005, **3**(2):207-213.
69. Timmerman RD: **Adjuvant radiation for stage IIb soft tissue sarcoma of the extremity.** *J Clin Oncol* 2002, **20**(18):3929-3930; author reply 3930.
70. Alektiar KM, Velasco J, Zelefsky MJ, Woodruff JM, Lewis JJ, Brennan MF: **Adjuvant radiotherapy for margin-positive high-grade soft tissue sarcoma of the extremity.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000, **48**(4):1051-1058.
71. Anaya DA, Lev DC, Pollock RE: **The role of surgical margin status in retroperitoneal sarcoma.** *J Surg Oncol* 2008, **98**(8):607-610.
72. Bonvalot S, Rivoire M, Castaing M, Stoeckle E, Le Cesne A, Blay JY, Laplanche A: **Primary retroperitoneal sarcomas: a multivariate analysis of surgical factors associated with local control.** *J Clin Oncol* 2009, **27**(1):31-37.
73. Chatzipantelis P, Kafiri G: **Retroperitoneal synovial sarcoma: a clinicopathological study of 6 cases.** *J BUON* 2008, **13**(2):211-216.
74. Rosenberg SA, Tepper J, Glatstein E, Costa J, Baker A, Brennan M, DeMoss EV, Seipp C, Sindelar WF, Sugarbaker P *et al*: **The treatment of soft-tissue sarcomas of the extremities: prospective randomized evaluations of (1) limb-sparing surgery plus radiation therapy compared with amputation and (2) the role of adjuvant chemotherapy.** *Ann Surg* 1982, **196**(3):305-315.
75. Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA: **A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma.** *Clin Orthop Relat Res* 1980(153):106-120.
76. Mendenhall WM, Indelicato DJ, Scarborough MT, Zlotecki RA, Gibbs CP, Mendenhall NP, Mendenhall CM, Enneking WF: **The management of adult soft tissue sarcomas.** *Am J Clin Oncol* 2009, **32**(4):436-442.
77. Tsukushi S, Nishida Y, Sugiura H, Nakashima H, Ishiguro N: **Results of limb-salvage surgery with vascular reconstruction for soft tissue sarcoma in the lower extremity: comparison between only arterial and arterovenous reconstruction.** *J Surg Oncol* 2008, **97**(3):216-220.

78. Blazer DG, 3rd, Sabel MS, Sondak VK: **Is there a role for sentinel lymph node biopsy in the management of sarcoma?** *Surg Oncol* 2003, **12**(3):201-206.
79. Indelicato DJ, Meadows K, Gibbs CP, Jr., Morris CG, Scarborough MT, Zlotecki RA: **Effectiveness and morbidity associated with reirradiation in conservative salvage management of recurrent soft-tissue sarcoma.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009, **73**(1):267-272.
80. Lewis JJ, Leung D, Woodruff JM, Brennan MF: **Retroperitoneal soft-tissue sarcoma: analysis of 500 patients treated and followed at a single institution.** *Ann Surg* 1998, **228**(3):355-365.
81. Heslin MJ, Lewis JJ, Nadler E, Newman E, Woodruff JM, Casper ES, Leung D, Brennan MF: **Prognostic factors associated with long-term survival for retroperitoneal sarcoma: implications for management.** *J Clin Oncol* 1997, **15**(8):2832-2839.
82. Leibel SA, Fuks Z, Zelefsky MJ, Wolden SL, Rosenzweig KE, Alektiar KM, Hunt MA, Yorke ED, Hong LX, Amols HI *et al*: **Intensity-modulated radiotherapy.** *Cancer J* 2002, **8**(2):164-176.
83. Alektiar KM, Brennan MF, Healey JH, Singer S: **Impact of intensity-modulated radiation therapy on local control in primary soft-tissue sarcoma of the extremity.** *J Clin Oncol* 2008, **26**(20):3440-3444.
84. Combs SE, Behnisch W, Kulozik AE, Huber PE, Debus J, Schulz-Ertner D: **Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT) and Fractionated Stereotactic Radiotherapy (FSRT) for children with head-and-neck-rhabdomyosarcoma.** *BMC Cancer* 2007, **7**:177.
85. DeLaney TF, Trofimov AV, Engelsman M, Suit HD: **Advanced-technology radiation therapy in the management of bone and soft tissue sarcomas.** *Cancer Control* 2005, **12**(1):27-35.
86. Hansen EK, Larson DA, Aubin M, Chen J, Descovich M, Gillis AM, Morin O, Xia P, Pouliot J: **Image-guided radiotherapy using megavoltage cone-beam computed tomography for treatment of paraspinal tumors in the presence of orthopedic hardware.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006, **66**(2):323-326.
87. Blattmann C, Oertel S, Schulz-Ertner D, Rieken S, Haufe S, Ewerbeck V, Unterberg A, Karapanagiotou-Schenkel I, Combs SE, Nikoghosyan A *et al*: **Non-randomized therapy trial to determine the safety and efficacy of heavy ion radiotherapy in patients with non-resectable osteosarcoma.** *BMC Cancer* 2010, **10**:96.
88. Patel S, DeLaney TF: **Advanced-technology radiation therapy for bone sarcomas.** *Cancer Control* 2008, **15**(1):21-37.
89. Whitelaw GL, Blasiak-Wal I, Cooke K, Usher C, Macdougall ND, Plowman PN: **A dosimetric comparison between two intensity-modulated radiotherapy techniques: tomotherapy vs dynamic linear accelerator.** *Br J Radiol* 2008, **81**(964):333-340.
90. Ballo MT, Lee AK: **Current results of brachytherapy for soft tissue sarcoma.** *Curr Opin Oncol* 2003, **15**(4):313-318.
91. Petera J, Soumarova R, Ruzickova J, Neumanova R, Dusek L, Sirak I, Macingova Z, Paluska P, Kasaova L, Hodek M *et al*: **Perioperative hyperfractionated high-dose rate brachytherapy for the treatment**

- of soft tissue sarcomas: multicentric experience.** *Ann Surg Oncol* 2010, **17**(1):206-210.
92. Pisters PW, O'Sullivan B, Maki RG: **Evidence-based recommendations for local therapy for soft tissue sarcomas.** *J Clin Oncol* 2007, **25**(8):1003-1008.
 93. Mundt AJ, Awan A, Sibley GS, Simon M, Rubin SJ, Samuels B, Wong W, Beckett M, Vijayakumar S, Weichselbaum RR: **Conservative surgery and adjuvant radiation therapy in the management of adult soft tissue sarcoma of the extremities: clinical and radiobiological results.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995, **32**(4):977-985.
 94. O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R, et al: **Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial.** *Lancet* 2002, **359**: 2235-2241.
 95. Davis AM, O'Sullivan B, Turcotte R, Bell R, Catton C, Chabot P, Wunder J, Hammond A, Benk V, Kandel R et al: **Late radiation morbidity following randomization to preoperative versus postoperative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma.** *Radiother Oncol* 2005, **75**(1):48-53.
 96. Milbeo Y, Kantor G, Laharie H, Lagarde P, Stoeckle E, Bonichon F, Thomas L, Brouste V, Bui BN: **[Adjuvant radiation therapy for soft tissue sarcoma of the extremities: analysis of local control according to volume and dose].** *Cancer Radiother* 2005, **9**(5):293-303.
 97. Khanfir K, Alzieu L, Terrier P, Le Pechoux C, Bonvalot S, Vanel D, Le Cesne A: **Does adjuvant radiation therapy increase loco-regional control after optimal resection of soft-tissue sarcoma of the extremities?** *Eur J Cancer* 2003, **39**(13):1872-1880.
 98. Pisters PW, Harrison LB, Leung DH, Woodruff JM, Casper ES, Brennan MF: **Long-term results of a prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in soft tissue sarcoma.** *J Clin Oncol* 1996, **14**(3):859-868.
 99. Yang JC, Chang AE, Baker AR, Sindelar WF, Danforth DN, Topalian SL, DeLaney T, Glatstein E, Steinberg SM, Merino MJ et al: **Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity.** *J Clin Oncol* 1998, **16**(1):197-203.
 100. Trovik CS: **Local recurrence of soft tissue sarcoma. A Scandinavian Sarcoma Group Project.** *Acta Orthop Scand Suppl* 2001, **72**(300):1-31.
 101. Trovik CS, Bauer HC, Berlin O, Tukiainen E, Erlanson M, Gustafson P, Klepp R, Saeter G, Wahlstrom O: **Local recurrence of deep-seated, high-grade, soft tissue sarcoma: 459 patients from the Scandinavian Sarcoma Group Register.** *Acta Orthop Scand* 2001, **72**(2):160-166.
 102. Jepsen NL, Trovik CS, Bauer HC, Rydholm A, Monge OR, Hall KS, Alvegard T, Bruland OS: **Radiotherapy to improve local control regardless of surgical margin and malignancy grade in extremity and trunk wall soft tissue sarcoma: a Scandinavian sarcoma group study.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008, **71**(4):1196-1203.

103. Bese NS, Hendry J, Jeremic B: **Effects of prolongation of overall treatment time due to unplanned interruptions during radiotherapy of different tumor sites and practical methods for compensation.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007, **68**(3):654-661.
104. Nielsen OS, O'Sullivan B: **Retroperitoneal soft tissue sarcomas: a treatment challenge and a call for randomized trials.** *Radiother Oncol* 2002, **65**(3):133-136.
105. Ray-Coquard I, Thiesse P, Ranchere-Vince D, Chauvin F, Bobin JY, Sunyach MP, Carret JP, Mongodin B, Marec-Berard P, Philip T *et al*: **Conformity to clinical practice guidelines, multidisciplinary management and outcome of treatment for soft tissue sarcomas.** *Ann Oncol* 2004, **15**(2):307-315.
106. O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R, Bell R, Catton C, Chabot P, Wunder J, Kandel R, Goddard K, Sadura A *et al*: **Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial.** *Lancet* 2002, **359**(9325):2235-2241.
107. O'Sullivan B, Ward I, Catton C: **Recent advances in radiotherapy for soft-tissue sarcoma.** *Curr Oncol Rep* 2003, **5**(4):274-281.
108. Davis AM, O'Sullivan B, Bell RS, Turcotte R, Catton CN, Wunder JS, Chabot P, Hammond A, Benk V, Isler M *et al*: **Function and health status outcomes in a randomized trial comparing preoperative and postoperative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma.** *J Clin Oncol* 2002, **20**(22):4472-4477.
109. Willett CG, Suit HD, Tepper JE, Mankin HJ, Convery K, Rosenberg AL, Wood WC: **Intraoperative electron beam radiation therapy for retroperitoneal soft tissue sarcoma.** *Cancer* 1991, **68**(2):278-283.
110. Eble MJ, Lehnert T, Schwarzbach M, Ewerbeck V, Herfarth C, Wannenmacher M: **IORT for extremity sarcomas.** *Front Radiat Ther Oncol* 1997, **31**:146-150.
111. Willett CG: **Intraoperative radiation therapy.** *Int J Clin Oncol* 2001, **6**(5):209-214.
112. Willett CG, Czito BG, Tyler DS: **Intraoperative radiation therapy.** *J Clin Oncol* 2007, **25**(8):971-977.
113. LeVay J, O'Sullivan B, Catton C, Bell R, Fornasier V, Cummings B, Hao Y, Warr D, Quirt I: **Outcome and prognostic factors in soft tissue sarcoma in the adult.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993, **27**(5):1091-1099.
114. Niewald M, Fleckenstein J, Licht N, Bleuzen C, Ruebe C: **Intraoperative radiotherapy (IORT) combined with external beam radiotherapy (EBRT) for soft-tissue sarcomas--a retrospective evaluation of the Homburg experience in the years 1995-2007.** *Radiat Oncol* 2009, **4**:32.
115. Kepka L, DeLaney TF, Suit HD, Goldberg SI: **Results of radiation therapy for unresected soft-tissue sarcomas.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005, **63**(3):852-859.
116. Kepka L, Suit HD, Goldberg SI, Rosenberg AE, Gebhardt MC, Hornicek FJ, Delaney TF: **Results of radiation therapy performed after unplanned surgery (without re-excision) for soft tissue sarcomas.** *J Surg Oncol* 2005, **92**(1):39-45.

117. Pisters PW: **Preoperative chemotherapy and split-course radiation therapy for patients with localized soft tissue sarcomas: home run, base hit, or strike out?** *J Clin Oncol* 2006, **24**(4):549-551.
118. Karavasilis V, Seddon BM, Ashley S, Al-Muderis O, Fisher C, Judson I: **Significant clinical benefit of first-line palliative chemotherapy in advanced soft-tissue sarcoma: retrospective analysis and identification of prognostic factors in 488 patients.** *Cancer* 2008, **112**(7):1585-1591.
119. Jones RL, Fisher C, Al-Muderis O, Judson IR: **Differential sensitivity of liposarcoma subtypes to chemotherapy.** *Eur J Cancer* 2005, **41**(18):2853-2860.
120. van Oosterom AT, Mouridsen HT, Nielsen OS, Dombernowsky P, Krzemieniecki K, Judson I, Svancarova L, Spooner D, Hermans C, Van Glabbeke M *et al*: **Results of randomised studies of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG) with two different ifosfamide regimens in first- and second-line chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma patients.** *Eur J Cancer* 2002, **38**(18):2397-2406.
121. Judson I: **Adjuvant chemotherapy of soft tissue sarcoma-current status.** *Sarcoma* 2000, **4**(4):149-150.
122. Bacci G, Longhi A, Fagioli F, Briccoli A, Versari M, Picci P: **Adjuvant and neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma of the extremities: 27 year experience at Rizzoli Institute, Italy.** *Eur J Cancer* 2005, **41**(18):2836-2845.
123. Meric F, Milas M, Hunt KK, *al. e*: **Impact of neoadjuvant chemotherapy on postoperative morbidity in soft tissue sarcomas. . .** *J Clin Oncol* 2000, **18**:3378-3383.
124. Figueredo A, Bramwell VH, Bell R, Davis AM, Charette ML, The Members Of The Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative Sarcoma Disease Site G: **Adjuvant chemotherapy following complete resection of soft tissue sarcoma in adults: a clinical practice guideline.** *Sarcoma* 2002, **6**(1):5-18.
125. Frustaci S, De Paoli A, Bidoli E, La Mura N, Berretta M, Buonadonna A, Boz G, Gherlinzoni F: **Ifosfamide in the adjuvant therapy of soft tissue sarcomas.** *Oncology* 2003, **65 Suppl 2**:80-84.
126. **Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data. Sarcoma Meta-analysis Collaboration.** *Lancet* 1997, **350**(9092):1647-1654.
127. Verweij J, van Oosterom AT, Somers R, Santoro A, Rouesse J, Keizer J, Tursz T, Woll P, Steward W, Buesa J *et al*: **Chemotherapy in the multidisciplinary approach to soft tissue sarcomas. EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group studies in perspective.** *Ann Oncol* 1992, **3 Suppl 2**:S75-80.
128. Donato Di Paola E, Nielsen OS: **The EORTC soft tissue and bone sarcoma group. European Organisation for Research and Treatment of Cancer.** *Eur J Cancer* 2002, **38 Suppl 4**:S138-141.
129. Verweij J, Lee SM, Ruka W, Buesa J, Coleman R, van Hoessel R, Seynaeve C, di Paola ED, van Glabbeke M, Tonelli D *et al*: **Randomized phase II study of docetaxel versus doxorubicin in first- and second-line chemotherapy for locally advanced or**

- metastatic soft tissue sarcomas in adults: a study of the european organization for research and treatment of cancer soft tissue and bone sarcoma group.** *J Clin Oncol* 2000, **18**(10):2081-2086.
130. **Verweij J, Lee S, Ruka W, al. e: Randomized phase II study of docetaxel versus doxorubicin in first- and second-line chemotherapy for locally advanced or metastatic soft tissue sarcomas in adults: a study of the european organization for research and treatment of cancer soft tissue and bone sarcoma group.** . *J Clin Oncol* 2000, **18**:2081.
 131. Scurr M, Judson I: **Neoadjuvant and adjuvant therapy for extremity soft tissue sarcomas.** *Hematol Oncol Clin North Am* 2005, **19**(3):489-500, vi.
 132. Rosen G, Forscher C, Lowenbraun S, Eilber F, Eckardt J, Holmes C, Fu YS: **Synovial sarcoma. Uniform response of metastases to high dose ifosfamide.** *Cancer* 1994, **73**(10):2506-2511.
 133. Coley HM, Verrill MW, Gregson SE, Odell DE, Fisher C, Judson IR: **Incidence of P-glycoprotein overexpression and multidrug resistance (MDR) reversal in adult soft tissue sarcoma.** *Eur J Cancer* 2000, **36**(7):881-888.
 134. LaPensee EW, Reddy SP, Hugo ER, Schwemberger SJ, Ben-Jonathan N: **LS14 cells: a model for chemoresistance in liposarcoma.** *Cancer Biol Ther* 2007, **6**(4):519-524.
 135. Abolhoda A, Wilson AE, Ross H, Danenberg PV, Burt M, Scotto KW: **Rapid activation of MDR1 gene expression in human metastatic sarcoma after in vivo exposure to doxorubicin.** *Clin Cancer Res* 1999, **5**(11):3352-3356.
 136. Penel N, Lansiaux A, Adenis A: **Angiosarcomas and taxanes.** *Curr Treat Options Oncol* 2007, **8**(6):428-434.
 137. Nagano T, Yamada Y, Ikeda T, Kanki H, Kamo T, Nishigori C: **Docetaxel: a therapeutic option in the treatment of cutaneous angiosarcoma: report of 9 patients.** *Cancer* 2007, **110**(3):648-651.
 138. Judson I, Leahy M, Whelan J, Lorigan P, Verrill M, Grimer R, Robinson M: **A Guideline for the Management of Gastrointestinal Stromal Tumour (GIST).** *Sarcoma* 2002, **6**(3):83-87.
 139. Tuveson DA, Fletcher JA: **Signal transduction pathways in sarcoma as targets for therapeutic intervention.** *Curr Opin Oncol* 2001, **13**(4):249-255.
 140. Spunt SL, Skapek SX, Coffin CM: **Pediatric nonrhabdomyosarcoma soft tissue sarcomas.** *Oncologist* 2008, **13**(6):668-678.
 141. Ferrari A: **Role of chemotherapy in pediatric nonrhabdomyosarcoma soft-tissue sarcomas.** *Expert Rev Anticancer Ther* 2008, **8**(6):929-938.
 142. Loeb DM, Thornton K, Shokek O: **Pediatric soft tissue sarcomas.** *Surg Clin North Am* 2008, **88**(3):615-627, vii.
 143. Herzog CE, Stewart JM, Blakely ML: **Pediatric soft tissue sarcomas.** *Surg Oncol Clin N Am* 2003, **12**(2):419-447, vii.
 144. Wexler LH, Helman LJ: **Pediatric soft tissue sarcomas.** *CA Cancer J Clin* 1994, **44**(4):211-247.
 145. Kataria T, Janardhan N, Abhishek A, Sharan GK, Mitra S: **Pulmonary metastasis from renal synovial sarcoma treated by stereotactic**

- body radiotherapy: a case report and review of the literature.** *J Cancer Res Ther* 2010, **6**(1):75-79.
146. Toma S, Canavese G, Grimaldi A, Ravera G, Ugolini D, Percivale P, Badellino F: **Concomitant chemo-radiotherapy in the treatment of locally advanced and/or metastatic soft tissue sarcomas: experience of the National Cancer Institute of Genoa.** *Oncol Rep* 2003, **10**(3):641-647.
 147. van Geel AN, Pastorino U, Jauch KW, Judson IR, van Coevorden F, Buesa JM, Nielsen OS, Boudinet A, Tursz T, Schmitz PI: **Surgical treatment of lung metastases: The European Organization for Research and Treatment of Cancer-Soft Tissue and Bone Sarcoma Group study of 255 patients.** *Cancer* 1996, **77**(4):675-682.
 148. Liu CY, Yen CC, Chen WM, Chen TH, Chen PC, Wu HT, Shiau CY, Wu YC, Liu CL, Tzeng CH: **Soft tissue sarcoma of extremities: the prognostic significance of adequate surgical margins in primary operation and reoperation after recurrence.** *Ann Surg Oncol* 2010, **17**(8):2102-2111.
 149. Spurrell EL, Fisher C, Thomas JM, Judson IR: **Prognostic factors in advanced synovial sarcoma: an analysis of 104 patients treated at the Royal Marsden Hospital.** *Ann Oncol* 2005, **16**(3):437-444.
 150. el-Jabbour JN, Akhtar SS, Kerr GR, McLaren KM, Smyth JF, Rodger A, Leonard RC: **Prognostic factors for survival in soft tissue sarcoma.** *Br J Cancer* 1990, **62**(5):857-861.
 151. Brenner B, Weissmann-Brenner A, Rakowsky E, Weltfriend S, Fenig E, Friedman-Birnbaum R, Sulkes A, Linn S: **Classical Kaposi sarcoma: prognostic factor analysis of 248 patients.** *Cancer* 2002, **95**(9):1982-1987.
 152. Reitan JB, Kaalhus O, Brennhovd IO, Sager EM, Stenwig AE, Talle K: **Prognostic factors in liposarcoma.** *Cancer* 1985, **55**(10):2482-2490.
 153. Rooser B, Attewell R, Berg NO, Rydholm A: **Prognostication in soft tissue sarcoma. A model with four risk factors.** *Cancer* 1988, **61**(4):817-823.
 154. Gustafson P, Akerman M, Alvegard TA, Coindre JM, Fletcher CD, Rydholm A, Willen H: **Prognostic information in soft tissue sarcoma using tumour size, vascular invasion and microscopic tumour necrosis-the SIN-system.** *Eur J Cancer* 2003, **39**(11):1568-1576.
 155. Van Glabbeke M, van Oosterom AT, Oosterhuis JW, Mouridsen H, Crowther D, Somers R, Verweij J, Santoro A, Buesa J, Tursz T: **Prognostic factors for the outcome of chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma: an analysis of 2,185 patients treated with anthracycline-containing first-line regimens--a European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Study.** *J Clin Oncol* 1999, **17**(1):150-157.
 156. Hasegawa T, Yamamoto S, Yokoyama R, Umeda T, Matsuno Y, Hirohashi S: **Prognostic significance of grading and staging systems using MIB-1 score in adult patients with soft tissue sarcoma of the extremities and trunk.** *Cancer* 2002, **95**(4):843-851.
 157. Tsujimoto M, Aozasa K, Ueda T, Morimura Y, Komatsubara Y, Doi T: **Multivariate analysis for histologic prognostic factors in soft tissue sarcomas.** *Cancer* 1988, **62**(5):994-998.

158. Pape H, Pottgen C, Ploem JS, Van Driel-Kulker AM, Wurm R, Schmitt G: **The prognostic value of DNA content measured by image cytometry in soft tissue sarcomas.** *Ann Oncol* 1992, **3 Suppl 2**:S89-92.
159. Suzuki H, Sugihira N: **Prognostic value of DNA ploidy in primary gastric leiomyosarcoma.** *Br J Surg* 1993, **80**(12):1549-1550.
160. Kusuzaki K, Takeshita H, Murata H, Hirata M, Hashiguchi S, Ashihara T, Hirasawa Y: **Prognostic value of DNA ploidy response to chemotherapy in human osteosarcomas.** *Cancer Lett* 1999, **141**(1-2):131-138.
161. Nordal RR, Kristensen GB, Kaern J, Stenwig AE, Pettersen EO, Trope CG: **The prognostic significance of stage, tumor size, cellular atypia and DNA ploidy in uterine leiomyosarcoma.** *Acta Oncol* 1995, **34**(6):797-802.
162. Gustafson P, Ferno M, Akerman M, Baldetorp B, Willen H, Killander D, Rydholm A: **Flow cytometric S-phase fraction in soft-tissue sarcoma: prognostic importance analysed in 160 patients.** *Br J Cancer* 1997, **75**(1):94-100.
163. Russell WO, Cohen J, Enzinger F, Hajdu SI, Heise H, Martin RG, Meissner W, Miller WT, Schmitz RL, Suit HD: **A clinical and pathological staging system for soft tissue sarcomas.** *Cancer* 1977, **40**(4):1562-1570.
164. Costa J, Guillou L: **Pathology of soft tissue sarcomas.** *Cancer Treat Res* 1991, **56**:1-9.
165. Alvegard TA, Berg NO, Baldetorp B, Ferno M, Killander D, Ranstam J, Rydholm A, Akerman M: **Cellular DNA content and prognosis of high-grade soft tissue sarcoma: the Scandinavian Sarcoma Group experience.** *J Clin Oncol* 1990, **8**(3):538-547.
166. Myhre-Jensen O, Kaae S, Madsen EH, Sneppen O: **Histopathological grading in soft-tissue tumours. Relation to survival in 261 surgically treated patients.** *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand A* 1983, **91**(2):145-150.
167. Stojadinovic A, Leung DH, Allen P, Lewis JJ, Jaques DP, Brennan MF: **Primary adult soft tissue sarcoma: time-dependent influence of prognostic variables.** *J Clin Oncol* 2002, **20**(21):4344-4352.
168. McCormick D, Mentzel T, Beham A, Fletcher CD: **Dedifferentiated liposarcoma. Clinicopathologic analysis of 32 cases suggesting a better prognostic subgroup among pleomorphic sarcomas.** *Am J Surg Pathol* 1994, **18**(12):1213-1223.
169. Hashimoto H, Daimaru Y, Takeshita S, Tsuneyoshi M, Enjoji M: **Prognostic significance of histologic parameters of soft tissue sarcomas.** *Cancer* 1992, **70**(12):2816-2822.
170. Mussi C, Collini P, Miceli R, Barisella M, Mariani L, Fiore M, Casali PG, Gronchi A: **The prognostic impact of dedifferentiation in retroperitoneal liposarcoma: a series of surgically treated patients at a single institution.** *Cancer* 2008, **113**(7):1657-1665.
171. Trojani M, Contesso G, Coindre JM, Rouesse J, Bui NB, de Mascarel A, Goussot JF, David M, Bonichon F, Lagarde C: **Soft-tissue sarcomas of adults; study of pathological prognostic variables**

- and definition of a histopathological grading system. *Int J Cancer* 1984, **33**(1):37-42.
172. Fletcher CD, Gustafson P, Rydholm A, Willen H, Akerman M: **Clinicopathologic re-evaluation of 100 malignant fibrous histiocytomas: prognostic relevance of subclassification.** *J Clin Oncol* 2001, **19**(12):3045-3050.
 173. Cavazzana AO, Schmidt D, Ninfo V, Harms D, Tollot M, Carli M, Treuner J, Betto R, Salviati G: **Spindle cell rhabdomyosarcoma. A prognostically favorable variant of rhabdomyosarcoma.** *Am J Surg Pathol* 1992, **16**(3):229-235.
 174. Garmendia G, Igartua J, Ispizua A: **[Prognosis of pediatric rhabdomyosarcoma. Review of literature and a case report].** *Acta Otorrinolaringol Esp* 1997, **48**(7):591-594.
 175. Guillou L, Wadden C, Coindre JM, Krausz T, Fletcher CD: **"Proximal-type" epithelioid sarcoma, a distinctive aggressive neoplasm showing rhabdoid features. Clinicopathologic, immunohistochemical, and ultrastructural study of a series.** *Am J Surg Pathol* 1997, **21**(2):130-146.
 176. Oliveira AM, Nascimento AG: **Phenotypic plasticity and prognostic factors in extraskeletal myxoid chondrosarcoma.** *Adv Anat Pathol* 2000, **7**(2):73-78.
 177. Baldursson G, Agnarsson BA, Benediktsdottir KR, Hrafnkelsson J: **Soft tissue sarcomas in Iceland 1955-1988. Analysis of survival and prognostic factors.** *Acta Oncol* 1991, **30**(5):563-568.
 178. Rydholm A: **Prognostic factors in soft tissue sarcoma.** *Acta Orthop Scand Suppl* 1997, **273**:148-155.
 179. Billingsley KG, Lewis JJ, Leung DH, Casper ES, Woodruff JM, Brennan MF: **Multifactorial analysis of the survival of patients with distant metastasis arising from primary extremity sarcoma.** *Cancer* 1999, **85**(2):389-395.
 180. Gustafson P, Herrlin K, Biling L, Willen H, Rydholm A: **Necrosis observed on CT enhancement is of prognostic value in soft tissue sarcoma.** *Acta Radiol* 1992, **33**(5):474-476.
 181. Coindre JM: **Pathology and grading of soft tissue sarcomas.** *Cancer Treat Res* 1993, **67**:1-22.
 182. Meis-Kindblom JM, Bjerkehage B, Bohling T, al. e: **Morphologic review of 1000 soft tissue sarcomas from the Scandinavian Sarcoma Group (SSG) Register. The peer-review committee experience.** *Acta Orthop Scand Suppl* 1999, **285**:18-26.
 183. Rydholm A, Gustafson P, Alvegard TA, Saeter G, Blomqvist C: **Prognostic factors in soft tissue sarcoma. A review and the Scandinavian Sarcoma Group experience.** *Acta Orthop Scand Suppl* 1999, **285**:50-57.
 184. Gustafson, P.: **Soft tissue sarcoma. Epidemiology and prognosis in 508 patients.** *Acta Orthop Scand* 1994, **259**: 1-31.
 185. Mandard AM, Petiot JF, Marnay J, al. e: **Prognostic factors in soft tissue sarcomas. A multivariate analysis of 109 cases.** *Cancer* 1989, **63**:1437-1451.
 186. Ruka W, Emrich LJ, Driscoll DL, Karakousis CP: **Prognostic significance of lymph node metastasis and bone, major vessel, or**

- nerve involvement in adults with high-grade soft tissue sarcomas.** *Cancer* 1988, **62**(5):999-1006.
187. Mandard AM, Petiot JF, Marnay J, Mandard JC, Chasle J, de Ranieri E, Dupin P, Herlin P, de Ranieri J, Tanguy A *et al*: **Prognostic factors in soft tissue sarcomas. A multivariate analysis of 109 cases.** *Cancer* 1989, **63**(7):1437-1451.
 188. Coindre JM, Terrier P, Bui NB, Bonichon F, Collin F, Le Doussal V, Mandard AM, Vilain MO, Jacquemier J, Duplay H *et al*: **Prognostic factors in adult patients with locally controlled soft tissue sarcoma. A study of 546 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group.** *J Clin Oncol* 1996, **14**(3):869-877.
 189. Eilber FC, Brennan MF, Riedel E, Alektiar KM, Antonescu CR, Singer S: **Prognostic factors for survival in patients with locally recurrent extremity soft tissue sarcomas.** *Ann Surg Oncol* 2005, **12**(3):228-236.
 190. **Coindre, JM.: Symposium 14: Controversial topics in soft tissue pathology.** . *Histopathology* 2002, **41**: 227-248.
 191. Blay JY, van Glabbeke M, Verweij J, van Oosterom AT, Le Cesne A, Oosterhuis JW, Judson I, Nielsen OS: **Advanced soft-tissue sarcoma: a disease that is potentially curable for a subset of patients treated with chemotherapy.** *Eur J Cancer* 2003, **39**(1):64-69.
 192. Judson I: **State-of-the-art approach in selective curable tumours: soft tissue sarcoma.** *Ann Oncol* 2008, **19 Suppl 7**:vii166-169.
 193. Pisters PW, Leung DH, Woodruff J, Shi W, Brennan MF: **Analysis of prognostic factors in 1,041 patients with localized soft tissue sarcomas of the extremities.** *J Clin Oncol* 1996, **14**(5):1679-1689.
 194. Kindblom LG, Angervall L, Svendsen P: **Liposarcoma a clinicopathologic, radiographic and prognostic study.** *Acta Pathol Microbiol Scand Suppl* 1975(253):1-71.
 195. **ten Heuvel SE, Hoekstra HJ, van Ginkel RJ, Bastiaannet E, AJ. S: Clinicopathologic prognostic factors in myxoid liposarcoma: a retrospective study of 49 patients with long-term follow-up.** . *Ann Surg Oncol* 2007, **14**:222-229. .
 196. Kim HS, Lee J, Yi SY, Jun HJ, Choi YL, Ahn GH, Seo SW, Lim do H, Ahn YC, Park JO *et al*: **Liposarcoma: exploration of clinical prognostic factors for risk based stratification of therapy.** *BMC Cancer* 2009, **9**:205.
 197. Gebauer C: **The postoperative prognosis of primary pulmonary sarcomas. A review with a comparison between the histological forms and the other primary endothoracal sarcomas based on 474 cases.** *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1982, **16**(1):91-97.
 198. Chiappa A, Zbar AP, Innis M, Garriques S, Bertani E, Biffi R, Pruneri G, Luzzato F, Vigna PD, Trovato C *et al*: **Prognostic factors affecting survival after surgical resection of gastrointestinal stromal tumours: a two-unit experience over 10 years.** *World J Surg Oncol* 2006, **4**:73.
 199. Bramwell VH, Doig GS, Tuck AB, Wilson SM, Tonkin KS, Tomiak A, Perera F, Vandenberg TA, Chambers AF: **Serial plasma osteopontin**

- levels have prognostic value in metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res* 2006, **12**(11 Pt 1):3337-3343.
200. Altundag K, Altundag O, Boruban C, Altundag MB, Gunduz M: **Are all prognostic factors changing with time in breast cancer? - New proposal for classification of prognostic factors as time-dependent and time-independent.** *Med Hypotheses* 2005, **65**(2):413-414.
 201. Malcovati L, Germing U, Kuendgen A, Della Porta MG, Pascutto C, Invernizzi R, Giagounidis A, Hildebrandt B, Bernasconi P, Knipp S *et al*: **Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes.** *J Clin Oncol* 2007, **25**(23):3503-3510.
 202. Fiorentino M, Altimari A, D'Errico A, Cukor B, Barozzi C, Loda M, Grigioni WF: **Acquired expression of p27 is a favorable prognostic indicator in patients with hepatocellular carcinoma.** *Clin Cancer Res* 2000, **6**(10):3966-3972.
 203. Bramwell VH, Doig GS, Tuck AB, Wilson SM, Tonkin KS, Tomiak A, Perera F, Vandenberg TA, Chambers AF: **Changes over time of extracellular domain of HER2 (ECD/HER2) serum levels have prognostic value in metastatic breast cancer.** *Breast Cancer Res Treat* 2009, **114**(3):503-511.
 204. Pichon MF, Broet P, Magdelenat H, Delarue JC, Spyrtos F, Basuyau JP, Saez S, Rallet A, Courriere P, Millon R *et al*: **Prognostic value of steroid receptors after long-term follow-up of 2257 operable breast cancers.** *Br J Cancer* 1996, **73**(12):1545-1551.
 205. Schmitt M, Thomssen C, Ulm K, Seiderer A, Harbeck N, Hofler H, Janicke F, Graeff H: **Time-varying prognostic impact of tumour biological factors urokinase (uPA), PAI-1 and steroid hormone receptor status in primary breast cancer.** *Br J Cancer* 1997, **76**(3):306-311.
 206. Gebauer G, Fehm T, Lang N, Jager W: **Tumor size, axillary lymph node status and steroid receptor expression in breast cancer: prognostic relevance 5 years after surgery.** *Breast Cancer Res Treat* 2002, **75**(2):167-173.
 207. Turner BC, Haffty BG, Narayanan L, Yuan J, Havre PA, Gumbs AA, Kaplan L, Burgaud JL, Carter D, Baserga R *et al*: **Insulin-like growth factor-I receptor overexpression mediates cellular radioresistance and local breast cancer recurrence after lumpectomy and radiation.** *Cancer Res* 1997, **57**(15):3079-3083.
 208. Hellawell GO, Turner GD, Davies DR, Poulson R, Brewster SF, Macaulay VM: **Expression of the type 1 insulin-like growth factor receptor is up-regulated in primary prostate cancer and commonly persists in metastatic disease.** *Cancer Res* 2002, **62**(10):2942-2950.
 209. Engellau J: **Prognostic factors in soft tissue sarcoma. Tissue microarray for immunostaining, the importance of whole-tumor sections and time-dependence.** *Acta Orthop Scand Suppl* 2004, **75**(314):2 p preceding table of contents-52, backcover.

210. Resnik, JL, Reichart, DB, Huey, K, Webster, NJ, Seely, BL: **Elevated insulin-like growth factor I receptor autophosphorylation and kinase activity in human breast cancer.** *Cancer Res* 1998, **58**(6):1159-1164.
211. Olmos D, Tan DS, Jones RL, Judson IR: **Biological rationale and current clinical experience with anti-insulin-like growth factor 1 receptor monoclonal antibodies in treating sarcoma: twenty years from the bench to the bedside.** *Cancer J* 2010, **16**(3):183-194.
212. Ahlen J, Wejde J, Brosjo O, von Rosen A, Weng WH, Girnita L, Larsson O, Larsson C: **Insulin-like growth factor type 1 receptor expression correlates to good prognosis in highly malignant soft tissue sarcoma.** *Clin Cancer Res* 2005, **11**(1):206-216.
213. Celik C, Karakousis CP, Moore R, Holyoke ED: **Liposarcomas: prognosis and management.** *J Surg Oncol* 1980, **14**(3):245-249.
214. Coindre JM, Pedeutour F, Aurias A: **Well-differentiated and dedifferentiated liposarcomas.** *Virchows Arch* 2010, **456**(2):167-179.
215. Enzinger FM, Winslow DJ: **Liposarcoma. A study of 103 cases.** *Virchows Arch Pathol Anat Physiol Klin Med* 1962, **335**:367-388.
216. Dei Tos AP: **Liposarcoma: new entities and evolving concepts.** *Ann Diagn Pathol* 2000, **4**(4):252-266.
217. Dalal KM, Kattan MW, Antonescu CR, Brennan MF, Singer S: **Subtype specific prognostic nomogram for patients with primary liposarcoma of the retroperitoneum, extremity, or trunk.** *Ann Surg* 2006, **244**(3):381-391.
218. Murphey MD: **World Health Organization classification of bone and soft tissue tumors: modifications and implications for radiologists.** *Semin Musculoskelet Radiol* 2007, **11**(3):201-214.
219. Katenkamp K, Katenkamp D: **Soft tissue tumors: new perspectives on classification and diagnosis.** *Dtsch Arztebl Int* 2009, **106**(39):632-636.
220. Hogendoorn PC, Collin F, Daugaard S, Dei Tos AP, Fisher C, Schneider U, Sciort R: **Changing concepts in the pathological basis of soft tissue and bone sarcoma treatment.** *Eur J Cancer* 2004, **40**(11):1644-1654.
221. Ng YC, Tan MH: **Liposarcoma of the extremities: a review of the cases seen and managed in a major tertiary hospital in Singapore.** *Singapore Med J* 2009, **50**(9):857-861.
222. Issakov J, Soyfer V, Kollender Y, Bickels J, Meller I, Merimsky O: **Liposarcoma in adult limbs treated by limb-sparing surgery and adjuvant radiotherapy.** *J Bone Joint Surg Br* 2006, **88**(12):1647-1651.
223. Fabre-Guillevin E, Coindre JM, Somerhausen Nde S, Bonichon F, Stoeckle E, Bui NB: **Retroperitoneal liposarcomas: follow-up analysis of dedifferentiation after clinicopathologic reexamination of 86 liposarcomas and malignant fibrous histiocytomas.** *Cancer* 2006, **106**(12):2725-2733.
224. Johnson DE, Harris JD, Ayala AG: **Liposarcoma of spermatic cord.** *Urology* 1978, **11**(2):190-192.
225. Certo LM, Avetta L, Hanlon JT, Jacobs D: **Liposarcoma of spermatic cord.** *Urology* 1988, **31**(2):168-170.

226. Kubo T, Sugita T, Shimose S, Arihiro K, Ochi M: **Conservative surgery for well-differentiated liposarcomas of the extremities adjacent to major neurovascular structures.** *Surg Oncol* 2006, **15**(3):167-171.
227. Gaskin CM, Helms CA: **Lipomas, lipoma variants, and well-differentiated liposarcomas (atypical lipomas): results of MRI evaluations of 126 consecutive fatty masses.** *AJR Am J Roentgenol* 2004, **182**(3):733-739.
228. Lahat G, Anaya DA, Wang X, Tuvim D, Lev D, Pollock RE: **Resectable well-differentiated versus dedifferentiated liposarcomas: two different diseases possibly requiring different treatment approaches.** *Ann Surg Oncol* 2008, **15**(6):1585-1593.
229. Sommerville SM, Patton JT, Luscombe JC, Mangham DC, Grimer RJ: **Clinical outcomes of deep atypical lipomas (well-differentiated lipoma-like liposarcomas) of the extremities.** *ANZ J Surg* 2005, **75**(9):803-806.
230. Song JS, Gardner JM, Tarrant WP, Shen S, Ayala AG, Yu E, Ro JY: **Dedifferentiated liposarcoma with peculiar meningothelial-like whorling and metaplastic bone formation.** *Ann Diagn Pathol* 2009, **13**(4):278-284.
231. Russell MJ, Flynt FL, Harroff AL, Fadare O: **Dedifferentiated Liposarcoma of the Retroperitoneum with Extensive Leiomyosarcomatous Differentiation and beta-Human Chorionic Gonadotropin Production.** *Sarcoma* 2008, **2008**:658090.
232. Fukai R, Fukumura Y, Suzuki K: **A dedifferentiated liposarcoma of the anterior mediastinum.** *Int J Clin Oncol* 2009, **14**(2):174-177.
233. Tateishi U, Hasegawa T, Beppu Y, Satake M, Moriyama N: **Primary dedifferentiated liposarcoma of the retroperitoneum. Prognostic significance of computed tomography and magnetic resonance imaging features.** *J Comput Assist Tomogr* 2003, **27**(5):799-804.
234. Henricks WH, Chu YC, Goldblum JR, Weiss SW: **Dedifferentiated liposarcoma: a clinicopathological analysis of 155 cases with a proposal for an expanded definition of dedifferentiation.** *Am J Surg Pathol* 1997, **21**(3):271-281.
235. Hornick JL, Bosenberg MW, Mentzel T, McMenamin ME, Oliveira AM, Fletcher CD: **Pleomorphic liposarcoma: clinicopathologic analysis of 57 cases.** *Am J Surg Pathol* 2004, **28**(10):1257-1267.
236. Schneider-Stock R, Ziegeler A, Haeckel C, Franke DS, Rys J, Roessner A: **Prognostic relevance of p53 alterations and Mib-1 proliferation index in subgroups of primary liposarcomas.** *Clin Cancer Res* 1999, **5**(10):2830-2835.
237. Dei Tos AP, Doglioni C, Piccinin S, Maestro R, Mentzel T, Barbareschi M, Boiocchi M, Fletcher CD: **Molecular abnormalities of the p53 pathway in dedifferentiated liposarcoma.** *J Pathol* 1997, **181**(1):8-13.
238. Smith TA, Easley KA, Goldblum JR: **Myxoid/round cell liposarcoma of the extremities. A clinicopathologic study of 29 cases with particular attention to extent of round cell liposarcoma.** *Am J Surg Pathol* 1996, **20**(2):171-180.

239. Dal Cin P, Sciot R, Panagopoulos I, Aman P, Samson I, Mandahl N, Mitelman F, Van den Berghe H, Fletcher CD: **Additional evidence of a variant translocation t(12;22) with EWS/CHOP fusion in myxoid liposarcoma: clinicopathological features.** *J Pathol* 1997, **182**(4):437-441.
240. Goransson M, Andersson MK, Forni C, Stahlberg A, Andersson C, Olofsson A, Mantovani R, Aman P: **The myxoid liposarcoma FUS-DDIT3 fusion oncoprotein deregulates NF-kappaB target genes by interaction with NFKBIZ.** *Oncogene* 2009, **28**(2):270-278.
241. Hisaoka M, Tsuji S, Morimitsu Y, Hashimoto H, Shimajiri S, Komiya S, Ushijima M: **Detection of TLS/FUS-CHOP fusion transcripts in myxoid and round cell liposarcomas by nested reverse transcription-polymerase chain reaction using archival paraffin-embedded tissues.** *Diagn Mol Pathol* 1998, **7**(2):96-101.
242. Fukuda T, Oshiro Y, Yamamoto I, Tsuneyoshi M: **Long-term follow up of pure myxoid liposarcomas with special reference to local recurrence and progression to round cell lesions.** *Pathol Int* 1999, **49**(8):710-715.
243. ten Heuvel SE, Hoekstra HJ, van Ginkel RJ, Bastiaannet E, Suurmeijer AJ: **Clinicopathologic prognostic factors in myxoid liposarcoma: a retrospective study of 49 patients with long-term follow-up.** *Ann Surg Oncol* 2007, **14**(1):222-229.
244. Fiore M, Grosso F, Lo Vullo S, Pennacchioli E, Stacchiotti S, Ferrari A, Collini P, Lozza L, Mariani L, Casali PG *et al*: **Myxoid/round cell and pleomorphic liposarcomas: prognostic factors and survival in a series of patients treated at a single institution.** *Cancer* 2007, **109**(12):2522-2531.
245. Chung PW, Deheshi BM, Ferguson PC, Wunder JS, Griffin AM, Catton CN, Bell RS, White LM, Kandel RA, O'Sullivan B: **Radiosensitivity translates into excellent local control in extremity myxoid liposarcoma: a comparison with other soft tissue sarcomas.** *Cancer* 2009, **115**(14):3254-3261.
246. Guadagnolo BA, Zagars GK, Ballo MT, Patel SR, Lewis VO, Benjamin RS, Pollock RE: **Excellent local control rates and distinctive patterns of failure in myxoid liposarcoma treated with conservation surgery and radiotherapy.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008, **70**(3):760-765.
247. Patel SR, Burgess MA, Plager C, Papadopoulos NE, Linke KA, Benjamin RS: **Myxoid liposarcoma. Experience with chemotherapy.** *Cancer* 1994, **74**(4):1265-1269.
248. Fernandez EL, Plasencia LD, Palma JP, Pallares AC: **Giant ulcerated pleomorphic liposarcoma of the chest wall.** *J Thorac Oncol* 2007, **2**(12):1126-1127.
249. Aihara N, Une Y: **Pleomorphic liposarcoma of the intrathoracic cavity in a meerkat (*Suricata suricatta*).** *J Vet Med Sci* 2009, **71**(5):685-688.
250. Sezer A, Tuncbilek N, Usta U, Cosar-Alas R, Cicin I: **Pleomorphic liposarcoma of the pectoralis major muscle in an elderly man: report of a case and review of literature.** *J Cancer Res Ther* 2009, **5**(4):315-317.

251. de Saint Aubain Somerhausen N, Fletcher CD: **Leiomyosarcoma of soft tissue in children: clinicopathologic analysis of 20 cases.** *Am J Surg Pathol* 1999, **23**(7):755-763.
252. Gustafson P, Willen H, Baldetorp B, Ferno M, Akerman M, Rydholm A: **Soft tissue leiomyosarcoma. A population-based epidemiologic and prognostic study of 48 patients, including cellular DNA content.** *Cancer* 1992, **70**(1):114-119.
253. Svarvar C, Bohling T, Berlin O, Gustafson P, Folleras G, Bjerkehagen B, Domanski HA, Sundby Hall K, Tukiainen E, Blomqvist C: **Clinical course of nonvisceral soft tissue leiomyosarcoma in 225 patients from the Scandinavian Sarcoma Group.** *Cancer* 2007, **109**(2):282-291.
254. Kapp DS, Shin JY, Chan JK: **Prognostic factors and survival in 1396 patients with uterine leiomyosarcomas: emphasis on impact of lymphadenectomy and oophorectomy.** *Cancer* 2008, **112**(4):820-830.
255. Skubitz KM, Skubitz AP: **Differential gene expression in leiomyosarcoma.** *Cancer* 2003, **98**(5):1029-1038.
256. Tsiatis AC, Herceg ME, Keedy VL, Halpern JL, Holt GE, Schwartz HS, Cates JM: **Prognostic significance of c-Myc expression in soft tissue leiomyosarcoma.** *Mod Pathol* 2009, **22**(11):1432-1438.
257. Abed R, Abudu A, Grimer RJ, Tillman RM, Carter SR, Jeys L: **Leiomyosarcomas of vascular origin in the extremity.** *Sarcoma* 2009, **2009**:385164.
258. Froehner M, Gaertner HJ, Manseck A, Oehlschlaeger S, Wirth MP: **Retroperitoneal Leiomyosarcoma Associated with an Elevated beta-HCG Serum Level Mimicking Extragonadal Germ Cell Tumor.** *Sarcoma* 2000, **4**(4):179-181.
259. Reddy VP, Dusing RW: **Leiomyosarcoma of the inferior vena cava.** *Clin Nucl Med* 2006, **31**(5):281-283.
260. O'Sullivan PJ, Harris AC, Munk PL: **Radiological imaging features of non-uterine leiomyosarcoma.** *Br J Radiol* 2008, **81**(961):73-81.
261. Yang DM, Kim HC, Jin W, Lee JM, Lim SJ, Lim JW: **Leiomyosarcoma of the vagina: MR findings.** *Clin Imaging* 2009, **33**(6):482-484.
262. Bazzocchi F, Brandi G, Pileri S, Mancuso A, Massaro A, Martinelli G: **Clinical and pathologic prognostic features of leiomyosarcoma of the uterus.** *Tumori* 1983, **69**(1):75-77.
263. Miyajima K, Oda Y, Oshiro Y, Tamiya S, Kinukawa N, Masuda K, Tsuneyoshi M: **Clinicopathological prognostic factors in soft tissue leiomyosarcoma: a multivariate analysis.** *Histopathology* 2002, **40**(4):353-359.
264. Grant CS, Kim CH, Farrugia G, Zinsmeister A, Goellner JR: **Gastric leiomyosarcoma. Prognostic factors and surgical management.** *Arch Surg* 1991, **126**(8):985-989; discussion 989-990.
265. Seidel C, Bartel F, Rastetter M, Bluemke K, Wurl P, Taubert H, Dammann R: **Alterations of cancer-related genes in soft tissue sarcomas: hypermethylation of RASSF1A is frequently detected in leiomyosarcoma and associated with poor prognosis in sarcoma.** *Int J Cancer* 2005, **114**(3):442-447.

266. Maki RG: **Pediatric sarcomas occurring in adults.** *J Surg Oncol* 2008, **97**(4):360-368.
267. Raney RB, Maurer HM, Anderson JR, Andrassy RJ, Donaldson SS, Qualman SJ, Wharam MD, Wiener ES, Crist WM: **The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group (IRSG): Major Lessons From the IRS-I Through IRS-IV Studies as Background for the Current IRS-V Treatment Protocols.** *Sarcoma* 2001, **5**(1):9-15.
268. Maurer HM, Gehan EA, Beltangady M, Crist W, Dickman PS, Donaldson SS, Fryer C, Hammond D, Hays DM, Herrmann J *et al*: **The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-II.** *Cancer* 1993, **71**(5):1904-1922.
269. Rodary C, Gehan EA, Flamant F, Treuner J, Carli M, Auquier A, Maurer H: **Prognostic factors in 951 nonmetastatic rhabdomyosarcoma in children: a report from the International Rhabdomyosarcoma Workshop.** *Med Pediatr Oncol* 1991, **19**(2):89-95.
270. Maurer HM, Beltangady M, Gehan EA, Crist W, Hammond D, Hays DM, Heyn R, Lawrence W, Newton W, Ortega J *et al*: **The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-I. A final report.** *Cancer* 1988, **61**(2):209-220.
271. Pappo AS, Shapiro DN, Crist WM, Maurer HM: **Biology and therapy of pediatric rhabdomyosarcoma.** *J Clin Oncol* 1995, **13**(8):2123-2139.
272. Ferrari A, Dileo P, Casanova M, Bertulli R, Meazza C, Gandola L, Navarria P, Collini P, Gronchi A, Olmi P *et al*: **Rhabdomyosarcoma in adults. A retrospective analysis of 171 patients treated at a single institution.** *Cancer* 2003, **98**(3):571-580.
273. Gerharz CD, Gabbert H, Moll R, Mellin W, Engers R, Gabbiani G: **The intraclonal and interclonal phenotypic heterogeneity in a rhabdomyosarcoma cell line with abortive imitation of embryonic myogenesis.** *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol* 1988, **55**(4):193-206.
274. Morotti RA, Nicol KK, Parham DM, Teot LA, Moore J, Hayes J, Meyer W, Qualman SJ: **An immunohistochemical algorithm to facilitate diagnosis and subtyping of rhabdomyosarcoma: the Children's Oncology Group experience.** *Am J Surg Pathol* 2006, **30**(8):962-968.
275. Caillaud JM, Gerard-Marchant R, Marsden HB, van Unnik AJ, Rodary C, Rey A, Flamant F: **Histopathological classification of childhood rhabdomyosarcoma: a report from the International Society of Pediatric Oncology pathology panel.** *Med Pediatr Oncol* 1989, **17**(5):391-400.
276. Bizer LS: **Rhabdomyosarcoma.** *Am J Surg* 1980, **140**(5):687-691.
277. Hayes-Jordan A, Andrassy R: **Rhabdomyosarcoma in children.** *Curr Opin Pediatr* 2009, **21**(3):373-378.
278. de la Monte SM, Hutchins GM, Moore GW: **Metastatic behavior of rhabdomyosarcoma.** *Pathol Res Pract* 1986, **181**(2):148-152.
279. Smith LM, Anderson JR, Qualman SJ, Crist WM, Paidas CN, Teot LA, Pappo AS, Link MP, Grier HE, Wiener ES *et al*: **Which patients with microscopic disease and rhabdomyosarcoma experience relapse**

- after therapy? A report from the soft tissue sarcoma committee of the children's oncology group. *J Clin Oncol* 2001, **19**(20):4058-4064.**
280. Wachtel M, Runge T, Leuschner I, Stegmaier S, Koscielniak E, Treuner J, Odermatt B, Behnke S, Niggli FK, Schafer BW: **Subtype and prognostic classification of rhabdomyosarcoma by immunohistochemistry.** *J Clin Oncol* 2006, **24**(5):816-822.
281. Inwald D, Davies EG, Klein N: **Demystified...adhesion molecule deficiencies.** *Mol Pathol* 2001, **54**(1):1-7.
282. Christofori G: **Changing neighbours, changing behaviour: cell adhesion molecule-mediated signalling during tumour progression.** *EMBO J* 2003, **22**(10):2318-2323.
283. Severson EA, Parkos CA: **Mechanisms of outside-in signaling at the tight junction by junctional adhesion molecule A.** *Ann N Y Acad Sci* 2009, **1165**:10-18.
284. Bijli KM, Fazal F, Minhajuddin M, Rahman A: **Activation of Syk by protein kinase C-delta regulates thrombin-induced intercellular adhesion molecule-1 expression in endothelial cells via tyrosine phosphorylation of RelA/p65.** *J Biol Chem* 2008, **283**(21):14674-14684.
285. Moh MC, Tian Q, Zhang T, Lee LH, Shen S: **The immunoglobulin-like cell adhesion molecule hepaCAM modulates cell adhesion and motility through direct interaction with the actin cytoskeleton.** *J Cell Physiol* 2009, **219**(2):382-391.
286. Takai Y, Kitano K, Terawaki S, Maesaki R, Hakoshima T: **Structural basis of the cytoplasmic tail of adhesion molecule CD43 and its binding to ERM proteins.** *J Mol Biol* 2008, **381**(3):634-644.
287. Sieuwerts AM, Kraan J, Bolt J, van der Spoel P, Elstrodt F, Schutte M, Martens JW, Gratama JW, Sleijfer S, Foekens JA: **Anti-epithelial cell adhesion molecule antibodies and the detection of circulating normal-like breast tumor cells.** *J Natl Cancer Inst* 2009, **101**(1):61-66.
288. van Roy F, Berx G: **The cell-cell adhesion molecule E-cadherin.** *Cell Mol Life Sci* 2008, **65**(23):3756-3788.
289. Okegawa T, Pong RC, Li Y, Hsieh JT: **The role of cell adhesion molecule in cancer progression and its application in cancer therapy.** *Acta Biochim Pol* 2004, **51**(2):445-457.
290. Coman DR: **Decreased Mutual Adhesiveness, a Property of Cells from Squamous Cell Carcinomas.** *Cancer Research* 1944, **4**(10):625-629.
291. Coman DR: **Adhesiveness and stickiness: two independent properties of the cell surface.** *Cancer Res* 1961, **21**:1436-1438.
292. Coman DR: **Reduction in cellular adhesiveness upon contact with a carcinogen.** *Cancer Res* 1960, **20**:1202-1204.
293. Coman DR: **Cellular adhesiveness in relation to the invasiveness of cancer; electron microscopy of liver perfused with a chelating agent.** *Cancer Res* 1954, **14**(7):519-521.
294. Zeidman I: **Chemical factors in the mutual adhesiveness of epithelial cells.** *Cancer Res* 1947, **7**(6):386-389.
295. Moscona AA: **How cells associate.** *Sci Am* 1961, **205**:142-162.

296. Moscona AA: **Cellular interactions in experimental histogenesis.** *Int Rev Exp Pathol* 1962, **1**:371-428.
297. Lilien JE, Moscona AA: **Cell aggregation: its enhancement by a supernatant from cultures of homologous cells.** *Science* 1967, **157**(784):70-72.
298. Moscona AA: **Cell aggregation: properties of specific cell-ligands and their role in the formation of multicellular systems.** *Dev Biol* 1968, **18**(3):250-277.
299. Pignatelli M: **Integrins, cadherins, and catenins: molecular cross-talk in cancer cells.** *J Pathol* 1998, **186**(1):1-2.
300. Batistatou A, Makrydimas G, Zagorianakou N, Zagorianakou P, Nakanishi Y, Agnantis NJ, Hirohashi S, Charalabopoulos K: **Expression of dysadherin and E-cadherin in trophoblastic tissue in normal and abnormal pregnancies.** *Placenta* 2007, **28**(5-6):590-592.
301. Batistatou A, Peschos D, Tsanou H, Charalabopoulos A, Nakanishi Y, Hirohashi S, Agnantis NJ, Charalabopoulos K: **In breast carcinoma dysadherin expression is correlated with invasiveness but not with E-cadherin.** *Br J Cancer* 2007, **96**(9):1404-1408.
302. Pafilis J, Batistatou A, Iliopoulou A, Tsanou E, Bakogiannis A, Dassopoulos G, Charalabopoulos K: **Expression of adhesion molecules during normal pregnancy.** *Cell Tissue Res* 2007, **329**(1):1-11.
303. Behrens J: **The role of cell adhesion molecules in cancer invasion and metastasis.** *Breast Cancer Res Treat* 1993, **24**(3):175-184.
304. Lafrenie RM, Buchanan MR, Orr FW: **Adhesion molecules and their role in cancer metastasis.** *Cell Biophys* 1993, **23**(1-3):3-89.
305. Makrilia N, Kollias A, Manolopoulos L, Syrigos K: **Cell adhesion molecules: role and clinical significance in cancer.** *Cancer Invest* 2009, **27**(10):1023-1037.
306. Nigam AK: **Adhesion molecules in cancer.** *Eur J Surg Oncol* 1994, **20**(1):82-84.
307. Nigam AK, Savage FJ, Boulos PB, Stamp GW, Liu D, Pignatelli M: **Loss of cell-cell and cell-matrix adhesion molecules in colorectal cancer.** *Br J Cancer* 1993, **68**(3):507-514.
308. Ohene-Abuakwa Y, Pignatelli M: **Adhesion molecules in cancer biology.** *Adv Exp Med Biol* 2000, **465**:115-126.
309. Tei K, Kawakami-Kimura N, Taguchi O, Kumamoto K, Higashiyama S, Taniguchi N, Toda K, Kawata R, Hisa Y, Kannagi R: **Roles of cell adhesion molecules in tumor angiogenesis induced by cotransplantation of cancer and endothelial cells to nude rats.** *Cancer Res* 2002, **62**(21):6289-6296.
310. Miyasaka M: **Cancer metastasis and adhesion molecules.** *Clin Orthop Relat Res* 1995(312):10-18.
311. Tang DG, Honn KV: **Adhesion molecules and tumor metastasis: an update.** *Invasion Metastasis* 1994, **14**(1-6):109-122.
312. Zetter BR: **Adhesion molecules in tumor metastasis.** *Semin Cancer Biol* 1993, **4**(4):219-229.
313. Hellewell PG: **Adhesion molecule strategies.** *Pulm Pharmacol Ther* 1999, **12**(2):137-141.

314. Jensen M, Berthold F: **Targeting the neural cell adhesion molecule in cancer.** *Cancer Lett* 2007, **258**(1):9-21.
315. Leung Y, Panaccione R: **Anti-adhesion molecule strategies for Crohn disease.** *BioDrugs* 2008, **22**(4):259-264.
316. Takeichi M: **Cadherin cell adhesion receptors as a morphogenetic regulator.** *Science* 1991, **251**(5000):1451-1455.
317. Albelda SM, Buck CA: **Integrins and other cell adhesion molecules.** *FASEB J* 1990, **4**(11):2868-2880.
318. Mizejewski GJ: **Role of integrins in cancer: survey of expression patterns.** *Proc Soc Exp Biol Med* 1999, **222**(2):124-138.
319. Rathinam R, Alahari SK: **Important role of integrins in the cancer biology.** *Cancer Metastasis Rev* 2010, **29**(1):223-237.
320. Liotta LA, Stetler-Stevenson WG: **Tumor invasion and metastasis: an imbalance of positive and negative regulation.** *Cancer Res* 1991, **51**(18 Suppl):5054s-5059s.
321. Conacci-Sorrell M, Zhurinsky J, Ben-Ze'ev A: **The cadherin-catenin adhesion system in signaling and cancer.** *J Clin Invest* 2002, **109**(8):987-991.
322. Boggon TJ, Murray J, Chappuis-Flament S, Wong E, Gumbiner BM, Shapiro L: **C-cadherin ectodomain structure and implications for cell adhesion mechanisms.** *Science* 2002, **296**(5571):1308-1313.
323. Wagner G: **E-cadherin: a distant member of the immunoglobulin superfamily.** *Science* 1995, **267**(5196):342.
324. Miyatani S, Shimamura K, Hatta M, Nagafuchi A, Nose A, Matsunaga M, Hatta K, Takeichi M: **Neural cadherin: role in selective cell-cell adhesion.** *Science* 1989, **245**(4918):631-635.
325. Al-Amoudi A, Diez DC, Betts MJ, Frangakis AS: **The molecular architecture of cadherins in native epidermal desmosomes.** *Nature* 2007, **450**(7171):832-837.
326. Shapiro L, Fannon AM, Kwong PD, Thompson A, Lehmann MS, Grubel G, Legrand JF, Als-Nielsen J, Colman DR, Hendrickson WA: **Structural basis of cell-cell adhesion by cadherins.** *Nature* 1995, **374**(6520):327-337.
327. Takeichi M: **Cadherins in cancer: implications for invasion and metastasis.** *Curr Opin Cell Biol* 1993, **5**(5):806-811.
328. Levenberg S, Sadot E, Goichberg P, Geiger B: **Cadherin-mediated transmembrane interactions.** *Cell Adhes Commun* 1998, **6**(2-3):161-170.
329. Geiger B, Ayalon O: **Cadherins.** *Annu Rev Cell Biol* 1992, **8**:307-332.
330. Takeichi M: **Cadherins: a molecular family important in selective cell-cell adhesion.** *Annu Rev Biochem* 1990, **59**:237-252.
331. Ivanov DB, Philippova MP, Tkachuk VA: **Structure and functions of classical cadherins.** *Biochemistry (Mosc)* 2001, **66**(10):1174-1186.
332. Buxton RS, Cowin P, Franke WW, Garrod DR, Green KJ, King IA, Koch PJ, Magee AI, Rees DA, Stanley JR *et al*: **Nomenclature of the desmosomal cadherins.** *J Cell Biol* 1993, **121**(3):481-483.
333. Angst BD, Marcozzi C, Magee AI: **The cadherin superfamily: diversity in form and function.** *J Cell Sci* 2001, **114**(Pt 4):629-641.
334. Suzuki ST: **Protocadherins and diversity of the cadherin superfamily.** *J Cell Sci* 1996, **109** (Pt 11):2609-2611.

335. Frank M, Kemler R: **Protocadherins**. *Curr Opin Cell Biol* 2002, **14**(5):557-562.
336. Shah GV, Muralidharan A, Gokulgandhi M, Soan K, Thomas S: **Cadherin switching and activation of beta-catenin signaling underlie proinvasive actions of calcitonin-calcitonin receptor axis in prostate cancer**. *J Biol Chem* 2009, **284**(2):1018-1030.
337. Huiping C, Kristjansdottir S, Jonasson JG, Magnusson J, Egilsson V, Ingvarsson S: **Alterations of E-cadherin and beta-catenin in gastric cancer**. *BMC Cancer* 2001, **1**:16.
338. Jiang WG: **E-cadherin and its associated protein catenins, cancer invasion and metastasis**. *Br J Surg* 1996, **83**(4):437-446.
339. Aberle H, Schwartz H, Kemler R: **Cadherin-catenin complex: protein interactions and their implications for cadherin function**. *J Cell Biochem* 1996, **61**(4):514-523.
340. Giehl K, Menke A: **Microenvironmental regulation of E-cadherin-mediated adherens junctions**. *Front Biosci* 2008, **13**:3975-3985.
341. Nagar B, Overduin M, Ikura M, Rini JM: **Structural basis of calcium-induced E-cadherin rigidification and dimerization**. *Nature* 1996, **380**(6572):360-364.
342. McNeill H, Ryan TA, Smith SJ, Nelson WJ: **Spatial and temporal dissection of immediate and early events following cadherin-mediated epithelial cell adhesion**. *J Cell Biol* 1993, **120**(5):1217-1226.
343. Marrs JA, Napolitano EW, Murphy-Erdosh C, Mays RW, Reichardt LF, Nelson WJ: **Distinguishing roles of the membrane-cytoskeleton and cadherin mediated cell-cell adhesion in generating different Na⁺,K⁺-ATPase distributions in polarized epithelia**. *J Cell Biol* 1993, **123**(1):149-164.
344. Sormunen RT, Leong AS, Vaaraniemi JP, Fernando SS, Eskelinen SM: **Immunolocalization of the fodrin, E-cadherin, and beta-catenin adhesion complex in infiltrating ductal carcinoma of the breast-comparison with an in vitro model**. *J Pathol* 1999, **187**(4):416-423.
345. Ghadimi BM, Behrens J, Hoffmann I, Haensch W, Birchmeier W, Schlag PM: **Immunohistological analysis of E-cadherin, alpha-, beta- and gamma-catenin expression in colorectal cancer: implications for cell adhesion and signaling**. *Eur J Cancer* 1999, **35**(1):60-65.
346. Giroldi LA, Schalken JA: **Decreased expression of the intercellular adhesion molecule E-cadherin in prostate cancer: biological significance and clinical implications**. *Cancer Metastasis Rev* 1993, **12**(1):29-37.
347. Shiozaki H, Oka H, Inoue M, Tamura S, Monden M: **E-cadherin mediated adhesion system in cancer cells**. *Cancer* 1996, **77**(8 Suppl):1605-1613.
348. Blok P, Craanen ME, Dekker W, Tytgat GN: **Loss of E-cadherin expression in early gastric cancer**. *Histopathology* 1999, **34**(5):410-415.
349. Bussemakers MJ, van Moorselaar RJ, Giroldi LA, Ichikawa T, Isaacs JT, Takeichi M, Debruyne FM, Schalken JA: **Decreased expression**

- of E-cadherin in the progression of rat prostatic cancer. *Cancer Res* 1992, **52**(10):2916-2922.
350. Chen CL, Liu SS, Ip SM, Wong LC, Ng TY, Ngan HY: **E-cadherin expression is silenced by DNA methylation in cervical cancer cell lines and tumours.** *Eur J Cancer* 2003, **39**(4):517-523.
351. Dorudi S, Sheffield JP, Poulosom R, Northover JM, Hart IR: **E-cadherin expression in colorectal cancer. An immunocytochemical and in situ hybridization study.** *Am J Pathol* 1993, **142**(4):981-986.
352. Fei Q, Zhang H, Chen X, Wang JC, Zhang R, Xu W, Zhang Z, Zou W, Zhang K, Qi Q *et al*: **Defected expression of E-cadherin in non-small cell lung cancer.** *Lung Cancer* 2002, **37**(2):147-152.
353. Andl CD, Rustgi AK: **No one-way street: cross-talk between e-cadherin and receptor tyrosine kinase (RTK) signaling: a mechanism to regulate RTK activity.** *Cancer Biol Ther* 2005, **4**(1):28-31.
354. Imamichi Y, Menke A: **Signaling pathways involved in collagen-induced disruption of the E-cadherin complex during epithelial-mesenchymal transition.** *Cells Tissues Organs* 2007, **185**(1-3):180-190.
355. Berx G, Becker KF, Hofler H, van Roy F: **Mutations of the human E-cadherin (CDH1) gene.** *Hum Mutat* 1998, **12**(4):226-237.
356. Berx G, Nollet F, van Roy F: **Dysregulation of the E-cadherin/catenin complex by irreversible mutations in human carcinomas.** *Cell Adhes Commun* 1998, **6**(2-3):171-184.
357. Lombaerts M, van Wezel T, Philippo K, Dierssen JW, Zimmerman RM, Oosting J, van Eijk R, Eilers PH, van de Water B, Cornelisse CJ *et al*: **E-cadherin transcriptional downregulation by promoter methylation but not mutation is related to epithelial-to-mesenchymal transition in breast cancer cell lines.** *Br J Cancer* 2006, **94**(5):661-671.
358. Jeschke U, Mylonas I, Kuhn C, Shabani N, Kunert-Keil C, Schindlbeck C, Gerber B, Friese K: **Expression of E-cadherin in human ductal breast cancer carcinoma in situ, invasive carcinomas, their lymph node metastases, their distant metastases, carcinomas with recurrence and in recurrence.** *Anticancer Res* 2007, **27**(4A):1969-1974.
359. Popov Z, Gil-Diez de Medina S, Lefrere-Belda MA, Hoznek A, Bastuji-Garin S, Abbou CC, Thiery JP, Radvanyi F, Chopin DK: **Low E-cadherin expression in bladder cancer at the transcriptional and protein level provides prognostic information.** *Br J Cancer* 2000, **83**(2):209-214.
360. Umbas R, Isaacs WB, Bringuier PP, Schaafsma HE, Karthaus HF, Oosterhof GO, Debruyne FM, Schalken JA: **Decreased E-cadherin expression is associated with poor prognosis in patients with prostate cancer.** *Cancer Res* 1994, **54**(14):3929-3933.
361. Frixen UH, Behrens J, Sachs M, Eberle G, Voss B, Warda A, Lochner D, Birchmeier W: **E-cadherin-mediated cell-cell adhesion prevents invasiveness of human carcinoma cells.** *J Cell Biol* 1991, **113**(1):173-185.

362. Vleminckx K, Vakaet L, Jr., Mareel M, Fiers W, van Roy F: **Genetic manipulation of E-cadherin expression by epithelial tumor cells reveals an invasion suppressor role.** *Cell* 1991, **66**(1):107-119.
363. Shimoyama Y, Nagafuchi A, Fujita S, Gotoh M, Takeichi M, Tsukita S, Hirohashi S: **Cadherin dysfunction in a human cancer cell line: possible involvement of loss of alpha-catenin expression in reduced cell-cell adhesiveness.** *Cancer Res* 1992, **52**(20):5770-5774.
364. Georgolios A, Batistatou A, Manolopoulos L, Charalabopoulos K: **Role and expression patterns of E-cadherin in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC).** *J Exp Clin Cancer Res* 2006, **25**(1):5-14.
365. Yoshida R, Kimura N, Harada Y, Ohuchi N: **The loss of E-cadherin, alpha- and beta-catenin expression is associated with metastasis and poor prognosis in invasive breast cancer.** *Int J Oncol* 2001, **18**(3):513-520.
366. Bravou V, Klironomos G, Papadaki E, Taraviras S, Varakis J: **ILK over-expression in human colon cancer progression correlates with activation of beta-catenin, down-regulation of E-cadherin and activation of the Akt-FKHR pathway.** *J Pathol* 2006, **208**(1):91-99.
367. Chan AO: **E-cadherin in gastric cancer.** *World J Gastroenterol* 2006, **12**(2):199-203.
368. Shiozaki H, Doki Y, Yamana H, Isono K: **A multi-institutional study of immunohistochemical investigation for the roles of cyclin D1 and E-cadherin in superficial squamous cell carcinoma of the esophagus.** *J Surg Oncol* 2002, **79**(3):166-173.
369. Oka H, Shiozaki H, Kobayashi K, Inoue M, Tahara H, Kobayashi T, Takatsuka Y, Matsuyoshi N, Hirano S, Takeichi M *et al*: **Expression of E-cadherin cell adhesion molecules in human breast cancer tissues and its relationship to metastasis.** *Cancer Res* 1993, **53**(7):1696-1701.
370. Gravdal K, Halvorsen OJ, Haukaas SA, Akslen LA: **A switch from E-cadherin to N-cadherin expression indicates epithelial to mesenchymal transition and is of strong and independent importance for the progress of prostate cancer.** *Clin Cancer Res* 2007, **13**(23):7003-7011.
371. Bremnes RM, Veve R, Gabrielson E, Hirsch FR, Baron A, Bemis L, Gemmill RM, Drabkin HA, Franklin WA: **High-throughput tissue microarray analysis used to evaluate biology and prognostic significance of the E-cadherin pathway in non-small-cell lung cancer.** *J Clin Oncol* 2002, **20**(10):2417-2428.
372. Korpala M, Lee ES, Hu G, Kang Y: **The miR-200 family inhibits epithelial-mesenchymal transition and cancer cell migration by direct targeting of E-cadherin transcriptional repressors ZEB1 and ZEB2.** *J Biol Chem* 2008, **283**(22):14910-14914.
373. Wells A, Yates C, Shepard CR: **E-cadherin as an indicator of mesenchymal to epithelial reverting transitions during the metastatic seeding of disseminated carcinomas.** *Clin Exp Metastasis* 2008, **25**(6):621-628.

374. Saito T, Oda Y, Kawaguchi K, Sugimachi K, Yamamoto H, Tateishi N, Tanaka K, Matsuda S, Iwamoto Y, Ladanyi M *et al*: **E-cadherin mutation and Snail overexpression as alternative mechanisms of E-cadherin inactivation in synovial sarcoma.** *Oncogene* 2004, **23**(53):8629-8638.
375. Yoo J, Park S, Kang CS, Kang SJ, Kim BK: **Expression of E-cadherin and p53 proteins in human soft tissue sarcomas.** *Arch Pathol Lab Med* 2002, **126**(1):33-38.
376. Saito T, Nagai M, Ladanyi M: **SYT-SSX1 and SYT-SSX2 interfere with repression of E-cadherin by snail and slug: a potential mechanism for aberrant mesenchymal to epithelial transition in human synovial sarcoma.** *Cancer Res* 2006, **66**(14):6919-6927.
377. Sato H, Hasegawa T, Abe Y, Sakai H, Hirohashi S: **Expression of E-cadherin in bone and soft tissue sarcomas: a possible role in epithelial differentiation.** *Hum Pathol* 1999, **30**(11):1344-1349.
378. Saito T, Oda Y, Sakamoto A, Tamiya S, Kinukawa N, Hayashi K, Iwamoto Y, Tsuneyoshi M: **Prognostic value of the preserved expression of the E-cadherin and catenin families of adhesion molecules and of beta-catenin mutations in synovial sarcoma.** *J Pathol* 2000, **192**(3):342-350.
379. Charrasse S, Comunale F, Gilbert E, Delattre O, Gauthier-Rouviere C: **Variation in cadherins and catenins expression is linked to both proliferation and transformation of Rhabdomyosarcoma.** *Oncogene* 2004, **23**(13):2420-2430.
380. Gumbiner BM, McCrea PD: **Catenins as mediators of the cytoplasmic functions of cadherins.** *J Cell Sci Suppl* 1993, **17**:155-158.
381. El-Bahrawy MA, Pignatelli M: **E-cadherin and catenins: molecules with versatile roles in normal and neoplastic epithelial cell biology.** *Microsc Res Tech* 1998, **43**(3):224-232.
382. Shapiro L, Weis WI: **Structure and biochemistry of cadherins and catenins.** *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2009, **1**(3):a003053.
383. Huber AH, Weis WI: **The structure of the beta-catenin/E-cadherin complex and the molecular basis of diverse ligand recognition by beta-catenin.** *Cell* 2001, **105**(3):391-402.
384. Tsukatani Y, Suzuki K, Takahashi K: **Loss of density-dependent growth inhibition and dissociation of alpha-catenin from E-cadherin.** *J Cell Physiol* 1997, **173**(1):54-63.
385. Benjamin JM, Kwiatkowski AV, Yang C, Korobova F, Pokutta S, Svitkina T, Weis WI, Nelson WJ: **AlphaE-catenin regulates actin dynamics independently of cadherin-mediated cell-cell adhesion.** *J Cell Biol* 2010, **189**(2):339-352.
386. Drees F, Pokutta S, Yamada S, Nelson WJ, Weis WI: **Alpha-catenin is a molecular switch that binds E-cadherin-beta-catenin and regulates actin-filament assembly.** *Cell* 2005, **123**(5):903-915.
387. Yamada S, Pokutta S, Drees F, Weis WI, Nelson WJ: **Deconstructing the cadherin-catenin-actin complex.** *Cell* 2005, **123**(5):889-901.
388. Ozawa M: **Identification of the region of alpha-catenin that plays an essential role in cadherin-mediated cell adhesion.** *J Biol Chem* 1998, **273**(45):29524-29529.

389. Akama R, Sato Y, Kariya Y, Isaji T, Fukuda T, Lu L, Taniguchi N, Ozawa M, Gu J: **N-acetylglucosaminyltransferase III expression is regulated by cell-cell adhesion via the E-cadherin-catenin-actin complex.** *Proteomics* 2008, **8**(16):3221-3228.
390. Lee CH, Hung HW, Hung PH, Shieh YS: **Epidermal growth factor receptor regulates beta-catenin location, stability, and transcriptional activity in oral cancer.** *Mol Cancer* 2010, **9**:64.
391. Jean C, Blanc A, Prade-Houdellier N, Ysebaert L, Hernandez-Pigeon H, Al Saati T, Haure MJ, Coluccia AM, Charveron M, Delabesse E *et al*: **Epidermal growth factor receptor/beta-catenin/T-cell factor 4/matrix metalloproteinase 1: a new pathway for regulating keratinocyte invasiveness after UVA irradiation.** *Cancer Res* 2009, **69**(8):3291-3299.
392. Valizadeh A, Karayiannakis AJ, el-Hariry I, Kmiot W, Pignatelli M: **Expression of E-cadherin-associated molecules (alpha-, beta-, and gamma-catenins and p120) in colorectal polyps.** *Am J Pathol* 1997, **150**(6):1977-1984.
393. Akiyama Y, Nagasaki H, Yagi KO, Nomizu T, Yuasa Y: **Beta-catenin and adenomatous polyposis coli (APC) mutations in adenomas from hereditary non-polyposis colorectal cancer patients.** *Cancer Lett* 2000, **157**(2):185-191.
394. Watson SA: **Oncogenic targets of beta-catenin-mediated transcription in molecular pathogenesis of intestinal polyposis.** *Lancet* 2001, **357**(9256):572-573.
395. Sekine S, Shibata T, Yamauchi Y, Nakanishi Y, Shimoda T, Sakamoto M, Hirohashi S: **Beta-catenin mutations in sporadic fundic gland polyps.** *Virchows Arch* 2002, **440**(4):381-386.
396. Kemler R: **From cadherins to catenins: cytoplasmic protein interactions and regulation of cell adhesion.** *Trends Genet* 1993, **9**(9):317-321.
397. Ilyas M, Tomlinson IP: **The interactions of APC, E-cadherin and beta-catenin in tumour development and progression.** *J Pathol* 1997, **182**(2):128-137.
398. Case N, Rubin J: **Beta-catenin--a supporting role in the skeleton.** *J Cell Biochem* 2010, **110**(3):545-553.
399. Moon RT: **Wnt/beta-catenin pathway.** *Sci STKE* 2005, **2005**(271):cm1.
400. Nelson WJ, Nusse R: **Convergence of Wnt, beta-catenin, and cadherin pathways.** *Science* 2004, **303**(5663):1483-1487.
401. Shapiro L: **The multi-talented beta-catenin makes its first appearance.** *Structure* 1997, **5**(10):1265-1268.
402. Lickert H, Bauer A, Kemler R, Stappert J: **Casein kinase II phosphorylation of E-cadherin increases E-cadherin/beta-catenin interaction and strengthens cell-cell adhesion.** *J Biol Chem* 2000, **275**(7):5090-5095.
403. Lewis JE, Jensen PJ, Johnson KR, Wheelock MJ: **E-cadherin mediates adherens junction organization through protein kinase C.** *J Cell Sci* 1994, **107** (Pt 12):3615-3621.
404. Ling K, Bairstow SF, Carbonara C, Turbin DA, Huntsman DG, Anderson RA: **Type I gamma phosphatidylinositol phosphate**

- kinase modulates adherens junction and E-cadherin trafficking via a direct interaction with mu 1B adaptin.** *J Cell Biol* 2007, **176**(3):343-353.
405. Xie Z, Bikle DD: **The recruitment of phosphatidylinositol 3-kinase to the E-cadherin-catenin complex at the plasma membrane is required for calcium-induced phospholipase C-gamma1 activation and human keratinocyte differentiation.** *J Biol Chem* 2007, **282**(12):8695-8703.
406. Gotz J, Probst A, Mistl C, Nitsch RM, Ehler E: **Distinct role of protein phosphatase 2A subunit Calpha in the regulation of E-cadherin and beta-catenin during development.** *Mech Dev* 2000, **93**(1-2):83-93.
407. Liu L, Zhu XD, Wang WQ, Shen Y, Qin Y, Ren ZG, Sun HC, Tang ZY: **Activation of beta-catenin by hypoxia in hepatocellular carcinoma contributes to enhanced metastatic potential and poor prognosis.** *Clin Cancer Res* 2010, **16**(10):2740-2750.
408. Kim JH, Kim B, Cai L, Choi HJ, Ohgi KA, Tran C, Chen C, Chung CH, Huber O, Rose DW *et al*: **Transcriptional regulation of a metastasis suppressor gene by Tip60 and beta-catenin complexes.** *Nature* 2005, **434**(7035):921-926.
409. de la Roche M, Worm J, Bienz M: **The function of BCL9 in Wnt/beta-catenin signaling and colorectal cancer cells.** *BMC Cancer* 2008, **8**:199.
410. Clevers H: **Wnt/beta-catenin signaling in development and disease.** *Cell* 2006, **127**(3):469-480.
411. Honecker F, Kersemaekers AM, Molier M, Van Weeren PC, Stoop H, De Krijger RR, Wolffenbuttel KP, Oosterhuis W, Bokemeyer C, Looijenga LH: **Involvement of E-cadherin and beta-catenin in germ cell tumours and in normal male fetal germ cell development.** *J Pathol* 2004, **204**(2):167-174.
412. Kooy AJ, Tank B, de Jong AA, Vuzevski VD, van der Kwast TH, van Joost T: **Expression of E-cadherin, alpha- & beta-catenin, and CD44V6 and the subcellular localization of E-cadherin and CD44V6 in normal epidermis and basal cell carcinoma.** *Hum Pathol* 1999, **30**(11):1328-1335.
413. Schmalhofer O, Brabletz S, Brabletz T: **E-cadherin, beta-catenin, and ZEB1 in malignant progression of cancer.** *Cancer Metastasis Rev* 2009, **28**(1-2):151-166.
414. He X: **Unwinding a path to nuclear beta-catenin.** *Cell* 2006, **127**(1):40-42.
415. Kudo Y, Kitajima S, Ogawa I, Hiraoka M, Sargolzaei S, Keikhaee MR, Sato S, Miyauchi M, Takata T: **Invasion and metastasis of oral cancer cells require methylation of E-cadherin and/or degradation of membranous beta-catenin.** *Clin Cancer Res* 2004, **10**(16):5455-5463.
416. Lubber B, Candidus S, Handschuh G, Mentele E, Hutzler P, Feller S, Voss J, Hofler H, Becker KF: **Tumor-derived mutated E-cadherin influences beta-catenin localization and increases susceptibility to actin cytoskeletal changes induced by pervanadate.** *Cell Adhes Commun* 2000, **7**(5):391-408.

417. Lim SC, Lee MS: **Significance of E-cadherin/beta-catenin complex and cyclin D1 in breast cancer.** *Oncol Rep* 2002, **9**(5):915-928.
418. Mosimann C, Hausmann G, Basler K: **Parafibromin/Hyrax activates Wnt/Wg target gene transcription by direct association with beta-catenin/Armadillo.** *Cell* 2006, **125**(2):327-341.
419. Angers S, Moon RT: **Proximal events in Wnt signal transduction.** *Nat Rev Mol Cell Biol* 2009, **10**(7):468-477.
420. Stenman JM, Rajagopal J, Carroll TJ, Ishibashi M, McMahon J, McMahon AP: **Canonical Wnt signaling regulates organ-specific assembly and differentiation of CNS vasculature.** *Science* 2008, **322**(5905):1247-1250.
421. Reya T, Clevers H: **Wnt signalling in stem cells and cancer.** *Nature* 2005, **434**(7035):843-850.
422. Wang Y, Krivtsov AV, Sinha AU, North TE, Goessling W, Feng Z, Zon LI, Armstrong SA: **The Wnt/beta-catenin pathway is required for the development of leukemia stem cells in AML.** *Science* 2010, **327**(5973):1650-1653.
423. Mosimann C, Hausmann G, Basler K: **Beta-catenin hits chromatin: regulation of Wnt target gene activation.** *Nat Rev Mol Cell Biol* 2009, **10**(4):276-286.
424. Wang Y: **Wnt/Planar cell polarity signaling: a new paradigm for cancer therapy.** *Mol Cancer Ther* 2009, **8**(8):2103-2109.
425. van Es JH, Barker N, Clevers H: **You Wnt some, you lose some: oncogenes in the Wnt signaling pathway.** *Curr Opin Genet Dev* 2003, **13**(1):28-33.
426. Morris EJ, Ji JY, Yang F, Di Stefano L, Herr A, Moon NS, Kwon EJ, Haigis KM, Naar AM, Dyson NJ: **E2F1 represses beta-catenin transcription and is antagonized by both pRB and CDK8.** *Nature* 2008, **455**(7212):552-556.
427. Behrens J, von Kries JP, Kuhl M, Bruhn L, Wedlich D, Grosschedl R, Birchmeier W: **Functional interaction of beta-catenin with the transcription factor LEF-1.** *Nature* 1996, **382**(6592):638-642.
428. Nath N, Kashfi K, Chen J, Rigas B: **Nitric oxide-donating aspirin inhibits beta-catenin/T cell factor (TCF) signaling in SW480 colon cancer cells by disrupting the nuclear beta-catenin-TCF association.** *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003, **100**(22):12584-12589.
429. Brack AS, Murphy-Seiler F, Hanifi J, Deka J, Eyckerman S, Keller C, Aguet M, Rando TA: **BCL9 is an essential component of canonical Wnt signaling that mediates the differentiation of myogenic progenitors during muscle regeneration.** *Dev Biol* 2009, **335**(1):93-105.
430. Kramps T, Peter O, Brunner E, Nellen D, Froesch B, Chatterjee S, Murone M, Zullig S, Basler K: **Wnt/wingless signaling requires BCL9/legless-mediated recruitment of pygopus to the nuclear beta-catenin-TCF complex.** *Cell* 2002, **109**(1):47-60.
431. Munemitsu S, Albert I, Souza B, Rubinfeld B, Polakis P: **Regulation of intracellular beta-catenin levels by the adenomatous polyposis coli (APC) tumor-suppressor protein.** *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995, **92**(7):3046-3050.

432. Herter P, Kuhnen C, Muller KM, Wittinghofer A, Muller O: **Intracellular distribution of beta-catenin in colorectal adenomas, carcinomas and Peutz-Jeghers polyps.** *J Cancer Res Clin Oncol* 1999, **125**(5):297-304.
433. Kizildag S, Zengel B, Vardar E, Sakizli M: **beta-catenin gene mutation in invasive ductal breast cancer.** *J BUON* 2008, **13**(4):533-536.
434. Nishida N, Nishimura T, Nagasaka T, Ikai I, Goel A, Boland CR: **Extensive methylation is associated with beta-catenin mutations in hepatocellular carcinoma: evidence for two distinct pathways of human hepatocarcinogenesis.** *Cancer Res* 2007, **67**(10):4586-4594.
435. Clements WM, Wang J, Sarnaik A, Kim OJ, MacDonald J, Fenoglio-Preiser C, Groden J, Lowy AM: **beta-Catenin mutation is a frequent cause of Wnt pathway activation in gastric cancer.** *Cancer Res* 2002, **62**(12):3503-3506.
436. Kim NG, Xu C, Gumbiner BM: **Identification of targets of the Wnt pathway destruction complex in addition to beta-catenin.** *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009, **106**(13):5165-5170.
437. Yochum GS, Cleland R, Goodman RH: **A genome-wide screen for beta-catenin binding sites identifies a downstream enhancer element that controls c-Myc gene expression.** *Mol Cell Biol* 2008, **28**(24):7368-7379.
438. Momota H, Shih AH, Edgar MA, Holland EC: **c-Myc and beta-catenin cooperate with loss of p53 to generate multiple members of the primitive neuroectodermal tumor family in mice.** *Oncogene* 2008, **27**(32):4392-4401.
439. Noubissi FK, Elcheva I, Bhatia N, Shakoori A, Ougolkov A, Liu J, Minamoto T, Ross J, Fuchs SY, Spiegelman VS: **CRD-BP mediates stabilization of betaTrCP1 and c-myc mRNA in response to beta-catenin signalling.** *Nature* 2006, **441**(7095):898-901.
440. Xie Z, Zeng X, Waldman T, Glazer RI: **Transformation of mammary epithelial cells by 3-phosphoinositide- dependent protein kinase-1 activates beta-catenin and c-Myc, and down-regulates caveolin-1.** *Cancer Res* 2003, **63**(17):5370-5375.
441. Tutter AV, Fryer CJ, Jones KA: **Chromatin-specific regulation of LEF-1-beta-catenin transcription activation and inhibition in vitro.** *Genes Dev* 2001, **15**(24):3342-3354.
442. Peifer M: **Beta-catenin as oncogene: the smoking gun.** *Science* 1997, **275**(5307):1752-1753.
443. Lips DJ, Barker N, Clevers H, Hennipman A: **The role of APC and beta-catenin in the aetiology of aggressive fibromatosis (desmoid tumors).** *Eur J Surg Oncol* 2009, **35**(1):3-10.
444. Cheon SS, Cheah AY, Turley S, Nadesan P, Poon R, Clevers H, Alman BA: **beta-Catenin stabilization dysregulates mesenchymal cell proliferation, motility, and invasiveness and causes aggressive fibromatosis and hyperplastic cutaneous wounds.** *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002, **99**(10):6973-6978.
445. Tejpar S, Nollet F, Li C, Wunder JS, Michils G, dal Cin P, Van Cutsem E, Bapat B, van Roy F, Cassiman JJ *et al*: **Predominance of beta-**

- catenin mutations and beta-catenin dysregulation in sporadic aggressive fibromatosis (desmoid tumor).** *Oncogene* 1999, **18**(47):6615-6620.
446. Ng TL, Gown AM, Barry TS, Cheang MC, Chan AK, Turbin DA, Hsu FD, West RB, Nielsen TO: **Nuclear beta-catenin in mesenchymal tumors.** *Mod Pathol* 2005, **18**(1):68-74.
447. Matushansky I, Hernando E, Socci ND, Mills JE, Matos TA, Edgar MA, Singer S, Maki RG, Cordon-Cardo C: **Derivation of sarcomas from mesenchymal stem cells via inactivation of the Wnt pathway.** *J Clin Invest* 2007, **117**(11):3248-3257.
448. Fukukawa C, Nagayama S, Tsunoda T, Toguchida J, Nakamura Y, Katagiri T: **Activation of the non-canonical Dvl-Rac1-JNK pathway by Frizzled homologue 10 in human synovial sarcoma.** *Oncogene* 2009, **28**(8):1110-1120.
449. Wunder JS, Nielsen TO, Maki RG, O'Sullivan B, Alman BA: **Opportunities for improving the therapeutic ratio for patients with sarcoma.** *Lancet Oncol* 2007, **8**(6):513-524.
450. Pretto D, Barco R, Rivera J, Neel N, Gustavson MD, Eid JE: **The synovial sarcoma translocation protein SYT-SSX2 recruits beta-catenin to the nucleus and associates with it in an active complex.** *Oncogene* 2006, **25**(26):3661-3669.
451. Rubin EM, Guo Y, Tu K, Xie J, Zi X, Hoang BH: **Wnt inhibitory factor 1 decreases tumorigenesis and metastasis in osteosarcoma.** *Mol Cancer Ther* 2010, **9**(3):731-741.
452. Thomas DM: **Wnts, bone and cancer.** *J Pathol* 2010, **220**(1):1-4.
453. Kansara M, Tsang M, Kodjabachian L, Sims NA, Trivett MK, Ehrich M, Dobrovic A, Slavin J, Choong PF, Simmons PJ *et al*: **Wnt inhibitory factor 1 is epigenetically silenced in human osteosarcoma, and targeted disruption accelerates osteosarcomagenesis in mice.** *J Clin Invest* 2009, **119**(4):837-851.
454. Chen YT, Stewart DB, Nelson WJ: **Coupling assembly of the E-cadherin/beta-catenin complex to efficient endoplasmic reticulum exit and basal-lateral membrane targeting of E-cadherin in polarized MDCK cells.** *J Cell Biol* 1999, **144**(4):687-699.
455. Kase S, Sugio K, Yamazaki K, Okamoto T, Yano T, Sugimachi K: **Expression of E-cadherin and beta-catenin in human non-small cell lung cancer and the clinical significance.** *Clin Cancer Res* 2000, **6**(12):4789-4796.
456. Garcia del Muro X, Torregrosa A, Munoz J, Castellsague X, Condom E, Vignes F, Arance A, Fabra A, Germa JR: **Prognostic value of the expression of E-cadherin and beta-catenin in bladder cancer.** *Eur J Cancer* 2000, **36**(3):357-362.
457. Poccia DL, LeVine D, Wang JC: **Activity of a DNA topoisomerase (nicking-closing enzyme) during sea urchin development and the cell cycle.** *Dev Biol* 1978, **64**(2):273-283.
458. Berger JM, Gambelin SJ, Harrison SC, Wang JC: **Structure and mechanism of DNA topoisomerase II.** *Nature* 1996, **379**(6562):225-232.
459. Miao ZH, Player A, Shankavaram U, Wang YH, Zimonjic DB, Lorenzi PL, Liao ZY, Liu H, Shimura T, Zhang HL *et al*: **Nonclassic functions**

- of human topoisomerase I: genome-wide and pharmacologic analyses.** *Cancer Res* 2007, **67**(18):8752-8761.
460. Champoux JJ: **DNA topoisomerases: structure, function, and mechanism.** *Annu Rev Biochem* 2001, **70**:369-413.
461. D'Arpa P, Liu LF: **Topoisomerase-targeting antitumor drugs.** *Biochim Biophys Acta* 1989, **989**(2):163-177.
462. Nitiss JL: **Targeting DNA topoisomerase II in cancer chemotherapy.** *Nat Rev Cancer* 2009, **9**(5):338-350.
463. Nitiss JL: **DNA topoisomerase II and its growing repertoire of biological functions.** *Nat Rev Cancer* 2009, **9**(5):327-337.
464. Pommier Y: **Topoisomerase I inhibitors: camptothecins and beyond.** *Nat Rev Cancer* 2006, **6**(10):789-802.
465. Pommier Y, Barcelo JM, Rao VA, Sordet O, Jobson AG, Thibaut L, Miao ZH, Seiler JA, Zhang H, Marchand C *et al*: **Repair of topoisomerase I-mediated DNA damage.** *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol* 2006, **81**:179-229.
466. Pourquier P, Pommier Y: **Topoisomerase I-mediated DNA damage.** *Adv Cancer Res* 2001, **80**:189-216.
467. Champoux JJ: **Domains of human topoisomerase I and associated functions.** *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol* 1998, **60**:111-132.
468. Willson JK: **Topoisomerase-I inhibitors in the management of colon cancer.** *Ann N Y Acad Sci* 1996, **803**:256-263.
469. McLeod HL, Douglas F, Oates M, Symonds RP, Prakash D, van der Zee AG, Kaye SB, Brown R, Keith WN: **Topoisomerase I and II activity in human breast, cervix, lung and colon cancer.** *Int J Cancer* 1994, **59**(5):607-611.
470. Giovanella BC, Stehlin JS, Wall ME, Wani MC, Nicholas AW, Liu LF, Silber R, Potmesil M: **DNA topoisomerase I--targeted chemotherapy of human colon cancer in xenografts.** *Science* 1989, **246**(4933):1046-1048.
471. Kancherla RR, Nair JS, Ahmed T, Durrani H, Seiter K, Mannancheril A, Tse-Dinh YC: **Evaluation of topotecan and etoposide for non-Hodgkin lymphoma: correlation of topoisomerase-DNA complex formation with clinical response.** *Cancer* 2001, **91**(3):463-471.
472. Nair JS, Kancherla R, Seiter K, Traganos F, Tse-Dinh YC: **Action of topoisomerase targeting drugs on non-Hodgkin's lymphoma and leukemia. Correlation of clinical and cell culture studies.** *Ann N Y Acad Sci* 2000, **922**:326-329.
473. Austin CA, Marsh KL, Wasserman RA, Willmore E, Sayer PJ, Wang JC, Fisher LM: **Expression, domain structure, and enzymatic properties of an active recombinant human DNA topoisomerase II beta.** *J Biol Chem* 1995, **270**(26):15739-15746.
474. Gardiner LP, Roper DI, Hammonds TR, Maxwell A: **The N-terminal domain of human topoisomerase IIalpha is a DNA-dependent ATPase.** *Biochemistry* 1998, **37**(48):16997-17004.
475. Jensen LH, Wessel I, Moller M, Nitiss JL, Sehested M, Jensen PB: **N-terminal and core-domain random mutations in human topoisomerase II alpha conferring bisdioxopiperazine resistance.** *FEBS Lett* 2000, **480**(2-3):201-207.

476. Oestergaard VH, Bjergbaek L, Skouboe C, Giangiacomo L, Knudsen BR, Andersen AH: **The transducer domain is important for clamp operation in human DNA topoisomerase IIalpha.** *J Biol Chem* 2004, **279**(3):1684-1691.
477. Dickey JS, Osheroff N: **Impact of the C-terminal domain of topoisomerase IIalpha on the DNA cleavage activity of the human enzyme.** *Biochemistry* 2005, **44**(34):11546-11554.
478. **Tan KB, Dorman TE, Falls KM, Chung TD, Mirabelli CK, Crooke ST, J. M: Topoisomerase II alpha and topoisomerase II beta genes: characterization and mapping to human chromosomes 17 and 3, respectively.** *Cancer Res* 1992, **52**(1):231-234.
479. Gasser SM, Walter R, Dang Q, Cardenas ME: **Topoisomerase II: its functions and phosphorylation.** *Antonie Van Leeuwenhoek* 1992, **62**(1-2):15-24.
480. Roca J: **Topoisomerase II: a fitted mechanism for the chromatin landscape.** *Nucleic Acids Res* 2009, **37**(3):721-730.
481. Luo K, Lou Z: **Dual roles of topoisomerase II.** *Cell Cycle* 2009, **8**(5):679.
482. Germe T, Miller K, Cooper JP: **A non-canonical function of topoisomerase II in disentangling dysfunctional telomeres.** *EMBO J* 2009, **28**(18):2803-2811.
483. Larsen AK, Skladanowski A, Bojanowski K: **The roles of DNA topoisomerase II during the cell cycle.** *Prog Cell Cycle Res* 1996, **2**:229-239.
484. Kaufmann WK: **Analysis of the topoisomerase II-dependent decatenation G2 checkpoint and checkpoint kinases in human cells.** *Methods Mol Biol* 2009, **582**:155-166.
485. Furniss K, Vas AC, Lane A, Clarke DJ: **Assaying topoisomerase II checkpoints in yeast.** *Methods Mol Biol* 2009, **582**:167-187.
486. Isaacs RJ, Davies SL, Sandri MI, Redwood C, Wells NJ, Hickson ID: **Physiological regulation of eukaryotic topoisomerase II.** *Biochim Biophys Acta* 1998, **1400**(1-3):121-137.
487. Tapia-Alveal C, Outwin EA, Trempelec N, Dziadkowiec D, Murray JM, O'Connell MJ: **SMC complexes and topoisomerase II work together so that sister chromatids can work apart.** *Cell Cycle* 2010, **9**(11).
488. Porter AC, Farr CJ: **Topoisomerase II: untangling its contribution at the centromere.** *Chromosome Res* 2004, **12**(6):569-583.
489. Coelho PA, Queiroz-Machado J, Carmo AM, Moutinho-Pereira S, Maiato H, Sunkel CE: **Dual role of topoisomerase II in centromere resolution and aurora B activity.** *PLoS Biol* 2008, **6**(8):e207.
490. Osheroff N, Zechiedrich EL, Gale KC: **Catalytic function of DNA topoisomerase II.** *Bioessays* 1991, **13**(6):269-273.
491. Park SW, Parrott AM, Fritz DT, Park Y, Mathews MB, Lee CG: **Regulation of the catalytic function of topoisomerase II alpha through association with RNA.** *Nucleic Acids Res* 2008, **36**(19):6080-6090.
492. Manna Edel F, Teixeira LC, Alvarenga M: **Association between immunohistochemical expression of topoisomerase IIalpha, HER2 and hormone receptors and response to primary chemotherapy in breast cancer.** *Tumori* 2006, **92**(3):222-229.

493. MacGrogan G, Rudolph P, Mascarel Id I, Mauriac L, Durand M, Avril A, Dilhuydy JM, Robert J, Mathoulin-Pelissier S, Picot V *et al*: **DNA topoisomerase IIalpha expression and the response to primary chemotherapy in breast cancer**. *Br J Cancer* 2003, **89**(4):666-671.
494. Depowski PL, Rosenthal SI, Brien TP, Stylos S, Johnson RL, Ross JS: **Topoisomerase IIalpha expression in breast cancer: correlation with outcome variables**. *Mod Pathol* 2000, **13**(5):542-547.
495. Oakman C, Moretti E, Galardi F, Santarpia L, Di Leo A: **The role of topoisomerase IIalpha and HER-2 in predicting sensitivity to anthracyclines in breast cancer patients**. *Cancer Treat Rev* 2009, **35**(8):662-667.
496. Withoff S, De Jong S, De Vries EG, Mulder NH: **Human DNA topoisomerase II: biochemistry and role in chemotherapy resistance (review)**. *Anticancer Res* 1996, **16**(4A):1867-1880.
497. Morgan SE, Cadena RS, Raimondi SC, Beck WT: **Selection of human leukemic CEM cells for resistance to the DNA topoisomerase II catalytic inhibitor ICRF-187 results in increased levels of topoisomerase IIalpha and altered G(2)/M checkpoint and apoptotic responses**. *Mol Pharmacol* 2000, **57**(2):296-307.
498. Clifford B, Beljin M, Stark GR, Taylor WR: **G2 arrest in response to topoisomerase II inhibitors: the role of p53**. *Cancer Res* 2003, **63**(14):4074-4081.
499. Martincic D, Hande KR: **Topoisomerase II inhibitors**. *Cancer Chemother Biol Response Modif* 2005, **22**:101-121.
500. Eder JP, Jr., Chan VT, Ng SW, Rizvi NA, Zacharoulis S, Teicher BA, Schnipper LE: **DNA topoisomerase II alpha expression is associated with alkylating agent resistance**. *Cancer Res* 1995, **55**(24):6109-6116.
501. Bugg BY, Danks MK, Beck WT, Suttle DP: **Expression of a mutant DNA topoisomerase II in CCRF-CEM human leukemic cells selected for resistance to teniposide**. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991, **88**(17):7654-7658.
502. Endo H, Hirokawa M, Ishimaru N, Tanaka Y, Yamashita M, Sakaki M, Hayashi Y, Sano T: **Unique cell membrane expression of topoisomerase-II alpha as a useful diagnostic marker of liposarcoma**. *Pathol Int* 2004, **54**(3):145-150.
503. Billingsley KG, Burt ME, Jara E, Ginsberg RJ, Woodruff JM, Leung DH, Brennan MF: **Pulmonary metastases from soft tissue sarcoma: analysis of patterns of diseases and postmetastasis survival**. *Ann Surg* 1999, **229**(5):602-610; discussion 610-602.
504. Oberlin O, Rey A, Lyden E, Bisogno G, Stevens MC, Meyer WH, Carli M, Anderson JR: **Prognostic factors in metastatic rhabdomyosarcomas: results of a pooled analysis from United States and European cooperative groups**. *J Clin Oncol* 2008, **26**(14):2384-2389.
505. Taylor CR, Shi SR, Chaiwun B, Young L, Imam SA, Cote RJ: **Strategies for improving the immunohistochemical staining of various intranuclear prognostic markers in formalin-paraffin sections: androgen receptor, estrogen receptor, progesterone receptor, p53 protein, proliferating cell nuclear antigen, and Ki-67**

- antigen revealed by antigen retrieval techniques. *Hum Pathol* 1994, **25**(3):263-270.
506. Brown RW, Chirala R: **Utility of microwave-citrate antigen retrieval in diagnostic immunohistochemistry.** *Mod Pathol* 1995, **8**(5):515-520.
507. Weitz J, Antonescu CR, Brennan MF: **Localized extremity soft tissue sarcoma: improved knowledge with unchanged survival over time.** *J Clin Oncol* 2003, **21**(14):2719-2725.
508. Chang HR, Hajdu SI, Collin C, Brennan MF: **The prognostic value of histologic subtypes in primary extremity liposarcoma.** *Cancer* 1989, **64**(7):1514-1520.
509. Engstrom K, Bergh P, Gustafson P, Hultborn R, Johansson H, Lofvenberg R, Zaikova O, Trovik C, Wahlstrom O, Bauer HC: **Liposarcoma: outcome based on the Scandinavian Sarcoma Group register.** *Cancer* 2008, **113**(7):1649-1656.
510. Bispo Junior RZ, Camargo OP, Oliveira CR, Filippi RZ, Baptista AM, Caiero MT: **Prognostic factors and expression of MDM2 in patients with primary extremity liposarcoma.** *Clinics (Sao Paulo)* 2008, **63**(2):157-164.
511. Singer S, Corson JM, Gonin R, Labow B, Eberlein TJ: **Prognostic factors predictive of survival and local recurrence for extremity soft tissue sarcoma.** *Ann Surg* 1994, **219**(2):165-173.
512. Eilber FC, Eilber FR, Eckardt J, Rosen G, Riedel E, Maki RG, Brennan MF, Singer S: **The impact of chemotherapy on the survival of patients with high-grade primary extremity liposarcoma.** *Ann Surg* 2004, **240**(4):686-695; discussion 695-687.
513. Linehan DC, Lewis JJ, Leung D, Brennan MF: **Influence of biologic factors and anatomic site in completely resected liposarcoma.** *J Clin Oncol* 2000, **18**(8):1637-1643.
514. Sakamoto A, Oda Y, Adachi T, Saito T, Tamiya S, Iwamoto Y, Tsuneyoshi M: **Beta-catenin accumulation and gene mutation in exon 3 in dedifferentiated liposarcoma and malignant fibrous histiocytoma.** *Arch Pathol Lab Med* 2002, **126**(9):1071-1078.
515. Hasegawa T, Yokoyama R, Matsuno Y, Shimoda T, Hirohashi S: **Prognostic significance of histologic grade and nuclear expression of beta-catenin in synovial sarcoma.** *Hum Pathol* 2001, **32**(3):257-263.
516. Tolwinski NS, Wieschaus E: **A nuclear function for armadillo/beta-catenin.** *PLoS Biol* 2004, **2**(4):E95.
517. Wong SC, Lo ES, Lee KC, Chan JK, Hsiao WL: **Prognostic and diagnostic significance of beta-catenin nuclear immunostaining in colorectal cancer.** *Clin Cancer Res* 2004, **10**(4):1401-1408.
518. Shih HC, Shiozawa T, Miyamoto T, Kashima H, Feng YZ, Kurai M, Konishi I: **Immunohistochemical expression of E-cadherin and beta-catenin in the normal and malignant human endometrium: an inverse correlation between E-cadherin and nuclear beta-catenin expression.** *Anticancer Res* 2004, **24**(6):3843-3850.
519. Abeler VM, Royne O, Thoresen S, Danielsen HE, Nesland JM, Kristensen GB: **Uterine sarcomas in Norway. A histopathological**

- and prognostic survey of a total population from 1970 to 2000 including 419 patients. *Histopathology* 2009, **54**(3):355-364.
520. Hsu PK, Li AF, Wang YC, Hsieh CC, Huang MH, Hsu WH, Hsu HS: **Reduced membranous beta-catenin protein expression is associated with metastasis and poor prognosis in squamous cell carcinoma of the esophagus.** *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008, **135**(5):1029-1035.
521. Rosen DG, Zhang Z, Chang B, Wang X, Lin E, Liu J: **Low membranous expression of beta-catenin and high mitotic count predict poor prognosis in endometrioid carcinoma of the ovary.** *Mod Pathol* 2010, **23**(1):113-122.
522. Chikamori K, Grozav AG, Kozuki T, Grabowski D, Ganapathi R, Ganapathi MK: **DNA Topoisomerase II Enzymes as Molecular Targets for Cancer Chemotherapy.** *Curr Cancer Drug Targets* 2010.
523. Glisson BS, Ross WE: **DNA topoisomerase II: a primer on the enzyme and its unique role as a multidrug target in cancer chemotherapy.** *Pharmacol Ther* 1987, **32**(2):89-106.
524. Shvero J, Koren R, Shvili I, Yaniv E, Sadov R, Hadar T: **Expression of human DNA Topoisomerase II-alpha in squamous cell carcinoma of the larynx and its correlation with clinicopathologic variables.** *Am J Clin Pathol* 2008, **130**(6):934-939.
525. Rody A, Karn T, Ruckhaberle E, Muller V, Gehrmann M, Solbach C, Ahr A, Gatje R, Holtrich U, Kaufmann M: **Gene expression of topoisomerase II alpha (TOP2A) by microarray analysis is highly prognostic in estrogen receptor (ER) positive breast cancer.** *Breast Cancer Res Treat* 2009, **113**(3):457-466.
526. Doussis-Anagnostopoulou IA, Vassilakopoulos TP, Thymara I, Korkolopoulou P, Angelopoulou MK, Siakantaris MP, Kokoris SI, Dimitriadou EM, Kalpadakis C, Matzouranis M *et al*: **Topoisomerase IIalpha expression as an independent prognostic factor in Hodgkin's lymphoma.** *Clin Cancer Res* 2008, **14**(6):1759-1766.
527. Provencio M, Corbacho C, Salas C, Millan I, Espana P, Bonilla F, Ramon Cajal S: **The topoisomerase IIalpha expression correlates with survival in patients with advanced Hodgkin's lymphoma.** *Clin Cancer Res* 2003, **9**(4):1406-1411.
528. Schrader C, Meusers P, Brittinger G, Teymoortash A, Siebmann JU, Janssen D, Parwaresch R, Tiemann M: **Topoisomerase IIalpha expression in mantle cell lymphoma: a marker of cell proliferation and a prognostic factor for clinical outcome.** *Leukemia* 2004, **18**(7):1200-1206.
529. Krikelis D, Judson I: **Role of chemotherapy in the management of soft tissue sarcomas.** *Expert Rev Anticancer Ther* 2010, **10**(2):249-260.
530. Elzagheid A, Algars A, Bendardaf R, Lamlum H, Ristamaki R, Collan Y, Syrjanen K, S: P: **E-cadherin expression pattern in primary colorectal carcinomas and their metastases reflects disease outcome.** *World J Gastroenterol* 2006, **12**: 4304-4309.
531. Hirohashi, S.: **Inactivation of the E-cadherin-mediated cell adhesion system in human cancers.** *Am J Pathol* 1998, **153**:333-339.

532. Muller S, Su L, Tighiouart M, Saba N, Zhang H, Shin DM, Chen ZG: **Distinctive E-cadherin and epidermal growth factor receptor expression in metastatic and nonmetastatic head and neck squamous cell carcinoma: predictive and prognostic correlation.** *Cancer* 2008, **113**(1):97-107.
533. Izumi T, Oda Y, Hasegawa T, Nakanishi Y, Kawai A, Sonobe H, Takahira T, Kobayashi C, Yamamoto H, Tamiya S *et al*: **Dysadherin expression as a significant prognostic factor and as a determinant of histologic features in synovial sarcoma: special reference to its inverse relationship with E-cadherin expression.** *Am J Surg Pathol* 2007, **31**(1):85-94.
534. Oda Y, Ohishi Y, Saito T, Hinoshita E, Uchiumi T, Kinukawa N, Iwamoto Y, Kohno K, Kuwano M, Tsuneyoshi M: **Nuclear expression of Y-box-binding protein-1 correlates with P-glycoprotein and topoisomerase II alpha expression, and with poor prognosis in synovial sarcoma.** *J Pathol* 2003, **199**(2):251-258.
535. Bhattacharya B, Dilworth HP, Iacobuzio-Donahue C, Ricci F, Weber K, Furlong MA, Fisher C, Montgomery E: **Nuclear beta-catenin expression distinguishes deep fibromatosis from other benign and malignant fibroblastic and myofibroblastic lesions.** *Am J Surg Pathol* 2005, **29**(5):653-659.
536. Carlson JW, Fletcher CD: **Immunohistochemistry for beta-catenin in the differential diagnosis of spindle cell lesions: analysis of a series and review of the literature.** *Histopathology* 2007, **51**(4):509-514.
537. Ottaiano A, De Chiara A, Fazioli F, Talamanca AA, Mori S, Botti G, Milano A, Apice G: **Biological prognostic factors in adult soft tissue sarcomas.** *Anticancer Res* 2005, **25**(6C):4519-4526.
538. Gaumann A, Tews DS, Mentzel T, Petrow PK, Mayer E, Otto M, Kirkpatrick CJ, Kriegsmann J: **Expression of drug resistance related proteins in sarcomas of the pulmonary artery and poorly differentiated leiomyosarcomas of other origin.** *Virchows Arch* 2003, **442**(6):529-537.
539. Korkolopoulou P, Vassilakopoulos TP: **Topoisomerase IIalpha as a prognostic factor in mantle cell lymphoma.** *Leukemia* 2004, **18**(8):1347-1349.
540. Sato H, Hasegawa T, Kanai Y, Tsutsumi Y, Osamura Y, Abe Y, Sakai H, Hirohashi S: **Expression of cadherins and their undercoat proteins (alpha-, beta-, and gamma-catenins and p120) and accumulation of beta-catenin with no gene mutations in synovial sarcoma.** *Virchows Arch* 2001, **438**(1):23-30.
541. Coffin CM, Rulon J, Smith L, Bruggers C, White FV: **Pathologic features of rhabdomyosarcoma before and after treatment: a clinicopathologic and immunohistochemical analysis.** *Mod Pathol* 1997, **10**(12):1175-1187.
542. Roukos DH, Murray S, Briasoulis E: **Molecular genetic tools shape a roadmap towards a more accurate prognostic prediction and personalized management of cancer.** *Cancer Biol Ther* 2007, **6**(3):308-312.

