



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΤΟΜΕΑΣ ΒΑΣΙΚΩΝ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗΣ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Μ. ΚΟΥΤΣΙΛΙΕΡΗΣ

« ΤΟ ΜΟΝΤΕΛΟ ΕΚΦΡΑΣΗΣ ΤΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ ΣΩΜΑΤΟΣΤΑΤΙΝΗΣ,
KISS-1 ΚΑΙ ΤΟΥ ΥΠΟΔΟΧΕΑ GPR54 ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ
ΚΥΣΤΗΣ»

-----Διδακτορική διατριβή-----

Μάρκος Καραβιτάκης MSc DIC (Imperial College)

Χειρουργός Ουρολόγος-Ανδrolόγος

Αθήνα 2014

ΕΘΝΙΚΟΝ & ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΝ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΝ ΑΘΗΝΩΝ



ΙΠΠΟΚΡΑΤΗΣ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

**ΕΚ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟΥ ΟΡΚΟΥ
ΚΕΙΜΕΝΟ**

« ΟΜΝΥΜΙ ΤΟΝ ΘΕΟΝ ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ
ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ.
ΗΓΗΣΕΣΘΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΣΚΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΙΣΑ
ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ. ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ
ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗΣΕΙ
ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗΝ ΕΙΡΞΕΙΝ. ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ
ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ. ΟΥΔΕ ΥΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΞΥΜΒΟΥΛΙΗΝ
ΤΟΙΗΝΔΕ. ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ.
ΑΓΝΩΣ ΔΕ ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΝ
ΤΗΝ ΕΜΗΝ. ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΙΩ, ΕΞΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ'
ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤΟΣ ΕΩΝ ΠΑΖΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙΗΣ
ΚΑΙ ΦΘΟΡΙΗΣ ΤΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ. Α Δ' ΑΝ
ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ, Η ΙΔΩ Η ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΕΙΗΣ ΚΑΤΑ
ΒΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Α ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΚΑΛΕΕΣΘΑΙ ΕΞΩ,
ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ, ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟΙΑΥΤΑ. ΟΡΚΟΝ
ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΕΟΝΤΙ ΚΑΙ ΜΗ ΞΥΓΧΕΟΝΤΙ
ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ, ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ ΠΑΡΑ
ΠΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΑΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ ΠΑΡΑΒΑΙΝΟΝΤΙ ΔΕ
ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΕΟΝΤΙ, ΤΑΝΑΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ, ΤΑΥΤΗΝ ΤΗΝ
ΕΠΑΓΓΕΛΙΑΝ ΕΠΙΤΕΛΟΥΝΤΙ ΕΙΗ ΜΟΙ ΤΟΝ ΘΕΟΝ ΑΡΩΓΟΝ
ΚΤΗΣΑΣΘΑΙ ΕΝ ΤΩ ΒΙΩ ».

ΙΠΠΟΚΡΑΤΗΣ

ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟΣ ΟΡΚΟΣ

ΜΕΤΑΦΡΑΣΗ

« ΟΡΚΙΖΟΜΑΙ ΣΤΟ ΘΕΟ ΟΤΙ ΘΑ ΕΚΠΛΗΡΩΣΩ ΤΟΝ ΟΡΚΟ ΜΟΥ ΑΥΤΟ ΚΑΙ ΤΟ ΣΥΜΒΟΛΑΙΟ ΑΥΤΟ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗ ΔΥΝΑΜΗ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΡΙΣΗ ΜΟΥ ΟΤΙ ΘΑ ΘΕΩΡΩ ΕΚΕΙΝΟΝ ΠΟΥ ΜΟΥ ΔΙΔΑΞΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΑΥΤΗ ΙΣΟΝ ΜΕ ΤΟΥΣ ΓΟΝΕΙΣ ΜΟΥ . ΟΤΙ ΘΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΩ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΔΙΑΙΤΑ ΜΟΝΟ ΓΙΑ ΩΦΕΛΕΙΑ ΤΩΝ ΑΡΡΩΣΤΩΝ, ΟΣΟ ΕΞΑΡΤΑΤΑΙ ΑΠΟ ΤΗ ΔΥΝΑΜΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΡΙΣΗ ΜΟΥ, ΚΑΙ (ΥΠΟΣΧΟΜΑΙ ΟΤΙ) ΘΑ ΤΟΥΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΩ ΑΠΟ ΚΑΘΕ ΒΛΑΒΗ ΚΑΙ ΑΔΙΚΙΑ.

ΔΕΝ ΘΑ ΧΟΡΗΓΗΣΩ ΘΑΝΑΤΗΦΟΡΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΣΕ ΚΑΝΕΝΑ, ΟΣΟ ΚΑΙ ΑΝ ΠΑΡΑΚΛΗΘΩ, ΟΥΤΕ ΘΑ ΥΠΟΔΕΙΩ ΤΕΤΟΙΑ ΣΥΜΒΟΥΛΗ. ΕΠΙΣΗΣ ΔΕΝ ΘΑ ΔΩΣΩ ΣΕ ΓΥΝΑΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΟ ΕΚΤΡΩΤΙΚΟ, ΑΓΝΗ ΚΑΙ ΚΑΘΑΡΗ ΘΑ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΤΗ ΖΩΗ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΜΟΥ. ΣΕ ΟΣΑ ΣΠΙΤΙΑ ΠΡΟΣΚΑΛΟΥΜΑΙ, ΘΑ ΜΠΑΙΝΩ ΓΙΑ ΤΟ ΚΑΛΟ ΤΩΝ ΑΡΡΩΣΤΩΝ, ΚΡΑΤΩΝΤΑΣ ΤΟΝ ΕΛΑΥΤΟ ΜΟΥ ΜΑΚΡΙΑ ΑΠΟ ΚΑΘΕ ΘΕΛΗΜΑΤΙΚΗ ΑΔΙΚΙΑ Η ΑΛΛΗ ΔΙΑΦΘΟΡΑ ΚΑΙ ΠΡΟ ΠΑΝΤΩΝ ΜΑΚΡΙΑ ΑΠΟ ΚΑΘΕ ΑΦΡΟΔΙΣΙΑΚΗ ΠΡΑΞΗ .

ΟΣΑ ΔΕ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΘΑ ΔΩ Η ΘΑ ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΠΕΡΑ ΑΠΟ ΤΙΣ ΑΣΧΟΛΙΕΣ ΜΟΥ ΣΤΗΝ ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗ ΖΩΗ, ΟΣΑ ΔΕΝ ΠΡΕΠΕΙ ΠΟΤΕ ΝΑ ΚΟΙΝΟΛΟΓΟΥΝΤΑΙ ΣΤΟΥΣ ΕΞΩ, ΘΑ ΤΑ ΑΠΟΣΙΩΠΩ, ΥΠΟΛΟΓΙΖΟΝΤΑΣ ΟΤΙ ΑΥΤΑ ΕΙΝΑΙ ΙΕΡΑ ΜΥΣΤΙΚΑ. ΟΣΟ ΛΟΙΠΟΝ ΘΑ ΤΗΡΩ ΤΟΝ ΟΡΚΟ ΜΟΥ ΑΥΤΟ, ΚΑΙ ΔΕΝ ΘΑ ΤΟΝ ΠΑΡΑΒΙΑΣΩ ΕΙΘΕ ΝΑ ΠΕΤΥΧΑΙΝΩ ΣΤΗ ΖΩΗ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΜΟΥ, ΕΧΟΝΤΑΣ ΚΑΛΟ ΟΝΟΜΑ ΠΑΝΤΟΤΕ ΑΝΑΜΕΣΑ ΣΤΟΥΣ ΑΝΘΡΩΠΟΥΣ ΕΑΝ ΟΜΩΣ ΤΟΝ ΠΑΡΑΒΩ ΚΑΙ ΓΙΝΩ ΕΠΙΟΡΚΟΣ, ΝΑ ΠΑΘΩ ΤΑ ΑΝΤΙΘΕΤΑ.

ΔΙΔΟΝΤΑΣ ΑΥΤΟ ΤΟΝ ΟΡΚΟ ΕΥΧΟΜΑΙ ΝΑ ΕΧΩ ΤΗ ΒΟΗΘΕΙΑ ΤΟΥ ΘΕΟΥ ΣΤΗ ΖΩΗ ΜΟΥ ».

Στην γυναίκα μου,
Βένια

Η παρούσα διατριβή πραγματοποιήθηκε στο Εργαστήριο Πειραματικής Φυσιολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών.

Αισθάνομαι την ανάγκη να ευχαριστήσω θερμά τον Καθηγητή κ. Κουτσιλιέρη για την ανάθεση και επίβλεψη της εργασίας. Ήταν μεγάλη μου τιμή η δυνατότητα που μου έδωσε να ενταχθώ στην ερευνητική του ομάδα.

Ευχαριστώ την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια κα. Κοτσιφάκη και τον Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Κόνσουλα που συμμετείχαν στην τριμελή επιτροπή επίβλεψης της εργασίας μου.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες επίσης οφείλω στον κ. Αρμακόλα Αθανάσιο για τις πολύτιμες συμβουλές και την καθοδήγησή του.

Ευχαριστίες επίσης οφείλω στον Βασίλη Μιχαλόπουλο που με βοήθησε στα πειράματα και τον Παύλο Μσάουελ για τις συμβουλές του. Τους ευχαριστώ θερμά.

Ευχαριστώ επίσης όλα τα μέλη και τους συνεργάτες του εργαστηρίου για την άψογη και δημιουργική συνεργασία.

Καθοριστική υπήρξε η συμβολή του κ. Σωτήριου Κοριτσιάδη, τ. Δ/ντη Ουρολογικής Κλινικής του Γενικού Κρατικού Νοσοκομείου Νίκαιας και τον οποίο ευχαριστώ θερμά.

Ευχαριστώ όλους τους γιατρούς και το προσωπικό της Ουρολογικής Κλινικής του Γενικού Κρατικού Νοσοκομείου Νίκαιας, τον κ. Φωκίτη Ιωάννη, κ. Λεφάκη Γεώργιο, κ. Πολίτη Βασίλειο, κ. Δουμάνη Γρηγόριο, κ. Μήτσιο Κωνσταντίνο και κ. Κομνηνό Χρήστο για την ουσιαστική βοήθειά τους στην συλλογή του υλικού της μελέτης.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες στον κ. Ντούτσια Αλέξανδρο, Ουρολόγο χωρίς τον οποίο δεν θα είχα την δυνατότητα να ολοκληρώσω την εργασία.

Τέλος, ένα μεγάλο ευχαριστώ στην οικογένειά μου για την συνεχή τους παρότρυνση, υποστήριξη και συμπαράσταση.

ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΠΕΡΑΤΩΣΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Κατάθεση θέματος διδακτορικής διατριβής: 11/02/2009 (Αρ. Πρωτ. 5381)

Ορισμός 3μελούς επιτροπής: 23/04/2009 (Αρ. Πρωτ. 8180)

Μέλη της 3μελούς επιτροπής

1. Μ Κουτσιλιέρης Καθηγητής
2. Ε. Κοτσιφάκη Αν. Καθηγήτρια
3. Χ. Κόνσουλας Αν. Καθηγητής

Έγκριση βιοηθικής: 19/06/2009 (Αρ. Πρωτ. 10367)

Υποβολή 1ης έγκρισης προόδου : 08/09/2010 (Αρ. Πρωτ. 130)

Υποβολή 2ης έγκρισης προόδου: 20/05/2011 (Αρ. Πρωτ. 8165)

Υποβολή 3ης έγκρισης προόδου: 12/12/2011 (Αρ. Πρωτ. 3119)

Υποβολή 4ης έγκρισης προόδου: 08/09/2014 (Αρ. Πρωτ. 156)

Υποβολή 7μελούς: 08/09/2014 (Αρ. Πρωτ. 155)

Μέλη της 7 μελούς

1. Μ. Κουτσιλιέρης (Καθηγητής)
2. Π. Σκανδαλάκης (Καθηγητής)
3. Χ. Κόνσουλας (Αναπληρωτής Καθηγητής)
4. Ε. Κοτσιφάκη (Αναπληρώτρια Καθηγήτρια)
5. Α. Αρμακόλας (Επίκουρος Καθηγητής)
6. Κ. Μαυραγάνη (Επίκουρη Καθηγήτρια)
7. Α. Φιλίππου (Επίκουρος Καθηγητής)

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Όνομα: Μάρκος
Επίθετο: Καραβιτάκης
Πατρώνυμο: Μάρκος
Ημ. Γεννήσεως: 28 Οκτωβρίου 1976
Διεύθυνση: Ευφρονίου 10-12
Παγκράτι
Αθήνα
Τηλ: 2104904154 (οικία)/693 4574774 (κινητό)
e-mail: markoskaravitakis@yahoo.gr

ΣΠΟΥΔΕΣ

ΠΡΟΠΤΥΧΙΑΚΕΣ

07/2002 Πτυχίο Ιατρικής (magna cum laude), Università degli
Study di Cagliari, Ιταλία

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΕΣ

09/2011 Μεταπτυχιακός τίτλος σπουδών: MSc στην Ελάχιστα
Επεμβατική Χειρουργική, Ρομποτική Χειρουργική και
Τηλεχειρουργική, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών

04/2009- Υποψήφιος Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών, Τμήμα
Πειραματικής Φυσιολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών, Θέμα:
“ Το μοντέλο έκφρασης των υποδοχέων σωματοστατίνης,
Kiss -1 και του υποδοχέα GPR54 στον καρκίνο της
ουροδόχου κύστης”

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

09/2008 Μεταπτυχιακός τίτλος σπουδών: **MSc** in Surgical Science (Dissertation commendation) and Diploma of Imperial College, Imperial College, London

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

03/2014-09/2014 Laparoscopic and Robotic Fellow, Clinique St Augustin, Bordeaux, Γαλλία

10/2012-4/2013 Urology Clinical Fellow, Charing Cross Hospital, Charing Cross Hospital, Imperial College NHS Trust, London, UK

10/2008-10/2012 Ειδικευόμενος Ουρολογίας, Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας

06/2006 – 05/2007 Στρατιωτική θητεία στη Χειρουργική Κλινική του Ναυτικού Νοσοκομείου Κρήτης

08/2004 – 05/2006 Ειδικευόμενος Γενικής Χειρουργικής στη Χειρουργική Κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Ρεθύμνου

02/2004 – 08/2004 Υπηρεσία Υπαίθρου στο Π.Ι Κεφαλίου, Κ.Υ Κισσάμου, Κρήτη

10/2003 – 01/2004 3μηνη εκπαίδευση στο Τ.Ε.Π του Γενικού Νοσοκομείου Χανίων

09/2002 – 06/2003 Εκπαίδευση στη Γενική Χειρουργική (2 μήνες), Παθολογική Κλινική (2 μήνες), Γυναικολογική Κλινική (2 μήνες), Παιδιατρική Κλινική (1 μήνα), Τ.Ε.Π (2 μήνες), Università degli Studi di Cagliari, Ιταλία

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

Διδακτορική διατριβή, Πανεπιστήμιο Αθηνών

Τίτλος: “ Το μοντέλο έκφρασης των υποδοχέων σωματοστατίνης, του Kiss-1 και του υποδοχέα GPR54 στον καρκίνο της ουροδόχου κύστης”

Διπλωματική Εργασία (MSc), Πανεπιστήμιο Αθηνών

Τίτλος: “Κατάσταση χειρουργικών ορίων και ο ρόλος της κύριας βλάβης: επιπτώσεις για την προεγχειρητική εκτίμηση της εστιακότητας του νεοπλασματος στον καρκίνο του προστάτη”

Διπλωματική Εργασία (MSc), Imperial College, London

Τίτλος: “ Does multifocal prostate cancer influence outcome in prostate cancer and therefore the choice of focal therapy?”

Πτυχιακή Εργασία, Università degli Studi di Cagliari, Ιταλία

Τίτλος: “Δραστηριότητα Ca^{+2} -ανταγωνιστή της οιστρογόνου ορμόνης (οιστραδιόλη 17β) στη στεφανιαία αγγειοσύσπαση σε γυναίκες σε εμμηνόπαυση”

ΜΕΛΟΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΩΝ ΕΠΙΤΡΟΠΩΝ

Μέλος της ομάδας εργασίας της **European Association of Urology Guidelines Office** (Associate Member) στο τομέα των συμπτωμάτων του κατωτέρου ουροποιητικού

Μέλος της συγγραφικής ομάδας της διεθνούς εταιρείας εγκράτειας (Editor Member) **International Continence Society**

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΚΡΙΤΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΩΝ ΠΕΡΙΟΔΙΚΩΝ

Journal Of Solid Tumors (Editorial review board member)

Advances in Sexual Medicine (Journal reviewer)

Journal of Symptoms and Signs (Editorial Advisory Board)

International Journal of Medicine and Medical Science (Journal reviewer)

ΜΕΛΟΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΩΝ ΕΤΑΙΡΕΙΩΝ

General Medical Council (full GMC registration with license to practice, Ref Num:6168547)

American Urological Association (International Resident-In-Training Member, AUA ID: 00786570)

European Association of Urology (EAU: 87061)

International Continence Society

Ιατρικός Σύλλογος Αθηνών

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

Κεφάλαια σε Βιβλία (1)

M.Karavitakis, M. Emberton, HU Ahmed. Identifying the index lesion. In Polascik T (Ed) Imaging and Focal Therapy of Early Prostate Cancer, Humana Press, 2012

Επιστημονικά Περιοδικά – Peer Reviewed (12)

- 1) **Karavitakis M**, Msaouel P, Michalopoulos V, Koutsilieris M. Pattern of somatostatin receptors expression in normal and bladder cancer tissue sample. Anticancer Research 2014;34(6):2937-2942
- 2) Komninos C, **Karavitakis M**, Koritsiadis S. Fournier's gangrene in a patient with obesity and B-lymphoma. Prague Med Rep. 2013;114(3):186-90.
- 3) **M. Karavitakis**, H.U Ahmed, P.D. Abel, S. Hazell, M.H. Winkler. Anatomically versus biologically unifocal prostate cancer: a pathological evaluation in the context of focal therapy **Ther Adv Urol**. 2012 Aug;4(4):155-60.
- 4) **M. Karavitakis**, H.U Ahmed, P.D. Abel, S. Hazell, M.H. Winkler. Increasing use of active surveillance in the UK: trends in pathologic outcomes and implication for focal therapy **Prostate**. 2012 Sep 15;72(13):1464-8
- 5) **M. Karavitakis**, H.U Ahmed, P.D. Abel, S. Hazell, M.H. Winkler. Margin status after laparoscopic radical prostatectomy and the index lesion: implications for preoperative evaluation of tumor focality in prostate cancer **J Endourol**. 2012 May;26(5):503-8.

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

- 6) **M. Karavitakis**, H.U Ahmed, P.D. Abel, S. Hazell, M.H. Winkler. Focal prostate therapy: opportunities and uncertainties. **Discovery Journal** 2011 Sep;12(64):245-55.
- 7) **M.Karavitakis**, C. Komninos, P. Theodorakis, V Politis, G. Lefakis, K Mitsios, S. Koritsiadis, G. Doumanis. Evaluation of sexual function in hypertensive men receiving treatment: a review of current guidelines recommendation . **Journal of Sexual Medicine** 2011 Sep;8(9):2405-14
- 8) Kontos S., Papatsoris A., Kominea A, Melachrinou M., Tanoglidi A., Kachrilas S., **Karavitakis M.**, Balampani E., Sotiropoulou-Bonikou G. Expression of ER β and its Co-Regulators p300 and NCoR in Human Transitional Cell Bladder Cancer. **Urol Int** 2011;87(2):151-8
- 9) **M. Karavitakis**, H.U Ahmed, P.D. Abel, S. Hazell, M.H. Winkler. Tumor focality in prostate cancer: implications for focal therapy. **Nature Reviews Clinical Oncology** 2011 Jan;8(1):48-55
- 10) **M. Karavitakis**, C. Komninos, V. Simaioforidis, S. Kontos, G. Lefakis, V. Politis, G. Koritsiadis, K. Konstantellou, G. Doumanis. The relationship between androgens, regulators of collagen metabolism and Peyronie's Disease: A case control study. **Journal of Sexual Medicine** 2010 Dec;7(12):4011-7
- 11) **M. Karavitakis**, Winkler M, Abel P., Livni N., Beckley I., Ahmed HU. Histological characteristics of the index lesion in whole-mount radical prostatectomy specimens: implications for focal therapy. **Prostate Cancer and Prostatic Diseases** 2011 Mar;14(1):46-52
- 12) M. Luna, **M. Karavitakis**. Letter to the editor: "Treatment of bile duct-ligated rats with the nitric oxide synthase transcription enhancer AVE 9488 ameliorates portal hypertension. **Liver International**. 2009. Oct;29(9):1448

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΒΡΑΒΕΙΑ

Magna cum laude Award, Πτυχίο Ιατρικής, Πανεπιστήμιο του Κάλιαρι, Ιταλία

Dissertation Commendation, MSc in Surgical Science and Diploma of Imperial College

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

ΔΙΕΘΝΗ

1)M. Karavitakis, HU Ahmed, PD Abel, N Livni, S Hazell, M Winkler
“Evolution of the pathological outcomes after radical prostatectomy with increasing use of active surveillance in the UK: implication for focal therapy”
27 Annual European Association of Urology Meeting. Paris, France (February 2012)

2)M. Karavitakis, C. Komninos, G. Lefakis, K. Mitsios, V. Politis, G. Doumanis, S. Koritsiadis “Precipitating factors for acute urinary retention in patients with benign prostatic hyperplasia under treatment 2nd International Meeting on Innovations and Evidence Based Medicine in Urology Athens, Greece (September 2011)

3) M. Karavitakis, C. Komninos, G. Lefakis, V. Politis, K. Mitsios, G. Doumanis, S.Koritsiadis “Initial results from a randomized clinical trial comparing 3 versus 7 days duration of catheterization before a trial without catheter in patients with acute urinary retention due to benign prostatic hyperplasia. 2nd International Meeting on Innovations and Evidence Based Medicine in Urology Athens, Greece (September 2011)

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

4) **M. Karavitakis**, C. Komninos, G. Lefakis, V. Politis, G. Doumanis, K. Mitsios, S. Koritsiadis “Effect of positive family history of urolithiasis on the clinical feature and outcome of renal colic: preliminary results of an ongoing, prospective study. 2nd International Meeting on Innovations and Evidence Based Medicine in Urology Athens, Greece (September 2011)

5) Komninos Christos, **Karavitakis Markos**, Politis Basileios, Lefakis George, Doumanis Gregorios, Mitsios Kostas, Koritsiadis Sotirios “Anticoagulant treatment and gross hematuria: a case-control study” 2nd International Meeting on Innovations and Evidence Based Medicine in Urology Athens, Greece (September 2011)

6) Komninos Christos, **Karavitakis Markos**, Mpakalos George, Lefakis George, Politis Basileios, Mitsios Kostas, Doumanis Gregorios, Koritsiadis Sotirios “Numerical changes of IPSS and pressure/flow cystometry before and after TUR-P” 2nd International Meeting on Innovations and Evidence Based Medicine in Urology Athens, Greece (September 2011)

7) **Karavitakis M.**, Ahmed HU, Abel PD, Livni N, Hazell S., Winkler MH. “Impact of increasing active surveillance on pathological outcome after radical prostatectomy”. 31st Congress of the Società Internationale d’ Urologie Berlin, German (October 2011)

8) **Karavitakis Markos**, Komninos Christos, Koritsiadis George, Doumanis Gregorios, Lefakis George, Politis Vasilios, Koritsiadis Sotirios. “Attitudes and practices regarding the management of antihypertensive-drug-induced erectile dysfunction” 14th Symposium of the Greek-German Urological Association. Athens, Greece (July 2011)

9) **Karavitakis Markos**, Komninos Christos, Koritsiadis George, Politis Vasilios, Lefakis George, Mitsios Kostas, Koritsiadis Sotirios. “Outcomes of

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

resection of bladder tumors performed by residents” 14th Symposium of the Greek-German Urological Association. Athens, Greece (July 2011)

10) **Karavitakis M**, Komninos C., Kontos S., Lefakis G., Politis V., Koritsiadis S. “Office cystodiathermy: a safe, effective and low cost strategy for the treatment of highly selected papillary bladder tumors” 14th Symposium of the Greek-German Urological Association. Athens, Greece (July 2011)

11) C. Komninos, **Karavitakis M**, Mpousmpoulas St., Tsalavoutas St, Sikoutris E, Lefakis G, Koritsiadis G, Doumanis G. “ Can microalbuminuria be predictive of arteriogenic erectile dysfunction in diabetic mellitus patients type II?” 14th Symposium of the Greek-German Urological Association. Athens, Greece (July 2011)

12) C Komninos, **Karavitakis M.**, Mpakalos G, Politis B, Mitisos K, Koritsiadis G, Doumanis G “Correlation of body mass index and erectile dysfunction”. 14th Symposium of the Greek-German Urological Association. Athens, Greece (July 2011)

13) C Komninos, **Karavitakis M**, Stefanidis A, Kontos S, Skafidas D, Politis B, Koritsiadis S “Left renal cell carcinoma with concurrent thrombi in the left ventricle: a case report” 14th Symposium of the Greek-German Urological Association. Athens, Greece (July 2011)

14) Komninos C, **Karavitakis M**, Doumanis G, Barbagianni E, Kontos S, Mitsios K, Varchalama E, Georgiadou E, Koritsiadis S “Fournier Gangrene in a young patient with obesity and B-Lymphoma (Non-Hodgin): a case report” 14th Symposium of the Greek-German Urological Association. Athens, Greece (July 2011)

15) Komninos C, **Karavitakis M**, Koutsikos S, Lefakis G, Politis B, Koritsiadis G, Koritsiadis S “What are the expectations of patients suffering from low

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia?" 14th Symposium of the Greek-German Urological Association. Athens, Greece (July 2011)

16) **M Karavitakis**, Hashim U. Ahmed, Paul D. Abel, Naomi Livni, Steven Hazell, Mathias H. Winkler. Is unifocal disease the sine qua non for focal prostate cancer therapy? A pathological evaluation. 4th International Symposium on "Focal Therapy and Imaging in Prostate and Kidney Cancer". Amsterdam, Netherlands (May 2011)

17) **M Karavitakis**, Hashim U. Ahmed, Paul D. Abel, Naomi Livni, Steven Hazell, Mathias H. Winkler. Increasing use of active surveillance in the UK: trends in pathologic outcomes and implication for focal therapy. 4th International Symposium on "Focal Therapy and Imaging in Prostate and Kidney Cancer". Amsterdam, Netherlands (May 2011)

18) **M. Karavitakis**, Ahmed H.U., Abel P.D., Hazell S., Winkler M.H. Relationship of radical prostatectomy margin status and index lesion: Implications for preoperative evaluation of tumour focality in prostate cancer. 26 Annual European Association of Urology Meeting. Vienna, Austria (March 2011)

19) S. Kontos, A. Papatsoris, A. Tanoglidi, S. Kachrilas, **.M. Karavitakis**, C. Komninos, G. Koritsiadis, E. Balampani, I. Daniil, E. Tanoglidi, G. Sotiropoulou-Bonikou G. The expression of estrogen receptor –b (ERB) and its co-activator P300 in bladder stromal myofibroblasts, surrounding bladder carcinomas: from "reactive neighborhood" to "active contributor". 26 Annual European Association of Urology Meeting. Vienna, Austria (March 2011)

20) C. Komninos, **M. Karavitakis**, S. Koutsikos, V. Simaioforids, V. Politis, G. Lefakis, S. Koritsiadis. Impact of digital rectal examination (DRE) on total serum levels of prostate specific antigen (TPSA). 4th World Congress on Controversies in Urology, Paris, France

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

21) **M.Karavitakis**, Hashim Uddin Ahmed, Naomni Livni, Ian Beckley, Matt Winkler, Paul Abel. "The role of tumor focality in prostate cancer for the selection of patients for focal therapy". American Urological Association 2009 Meeting, Chicago Illinois, United States (April 2009)

22) **M.Karavitakis**, Ian Beckley, Naomni Livni, Paul Abel, Matt Winkler Hashim Uddin Ahmed. "Is focal therapy of localised prostate cancer feasible in the United Kingdom? A histopathological analysis of tumour characteristics and the index lesion". 2nd International Workshop on Focal Therapy and Imaging in Prostate and Kidney Cancer. Amsterdam, Netherland (July 2009)

23) **Karavitakis M.**, Komninos C., Kontos S., Simaioforidis V., Kachrilas S., Politis V., Chatziplis E., Koritsiadis G., Doumanis G. "Altered collagen metabolism in Peyronie's Disease: Is Dehydroepiandrosterone sulfate the missing link?" 12th Congress of the European Society for Sexual Medicine, Lyon, France (November 2009)

24) **Karavitakis M**, Comninos C, Lefakis G, Simaioforidis V, Kontos S, Mitsios K, Koritsiadis S, Doumanis G. "Evaluation of sexual function in hypertensive men receiving treatment: a review of current guidelines recommendation" 6th European Congress of Andrology, Athens, Greece (September 2010)

25) Komninos C, **Karavitakis M**, Achtsidis V, Simaioforidis V, Kontos S, Lefakis G, Politis V, Koritsiadis S, Doumanis G. "Correlation between microalbuminuria, retinopathy and erectile dysfunction in patients with diabetes mellitus type II" 6th European Congress of Andrology, Athens, Greece (September 2010)

26) Simaioforidis V.P, Kontos S, **Karavitakis M.**, Komninos C., Politis V., Koritsiadis S. "Celsus De Medicina. The first reference book in urology?" 25st Anniversary Congress Of the European Association of Urology, Barcelona, Spain

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

27) Barbagianni E., Georgiadou E., Smarda M., Varchalama E., Komninos C., Doumanis G., **Karavitakis M.**, Dermitzakis I.” Fournier Disease case report”. 16th European Symposium on Urogenital Radiology, Athens, Greece (September 2009)

28) Kontos S., Lefakis G., Politis V., Simaioforidis V., **Karavitakis M.**, Koritsiadis S. “Use of urinary beta-2 microglobulin (BSM) as renal injury index” . European Association of Urology 5th South Eastern European Meeting (SEEM), Belgrade, Serbia (October 2009)

29) Simaioforidis V., Mitsios K., Doumanis G., Kontos S., Komninos C., **Karavitakis M.**, Koritsiadis S “ The prognostic role of PSA density in the detection of prostate cancer in men with PSA 4-10 ng/ml and negative both digital rectal examination and transrectal ultrasound”. European Association of Urology 5th South Eastern European Meeting (SEEM), Belgrade, Serbia (October 2009)

ΕΛΛΗΝΙΚΑ

1) **Μ. Καραβιτάκης**, Χ. Κομνηνός, Γ. Λεφάκης, Β. Πολίτης, Κ. Μήτσιος, Γ. Δουμάνης, Α. Σαματά, Σ. Κοριτσιάδης “Μη αναπαραγωγή των συμπτωμάτων κατά την ουροδυναμική εξέταση: Μήπως φταίει η ψυχωσωματική επιβάρυνση από την ίδια την εξέταση; 4^η Πανελλήνια Επιστημονική Συνάντηση του Τμήματος ΟΝΟΓΟ της Ελληνικής Ουρολογικής Εταιρείας και 8^η Φθινοπωρινή Ουρολογική Συνάντηση στην Ήπειρο (Σεπτέμβριος 2011)

2) Χ. Κομνηνός, **Μ. Καραβιτάκης**, Γ.Λεφάκης, Κ. Μήτσιος, Β. Πολίτης, Γ. Δουμάνης, Α. Σαματά, Σ. Κοριτσιάδης “Συσχέτιση του IPSS και των ουροδυναμικών παραμέτρων με το αποτέλεσμα της διουρηθρικής προστατεκτομής” 4^η Πανελλήνια Επιστημονική Συνάντηση του Τμήματος

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΟΝΟΓΟ της Ελληνικής Ουρολογικής Εταιρείας και 8^η Φθινοπωρινή Ουρολογική Συνάντηση στην Ήπειρο (Σεπτέμβριος 2011)

3) Χ. Κομνηνός, **Μ. Καραβιτάκης**, Γ. Λεφάκης, Β. Πολίτης, Κ. Μήτσιος, Γ. Δουμάνης, Α. Σαματά, Σ. Κοριτσιάδης “Οι προσδοκίες των ασθενών με συμπτώματα από το κατώτερο ουροποιητικό λόγω καλοήθους υπερπλασίας του προστάτου asia” 4^η Πανελλήνια Επιστημονική Συνάντηση του Τμήματος ΟΝΟΓΟ της Ελληνικής Ουρολογικής Εταιρείας και 8^η Φθινοπωρινή Ουρολογική Συνάντηση στην Ήπειρο (Σεπτέμβριος 2011)

4) Μ. Τσανακλίδης, **Μ.Καραβιτάκης**, Γ.Μπάκαλος, Α.Τσαντίλας, Θ. Ρόζενμπργκ, Χ. Κομνηνός “Καταγραφή των εκπαιδευόμενων των σεμιναρίων BLS-AED που διοργάνωσε το ΕΚΑΒ τη διετία 2008-9 και η συνεισφορά τους στην αύξηση της χρήσης του αυτόματου εκωτερικού απινιδωτή” 37^ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα Ελλάδα (Μάιος 2011)

5) **Μ.Καραβιτάκης**, Χ. Κομνηνός, Σ. Κοντός, Κ. Μήτσιος, Γ.Λεφάκης Σ. Κοριτσιάδης «Είναι ασφαλής η μη χορήγηση συστηματικής χημειοπροφύλαξης κατά την αλλαγή του ουροκαθετήρα σε χρόνια καθετηριασμένους ασθενείς;» 37^ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα Ελλάδα (Μάιος 2011)

6) **Μ. Καραβιτάκης**, Χ. Κομνηνός, Π. Θεοδωράκης , Β. ΣΗμαιοφορίδης, Γ. Δουμάνης , Β. Πολίτης, Σ. Κοριτσιάδης “Σεξουαλική δυσλειτουργία και υπέρταση: τι αναφέρεται στις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της υπέρτασης; 37^ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα (Μάιος 2011)

7) **Μ. Καραβιτάκης**, Χ. Κομνηνός, Σ. Κούτσικος, Σ. Κοντός, Γ. Λεφάκης, Κ. Μήτσιος, Σ. Κοριτσιάδης “Κάκωση ουρήθρας κατά τον καθετηριασμό της ουροδόχου κύστης: μια σημαντική, όχι σπάνια και αποτρέψιμη επιπλοκή 37^ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα (Μάιος 2011)

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

8) Χ. Κομνηνός, **Μ. Καραβιτάκης**, Β. Σημαιοφορίδης, Γ. Λεφάκης, Κ. Μήτσιος, Σ. Κοριτσιάδης “Επίδραση της δακτυλικής εξέτασης στα επίπεδα του tPSA” 37^ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα (Μάιος 2011)

9) Β. Σημαιοφορίδης, Χ. Κομνηνός, **Μ. Καραβιτάκης**, Γ.Λεφάκης, Κ. Μήτσιος, Σ. Κοριτσιάδης “Ποια η σχέση μεταξύ του Gleason score της κατευθυνόμενης βιοψίας προστάτη και του παρασκευάσματος μετά την ριζική προστατεκτομή στον εντοπισμένο καρκίνο του προστάτη;” 37^ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα (Μάιος 2011)

10) **Μ. Καραβιτάκης**, Χ. Κομνηνός, Π. Θεοδωράκης, Β. Σημαιοφορίδης, Β. Πολίτης, Γ. Δουμάνης, Σ. Κοριτσιάδης, “Προσυμπτωματικός Έλεγχος για τον καρκίνο του προστάτη με τη χρήση του ειδικού προστατικού αντιγόνου: πόσο καλά ενημερωμένοι είναι οι ασθενείς;” 37^ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα (Μάιος 2011)

11) Σημαιοφορίδης Β., **Καραβιτάκης Μ.**, Κοντός Σ., Κούτσικος Σ., Πολίτης Β., Μήτσιος Κ., Κοριτσιάδης Σ. “Ενδονοσοκομειακές λοιμώξεις του ουροποιητικού. Gram αρνητικά παθογόνα και αντοχή σε αντιβιοτικά” 20^ο Πανελλήνιο Ουρολογικό Συνέδριο, Κύπρος (Οκτώβριος 2010)

12) Σημαιοφορίδης Β., Κοντός Σ., **Καραβιτάκης Μ.**, Κομνηνός Χ., Δουμάνης Γ., Πολίτης Β., Κοριτσιάδης Σ. “Αξιολόγηση της αναφερόμενης από τους ασθενείς επιθυμίας προς ούρηση κατά την κυστεομανομέτρηση” 20^ο Πανελλήνιο Ουρολογικό Συνέδριο, Κύπρος (Οκτώβριος 2010)

13) **Καραβιτάκης Μ.**, Κομνηνός Χ., Σημαιοφορίδης Β., Κοντός Σ., Λεφάκης Γ., Δουμάνης Γ., Πολίτης Β., Κοριτσιάδης Σ. “Καθυστέρηση στη διάγνωση ασθενών με καρκίνο της ουροδόχου κύστης” 20^ο Πανελλήνιο Ουρολογικό Συνέδριο, Κύπρος (Οκτώβριος 2010)

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

14) Κομνηνός Χρ., **Καραβιτάκης Μ.**, Σημαιοφορίδης Β., Κοντός Σ., Λεφάκης Γ., Πολίτης Β., Κοριτσιάδης Σ. “Δακτυλική εξέταση και αύξηση του tPSA: μύθος ή πραγματικότητα;” 20^ο Πανελλήνιο Ουρολογικό Συνέδριο, Κύπρος (Οκτώβριος 2010)

15) Σημαιοδορίδης Β., **Καραβιτάκης Μ.**, Κοντός Σ., Κομνηνός Χ., Λεφάκης Γ., Κοριτσιάδης Σ. “Διαφοροποιήσεις στο διεθνές σκορ προστατικών συμπτωμάτων (IPSS) αναλόγως του τρόπου συμπλήρωσής του”. 20^ο Πανελλήνιο Ουρολογικό Συνέδριο, Κύπρος (Οκτώβριος 2010)

16) Σημαιοφορίδης Β., Πολίτης Β., Κοντός Σ., **Καραβιτάκης Μ.**, Κομνηνός Χ., Λεφάκης Γ., Κοριτσιάδης Σ. “Οι επιπλοκές του μη διεγνωσμένου καρκίνου του προστάτη ως αίτιο προσέλευσης στο τμήμα επιγόντων περιστατικών”. 36^ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα (Μάιος 2010)

17) Σημαιοφορίδης Β., Λεφάκης Γ., Κοντός Σ., Κομνηνός Χ., **Καραβιτάκης Μ.**, Κοριτσιάδης Σ. “Κακώσεις τις ουρήθρας σε κατάγματα πυελικού δακτύλιου”. 7^ο Μακεδονικό Ουρολογικό Συμπόσιο, Θεσσαλονίκη (Νοέμβριος 2009)

18) Κοντός Σ., Σημαιοφορίδης Β., Πολίτης Β., Λεφάκης Γ., Κούτσικος Σ., **Καραβιτάκης Μ.**, Κομνηνός Χ., Κοριτσιάδης Σ. “Παράγοντες λοίμωξης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ουρητηρολιθοτριψία”. 7^ο Μακεδονικό Ουρολογικό Συμπόσιο, Θεσσαλονίκη (Νοέμβριος 2009)

19) Σημαιοφορίδης Β., Λεφάκης Γ., Δουμάνης Γ., Κοντός Σ., **Καραβιτάκης Μ.**, Καχρίλας Σ., Κοριτσιάδης Σ. “Ασφάλεια της προφυλακτικής εφάπαξ χορήγησης αμικασίνης στην ουροδυναμική μελέτη”. 3^η Επιστημονική συνάντηση του Τμήματος Ουροδυναμικής, Νευροουρολογίας και Γυναικολογικής Ουρολογίας (ΟΝΟΓΟ) της Ελληνικής Ουρολογικής Εταιρείας, Κυλλήνη. (Οκτώβριος 2009)

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

20) Σ. Παρασκάκης, **Μ. Καραβιτάκης**, Δ. Δασκαλάκη, Δ. Βολανάκη, Α.Αναστασίου, Κ. Δασκαλάκης. “Αντιμετώπιση ευμεγέθων μετεγχειρητικών κοιλοκηλών”, Πανελλήνιο Συνέδριο Κήλης, Θεσσαλονίκη (Μάρτιος 2006)

21) **Μ. Καραβιτάκης**, Σ.Παρασκάκης, Δ. Βολανάκη, Α. Λιάσκος, Δ.Δασκαλάκη, Κ.Δασκαλάκης “ Κήλη Spiegel, μια ασυνήθης κλινική οντότητα”, Πανελλήνιο Συνέδριο Κήλης, Θεσσαλονίκη (Μάρτιος 2006)

22) Κρ. Δασκαλάκης, Σ.Παρασκάκης, **Μ. Καραβιτάκης**, Δ.Δασκαλάκη, Θ.Μαυρομάτης. “Κάκωση παγκρέατος σε πολυτραυματίες. Αντιμετώπιση”, 5^{ου} Πανελληνίου Συνέδριο Παγκρεατολογίας, Χανιά (Σεπτέμβριος 2005)

23) Κρ. Δασκαλάκης, Ι.Αγγελιδάκης, Δ.Δασκαλάκη, **Μ.Καραβιτάκης**, Ε.Μυριοκεφαλιάκη, Σ.Παρασκάκης “Λαπαροσκοπική αντιμετώπιση (συγγενούς) ηπατικής κύστης”, 7th International Symposium on Advanced Laparoendoscopic Surgery, Ιωάννινα (Μάιος 2005)

ΟΜΙΛΙΕΣ

«Διαταραχές επιθυμίας, εκσπερμάτισης και οργασμού» . Μετεκπαιδευτικά μαθήματα Ένωσης

Ουρολόγων Πειραιά. Πολυκλινική Αθηνών. Αθήνα (Μάιος 2009)

«Σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα:AIDS». Μετεκπαιδευτικά μαθήματα ένωσης Ουρολόγων

Πειραιά. Νοσοκομείο Αγ. Βαρβάρα (Μάρτιος 2011)

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΑ, ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ

Certificate of Attendance, Simulator Based Training in Core Urological Skills (SIMCUS), Surgical Skills and Simulation Center, Barts and The London NHS Trust, The Royal London Hospital (Φεβρουάριος 2012)

Certificate of Completion, Good Clinical Practice and Regulatory Requirement for Clinical Trials, Cambridge University Hospitals, NHS Foundation Trust and Imperial College, London (Δεκέμβριος 2011)

Certificate of Attendance, Educational Courses on Clinical Trial, Cambridge University Hospitals, NHS Foundation Trust, Imperial College, London, Athens University, Medical School (Δεκέμβριος 2011)

Advanced Life Support (ALS) provider, European Resuscitation Council (Μάρτιος 2007)

Advanced Trauma and Life Support (ATLS) provider, American College of Surgeons (Οκτώβριος 2006)

Basic Life Support (BLS) provider, European Resuscitation Council (Φεβρουάριος 2005)

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

European School of Urology (ESU) courses

Certificate of Attendance, European School of Urology (ESU) Course in Lower urinary tract dysfunction and urodynamics, 27th EAU Congress, Paris France

Certificate of Attendance, European School of Urology (ESU) Course in Minimally invasive prostate cancer therapy, 27th EAU Congress, Paris France

Certificate of Attendance, European School of Urology (ESU) Course in Surgery of radiotherapy for localized and locally advanced prostate cancer, 27th EAU Congress, Paris France

Certificate of Attendance, European School of Urology (ESU) Course in The infertile couple-Urological Aspects, 27th EAU Congress, Paris France

Certificate of Attendance, European School of Urology (ESU) Course in Urinary Tract and Genital Trauma, 27th EAU Congress, Paris France

Certificate of Attendance, European School of Urology (ESU) Course in Medical Uro-oncology, 27th EAU Congress, Paris France

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο καρκίνος της ουροδόχου κύστης είναι ο 4^{ος} πιο συχνός καρκίνος στους άνδρες και ο 9^{ος} πιο συχνός καρκίνος στις γυναίκες στις αναπτυγμένες χώρες, με τον καρκίνο του μεταβατικού επιθηλίου να αποτελεί την συχνότερη ιστολογική μορφή. Περίπου το 70% των νέων περιπτώσεων καρκίνου είναι επιφανειακοί και περιορίζονται στον βλενογόννιο και υποβλενογόννιο χιτώνα ενώ οι υπόλοιποι είναι μυοδιηθητικοί. Η πρόγνωση του καρκίνου της ουροδόχου κύστης χειροτερεύει στα προχωρημένα στάδια, με την 5ετής επιβίωση να μειώνεται από 80-90% στους επιφανειακούς καρκίνους σε μόλις 10-15% στους μεταστατικούς καρκίνους. Δυστυχώς, οι μέχρι σήμερα παράγοντες κινδύνου για την εξέλιξη και υποτροπή της νόσου όπως στάδιο, μέγεθος όγκου, βαθμός διαφοροποίησης και παρουσία *in situ* έχουν περιορισμένη προγνωστική αξία. Ο προσδιορισμός και ταυτοποίηση μοριακών μηχανισμών που σχετίζονται με την ανάπτυξη και εξέλιξη του καρκίνου της ουροδόχου κύστης θα μπορούσε να συμβάλει στην ακριβέστερη κατανόηση της κλινικής πορείας και πρόγνωσης των όγκων της κύστης καθώς και στην ανακάλυψη διαγνωστικών μεθόδων και θεραπειών που θα έχουν ως στόχο την αντιμετώπιση τόσο του πρωτοπαθούς όγκου όσο και της μετάστασης. Στην παρούσα μελέτη προσπαθήσαμε για πρώτη φορά να διευκρινήσουμε τα μοντέλα έκφρασης του KiSS-1, του GPR4 και των υποδοχέων της σωματοστατίνης 1-5 (SSTRs) στον καρκίνο της ουροδόχου κύστης. Αρχικώς συλλέξαμε 73 δείγματα από 64 ασθενείς, 59 παθολογικά με καρκίνο της ουροδόχου κύστης και 14 δείγματα φυσιολογικού ουροθηλίου. Τελικώς, ικανά προς ανάλυση ήταν 46 δείγματα. Δεν προέκυψε έκφραση τόσο της Kiss1 όσο και του υποδοχέα της GPR54. Σχετικά με τους SSTRs, οι SSTR1 ανιχνεύθηκαν σε 24 δείγματα, οι SSTR2 σε 15 δείγματα, οι SSTR3 σε 23 δείγματα, οι SSTR4 σε 16 δείγματα και οι SSTR5 σε όλα πλην ενός. Πραγματοποιήθηκε διαστρωμάτωση των ασθενών σε φυσιολογικούς και παθολογικούς, επιφανειακούς και μυοδιηθητικούς, και πρωτοεμφανιζόμενους

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

και υποτροπιάζων. Η μόνη στατιστικώς σημαντική συσχέτιση παρουσιάστηκε στους SSTR3 όπου τα ποσοστά έκφρασής ήταν μειωμένα στους παθολογικούς ιστούς ($p=0.03$). Μελετήσαμε επίσης και τα μοντέλα συνέκφρασης των υποδοχέων SSTRs στα 34 παθολογικά δείγματα όπου και διαπιστώσαμε αποκλειστική έκφραση των SSTR5 σε 8 περιπτώσεις, συνέκφραση SSTR5 με ένα άλλο SSTR σε 8 περιπτώσεις, συνέκφραση πέραν των 2 SSTRs σε 17 περιπτώσεις, ενώ σε μια περίπτωση δεν παρουσιάστηκε καθόλου έκφραση των SSTRs. Είναι χαρακτηριστικό ότι μεταξύ των 8 περιπτώσεων όπου παρουσιάστηκε συνέκφραση μεταξύ SSTR5 και ενός άλλου SSTR μόνο οι 3 αφορούσαν υποτροπές ενώ δεν διαπιστώθηκε μυοδιηθητική νόσος σε αντίθεση με τις 8 περιπτώσεις με αποκλειστική έκφραση των SSTR5 όπου στις 4 εξ αυτών υπήρχε μυοδιηθητική νόσος ($p=0.05$). Τα αποτελέσματα αυτά αναδεικνύουν για πρώτη φορά στην διεθνή βιβλιογραφία την έκφραση των SSTRs στην ουροδόχο κύστη και θέτουν το βιολογικό πλαίσιο για την περαιτέρω μελέτη των μοντέλων έκφρασής τους καθώς και της σημασίας τους στον καρκίνο της ουροδόχου κύστης.

SUMMARY

Bladder cancer is the 4th most common cancer in men and the 9th most common cancer in female in developed countries. Urothelial (transitional cell) carcinoma is the prevalent histological type. Nearly 70% of new cancer cases are superficial and limited to the mucosa and submucosa while the rest are muscle invasive. The prognosis of bladder cancer become worse with advancing stage. Five year survival rate drops from 80-90% in superficial cancer to only 10-15% in metastatic cancer. Risks factors for tumor progression and recurrence include previous tumor recurrence rate, number of tumors, tumor diameter, tumor stage, tumor grade and the presence of carcinoma in situ. Unfortunately, these clinicopathological parameters are limited in their prognostic ability. Therefore identification of molecular determinant of disease progression could provide more specific prognostic information and could be translated into new approaches for drug and biomarker development. In the present study we evaluated for the first time the expression pattern of Kiss1, GPR54 and of the somatostatin receptors 1-5 (SSTRs) in bladder cancer. We initially collected 73 samples from 64 patients, 59 pathological with bladder cancer and 14 with normal urothelium. There were no expression neither of Kiss 1 nor of GPR54. With regard to the SSTRs, SSTR1 was expressed in 24 samples, SSTR2 in 15 samples, SSTR3 in 23 samples, SSTR4 in 16 samples and SSTR5 in all but one. Patients were stratified according to disease status ie normal and pathological, according to stage ie superficial and muscle invasive and according to the presentation ie first presentation or recurrence. Bladder cancer tissue samples expressed lower levels of SSTR3 ($p=0.03$). We also studied the co-expression patterns of SSTRs in the bladder cancer tissue samples. In 8 cases SSTR5 was the only SSTR expressed, in 8 cases there was coexpression between SSTR5 with another SSTR, in 17 cases there were coexpression of more than 2 SSTRs while in one case there were no expression of SSTR. It is worthy to note that between the 8 cases with coexpression between 2 SSTRs, there

SUMMARY

were only 3 recurrence and there was no a case with muscle invasive disease. In contrast, there were 4 cases with muscle invasive disease in the samples with expression of only SSTR5 ($p=0.05$). Our results demonstrate for the first time that there is expression of SSTRin bladder cancer and normal bladder urothelium. Further studies are required to evaluate the significance of our findings.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ

1.1	Επιδημιολογία	1
1.2	Αιτιολογία και παράγοντες κινδύνου	7
1.2.1	Γενικά	7
1.2.2	Γενετικές μεταβολές	7
1.2.2.1	Ενεργοποίηση ογκογονιδίων	8
1.2.2.2	Αναστολή ογκοκατασταλτικών γονιδίων	8
1.2.3	Κάπνισμα	9
1.2.4	Κατανάλωση αλκοόλ	9
1.2.5	Κατανάλωση καφέ	10
1.2.6	Κατανάλωση τσάι	10
1.2.7	Συνολική πρόσληψη υγρών	11
1.2.8	Τεχνικές γλυκαντικές ουσίες	11
1.2.9	Δίαιτα	11
1.2.10	Φυσική δραστηριότητα	12
1.2.11	Φάρμακα	12
1.2.12	Επαγγελματική έκθεση	13
1.2.13	Περιβαλλοντική έκθεση	14
1.2.13.1	Μόλυνση από πόσιμο νερό	14
1.2.13.2	Ακτινοβολία	14
1.2.13.3	Παθητικό κάπνισμα	15
1.2.14	Άλλες παθήσεις και ενδογενείς παράγοντες	15
1.2.14.1	Λοιμώξεις ουροποιητικού	15
1.2.14.2	Λιθίαση ουροποιητικού	15
1.2.14.3	Ορμονικοί παράγοντες	15
1.2.14.4	Κληρονομικότητα	16
1.2.16.5	Γενετική προδιάθεση	16
1.3	Παθολογική ανατομία	18
1.3.1	Φυσιολογικό ουροθήλιο	18
1.3.2	Ουροθηλιακός καρκίνος	19
1.3.3	Επίπεδη ουροθηλιακή βλάβη χωρίς ατυπία	20
1.3.3.1	Επίπεδη υπερπλασία ουροθηλίου	20
1.3.4	Επίπεδη ουροθηλιακή βλάβη με ατυπία	20
1.3.4.1	Αντιδραστική ατυπία	20
1.3.4.2	Ουροθηλιακή δυσπλασία (χαμηλού βαθμού ενδοουροθηλιακή δυσπλασία)	21
1.3.8	Ουροθηλιακό καρκίνωμα in situ	22
1.3.5	Εξωφυτικές (θηλώδεις) ουροθηλιακές βλάβες	23
1.3.5.1	Εξωφυτικές βλάβες χωρίς ατυπία	24
1.3.5.1.1	Ουροθηλιακό θήλωμα	24
1.3.5.1.2	Θηλώδης ουροθηλιακή υπερπλασία	25
1.3.5.1.3	Θηλώδης ουροθηλιακό νεόπλασμα χαμηλού δυναμικού κακοηθείας	26
1.3.5.2	Εξωφυτικές ουροθηλιακές βλάβες με κυτταρολογικές μορφές δυσπλασίας και in situ	27
1.3.5.2.1	Χαμηλού βαθμού θηλώδης ουροθηλιακό καρκίνωμα	27
1.3.5.2.2	Υψηλού βαθμού θηλώδης ουροθηλιακό καρκίνωμα	28

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1.3.6 Διηθητικά νεοπλάσματα	29
1.3.6.1 Διήθηση χορίου	29
1.3.6.2 Διήθηση στον μυικό χιτώνα	30
1.3.7 Ενδοφυτικές ουροθηλιακές βλάβες	30
1.3.7.1 καλοήθεις υπερπλαστικές βλάβες: φωλέες του von Brunn και κυστική κυστίτιδα	31
1.3.7.2 Ανάστροφο θήλωμα	31
1.3.8 Μη ουροθηλιακά καρκινώματα ουροδόχου κύστης	32
1.3.8.1 Καρκίνωμα πλακώδους επιθηλίου	32
1.3.8.2 Αδενοκαρκίνωμα	33
1.3.8.3 Άλλοι σπάνιοι όγκοι	33
1.4 Ιστολογικός βαθμός κακοήθειας του ουροθηλιακού καρκίνου	34
1.5 Διάγνωση	37
1.5.1 Κλινική εικόνα	37
1.5.2 Φυσική εξέταση	38
1.5.3 Εργαστηριακή διερεύνηση	38
1.5.3.1 Υπερηχογράφημα	38
1.5.3.2 Ενδοφλέβια ουρογραφία	39
1.5.3.3 Κυτταρολογική εξέταση ούρων	40
1.5.3.4 Κυστεοσκόπηση	43
1.6 Διουρηθρική εκτομή των όγκων της ουροδόχου κύστης	44
1.7 Βιοψίες ουροδόχου κύστης και προστατικής ουρήθρας	45
1.8 Φθωριούχος κυστεοσκόπηση	46
1.9 Επαναληπτική εκτομή	47
1.10 Παθολογική έκθεση	47
1.11 Σταδιοποίηση καρκίνου της ουροδόχου κύστης	48
1.12 Κλινική πορεία και προγνωστικοί παράγοντες	53
1.12.1 Βαθμός διαφοροποίησης	54
1.12.2 Στάδιο	54
1.12.3 Συχνότητα υποτροπών	55
1.12.4 Πολυεστιακότητα και μέγεθος όγκου	55
1.9 Θεραπεία	56
1.9.1 Αντιμετώπιση μη διηθητικού καρκίνου	56
1.9.1.2 Ενδοκυστική θεραπεία	58
1.9.2 Αντιμετώπιση διηθητικού καρκίνου	59
1.9.2.1 Νεοεπικουρική και επικουρική χημειοθεραπεία	63
1.9.3 Αντιμετώπιση μεταστατικής νόσου	65
1.10 Μοριακή βιολογία	68
1.10.1 Μοριακές μεταβολές στους επιφανειακούς καρκίνους	68
1.10.1.1 Χρωμόσωμα 9	70
1.10.1.2 FGFR3	73
1.10.2 Μοριακές μεταβολές σε διηθητικούς καρκίνους	73
1.10.2.1 Ογκογονίδια	74
1.10.2.2 Ογκοκατασταλτικά γονίδια	75
1.10.2.3 Σηματοδοτικά μονοπάτια των p53 και Rb	75
1.10.2.4 PTEN	77

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. Kisspeptin και GFR54	79
2.1 Γενικά	79
2.2 Έκφραση της Kiss1 στα κύτταρα και στους ιστούς	80
2.3 Έκφραση της Kisspeptin στον άξονα υποθάλαμο, υπόφυση, γονάδες	81
2.4 Έκφραση της Kiss1 στους περιφερικούς ιστούς	83
2.5 Ρυθμιστές της έκφρασης της κισπεπτίνης	85
2.6 Ρυθμιστική ανάδραση από τα στεροειδή των γονάδων	86
2.7 Μεταγραφικός έλεγχος της έκφρασης της κισπεπτίνης	87
2.8 Η κισπεπτίνη και ο ρόλος της ως γονίδιο κατασταλτικό της μετάστασης	89
2.8.1 Η μετάσταση	89
2.10 Kisspeptin ως κατασταλτικό της μετάστασης γονίδιο	92
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. Σωματοστατίνη	97
3.1 Γενικά	97
3.2 Φυσιολογία σωματοστατίνης	98
3.3 Ρύθμιση της σωματοστατίνης	99
3.4 Υποδοχείς της σωματοστατίνης	100
3.5 Κατανομή υποδοχέων σωματοστατίνης	103
3.6 Ρύθμιση της έκφρασης των γονιδίων των υποδοχέων της σωματοστατίνης	104
3.7 Σηματοδότηση των υποδοχέων της σωματοστατίνης	105
3.8 Ο ρόλος των SSTR στον καρκίνο	107
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. Σκοπός της μελέτης	112
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. Υλικό και μέθοδος	113
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6. Αποτελέσματα	118
6.1 Γενικά	118
6.2 Αποτελέσματα μελέτη έκφρασης kisspeptin/GPR54	122
6.3 Αποτελέσματα μελέτη έκφρασης SSTR1-5	126
6.3.1 SSTR1	126
6.3.2 SSTR2	128
6.3.3 SSTR3	130
6.3.4 SSTR4	132
6.3.5 SSTR5	133
6.3.6 Συνοπτικά αποτελέσματα SSTRs	136
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7. Συζήτηση	139
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8. Βιβλιογραφία	175

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΩΝ, ΠΙΝΑΚΩΝ, ΕΙΚΟΝΩΝ

Διαγραμμα 1: 5ετης σχετική επιβίωση καρκίνου της ουροδόχου κύστης

Εικόνα 1 Γεωγραφικές διαφορές στην ετήσια επίπτωση του καρκινου της ουροδόχου κύστης

Εικόνα 2 Αντιδραστική ατυπία

Εικόνα 3. Ουροθηλιακή δυσπλασία (χαμηλού βαθμού ενδοουροθηλιακή νεοπλασία)

Εικόνα 4. Ουροθηλιακό καρκίνωμα in situ

Εικόνα 5. Ουροθηλιακό θήλωμα

Εικόνα 6. Θηλώδης ουροθηλιακή υπερπλασία

Εικόνα 7. Θηλώδες ουροθηλιακό νεόπλασμα χαμηλού δυναμικού κακοηθείας

Εικόνα 8. Χαμηλού βαθμού θηλώδες ουροθηλιακό καρκίνωμα

Εικόνα 9. Υψηλού βαθμού θηλώδες ουροθηλιακό καρκίνωμα

Εικόνα 10. Υπερηχογραφική απεικόνιση νεοπλάσματος ουροδόχου κύστης

Εικόνα 11. Ενδοφλέβια ουρογραφία: νεόπλασμα ουροδόχου κύστης

Εικόνα 12: Κυτταρολογική εξέταση ούρων

Εικόνα 13. Κυστεοσκόπηση: νεόπλασμα ουροδόχου κύστης

Εικόνα 14. Διουρηθρική εκτομή όγκου ουροδόχου κύστης

Εικόνα 15. Φθωριούχος κυστεοσκόπηση

Εικόνα 16 Έλεγχος cDNA με 2 house keeping genes

Εικόνα 17. Έλεγχος cDNA με 2 house keeping genes

Εικόνα 18. Έλεγχος cDNA με 2 house keeping genes

Εικόνα 19. Έλεγχος cDNA με 2 house keeping genes

Εικόνα 20. Έλεγχος cDNA με 2 house keeping genes

Εικόνα 21. Έκφραση της kisspeptin

Εικόνα 22. Έκφραση της kisspeptin

Εικόνα 23. Έκφραση της kisspeptin

Εικόνα 24. Έκφραση της kisspeptin

Εικόνα 25. Έκφραση του GPR54

Εικόνα 26. Έκφραση του GPR54

Εικόνα 27. Έκφραση του GPR54

Εικόνα 28. Έκφραση του GPR54

Εικόνα 29. Έκφραση της SSTR1

Εικόνα 30. Έκφραση της SSTR1

Εικόνα 31. Έκφραση της SSTR1

Εικόνα 32. Έκφραση της SSTR1

Εικόνα 33. Έκφραση του SSTR2

Εικόνα 34. Έκφραση του SSTR2

Εικόνα 35. Έκφραση του SSTR2

Εικόνα 35. Έκφραση του SSTR2

Εικόνα 36. Έκφραση του SSTR3

Εικόνα 37. Έκφραση του SSTR3

Εικόνα 38. Έκφραση του SSTR3

Εικόνα 39. Έκφραση του SSTR3

Εικόνα 40. Έκφραση του SSTR4

Εικόνα 41. Έκφραση του SSTR4

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΩΝ, ΠΙΝΑΚΩΝ, ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 42. Έκφραση του SSTR4

Εικόνα 43. Έκφραση του SSTR4

Εικόνα 44. Έκφραση του SSTR5

Εικόνα 45. Έκφραση του SSTR5

Εικόνα 46. Έκφραση του SSTR5

Πίνακας 1 TNM σταδιοποίηση καρκίνου ουροδόχου κύστης

Πίνακας 2. Κλινικο/παθολογικά χαρακτηριστικά των υπό μελέτ

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

5-ALA	5-αμινολεβουλινικού οξέος (5-ALA)
BCG	Bacillus Calmette Guerin
bFGF	παράγοντα ανάπτυξης βασικών ινοδοβλαστών (basic fibroblast growth factor)
BTA	bladder tumor antigen
EGFR	ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (endothelial growth factor receptor)
ERE	στοιχείο οιστρογονικής απάντησης (estrogen response element ERE)
FGFR3	παράγοντα ανάπτυξης των ινωδοβλαστών
GnRH	εκλυτικής ορμόνης των γοναδοτροπινών
GST1	τρανσφεράση γλουταθειόνης
IP3	τριφωσφορική ινοσιτόλη 3 (IP3)
IRS 1	υπόστρωμα του υποδοχέα της ινσουλίνης 1
mTOR	mammalian target of rapamycin
MVAC	μεθοτρεξάτη, βινμπλαστίνη, δοξορουβικίνη και πλατίνα
NBCCG	National Bladder Cancer Collaborative Group
NETs	νευροενδοκρινείς καρκίνους (NETs)
NMP	πρωτεΐνες πυρηνικής θεμέλιας ουσίας (Nuclear Matrix Proteins)
MPAKS	πρωτεϊνικές κινάσες ενεργοποιούμενες από μιτογόνα
PDGF	αυξητικούς παράγοντες προερχόμενους από τα αιμοπετάλια (platelets derived growth factor)
PI3K	κινάσης φωσφατιδυλinoσιτόλης 3
PLP	φωσφολιπάση C (PLP)
PRRT	peptide receptor radionuclide therapy
PSA	προστατικό αντιγόνο (PSA)
PTPases	τυροσινική φωσφατάση (PTPases)
ΥΥΓ	υποθάλαμο-υπόφυσης-γονάδων
Rb	ρετινοβλάστωμα
RT-PCR	αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης-αντίστροφης τρανσκριπτάσης
ΠΟΥ	Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ

1. 1 ΕΠΙΔΗΜΟΛΟΓΙΑ

Ο καρκίνος της ουροδόχου κύστης είναι ο 4^{ος} πιο συχνός καρκίνος στους άνδρες μετά τον καρκίνο του προστάτη, του πνεύμονα και του παχέος εντέρου και αποτελεί το 6.6% όλων των καρκίνων (Jemal, Murray et al. 2005). Στις γυναίκες, είναι ο 9^{ος} πιο συχνός καρκίνος αποτελώντας το 2.4% όλων των περιπτώσεων καρκίνου. Στους άνδρες στην Αμερική, ο καρκίνος της ουροδόχου κύστης αποτελεί την 9^η πιο συχνή αιτία θανάτου από καρκίνο (Jemal, Murray et al. 2005). Στον καρκίνο της ουροδόχου κύστης οφείλεται το 3% όλων των θανάτων από καρκίνο στους άνδρες και το 1.5% στις γυναίκες. Υπολογίζεται ότι το 2005, 13.180 άτομα απεβίωσαν λόγω αυτού του καρκίνου (8970 άνδρες και 4210 γυναίκες) (Jemal, Murray et al. 2005) .

Επιπολασμός ορίζεται ως ο συνολικός αριθμός ασθενών με καρκίνο ανά 100000 άτομα ανά έτος. Επειδή ο καρκίνος της ουροδόχου κύστης χαρακτηρίζεται από αυξημένη συχνότητα υποτροπών και όχι ιδιαίτερα υψηλή θνητότητα, αποτελεί το δεύτερο σε επιπολασμό νεόπλασμα στους μεσήλικες και στους ηλικιωμένους άνδρες (Feldman, Kessler et al. 1986) .

Γενικότερα, το νεόπλασμα αυτό είναι 3 φορές πιο συχνό στους άνδρες απ' ότι στις γυναίκες (Jemal, Murray et al. 2005). Στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής, ο συνολικός αριθμός των καρκίνων της ουροδόχου κύστης που διαγνώσθηκαν μεταξύ του 1985 και του 2005 παρουσίασε αύξηση πάνω από 50%, με τον αριθμό των ανδρών να αυξάνεται κατά 25% γρηγορότερα από αυτό των γυναικών (Jemal, Murray et al. 2005).

Τα αίτια της αλματώδους αυτής αύξησης παραμένουν ακόμα άγνωστα. Είναι σίγουρο πάντως ότι η αύξηση αυτή δεν οφείλεται στην εξέλιξη των διαγνωστικών μεθόδων που ενδεχομένως θα οδηγούσε στην διάγνωση

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ

λανθάνων καρκίνων οι οποίοι στο παρελθόν θα διαφεύγανε της διάγνωσης. Το συμπέρασμα αυτό προκύπτει από τον συνδυασμό δύο παρατηρήσεων: 1) η τυχαία ανεύρεση καρκίνου της ουροδόχου κύστης σε νεκροτομικό υλικό είναι εξαιρετικά σπάνια (Kishi, Hirota et al. 1981) και 2) τα μέσα που χρησιμοποιούνται για την διάγνωση του καρκίνου της ουροδόχου κύστης δηλαδή η κυστεοσκόπηση και η λήψη βιοψιών παραμένουν τα ίδια εδώ και 7 δεκαετίες.

Είναι πάντως αξιοπρόσεκτο το γεγονός ότι η μεγαλύτερη αύξηση της συχνότητας εμφάνισης καρκίνου της ουροδόχου κύστης παρατηρείται στον ανδρικό πληθυσμό. Λαμβάνοντας υπ' όψιν το μεγαλύτερο προσδόκιμο επιβίωσης καθώς και την αλλαγή τρόπου ζωής των γυναικών με την επακόλουθη αυξημένη έκθεση σε περιβαλλοντολογικά και επαγγελματικά καρκινογόνα, θα αναμέναμε μεγαλύτερη αύξηση εμφάνιση της νόσου στις γυναίκες ανάλογα με την περίπτωση του καρκίνου του πνεύμονα. Είναι πιθανόν ότι ορμονικοί (Horn, Tucker et al. 1995) , γενετικοί (Risch, Wallace et al. 1995), ανατομικοί (Romanenko, Morimura et al. 2002) ή άλλοι παράγοντες να συμβάλλουν στο παράδοξο αυτό φαινόμενο.

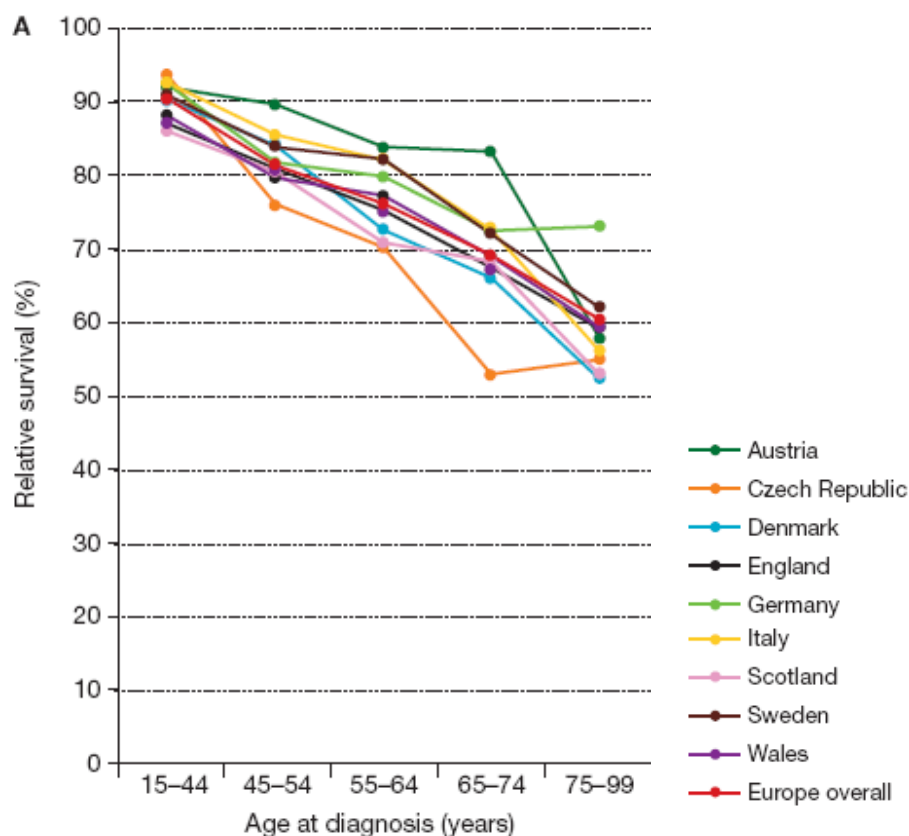
Πρέπει όμως να τονιστεί ότι η μεγαλύτερη συχνότητα καρκίνου της ουροδόχου κύστης στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες δεν αφορά όλους τους ιστολογικούς τύπου καρκίνου αλλά κυρίως τον καρκίνο μεταβατικού επιθηλίου. Σε 11 σειρές που περιλάμβαναν 247 ασθενείς, η σχέση ανδρών γυναικών για τα νεοπλασμάτα μεταβατικού επιθηλίου άγγιζε το 27:1 ενώ η σχέση αυτή ήταν μόνο 4:1 στα αδενοκαρκινώματα της ουροδόχου κύστης (Peterson 1992). Πιθανόν η διαφορά αυτή να σχετίζεται με την αυξημένη συχνότητα φλεγμονωδών καταστάσεων στο γυναικείο φύλο που έχουν συσχετισθεί με τα αδενοκαρκινώματα της ουροδόχου κύστης.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, μεταξύ των δεκαετιών '80 και '90 παρουσιάστηκε μια σημαντική αύξηση του συνολικού αριθμού των πασχόντων από καρκίνο της ουροδόχου κύστης. Από την άλλη η θνητότητα της νόσου στην ίδια περίοδο παρουσίασε μια σημαντική μείωση κατά 33% περίπου. Τα αίτια της σημαντική αυτής μείωσης δεν είναι ακόμα εξακριβωμένα αλλά υπολογίζεται ότι ίσως οφείλονται σε αλλαγές στην βιολογία της νόσου, σε μεταβολές στους παράγοντες κινδύνου, σε βελτιωμένη αντιμετώπιση και στην πιο πρώιμη διάγνωση. Το παράδοξο βέβαια είναι ότι η μείωση της θνητότητας αφορά μόνο τον ανδρικό πληθυσμό ενώ στις γυναίκες παρατηρείται αντιθέτως μια ελαφρά αύξηση της διορθωμένης ως προς την ηλικία θνητότητα της τάξεως του 0.4% ανα έτος.

Η σχετική επιβίωση συγκρίνει την παρατηρούμενη επιβίωση σε ένα συγκεκριμένο χρονικό διάστημα με την αναμενόμενη επιβίωση. Στο διάγραμμα (1) παρουσιάζεται η σχετική επιβίωση για τον καρκίνο της ουροδόχου κύστης σε 9 Ευρωπαϊκές χώρες ως προς την ηλικία κατά την διάγνωση (Scelo and Brennan 2007). Το διάγραμμα βασίζεται σε δεδομένα από την 3^η έκδοση της μελέτης Eurocare και περιλαμβάνει 104000 περιπτώσεις καρκίνου ουροδόχου κύστης που διαγνώσθηκαν στην Ευρώπη μεταξύ 1990-1994 (Roazzi, Capocaccia et al. 2003). Γενικώς, η 5ετής σχετική επιβίωση μετά από διάγνωση καρκίνου ουροδόχου κύστης ήταν 72% για τους άνδρες και 67% για τις γυναίκες. Καλύτερη πρόγνωση παρουσιάζουν οι ασθενείς στους οποίους η διάγνωση τίθεται σε νεότερη ηλικία. Η 5-ετής επιβίωση είναι 90% στις ηλικίες 15-44 και 61% στις ηλικίες άνω των 75 ετών. Παρατηρείται επίσης και γεωγραφική διαφοροποίηση στην πρόγνωση με υψηλότερα ποσοστά επιβίωσης στην Γερμανία και στην Αυστρία και μικρότερα στην Τσεχία και στην Ουαλία.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ



Διάγραμμα (1) . 5ετής σχετική επιβίωση καρκίνου της ουροδόχου κύστης βασισμένη σε 104000 περιπτώσεις καρκίνου που διαγνώσθηκαν στην Ευρώπη μεταξύ 1990-1994 (Scelo and Brennan 2007)

Η μέση ηλικία εμφάνισης της νόσου είναι 69 έτη για τους άνδρες και 71 έτη για τις γυναίκες (Lynch and Cohen 1995). Είναι λοιπόν μια κακοήθεια που παρουσιάζεται κυρίως στους ηλικιωμένους αν και μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε ηλικία, ακόμα και σε παιδιά. Η επίπτωση του καρκίνου αυξάνεται σε συνάρτηση με την ηλικία, από 142/100000 στους άνδρες και 33/100000 στις γυναίκες στις ηλικίες 65-69 έτη σε 296/100000 στους άνδρες και 74/100000 στις γυναίκες στις ηλικίες 85 και άνω (Lynch and Cohen 1995). Ομοίως, η θνητότητα είναι μεγαλύτερη στις μεγαλύτερες ηλικίες. Χαρακτηριστικά ο λόγος μεταξύ θνητότητας και επίπτωσης στους άνδρες είναι 14% στην ηλικία των 69 ετών και αυξάνεται στο 30% στην ηλικία των 80 ετών. Για ακόμη μια φορά τα αίτια αυτής της διαφοράς δεν είναι ξεκάθαρα.

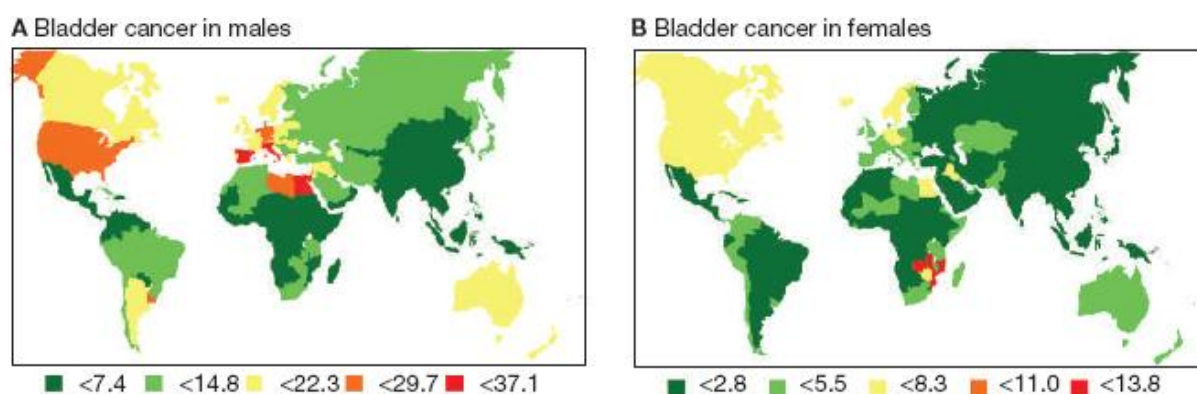
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ

Παράγοντες που πιθανόν να σχετίζονται είναι μια πιο επιθετική μορφή καρκίνου στους ηλικιωμένους, το πιο προχωρημένο στάδιο κατά την διάγνωση, βιολογικοί παράγοντες που επιφέρουν σαν αποτέλεσμα την μειωμένη άμυνα του οργανισμού και η λιγότερο επιθετική αντιμετώπιση της νόσου στα ηλικιωμένα άτομα. Στους νεώτερους άνδρες ηλικίας μεταξύ 30 και 40 ετών έχει διαπιστωθεί ότι το νεόπλασμα παρουσιάζει καλύτερη διαφοροποίηση και λιγότερο επιθετική συμπεριφορά (Linn, Sesterhenn et al. 1998).

Ένα άλλο αξιοσημείωτο χαρακτηριστικό αυτού του νεοπλασματος αποτελεί η γεωγραφική διαφοροποίηση στην επίπτωση της νόσου. Τα μεγαλύτερα ποσοστά αναδεικνύονται στις Ηνωμένες Πολιτείες στην Ιαπωνία και στην Φιλανδία (Morrison and Cole 1976). Πιθανότα η διαφορά αυτή να οφείλεται τόσο σε περιβαλλοντικούς όσο και σε γενετικούς παράγοντες. Η διαφορά όμως μπορεί και να οφείλεται στον τρόπο αναφοράς και καταγραφής των περιστατικών. Για παράδειγμα στο Ηνωμένο Βασίλειο σε αντίθεση με τις Ηνωμένες Πολιτείες, τα *in situ* και επιφανειακά καρκινώματα δεν αναφέρονται στις επίσημες στατιστικές (Crow and Ritchie 2003). Η εικόνα (1) αναδεικνύει τις γεωγραφικές διαφοροποιήσεις στην επίπτωση του καρκίνου της ουροδόχου κύστης σταθμισμένο ως προς την ηλικία (Ferlay, Bray et al. 2004). Στους άνδρες, υψηλότερη επίπτωση παρουσιάζεται στην Αίγυπτο (37.1 περιπτώσεις/100000 κατοίκους), στην Ισπανία (33/100000), στην Ολλανδία (32.6/100000) και στην Ιταλία (29.8/100000). Ενδιάμεσα ποσοστά παρουσιάζουν η Γερμανία, το Ισραήλ, οι ΗΠΑ, η Κύπρος, η Ελβετία, η Ουρουγουάη και η Λιβύη ενώ χαμηλότερα ποσοστά παρουσιάζονται στην Αφρική, στην Ασία, και στην κεντρική Αμερική. Στις γυναίκες, υψηλότερη επίπτωση παρουσιάζεται στην Ζαμπία (13.8/100000), στην Μοζαμβίκη (13/100000) ενδιάμεσα στο Λουξεμβούργο (7.4/100000), στην Αίγυπτο (7/100000) και στην Γερμανία (6.9/100000) ενώ τα χαμηλότερα ποσοστά

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ

παρουσιάζονται στην Αφρική, στην Κεντρική και Νότια Αμερική, στην Ασία και στην Ρωσία (Ferlay, Bray et al. 2004).



Εικόνα 1. Γεωγραφικές διαφορές στην ετήσια επίπτωση του καρκίνου της ουροδόχου κύστης ανα 100000 κατοίκους, σταθμισμένο ως προς την ηλικία A) Καρκίνος στους άνδρες και B) καρκίνος στις γυναίκες (14).

Τέλος, αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι το νεόπλασμα της ουροδόχου κύστης σε αντίθεση με σχεδόν όλα τα νεοπλάσματα του ανθρώπου δεν έχει περιγραφεί ποτέ ως τυχαίο εύρημα σε αυτοψία (Kishi, Hirota et al. 1981). Το γεγονός αυτό ουσιαστικά σημαίνει ότι σε όλες τις περιπτώσεις καρκίνου της ουροδόχου κύστης, η διάγνωση θα τεθεί σε όλους τους ασθενείς κάποια δεδομένη στιγμή πριν τον θάνατο. Για τον λόγο αυτό όλες οι προαναφερθείσες διαφορές σχετικά με την επίπτωση, τον επιπολασμό και την θνητότητα του νεοπλάσματος δεν μπορούν να αποδωθούν σε μια πιθανή διαφορά στην διάγνωση της νόσου. Έτσι είναι προφανές ότι το προ-κλινικό στάδιο της νόσου, δηλαδή ο χρόνος μεταξύ της στιγμής όπου το νεόπλασμα είναι αρκετά μεγάλο ώστε να μπορεί να εντοπισθεί κατά την κυστεοσκόπηση και της

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ

στιγμής όπου το νεόπλασμα γίνεται συμπτωματικό, είναι σχετικά μικρός. Το γεγονός αυτό αποκτά ιδιαίτερη βαρύτητα στην συζήτηση σχετικά με τα πιθανά οφέλη και τα μειονεκτήματα των στρατηγικών πρώιμης διάγνωσης της συγκεκριμένης νόσου.

1.2 ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

1.2.1 Γενικά

Παράγοντες που έχουν συσχετισθεί με την ανάπτυξη και την εξέλιξη του καρκίνου της ουροδόχου κύστης περιλαμβάνουν μεταξύ άλλων την έκθεση σε χημικά καρκινογόνα, το κάπνισμα, την κατανάλωση καφέ, την λήψη αναλγητικών, τις λοιμώξεις από βακτήρια, παράσιτα, μύκητες και ιούς, την λιθίαση και την λήψη χημειοθεραπευτικών παραγόντων. Σίγουρα ένα μεγάλο μέρος των καρκίνων της ουροδόχου κύστης σχετίζεται με την έκθεση σε καρκινογόνα που προκαλούν βλάβες στο DNA των κυττάρων στόχων και διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην διαδικασία της καρκινογένεσης. Πιθανόν να απαιτούνται πολλαπλές βλάβες για να προκαλέσουν την κακοήγη εξαλλαγή των κυττάρων.

1.2.2 Γενετικές μεταβολές

Έρευνες έχουν αποδείξει ότι η κακοήθης εξαλλαγή προϋποθέτει την παρουσία γενετικών μεταβολών. Διάφοροι μηχανισμοί δύναται να προκαλέσουν τις μεταβολές αυτές.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ

1.2.2.1 Ενεργοποίηση ογκογονιδίων

Ένας από αυτούς τους μηχανισμούς σχετίζεται με την ενεργοποίηση ογκογονιδίων. Τα ογκογονίδια είναι ακριβώς τα ίδια με τα πρωτο-ογκογονίδια που είναι φυσιολογικά γονίδια του κυττάρου. Αυτό όμως που διαφοροποιεί τα ογκο-γονίδια από τα πρωτο-ογκογονίδια είναι ότι τα πρώτα μετά την ενεργοποίησή τους έχουν την δυνατότητα να μετατρέπουν τα φυσιολογικά κύτταρα σε καρκινικά αφού επιτρέπουν στα φυσιολογικά κύτταρα να ξεφύγουν από τους φυσιολογικούς μηχανισμούς ελέγχου, ανάπτυξης και πολλαπλασιασμού του κυττάρου. Ογκογονίδια που έχουν συσχετισθεί με τον καρκίνο της ουροδόχου κύστης είναι μεταξύ άλλων αυτά που ανήκουν στην οικογένεια γονιδίων RAS που περιλαμβάνει το P21 RAS ογκογονίδιο (Czerniak and Herz 1995) και το οποίο έχει συσχετισθεί με υψηλότερου βαθμού κακοηθείας καρκίνου της ουροδόχου κύστης. Το RAS ογκογονίδιο αποτελεί μια τριφωσφορική γουανοσίνη που επιδρά στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και στην διαφοροποίηση. Σε ορισμένες μελέτες αναφέρεται ότι το 50% των καρκίνων του μεταβατικού επιθηλίου παρουσιάζει RAS μεταλλάξεις, αν και ορισμένοι θεωρούν ότι το αληθινό ποσοστό είναι κατά πολύ μικρότερο (Knowles and Williamson 1993).

1.2.2.2 Αναστολή ογκοκατασταλτικών γονιδίων

Ένας άλλος σημαντικός μηχανισμός στην διαδικασία της καρκινογένεσης της ουροδόχου κύστης αποτελεί η αναστολή γονιδίων, των ογκοκατασταλτικών γονιδίων, που κωδικοποιούν πρωτεΐνες που ρυθμίζουν την κυτταρική ανάπτυξη, την επιδιόρθωση του DNA και την απόπτωση. Απώλεια ή αδρανοποίηση των ογκοκατασταλτικών γονιδίων δύναται να οδηγήσει σε ανεξέλικτη ανάπτυξη ή αδυναμία των κυττάρων που παρουσιάζουν βλάβες στο DNA να οδηγηθούν σε προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο (απόπτωση).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ

Τελικό αποτέλεσμα είναι ο ανεξέλεγκτος πολλαπλασιασμός γενετικά μεταλλαγμένων κυτταρικών κλώνων. Μεταξύ των ογκοκατασταλτικών γονιδίων που έχουν συσχετισθεί με τον καρκίνο της ουροδόχου κύστης είναι και τα TP53 (στο χρωμόσωμα 17p), το γονίδιο του ρετινοβλαστώματος (RB) στο χρωμόσωμα 13q, γονίδια στο χρωμόσωμα 9 κ.α.

1.2.3 Κάπνισμα

Το κάπνισμα είναι ο πιο σημαντικός παράγοντας κινδύνου για τον καρκίνο της ουροδόχου κύστης. Στο κάπνισμα οφείλεται το 50% των περιπτώσεων καρκίνου στους άνδρες και το 35% στις γυναίκες (Zeegers, Tan et al. 2000). Από τα αποτελέσματα μεγάλης μετα-ανάλυσης προκύπτει ότι οι καπνιστές έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης κινδύνου σε σχέση με τους μη-καπνιστές κατά 2.7 φορές (Zeegers, Tan et al. 2000). Διάρκεια καπνίσματος και μέσος όρος τσιγάρων που καταναλώνονται καθημερινά επηρεάζουν την εμφάνιση νεοπλασματος. Χρειάζονται περίπου 1-4 χρόνια διακοπής καπνίσματος για να μειωθεί ο κίνδυνος κατά 30% και 25 χρόνια για να επιτευχθεί μείωση της τάξης του 60% (Brennan, Bogillot et al. 2000). Ασθενείς που καπνίζουν αμιγώς άφιλτρα τσιγάρα έχουν κατά 30-70% μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου από αυτούς που καπνίζουν τσιγάρα με φίλτρο (Wynder, Augustine et al. 1988).

1.2.4 Κατανάλωση αλκοόλ

Υπάρχουν αντικρουόμενες απόψεις σχετικά με τον αν η κατανάλωση αλκοόλ αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου της ουροδόχου κύστης. Από πρόσφατη μετα-ανάλυση προκύπτει ότι μάλλον η κατανάλωση αλκοόλ δεν επιφέρει σημαντική αύξηση του κινδύνου μιας και ο λόγος των πιθανοτήτων

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ

(odds ratio) στους μεν άνδρες ήταν 1.3 και στις γυναίκες ήταν 1 (Zeegers, Volovics et al. 2001).

1.2.5 Κατανάλωση καφέ

Η επίδραση της κατανάλωσης καφέ στον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου της ουροδόχου κύστης παραμένει ασαφής παρά την πληθώρα των επιδημιολογικών μελετών. Τα αποτελέσματα μεγάλης μετα-ανάλυσης αναδεικνύουν λόγο πιθανοτήτων για την κατανάλωση καφέ 1.26 για τους άνδρες, 1.08 για τις γυναίκες και 1.18 και για τα δυο φύλα μαζί (Zeegers, Volovics et al. 2001). Μείζων πρόβλημα στην μελέτη της επίδρασης της κατανάλωσης καφέ ως ανεξάρτητου παράγοντα στην ανάπτυξη καρκίνου της ουροδόχου κύστης είναι ο συχνός συνδυασμός της συνήθειας αυτής με την συνήθεια του καπνίσματος. Σε μια ανάλυση διαφόρων μελετών από την Ευρώπη αποκλειστικά σε μη καπνιστές, οι ερευνητές παρατήρησαν αύξηση κινδύνου μόνο στα άτομα που κατανάλωναν περισσότερα από 10 φλιτζάνια καφέ την ημέρα (Sala, Cordier et al. 2000).

1.2.6 Κατανάλωση τσαι

Παρόμοια ασαφή αποτελέσματα προκύπτουν σχετικά με την επίδραση της κατανάλωσης τσαγιού στην ανάπτυξη καρκίνου της ουροδόχου κύστης. Από μια σχετικά πρόσφατη μετα-ανάλυση προκύπτει ότι η κατανάλωση τσαγιού δεν έχει καμία επίδραση στον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου της ουροδόχου κύστης (Zeegers, Dorant et al. 2001).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ

1.2.7 Συνολική πρόσληψη υγρών

Αντιφατικά αποτελέσματα προκύπτουν και από μελέτες που εξετάζουν την σχέση μεταξύ της συνολικής πρόσληψης υγρών και την ανάπτυξη καρκίνου της ουροδόχου κύστης όπου ενώ σε μερικές από αυτές παρουσιάζεται στατιστικώς σημαντική θετική συσχέτιση (Jensen, Wahrendorf et al. 1986, Kunze, Chang-Claude et al. 1992) σε άλλες η υψηλή πρόσληψη υγρών αναδεικνύεται ως προστατευτικός παράγοντας (Wilkens, Kadir et al. 1996, Michaud, Spiegelman et al. 1999). Τέλος, σε άλλες μελέτες η κατανάλωση υγρών δεν παρουσιάζεται να έχει σχέση με την πιθανότητα ανάπτυξης καρκίνου (Slattery, West et al. 1988).

1.2.8 Τεχνικές γλυκαντικές ουσίες

Οι περισσότερες επιδημιολογικές μελέτες απέτυχαν να αναδείξουν οποιαδήποτε συσχέτιση μεταξύ της σακχαρίνης ή άλλων γλυκαντικών ουσιών και της ανάπτυξης καρκίνου της ουροδόχου κύστης (Morgan and Jain 1974, Najem, Louri et al. 1982)

1.2.9 Δίαιτα

Από τις περισσότερες παρατηρητικές μελέτες προκύπτει ότι η κατανάλωση φρούτων και λαχανικών έχει μια προστατευτική δράση στην ανάπτυξη του καρκίνου της ουροδόχου κύστης (La Vecchia and Negri 1996). Ενδεχομένως η αυξημένη κατανάλωση λίπους και όχι κρέατος σχετίζεται με μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου της ουροδόχου κύστης (Steinmaus, Nunez et al. 2000). Οι ετεροκυκλικές αμίνες που είναι καρκινογόνα που προκύπτουν από

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ

το ψήσιμο του κρέατος και των ψαριών σε υψηλές θερμοκρασίες δεν φαίνεται να σχετίζονται με τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου της ουροδόχου κύστης (Augustsson, Skog et al. 1999). Με βάση τα αποτελέσματα της προοπτικής μελέτης Health Professional Follow-up study στις ΗΠΑ, δεν φαίνεται ότι η κατανάλωση καλίου, νατρίου, ασβεστίου, μαγνησίου, φωσφόρου καθώς και βιταμινών B1, B2, B6, B12 και φολικού οξέως μπορεί να έχει επίδραση στο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου της ουροδόχου κύστης (Michaud, Spiegelman et al. 2000).

1.2.10 Φυσική δραστηριότητα

Η επίδραση της φυσικής δραστηριότητας στον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου της ουροδόχου κύστης διερευνήθηκε σε μια μελέτη κοόρτης (cohort study) που περιλάμβανε 37.459 γυναίκες που παρακολουθήθηκαν για 13 χρόνια στις ΗΠΑ (Tripathi, Folsom et al. 2002). Παρατηρήθηκε ότι γυναίκες που ανέφεραν συστηματική φυσική δραστηριότητα παρουσίασαν μικρότερο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου της ουροδόχου κύστης σε σχέση με γυναίκες που ακολουθούσαν καθιστική ζωή. Από την άλλη, σε μια άλλη προοπτική μελέτη κοόρτης που περιλάμβανε 7.588 άνδρες παρατηρήθηκε αύξηση του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου σε άνδρες που ανέφεραν έντονη φυσική δραστηριότητα σε σχέση με άνδρες που ανέφεραν μέτρια ή και καθόλου φυσική δραστηριότητα (Wannamethee, Shaper et al. 2001).

1.2.11 Φάρμακα

Η αυξημένη χρήση των αναλγητικών που περιέχουν φαινακετίνη, η οποία έχει ενοχοποιηθεί για την αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνων νεφρικής

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ

πυέλου, φαίνεται να σχετίζεται και με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου της ουροδόχου κύστης (Piper, Tonascia et al. 1985). Από την άλλη, η ακεταμινοφαίνη, ο πιο σημαντικός μεταβολίτης της φαινακετίνης δεν φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου της ουροδόχου κύστης (Derby and Jick 1996). Όσο αφορά την χρήση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών, με εξαίρεση τα παράγωγα της πυραζολόνης, η κατανάλωση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαίνεται να δρούν προστατευτικά στον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου της ουροδόχου κύστης (Castelao, Yuan et al. 2000). Βέβαια, τα αποτελέσματα αυτά αντικρούονται από άλλες μελέτες που αναφέρουν αντίθετα αποτελέσματα (Pommer, Bronder et al. 1999) (Kaye, Myers et al. 2001). Ομοίως, συγκρουόμενα συμπεράσματα προκύπτουν και σχετικά με την χρήση ενός βαρβιτουρικού, της φαινοβαρβιτάλης (Phenobarbital) που ενώ σε μερικές μελέτες παρουσιάζεται να μειώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου της ουροδόχου κύστης (Habel, Bull et al. 1998) σε άλλες μελέτες αναφέρεται ότι η αυξημένη χρήση του αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου (Castelao, Gago-Dominguez et al. 2003). Τέλος, η κυκλοφωσφαμίδη, που πλέον περιλαμβάνεται στις καρκινογόνες ουσίες, έχει ενοχοποιηθεί και για την ανάπτυξη καρκίνου της ουροδόχου κύστης (Travis, Curtis et al. 1995).

1.2.12 Επαγγελματική έκθεση

Η επαγγελματική έκθεση σε χημικά καρκινογόνα είναι ένας αναγνωρισμένος παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη καρκίνου της ουροδόχου κύστης. Για παράδειγμα η έκθεση σε αρωματικές αμίνες, που χρησιμοποιούνται στην βιομηχανία χημικών και ελαστικών σχετίζεται τόσο με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου όσο και θανάτου από την νόσο (Pira, Piolatto et al. 2010). Αυξημένο επίσης κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου παρουσιάζουν οι εργάτες που ασχολούνται με βαφές όπως οι εργαζόμενοι σε υφαντουργικές βιομηχανίες, οι

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ

ζωγράφοι, οι κομμωτές κ.α (Golka, Wiese et al. 2004). Ουσίες που επίσης έχουν συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου της ουροδόχου κύστης είναι οι πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες που χρησιμοποιούνται στην παραγωγή αλουμινίου και στην βιομηχανία του άνθρακα (Boffetta, Jourenkova et al. 1997) ενώ μεγαλύτερο κίνδυνο φαίνεται να παρουσιάζουν οι εργάτες που έρχονται σε επαφή με καυσαέρια πετρελαιομηχανών όπως οι οδηγοί. Σε μια μετα-ανάλυση ο σχετικός κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου στους οδηγούς φορτηγών ήταν 1.17 και στους οδηγούς λεωφορείων ήταν 1.33 (Boffetta, Jourenkova et al. 1997). Τα ποσοστά καρκίνου της ουροδόχου κύστης που οφείλονται σε επαγγέλματα υψηλού κινδύνου στην Ευρώπη είναι περίπου 5-10% (Mannetje, Kogevinas et al. 1999) .

1.2.13 Περιβαντολογική έκθεση

1.2.13.1 Μόλυνση στο πόσιμο νερό

Μελέτες έχουν σχετίσει την χλωρίωση (Cantor, Hoover et al. 1987) καθώς και την υψηλή περιεκτικότητα σε αρσενικό (Smith, Goycolea et al. 1998) του πόσιμου νερού με τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου της ουροδόχου κύστης.

1.2.13.2 Ακτινοβολία

Αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου της ουροδόχου κύστης επίσης παρουσιάζουν οι ασθενείς που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία στην πύελο για παθήσεις όπως καρκίνος ωοθηκών, τραχήλου και προστάτη (Boice, Engholm et al. 1988).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ

1.2.13.3 Παθητικό κάπνισμα

Έως σήμερα δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι το παθητικό κάπνισμα αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου της ουροδόχου κύστης (Sandler, Everson et al. 1985).

1.2.14 Άλλες παθήσεις και ενδογενείς παράγοντες

1.2.14.1 Λοιμώξεις ουροποιητικού

Χρόνια λοίμωξη του ουροποιητικού από το *Schistosoma Haematobium* σχετίζεται με τον καρκίνο της ουροδόχου κύστης (Yosry 2006). Το συμπέρασμα αυτό προκύπτει από μελέτες στην Αφρική, όπου έχουν δείξει υψηλότερη συχνότητα καρκίνου πλακώδους επιθηλίου σε περιοχές με υψηλό επιπολασμό λοίμωξης από το *Schistosoma Haematobium*. Δεν υπάρχουν ακόμα πειστικές αποδείξεις που να συνδέουν άλλες λοιμώξεις του ουροποιητικού με τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου της ουροδόχου κύστης (Kantor, Hartge et al. 1984).

1.2.14.2 Λιθίαση ουροποιητικού

Η επίδραση της λιθίασης του ουροποιητικού στον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου της ουροδόχου κύστης παραμένει ακόμα αμφιλεγόμενη. Ενώ σε ορισμένες μελέτες η λιθίαση αποτελεί παράγοντα κινδύνου, σε άλλες δεν βρέθηκε καμία συσχέτιση μεταξύ τους (Kantor, Hartge et al. 1984) (Kjaer, Knudsen et al. 1989) (La Vecchia, Negri et al. 1991).

1.2.14.3 Ορμονικοί παράγοντες

Η επίδραση ορμονικών παραγόντων στην εμφάνιση καρκίνου της ουροδόχου κύστης έχει μελετηθεί στην προσπάθεια να δοθεί μια εξήγηση για την αυξημένη συχνότητα αυτού του καρκίνου στους άνδρες σε σχέση με τις

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ

γυναίκες (Hartge, Harvey et al. 1990). Παρά ταύτα, πρόσφατη μελέτη απέτυχε να αναδείξει οποιαδήποτε συσχέτιση μεταξύ ορμονικών ή άλλων αναπαραγωγικών παραγόντων με τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου της ουροδόχου κύστης (Pelucchi, La Vecchia et al. 2002).

1.2.14.4 Κληρονομικότητα

Αν και έχουν περιγραφεί περιπτώσεις οικογενούς εμφάνισης καρκίνου της ουροδόχου κύστης (McCullough, Lamma et al. 1975), αποτελέσματα μελετών περίπτωσης-ελέγχου δεν αποδεικνύουν κληρονομικότητα της νόσου (Kantor, Hartge et al. 1985). Σε μια μελέτη περίπτωσης-ελέγχου ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου της ουροδόχου κύστης ήταν 1.8 για την ομάδα που είχαν συγγενείς με θετικό ιστορικό καρκίνου της ουροδόχου κύστης, του ουρητήρα ή της νεφρικής πυέλου σε σχέση με ασθενείς που δεν είχαν τέτοιο ιστορικό (Aben, Witjes et al. 2002). Σε μελέτη κοόρτης που περιλάμβανε δίδυμα από την Σουηδία, Φινλανδία και Δανία, υπολογίστηκε ότι το 31% του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου της ουροδόχου κύστης δύναται να αποδοθεί σε κληρονομικούς παράγοντες, αν και η συσχέτιση αυτή δεν ήταν στατιστικώς σημαντική (Lichtenstein, Holm et al. 2000). Φαίνεται λοιπόν ότι αν και δεν είμαστε σε θέση να μιλάμε για κληρονομικότητα της νόσου, ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου της ουροδόχου κύστης είναι αυξημένος σε ασθενείς με θετικό οικογενειακό ιστορικό του νεοπλασματος αυτού.

1.2.16.5 Γενετική προδιάθεση

Γενετικός πολυμορφισμός σε γονίδια που κωδικοποιούν ένζυμα που εμπλέκονται στον μεταβολισμό ουροθηλιακών καρκινογόνων, όπως οι αρωματικές αμίνες, δύναται να συμβάλλουν στην ευπάθεια για καρκίνο της ουροδόχου κύστης. Οι ακετυλοτρανσφεράσες εμπλέκονται στον μεταβολισμό των αρωματικών αμίνων. Η απώλεια δυο λειτουργικών αλληλόμορφων γονιδίων οδηγεί σε βραδύ ακετυλιωτικό φαινότυπο που χαρακτηρίζεται από

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ

αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου της ουροδόχου κύστης (Garcia-Closas, Malats et al. 2005).

Η τρανσφεράση γλουταθειόνης 1 (GST1) είναι μια μεγάλη οικογένεια ενζύμων που εμπλέκονται στην αποτοξίνωση καρκινογόνων και φλεγμονωδών οξειδωτικών μέσων. Η απώλεια της GST1 είναι ένας συχνός πολυμορφισμός στους ανθρώπους που οδηγεί στην απώλεια της ενζυματικής δραστηριότητας και είναι συνδεδεμένος με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου της ουροδόχου κύστης (Garcia-Closas, Malats et al. 2005).

1.3 ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΑΤΟΜΙΑ

Το 98% των όγκων της ουροδόχου κύστης είναι επιθηλιακής προέλευσης και η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας συνιστά την ταξινόμησή τους σε 4 βασικούς ιστολογικούς τύπους: α) καρκίνωμα μεταβατικού επιθηλίου, β) καρκίνωμα πλακώδους επιθηλίου, γ) αδenoκαρκίνωμα και δ) αδιαφοροποίητο καρκίνωμα. Σε αυτές θα πρέπει να προστεθούν και οι μεικτές μορφές καθώς επίσης και μια σειρά σπάνιων όγκων επιθηλιακής και μη προέλευσης.

1.3.1 Φυσιολογικό ουροθήλιο

Ο βλεννογόννος της ουροδόχου κύστης παρουσιάζει 3 στρώματα: α) το επιφανειακό στρώμα ή αλλιώς στρώμα των κυττάρων *δίκην ομπρέλας* το οποίο έρχεται σε επαφή με τα ούρα, β) το ενδιάμεσο και γ) το βασικό στρώμα στο οποίο βρίσκονται τα βασικά κύτταρα τα οποία έρχονται σε επαφή με την βασική μεμβράνη και έχουν μεγάλη ικανότητα πολλαπλασιασμού. Τα επιφανειακά κύτταρα έχουν μια χαρακτηριστική επιφανειακή μεμβράνη που ονομάστηκε από τον Koss ασύμμετρη ουροθηλιακή μεμβράνη (Koss 1979) και που αποτελείται από ειδικές πρωτεΐνες που ονομάζονται «ουροπλακίνες» (urolakins) (Moll, Wu et al. 1995).

Κάτω από την βασική μεμβράνη και μεταξύ του βλεννογόνου και του μυϊκού χιτώνα βρίσκεται το χόριο (lamina propria). Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι στο χόριο ανευρίσκονται και λείες μυϊκές ίνες που σχηματίζουν την υποβλεννογόνια μυϊκά στιβάδα της οποίας η έκταση ποικίλλει από άτομο σε άτομο. Οι ίνες αυτές είναι εύκολο να αναγνωριστούν από τον υποκείμενο μυϊκό

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ

χιτώννα στα ανατομικά παρασκευάσματα ριζικής κυστεκτομής λόγο της έκτασης και του μεγέθους των μυϊκών ινών καθώς και από την παρουσία αγγείων με παχιά τοιχώματα τα οποία δεν ανευρίσκονται μεταξύ των μυϊκών ινών του χορίου. Όμως οι ίνες αυτές μπορεί να αλλοιωθούν από ένα διηθητικό νεόπλασμα ή από την βιοψία και να είναι δύσκολο να διαχωριστούν από τις ίνες της μυϊκής στοιβάδας κατά την εξέταση βιοπτικού υλικού κατά την ανατομοπαθολογική εξέταση. Στο χόριο επίσης είναι δυνατόν να συναντήσουμε λίπος και συνδετικό ιστό (Bochner, Nichols et al. 1995).

Κάτω από το χόριο συναντάμε τον μυϊκό (αληθή) χιτώννα δηλαδή τον εξωστήρα, ο οποίος αποτελείται από ένα σύμπλεγμα λείων μυϊκών ινών. Οι ίνες αυτές στον κυστικό αυχένα δύναται να διαχωριστούν σε 3 στοιβάδες: την έξω επιμήκη, την μέση κυκλωτερή και την έσω επιμήκη. Στο υπόλοιπο τμήμα της ουροδόχου κύστης η διάκριση των 3 στοιβάδων είναι δυσχερής. Επίσης, στον μυϊκό χιτώννα ανευρίσκονται λεμφαγγεία, συνδετικός ιστός, νεύρα και αγγεία. Ο μυϊκός χιτώννας παρουσιάζει διαφορετικό πάχος από τμήμα σε τμήμα της ουροδόχου κύστης. Αυτό είναι σημαντικό γιατί η σωστή σταδιοποίηση του καρκίνου της ουροδόχου κύστης απαιτεί την αναγνώριση του στρώματος αυτού. Έτσι, απαιτείται ακριβής προσανατολισμός των ιστολογικών τομών για τον καθορισμό της διήθησης του νεοπλασματος.

1.3.2 Ουροθηλιακός καρκίνος

Όπως αναφέραμε προηγουμένως, η πιο συχνή μορφή καρκίνου στην ουροδόχο κύστη είναι αυτή του μεταβατικού επιθηλίου ή ουροθηλιακό καρκίνωμα που αποτελεί το 90% των επιθηλιακών καρκίνων. Η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (ΠΟΥ) ταξινομεί τα ουροθηλιακά καρκινώματα σε 4 κατηγορίες ανάλογα με το πρότυπο ανάπτυξης

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ

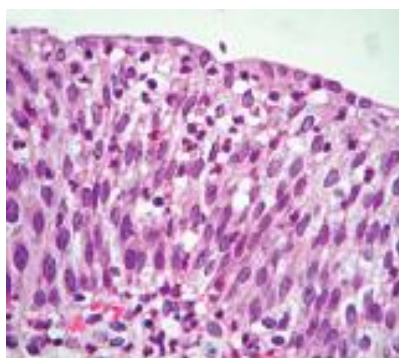
1.3.3 Επίπεδη ουροθηλιακή βλάβη χωρίς ατυπία

1.3.3.1 Επίπεδη υπερπλασία ουροθηλίου

Το πάχος του φυσιολογικού ουροθηλίου εξαρτάται από το βαθμό διάτασης της ουροδόχου κύστης (2-4 στρώματα όταν η ουροδόχος κύστη είναι διατεταμένη και 5-7 στρώματα σε συστολή). Η επίπεδη ουροθηλιακή υπερπλασία χαρακτηρίζεται από σημαντική πάχυνση του ουροθηλίου (> 7 στρώματα) χωρίς όμως συνοδό κυτταρολογική ατυπία (Lopez-Beltran, Cheng et al. 2002). Το χαρακτηριστικό της βλάβης αυτής είναι ότι δεν υπάρχει αλλαγή στην αρχιτεκτονική των στρωμάτων του ουροθηλίου αλλά ούτε και απώλεια του προσανατολισμού των κυττάρων. Οι βλάβες αυτές είναι δυνατό να υπάρχουν δίπλα σε χαμηλού βαθμού θηλώδη ουροθηλιακά καρκινώματα αλλά δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι από μόνες τους οι βλάβες αυτές έχουν κακοήγη δυναμικό (Lopez-Beltran, Cheng et al. 2002).

1.3.4 Επίπεδη ουροθηλιακή βλάβη με ατυπία

1.3.4.1 Αντιδραστική ατυπία



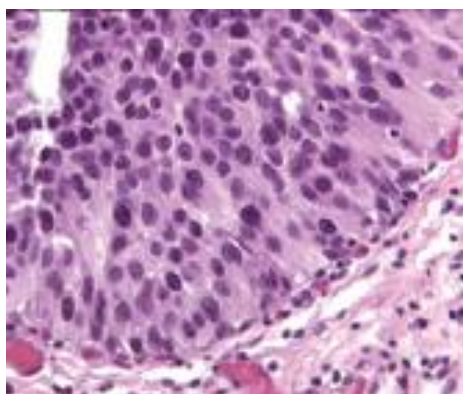
Εικόνα 2. Αντιδραστική ατυπία

Η αντιδραστική ατυπία χαρακτηρίζεται από ανωμαλίες του πυρήνα που παρουσιάζονται σε οξείες ή χρόνιες φλεγμονές του ουροθηλίου. Τόσο ο

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ

αριθμός των κυτταρικών στρωμάτων όσο και ο προσανατολισμός των κυττάρων διατηρούνται. Οι βλάβες αυτές δεν πρέπει να θεωρούνται υπερπλαστικές εφόσον απουσιάζουν στοιχεία όπως πυρηνική υπερχρωμία, πλειομορφισμός και μεταβολές της διαμόρφωσης της χρωματίνης (Lopez-Beltran, Cheng et al. 2002). Συχνά στους ασθενείς αυτούς συνυπάρχει ιστορικό ενδοσκοπικών χειρισμών ή λιθίασης (Nagy, Frable et al. 1982). Πολλές φορές χρησιμοποιείται και ο όρος ατυπία αγνώστου σημασίας για να περιγράψει βλάβες στις οποίες ο βαθμός ατυπίας ξεπερνάει κατά πολύ την έκταση της φλεγμονής με αποτέλεσμα να είναι δύσκολο να αποκλειστεί η δυσπλασία. Οι ασθενείς αυτοί πρέπει να παρακολουθούνται στενά και να επανεξετάζονται μετά την φλεγμονή.

1.3.4.2 Ουροθηλιακή δυσπλασία (χαμηλού βαθμού ενδοουροθηλιακή νεοπλασία)



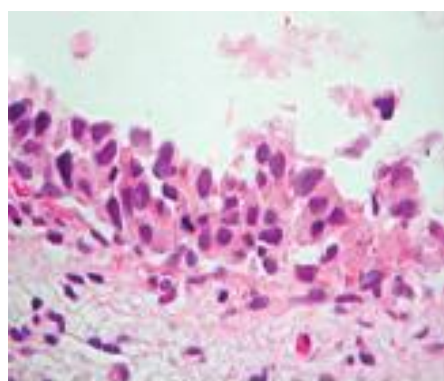
Εικόνα 3. Ουροθηλιακή δυσπλασία (χαμηλού βαθμού ενδοουροθηλιακή νεοπλασία)

Στην ουροθηλιακή δυσπλασία ο αριθμός των κυτταρικών στρωμάτων είναι συνήθως φυσιολογικός αλλά οι πυρήνες είναι μεγάλοι και στρογγυλοί και τα κύτταρα εμφανίζουν απώλεια του προσανατολισμού τους (Murphy and

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ

Soloway 1982). Ο διαχωρισμός μεταξύ της βλάβης αυτής και του καρκίνου *in situ* ουσιαστικά βασίζεται στο βαθμό της πυρηνικής ατυπίας. Σημαντικού βαθμού πυρηνική ατυπία ουσιαστικά οδηγεί στην διάγνωση του καρκινώματος *in situ*. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων, σε ανοσοϊστοχημεία, υπάρχει ανωμαλία στην έκφραση των CK20, Ki-67 και p53. Το γεγονός αυτό βοηθάει στην διαφοροδιάγνωση μεταξύ αντιδραστικής ατυπίας και της δυσπλασίας αλλά δεν βοηθάει στη διαφοροδιάγνωση μεταξύ δυσπλασίας και καρκίνου *in situ* μιας που οι μεταβολές αυτές υπάρχουν και σε αυτήν την βλάβη (Kunju, Lee et al. 2005). Συνήθως οι βλάβες αυτές ανευρίσκονται σε κύστες όπου συνυπάρχει ουροθηλιακό νεόπλασμα ενώ είναι σπάνιες σε υγιής κύστες (Zuk, Rogers et al. 1988). Η συνύπαρξη δε δυσπλασίας σε παρακείμενες ενός όγκου θέσεις σχετίζεται με αυξημένο ρυθμό υποτροπής και εξέλιξης της νόσου (Cheng, Cheville et al. 1999) .

1.3.4.3 Ουροθηλιακό καρκίνωμα *in situ*.



Εικόνα 4. Ουροθηλιακό καρκίνωμα *in situ*

Το ουροθηλιακό καρκίνωμα *in situ* ιστολογικώς χαρακτηρίζεται από τον σημαντικό βαθμό κυτταρικής ατυπίας όπως αυτή συνήθως παρουσιάζεται στα διηθητικά νεοπλάσματα. Ο αριθμός των κυτταρικών στρωμάτων είναι συνήθως

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ

ελαττωμένος ή φυσιολογικός ενώ εξαιρετικά σπάνια παρατηρείται αύξηση του αριθμού των κυττάρων. Τα κύτταρα παρουσιάζουν μεγάλους, ακανόνιστους, υπερχρωματικούς πυρήνες συνήθως με ένα ή περισσότερους πυρηνίσκους. Υπάρχουν μεταβολές ή πλήρης απώλεια της πολικότητας των κυττάρων ενώ συχνά παρατηρείται μιτωτική δραστηριότητα (Montironi and Lopez-Beltran 2005). Το χόριο συχνά παρουσιάζει αύξηση της αγγείωσης και της φλεγμονής, βλάβες που εξηγούν την ερυθρότητα, την αυξημένη αγγείωση του βλεννογόνου καθώς και τις οίδηματώδεις περιοχές σαν βελούδο που παρουσιάζονται κατά την κυστεοσκόπηση. Ένα συχνό γνώρισμα του καρκινώματος *in situ* είναι ότι τα κύτταρα που εμπεριέχονται στην βλάβη αυτή συνδέονται χαλαρά μεταξύ τους, γεγονός το οποίο συχνά οδηγεί στην απογύμνωση του κυστικού βλενογόνου. Στην περίπτωση αυτή είναι δυνατό να υπάρχουν μόνο λίγα νεοπλασματικά κύτταρα που να άπτονται της βασικής μεμβράνης (Friedell 1976). Το καρκίνωμα *In situ* αποτελεί βλάβη με απρόβλεπτη συμπεριφορά, αλλά με μεγάλο διηθητικό και μεταστατικό δυναμικό και θεωρείται αρχική φάση στην εξέλιξη του διηθητικού καρκινώματος. Η διαφοροδιάγνωση του *in situ* από άλλες επίπεδες ουροθηλιακές βλάβες με ατυπία βασίζεται κυρίως στα κυτταρολογικά χαρακτηριστικά.

1.3.5 Εξωφυτικές (θηλώδεις) ουροθηλιακές βλάβες

Το ουροθήλιο που καλύπτει τις εξωφυτικές βλάβες της ουροδόχου κύστης μπορεί να παρουσιάζει αλλοιώσεις που κυμαίνονται από υπερπλασία σε δυσπλασία και *in situ*.

1.3.5.1 Εξωφυτικές βλάβες χωρίς ατυπία

1.3.5.1.1 Ουροθηλιακό θήλωμα



Εικόνα 5. Ουροθηλιακό θήλωμα

Ως θήλωμα ορίζεται ένας θηλωματώδης όγκος που περιέχει όχι περισσότερα από 7 στρώματα κυττάρων φυσιολογικού μεταβατικού επιθηλίου, τα οποία καλύπτουν έναν ινοαγγειακό μίσχο. Είναι μια σπάνια, καλοήθης βλάβη που συναντάται συχνά –αλλά όχι αποκλειστικά- σε νεαρές ηλικίες (Cheng, Darson et al. 1999).

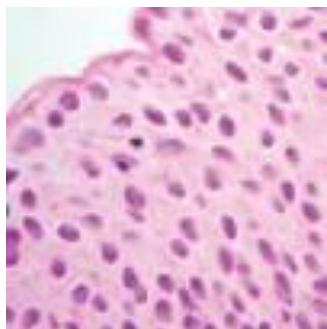
1.3.5.1.2 Θηλώδης ουροθηλιακή υπερπλασία



Εικόνα 6. Θηλώδης ουροθηλιακή υπερπλασία

Η θηλώδης ουροθηλιακή υπερπλασία (πτύχωση) αποτελεί μια κυματοειδής, θηλωματώδης ανάπτυξη του ουροθηλίου καλυπτόμενη από ποικίλου πάχους ουροθήλιο. Τα κύτταρα μοιάζουν με αυτά του παρακείμενου φυσιολογικού βλεννογόνου. Η βλάβη συχνά παρουσιάζει μικρά διατεταμένα τριχοειδή στην βάση της. Η θηλώδης ουροθηλιακή υπερπλασία διαχωρίζεται από την θηλώδης ουροθηλιακή νεοπλασία από την απουσία του ινοαγγειακού μίσχου, ενώ η απουσία εκτεταμένου οιδήματος και φλεγμονής βοηθά στον διαχωρισμό της βλάβης αυτής από την πολυποειδή κυστίτιδα (Taylor, Bhagavan et al. 1996). Η βλάβη αυτή συνήθως παρουσιάζεται κατά την διάρκεια κυστεοσκοπικής επανεξέτασης για θηλώδες ουροθηλιακό νεόπλασμα. Σε ασθενή με ιστορικό ουροθηλιακού καρκίνου, η παρουσία της βλάβης αυτής σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο υποτροπής. Από την άλλη σε περίπτωση *de novo* εμφάνισης της βλάβης αυτής, κρίνεται σκόπιμη η παρακολούθηση του ασθενούς αν και δεν είναι απαραίτητο η βλάβη αυτή να οδηγήσει σε ανάπτυξη ουροθηλιακού καρκίνου (Hartmann, Moser et al. 1999) .

1.3.5.1.3 θηλώδες ουροθηλιακό νεόπλασμα χαμηλού δυναμικού κακοήθειας



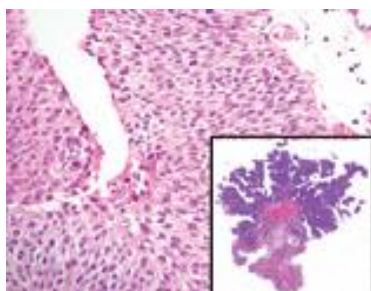
Εικόνα 7. Θηλώδες ουροθηλιακό νεόπλασμα χαμηλού δυναμικού κακοήθειας

Αποτελεί μια θηλώδης ουροθηλιακή βλάβη με οργανωμένη διάταξη των κυττάρων, με ελάχιστες αρχιτεκτονικές ανωμαλίες και με ελάχιστη πυρηνική ατυπία ανεξαρτήτως του αριθμού των κυτταρικών στιβάδων. Το ουροθήλιο που καλύπτει την βλάβη είναι όμοιο με αυτό της επίπεδης υπερπλασίας (Epstein, Amin et al. 1998, Cheng, Neumann et al. 1999). Σε σχέση με το ουροθηλιακό θήλωμα, το ουροθήλιο της βλάβης αυτής παρουσιάζει περισσότερα στρώματα κυττάρων και οι πυρήνες είναι μεγαλύτερου μεγέθους. Μιτωτικές μορφές είναι σπάνιες και συνήθως περιορίζονται στο βασικό στρώμα. Οι βλάβες αυτές δεν σχετίζονται με διήθηση ή/και μετάσταση (Samaratunga, Makarov et al. 2002).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ

1.3.5.2 Εξωφυτικές ουροθηλιακές βλάβες με κυτταρολογικές μορφές δυσπλασίας και in situ

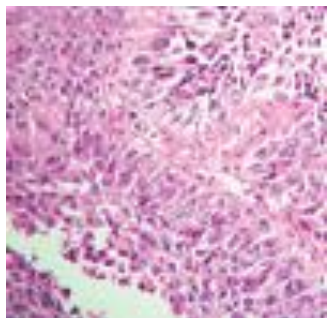
1.3.5.2.1 Χαμηλού βαθμού θηλώδες ουροθηλιακό καρκίνωμα



Εικόνα 8. Χαμηλού βαθμού θηλώδες ουροθηλιακό καρκίνωμα

Είναι μια θηλώδης ουροθηλιακή βλάβη με ιδιαίτερες κυτταρολογικές και αρχιτεκτονικές μεταβολές που χαρακτηρίζονται από απώλεια του προσανατολισμού, του μεγέθους και του σχήματος του πυρήνα καθώς και της σύστασης της χρωματίνης. Οι μιτοτικές μορφές είναι σπάνιες. Το ουροθήλιο που καλύπτει την βλάβη είναι παρόμοιο με αυτό της επίπεδης δυσπλασίας. Υπάρχει μεγάλο εύρος κυτταρολογικών και αρχιτεκτονικών μεταβολών στην ίδια βλάβη. Κατά συνέπεια απαιτείται η ενδελεχής εξέταση ολόκληρης της βλάβης για την παρατήρηση της πιο σημαντικής ανωμαλίας (Alvarez Kindelan, Lopez Beltran et al. 2001). Τα ποσοστά υποτροπής, εξέλιξης σε διηθητικό και η θνησιμότητα της νεοπλασίας αυτής είναι 50%, 10% και 5% αντίστοιχα.

1.3.5.2.2 Υψηλού βαθμού θηλώδες ουροθηλιακό καρκίνωμα



Εικόνα 9. Υψηλού βαθμού θηλώδες ουροθηλιακό καρκίνωμα

Αποτελεί μια θηλώδης, ουροθηλιακή βλάβη με εκτεταμένες αρχιτεκτονικές και κυτταρολογικές αλλοιώσεις. Χαρακτηριστική είναι η απώλεια στην οργάνωση του επιθηλίου και η ποικίλου βαθμού πυρηνική πλειομορφία. Η χρωματίνη συμπυκνώνεται σε μεγάλη μάζα και οι πυρηνίσκοι είναι ιδιαιτέρως εμφανείς. Συχνά ανευρίσκονται μιτωτικές μορφές συμπεριλαμβανόμενων και μορφών ατυπίας. Το ουροθήλιο παρουσιάζει χαρακτηριστικά όμοια με αυτά που συναντάμε στο νεόπλασμα *in situ*. Οι βλάβες αυτές έχουν υψηλό κίνδυνο εξέλιξης σε ποσοστά που κυμαίνονται από 15% σε 40%, ενώ πλησίον των βλαβών αυτών συχνά συνυπάρχουν διηθητικά νεοπλάσματα (Droller 2000).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ

1.3.6 Διηθητικά νεοπλάσματα

1.3.6.1 Διήθηση του χορίου

Η ταξινόμηση ενός νεοπλάσματος ως διηθητικό προϋποθέτει την σαφή παρουσία φωλεών, αθροίσεων ή μεμονωμένων νεοπλασματικών κυττάρων στο χόριο του βλεννογόνου (Amin, Gomez et al. 1997). Η παρουσία ανάστροφης ανάπτυξης στα χαμηλής κακοήθειας νεοπλάσματα, με σχηματισμό στο χόριο μεγάλων φωλεών με ομαλά όρια και πασσαλοειδή διάταξη των νεοπλασματικών κυττάρων στην περιφέρεια των φωλεών δεν θα πρέπει να εκλαμβάνεται ως διήθηση. Στοιχεία διήθησης αποτελούν τα ανώμαλα όρια των φωλεών, η ηωσινοφιλία του κυτταροπλάσματος των νεοπλασματικών κυττάρων στο σημείο διήθησης του νεοπλάσματος και η συχνή παρουσία ίνωσης και φλεγμονής στο στρώμα (Amin, Gomez et al. 1997). Συχνή τεχνητή αλλοίωση (artefact) αποτελεί η παρουσία διαυγούς ζώνης γύρω από τις φωλεές διήθησης του χορίου στοιχείο που συχνά εκλαμβάνεται ως διήθηση αγγείων. Η διήθηση αγγείου όταν υπάρχει διήθηση μόνο του χορίου και όχι του μυϊκού χιτώνα είναι πολύ σπάνιο φαινόμενο και για αυτό θα πρέπει είτε να είναι σαφής είτε να επιβεβαιώνεται με τις κατάλληλες ανοστοιστοχημικές χρώσεις (Ramani, Birch et al. 1991). Το επίπεδο της διήθησης του χορίου έχει ιδιαίτερη προγνωστική αξία. Χειρότερη πρόγνωση παρουσιάζουν τα νεοπλάσματα που διηθούν πέραν της βλεννογόννιας μυϊκής στοιβάδας (muscularis mucosae) (Angulo, Lopez et al. 1995) και αυτά που διηθούν στο υποεπιθηλιακό συνδετικό ιστό (Angulo, Lopez et al. 1995). Δυσκολίες στην εκτίμηση της διήθησης παρουσιάζονται συχνά στα τεμάχια που προέρχονται από διουρηθρική εκτομή.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ

1.3.6.2 Διήθηση στον μυϊκό χιτώνα

Το σημαντικότερο στοιχείο στην αξιολόγηση του διηθητικού καρκινώματος είναι ο καθορισμός της διήθησης του μυϊκού χιτώνα. Η διήθηση του μυϊκού χιτώνα αλλάζει σημαντικά τόσο την βιολογική συμπεριφορά όσο και τον τρόπο θεραπευτικής αντιμετώπισης της νόσου (Pagano, Bassi et al. 1991). Η διήθηση λεπτοφυών μυϊκών ινών που αποτελούν τμήματα της βλεννογονίου μυικής στοιβάδας δεν θα πρέπει να εκλαμβάνεται ως διήθηση του μυϊκού (Ro, Ayala et al. 1987). Υπάρχουν 3 ειδών πρότυπα διήθησης του νεοπλασματος: 1) οζώδης 2) δοκιδώδης και 3) διηθητική .

Η οζώδης μορφή αποτελείται από καλώς οριοθετημένες στρογγυλές φωλεές καρκινικών κυττάρων. Σπάνια παρατηρείται ίνωση και νέκρωση.

Η δοκιδώδης μορφή αποτελείται από διηθητικές δοκίδες που ενώνονται μεταξύ τους ενώ μερικές φορές είναι έντονη η παρουσία ίνωσης και νέκρωσης.

Η διηθητική μορφή αποτελείται από διηθητικές χορδές ή από μεμονωμένα διηθητικά μικρά και με αξιοσημείωτη πλειομορφία κύτταρα.

Η προγνωστική αξία των διαφορετικών προτύπων διήθησης παραμένει άγνωστη.

1.3.7 Ενδοφυτικές ουροθηλιακές βλάβες

Μια σειρά ουροθηλιακών βλαβών που κυμαίνονται από την απλή υπερπλασία στο καρκίνωμα έχουν ένα πρότυπο ανάπτυξης αποκλειστικά ενδοφυτικό δημιουργώντας πολλές φορές προβλήματα τόσο στην διαφοροδιάγνωση των βλαβών αυτών όσο και στην εκτίμηση της διήθησης.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ

1.3.7.1 Καλοήθεις υπερπλαστικές βλάβες: φωλέες του von Brunn και κυστική κυστίτιδα

Οι φωλέες του von Brunn είναι νησίδια επιθηλιακών κυττάρων στο χόριο, που ενδέχεται να προέρχονται από τον πολλαπλασιασμό και την διείσδυση των βασικών κυττάρων προς τα κάτω. Η κυστική κυστίτιδα από την άλλη αν και μοιάζει με τις φωλέες του von Brunn διαφέρει από αυτές ως προς το γεγονός ότι το επιθήλιο στο κέντρο της φωλέας έχει υποστεί ηωσινοφιλική νέκρωση. Και οι δύο αυτές βλάβες ανευρίσκονται συχνά σε φυσιολογικές κύστες. Παρ' όλα αυτά είναι σημαντικό να τονίσουμε ότι και το *in situ* μπορεί να παρουσιαστεί στις φωλέες καθιστώντας πολύ δύσκολη την αναγνώρισή του (Melicow and Hollowell 1952). Επιπλέον, διάφορα διηθητικά νεοπλάσματα δύναται να μιμηθούν τις βλάβες αυτές (Volmar, Chan et al. 2003). Συνήθως τα νεοπλάσματα αυτά δεν σχετίζονται με υπερκείμενη ουροθηλιακή υπερπλασία, θηλώδεις ουροθηλιακά νεοπλάσματα ή *in situ* (Humphrey 2004). Είναι χαρακτηριστικό ότι πολλά από αυτά τα νεοπλάσματα διηθούν όχι μόνο το χόριο αλλά και τον υποκείμενο μυϊκό χιτώνα.

1.3.7.2 Ανάστροφο θήλωμα

Συνήθως το ανάστροφο θήλωμα είναι μονήρης, οζώδης βλάβη, μικρότερη των 3 εκ. που ανευρίσκεται στο κυστικό τρίγωνο αν και τέτοιου είδους βλάβες μπορεί να συναντήσουμε και σε άλλες θέσεις (Caro and Tessler 1978). Ιστολογικώς, το ανάστροφο θήλωμα επικαλύπτεται από φυσιολογικό ουροθήλιο, ενώ χορδές από φυσιολογικά ουροθηλιακά κύτταρα αναπτύσσονται ενδοφυτικά από την επιφάνεια στο υποκείμενο χόριο αλλά όχι και στον μυϊκό χιτώνα. Αν και είναι δυνατό να συνυπάρχει μικρού βαθμού εστιακή κυτταρολογική ατυπία, η παρουσία μιτωτικών μορφών είναι εξαιρετικά σπάνια. Το ανάστροφο θήλωμα όταν αφαιρεθεί πλήρως έχει πολύ χαμηλό

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ

ποσοστό υποτροπής. Σε ελάχιστες περιπτώσεις, έχει συσχετισθεί με ουροθηλιακό καρκίνωμα το οποίο και εμφανίζεται είτε σύγχρονα είτε μετάχρονα. Εξαιρετικά σπάνια είναι η περίπτωση κακοήθους εξαλλαγής ενός ανάστροφου θηλώματος.

1.3.8 Μη ουροθηλιακά καρκινώματα ουροδόχου κύστης

1.3.8.1 Καρκίνωμα πλακώδους επιθηλίου

Είναι όγκοι στους οποίους παρατηρείται πλακώδης μετάπλαση του ουροθηλίου. Όταν ανευρίσκονται περιοχές όπου η πλακώδης μετάπλαση παρουσιάζεται ταυτόχρονα με καρκίνωμα μεταβατικού επιθηλίου τότε η βλάβη αυτή ονομάζεται μεικτό ουροθηλιακό καρκίνωμα με πλακώδης διαφοροποίηση. Αποτελεί τον δεύτερο πιο συχνό ιστολογικό τύπο με ποσοστά που κυμαίνονται μεταξύ 5-7% στις ΗΠΑ (Rous 1978) ενώ αποτελεί τον πιο συχνό ιστολογικό τύπο σε περιοχές όπου ενδημεί η σχιστοσωμίαση (Groeneveld, Marszalek et al. 1996). Μακροσκοπικά, παρουσιάζεται σαν μεγάλες εξωφυτικές μάζες ενώ μικροσκοπικά αποτελείται από νεοπλασματικά κύτταρα με έντονα στοιχεία κερατινοποίησης. Τα κύτταρα παρουσιάζουν έντονη κυτταροπλασματική και πυρηνική ηωσινοφιλία με ευμεγέθους πυρηνίσκους. Το σύστημα ταξινόμησης του ιστολογικού βαθμού κακοήθειας των όγκων αυτών διαφέρει από αυτό του μεταβατικού επιθηλίου και βασίζεται στον βαθμό κερατινοποίησης και στην πυρηνική πλειομορφία. Περιλαμβάνει όμως και αυτό 3 κατηγορίες (καλώς, μετρίως και κακώς διαφοροποιημένοι καρκίνοι).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ

1.3.8.2 Αδενοκαρκίνωμα

Το πρωτοπαθές αδενοκαρκίνωμα αποτελεί τον 3ο πιο συχνό επιθηλιακό καρκίνο στην ουροδόχο κύστη αποτελώντας το 0.5-2% των καρκίνων της ουροδόχου κύστης (Grignon, Ro et al. 1991). Πρέπει να τονιστεί ότι και τα καρκινώματα μεταβατικού επιθηλίου συχνά παρουσιάζουν περιοχές αδενικής διαφοροποίησης που όμως θα πρέπει να διαφοροποιηθούν από το πρωτοπαθές αδενοκαρκίνωμα. Τα αδενοκαρκινώματα εξορμούνται από τον ουραχό στο 1/3 των περιπτώσεων και από το υπόλοιπο της κύστης στις άλλες φορές (Grignon, Ro et al. 1991). Τα μη προερχόμενα από τον ουραχό αδενοκαρκινώματα της ουροδόχου κύστης συχνά σχετίζονται με εντερική μεταπλασία του βλενογόννου και με την αδενική κυστίτιδα ενώ ισχυρή συσχέτιση φαίνεται να υπάρχει τόσο με την χρόνια φλεγμονή και τον ερεθισμό της κύστης όσο και με την σχιστοσωμίαση. Ανάπτυξη αδενοκαρκινώματος δύναται να παρουσιαστεί και σε εντερικά τμήματα που χρησιμοποιούνται στις εντεροκυστεοπλαστικές ή για την δημιουργία νεοκύστεων. Το αδενοκαρκίνωμα της ουροδόχου κύστης δεν διαφοροποιείται μικροσκοπικά από αυτό του εντέρου.

1.3.8.3 Άλλοι σπάνιοι όγκοι

Υπάρχει μια ομάδα καρκίνων που αν και εξαιρετικά σπάνιοι είναι δυνατόν να αναπτυχθούν στην ουροδόχο κύστη. Αυτοί μπορεί να είναι τόσο επιθηλιακής προέλευσης (λαχνωτό αδένωμα, καρκινοειδείς όγκοι, μελάνωμα και καρκινοσάρκωμα) όσο και μη επιθηλιακής και μεσεγχυματικής προέλευσης (σάρκωμα, λειομυοσάρκωμα, ραβδομυοσάρκωμα, φαιοχρωμοκύτωμα, πρωτοπαθές λέμφωμα).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ

1.4 ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΟΣ ΒΑΘΜΟΣ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑΣ ΤΟΥ ΟΥΡΟΘΗΛΙΑΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

Ο ιστολογικός βαθμός κακοηθείας είναι βασικός προγνωστικός παράγοντας τόσο για την υποτροπή της νόσου όσο και για την επέκτασή της (Maffezzini 2006). Για πολλά χρόνια χρησιμοποιούνταν το σύστημα του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας του 1973 (Mostofi *et al* 1973) σύμφωνα με το οποίο οι όγκοι της ουροδόχου κύστης ανάλογα με τον βαθμό της αναπλαστικότητας των κυττάρων τους διακρίνονται σε θηλώματα (grade 0) και σε καρκινώματα (grades I,II,III). Το grade I ορίζεται σαν καλώς διαφοροποιημένο ουροθηλιακό καρκίνωμα, το grade II ως μετρίως διαφοροποιημένο ουροθηλιακό καρκίνωμα και το grade III ως κακώς διαφοροποιημένο ουροθηλιακό καρκίνωμα. Η ταξινόμηση αυτή βασίζεται στον βαθμό αρχιτεκτονικής και κυτταρολογικής ανωμαλίας των καρκίνων.

Ως θήλωμα ορίζεται ένας μονήρης θηλωματώδης όγκος που περιέχει όχι περισσότερα από 7 στρώματα κυττάρων φυσιολογικού μεταβατικού επιθηλίου, τα οποία καλύπτουν ένα ινοαγγειακό μίσχο. Προκύπτει λοιπόν ότι οι βλάβες αυτές είναι καλοήθεις αν και γενικότερα αμφισβητείται η ύπαρξή τους μιας και πολλοί θεωρούν ότι στην πραγματικότητα είναι βαθμού I ουροθηλιακά καρκινώματα. Βέβαια, από κλινικής άποψης αυτό δεν έχει ιδιαίτερη σημασία αφού και τα καρκινώματα βαθμού I έχουν συνήθως καλοήγη συμπεριφορά.

Ως grade I νεοπλάσματα (καλώς διαφοροποιημένα) ορίζονται οι βλάβες στις οποίες ενώ υπάρχει αύξηση του αριθμού των κυτταρικών στιβάδων (πάνω από 7), τα κύτταρα παρουσιάζουν μικρή διαταραχή της σχέσης πυρήνας/κυτταρόπλασμα, σπάνιες μιτώσεις και μικρή διαταραχή της ωρίμανσης των κυττάρων από τα βασικά προς τα κορυφαία στρώματα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ

Ως grade II νεοπλάσματα (μετρίως διαφοροποιημένα) ορίζονται οι βλάβες στις οποίες ο ινοαγγειακός μίσχος είναι πιο παχύς και η διαταραχή της ωρίμανσης από την βάση προς την κορυφή είναι πιο έντονη και χαρακτηρίζεται από την απώλεια του προσανατολισμού των κυττάρων, από μεγαλύτερη αύξηση της σχέσης πυρήνας/πρωτόπλασμα, από εμφανές πυρήνιο και από περισσότερες μιτώσεις.

Ως grade III νεοπλάσματα (κακώς διαφοροποιημένο) ορίζεται το ουροθηλιακό καρκίνωμα στο οποίο δεν υπάρχει διαφοροποίηση των κυττάρων από την βασική μεμβράνη προς το κορυφαίο στρώμα, υπάρχουν πολλές μιτώσεις, ενώ μέγιστη είναι η διαταραχή της σχέσης πυρήνας/πρωτόπλασμα.

Η ταξινόμηση αυτή αν και ευρέως διαδεδομένη παρουσίασε σημαντικά προβλήματα που συνοψίζοντας τα είναι τα εξής:

Τα G1 ουροθηλιακά καρκινώματα αν και ορίζονται ως καρκινώματα δεν έχουν κακοήγη συμπεριφορά με την έννοια ότι δεν μεθίστανται. Υπάρχει η τάση να ταξινομούνται ως G1 και ως G3 καρκινώματα που παρουσιάζουν ακραία χαρακτηριστικά είτε προς την καλοήγη είτε προς την κακοήγη πλευρά με αποτέλεσμα να υπάρχει ένας μεγάλος αριθμός καρκινωμάτων ενδιάμεσης κακοήθειας τα οποία όμως αποτελούν μια ετερογενή ομάδα. Επίσης, όπως έχει αποδειχθεί η ταξινόμηση αυτή που βασίζεται σε μορφολογικά χαρακτηριστικά, περιέχει πολύ έντονο το στοιχείο της υποκειμενικότητας με αποτέλεσμα να υπάρχουν σημαντικές αποκλείσεις μεταξύ παθολογοανατόμων.

Έτσι το 1998 η Διεθνής Εταιρεία Ουρολογικών Παθολογοανατόμων εισήγαγε μια νέα ταξινόμηση που έγινε γνωστή ως η νέα ταξινόμηση της ΠΟΥ του 2004 (Eble JN and Sesterhenn IA). Η ταξινόμηση αυτή αφορά τα Ta θηλώδης, μη

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ

διηθητικά ουροθηλιακά νεοπλάσματα και τα ταξινομεί ως ουροθηλιακό θήλωμα, ουροθηλιακό θήλωμα ανάστροφου τύπου, θηλώδες νεόπλασμα του ουροθηλίου χαμηλού κακοήθους δυναμικού και χαμηλού και υψηλού βαθμού θηλώδες ουροθηλιακό καρκίνωμα. Όμως το σύστημα αυτό δεν έτυχε ευρείας αποδοχής και η σύγχρονη τάση είναι η επάνοδος στο σύστημα ταξινόμησης 3 βαθμών.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ

1.5 ΔΙΑΓΝΩΣΗ

1.5.1 Κλινική εικόνα

Σχεδόν το 80% των ασθενών με καρκίνο της ουροδόχου κύστης παρουσιάζουν αιματουρία μακροσκοπική ή μικροσκοπική (Fitzpatrick 1993). Η αιματουρία συνήθως είναι ανώδυνη και διαλείπουσα. Η βαρύτητα της αιματουρίας δεν σχετίζεται με την έκταση της κακοήθειας. Παρά ταύτα η παρουσία αυτού του συμπτώματος απαιτεί ενδελεχή διερεύνηση κυρίως σε άτομα μεγαλύτερα των 50 ετών και με γνωστή προδιάθεση για καρκίνο της ουροδόχου κύστης όπως ασθενείς με ιστορικό καπνίσματος, επαγγελματική έκθεση σε καρκινογόνα κά.

Το δεύτερο συχνότερο σύμπτωμα είναι η παρουσία ερεθιστικών συμπτωμάτων που παρουσιάζεται στο 25% των ασθενών. Αυτά περιλαμβάνουν επιτακτικότητα, συχνουρία αλλά και δυσουρία και συνήθως παρατηρούνται σε ασθενείς με *in situ* ή διηθητικό νεόπλασμα (Farrow, Utz et al. 1977). Συνήθως πάντως, οι ασθενείς με καρκίνο της ουροδόχου κύστης και ερεθιστικά συμπτώματα παρουσιάζουν και αιματουρία.

Σπανίως οι ασθενείς με καρκίνο της ουροδόχου κύστης παρουσιάζουν συμπτώματα υποκυστικού κωλύματος συμπεριλαμβανομένου της επίσχεσης ούρων, του υπερηβικού άλγους ή της ψηλαφητής υπερηβικής ή πυελικής μάζας. Οσφυϊκό άλγος μπορεί να παρουσιαστεί σε περίπτωση ουρητηρικής απόφραξης. Σε περίπτωση αμφοτερόπλευρης ουρητηρικής απόφραξης ο ασθενής μπορεί να παρουσιάσει αμφοτερόπλευρο οσφυϊκό άλγος ή και νεφρική ανεπάρκεια. Ανορεξία, απώλεια βάρους, αδυναμία χαρακτηρίζουν τα τελικά στάδια της νόσου.

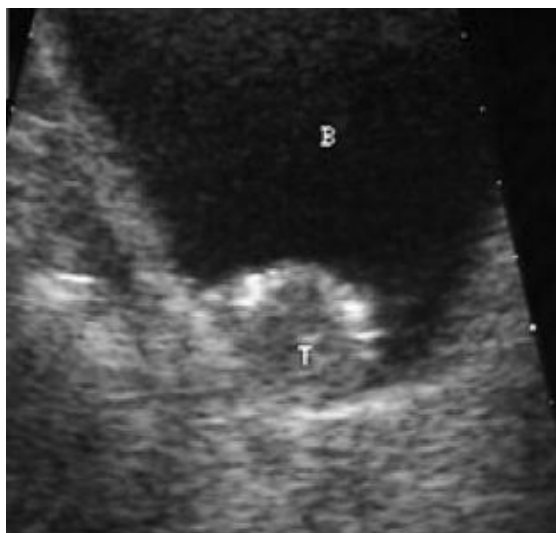
1.5.2 Φυσική εξέταση

Η φυσική εξέταση είναι συνήθως αρνητική κυρίως σε ασθενείς με επιφανειακό νεόπλασμα. Παρά ταύτα η φυσική εξέταση είναι σημαντική στο να αποκλείσει συνοδές παθολογικές καταστάσεις και όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται σε αμφίχειρη πυελική εξέταση για την εκτίμηση πιθανής πυελικής μάζας καθώς και οποιασδήποτε σκληρίας που αποτελεί ένδειξη διήθησης σε παρακείμενα όργανα ή στο πυελικό τοίχωμα.

1.5.3 Εργαστηριακή διερεύνηση

1.5.3.1 Υπερηχογράφημα

Όλοι οι ασθενείς με υποψία νεοπλάσματος και πολύ περισσότερο οι ασθενείς που εμφανίζουν μακροσκοπική ή μικροσκοπική αιματουρία θα πρέπει να υποβάλλονται σε υπερηχοτομογραφικό έλεγχο. Οι όγκοι της κύστης αναγνωρίζονται σαν υπερηχογενείς μάζες που προβάλλουν στον αυλό. Το διακοιλιακό υπερηχογράφημα έχει ευαισθησία 90-92% στην διάγνωση του καρκίνου της κύστης.



Εικόνα 10. Υπερηχοτομογραφική απεικόνιση νεοπλασματος ουροδόχου κύστης

1.5.3.2 Ενδοφλέβια ουρογραφία

Η ενδοφλέβια ουρογραφία γενικώς αποτελεί σημαντική εξέταση για την εκτίμηση του ανωτέρου ουροποιητικού συστήματος. Θα πρέπει να εκτελείται πριν την κυστεοσκόπηση. Χαρακτηριστικότερο εύρημα στους ασθενείς με καρκίνο της ουροδόχου κύστης αποτελεί το έλλειμμα σκιαγράφησης το οποίο και παρουσιάζεται στο 50% των ασθενών με καρκίνο της ουροδόχου κύστης με τους μεγαλύτερους όγκους να αναδεικνύονται πιο εύκολα (Hillman, Silvert et al. 1981). Επιπλέον, εικόνα ενδεικτική επιφανειακού ή διηθητικού όγκου αποτελεί η ασύμμετρη διάταση της κύστης (Dershaw and Panicek 1990). Άλλες αιτίες ελλείμματος σκιαγράφησης αποτελεί η παρουσία πρήγματος, πτυχής κυστικού τοιχώματος ή εξωτερική πίεση από άλλα όργανα. Η ανάδειξη ομόπλευρης υδρονέφρωσης είναι χαρακτηριστικό εύρημα διηθητικού νεοπλασματος (Haleblian, Skinner et al. 1998). Παρ' όλα αυτά η ευαισθησία της ενδοφλέβιας ουρογραφίας είναι μικρότερη από αυτή του υπερηχογραφήματος στην διάγνωση των όγκων της κύστης και αποτελεί εξέταση εκλογής σε περιπτώσεις υποτροπής αφού τα νεοπλασματα της

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ

νεφρικής πυέλου και του ουρητήρα μπορούν να προκαλέσουν την ανάπτυξη όγκου στη κύστη σε ποσοστό 30-50%.

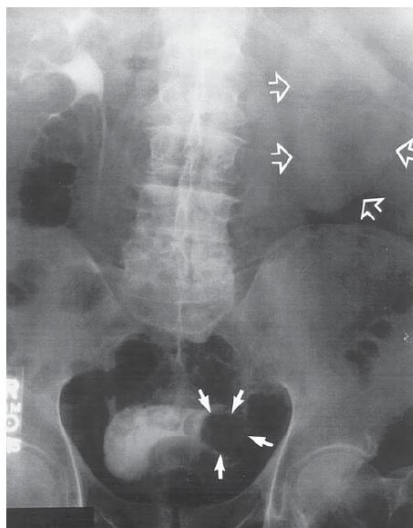
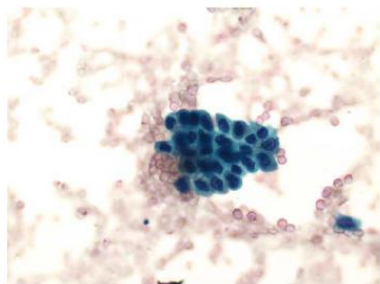


Fig. 6. IVU of a patient showing a large filling defect in the left side of the bladder from an

Εικόνα 11. Ενδοφλέβια ουρογραφία: νεόπλασμα ουροδόχου κύστης

1.5.3.3 Κυτταρολογική εξέταση ούρων



Εικόνα 12: Κυτταρολογική εξέταση ούρων

Αποτελεί βασική εξέταση σε όλους τους ασθενείς με υποψία καρκίνου της ουροδόχου κύστης. Είναι δε ιδιαίτερα χρήσιμη σε ασθενείς με υψηλού βαθμού νεοπλάσματα ή σε ασθενείς με καρκίνο in situ (Badalament, Fair et al. 1988). Η εξέταση βασίζεται στο γεγονός ότι τα καρκινικά κύτταρα παρουσιάζουν ιδιαίτερα χαρακτηριστικά όπως αυξημένο μέγεθος πυρήνα, εμφανές πυρήνιο, αθροίσεις χρωματίνης τα οποία και επιτρέπουν την αναγνώρισή τους στα

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ

ούρα. Σημαντικά μειονεκτήματα της μεθόδου είναι η μειωμένη διαγνωστική ικανότητα της μεθόδου σε περιπτώσεις καλώς διαφοροποιημένων καρκίνων (ευαισθησία 20%) των οποίων τα κύτταρα συνδέονται μεταξύ τους με ισχυρούς δεσμούς και άρα αποφολιδώνονται σε μικρότερο ποσοστό απ' ό,τι οι κακώς διαφοροποιημένοι καρκίνοι. Έτσι λοιπόν μια αρνητική κυτταρολογική εξέταση ούρων δεν αποκλείει την παρουσία όγκου στην ουροδόχο κύστη ενώ από την άλλη θετική κυτταρολογική εξέταση σε κύστη όπου έχει ήδη διαπιστωθεί η παρουσία καλώς διαφοροποιημένου καρκίνου θέτει υποψία σύγχρονης παρουσίας κακώς διαφοροποιημένου καρκίνου.

Η κυτταρολογική εξέταση θα πρέπει να πραγματοποιείται σε ένα καλά ενυδατωμένο ασθενή και θα πρέπει να αποφεύγεται η πραγματοποίηση της εξέτασης στα πρώτα πρωινά ούρα γιατί τα κύτταρα που παραμένουν για αρκετή ώρα μέσα στην κύστη εκφυλλίζονται (Koshikawa, Leyh et al. 1989). Άλλοι παράγοντες που μπορούν να αλλοιώσουν το αποτέλεσμα της κυτταρολογικής εξέτασης αποτελούν οι λοιμώξεις, ο καθετηριασμός, οι ενδοσκοπικές εξετάσεις, η ακτινοθεραπεία, η ενδοκυστική ανοσοθεραπεία και η χημειοθεραπεία. Η ευαισθησία και η ακρίβεια της μεθόδου μπορεί να αυξηθεί με την χρήση πλύσεων της κύστης με φυσιολογικό ορό (Matzkin, Moinuddin et al. 1992) .

Πρόσφατα, έχει αποδειχθεί ότι η ποιοτική ανίχνευση στα ούρα αντιγόνου του όγκου της κύστης (BTA-bladder tumor antigen) μέσω μιας δοκιμασία συγκόλλησης (BTA-test-latex agglutination assay) αυξάνει σημαντικά την διαγνωστική ικανότητα της κυτταρολογικής εξέτασης ούρων. Η εξέταση αυτή βασίζεται στο γεγονός ότι κατά την φάση της προσκόλλησης ενός όγκου στη βασική μεμβράνη, τα καρκινικά κύτταρα εκκρίνουν πρωτεολυτικά ένζυμα (πχ κολλαγενάσες) τα οποία διασπούν τη βασική μεμβράνη σε πολυπεπτιδικά συμπλέγματα που απεκκρίνονται στα ούρα και μπορούν να ανιχνευθούν με το

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ

BTA test. Σε μεγάλη πολυκεντρική, προοπτική μελέτη που περιλάμβανε 499 ασθενείς, το BTA τεστ παρουσίασε μεγαλύτερη ευαισθησία από την κυτταρολογική εξέταση στην διάγνωση του όγκου της ουροδόχου κύστης: η ευαισθησία του BTA test στην ανίχνευση υποτροπών σε ασθενείς με χαμηλού βαθμού και χαμηλού σταδίου καρκίνους ήταν 40% έναντι μόλις 16% της κυτταρολογικής εξέτασης ούρων (Sarosdy, deVere White et al. 1995).

Ένας άλλος καρκινικός δείκτης που μπορεί να ανιχνευθεί στα ούρα είναι οι πρωτεΐνες πυρηνικής θεμέλιας ουσίας (Nuclear Matrix Proteins- NMPs) που αποτελούν τμήματα του σκελετού του πυρήνα του κυττάρου που έχουν σημαντική λειτουργία στην αντιγραφή και μεταγραφή του DNA καθώς και στην ρύθμιση της έκφρασης διαφόρων γονιδίων. Αν και βρίσκεται τόσο στα φυσιολογικά όσο και στα καρκινικά κύτταρα, η συγκέντρωσή της στα τελευταία είναι 25 φορές μεγαλύτερη. Ουσιαστικά μετά τον κυτταρικό θάνατο η πρωτεΐνη απελευθερώνεται στα ούρα όπου και μπορεί να ανιχνευτεί ποσοτικά με την μέθοδο ELISA. Τα μέχρι τώρα αποτελέσματα ερευνών αποδεικνύουν ότι τα NMPs μπορεί να αποτελέσουν ένα σημαντικό εργαλείο τόσο ως προγνωστικός δείκτης υποτροπής όσο και ως διαγνωστικός δείκτης.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ

1.5.3.4 Κυστεοσκόπηση



Εικόνα 13. Κυστεοσκόπηση: νεόπλασμα ουροδόχου κύστης

Η κυστεοσκοπική εξέταση αποτελεί την τελική εξέταση με την οποία επιβεβαιώνεται και η διάγνωση. Η εξέταση ξεκινάει με προσεκτική επισκόπηση της ουρήθρας, του προστάτη και του κυστικού αυχένα. Η εξέταση της κύστης θα πρέπει να είναι ενδελεχής και μεθοδική. Η χαρτογράφηση της κύστης θα πρέπει να πραγματοποιείται πριν οποιαδήποτε εκτομή ή βιοψία ενός όγκου της κύστης. Θα πρέπει να καταγράφεται ο αριθμός, η θέση, το μέγεθος και τα μακροσκοπικά χαρακτηριστικά ενός όγκου (μισχωτές, θηλωματώδεις προσεκβολές ή επίπεδες βλάβες) καθώς και οποιαδήποτε συνοδός αλλοίωση του κυστικού βλενογόννου. Αν και συνήθως οι επιφανειακοί όγκοι παρουσιάζουν διαφορετικά μακροσκοπικά χαρακτηριστικά από αυτά των διηθητικών όγκων, θα πρέπει να τονιστεί ότι δεν μπορούμε με ακρίβεια να διαχωρίσουμε τους δύο τύπους βασιζόμενοι μόνο στα χαρακτηριστικά αυτά. Ο βλεννογόνος της κύστης θα πρέπει να εξετάζεται για τυχόν ανώμαλες ερυθρηματικές περιοχές που μπορεί να μαρτυρούν την παρουσία καρκίνου *in situ*. Ανιούσα πυελογραφία θα πρέπει να εκτελείται αρχικώς όταν δεν έχει εξεταστεί επαρκώς το ανώτερο ουροποιητικό σύστημα ή όταν υπάρχει έντονη υποψία για την παρουσία κάποιου σύγχρονου όγκου από τις προηγούμενες απεικονιστικές εξετάσεις. Αν υπάρχει επιβεβαίωση της υποψίας αυτής θα

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ

πρέπει να εκτελείται είτε κυτταρολογική εξέταση ούρων προερχόμενα από τον ομόπλευρο ουρητήρα είτε ουρητηροσκόπηση.

1.6 Διουρηθρική εκτομή όγκων ουροδόχου κύστης



Εικόνα 14. Διουρηθρική εκτομή όγκου ουροδόχου κύστης

Μετά τον κυστεοσκοπικό έλεγχο ακολουθεί η εκτομή του όγκου και η λήψη βιοψιών. Ο σκοπός της διουρηθρικής εκτομής είναι από την μία η ακριβής διάγνωση και από την άλλη η εκτομή όλων των ορατών βλαβών. Αυτό το βήμα είναι σημαντικό τόσο στον καθορισμό της παθολογικής διάγνωσης όσο και στον καθορισμό του σταδίου και του βαθμού κακοηθείας. Η ακριβής παθολογική εκτίμηση της νόσου είναι σημαντική στην κλινική σταδιοποίηση και στον καθορισμό της θεραπευτικής προσέγγισης. Είναι λοιπόν απαραίτητο η λήψη των παθολογικών τεμαχίων να λαμβάνονται με την όσο δυνατόν μεγαλύτερη φροντίδα ώστε να εξασφαλίζεται η αξιοπιστία της ιστολογικής εξέτασης (πχ αποφυγή εκτεταμένης χρήσης καυτηριασμού).

Η μέθοδος εκτομής εξαρτάται από το μέγεθος του όγκου. Μικροί (μικρότεροι του 1 εκ.) όγκοι δύναται να εκταμούν en block με την προϋπόθεση ότι το τεμάχιο περιλαμβάνει όχι μόνο ολόκληρο τον όγκο αλλά και τμήμα του τοιχώματος της ουροδόχου κύστης. Από την άλλη, μερικοί ειδικοί πιστεύουν ότι τόσο βαθιά εκτομή ίσως να μην είναι απαραίτητη σε εμφανώς χαμηλού

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ

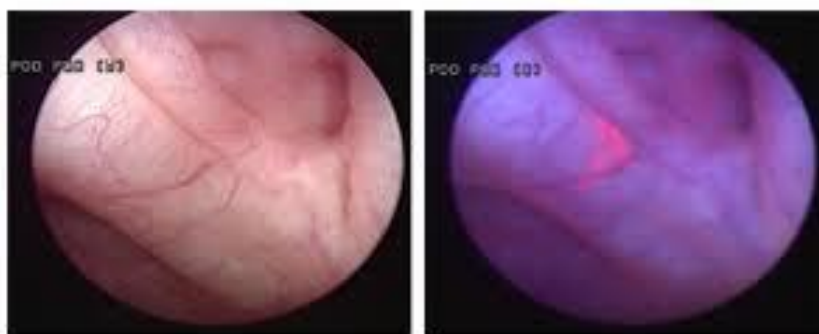
βαθμού κακοήθειας βλάβες σε ασθενείς με ιστορικό TaG1 όγκου. Η εκτομή μεγάλων όγκων θα πρέπει να γίνεται τμηματικά κατά στρώματα σε διαφορετικά τεμάχια που θα περιλαμβάνουν το εξωφυτικό τμήμα του καρκίνου, το υποκείμενο τοίχωμα της ουροδόχου κύστης με τον εξωστήρα μύ και τέλος τα όρια της εκτομής. Τα τμήματα αυτά θα πρέπει να αποστέλλονται σε ξεχωριστά δοχεία στον ανατομοπαθολόγο για την σωστή τελική διάγνωση. Εκτεταμένος καυτηριασμός θα πρέπει να αποφεύγεται διότι προκαλεί σημαντική καταστροφή των ιστών. Η ολοκληρωμένη διουρηθρική εκτομή είναι απαραίτητη για την αξιόπιστη πρόγνωση του ασθενούς.

1.7 Βιοψίες ουροδόχου κύστης και προστατικής ουρήθρας

Ο καρκίνος της ουροδόχου κύστης είναι συχνά πολυεστιακός. Επιπλέον οι Ta και T1 όγκοι μπορεί να συνοδεύονται από *in situ* και δυσπλασία. Οι βλάβες αυτές δύσκολα διακρίνονται από φλεγμονώδεις αλλοιώσεις ενώ πολλές φορές δεν είναι καν ορατές. Δεν συνιστάται λήψη τυχαίων βιοψιών (*random*) από τμήματα της ουροδόχου κύστης χωρίς εμφανείς μακροσκοπικές αλλοιώσεις σε ασθενείς με TaT1 καρκίνο. Η πιθανότητα ανεύρεσης *in situ*, ειδικά σε χαμηλού κινδύνου καρκίνου είναι εξαιρετικά χαμηλή (<2%) και η επιλογή για εφαρμογή επικουρικής ενδοκυστικής θεραπείας δεν επηρεάζεται από το αποτέλεσμα των βιοψιών. Βιοψίες από φυσιολογικό βλεννογόνο θα πρέπει να πραγματοποιείται σε περίπτωση θετικής κυτταρολογικής εξέτασης ή σε εξωφυτικούς μη θηλωματώδεις όγκους. Από την άλλη λήψη βιοψιών ενδείκνυται όταν ανευρίσκονται μακροσκοπικές βλάβες του βλεννογόνου. Βιοψίες προστατικής ουρήθρας ενδείκνυται σε όγκους που βρίσκονται στο τρίγωνο ή στον κυστικό αυχένα, σε περιπτώσεις με θετική κυτταρολογική εξέταση και χωρίς την παρουσία εμφανής βλάβης και σε μακροσκοπικές αλλοιώσεις στην προστατική ουρήθρα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ

1.8 Φθωριούχος κυστεοσκόπηση



Εικόνα 15. Φθωριούχος κυστεοσκόπηση

Συνήθως τόσο η κυστεοσκόπηση όσο και διουρηθρική εκτομή των όγκων πραγματοποιείται υπό λευκό φωτισμό. Η πρακτική αυτή όμως ενέχει τον κίνδυνο να ξεφύγουν βλάβες που ενώ ανευρίσκονται εκεί δεν είναι ορατές. Η φθωριούχος κυστεοσκόπηση πραγματοποιείται με την χρήση ειδικού φωτισμού μετά από ενδοκυστική έγχυση ενός φωτοευαισθητοποιητή, συνήθως του 5-αμινολεβουλινικού οξέος (5-ALA). Μελέτες έχουν αποδείξει ότι η μέθοδος αυτή παρουσιάζει μεγαλύτερη ευαισθησία στην ανεύρεση κακοηθειών ειδικότερα των *in situ*. Ψευδώς θετικά αποτελέσματα είναι αποτέλεσμα φλεγμονής ή ενδοκυστικής έγχυσης. Αν και σε μικρές τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες η φθωριούχος κυστεοσκόπηση παρουσιάζει σημαντικό πλεονέκτημα έναντι της κλασσικής κυστεοσκόπησης όσο αφορά το χρονικό διάστημα ελεύθερο υποτροπών (Babjuk, Soukup et al. 2005, Daniltchenko, Riedl et al. 2005), η αξία της μεθόδου στην βελτίωση της επιβίωσης ή της εξέλιξης της νόσου μένει ακόμα να αποδειχθεί.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ

1.9 Επαναληπτική εκτομή

Είναι αποδεδειγμένος ο κίνδυνος υπολειπόμενης νόσου μετά από αρχική διουρηθρική εκτομή TαT1 όγκων (Miladi, Peyromaure et al. 2003). Υπολειπόμενη νόσος μετά από εκτομή T1 όγκων έχει παρατηρηθεί στο 33-53% των ασθενών (Brauers, Buettner et al. 2001, Jakse, Algaba et al. 2004). Επιπλέον, υπάρχει πάντα ο κίνδυνος υποσταδιοποίησης μετά την αρχική εκτομή. Ο κίνδυνος ενός TαT1 υψηλού βαθμού κακοήθειας όγκος να έχει υποσταδιοποιηθεί και τελικά να είναι διηθητικός καρκίνος ανέρχεται στο 10% (Brauers, Buettner et al. 2001, Jakse, Algaba et al. 2004). Αναλογιζόμενοι το γεγονός ότι η αντιμετώπιση ενός TαT1 όγκου είναι διαφορετικός από την αντιμετώπιση ενός διηθητικού καρκίνου, μπορούμε να συνειδητοποιήσουμε την μεγάλη σημασία της αρχικής σταδιοποίησης. Επαναληπτική διουρηθρική εκτομή πρέπει να εκτελείται όταν η αρχική εκτομή είναι ατελής (πχ πολλαπλοί όγκοι, μεγάλοι όγκοι), όταν στην παθολογική έκθεση αναφέρεται ότι δεν ανευρίσκεται μυϊκός χιτώνας καθώς και σε περιπτώσεις υψηλού βαθμού, μη διηθητικού ή T1 όγκου. Έχει παρατηρηθεί αύξηση του χρονικού διαστήματος ελεύθερου υποτροπής μετά από επαναληπτική διουρηθρική εκτομή (Grimm, Steinhoff et al. 2003). Δεν υπάρχει ακόμα συμφωνία απόψεων σχετικά με τον χρόνο στον οποίο θα πρέπει να εκτελείται η επαναληπτική διουρηθρική εκτομή αν και οι περισσότεροι ερευνητές συνιστούν η επαναληπτική εκτομή να γίνεται περίπου 2-6 εβδομάδες μετά την αρχική επέμβαση. Είναι απαραίτητο να ληφθούν βιοψίες και από την περιοχή της αρχικής επέμβασης.

1.10 ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΕΚΘΕΣΗ

Η παθολογική εξέταση των τεμαχίων που προέρχονται τόσο από την διουρηθρική εκτομή όσο και από την βιοψία αποτελεί ένα βασικό στάδιο της διάγνωσης του καρκίνου της ουροδόχου κύστης. Η παθολογική έκθεση θα

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ

πρέπει να περιγράφει τον βαθμό κακοήθειας, τον βάθος της διήθησης στο τοίχωμα της ουροδόχου κύστης και θα πρέπει να διευκρινίζει την παρουσία τόσο του μυϊκού χιτώνα όσο και του χορίου (Lopez-Beltran, Bassi et al. 2004). Η συνεργασία μεταξύ του κλινικού γιατρού και του παθολόγου είναι απαραίτητη.

1.11 ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ

Η σταδιοποίηση περιλαμβάνει το σύνολο των διαγνωστικών τεχνικών με τις οποίες εκτιμάται τόσο η τοπική επέκταση ενός νεοπλασματος όσο και η συστηματική διασπορά του. Διακρίνεται σε κλινική και παθολογοανατομική. Το πρώτο σύστημα σταδιοποίησης του καρκίνου της ουροδόχου κύστης δημοσιοποιήθηκε από τους Jewett και Strong πριν 65 περίπου χρόνια (Jewett and Strong 1946) και βασιζόταν στην συσχέτιση μεταξύ του βάθους της διήθησης του καρκίνου και της συχνότητας τοπικής επέκτασης και μετάστασης. Οι δύο ερευνητές αφού εξέτασαν δείγματα αυτοψίας σε 100 ασθενείς με καρκίνο της ουροδόχου κύστης παρατήρησαν ότι ο καρκίνος της ουροδόχου κύστης θα μπορούσε να διαχωριστεί σε 3 παθολογικά στάδια με αύξουσα συχνότητα λεμφαδενικών και απομακρυσμένων μεταστάσεων με βάση την αύξηση του βάθους διήθησης του πρωτοπαθούς καρκίνου (Jewett and Strong 1946). Έτσι λοιπόν ενώ κανένας ασθενής σταδίου Α δηλαδή καρκίνου περιορισμένου στον βλεννογόνο δεν παρουσίαζε μετάσταση, τα ποσοστά των ασθενών με μετάσταση αυξάνονταν στο 13% για τους ασθενείς σταδίου Β δηλαδή καρκίνου που διηθούσε τον μυϊκό χιτώνα και σε 74% για τους ασθενείς σταδίου C δηλαδή καρκίνου που διηθεί το περικυστικό λίπος. Το 1951, μετά από μελέτη 80 κλινικών περιπτώσεων, οι Jewett και Strong βελτίωσαν το σύστημα σταδιοποίησής τους υποδιαιρώντας το στάδιο Β σε στάδιο Β1 και στάδιο Β2 ανάλογα με το βάθος διήθησης στον μυϊκό χιτώνα. Το σύστημα αυτό όμως αποδείχθηκε προβληματικό, τόσο που και ο ίδιος ο

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ

Jewett σε ένα άρθρο με τον εύστοχο τίτλο «Comments on the staging of bladder cancer- Two B's or Not Two B's: That is the Question» χαρακτηριστικά ανέφερε ότι η απόφαση της υποσταδιοποίησης του σταδίου B ήταν λανθασμένη μιας και ο πιο σημαντικός παράγοντας για την θεραπεία των ασθενών είναι η διείσδυση και όχι το βάθος διήθησης του μυϊκού χιτώνα (Jewett 1978). Παραλλαγή του συστήματος αυτού παρουσιάστηκε το 1952 από τον Marshall (Marshall 1952) που περιέλαβε επιπλέον ασθενείς στους οποίους ο καρκίνος δεν διηθεί το χόριο, ασθενείς στους οποίους δεν ανευρίσκεται καρκίνος μετά από ριζική κυστεκτομή και ασθενείς με *in situ*. Επιπλέον, προστέθηκε το στάδιο D για τους ασθενείς με απομακρυσμένες μεταστάσεις. Τα προβλήματα όμως των ανωτέρω ταξινομήσεων καθώς και η ανάγκη για μια πιο ομοιογενή ταξινόμηση των καρκίνων οδήγησαν στην διάδοση του συστήματος Tumor Node Metastasis (TNM) που με βάση την πιο πρόσφατη έκδοσή της είναι η ακόλουθη (Cancer 1997).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ

Πίνακας 1 TNM σταδιοποίηση καρκίνου ουροδόχου κύστης

Ουροδόχος κύστη

Ta	Μη διηθητικό θηλώδες καρκίνωμα
Tis	Καρκίνωμα in situ, επίπεδος όγκος
T1	Διήθηση του υποεπιθηλιακού συνδετικού ιστού
T2	Μυική διήθηση T2α Επιφανειακό μυικό στρώμα (έσω μισό μυικού ιστού) T2β Εν τω βάθει μυικό στρώμα (έξω μισό μυικού ιστού)
T3	Διήθηση περικυστικών ιστών (πέραν του μυικού ιστού) T3α μικροσκοπική διήθηση T3β μακροσκοπική διήθηση (εξωκυστική μάζα)
T4	Επέκταση του όγκου σε ένα από τα ακόλουθα (προστάτης, μήτρα, κόλπος, πυελικό τοίχωμα, κοιλιακό τοίχωμα) T4α προστάτης, μήτρα, κόλπος T4β πυελικό ή κοιλιακό τοίχωμα

N επιχώριοι λεμφαδένες

Nx	Επιχώριοι λεμφαδένες δεν μπορούν να εκτιμηθούν
N0	Δεν υπάρχει μετάσταση στους επιχώριους λεμφαδένες
N1	Μετάσταση σε έναν μόνο πυελικό λεμφαδένα (έσω λαγόνιο, θυροειδή, έξω λαγόνιο ή προιερό)
N2	Μετάσταση σε πολλαπλούς πυελικούς λεμφαδένες (έσω λαγόνιους, θυροειδείς, έξω λαγόνιους ή προιερούς)
N3	Μετάσταση σε ένα ή περισσότερους κοινούς λαγόνιους λεμφαδένες

M Μακρινές μεταστάσεις

Mx	Μακρινή μετάσταση δεν μπορεί να εκτιμηθεί
M0	Απουσία μακρινής μετάστασης
M1	Παρουσία μακρινής μετάστασης

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ

Η διακοιλιακή υπερηχοτομογραφία έχει διερευνηθεί για την εκτίμηση της διήθησης του καρκίνου της ουροδόχου κύστης με φτωχά όμως μέχρι σήμερα αποτελέσματα. Πρόσφατες μελέτες αναφέρουν ότι το διουρηθρικό υπερηχοτομογράφημα μπορεί να έχει ιδιαίτερο ρόλο τόσο στον διαχωρισμό επιφανειακών από διηθητικούς όγκους όσο και στην εκτίμηση του βάθους διήθησης του τοιχώματος καθώς και στην εκτίμηση τυχόν εξωκυστικής επέκτασης του νεοπλάσματος.

Το ίδιο ισχύει και για την ικανότητα της υπολογιστικής τομογραφίας να εκτιμά το βαθμό διήθησης του πρωτοπαθούς όγκου(Nishimura, Hida et al. 1988). Η εξέταση αυτή δεν είναι αξιόπιστη στην εκτίμηση όχι τόσο του βάθους της διήθησης του όγκου όσο για την εκτίμηση τυχών εξωκυστικής επέκτασης του νεοπλάσματος. Για την ολοκληρωμένη κλινική και απεικονιστική σταδιοποίηση θα πρέπει να εξετασθούν τα όργανα στα οποία πιο συχνά μεθίσταται ο καρκίνος της ουροδόχου κύστης δηλαδή του πνεύμονα, του ήπατος και των οστών. Ακτινογραφία θώρακος θα πρέπει να πραγματοποιείται σε όλους τους ασθενείς. Η υπολογιστική τομογραφία θώρακος θα πρέπει να εκτελείται μόνο όταν υπάρχουν υπόνοιες για πνευμονική μεταστατική νόσο από το ιστορικό του ασθενούς και από την απλή ακτινογραφία θώρακος. Επιπλέον, ένζυμα ηπατικής λειτουργίας καθώς και τα επίπεδα της αλκαλικής φωσφατάσης θα πρέπει να εξετάζονται σε όλους τους ασθενείς. Ασθενείς που παρουσιάζουν αυξημένη αλκαλική φωσφατάση ή παρουσιάζουν οστικά άλγη θα πρέπει να υποβάλλονται σε σπινθηρογράφημα οστών. Υπολογιστική τομογραφία κοιλίας και της πυέλου θα πρέπει να εκτελείται σε ασθενείς με έντονη υποψία μετάστασης, αυξημένα ηπατικά ένζυμα, παρουσία υδρονέφρωσης ή σε ασθενείς με T4 καρκίνο. Τα αποτελέσματα των εξετάσεων αυτών δύναται να επηρεάσουν την απόφαση για νεοεπικουρική θεραπεία.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ

Συνήθως, η απεικονιστική τομογραφία σκοπό έχει την εκτίμηση των περιοχικών και των οπισθοπεριτοναϊκών λεμφαδένων. Βέβαια η ικανότητα της υπολογιστικής τομογραφίας να ανευρίσκει λεμφαδενικές μεταστάσεις εξαρτάται από το μέγεθος των διηθημένων λεμφαδένων με κατώτερο όριο τα 2 εκ. (Nurmi, Katenue et al. 1988). Έτσι αρνητικοί λεμφαδένες δεν αποκλείουν την πιθανότητα μικρομεταστάσεων ενώ και η ανεύρεση διογκωμένων μεταστάσεων δεν σημαίνει κατ' ανάγκη μεταστατική νόσος μιας που μπορεί να σημαίνει απλά αντιδραστική λεμφαδενοπάθεια.

Πρέπει να τονιστεί ότι έχει ιδιαίτερη σημασία η ακριβής κλινική σταδιοποίηση του καρκίνου της ουροδόχου κύστης διότι στο κλινικό στάδιο βασίζεται και η θεραπευτική προσέγγιση του ασθενούς. Δυστυχώς όμως, ακόμα και με την εφαρμογή των πιο μοντέρνων απεικονιστικών συστημάτων όπως η υπολογιστική τομογραφία και η μαγνητική τομογραφία, παρουσιάζονται υψηλά ποσοστά σφάλματος στην κλινική σταδιοποίηση των ασθενών. Υπολογίζεται ότι το 40-50% των ασθενών υποσταδιοποιείται και το 10-20% υπερσταδιοποιείται. Χαρακτηριστική είναι η μελέτη των Freeman και συν. οι οποίοι παρατήρησαν ότι σε ασθενείς με επιφανειακό καρκίνο (T_a, T₁, T_{in situ}) που υπεβλήθησαν σε ριζική κυστεκτομή, το 34% τελικά παρουσίαζαν διηθητική ή ακόμα και μεταστατική νόσο (Freeman, Esrig et al. 1995). Αυτήν την στιγμή η ικανότητα ακριβής κλινικής σταδιοποίησης της νόσου όσο αφορά την έκταση της τοπικής νόσου καθώς και των τυχόν λεμφαδενικών μεταστάσεων είναι περιορισμένη. Είναι απαραίτητο να τονιστεί ότι η ιστοπαθολογική έκθεση θα πρέπει να αναφέρει τον βαθμό διήθησης, τον ιστολογικό βαθμό και την πιθανή παρουσία in situ.

Η άριστη αντιμετώπιση του καρκίνου της ουροδόχου κύστης προϋποθέτει την έγκαιρη διάγνωση, την ακριβή κλινική σταδιοποίηση και την αξιόπιστη

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ

εκτίμηση του βιολογικού δυναμικού του νεοπλασματος. Σήμερα, η ιστολογική αξιολόγηση συμπεριλαμβανομένου του καθορισμού του σταδίου και του βαθμού κακοήθειας αποτελούν τον πιο σημαντικό προγνωστικό παράγοντα που καθορίζει την θεραπευτική στρατηγική του εκάστοτε ασθενούς. Στο μέλλον η εφαρμογή μοριακών δεικτών στην κλινική σταδιοποίηση θα δώσει σημαντική βοήθεια στην ακριβή εκτίμηση του καρκινικού δυναμικού (Stein, Grossfeld et al. 1998).

1.12 ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ ΚΑΙ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Οι περισσότεροι (70%) πρωτοεμφανιζόμενοι όγκοι της ουροδόχου κύστης είναι καλώς διαφοροποιημένοι, θηλώδεις, επιφανειακοί καρκίνοι. Παρά ταύτα περίπου το 70% από αυτούς θα υποτροπιάσουν ενώ το 15% θα εξελιχθούν σε διηθητικοί ή/και θα δώσουν μεταστάσεις (Zachos, Tzortzis et al. 2011). Το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών με διηθητικό καρκίνο έχει ελεύθερο ιστορικό για νεόπλασμα της ουροδόχου κύστης. Έτσι λοιπόν τα 2 σημαντικότερα προβλήματα σχετικά με την κλινική πορεία του καρκίνου της ουροδόχου κύστης είναι οι υποτροπές και η εξέλιξη της νόσου. Περίπου το 40-80% των επιφανειακών όγκων υποτροπιάζουν μετά την αρχική διουρηθρική εκτομή. Αν και το μεγαλύτερο ποσοστό των υποτροπών οφείλεται σε εμφάνιση νέων όγκων εντούτοις δεν είναι σπάνια η επανεμφάνιση ενός όγκου στην ίδια θέση λόγω ανεπαρκούς αρχικής εκτομής. Περίπου το 6% των T_a και το 46% των T₁ όγκων εξελίσσονται σε διηθητικούς. Αυτό είναι πολύ σημαντικό από την στιγμή που η επιβίωση των ασθενών με νεόπλασμα της κύστης σχετίζεται άμεσα με το στάδιο και είναι μικρότερη σε T₄ όγκους (25%), T₃ (39%) και T₂

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ

(53%) σε σχέση με τους επιφανειακούς (81%). Προγνωστικοί παράγοντες που καθορίζουν τόσο τον κίνδυνο υποτροπής όσο και τον κίνδυνο εξέλιξης της νόσου περιλαμβάνουν τον βαθμό κακοήθειας, το στάδιο, την συνύπαρξη *in situ*, την πολυεστιακότητα και το μέγεθος του όγκου, την συχνότητα υποτροπών, την διήθηση αγγείων και λεμφαγγείων καθώς και την παρουσία ορισμένων προγνωστικών δεικτών.

1.12.1 Βαθμός διαφοροποίησης

Μελέτες έχουν καταγράψει την σημασία του βαθμού διαφοροποίησης του καρκίνου τόσο όσο αφορά τις υποτροπές όσο και την εξέλιξη της νόσου. Η μελέτη της National Bladder Cancer Collaborative Group (NBCCG) (Heney, Ahmed et al. 1983) κατέδειξε ποσοστά εξέλιξης για τους κατά ΠΟΥ κατάταξη I, II και III καρκίνους, 2%, 11% και 45%. Αντίστοιχα ποσοστά έχουν καταγραφεί και σε άλλες δημοσιευμένες μελέτες (Anderstrom, Johansson et al. 1980) (Malmstrom, Busch et al. 1987).

1.12.2 Στάδιο

Μεταξύ 70% και 80% των πρωτοεμφανιζόμενων καρκίνων της ουροδόχου κύστης είναι επιφανειακοί: 70% pTa και 30% pT1 (Donat 2003). Αν και υπάρχει η αντίληψη ότι ο καρκίνος της ουροδόχου κύστης παρουσιάζει μια λογική ακολουθία από το επιφανειακό προς το διηθητικό νεόπλασμα, εντούτοις pTa και pT1 όγκοι παρουσιάζουν αξιοσημείωτες διαφορές σχετικά με την δυνατότητα διήθησης της μυϊκής στοιβάδας. Από τα αποτελέσματα διάφορων μελετών προκύπτει ότι η εξέλιξη αφορά σχεδόν αποκλειστικά τους T1 καρκίνους. Η NBCCG μελέτη ανέδειξε ότι μόνο το 3% των pTa καρκίνων εξελίχθηκε σε διηθητικό ενώ το αντίστοιχο ποσοστό των pT1 καρκίνων ήταν 24% (Heney, Ahmed et al. 1983). Ο κίνδυνος εξέλιξης σχετίζεται άμεσα με την θνητότητα. Τα 5-ετής ποσοστά θνησιμότητας του καρκίνου της ουροδόχου

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ

κύστης για τους pTa καρκίνους είναι μικρότερα του 1% όταν τα αντίστοιχα ποσοστά των T1 καρκίνων είναι 24% (Abel 1993).

1.12.3 Συχνότητα υποτροπών

Το διάστημα μεταξύ υποτροπών είναι μεγάλης προγνωστικής αξίας. Τα ποσοστά υποτροπών σταδιακά μειώνονται με την αύξηση του ελεύθερου νόσου διαστήματος έτσι ώστε ο κίνδυνος υποτροπής μετά από 5 χρόνια αρνητικών κυστεοσκοπήσεων να είναι μόλις 10% (Heney, Ahmed et al. 1983). Έχει αποδειχθεί ότι το αποτέλεσμα της πρώτης κυστεοσκόπησης καθορίζει σημαντικά την μελλοντική συχνότητα υποτροπών (Fitzpatrick, West et al. 1986). Σε μελέτη αποδείχθηκε ότι το 80% των ασθενών με αρνητική κυστεοσκόπηση στους 3 μήνες μετά το χειρουργείο παρέμειναν ελεύθεροι νόσου ενώ οι ασθενείς που παρουσίαζαν υποτροπή στους πρώτους 3 μήνες είχαν μόλις 10% πιθανότητες να παραμείνουν ελεύθεροι νόσου στα επόμενα 2 χρόνια.

1.12.4 Πολυεστιακότητα και μέγεθος όγκου

Η πολυεστιακότητα και το μέγεθος του όγκου έχουν επίσης ιδιαίτερη προγνωστική αξία. Κατά την διάγνωση το 30% των περιπτώσεων είναι πολυεστιακοί όγκοι (Heney, Ahmed et al. 1983). Οι βλάβες αυτές έχουν χειρότερη πρόγνωση από εκείνη των μονήρων όγκων με μικρότερα ελεύθερα νόσου διαστήματα και υψηλότερα ποσοστά εξέλιξης (Dalesio, Schulman et al. 1983). Επίσης το μέγεθος του όγκου μεγαλύτερο των 3εκ και 5 εκ επηρεάζει αρνητικά την βιολογική συμπεριφορά του καρκίνου (Kurth, Denis et al. 1995).

1.9 ΘΕΡΑΠΕΙΑ

1.9.1 Αντιμετώπιση μη διηθητικού καρκίνου

Αν και το 80% των καρκίνων της ουροδόχου κύστης είναι μη διηθητικοί την στιγμή της διάγνωσης, περίπου το 25% αυτών θα εξελιχθεί σε διηθητικό. Η θεραπεία εκλογής των ασθενών με μη διηθητικό καρκίνο της ουροδόχου κύστης περιλαμβάνει την διουρηθρική εκτομή του νεοπλάσματος και την την παρακολούθηση του ασθενούς μέσω τακτικών κυστεοσκοπήσεων. Έχουν προταθεί κατά καιρούς διάφορα πρωτόκολλα παρακολούθησης των ασθενών μετά την διουρηθρική εκτομή. Παρόλα αυτά οι Hollenbeck και συν. απέδειξαν ότι αυξημένης συχνότητας και άμεσο χειρουργείο πιθανής υποτροπής δεν βελτιώνει απαραίτητα και την επιβίωση των ασθενών (Hollenbeck, Ye et al. 2009). Όταν κατά την διάρκεια της παρακολούθησης με κυστεοσκόπηση διαπιστώνεται υποτροπή του νεοπλάσματος, η αντιμετώπιση περιλαμβάνει είτε ενδοσκοπική εκτομή με πιθανή ενδοκυστική θεραπεία είτε πιο επιθετική θεραπεία με ριζική κυστεκτομή.

Υπάρχουν ενδείξεις υπέρ της προφυλακτικής μετεγχειρητικής ενδοκυστικής θεραπείας σε ασθενείς με μη διηθητικό καρκίνο της ουροδόχου κύστης που βασίζονται στην παρατηρούμενη μείωση κατά 39% της πιθανότητας για υποτροπή του νεοπλάσματος με την χρήση της ενδοκυστικής θεραπείας. Είναι σημαντικό να τονίσουμε ότι η ενδοκυστική χημειοθεραπεία δεν εφαρμόζεται σε υπόνοια διάτρησης της ουροδόχου κύστης κατά την στιγμή της χειρουργικής επέμβασης. Παρόλα αυτά μια πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη εγείρει ερωτηματικά σχετικά με την αποτελεσματικότητα της ενδοκυστικής χημειοθεραπείας. Πιο συγκεκριμένα οι Gudjonsson και συν τυχαίοποίησαν 305 ασθενείς σε διουρηθρική εκτομή και ενδοκυστική χημειοθεραπεία και σε

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ

διουρηθρική εκτομή μόνο και παρατήρησαν ότι τα θετικά αποτελέσματα της ενδοκυστικής θεραπείας περιορίζονται μονάχα στους ασθενείς με πρωτοπαθή ή μονήρη όγκο και εξαλείφονται τελείως σε διάμεσου-υψηλού κινδύνου μη διηθητικά νεοπλάσματα ουροδόχου κύστης (Gudjonsson, Adell et al. 2009).

Παρά την σημαντική βελτίωση της ενδοκυστικής θεραπείας, οι ασθενείς με καρκίνο σταδίου T1 που αντιμετωπίζονται συντηρητικά αποτελούν μια πραγματική πρόκληση. Οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν σημαντικό κίνδυνο τόσο για υποτροπή της νόσου όσο και για εξέλιξη της σε διηθητικό καρκίνο. Μέχρι σήμερα δεν έχουν βρεθεί ικανοποιητικά κριτήρια που να καθορίζουν ποιοι ασθενείς θα πρέπει να υποβληθούν σε ριζική κυστεκτομή. Σήμερα η θεραπεία εκλογής των ασθενών αυτών περιλαμβάνει διουρηθρική εκτομή με απαραίτητη προϋπόθεση όμως η εκτομή να περιλαμβάνει τον μυϊκό χιτώνα. Υποσταδιοποίηση T1 νεοπλασμάτων σε περιπτώσεις απουσίας μυϊκού χιτώνα στο παρασκεύασμα έχει διαπιστωθεί ότι παρατηρείται στο 62% των περιπτώσεων (Dutta, Smith et al. 2001). Επανάληψη της διουρηθρικής εκτομής συνιστάται σε όλες τις περιπτώσεις απουσίας μυϊκού χιτώνα με πολλούς να υποστηρίζουν την ανάγκη επανάληψης διουρηθρικής εκτομή σε όλες τις περιπτώσεις T1 όγκων για τον κίνδυνο υποσταδιοποίησης (Kulkarni, Hakenberg et al. 2010). Επιπλέον, αν και η ριζική κυστεκτομή αποτελεί υπερθεραπεία (overtreatment) σε ένα σημαντικό αριθμό περιπτώσεων, το πλεονέκτημα όσο αφορά την συνολική επιβίωση με την ριζική κυστεκτομή σε όγκους T1 έχει αποδειχθεί σε πολλές μελέτες. Χαρακτηριστικά αναφέρουμε τα αποτελέσματα πρόσφατης μελέτης στην οποία τα ποσοστά 10ετούς σχετιζόμενης με τον καρκίνο επιβίωσης των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με ριζική κυστεκτομή ήταν 78.% ενώ τα αντίστοιχα των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με διουρηθρική εκτομή ήταν 64.5% (Hautmann, Volkmer et al. 2009). Στην προσπάθεια ανάδειξης προγνωστικών παραγόντων που να καθορίζουν ποιοι ασθενείς θα ωφεληθούν με την ριζική κυστεκτομή έχουν

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ

μελετηθεί διάφοροι προγνωστικοί παράγοντες. Η παρουσία καρκινώματος *in situ* ή η διήθηση του υποβλεννογόνιου μυϊκού χιτώνα έχει συσχετισθεί με υποσταδιοποίηση στο παρασκεύασμα της ριζικής κυστεκτομής (Holmang, Hedelin et al. 1997, Masood, Sriprasad et al. 2004). Άλλοι σημαντικοί παράγοντες εξέλιξης της νόσου περιλαμβάνουν την λεμφαγγειακή διήθηση, την παρουσία μη μεταβατικού επιθηλίου καρκίνου της ουροδόχου κύστης και την επέκταση στην ουρήθρα (Andius, Johansson et al. 2007, Weizer, Wasco et al. 2009). Αν και η εκτίμηση των παραγόντων αυτών βοηθούν στην θεραπευτική προσέγγιση του ασθενούς, απαραίτητο είναι να αναζητηθούν εργαλεία που θα μπορούν να διαφοροποιήσουν τις περιπτώσεις εκείνες που παρουσιάζουν μεγάλο κίνδυνο εξέλιξης της νόσου.

1.9.1.2 Ενδοκυστική θεραπεία

Υπάρχουν σημαντικές ενδείξεις για την αποτελεσματικότητα της ενδοκυστικής θεραπείας στην αντιμετώπιση των ασθενών με μη μεταστατικό καρκίνο της ουροδόχου κύστης. Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση που βασιζόταν στα δεδομένα μεμονωμένων ασθενών απέδειξε την ανωτερότητα της θεραπείας με *Bacillus Calmette Guerin* (BCG) σε σχέση με την μιτομυκίνη C μόνο όταν συμπεριλαμβάνεται και η θεραπεία συντήρησης (Malmstrom, Sylvester et al. 2009). Το *In situ* απαντάει πολύ καλά στην θεραπεία με BCG σε ποσοστό που αγγίζει το 68% (Lamm, Blumenstein et al. 2000). Επιπλέον, οι ασθενείς που παρουσιάζουν υποτροπή μετά από θεραπεία εφόδου (*induction course*) δύναται να απαντήσουν θετικά σε μια άλλη θεραπεία επαγωγής ή/ και σε θεραπεία συντήρησης. Περαιτέρω υποτροπή υποδηλώνει ότι ο ασθενής δεν πρόκειται να επωφεληθεί από περαιτέρω θεραπεία με BCG.

Υπάρχει συνεχής έρευνα για την βελτίωση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας με BCG. Έτσι για παράδειγμα έχει μελετηθεί η χορήγηση MMC με

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ

υπερθερμία και με την χρήση μικροκυμάτων (Alfred Witjes, Hendricksen et al. 2009).

1.9.2 Αντιμετώπιση διηθητικού καρκίνου

Η ριζική κυστοπροστατεκτομή στους άνδρες και η πρόσθια πυελική εξεντέρωση στις γυναίκες αποτελεί την θεραπεία εκλογής στον διηθητικό καρκίνο της ουροδόχου κύστης. Η ολική επιβίωση μετά από την ριζική κυστεκτομή σχετίζεται με το παθολογικό στάδιο. Τα ποσοστά 10ετούς ελεύθερης υποτροπής νόσου είναι 87% για το T2, 76% για το T3 και 45% για το T4 στάδιο. Η διήθηση των λεμφαδένων εξαρτάται από το στάδιο και κυμαίνεται από 18% για τους ασθενείς με T2a νόσο σε 45% για ασθενείς με T3/4 νόσο στους οποίους ασθενείς τα ποσοστά 10ετους ελεύθερης υποτροπής νόσο αγγίζουν το 34% (Stein, Lieskovsky et al. 2001). Η υποτροπή στην ουρήθρα είναι αρκετά σπάνια και η ουρηθρεκτομή είναι αναγκαία στην περίπτωση θετικού χειρουργικού ορίου στην ταχεία βιοψία ή όταν ο καρκίνος διηθεί το προστατικό στρώμα στους άνδρες.

Ο σημαντικός κίνδυνος νοσηρότητας μετά από την κυστεκτομή έχει αποδειχθεί σε μεγάλη πρόσφατη μελέτη με περίπου 1100 ασθενείς (Shabsigh, Korets et al. 2009). Τα ποσοστά επιπλοκών στις πρώτες 90 μέρες ήταν 64% με σοβαρές επιπλοκές σε ποσοστό 13%. Οι πιο συχνές επιπλοκές σχετίζονται με το γαστρεντερικό σύστημα ενώ ακολουθούν οι λοιμώξεις. Όλο και περισσότερες μελέτες καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι οι ριζικές κυστεκτομές θα πρέπει να πραγματοποιούνται σε ειδικά κέντρα με μεγάλη εμπειρία. Σε μελέτη που περιλάμβανε πάνω από 100 κέντρα αποδείχτηκε ότι η περιεγχειρητική θνητότητα σχετίζεται με τον αριθμό κυστεκτομών που εκτελούνται κάθε χρόνο (Barbieri, Lee et al. 2007). Τα ποσοστά κυμαίνονται από 4% σε κέντρα που

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ

εκτελούν λιγότερες από 3 κυστεκτομές τον χρόνο σε 1% σε κέντρα που εκτελούν πάνω από 50 κάθε χρόνο.

Δυο σημαντικοί παράγοντες που έχουν επίδραση στο ογκολογικό αποτέλεσμα είναι η κατάσταση των χειρουργικών ορίων και η έκταση της λεμφαδενεκτομής. Οι Dotan και συν ανέφεραν ποσοστά θετικών χειρουργικών ορίων που άγγιζαν τα 4.2% στην σειρά τους με 1589 ριζικές κυστεκτομές (Dotan, Kavanagh et al. 2007). Οι ασθενείς με θετικά χειρουργικά όρια είχαν ποσοστά τοπικής υποτροπής 21% στα 5 χρόνια ενώ οι ασθενείς με αρνητικά χειρουργικά όρια παρουσίαζαν ποσοστά 6%. Σε ασθενείς με θετικά χειρουργικά όρια ο σχετικός κίνδυνος (hazard ratio) για θάνατο από την νόσο κυμαίνεται μεταξύ 2 και 2.7 (Herr, Faulkner et al. 2004). Είναι πλέον αποδεδειγμένη η σχέση μεταξύ αριθμό αφαιρούμενων λεμφαδένων και επιβίωσης. Σε 68 ασθενείς με θετικούς λεμφαδένες οι Herr και συν απέδειξαν ότι η επιβίωση εξαρτάται από τον αριθμό των αφαιρούμενων λεμφαδένων (Herr 2003). Επιπλέον, ο αριθμός αφαιρούμενων λεμφαδένων αποτελεί σημαντικό παράγοντα επιβίωσης ακόμα και ανάμεσα σε ασθενείς με αρνητικούς λεμφαδένες (Herr 2003).

Σημαντικός επίσης παράγοντας του ογκολογικού αποτελέσματος αποτελεί το ποσοστό των θετικών λεμφαδένων σε σχέση με τον ολικό αριθμό των αφαιρούμενων λεμφαδένων που ορίζεται ως λεμφαδενική πυκνότητα. Σε μελέτη σε 2 αντικαρκινικά κέντρα, μεταξύ 248 ασθενών με θετικούς λεμφαδένες, οι ασθενείς με λεμφαδενική πυκνότητα μεγαλύτερη του 20% παρουσίασαν 2.875 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για θάνατο ειδικό της νόσου σε σχέση με τους ασθενείς με λεμφαδενική πυκνότητα μικρότερη του 20% (Kassouf, Agarwal et al. 2008). Αν και οι μελέτες αυτές επιβεβαιώνουν την σημασία της λεμφαδενεκτομής κατά την διάρκεια της ριζικής κυστεκτομής, δεν είναι ακόμα βέβαιο αν το πλεονέκτημα αυτό σχετίζεται με την ακρίβεια της

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ

σταδιοποίησης ή αν υπάρχει και θεραπευτικό πλεονέκτημα από την λεμφαδενεκτομή αυτή καθ' αυτή. Ανάμεσα σε όλα αυτά, είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι το 16% των ασθενών που ανευρίσκονται στο SEER registry και που υπεβλήθησαν σε ριζική κυστεκτομή το 2004 δεν υπεβλήθησαν σε λεμφαδενεκτομή (Hellenthal, Ramirez et al. 2009).

Η ογκολογική σημασία της λεμφαδενεκτομής κατά την ριζική κυστεκτομή αποκτά ιδιαίτερη σημασία σήμερα με την εξάπλωση και την διάδοση της εφαρμογής των ελάχιστα επεμβατικών τεχνικών όπως είναι η λαπαροσκοπική και ρομποτική ριζική κυστεκτομή. Αν και υπάρχουν αρκετές μελέτες που αποδεικνύουν την ασφάλεια των τεχνικών αυτών, εν τούτοις δεν υπάρχουν μελέτες που να αποδεικνύουν ακόμα την ογκολογική επάρκεια ή την αποτελεσματικότητα της λεμφαδενεκτομής με τις τεχνικές αυτές. Όπως θα αναμενόταν, μείωση της απώλειας αίματος και μικρότερος χρόνος νοσηλείας είναι σαφή πλεονεκτήματα της ριζικής και λαπαροσκοπικής χειρουργικής (Guillotreau, Game et al. 2009). Επιπλέον, σε μια μη τυχαιοποιημένη μελέτη σε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε ρομποτική ή ανοιχτή ριζική κυστεκτομή παρατηρήθηκαν μικρότερα ποσοστά συνολικών και μείζονων επιπλοκών στους ασθενείς της πρώτης ομάδας (Ng, Kauffman et al. 2010). Χαμηλά επίσης είναι τα ποσοστά των θετικών χειρουργικών ορίων που κυμαίνονται μεταξύ 0% σε μερικές μικρές σειρές και 7% σε μεγάλες σειρές, με 9% να είναι περίπου τα ποσοστά των θετικών χειρουργικών ορίων στις αντίστοιχες ανοιχτές σειρές (Murphy, Challacombe et al. 2008). Σε πρόσφατη ανασκόπηση 48 δημοσιευμένων μελετών αναφέρεται ότι τόσο η λαπαροσκοπική όσο και η ρομποτική χειρουργική μπορεί να επιτύχουν αποτελέσματα εφάμιλλα της ανοιχτής χειρουργικής τόσο όσο αφορά την έκταση της λεμφαδενεκτομής όσο και τα ενδιάμεσα ογκολογικά αποτελέσματα (Malmstrom, Sylvester et al. 2009). Πάντως η αληθινή ογκολογική αποτελεσματικότητα των τεχνικών αυτών θα κριθεί σε μερικά χρόνια όταν και

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ

θα έρθουν στο φως τα αποτελέσματα από την μακρόχρονη παρακολούθηση των ασθενών.

Μια άλλη τάση είναι η αυξημένη εφαρμογή της ριζικής κυστεκτομής με διατήρηση των αγγειονευρωδών δεματίων με απώτερο σκοπό την διατήρηση της εγκράτειας και της στυτικής λειτουργίας (Botto, Sebe et al. 2004). Οι Rozet και συν. (Rozet, Lesur et al. 2008) περιγράφουν στην τεχνική τους ότι εφαρμόζουν αρχικά διουρηθρική εκτομή του προστάτη για να αποκλείσουν την ελάχιστη πιθανότητα ουροθηλιακού καρκινώματος στην προστατική ουρήθρα. Τα 5ετή τους αποτελέσματα είναι εντυπωσιακά όσο αφορά την λειτουργική αποκατάσταση των ασθενών αυτών (εγκράτεια και στυτική λειτουργία) όσο και στην 5ετή επιβίωση που αγγίζει το 67%. Ερωτήματα πάντως παραμένουν σχετικά με την ογκολογική επάρκεια της ριζικής κυστεκτομής με διατήρηση των αγγειονευρωδών δεματίων (Rozet, Lesur et al. 2008, Stein, Hautmann et al. 2009). Αδενοκαρίνωμα του προστάτη έχει παρατηρηθεί στο 48% των τεμαχίων της ριζικής κυστεοπροστατεκτομής εκ των οποίων στο 35-48% είναι κλινικά σημαντικός (Pettus, Al-Ahmadie et al. 2008).

Μια σειρά διαφορετικών τεχνικών διατήρησης της ουροδόχου κύστης έχουν αναπτυχθεί τα τελευταία χρόνια ως εναλλακτική λύση της ριζικής κυστεκτομής. Αυτές οι μέθοδοι αποτελούν ένα συνδυασμό ενδοσκοπικής εκτομής, χημειοθεραπείας και ακτινοβολίας. Αν και δεν υπάρχουν μέχρι σήμερα τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες σύγκρισης των μεθόδων εν τούτοις τα αποτελέσματα από μερικές σειρές είναι παρόμοια των αποτελεσμάτων της ανοιχτής χειρουργικής. Πρόσφατα δημοσιεύθηκαν τα αποτελέσματα μιας σειράς 63 ασθενών με διηθητικό καρκίνο της ουροδόχου κύστης που είχαν πλήρη ανταπόκριση στην νεοεπικουρική χημειοθεραπεία και στην συνέχεια αρνήθηκαν την ριζική κυστεκτομή (Herr 2008). Η συνολική επιβίωση με διάμεσο χρόνο παρακολούθησης τα 7 έτη ήταν 64%. Οι Solsona και συν

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ

(Solsona, Climent et al. 2009) επέτρεψαν σε 146 ασθενείς με μικροσκοπικό υπολειπόμενο διηθητικό καρκίνο να επιλέξουν μεταξύ ριζικής κυστεκτομής και χημειοθεραπείας βασισμένη στην πλατίνα. Ενώ δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ των δυο ομάδων στην ειδική για τον καρκίνο επιβίωση, από τους 51 ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στην θεραπεία διατήρησης του οργάνου, οι 5 (10%) απεβίωσαν μετά από τοπική υποτροπή (Herr 2009).

Ο συνδυασμός ακτινο-χημειοθεραπείας είναι πιο αποτελεσματικός από την χημειοθεραπεία μόνη της και σε πρόσφατη μελέτη η 5ετής ειδική της νόσου επιβίωση με την εφαρμογή της γεμισιταβίνης και ακτινοβολίας άγγιξε το 82% (Oh, Soto et al. 2009). Επιπλέον, η όψιμη πνευλική τοξικότητα μπορεί να είναι χαμηλότερη από αυτήν που υπολόγιζαν προηγουμένως. Ανασκόπηση 4 μελετών ανέδειξε ότι μόνο το 7% των ασθενών είχαν σημαντική πνευλική τοξικότητα που σε όλες τις περιπτώσεις υποχώρησε (Efsthathiou, Bae et al. 2009). Υποψήφιοι για ένταξη σε πρωτόκολλα διατήρησης της κύστης είναι οι ασθενείς με μονήρη όγκο μικρότερο των 5 εκ., κλινικό στάδιο T2, χωρίς υδρονέφρωση και χωρίς ένδειξη λεμφαδενικών ή απομακρυσμένων μεταστάσεων.

1.9.2.1 Νεοεπικουρική και επικουρική χημειοθεραπεία

Η χορήγηση χημειοθεραπείας πριν ή μετά την ριζική κυστεκτομή συνεχίζει να αποτελεί αντικείμενο αντιπαράθεσης. Η νεοεπικουρική χημειοθεραπεία προσφέρει σημαντικά θεωρητικά και πραγματικά πλεονεκτήματα, συμπεριλαμβανομένου της πρώιμης αντιμετώπισης των μικροσκοπικών μεταστάσεων, την υποσταδιοποίηση του πρωτοπαθούς όγκου και την βελτίωση της ανοχής του ασθενούς στην επικουρική χημειοθεραπεία. Θεωρητικό μειονέκτημα αποτελεί η πιθανότητα καθυστέρησης εκτέλεσης ριζικής κυστεκτομής που όπως πρόσφατες μελέτες ανέδειξαν αποτελεί ένα

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ

αρνητικό προγνωστικό παράγοντα επιβίωσης των ασθενών (Chang, Hassan et al. 2003).

Σήμερα υπάρχουν μεγαλύτερες ενδείξεις για την υποστήριξη της νεοεπικουρικής χημειοθεραπείας σε σχέση με την επικουρική χημειοθεραπεία (Calabro and Sternberg 2009). Αξίζει να αναφερθούν τα αποτελέσματα μιας σημαντικής κλινικής δοκιμής, της SWOG 8710 κατά την οποία 307 ασθενείς με τοπικά εκτεταμένο καρκίνο της ουροδόχου κύστης τυχαιοποιήθηκαν σε κυστεκτομή με ή χωρίς νεοεπικουρική χημειοθεραπεία (Grossman, Natale et al. 2003). Οι ασθενείς στην ομάδα της χημειοθεραπείας έλαβαν μεθοτρεξάτη, βινμπλαστίνη, δοξορουβικίνη και πλατίνα (MVAC) και είχαν σημαντικά βελτιωμένη συνολική και ειδική της νόσου επιβίωση. Τα μεγαλύτερα οφέλη παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με T3 ή T4 νόσο ενώ δεν παρουσιάστηκε κλινικό όφελος σε ασθενείς με T2 στάδιο. Αξίζει να αναφερθεί ότι από την προσεκτική παρατήρηση των μελετών αυτών προκύπτει ότι το κλινικό όφελος της νεοεπικουρικής θεραπείας σχετίζεται μάλλον με την κλινική υποσταδιοποίηση του αρχικού όγκου μιας που τα ποσοστά T0 σταδίου στο MVAC ομάδα ήταν 38% σε αντίθεση με αυτά της μόνο-κυστεκτομής ομάδα όπου ήταν 15%. Μετανάλυση 3500 ασθενών από 11 τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές ανέδειξε 5% απόλυτο πλεονέκτημα στην συνολική επιβίωση στα 5 χρόνια ($p=0.003$) (2005). Μέχρι ακόμα και σήμερα πάντως η νεοεπικουρική χημειοθεραπεία δεν χρησιμοποιείται αρκετά συχνά ακόμα και σε ασθενείς με σταδίου 3 ή 4 νόσο (Porter, Kerrigan et al. 2011).

Σε αντίθεση με την νεοεπικουρική χημειοθεραπεία, τα δεδομένα που να υποστηρίζουν την επικουρική χημειοθεραπεία είναι λιγότερο ισχυρά. Πιθανά πλεονεκτήματα της επικουρικής περιλαμβάνουν την επιλογή ασθενών με μεγαλύτερο κίνδυνο αποτυχίας και την χωρίς καθυστέρηση χειρουργική αντιμετώπιση των ασθενών. Παρά ταύτα, οι περισσότερες κλινικές δοκιμές για

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ

την επικουρική χημειοθεραπεία απέτυχαν να αναδείξουν κλινικά οφέλη (Calabro and Sternberg 2009). Αν και τα αποτελέσματα μεγάλης μετανάλυσης δείχνουν βελτίωση της επιβίωσης στα 3 χρόνια, οι μελέτες που περιλάμβανε είχαν σημαντικά μεθοδολογικά προβλήματα που να μην επιτρέπουν την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων (2005). Τέλος, σε λεμφαδένες-θετικούς ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε νεοεπικουρική χημειοθεραπεία και ριζική κυστεκτομή, οι Kassouf και συν (Kassouf, Agarwal et al. 2009) βρήκαν σημαντική βελτίωση της ελεύθερης-υποτροπής επιβίωσης με την χορήγηση επικουρικής χημειοθεραπείας.

1.9.3 Αντιμετώπιση μεταστατικής νόσου

Η αξία της πολυφαρμακευτικής χημειοθεραπείας βασισμένη σε κισπλατίνη στην αντιμετώπιση του προχωρημένου ουροθηλιακού καρκινώματος είναι καλά τεκμηριωμένη. Από την μελέτη των Loehrer και συν (Loehrer, Einhorn et al. 1992) που ανέδειξε σημαντικό πλεονέκτημα επιβίωσης με την χορήγηση του συνδυασμού μεθοτρεξάτη-βινμπλαστίνη-αδριαμυκίνη-κισπλατίνη (MVAC) σε σχέση με την χορήγηση μόνο πλατίνας, η πολυφαρμακευτική χημειοθεραπεία αποτελεί την θεραπεία εκλογής. Στην συγκεκριμένη πάντως μελέτη διαφαίνεται και ο κίνδυνος τοξικότητας της MVAC με 4% επίπτωσης θανάτων από τοξικότητα. Για τον λόγο αυτό και λαμβάνοντας υπ'όψιν το καλύτερο προφίλ ασφαλείας και την όχι μικρότερη αποτελεσματικότητα, ο συνδυασμός γεμισιταβίνης και κισπλατίνης έχει γίνει μια αποδεχόμενη εναλλακτική και σε πολλές περιπτώσεις πρώτης γραμμής θεραπεία τόσο σε μεταστατική νόσο όσο και σε περιπτώσεις νεοεπικουρικής θεραπείας (Dash, Pettus et al. 2008). Σε μια φάσης III κλινική δοκιμή με 405 ασθενείς με προχωρημένη νόσο που τυχαιοποιήθηκαν σε MVAC έναντι της γεμισιταβίνης με πλατίνα, δεν υπήρχε διαφοροποίηση στην συνολική επιβίωση μεταξύ των 2 ομάδων (von der Maase, Sengelov et al. 2005). Πρέπει να τονισθεί πάντως ότι

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ

αυτή δεν ήταν μια κλινική δοκιμή ισοδυναμίας και είναι πολύ δύσκολη η πραγματοποίηση μιας τέτοιας κλινικής μελέτης.

Συνολικά πάντως η αποτελεσματικότητα των θεραπειών σε προχωρημένο καρκίνο της ουροδόχου κύστης συνεχίζει να μην είναι ικανοποιητική παρά την εξέλιξη της χημειοθεραπείας και είναι επιτακτική η ανακάλυψη νέων θεραπευτικών σχημάτων. Οι Stenberg και συν (Sternberg, de Mulder et al. 2006) τυχαιοποίησαν ασθενείς με προχωρημένη νόσο σε κανονικής δόση (standard) MVAC έναντι υψηλής δόσης MVAC θεραπευτικό σχήμα. Αν και η τοξικότητα ήταν ίδια μεταξύ των δύο σχημάτων οι ασθενείς σε υψηλής- δόσης θεραπευτικό σχήμα είχαν σημαντικά βελτιωμένη επιβίωση. Σε μια άλλη κλινική μελέτη διερευνήθηκε η σειριακή (sequential) χορήγηση δοξορουβικίνης, γεμισιταβίνης ακολουθούμενες από ισοφωσφαμίδη, πακλιταξέλη και κισπλατίνη (Milowsky, Nanus et al. 2009). Η διάμεση συνολική επιβίωση ήταν 16 μήνες και ήταν παρόμοια με αυτή από μελέτες με MVAC και γεμισιταβίνης με κισπλατίνη. Παρ' όλα αυτά το 68% των ασθενών παρουσίασαν ουδετεροπενία 3–4 βαθμού. Παραμένει να αποδειχθεί αν αυτά τα πειραματικά αποτελέσματα μεταφραστούν σε κλινική εφαρμογή. Ένα άλλο πεδίο προς διερεύνηση είναι η χορήγηση θεραπευτικών σχημάτων που περιέχουν νεοπλατίνη. Οι Calabro και συν. (Calabro, Lorusso et al. 2009) μελέτησαν την χορήγηση γεμισιταβίνης και πακλιταξέλης σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο της ουροδόχου κύστης και ανέφεραν συνολική διάμεση επιβίωση διάρκειας 13 μηνών. Οι μελετητές πιστεύουν ότι αυτό το θεραπευτικό σχήμα μπορεί να είναι ένα θεραπευτικό σχήμα εκλογής σε ασθενείς που αδυνατούν να λάβουν κισπλατίνη λόγω φτωχής γενικής κατάστασης ή έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας.

Σημαντικό ενδιαφέρον έχει αποδοθεί τελευταία στις στοχευμένες θεραπείες που βασίζονται σε μοριακά μονοπάτια. Πρόσφατα δημοσιεύθηκαν τα αποτελέσματα φάσης III κλινικής δοκιμής με την χορήγηση των αναστολέων

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ

τυροσινικής κινάσης, σοραφενίμπη και λαπατινίμπη ως θεραπεία β' γραμμής (Dreicer, Li et al. 2009). Δυστυχώς κανένα φάρμακο δεν έδειξε σημαντική αποτελεσματικότητα με διάμεσο χρόνο προώθησης της νόσου περίπου τους 2 μήνες. Η βινφλουνίνη αξιολογήθηκε πρόσφατα σε ασθενείς που είχαν προηγουμένως αντιμετωπιστεί με θεραπεία βασισμένη στην πλατίνα. Τα αποτελέσματα αναδεικνύουν διάμεσο χρόνο εξέλιξης της νόσου μόλις τους 2.8 μήνες γεγονός που επιβεβαιώνει την δυσκολία στην θεραπεία των ασθενών αυτών (Vaughn, Srinivas et al. 2009).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ

1.10 ΜΟΡΙΑΚΗ ΒΙΟΛΟΓΙΑ

Τα τελευταία χρόνια έχει επιτευχθεί σημαντική εξέλιξη στην κατανόηση των μοριακών μηχανισμών που εμπλέκονται στην ανάπτυξη του καρκίνου της ουροδόχου κύστης. Πλέον υπάρχει ένα ξεκάθαρο μοντέλο μοριακής παθογένειας που είναι απολύτως συμβατό με τις κλινικές παρατηρήσεις. Έτσι έχει κυριαρχήσει η υπόθεση ότι ο φαινότυπος του καρκίνου καθορίζεται σε μεγάλο βαθμό από τον γενότυπο. Η υπόθεση αυτή γεννά προσδοκίες για μια καλύτερη πρόγνωση και θεραπεία της νόσου.

1.10.1 Μοριακές μεταβολές στους επιφανειακούς καρκίνους

Όπως είπαμε προηγουμένως, οι καρκίνοι της ουροδόχου κύστης ταξινομούνται σε δύο μεγάλες κατηγορίες, τους επιφανειακούς και τους μυοδιηθητικούς καρκίνους. Η πλειονότητα των καρκίνων κατά την στιγμή της διάγνωσης είναι χαμηλής διαφοροποίησης, μη διηθητικοί (pTa/T1), θηλωματώδεις. Το καρκίνωμα *in situ* αν και εξ' ορισμού είναι μη διηθητικό, εντούτοις θεωρείται μια υψηλού κινδύνου βλάβη που πιο σωστά ταξινομείται με τους διηθητικούς καρκίνους. Με βάση τις σημερινές γνώσεις σε γενετικό επίπεδο, η ταξινόμηση σε επιφανειακούς και διηθητικούς καρκίνους δεν φαίνεται να είναι ορθή με την έννοια ότι χαμηλού βαθμού επιφανειακοί θηλωματώδεις καρκίνοι (pTa G1/2) θα πρέπει να διαχωρίζονται από τους καρκίνους που έχουν ξεπεράσει την βασική μεμβράνη και έχουν διηθήσει στον υποβλεννογόνιο χιτώνα (pT1) και από τις υψηλού βαθμού κακοηθείας βλάβες *in situ* με τις οποίες είχαν συμπεριληφθεί παλαιότερα στην ίδια κατηγορία. Αυτές οι τελευταίες, είναι βλάβες υψηλού κινδύνου που συχνά εξελίσσονται και διηθούν τον μυϊκό χιτώνα. Επίσης, μεγάλο κίνδυνο εξέλιξης διαθέτουν και οι υψηλού βαθμού Ta όγκοι (pTaG3) γεγονός το οποίο αντανakλάται από το

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ

εύρος των μοριακών μεταβολών και της γενετικής αστάθειας που είναι όμοια με αυτήν που παρατηρούνται στους T2 όγκους.

Οι χαμηλού βαθμού (G1/2) pTa καρκίνοι επιδεικνύουν λίγες μοριακές μεταβολές. Παρά τον μεγάλο αριθμό μελετών, μόνο 2 μεταβολές έχουν βρεθεί: απώλειες στο χρωμόσωμα 9 και μεταλλάξεις στον υποδοχέα 3 των παραγόντων ανάπτυξης των ινοβλαστών. Έχουν χρησιμοποιηθεί τρεις μέθοδοι για την μελέτη των γενετικών μεταβολών: η καρυοτυπική ανάλυση, η απώλεια της ετεροζυγωτίας και η συγκριτική γενομική υβριδοποίηση.

Η καρυοτυπική ανάλυση έχει δείξει ότι οι καρκίνοι αυτοί είναι συχνά σχεδόν διπλοειδείς και η απώλεια γενετικού υλικού στο χρωμόσωμα 9 αποτελεί ένα από τα πιο χαρακτηριστικά κυταρογενετικά ευρήματα (Fadl-Elmula, Gorunova et al. 2000). Εκτός από την απώλεια γενετικού υλικού στο χρωμόσωμα 9, έχει βρεθεί σε σημαντική συχνότητα και απώλεια στο χρωμόσωμα Y. Η απώλεια της ετεροζυγωτίας έχει επιβεβαιώσει τα ευρήματα αυτά. Απώλεια της ετεροζυγωτίας στο 11p έχει βρεθεί στο 40% των καρκίνων της κύστης, συμπεριλαμβανομένου και μερικών pTa καρκίνων, αν και φαίνεται να συναντάται συχνότερα σε υψηλότερου βαθμού και σταδίου καρκίνους (Tsai, Nichols et al. 1990). Η ανάλυση της συγκριτικής γενομικής υβριδοποίησης έχει αναγνωρίσει μερικές ακόμα μεταβολές όπως ενίσχυση του 1p και 17 και μερικές ενισχύσεις του 11p αλλά καμιά εξ αυτών σε μεγάλη συχνότητα. Η ενίσχυση του 11p περιλαμβάνει το γονίδιο κυκλίνη D1 (CCND1) που έχει ρόλο στην ρύθμιση της εξέλιξης του κυτταρικού κύκλου από την φάση G1 στην φάση S διαμέσου του μονοπατιού του ρετινοβλαστώματος. Σε αντίθεση, οι υψηλού βαθμού pTa καρκίνοι (pTaG3) παρουσιάζουν μεταβολές που μοιάζουν με τους διηθητικούς καρκίνους.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ

Από την στιγμή που ο καρκίνος της ουροδόχου κύστης είναι μια νόσος που συναντάται κυρίως σε προχωρημένες ηλικίες, αναμένεται να απαιτούνται πολλαπλές επίκτητες μεταβολές για την ανάπτυξη του καρκίνου. Έτσι αποτελεί έκπληξη ότι σε καρκίνους pTa που αποτελούν και τον πιο συχνό καρκίνο έχει αναγνωρισθεί τόσο μικρός αριθμός γενετικών μεταβολών.

Οι χαμηλού βαθμού pTa καρκίνοι είναι γενετικώς πολύ σταθεροί, Έχουν γίνει πολλές μελέτες σε σύγχρονους και μετάχρονους καρκίνους από τον ίδιο ασθενή που δείχνουν μια αξιοσημείωτη ομοιότητα στις γενετικές μεταβολές (Zhao, Richter et al. 1999). Η απώλεια της ετεροζυγωτίας του χρωμοσώματος 9 είναι η λιγότερο αποκλείουσα μεταβολή, γεγονός που πιθανών να σημαίνει ότι η μεταβολή αυτή αποτελεί ένα πολύ πρώιμο γεγονός ενώ άλλες μεταβολές συμβαίνουν κατά την ανεξάρτητη εξέλιξη των διαφόρων κλώνων του καρκίνου (Takahashi, Habuchi et al. 1998).

1.10.1.1 Χρωμόσωμα 9

Η απώλεια της ετεροζυγωτίας στο χρωμόσωμα 9 ανευρίσκεται σε περισσότερο από το 50% όλων των καρκίνων της κύστης ανεξαρτήτως του ιστολογικού βαθμού και του σταδίου (Cairns, Shaw et al. 1993). Η παρατήρηση ότι πολλά καρκινώματα μεταβατικού επιθηλίου παρουσιάζουν απώλεια ολόκληρου του χρωμοσώματος με επαναδιπλασιασμό του άλλου ομόλογου, θέτει την υπόνοια ότι η απώλεια της λειτουργίας ογκοκατασταλτικών γονιδίων και στους 2 βραχίονες του χρωμοσώματος συμβάλει στην ανάπτυξη του καρκίνου. Η αναγνώριση των γονιδίων αυτών αποτελεί αντικείμενο μελέτης. Μέσω των τεχνικών FISH έχει παρατηρηθεί απώλεια ενός ζεύγους του χρωμοσώματος 9 σε περιπτώσεις ουροθηλιακής δυσπλασίας και σε φυσιολογικό ουροθήλιο σε ασθενείς με καρκίνο της κύστης (Hartmann, Moser et al. 1999). Το γεγονός

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ

αυτό ενισχύει την άποψη ότι αυτή η γενετική ανωμαλία είναι ένα πρώιμο συμβάν στην ανάπτυξη του καρκίνου.

Σήμερα, μια περιοχή απώλειας έχει εντοπιστεί στο 9p (9p21) και σε τουλάχιστον 3 περιοχές στο 9q (στο 9q22,9q32-q33 και q34) (Habuchi, Luscombe et al. 1998, Czerniak, Chaturvedi et al. 1999, Aboukassim, LaRue et al. 2003). Υποψήφια γονίδια στις περιοχές αυτές είναι τα CDKN2A/ARF (p16/p14ARF) και CDKN2B (p15) στο 9p21 (Cairns, Mao et al. 1994), PTCH (γονίδιο συνδρόμου Gorlin) στο 9q22 (McGarvey, Maruta et al. 1998), DBC1 στο 9q32-q33 (Stadler, Steinberg et al. 2001) και TSC1 (γονίδιο 1 του συνδρόμου της οζώδους σκλήρυνσης) στο 9q34 (Knowles, Habuchi et al. 2003).

Η γενετική περιοχή CDKN2A/ARF στο 9p21 κωδικοποιεί 2 πρωτεΐνες, τις p16 και p14 ARF που και οι δυο είναι ρυθμιστές του κυτταρικού κύκλου. Τα γονίδια αυτά μοιράζονται περιοχές κωδικοποίησης στα εξώνια 2 και 3 αλλά έχουν διαφορετικά εξώνια 1. Οι πρωτεΐνες που παράγονται μεταγράφονται σε διαφορετικά πλαίσια ανάγνωσης για να σχηματιστούν τελικά δυο τελείως διαφορετικές πρωτεΐνες μια εκ των οποίων, η p16 ,παίζει σημαντικό ρόλο στο μονοπάτι του ρετινοβλαστώματος και η άλλη, η p14ARF, στο μονοπάτι της p53. Τα δυο αυτά γονίδια απενεργοποιούνται στο καρκίνο της ουροδόχου κύστης. Στην ίδια περιοχή του 9p21 βρίσκεται το σχετικό γονίδιο CDKN2B που κωδικοποιεί τον ρυθμιστή του κυτταρικού κύκλου p15. Σε πολλές περιπτώσεις καρκίνου της ουροδόχου κύστης συναντάται απώλεια του γονιδίου αυτού. Σημειακές μεταλλάξεις του p21 είναι σπάνιες αλλά υπερμεθυλιωποίηση του εκκινητή συναντάται ως μηχανισμός απενεργοποίησης του δεύτερου αλληλόμορφου (Chang, Yeh et al. 2003). Δεν έχει ξεκαθαριστεί ακόμα αν η ομόζυγη απώλεια του 9p21 σχετίζεται με τον ιστολογικό βαθμό και το στάδιο της νόσου. Η απώλεια της ετεροζυγωτίας στο 9p21 ανευρίσκεται με την ίδια

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ

συχνότητα τόσο στα χαμηλού βαθμού pTa όσο και στα διηθητικά καρκινώματα αν και η ομόζυγη απώλεια μάλλον σχετίζεται με μεγαλύτερο μέγεθος του καρκίνου και μειωμένο διάστημα ελεύθερο υποτροπής (Orlow, LaRue et al. 1999).

Στην περιοχή 9q εμπλέκονται 3 γονίδια. Το PTCH, το γονίδιο του συνδρόμου Gorlin χαρτογραφείται σε μια μικρή περιοχή της απώλειας του 9p22. Μεταλλάξεις στο γονίδιο αυτό είναι σπάνιες στο καρκίνο της ουροδόχου κύστης αλλά εκείνο που είναι συχνότερο είναι η μείωση της έκφρασης του mRNA (Aboukassim, LaRue et al. 2003). Στην περιοχή 9q33 ένα καινούργιο γονίδιο το DCB1 είναι το μοναδικό γονίδιο στην περιοχή της απώλειας. Ομόζυγη απώλεια του γονιδίου αυτού έχει ανευρεθεί σε μικρό αριθμό καρκίνων (Stadler, Steinberg et al. 2001) και αν και δεν υπάρχουν ενδείξεις απενεργοποίησης μέσω μετάλλαξης, συχνά παρατηρείται μεταγραφική αποσιώπηση μέσω υπερμεθυλοποίησης του εκκινητή (Habuchi, Takahashi et al. 2001). Η λειτουργία του DBC1 δεν έχει ξεκαθαριστεί αλλά έχει αποδειχθεί ότι έκτοπη έκφραση επάγει μη αποπτωτικό κυτταρικό θάνατο (Wright, Messing et al. 2004) ενώ στα κύτταρα που επιβιώνουν υπάρχει καθυστέρηση της φάσης G1 του κυτταρικού κύκλου (Nishiyama, Gill et al. 2001).

Το τρίτο γονίδιο στο 9q34 είναι το γονίδιο της οζώδους σκλήρυνσης TSC1. Μεταλλάξεις του TSC1 έχουν συσχετισθεί με το σύνδρομο οικογενούς αμαρθρώματος σύμπλεγμα οζώδους σκλήρυνσης. Στον καρκίνο της ουροδόχου κύστης μεταλλάξεις στο TSC1 ανευρίσκονται σε ποσοστά περίπου 13% (Knowles, Habuchi et al. 2003). Το προϊόν του γονιδίου TSC1, η hamartin δρα ως σύμπλεγμα με το TSC2 γονίδιο tuberin στο μονοπάτι της φωσφατιδυλνινοσιτολης 3 κινάσης και αποτελεί αρνητικό ρυθμιστή του στόχου της Rapamycin στα θηλαστικά (mammalian target of rapamycin-mTOR) που

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ

με την σειρά του αποτελεί ενά κεντρικό μοριο στον έλεγχο της πρωτεϊνικής συνθεσης και της κυτταρικής ανάπτυξης (Manning and Cantley 2003).

1.10.1.2 FGFR3

Πρόσφατα αναγνωρίστηκαν μεταλλάξεις στο γονίδιο του υποδοχέα του παράγοντα ανάπτυξης των ινωδοβλαστών (fibroblast growth factor receptor-FGFR3) σε πολλές περιπτώσεις καρκίνου της ουροδόχου κύστης (Cappellen, De Oliveira et al. 1999). Το FGFR3 χαρτογραφείται στην περιοχή 4p16.3, σε μια περιοχή που συναντάται συχνά απώλεια της ετεροζυγωτίας στον καρκίνο του μεταβατικού επιθηλίου (Elder, Bell et al. 1994). Φαίνεται ότι το FGFR3 είναι ένα ογκογονίδιο που ενεργοποιείται από κάποια μετάλλαξη στο καρκίνο του μεταβατικού επιθηλίου. Η συχνότητα των μεταλλάξεων αυτών ποικίλλει και σχετίζεται με χαμηλού βαθμού και σταδίου νόσο. Το 80% των χαμηλού βαθμού pTa καρκίνων παρουσιάζουν τέτοιες μεταλλάξεις (Billerey, Chopin et al. 2001) και η παρουσία αυτών φαίνεται να επιφέρει μικρότερο κίνδυνο υποτροπής σε μη διηθητικά νεοπλάσματα (van Rhijn, Lurkin et al. 2001). Τέτοιες μεταλλάξεις έχουν επίσης εμφανιστεί σε θηλώματα ουροθηλίου (van Rhijn, Montironi et al. 2002). Είναι αξιοσημείωτο ότι μεταλλάξεις στο FGFR3 παρουσιάζονται σε μεγάλη συχνότητα μόνο σε καρκίνους της ουροδόχου κύστης. Μικρότερος αριθμός μεταλλάξεων έχει παρατηρηθεί σε πολλαπλό μυέλωμα και στον καρκίνο του τραχήλου (Cappellen, De Oliveira et al. 1999). Η «ειδικότητα» αυτή μπορεί να αποτελέσει ευκαιρία ανάπτυξης και ειδικής θεραπείας.

1.10. 2 Μοριακές μεταβολές σε διηθητικούς καρκίνους

Οι μυοδιηθητικοί καρκίνοι έχουν συχνά γενετικές μεταβολές επιπλέον της απώλειας του χρωμοσώματος 9 και αφορούν γνωστά και άγνωστα γονίδια.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ

Καρυωτυπικές μελέτες έχουν αναγνωρίσει απώλειες στα 1p, 6q, 9p, 9q και 13q και ενίσχυση στο 5p σε περισσότερες των 15% των περιπτώσεων.

1.10.2.1 Ογκογονίδια

Το ERBB2 γονίδιο που βρίσκεται στο 17q23 κωδικοποιεί ένα υποδοχέα της τυροσινικής κινάσης που ανήκει στην οικογένεια των υποδοχέων του ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (endothelial growth factor receptor-EGFR). Ενισχύεται στο 10 με 20% των περιπτώσεων και υπερεκφράζεται στο 10 με 50% των διηθητικών καρκίνων μεταβατικού επιθηλίου TCC (Lipponen 1993). Πάντως σε αντίθεση με τον καρκίνο του μαστού, υπάρχουν πολλές περιπτώσεις καρκίνου της ουροδόχου κύστης όπου η ενίσχυση του γονιδίου δεν είναι τελικά ο μηχανισμός που οδηγεί στην αύξηση της έκφρασης αν και ο πραγματικός μηχανισμός δεν έχει ξεκαθαριστεί. Μια παρόμοια κατάσταση παρουσιάζεται και στην περίπτωση του υποδοχέα EGF. Στο 30 με 50% των διηθητικών καρκίνων υπάρχει υπερέκφραση των EGFR που σχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση αλλά μόνο σε ένα μικρό ποσοστό συναντάται ενίσχυση του γονιδίου (Neal, Sharples et al. 1990).

Το MDM2 γονίδιο στο 12q14 ενισχύεται σε μερικές περιπτώσεις καρκίνου του μεταβατικού επιθηλίου (4-6%) (Habuchi, Kinoshita et al. 1994). Το MDM2 δρα ως αυτορυθμιστική αγκύλη με την p53 και η υπερέκφρασή της μοιάζει να είναι ένας εναλλακτικός μηχανισμός μέσω του οποίου η λειτουργία της p53 απενεργοποιείται σε μερικές περιπτώσεις καρκίνου. Πολλές ανοσοιστοχημικές μελέτες έχουν δείξει ενεργοποίηση της έκφρασης της MDM2 σε δείγματα καρκίνου αλλά δεν έχει ξεκαθαριστεί η σχέση αυτής της έκφρασης με το βαθμό, το στάδιο και την πρόγνωση του καρκίνου (Tuna, Yorukoglu et al. 2003).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ

Το ογκοονίδιο HRAS παρουσιάζει μετάλλαξη σε μερικούς καρκίνους μεταβατικού επιθηλίου αλλά δεν έχει ξεκαθαριστεί η ακριβής συχνότητα της μετάλλαξης. Σε πειράματα *in vitro* σε ανθρώπινα καρκινικά κύτταρα φάνηκε ότι ο HRAS ενεργοποιεί την έκφραση των EGFR που με την σειρά τους ανευρίσκονται συχνά σε διηθητικούς καρκίνους και επάγουν ένα διηθητικό φαινότυπο (Theodorescu, Cornil et al. 1990).

1.10.2.2 Ογκοκατασταλτικά γονίδια

Τα ογκοκατασταλτικά γονίδια ορίζονται ως γονίδια των οποίων η λειτουργική απενεργοποίηση συμβάλλει στην ανάπτυξη του καρκίνου. Τα γονίδια αυτά έχουν ένα ευρύ φάσμα από αρνητικές ρυθμιστικές λειτουργίες στο κύτταρο που κυμαίνονται από τον έλεγχο της εξέλιξης του κυτταρικού κύκλου μέχρι και την ρύθμιση της διαδικασίας της κυτταρικής συγκόλλησης. Υπάρχουν πολλά ογκοκατασταλτικά γονίδια που εμπλέκονται στον διηθητικό καρκίνο της κύστης συμπεριλαμβανομένου των TP53, RB, CDKN2A/ARF και του PTEN.

1.10.2.3 Σηματοδοτικά μονοπάτια των p53 και Rb

Τα αλληλοσυνδεόμενα σηματοδοτικά μονοπάτια που ελέγχονται από τα Rb και p53 ρυθμίζουν την εξέλιξη του κυτταρικού κύκλου και την απάντηση στο στρες, διαδικασίες που σχεδόν πάντα είναι απορυθμισμένες στα κακοήθη κύτταρα. Η p53 διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην κυτταρική απάντηση σε διάφορα στρεσογόνα ερεθίσματα. Σε απουσία στρεσογόνων ερεθισμάτων τα επίπεδα της πρωτεΐνης p53 είναι χαμηλά αλλά όταν ενεργοποιείται τα επίπεδα αυξάνονται και ενεργοποιείται η μεταγραφή ενός μεγάλου αριθμού γονιδίων. Η ενεργοποίηση της P53 επάγει σε μερικές περιπτώσεις την απόπτωση ενώ σε άλλες οδηγεί σε αναστολή του κυτταρικού κύκλου, ανάλογα με τον τύπο του κυττάρου και την φύση του ερεθίσματος. Μετάλλαξη στο TP53 ανευρίσκεται σε

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ

πολλές περιπτώσεις μυοδιηθητικών καρκίνων (Sidransky, Von Eschenbach et al. 1991, Williamson, Elder et al. 1994). Επειδή οι περισσότερες έχουν ως αποτέλεσμα την αύξηση του χρόνου ημίσειας ζωής της πρωτεΐνης, η ανίχνευση υψηλών επιπέδων της πρωτεΐνης μέσω ανοσοϊστοχημείας αποτελεί ένα έμμεσο δείκτη μετάλλαξης και έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως για την εκτίμηση της TP53 αλλοίωσης. Η αυξημένη συγκέντρωση της p53 έχει συσχετισθεί με δυσμενή πρόγνωση σε όλους τους τύπους καρκίνου (Esrig, Elmajian et al. 1994, Sarkis, Dalbagni et al. 1994) και έχει θεωρηθεί ότι μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως προγνωστικός δείκτης στην κλινική πράξη. Ομοίως, η έκφραση της p21 εξαρτώμενη από την κυκλική κινάση, που έχει ρυθμιστικό ρόλο (downstream) στο p53 έχει συσχετισθεί με καλύτερη πρόγνωση (Stein, Ginsberg et al. 1998). Επίσης έχει αναφερθεί ότι ασθενείς με καρκίνους που διατηρούν την έκφραση του p21 ακόμα και όταν έχουν μεταλλάξεις στην TP53 έχουν έκβαση όμοια με τους ασθενείς με τον «άγριο τύπο» TP53 (Qureshi, Griffiths et al. 2001)(92,93). Αν και αυτά τα ευρήματα δεν επιβεβαιώθηκαν από όλες τις μελέτες, μια μετανάλυση με περισσότερες των 3000 περιπτώσεων ανέδειξε μια μικρή αλλά σημαντική συσχέτιση μεταξύ θετικότητας στην p53 και πτωχής πρόγνωσης (Schmitz-Drager, Goebell et al. 2000).

Το γονίδιο του ρετινοβλαστώματος ανευρίσκεται στην χρωμοσωμιακή περιοχή 13q14 και κωδικοποιεί μια ανασταλτική της αύξησης πυρηνική φωσφοπρωτεΐνη. Όταν η Rb είναι ενεργός συνδέεται με ειδικές πρωτεΐνες που συμβάλλουν στην μετάβαση από την φάση G1 στην φάση S του κυτταρικού κύκλου όπου και τελικά τους αδρανοποιεί. Τέτοιες πρωτεΐνες είναι για παράδειγμα ο παράγων μεταγραφής E2F 1. Το γονίδιο RB είναι αρκετά μεγάλο και δεν έχει μελετηθεί για μικρές μεταλλάξεις αλλά κάποιες ομόζυγες απώλειες, απώλειες της ετεροζυγωτίας στο 13q14 και απώλεια της έκφρασης της πρωτεΐνης Rb έχουν ανιχνευθεί στο καρκίνο μεταβατικού επιθηλίου. Η συχνότητα της απώλειας της Rb όπως και με την απενεργοποίηση της TP53

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ

είναι συχνότερη σε καρκίνους μεγάλου βαθμού και σταδίου (Cairns, Proctor et al. 1991, Logothetis, Xu et al. 1992).

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, το γονίδιο CDKN2A (που κωδικοποιεί τις πρωτείνες p16 και p14) συχνά είναι διαγραφμένο στους καρκίνους της ουροδόχου κύστης όλων των σταδίων και όλων των ιστολογικών βαθμών. Οι πρωτείνες αυτές αλληλεπιδρούν και συνδέουν τα μονοπάτια Rb και p53. Η απενεργοποίηση και των 2 μαζί είναι πιθανόν να παρέχει περισσότερη ελευθερία στο σημείο ελέγχου G1 του κυτταρικού κύκλου από αυτήν που θα υπήρχε από την απενεργοποίηση μόνο της p53 ή της Rb.

Οι κυκλινες DE1 υπερεκφράζονται σε μερικούς καρκίνους της ουροδόχου κύστης, συμπεριλαμβανομένου και μερικών επιφανειακών καρκίνων όπως προκύπτει από την ενίσχυση του DNA (DNA amplification). Πάντως η συχνότητα της ενίσχυσης δεν είναι επαρκής για να εξηγήσει όλες τις περιπτώσεις υπερέκφρασης. Παρουσιάζει ενδιαφέρον ότι η κυκλίνη D1 είναι ένας πιθανός στόχος του μονοπατιού Wnt/b catenin. Πρόσφατα αναφέρθηκε ότι μερικοί καρκίνοι υψηλού βαθμού παρουσιάζουν μεταλλάξεις στην β catenin (Shiina, Igawa et al. 2002). Το γεγονός αυτό αποτελεί ένα εναλλακτικό μηχανισμό για ενεργοποίηση της D1 σε αυτούς τους καρκίνους που συνοδεύεται από mgc υπερέκφραση και φαίνεται να συνδέεται με πιο επιθετικό φαινότυπο από την υπερέκφραση που σχετίζεται με την ενίσχυση του γονιδίου που ανευρίσκεται στους χαμηλού βαθμού διαφοροποίησης καρκίνους (Wagner, Suess et al. 1999).

1.10.2.4 PTEN

Το PTEN (φωσφατάση και ανάλογο της τενσίνης που διαγράφονται στο χρωμόσωμα 10) ανευρίσκεται στην περιοχή 10q23 μια περιοχή συχνής

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ

απώλειας της ετεροζυγωτίας στους καρκίνους της ουροδόχου κύστης υψηλού βαθμού και σταδίου (Cappellen, Gil Diez de Medina et al. 1997, Kagan, Liu et al. 1998). Το PTEN έχει μια περιοχή φωσφατάσης που δρα τόσο σε υποστρώματα λιπιδίων όσο και πρωτεινών. Το μεγαλύτερο υπόστρωμα φαίνεται να είναι ένα παράγωγο της PI3 κινάσης που ενεργοποιείται από διάφορους υποδοχείς της τυροσινικής κινάσης. Έτσι το PTEN είναι ένας αρνητικός ρυθμιστής αυτού του μείζων σηματοδοτικού μονοπατιού που επηρεάζει τον κυτταρικό φαινότυπο με διάφορους τρόπους συμπεριλαμβανομένου του πολλαπλασιασμού, της απόπτωσης και της κυτταρικής μετανάστευσης (Yamada and Araki 2001). Μεταλλάξεις σε αυτό το γονίδιο έχουν παρατηρηθεί σε περιπτώσεις καρκίνου της ουροδόχου κύστης (Cairns, Evron et al. 1998).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. KISSPEPTIN ΚΑΙ GPR54

2.1 ΓΕΝΙΚΑ

Το ανθρώπινο γονίδιο της Kiss 1 αρχικώς εντοπίστηκε στα κύτταρα του μελανώματος ως γονίδιο κατασταλτικό της μετάστασης (Lee, Miele et al. 1996). Αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της έκφρασης του Kiss 1 και του μεταστατικού δυναμικού παρατηρήθηκε τόσο σε κυτταρικές σειρές όσο και σε κλινικές μελέτες (Lee and Welch 1997). Το γονίδιο του Kiss 1 κωδικοποιεί αρχικώς μια πρωτεΐνη 145 αμινοξέων που ακολούθως διασπάται σε άλλες μικρότερες που ανήκουν στην οικογένεια της κισπεπτίνης (kisspeptin-KP) και που περιλαμβάνει την KP-54 (που ονομάζεται επίσης μεταστατίνη), την KP-14, KP-13, και την KP-10 (Kotani, Detheux et al. 2001). Αποτελέσματα μελετών από 3 διαφορετικές ερευνητικές ομάδες το 2001 κατέληξαν στο κοινό συμπέρασμα ότι όλα τα μέλη της οικογένειας της κισπεπτίνης είναι αγωνιστές του συνδεδεμένου με την πρωτεΐνη G υποδοχέα 54 (G protein coupled receptor-54) που ονομάζεται επίσης AXOR12 ή hOT7T175 (Lee, Miele et al. 1996, Kotani, Detheux et al. 2001, Ohtaki, Shintani et al. 2001). Δύο χρόνια αργότερα, μελέτες κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η κισπεπτίνη ενδέχεται να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στον έλεγχο της εφηβείας μιας που αποδείχτηκε ότι μεταλλάξεις που απενεργοποιούν την GPR54 σχετίζονται με την εμφάνιση ιδιοπαθούς υπογοναδοτροπικού υπογοναδισμού τόσο σε ανθρώπους όσο και σε ποντίκια (Seminara, Messenger et al. 2003). Επόμενες μελέτες απέδειξαν ότι η GPR54 συνευρίσκεται και ενεργοποιεί τους νευρόνες που εκκρίνουν GnRH στον υποθάλαμο μετά από διέγερση από την κισπεπτίνη (Kinoshita, Tsukamura et al. 2005). Κεντρική και περιφερική χορήγηση της κισπεπτίνης αυξάνει την συγκέντρωση των υποφυσιακών ορμονών (FSH και LH) σε διαφορετικά είδη (Navarro, Castellano et al. 2005, Navarro, Castellano et al. 2005).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. KISSPEPTIN ΚΑΙ GPR54

2.2 ΕΚΦΡΑΣΗ ΤΗΣ KISS1 ΣΤΑ ΚΥΤΤΑΡΑ ΚΑΙ ΣΤΟΥΣ ΙΣΤΟΥΣ

Η κισπεπτίνη αρχικώς εντοπίσθηκε στο μελάνωμα και σε άλλα καρκινικά κύτταρα και ιστούς ως γονίδιο κατασταλτικό της μετάστασης. Αργότερα, η κισπεπτίνη αποδείχθηκε ένας σημαντικός ρυθμιστής της αναπαραγωγής κατά την έναρξης της ήβης. Η εντόπιση του γονιδίου Kiss 1 ως κατασταλτικού της μετάστασης γονιδίου πραγματοποιήθηκε μέσω αφαιρετικού υβριδισμού και μεταφορά χρωμοσώματος 6 σε κυτταρικές σειρές ανθρώπινου μελανώματος (C8161 και MEIjUsO) (Lee and Welch 1997). Από την άλλη, δεν ήταν δυνατό να ανιχνευθεί έκφραση της κισπεπτίνης σε μερικές μεταστατικές κυτταρικές σειρές ανθρώπινου μελανώματος (A375P, A375M, MeWo, MeWo-3S5, MeWo-70W, M24met and OM431). Αργότερα, με την χρήση πιο ευαίσθητων μεθόδων αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης-αντίστροφης τρανσκριπτάσης (RT-PCR) φάνηκε ότι ενώ σε μερικές κυτταρικές σειρές ανθρώπινου μελανώματος παρατηρήθηκε αδύναμη έκφραση της Kiss 1 (WM2664, A375SM, MeWo and WM239A), σε άλλες σειρές φυσιολογικών κυττάρων (FM1085) και σε σειρές ακτινωτής ανάπτυξης (WM35) η έκφραση ήταν ισχυρή (Lee and Welch 1997, Navarro, Castellano et al. 2005). Μια πιθανή εξήγηση των αποτελεσμάτων αυτών είναι ότι η Kiss 1 εκφράζεται σε φυσιολογικά μελανοκύτταρα και χαρακτηρίζεται από έκφραση αντιστρόφως ανάλογη του μεταστατικού δυναμικού του μελανώματος. Σε δείγματα ιστού από μελάνωμα παρατηρείται έκφραση της κισπεπτίνης στα αρχικά στάδια πρωτοπαθούς μελανώματος ενώ σε διηθητικά και μεταστατικά πρωτοπαθή μελανώματα παρατηρείται απώλεια της έκφρασης αυτής (Shirasaki, Takata et al. 2001). Η απώλεια της έκφρασης της κισπεπτίνης σχετίζεται με απώλεια της ετεροζυγωτίας της 6q16.3-q23 (Shirasaki, Takata et al. 2001). Στην ίδια μελέτη, έκφραση της Kiss 1 παρουσιάζεται και σε άλλους φυσιολογικούς ιστούς του δέρματος που πιθανόν να σημαίνει ότι η κισπεπτίνη πέραν της δράσης της ως γονίδιο κατασταλτικό της μετάστασης του μελανώματος,

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. KISSPEPTIN ΚΑΙ GPR54

μπορεί να έχει και κάποιο ρόλο στην ανάπτυξη ή/και στην λειτουργία του φυσιολογικού δέρματος.

Η απώλεια της έκφρασης της κισπεπτίνης δεν εμφανίζεται μόνο στο μελάνωμα αλλά και σε πολλούς άλλους καρκίνους συμπεριλαμβανομένου του γαστρικού καρκίνου, του καρκίνου του μαστού, του καρκίνου των ωθηκικών, του χοριοκαρκινώματος, του καρκίνου του ενδομητρίου, του καρκίνου παγκρέατος, του καρκίνου της ουροδόχου κύστης, του εγκεφάλου, και στο οστεοσάρκωμα (Lee and Welch 1997, Janneau, Maldonado-Estrada et al. 2002, Ringel, Hardy et al. 2002, Sanchez-Carbayo, Belbin et al. 2003, Sanchez-Carbayo, Capodieci et al. 2003, Dhar, Naora et al. 2004, Masui, Doi et al. 2004, Dittmer, Vetter et al. 2006).

2.3 ΕΚΦΡΑΣΗ ΤΗΣ KISSPEPTIN ΣΤΟΝ ΑΞΟΝΑ ΥΠΟΘΑΛΑΜΟΣ ΥΠΟΦΥΣΗ ΓΟΝΑΔΕΣ

Είναι πλέον αποδεκτό ότι η ρυθμική έκκριση της εκλυτικής ορμόνης των γοναδοτροπινών (gonadotropin releasing hormone-GnRH) είναι καθοριστικής σημασίας στην ρύθμιση της παραγωγής των γοναδοτροπινών, ωχρινότροπος και θυλακιοτρόπος ορμόνη (lutening and follicle stimulating hormone-LH και FSH). Πρόσφατα αναδείχθηκε ο ρόλος της κισπεπτίνης ως “κλειδοκράτορας” της εφηβείας που ασκεί άμεσο έλεγχο στην ενεργοποίηση των GnRH νευρώνων. Πολλοί ερευνητές προσπάθησαν να κατανοήσουν τον ακριβή ρόλο της κισπεπτίνης 1 στον άξονα υποθάλαμο-υπόφυσης-γονάδων (ΥΥΓ). Έτσι, KISS 1 mRNA παρατηρήθηκε στον περικοιλιακό πυρήνα, στον τοξοειδή πυρήνα και στον προοπτικό πυρήνα (Revel, Saboureau et al. 2006, d'Anglemont de Tassigny, Fagg et al. 2007). Στον υποθάλαμο του ποντικού, το 77% των GnRH νευρώνων εκφράζουν GPR54 mRNA (Muir, Chamberlain

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. KISSPEPTIN ΚΑΙ GPR54

et al. 2001). Υπάρχουν ενδείξεις ότι η κισπεπτίνη και ο GnRH απελευθερώνονται ταυτόχρονα στο υποθάλαμο-υποφυσιακό πυλαίο σύστημα για να δράσουν τελικά στην υπόφυση (Pompolo, Pereira et al. 2006) αν και αυτό αμφισβητήθηκε αργότερα από τους Franceschini και συν (Franceschini, Lomet et al. 2006). Στον άξονα υποθάλαμο-υπόφυση-γονάδες, η υπόφυση είναι ο τελικός αποδέκτης των ορμονών του υποθαλάμου. Είναι αξιοσημείωτο ότι KISS 1 mRNA ανιχνεύθηκε στην υπόφυση ποντικού μέσω RT-PCR (Richard, Galmiche et al. 2008).

Η ταυτόχρονη παρουσία της κισπεπτίνης και του υποδοχέα της στα ίδια κύτταρα συνηγορεί υπέρ μιας ταυτόχρονης παρακρινής και αυτοκρινής δράσης της ορμόνης αυτής στην υπόφυση. In vitro μελέτες απέδειξαν ότι η KP 10 προκαλεί απελευθέρωση LH σε κύτταρα της υπόφυσης αποδεικνύοντας μια άμεση λειτουργία της κισπεπτίνης και του GPR564 στην ρύθμιση της λειτουργίας των γοναδοτροπινών (Richard, Galmiche et al. 2008). Από την άλλη λαμβάνοντας υπόψη την πολυπλοκότητα του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-γοναδοτροπίνες δεν είναι σίγουρο ότι τα ευρήματα των in vitro μελετών θα επαληθευτούν και σε μελέτες in vivo.

Αν και η κισπεπτίνη παρατηρήθηκε ότι παρουσιάζει κεντρικό ρόλο στην αναπαραγωγή σε επίπεδο κεντρικού νευρικού συστήματος, η λειτουργία της στα περιφερικά αναπαραγωγικά όργανα δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί. Σε αντίθεση με τον GPR54 όπου παρουσιάζει σταθερά χαμηλά επίπεδα έκφρασης στην ωοθήκη, η mRNA έκφραση της κισπεπτίνης παρουσιάζει σημαντικές μεταβολές στις διάφορες φάσεις του κύκλου (Castellano, Gaytan et al. 2006). Με την χρήση της ανοσοϊστοχημείας έχει αποδειχθεί ότι η κισπεπτίνη παρουσιάζει σημαντικές διαφοροποιήσεις μεταξύ των διαφόρων κυττάρων των ωοθηκών και ότι επηρεάζεται σε μεγάλο βαθμό από τις διάφορες φάσεις του κύκλου (Castellano, Gaytan et al. 2006). Αυτή η

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. KISSPEPTIN ΚΑΙ GPR54

παρατήρηση σημαίνει ότι η κισπεπτίνη ενδέχεται να λειτουργεί ως τοπικός ρυθμιστής της λειτουργίας των ωοθηκών. Ο ρόλος της κισπεπτίνης στους όρχεις δεν έχει αποσαφηνιστεί. Μερικές μελέτες αναφέρουν ότι η χρόνια χορήγηση KP54 μπορεί να οδηγήσει σε ατροφία των ορχικών σωληναρίων και σε μείωση του βάρους του όρχι. Πάντως αν η επίδραση αυτή είναι άμεση ή όχι δεν είναι ακόμα γνωστό (Thompson, Murphy et al. 2006).

2.4 ΕΚΦΡΑΣΗ ΤΗΣ KISS1 ΣΤΟΥΣ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΟΥΣ ΙΣΤΟΥΣ

Η mRNA έκφραση της κισπεπτίνης αρχικώς ανιχνεύτηκε σε μεγάλο βαθμό στον ανθρώπινο πλακούντα και σε μικρότερο βαθμό στο νεφρό και στο πάγκρεας (Lee, Miele et al. 1996). Το γεγονός ότι παρατηρήθηκε διαφορετικού μεγέθους mRNA σε διαφορετικούς ιστούς ενδεχομένως να σημαίνει εναλλακτικό μάτισμα ειδικό για κάθε ιστό ξεχωριστά αν και δεν υπάρχουν δημοσιευμένες αναφορές για διαφορετικές ισομορφές. Επιπλέον, με την χρήση της ποσοτικής τρανσκριπτάσης PCR, κισπεπτίνη ανιχνεύθηκε σε μεγάλο βαθμό στο κεντρικό νευρικό σύστημα, στο ήπαρ, στους πνεύμονες, στους γόναδες και στον προστάτη (Muir, Chamberlain et al. 2001, Ohtaki, Shintani et al. 2001).

Τόσο η κισπεπτίνη όσο και ο υποδοχέας της GR54 εκφράζονται στον τροφοβλάστη ενώ το επίπεδο της έκφρασής τους μειώνεται στο χοριοκαρκίνωμα (Janneau, Maldonado-Estrada et al. 2002). Τα επίπεδα έκφρασης τόσο της κισπεπτίνης όσο και της GPR54 στα κύτταρα τροφοβλαστών που απομονώθηκαν από τον πλακούντα πρώτου τριμήνου όπου παρουσιάζεται μεγάλη διηθητικότητα είναι ψηλότερα από αυτά του πλακούντα τρίτου τριμήνου όπου παρατηρείται μικρή ή καθόλου διηθητικότητα (Janneau, Maldonado-Estrada et al. 2002). Μεταστατίνη επίσης ανιχνεύθηκε

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. KISSPEPTIN ΚΑΙ GPR54

σε φυσιολογικό ανθρώπινο πλακούντα ενώ η συγκέντρωσή της αυξάνεται κατά 1000 φορές στο πρώτο τρίμηνο της κύησης και κατά 10000 φορές στο τρίτο τρίμηνο για να επιστρέψει σε φυσιολογικά επίπεδα την 5η ημέρα μετά την γέννα (Horikoshi, Matsumoto et al. 2003). Αυτό σημαίνει ότι ο πλακούντας αποτελεί την μεγαλύτερη πηγή κισπεπτίνης κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης. Ο μηχανισμός που δρομολογεί αυτήν την τόσο σημαντική αύξηση καθώς και η ακριβής λειτουργία της κισπετίνης στο πλάσμα παραμένουν αντικείμενο μελέτης. Σχετικά με τον ρόλο της κισσπεπτίνης στον πλακούντα οι Bilban και συν (Bilban, Ghaffari-Tabrizi et al. 2004) βρήκαν ότι η KP 10 αναστέλλει την μετανάστευση των τροφοβλαστών και αναστέλλει την λειτουργία των μεταλλοπρωτεϊνών 2 σε απομονωνόμενους τροφοβλάστες πρώτου τριμήνου κύησης. Υψηλά επίπεδα κισπεπτίνης και αναστολή της διηθητικότητας σε πρώτου τριμήνου πλακούντα πιθανόν να σημαίνει ότι το σύστημα κισπεπτίνης/GPR54 ενδέχεται να έχει κάποιο ρόλο στην ισορροπία μεταξύ διηθητικότητας του τροφοβλάστου και πλακουντοποίησης αλλά η φυσιολογική λειτουργία του συστήματος αυτού δεν είναι ακόμα ξεκάθαρη.

Είναι γνωστό ότι ο λιπώδης ιστός δεν είναι μόνο σημαντική πηγή ενέργειας αλλά αποτελεί επίσης σημαντικό ενδοκρινές όργανο που ρυθμίζει την διατροφή και την έναρξη της ήβης. Έχει βρεθεί ότι περισσότερες από 50 ορμόνες εκφράζονται στον λιπώδη ιστό ανάμεσα στους οποίους και η κισπεπτίνη. Η παρατήρηση αυτή ενδεχομένως να σημαίνει ότι υπάρχει πιθανή συσχέτιση μεταξύ μεταβολισμού και Kiss 1 (Luque, Kineman et al. 2007).

Προϊόντα μεταγραφής της κισπεπτίνης ανιχνεύθηκαν επίσης τόσο στα β όσο και στα α κύτταρα των παγκρεατικών νησιδίων αλλά όχι στην εξωκρινή μοίρα του παγκρέατος (Hauge-Evans, Richardson et al. 2006). Επιπλέον εξωγενής χορήγηση κισπεπτίνης μείωσε την παραγωγή ινσουλίνης επαγώμενης από την γλυκόζη και ανέστειλε την απάντηση της ινσουλίνης στην καρμπακόλη και

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. KISSPEPTIN ΚΑΙ GPR54

αργινίνη χωρίς να επηρεάσει το γλυκογόνο ή την απελευθέρωση της σωματοστατίνης (Hauge-Evans, Richardson et al. 2006) .

Επίσης, τα γονίδια της κισπεπτίνης και του GPR54 εκφράζονται και στο ανθρώπινο καρδιαγγειακό σύστημα (Mead, Maguire et al. 2007) όπως διαφαίνεται από μελέτη όπου θετική ανοσοϊστοχημική χρώση για το GPR 54 παρατηρήθηκε σε λείες μυικές ίνες από ανθρώπινη αορτή και στεφανιαίες αρτηρίες. Επίσης, τόσο KP-like όσο και GPR 54-like ανοσοαντίδραση παρατηρούνται ταυτόχρονα σε ενδοθηλιακά κύτταρα σε σταφανιαίες αρτηρίες και σε ομφαλική φλέβα καθώς επίσης και σε αθηρωματικές πλάκες στεφανιαίων αρτηριών. Μελέτες επίσης έχουν καταλήξει στο συμπέρασμα ότι το σύστημα κισπεπτίνης/GPR54 δρα ως σημαντικό αγγειοσυσταλτικό παράγοντα (Mead, Maguire et al. 2007) .

2.5 Ρυθμιστές της έκφρασης της κισπεπτίνης

Το μοντέλο έκφρασης του συστήματος κισπεπτίνης/ GPR54 ρυθμίζεται τόσο άμεσα όσο και έμμεσα από ειδικά γονίδια και παράγοντες των οποίων ο ακριβής μηχανισμός λειτουργίας τους παραμένει ακόμα αντικείμενο μελέτης.

Η κατανόηση της ρύθμισης της έκφρασης του συστήματος κισπεπτίνης/ GPR54 στα διάφορα στάδια της ανάπτυξης επιτεύχθηκε μέσω της μελέτης του υποθαλάμου και των ωοθηκών ποντικού (Navarro, Castellano et al. 2007). Έτσι με την βοήθεια της RT PCR και της real-time PCR παρατηρήθηκε ότι τα επίπεδα κισπεπτίνης και GPR54 ήταν χαμηλά από την γέννηση μέχρι και την 15^η ημέρα, έπειτα μειωνόταν στα χαμηλότερα επίπεδα πριν την ήβη και ξαφνικά έφθαναν στα μεγαλύτερα επίπεδα την στιγμή της ήβης. Παραμένει ακόμα αδιευκρίνιστος ο λόγος αυτής της σημαντικής αύξησης των επιπέδων της κισπεπτίνης στην εφηβεία. Σε ωοθήκη ενήλικου ποντικίου τα mRNA

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. KISSPEPTIN ΚΑΙ GPR54

επίπεδα της κισπεπτίνης αυξάνονται απότομα πριν την ωοθηλάκιωρηξία και εγείρονται από την LH. Η επαγόμενη από την LH απάντηση αναστέλλεται από ανταγωνιστές GnRH και επανέρχεται από την hCG ένα ισχυρό αγωνιστή του υποδοχέα. Αυτό σημαίνει ότι η κισπεπτίνη στις ωοθήκες ενδέχεται να έχει ρόλο τοπικού ρυθμιστή της ωοθηλακιωρηξίας.

2.6 ΡΥΘΜΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΔΡΑΣΗ ΑΠΟ ΤΑ ΣΤΕΡΟΙΔΗ ΤΩΝ ΓΟΝΑΔΩΝ

Εφηβεία ορίζεται το χρονικό διάστημα μεταξύ της παιδικής ηλικίας και της ενηλικίωσης κατά την διάρκεια της οποίας το αναπαραγωγικό σύστημα ρυθμίζεται από τον ενεργοποιημένο άξονα υποθάλαμο-υπόφυση-γονάδες. Το δεκαπεπτίδιο του υποθαλάμου GnRH που αποτελεί και τον άμεσο στόχο της κισπεπτίνης θεωρείται ότι έχει κεντρικό ρόλο στην έναρξη της εφηβείας. Είναι εδραιωμένη η άποψη ότι τόσο οι γοναδοτροπίνες όσο και η GnRH ελέγχονται και στα δυο φύλα μέσω ενός μηχανισμού ανάδρασης από τα στεροειδή των γονάδων. Έχει παρατηρηθεί ότι τα mRNA επίπεδα της κισπεπτίνης αυξάνονται σημαντικά 2 εβδομάδες μετά από ορχεκτομή σε αρσενικά ποντίκια. Τα ίδια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν μετά από ωοθηκεκτομή σε θηλυκά ποντίκια (Navarro, Castellano et al. 2007) για να επιστρέψουν σε φυσιολογικά επίπεδα μετά από χορήγηση τεστοστερόνης στα αρσενικά και οιστρογόνων στα θηλυκά. Έτσι φαίνεται ότι η κισπεπτίνη ρυθμίζεται με μηχανισμούς ανάλογους με αυτούς των υποθαλαμικών και υποφυσιακών ορμονών. Σε πιο πρόσφατες μελέτες πάντως παρατηρήθηκε ότι τα στεροειδή έχουν διαφορετική επίδραση στα επίπεδα της κισπεπτίνης στις διαφορετικές περιοχές του εγκεφάλου (Smith, Cunningham et al. 2005) υποδεικνύοντας ότι ο μηχανισμός ελέγχου της κισπεπτίνης από τα στεροειδή είναι διαφορετικός και ειδικός για κάθε ιστό.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. KISSPEPTIN ΚΑΙ GPR54

2.7 ΜΕΤΑΓΡΑΦΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΗΣ ΕΚΦΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΚΙΣΠΕΠΤΙΝΗΣ

Η λιγότερο ενεργός μορφή της κισπεπτίνης είναι η μεταστασίνη, η KP-10. Η πρωτεΐνη αυτή είναι κατά 90% όμοια μεταξύ ανθρώπων και ποντικών (Stafford, Xia et al. 2002). Έχει παρατηρηθεί ότι μια αλληλουχία του εκκινήτη της κισπεπτίνης μεγέθους 600 bp παρουσιάζει πολλαπλά στοιχεία πλούσια σε GC τα οποία είναι δυνητικοί στόχοι των πρωτεϊνών της οικογένειας SP1. Τα μέλη της οικογένειας των πρωτεϊνών SP1 είναι μεταγραφικοί παράγοντες που συνδέονται και ενεργούν διαμέσου των GC για να καθορίζουν τον έλεγχο της έκφρασης των γονιδίων στα κύτταρα των θηλαστικών (Navarro, Castellano et al. 2007). Οι πρωτεΐνες Sp ανιχνεύονται συχνά στον υποθάλαμο, στην υπόφυση και στον μαστικό αδένα. Οι Sp1 και Sp3 είναι μέλη της οικογένειας SP και μέσω διμερισμού ενεργοποιούν ή καταστέλλουν γονίδια στόχους.

Η κισπεπτίνη αρχικώς ανακαλύφτηκε και χαρακτηρίστηκε ως ογκοκατασταλτική πρωτεΐνη, η έκφραση της οποίας αυξάνονταν με την εισαγωγή ενός αντίγραφου του χρωμοσώματος 6 σε κυτταρικές σειρές μελανώματος υψηλού μεταστατικού δυναμικού. Παρά ταύτα το γονίδιο της κισπεπτίνης χαρτογραφήθηκε στο χρωμόσωμα 1q32-q41 και δεν εκφράζεται σε μελάνωμα υψηλού μεταστατικού δυναμικού (Lee, Miele et al. 1996) το οποίο σημαίνει ότι η έκφραση της κισπεπτίνης σχετίζεται με κάποια σημαντικά γονίδια που βρίσκονται σε κριτικές περιοχές του χρωμοσώματος 6. Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι η έκφραση της κισπεπτίνης στο μελάνωμα σχετίζεται με την απώλεια της ετεροζυγωτίας του 6q16.3-q12 (Shirasaki, Takata et al. 2001). Μέσα στην κριτική αυτή περιοχή του χρωμοσώματος 6, παρατηρήθηκε ότι ο CRSP3/DRIP130 που είναι ένας απαραίτητος για την μεταγραφική ενεργοποίηση της SP1 παράγοντας, αποτελεί ενεργοποιητή της έκφρασης της KISS1 στο μελάνωμα (Mitchell, Stafford et al. 2007). Υπάρχει υποψία ότι ο παράγοντας αυτός με την συμβολή άλλων παραγόντων καθορίζει την

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. KISSPEPTIN ΚΑΙ GPR54

διαμέσου της SP1 μεταγραφική ενεργοποίηση του γονιδίου της κισπεπτίνης (Mitchell, Stafford et al. 2007). Σε κυτταρικές σειρές καρκίνου του μαστού, η έκφραση της κισπεπτίνης ενεργοποιείται από την SP1 (Mitchell, Abdelrahim et al. 2006). Συνεργασία μεταξύ της Sp1 και της Ap-2a ενεργοποιεί την δραστηριότητα των εκκινήτων της κισπεπτίνης. Η AP2-a ελέγχει την έκφραση της κισπεπτίνης μέσω της ενεργοποίησης της SP1.

Είναι κοινά αποδεκτό ότι τα στεροειδή του φύλου ελέγχουν την έκφραση του KISS 1 mRNA μέσω ανάδρομων δράσεων σε διάφορους ιστούς συμπεριλαμβανομένου του υποθαλάμου, της υπόφυσης ακόμα και του λιπώδους ιστού (Smith, Dungan et al. 2005). Έκφραση της κισπεπτίνης επίσης ενεργοποιείται από την χορήγηση οιστρογόνων στα κύτταρα GT1-7 (Navarro, Castellano et al. 2007). Ο Era, ένας επαγόμενος από τα οιστρογόνα μεταγραφικός παράγοντας, συνδέεται άμεσα με μια ειδική DNA αλληλουχία που ορίζεται ως στοιχείο οιστρογονικής απάντησης (estrogen response element ERE). Εναλλακτικά, ο Era αλληλεπιδρά με τις πρωτεΐνες AP1 ή Sp και έτσι έμμεσα συνδέεται με συγκεκριμένες περιοχές του DNA και προάγει την μεταγραφική δραστηριότητα. Έχει αποδειχθεί ότι η οιστρογόνο-εξαρτώμενη μεταγραφική δραστηριοποίηση του γονιδίου της κισπεπτίνης πραγματοποιείται μέσω της αλληλεπίδρασης της Era με τις πρωτεΐνες Sp1/Sp3. Η αναλογία Sp1/Sp3 είναι σημαντική για την μεταγραφική ενεργοποίηση με μεγαλύτερη μεταγραφική δραστηριότητα σε μεγαλύτερη αναλογία Sp1/Sp3.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. KISSPERTIN ΚΑΙ GPR54

2.8 Η KISSPERTIN ΚΑΙ Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΩΣ ΓΟΝΙΔΙΟ ΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΟ ΤΗΣ ΜΕΤΑΣΤΑΣΗΣ

2.8.1 Η μετάσταση

Μετάσταση ορίζεται ο σχηματισμός δευτεροπαθών καρκινικών εστιών σε θέσεις απομακρυσμένες από τον πρωτοπαθή καρκίνο (Welch and Rinker-Schaeffer 1999). Η ανάπτυξη του πρωτοπαθούς όγκου προϋποθέτει μια σειρά μοριακών και κυτταρικών αλλοιώσεων που επιτρέπει στα κύτταρα να παρακάμπτουν τους μηχανισμούς ελέγχου της κυτταρικής ανάπτυξης καθώς και άλλες μεταβολές του τοπικού περιβάλλοντος όπως για παράδειγμα η ανάπτυξη ενός αγγειακού δικτύου που καλύπτει τις θρεπτικές ανάγκες των καρκινικών κυττάρων (MacDonald and Steeg 1993). Η περαιτέρω εξέλιξη της νόσου και η απόκτηση μεταστατικής ικανότητας απαιτεί επιπλέον μεταβολές στην έκφραση των γονιδίων (πχ ενεργοποίηση ενζύμων που διασπούν τις πρωτεΐνες) που καταλήγουν σε ένα κακοήγη φαινότυπο. Μετά την διήθηση σε παρακείμενους ιστούς, τα καρκινικά κύτταρα διαχέονται δια μέσου των αγγείων του αίματος και των λεμφικών αγγείων. Στις δευτεροπαθείς εστίες τα καρκινικά κύτταρα σταματούν είτε λόγω μεγέθους είτε λόγω συνένωσης μέσω ειδικών μορίων σε ειδικά όργανα ή ιστούς. Τα κύτταρα αυτά για να οδηγήσουν στον σχηματισμό εμφανών μεταστάσεων πρέπει να επιβιώσουν και να πολλαπλασιαστούν στους ιστούς αυτούς. Η δημιουργία κλινικά σημαντικών μεταστάσεων εξαρτάται από την ολοκλήρωση κάθε βήματος αυτής της αλληλουχίας γεγονότων η τελευταία εκ των οποίων είναι ο μεταστατικός αποικισμός (MacDonald and Steeg 1993).

Η παρουσία απομονωμένων κυττάρων σε δευτεροπαθής εστίες αποτελεί κίνδυνο για τον ασθενή διότι τα κύτταρα αυτά δυνητικά έχουν ικανότητα αποικισμού. Από την άλλη όμως, η παρουσία των κυττάρων αυτών δεν

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. KISSPEPTIN ΚΑΙ GPR54

σημαίνει αναγκαστικά ότι θα συμβεί μεταστατικός αποικισμός. Η μεγάλη πρόκληση είναι να μπορέσουμε να διακρίνουμε ποια κύτταρα έχουν την δυνατότητα να δώσουν κλινικές μεταστάσεις.

Είναι γνωστό ότι η ανάπτυξη μεταστάσεων τόσο σε κλινικό όσο και σε πειραματικό επίπεδο είναι ένας αναποτελεσματικός μηχανισμός (Fidler 1987). Σε πειραματικά μοντέλα, λιγότερο του 0,1% των εισαγομένων κυττάρων στην κυκλοφορία οδηγούν σε δευτεροπαθείς εστίες (Fidler 1990). Η αναποτελεσματικότητα αυτή οφείλεται κυρίως στο χαμηλό ποσοστό επιβίωσης των καρκινικών κυττάρων στην κυκλοφορία καθώς και στο χαμηλό ποσοστό των κυττάρων που μπορούν να διαφύγουν με επιτυχία από την κυκλοφορία στους πέριξ ιστούς (Chambers 1999). Πάντως οι διαδικασίες που είναι υπεύθυνες για την μεταστατική αποτελεσματικότητα *in vivo* παραμένουν αντικείμενο μελέτης.

Όπως είπαμε προηγουμένως, μεταστατικός αποικισμός είναι η διαδικασία κατά την οποία τα κυκλοφορούντα καρκινικά κύτταρα σχηματίζουν τελικά κλινικά σημαντικές μεταστάσεις. Για να επιτευχθεί αυτό, τα κύτταρα αυτά πρέπει να είναι σε θέση να αρχίσουν σηματοδοτικά μονοπάτια που θα τους επιτρέψει να επιβιώσουν, να εισέλθουν σε κυτταρικό κύκλο και να διαιρεθούν. Αν και τα κύτταρα που βρίσκονται στην διασπορά μπορούν να είναι παρόντα σε πολλαπλά όργανα, μπορούν να επιβιώσουν και να αναπτυχθούν μόνο σε συγκεκριμένα περιβάλλοντα (Fidler 1996). Οι διακυτταρικές αλληλεπιδράσεις με το στρώμα και με άλλα καρκινικά κύτταρα είναι κριτικής σημασίας για την επιβίωση των καρκινικών κυττάρων και περιλαμβάνει την ενεργοποίηση των εξαρτώμενων από την προσκόλληση μονοπατιών επιβίωσης όπως αυτή των μορίων της E-cadherin (Day, Zhao et al. 1999) και integrin (Giancotti and Ruoslahti 1999). Μικρός αριθμός καρκινικών κυττάρων δέχονται οξυγόνο δια μέσου της διήθησης. Η προοδευτική ανάπτυξη των μικροσκοπικών βλαβών σε

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. KISSPEPTIN ΚΑΙ GPR54

μακροσκοπικές μεταστάσεις (>1χιλ διαμέτρου) προϋποθέτει ότι ο αριθμός των κυττάρων που πολλαπλασιάζονται είναι μεγαλύτερος από αυτόν των κυττάρων που οδηγούνται σε απόπτωση. Αυτή η μεταβολή από μικροσκοπική σε μακροσκοπική μετάσταση συχνά αναφέρεται ως «μεταβολή σε αγγειογενετικό φαινότυπο» (Arbiser, Moses et al. 1997). Η εξέλιξη αυτή απαιτεί μεγάλο χρονικό διάστημα και πάντως δεν είναι άμεσα εξαρτώμενη από τον σχηματισμό νέων αγγείων. Η αγγειογένεση είναι το τελευταίο στάδιο του μεταστατικού αποικισμού (Holash, Maisonpierre et al. 1999). Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι οι κυτταρικές μάζες δεν αναπτύσσονται μόνο επάγοντας σχηματισμό νέων αγγείων αλλά και μέσω της συνένωσης προϋπάρχουσων αγγείων (Holash, Maisonpierre et al. 1999) ή μέσω του σχηματισμού καρκινικών καναλιών, ενός φαινομένου που ονομάζεται αγγειακός μιμητισμός (vascular mimicry) (Maniotis, Folberg et al. 1999). Πρόσφατα αποτελέσματα μελετών καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι τα κατασταλτικά της μετάστασης γονίδια αναστέλλουν τα αρχικά στάδια του μεταστατικού αποικισμού σε σημεία πριν την φάση της αγγειογένεσης.

Τα κατασταλτικά της μετάστασης γονίδια καταστέλλουν τον σχηματισμό μακροσκοπικών μεταστάσεων. Τα γονίδια αυτά είναι διαφορετικά τόσο από τα ογκογονίδια που προάγουν την καρκινική μεταμόρφωση όσο και από τα ογκοκατασταλτικά γονίδια που καταστέλλουν την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων. Ουσιαστικά τα κατασταλτικά της μετάστασης γονίδια καταστέλλουν τον σχηματισμό μακροσκοπικών μεταστάσεων χωρίς όμως να επηρεάζουν τον ρυθμό πολλαπλασιασμού του πρωτοπαθούς όγκου. Τέτοια γονίδια για παράδειγμα είναι τα nm23, KAI1, KiSS1, BrMS1 και MKK4. Ο ακριβής μηχανισμός των γονιδίων αυτών είναι αντικείμενο μελέτης και η μειωμένη έκφραση των γονιδίων αυτών αποτελεί την παράμετρο κλειδί που καθορίζει το μεταστατικό δυναμικό και μπορεί να παρουσιαστεί με μια σειρά μηχανισμών όχι απαραίτητα απώλειας της ετεροζυγωτίας (Maniotis, Folberg et al. 1999).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. KISSPEPTIN ΚΑΙ GPR54

2.8.2 Kisspeptin ως κατασταλτικό της μετάστασης γονίδιο

Μετατόπιση ή/και απώλειες που περιλάμβαναν το μακρύ βραχίονα του χρωμοσώματος 6 έχουν ανευρεθεί σε περισσότερο του 80% των περιπτώσεων μεταστατικού μελανώματος τελικού σταδίου (Welch and Goldberg 1997). Βασιζόμενοι σε αυτήν την παρατήρηση και προσπαθώντας να καθορίσουν εάν κάποιο γονίδιο στο χρωμόσωμα 6 είναι σε θέση να αναστείλει την μετάσταση, ένα άθικτο αντίγραφο ανθρώπινου χρωμοσώματος 6 εισήχθη στην κυτταρική σειρά neo6/C8161 ανθρώπινου μεταστατικού μελανώματος (Welch, Chen et al. 1994).

Η εισαγωγή του χρωμοσώματος 6 κατέστειλε την μετάσταση στους πνεύμονες και στους λεμφαδένες (>95%) χωρίς όμως καμία επίδραση στον σχηματισμό του πρωτοπαθούς όγκου. Ακολούθως μέσω αφαιρετικού υβριδισμού στα μεταστατικά C8161 και neo6/C8161, απομονώθηκε ένα καινούργιο cDNA αντίγραφο και το οποίο ονομάστηκε KISS 1 (Lee, Miele et al. 1996). Η έκφραση του KISS1 παρατηρήθηκε στο πρωτοπαθές μελάνωμα ενώ η έκφρασή του ήταν αντιστρόφως ανάλογη του μεταστατικού δυναμικού σε κυτταρικές σειρές μελανώματος (Lee, Miele et al. 1996). Όταν η έκφραση του KISS1 επανακτήθηκε σε C8161 κύτταρα, οι πνευμονικές μεταστάσεις αναστάλθηκαν σε ποσοστά άνω των 95%. Από την άλλη, ανάπτυξη ορθότοπων καρκίνων δεν ήταν δυνατόν να ανασταλθεί. Τα πειράματα αυτά ανέδειξαν το KISS1 ως ένα δυνητικό κατασταλτικό της μετάστασης γονίδιο. Ακόλουθες μελέτες έδειξαν ότι το γονίδιο της κισπεπτίνης KISS 1 χαρτογραφείται στο μακρύ βραχίονα του χρωμοσώματος 1 (στο 1q32). Τα αποτελέσματα αυτά έθεσαν την υποψία ότι η κισπεπτίνη ενδεχομένως να ρυθμίζεται από ένα γονίδιο στο χρωμόσωμα 6 (West, Vojta et al. 1998).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. KISSPEPTIN ΚΑΙ GPR54

Από την στιγμή που ένα άθικτο αντίγραφο του KISS 1 («άγριου τύπου», μη μεταλλαγμένο) μπορούσε να απομονωθεί από τα C8161 κύτταρα, θεωρήθηκε ότι η κισπεπτίνη ρυθμίζεται από ένα γονίδιο στο χρωμόσωμα 6 που είτε είναι ελλειμματικό είτε έχει διαγραφεί στα κύτταρα C8161. Η απώλεια της ετεροζυγωτίας στο 6q16.3-q23 στις μεταστάσεις του ανθρώπινου μελανώματος έδειξαν ότι οι μεταστάσεις αυτές σχετίζονται με απώλεια της έκφρασης της κισπεπτίνης (Shirasaki, Takata et al. 2001). Οι Miele και συν. επιβεβαίωσαν ότι αυτή η περιοχή των 40cM στο χρωμόσωμα 6 ήταν σημαντική για την καταστολή της μετάστασης στα κύτταρα C8161 (Miele, Jewett et al. 2000).

Διάφοροι *in vitro* φαινότυποι έχουν παρατηρηθεί μετά από έκθεση των κυττάρων σε εξωγενή κισπεπτίνη. Η πιο εκτεταμένη ανάλυση των *in vitro* μεταστατικών χαρακτηριστικών πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας CHO κύτταρα που υπερέκφραζαν το GPR54. Όταν τα κύτταρα αυτά εκτίθηκαν σε κισπεπτίνη, παρατηρήθηκε μείωση στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, στην κινητικότητα και στην διήθηση με σύγχρονη αύξηση στην εστιακή προσκόλληση (Kotani, Detheux et al. 2001). Τα χαρακτηριστικά αυτά είναι τυπικά κυττάρων με χαμηλό μεταστατικό δυναμικό. Από την άλλη, μείωση στην ικανότητα πολλαπλασιασμού και διήθησης δεν έχει παρουσιαστεί σε κύτταρα με υψηλά επίπεδα GPR54 (Kotani, Detheux et al. 2001). Πρόσφατα οι Becker και συν. παρατήρησαν επαγωγή των προαποπτοτικών γονιδίων σε κύτταρα MDA-MB-4355 μετά από παρατεταμένη έκθεση σε μικρομοριακά επίπεδα εξωγενούς KP10 (Becker, Mirjolet et al. 2005). Παρουσιάζει όμως ενδιαφέρων το γεγονός ότι η υπερέκθεση σε κισπεπτίνη των MDA MB 435 κυττάρων ανθρώπινου μεταστατικού καρκίνου του μαστού δεν είχε καμία επίδραση στην ικανότητα προσκόλλησης, κινητικότητας και διήθησης (Lee and Welch 1997). Αυτό είναι σε πλήρη αντίθεση με το τι συμβαίνει σε CHO/GPR54 κύτταρα μετά από εξωγενή έκθεση σε κισπεπτίνη. Η αδυναμία της υπερέκφρασης της

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. KISSPEPTIN ΚΑΙ GPR54

κισπεπτίνης στην αναστολή της κινητικότητας των κυττάρων MDA MB 435 μπορεί να οφείλεται είτε σε χαμηλά επίπεδα έκκρισης κισπεπτίνης ή σε χαμηλά επίπεδα GPR54 στην επιφάνεια των κυττάρων. Έτσι η αναστολή της *in vitro* κινητικότητας μπορεί να μην αποτελεί ένα σημαντικό δείκτη στην αξιολόγηση της κισπεπτίνης ως κατασταλτικό της μετάστασης γονίδιο.

Σε *in vivo* μελέτες η δυνατότητα της κισπεπτίνης και του υποδοχέα της ως κατασταλτικό της μετάστασης γονίδιο έχει μελετηθεί από τους Ohtaki et al (Ohtaki, Shintani et al. 2001). Οι παραπάνω μελετητές χορήγησαν σε πειραματόζωα κύτταρα μελανώματος B16- BL6 που υπερέκφραζαν ανθρώπινο GPR54 τόσο με υποδόρια όσο και με ενδοφλέβια έγχυση. Το εξωγενές KP10 ήταν ικανό να καταστείλει τις B16 BL6/GPR54 μεταστάσεις που αναπτύσσονταν μετά από υποδόριες εγχύσεις αλλά δεν μπορούσε να καταστείλει τις μεταστάσεις που αναπτύσσονταν μετά από ενδοφλέβια έγχυση. Η παραπάνω παρατήρηση υποδηλώνει ότι η σηματοδότηση GPR54/Kisspeptin ενδέχεται να μην έχει κανένα ρόλο στην καταστολή των πνευμονικών μεταστάσεων μετά από ενδοφλέβια έγχυση και μπορεί να υποδηλώνει ότι υπάρχουν και επιπλέον μηχανισμοί μέσω των οποίων η KISS 1 μπορεί να αναστείλει τις μεταστάσεις.

Ο ρόλος της kisspeptin ως κατασταλτικό της μετάστασης γονίδιο αναδεικνύεται και σε διάφορες κλινικές/ ιστολογικές μελέτες για διάφορους τύπου καρκίνου. Οι Shirasaki και συν. έδειξαν ότι η έκφραση της KISS1 μειώνεται κατά 50% όταν το πρωτοπαθές μελάνωμα υπερβαίνει τα 4χιλ (Shirasaki, Takata et al. 2001). Επιπλέον, μια σημαντική μείωση της έκφρασης της κισπεπτίνης συνδυάζεται με μια σημαντική μείωση της 5ετούς επιβίωσης των ασθενών με καρκίνο αυτού του μεγέθους (Morton, Davtyan et al. 1993) (43). Επιπλέον, οι Shirasaki και συν. (Shirasaki, Takata et al. 2001) έδειξαν ότι δεν υπάρχει διαφορά στην έκφραση της κισπεπτίνης μεταξύ μελανωμάτων

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. KISSPEPTIN ΚΑΙ GPR54

βάθους >4χιλ και των μεταστατικών βλαβών που μελετήθηκαν. Αυτό σημαίνει ότι μελανώματα μεγάλου βάθους μπορεί να έχουν ήδη αναπτύξει σημαντικό μεταστατικό δυναμικό και δεν είναι αναγκαίες επιπλέον γενετικές αλλοιώσεις για την μεταστατική εξέλιξη (Herlyn, Balaban et al. 1985). Έτσι λοιπόν αποδεικνύεται ότι υπάρχει αντίστροφη σχέση μεταξύ έκφρασης της κισπεπτίνης και μεταστατικού δυναμικού και ότι τελικά η έκφραση της κισπεπτίνης θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί στην καλύτερη πρόγνωση των ασθενών αυτών. Οι Ringel και συν. (Ringel, Hardy et al. 2002) παρατήρησαν ότι σε καρκίνο του θυρεοειδούς, τα θηλώδη καρκινώματα ήταν πιο πιθανόν να εκφράσουν κισπεπτίνη σε σχέση με τα θηλακιώδη καρκινώματα (69% vs 20%). Η έκφραση της KISS1 μελετήθηκε και στον καρκίνο του οισοφάγου από τους Ikeguchi και συν. (Ikeguchi, Yamaguchi et al. 2004) οι οποίοι παρατήρησαν ότι υπήρχε απώλεια της έκφρασης της κισπεπτίνης στο 38% των καρκίνων και ότι η έκφραση αυτή δεν συσχετιζόταν με το μέγεθος του όγκου ή με τον βαθμό της διήθησης. Η έκφραση της κισπεπτίνης ήταν άμεσα σχετιζόμενη με την πιθανότητα λεμφαδενικών μεταστάσεων και πτωχής πρόγνωσης. Σε άλλη μελέτη οι Dhar και συν. παρατήρησαν ότι γαστρικοί καρκίνοι με χαμηλή mRNA έκφραση κισπεπτίνης είχαν συχνές φλεβικές διηθήσεις, απομακρυσμένες μεταστάσεις, υποτροπές και γενικότερα χειρότερη συνολική και ειδική της νόσου επιβίωση (Dhar, Naora et al. 2004). Πλέον θεωρείται ότι η έκφραση της κισπεπτίνης αποτελεί ένα από τους σημαντικότερους προγνωστικούς παράγοντες του καρκίνου του στομάχου.

Είναι λοιπόν φανερό ότι η κατηγορία αυτή των γονιδίων έχει σημαντικό ρόλο σε μεγάλο αριθμό ανθρώπινων νεοπλασμάτων. Στον καρκίνο της ουροδόχου κύστης οι μοναδικές αναφορές που έχουμε ως τώρα προέρχονται από μελέτες των Sanchez-Carbayo που παρατήρησαν ότι η έκφραση της KISS1 ήταν αντιστρόφως ανάλογη τόσο με το στάδιο της νόσου όσο και με την συνολική επιβίωση (Sanchez-Carbayo, Capodieci et al. 2003). Είναι αξιοσημείωτο ότι

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. KISSPEPTIN ΚΑΙ GPR54

σε όλες τις περιπτώσεις απομακρυσμένων μεταστάσεων υπήρχε πλήρη απώλεια της έκφρασης της κισπεπτίνης, εύρημα που αναδεικνύει τον ρόλο της κισπεπτίνης ως κατασταλτικό της μετάστασης γονίδιο.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΣΩΜΑΤΟΣΤΑΤΙΝΗ

3.1 ΓΕΝΙΚΑ

Έχουν περάσει σχεδόν 4 δεκαετίες από τη ανακάλυψη της σωματοστατίνης (somatostatin SST), μιας οικογένειας πεπτιδικών ορμονών που παράγεται κυρίως από τα φυσιολογικά κύτταρα του γαστρεντερικού, του ανοσοποιητικού, του ενδοκρινικού και του νευρικού συστήματος (Brazeau, Vale et al. 1973). Η σύνθεση της σωματοστατίνης αρχίζει με την σύνθεση των SST14 και SST28 (Pradayrol, Jornvall et al. 1980). Πρόδρομος και των δυο αυτών μορίων αποτελεί η πρε-προσωματοστατίνη, ένα πολυπεπτίδιο που αποτελείται από 116 αμινοξέα και μέσω μετα-μεταγραφικών ενζυμικών διεργασιών καταλήγει στην σύνθεση των ενεργών πολυπεπτιδίων (Goodman, Lund et al. 1980). Η αρχική επεξεργασία στο μόριο της προσωματοστατίνης για την παραγωγή των δυο ενεργών μορίων γίνεται στο C τελικό άκρο του πεπτιδίου. Η SST14 παράγεται από διάσχιση δυο βάσεων από την αργινίνη και την λυσίνη ενώ η SST28 προέρχεται από ενδοπρωτεόλυση ενός μονοβασικού σημείου της αργινίνης (Patel and O'Neil 1988).

Διαφορετικά μείγματα SST14 και SST28 παράγονται στους ιστούς των θηλαστικών (Patel, Wheatley et al. 1981). Η SST14 ανευρίσκεται κυρίως στα παγκρεατικά νησίδια, στο στομάχι και σε νευρικούς ιστούς, είναι η κυριότερη μορφή στον αμφιβληστροειδή χιτώνα, στα περιφερικά νεύρα και στους εντερικούς νευρώνες (Patel, Wheatley et al. 1981). Στον εγκέφαλο, η SST28 αποτελεί σχεδόν το 30% της συνολικής SST με μετρήσεις ανοσοϊστοχημείας. Η σύνθεση της SST28 κυριαρχεί στα κύτταρα του εντερικού βλενογόννου (Patel, Wheatley et al. 1981).

Γενικότερα, η παραγωγή της σωματοστατίνης παρουσιάζεται σε μεγάλη πυκνότητα στα κύτταρα του κεντρικού νευρικού συστήματος, του περιφερικού νευρικού συστήματος, στο ενδοκρινές πάγκρεας, στο έντερο και επιπλέον σε μικρότερες ποσότητες στο θυρεοειδή, στα επινεφρίδια, στο νεφρό, στο προστάτη και στον πλακούντα (Dubois 1975).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΣΩΜΑΤΟΣΤΑΤΙΝΗ

3.2 ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΣΩΜΑΤΟΣΤΑΤΙΝΗΣ

Την 10^η εβδομάδα της κύησης, η σωματοστατίνη εντοπίζεται στον εμβρυικό υποθάλαμο. Η παραγωγή της ρυθμίζει την απελευθέρωση της σωματοτροπίνης (αυξητική ορμόνη, growth hormone-GH) από την υπόφυση (Bresson, Clavequin et al. 1984). Στους ενήλικες, η GH παράγεται καθ' όλη την διάρκεια της ημέρας με βασικό ρυθμό. Ο κυριότερος ρόλος της υποθαλαμικής σωματοστατίνης είναι η τονική αναστολή του GH από την πρόσθια υπόφυση. Τα μονοπάτια της σωματοστατίνης και της GnRH αλληλεπιδρούν μεταξύ τους τόσο σε επίπεδο υπόφυσης όσο και υποθαλάμου μέσω άμεσων νευρικών διασυνδέσεων (Horvath, Palkovits et al. 1989). Έτσι λοιπόν η SST αναστέλλει την απελευθέρωση της GH τόσο μέσω άμεσης αναστολής στο επίπεδο της υπόφυσης όσο και έμμεσα μέσω αναστολής της GnRH (Katakami, Downs et al. 1988). Η παραγωγή της SST στον υποθάλαμο εκλύεται από την ντοπαμίνη, την ουσία P, την νευροτενσίνη, το γλουκαγόνο, την υπογλυκαιμία, από διάφορα αμινοξέα, την ακετυλχολίνη, τους αδρενεργικούς αγωνιστές, το εντερικό αγγειοδραστικό πολυπεπτίδιο (vasoactive intestinal polypeptide VIP) και την χολοκυστοκυνίνη ενώ αναστέλλεται από την γλυκόζη (Berelowitz, Dudlak et al. 1982). Παράλληλα με την δράση της στην υπόφυση, η σωματοστατίνη λειτουργεί ως νευροδιαβιβαστής σε διάφορα κέντρα του εγκεφάλου που ρυθμίζουν την κίνηση, την αισθητικότητα καθώς και την λειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος (Barnett 2003). Η σωματοστατίνη αναστέλλει την απελευθέρωση της ντοπαμίνης από τον μεσεγκέφαλο, την απελευθέρωση νοραδρεναλίνης και αυτή της θυρεοτρόπου και κορτικοτρόπου ορμόνης. Η σωματοστατίνη αναστέλλει επίσης τόσο την βασική όσο και την κατ' επίκληση (basal and stimulated) έκκριση της GH και της θυρεοτρόπου ορμόνης (TSH). Οι σωματοτροπίνες έχουν άμεση επίδραση στον θυρεοειδή αδένα αναστέλλοντας την απελευθέρωση των T₃, T₄ και τις καλσιτονίνης από τα παραθυλακιώδη κύτταρα. Δρα επίσης στα επινεφρίδια αναστέλλοντας την επαγόμενη από την αγγειοτασίνη II παραγωγή αλδοστερόνης καθώς και την επαγόμενη από την ακετυλχολίνη έκκριση κατεχολαμινών. Η σωματοστατίνη αναστέλλει επίσης την έκκριση ρενίνης από το νεφρό καθώς και την έκκριση της αντιδιουρητικής

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΣΩΜΑΤΟΣΤΑΤΙΝΗ

ορμόνης. Η σωματοστατίνη αναστέλλει σχεδόν κάθε ορμόνη που παράγεται από το γαστρεντερικό σύστημα καθώς και την παραγωγή χολής και των εντερικών υγρών. Επιπλέον, η SST αναστέλλει την κινητικότητα του γαστρεντερικού συστήματος. Στο πάγκρεας, η σωματοστατίνη επίσης αναστέλλει την σύνθεση και την παραγωγή ινσουλίνης και γλουκαγόνου. Επιπλέον, η σωματοστατίνη αναστέλλει την απελευθέρωση παραγόντων ανάπτυξης και κυτοκινών (Blum, Metwali et al. 1992).

3.3 ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΣΩΜΑΤΟΣΤΑΤΙΝΗΣ

Η SST ρυθμίζεται από μια πλειάδα ουσιών που περιλαμβάνουν διάφορα ιόντα, νευροπεπτίδια, νευροδιαβιβαστές, ορμόνες, παράγοντες ανάπτυξης και κυτοκίνες (Reichlin 1983). Η αποπόλωση (depolarization) της κυτταρικής μεμβράνης ενεργοποιεί την απελευθέρωση της SST τόσο από τους νευρώνες όσο και από περιφερικά SST-εκκριτικά κύτταρα. Παρ'όλα αυτά φαίνεται ότι η επίδραση διαφόρων θρεπτικών μορίων όπως για παράδειγμα η γλυκόζη, τα αμινοξέα και τα λιπίδια στην απελευθέρωση της SST είναι ειδική ιδιότητα του εκάστοτε ιστού (tissue specific). Από την άλλη η εντερική SST ελέγχεται από ουσίες που ανευρίσκονται στον εντερικό αυλό και όχι στην συστηματική κυκλοφορία.

Είναι επίσης χαρακτηριστική η επίδραση των γλυκοκορτικοειδών στην παραγωγή της SST που ακολουθεί ένα διφασικό μοντέλο ενεργοποιώντας την έκκριση σε χαμηλή δόση και αναστέλλοντάς την σε υψηλές δόσεις. Σχεδόν κάθε δοκιμαζόμενος νευροδιαβιβαστής που έχει ελεγχθεί φαίνεται να έχει κάποιου είδους επίδραση στην απελευθέρωση της σωματοστατίνης με άλλοτε άλλου βαθμού ειδικότητα για τον εκάστοτε ιστό. Για παράδειγμα, η ορμόνη εκλυτική της έκκρισης της GH, η νευροτασίνη, η ορμόνη εκλυτική της έκκρισης της κορτικοτροπίνης φαίνονται να είναι ισχυροί ενεργοποιητές της έκκρισης της σωματοστατίνης ενώ οπιοειδή και GABA δρούν ανασταλτικά.

Πέραν του ελέγχου της έκκρισης της SST πολλές από τις προαναφερθείσες ουσίες ρυθμίζουν και την γονιδιακή έκφραση της SST. Έτσι για παράδειγμα,

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΣΩΜΑΤΟΣΤΑΤΙΝΗ

διάφοροι παράγοντες ανάπτυξης καθώς και διάφορα μέλη της οικογένειας των κυτοκίνων όπως και τα γλυκοκορτικοειδή, η τεστοστερόνη, η οιστραδιόλη, η ινσουλίνη και η λεπτίνη επιδρούν στα mRNA επίπεδα της σωματοστατίνης (Patel, Papachristou et al. 1991). Το γονίδιο της σωματοστατίνης αποτελείται από 2 εξόνια που διαχωρίζονται από ένα ιντρόνιο. Διάφοροι ενδοκυτταριοί διαμεσολαβητές όπως cAMP, cGMP, μονοξειδίο του αζώτου, Ca επιδρούν στην ρύθμιση της λειτουργίας του SST γονιδίου (Kanatsuka, Makino et al. 1981).

3.4 ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ ΤΗΣ ΣΩΜΑΤΟΣΤΑΤΙΝΗΣ

Το 1978 περιγράφηκε η ανεύρεση υποδοχέων υψηλής συγγένειας με τους υποδοχείς της σωματοστατίνης (sst receptor –SSTR) στις κυτταρικές μεμβράνες χρησιμοποιώντας κυτταρικές γραμμές υπόφυσης ποντικίου GH4Ca (Schonbrunn). Μετά πολύ σύντομα βέβαια έγινε αντιληπτό ότι υπήρχαν περισσότερες από μια τάξης SSTR. Αρχικώς οι SSTR είχαν ταξινομηθεί σε 2 ομάδες με βάση την σχέση τους με τα ανάλογα των σωματοστατινών οκτρεοτίδη (octreotide) και σεγλιτίδη (seglitide). Στην πρώτη ομάδα ανήκαν οι υποδοχείς με τους οποίους μπορούσαν να συνδεθούν τα SST ανάλογα ενώ στην δεύτερη ομάδα ανήκαν οι υποδοχείς που δεν συνδεόταν (Kanatsuka, Makino et al. 1981). Χρησιμοποιώντας διάφορες τεχνικές παρατηρήθηκε ότι οι υποδοχείς της σωματοστατίνης εκφράζονται σε διάφορες πυκνότητες στον εγκέφαλο, στο έντερο, στο θυρεοειδή, στην ενδοκρινή και εξοκρινή μοίρα του παγκρέατος και στα νεφρά (Olias, Viollet et al. 2004). Επιπλέον διάφορες καρκινικές κυτταρικές σειρές αποδείχθηκαν πλούσιες σε SSTR (Patel 1997). Η πρώτη SSTR ακολουθία παρουσιάστηκε από τους Yamada και συν. το 1992 και ονομάστηκαν SSTR1 και SSTR2 (Yamada, Post et al. 1992). Αργότερα ξεκαθαρίστηκε και η αλληλουχία των υπολοίπων SSTR (SSTR3, SSTR4, SSTR5). Τα SSTR που κωδικοποιούνται από το ανθρώπινο γονιδίωμα είναι όλα μη αλληλόμορφα (nonallelic) και χαρτογραφούνται σε διαφορετικές θέσεις διαφορετικών χρωμοσωμάτων. Με την εξαίρεση του SSTR2 που δίνει 2 προϊόντα ιματίσματος (spliced variants), τους SSTR2A και SSTR2B, τα

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΣΩΜΑΤΟΣΤΑΤΙΝΗ

SSTRs είναι χωρίς εσώνια. Οι SSTR2A και SSTR2B διαφέρουν μόνο στο μήκος των καρβοξυτελικών τους αμινοξέων (C-terminus). Όλοι οι SSTR παρουσιάζουν 7 διαμεμβρανικά α ελικοειδή τμήματα που έχουν τυποποιηθεί από την GPCR τοπολογία.

Οι SSTRs κυμαίνονται μεταξύ 356 και 391 αμινοξέων και έχουν μια συνολική ομοιότητα στις ακολουθίες τους της τάξης του 39-57% (Reisine and Bell 1995). Ένα πολύ διατηρημένο μοτίβο, το YANSCANPI/VLY έχει αναγνωρισθεί σε όλους του SSTRs και σε όλα τα είδη και αποτελεί την χαρακτηριστική ακολουθία για αυτήν την οικογένεια υποδοχέων.

Με μόνη εξαίρεση τους SSTR5 που συνδέονται με την SST28 με 5 -10 φορές μεγαλύτερη συγγένεια σύνδεσης σε σχέση με την SST14, όλοι οι 5 ανθρώπινοι SSTR υπότυποι συνδέονται με τους SST14 και SST28 με νανομοριακή έλξη (Spier and de Lecea 2000). Η χορήγηση SST παράγει ένα ευρύ φάσμα δράσεων που συμβαίνουν κυρίως στο σημείο της έγχυσης και είναι μικρής διάρκειας. Αυτό οφείλεται στην παρουσία πεπτιδασών που βρίσκονται τόσο στο αίμα όσο και στους ιστούς και που περιορίζουν σημαντικά την ημίσεια ζωή της SST σε 1.1-3 λεπτά (Schusdziarra, Dobbs et al. 1977). Για αυτό άλλωστε δεν προκαλεί έκπληξη η ιδιαίτερα χαμηλή συγκέντρωση των SST που κυμαίνεται μεταξύ των 14 και 32.5 pg/ml(-1) (Penman, Wass et al. 1981). Το πρώτο αδειοδοτημένο από το FDA ανάλογο των SST ήταν το SMS 201-995 (octreotide, Sandostatin) για να ακολουθήσει ένα οκταπεπτίδιο το BIM23014 (landreotide, SOMatuline). Αυτά τα ανάλογα χαρακτηρίζονται από την μεγάλης διάρκειας δράση τους, και έχουν χρησιμοποιηθεί για την διάγνωση και αντιμετώπιση διαφόρων νοσημάτων όπως για παράδειγμα του καρκίνου της υπόφυσης (Lamberts, Krenning et al. 1991). Τόσο η λανρεοτίδη όσο και η οκτρεοτίδη συνδέονται με μεγάλη συγγένεια με την SSTR2 και με κάπως μικρότερη συγγένεια με τους SSTR3 και SSTR5. Το 2005, το RC160 (βανπρεοτίδη) ένα άλλο SST ανάλογο που συνδέεται με τους SSTR2,3,5 στον ίδιο βαθμό με την λανρεοτίδη και οκτρεοτίδη και με μικρότερη σχέση με το SSTR4 πήρε έγκριση για την αντιμετώπιση της οξείας αιμορραγίας κισρών οισοφάγου σε ασθενείς με

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΣΩΜΑΤΟΣΤΑΤΙΝΗ

πυλαία υπέρταση (Patch and Burroughs 2002). Πολύ πρόσφατα, η Novartis παρουσίασε το κυκλοξαπεπτιδίο SOM-230 (πασιρεοτίδη), το πρώτο ανάλογο σωματοστατίνης με αγωνιστική δράση για σχεδόν όλους τους υποδοχείς (SSTR1,2,3 και 5) (Bruns, Lewis et al. 2002). Το SOM-230 παρουσιάζει σημαντικό ρυθμιστικό ρόλο στην υπόφυση ποντικών και σκύλων καθώς και σε ασθενείς με ακρομεγαλία και νόσο του Cushing (Weckbecker, Briner et al. 2002). Ιδιαίτερη δυσκολία παρουσίασε η ανάπτυξη ανάλογων της σωματοστατίνης που να χαρακτηρίζεται από υψηλή ειδικότητα για τον κάθε υποδοχέα. Μεγάλη πρόοδος προς την κατεύθυνση αυτή προήλθε από την MERC Research Group. Χρησιμοποιώντας τον σκελετό των πεπτιδιακών αγωνιστών, οι ερευνητές κατάφεραν να σχεδιάσουν υπότυπους-ειδικούς (subtype-selective) μη πεπτιδικούς αγωνιστές (Rohrer, Birzin et al. 1998) τους L-797,591, L-779,976 και L-803,087 με ειδικότητα στους SSTR1, SSTR2 και SSTR4 αντίστοιχα. Όσο αφορά τους SSTR ανταγωνιστές, ο πρώτος μη πεπτιδικός ανταγωνιστής με υψηλή συγγένεια σύνδεσης σχεδιάστηκε για τον SSTR3 με ειδικότητα μεγαλύτερη των 1000 (Poitout, Roubert et al. 2001). Πρόσφατα, οι Hoyer και συν. (Hoyer, Nunn et al. 2004) ανέφεραν τον σχεδιασμό ενός SSTR1 μη ειδικού ανταγωνιστή, του SRA880 με μέτρια ειδικότητα.

Η υψηλή πυκνότητα των SSTR στα καρκινικά κύτταρα, κυρίως των SSTR2, έδωσε την δυνατότητα της απεικόνισης τόσο των πρωτοπαθών όγκων όσο και των μεταστάσεων. Αρχικά χρησιμοποιήθηκε η 123I-3Tyr-οκτρεοτίδη στα τέλη της δεκαετίας του '80 (de Herder and Lamberts 2005). Πλέον, τα ιωδιούχα SST-ανάλογα δεν χρησιμοποιούνται πια για ακτινοδιαγνωστικούς σκοπούς. Απεναντίας, η οκτρεοτίδη και η λανρεοτίδη έχουν την ικανότητα να συνδέονται με ραδιενεργά ισότοπα όπως [111In-DTPA0]οκτρεοτίδη, [90Y-DOTA0Tyr3] οκτρεοτίδη, [177Lu-DOTA0Tyr3], [111In-DOTA0]λανρεοτίδη, και [90Y-DOTA0] λανρεοτίδη (de Herder and Lamberts 2005). Από αυτά, τα 90Yttrium (90Y) and 177Lutetium (177Lu) παράγωγα έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικά στην ραδιονουκλειδική θεραπεία σε πρωτεϊνικούς υποδοχείς (peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) σε ασθενείς με ανεγχείρητους ή μεταστατικούς νευροενδοκρινείς καρκίνους (NETs) (Van Essen, Krenning et al. 2007).

3.5 ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ ΣΩΜΑΤΟΣΤΑΤΙΝΗΣ

Οι υποδοχείς της σωματοστατίνης βρίσκονται διάσπαρτοι στον ανθρώπινο οργανισμό. Συχνά μάλιστα παρουσιάζεται υπέρθεση στην έκφραση των υποτύπων που εξαρτάται κυρίως από τον ιστό. Στο ποντίκι, mRNA έκφραση έχει ανιχνευτεί σε περιοχές του εγκεφάλου όπως εγκεφαλικός φλοιός, ιππόκαμπος, αμυγδαλή, οσφρητικός βολβός και στην προοπτική περιοχή (Bruno, Xu et al. 1993). Όσο αφορά τους υποτύπους, έκφραση SSTR1 κυριαρχεί στον εγκέφαλο, η SSTR2 εκφράζεται σε μεγάλο βαθμό στην υπόφυση και στο επινεφρίδιο, η SSTR3 στην παρεγκεφαλίδα και λιγότερο στο υπόλοιπο του εγκεφάλου ενώ εκφράζεται και σε μεγάλο βαθμό στον σπλήνα, στους νεφρούς και στο ήπαρ. Αντίθετα με τους προηγούμενους τύπους, η SSTR4 δεν παρουσιάζει μεγάλη έκφραση στον εγκέφαλο αλλά κυριαρχεί στους πνεύμονες και τέλος η SSTR5 βρίσκεται κυρίως στο γαστρεντερικό σωλήνα (Bruno, Xu et al. 1993).

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, υπέρθεση (overlapping) των διαφόρων SSTR υποτύπων παρουσιάζεται συχνά σε άλλοτε άλλο βαθμό. Το φαινόμενο αυτό εξαρτάται από τον τύπο του ιστού και του κυττάρου. Έτσι ταυτόχρονη έκφραση mRNA των SSTR1 και SSTR2 έχει παρατηρηθεί σε τοξοειδής νευρώνες που παράγουν GhRH (Tannenbaum, Zhang et al. 1998). Ταυτόχρονη έκφραση των SSTR1,2,3 και 5 έχει παρατηρηθεί στην ανθρώπινη υπόφυση (Bruno, Xu et al. 1993). Στην περιφέρεια, συνέκφραση και των 5 υποδοχέων έχει διαπιστωθεί σε παγκρεατικά νησίδια με τους υποτύπους 1 και 5 να κυριαρχούν στα β κύτταρα που παράγουν ινσουλίνη (Kumar, Sasi et al. 1999). Ταυτόχρονη έκφραση SSTR1-3 παρουσιάστηκε στους όρχεις ποντικού κυρίως στα κύτταρα του Sertoli και των γεννητικών κυττάρων.

Η έκφραση των SSTR σε καρκινικούς ιστούς αποτέλεσε αντικείμενο σημαντικής έρευνας και προβληματισμού εξαιτίας της παρατήρησης ότι σε σχέση με τους φυσιολογικούς ιστούς, οι SSTR εκφράζονται σε μεγαλύτερο βαθμό στους καρκινικούς ιστούς. Οι Reubi and Landolt (Reubi and Landolt

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΣΩΜΑΤΟΣΤΑΤΙΝΗ

1984) περιέγραψαν για πρώτη φορά την έκφραση SSTR σε καρκινικό ιστό και πιο χαρακτηριστικά σε αδενώματα υπόφυσης που εκκρίνουν GH. Από τότε μέχρι και σήμερα, έκφραση SSTR έχει παρατηρηθεί σε μεγάλο αριθμό καρκινικών ιστών, ένα χαρακτηριστικό που αποτελεί αντικείμενο έρευνας τόσο για διαγνωστικούς όσο και για θεραπευτικούς σκοπούς (Patel 1997, Barnett 2003). Έτσι, έκφραση SSTR έχει παρατηρηθεί σε νεοπλάσματα εγκεφάλου, στον καρκίνο του μαστού, σε λεμφώματα, στον καρκίνο του νεφρού, σε μεσεγχυματικούς όγκους, στον προστάτη, στις ωοθήκες, στο στομάχι και στον ηπατοκυτταρικό καρκίνο. Είναι ιδιαίτερα χαρακτηριστικό το γεγονός ότι σε κάθε καρκίνο παρουσιάζεται και διαφορετική έκφραση των SSTR υποτύπων (Patel 1997, Barnett 2003)..

3.6 ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΕΚΦΡΑΣΗΣ ΤΩΝ ΓΟΝΙΔΙΩΝ ΤΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ ΤΗΣ ΣΩΜΑΤΟΣΤΑΤΙΝΗΣ

Έχει παρατηρηθεί ότι οι ορμόνες διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στον έλεγχο της έκφρασης των SSTR. Σε κυτταρικές σειρές προλακτινώματος ποντικού παρατηρήθηκε ότι τα οιστρογόνα επάγουν τον σχηματισμό θέσεων σύνδεσης των SST διαμέσου της ενεργοποίησης των SSTR2 και SSTR3 (Visser-Wisselaar, Van Uffelen et al. 1997). Ομοίως, μελέτες τόσο In vitro όσο και in vivo έχουν αποδείξει την ικανότητα των οιστρογόνων να επάγουν την μεταγραφή και την σύνθεση των SSTR2 και SSTR3 σε κύτταρα υπόφυσης ποντικού (Kimura, Tomizawa et al. 1998). Σύνθεση μετάγραφων SSTR1 ενεργοποιούνται τόσο από τα οιστρογόνα (Kimura, Tomizawa et al. 1998) όσο και από την τεστοστερόνη (Senaris, Lago et al. 1996). Στις κυτταρικές σειρές μαστικού καρκίνου T47D και ZR75-1, τα οιστρογόνα φάνηκε να αυξάνουν τις θέσεις σύνδεσης των SSTR (Van Den Bossche, D'Haeninck et al. 2004). Στις TtT-97 καρκινικές σειρές θυρεοειδούς, η θυρεοειδική ορμόνη αυξάνει την σύνθεση των μετάγραφων SSTR1 και SSTR2 (James, Sarapura et al. 1997). Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η επίδραση των γλυκοκορτικοειδών στην έκφραση των γονιδίων SSTR: μικρής διάρκειας έκθεση επάγει την σύνθεση SSTR1 και SSTR2 ενώ η έκφραση αναστέλλεται μετά από μεγάλης διάρκειας έκθεση (Xu, Berelowitz et al. 1995). Άλλοι

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΣΩΜΑΤΟΣΤΑΤΙΝΗ

παράγοντες που φαίνεται να επηρεάζουν την μεταγραφή των SSTR είναι οι cAMP, η γαστρίνη, ο επιδερμικός παράγοντας ανάπτυξης και ακόμα ο ίδιος ο SST (Patel, Greenwood et al. 1993, Vidal, Raully et al. 1994) .

3.7 ΣΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣΗ ΤΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ ΤΗΣ ΣΩΜΑΤΟΣΤΑΤΙΝΗΣ

Το μονοπάτι σηματοδότησης των SSTR είναι αρκετά πολύπλοκο και ξεκινάει με την ενεργοποίηση των G πρωτεϊνών μετά από την συνένωσή τους με τους αγωνιστές τους. Η ένωση αυτή οδηγεί σε μια διαμορφωτική μεταβολή που μεταδίδεται στις G πρωτεΐνες με αποτέλεσμα την ενεργοποίησή τους (Pierce, Premont et al. 2002). Οι πρωτεΐνες G περιλαμβάνουν 3 υπομονάδες: την α (Ga), την β και την γ (G $\beta\gamma$) οι οποίες είναι στενά συνδεδεμένες. Η ενεργοποίηση της ετεροτριμερείς πρωτεΐνης G έχει προηγηθεί από την ανταλλαγή του νουκλεοτιδίου της Ga από GDP σε GTP που έχει ως αποτέλεσμα τον αποχωρισμό της υπομονάδας Ga από τις G $\beta\gamma$ οι οποίες τελικά είναι ελεύθερες να μεταδώσουν το σήμα τους. Οι πρωτεΐνες G χαρακτηρίζονται από τις Ga υπομονάδες και κατηγοριοποιούνται σε 4 κατηγορίες ανάλογα την λειτουργία τους: την Ga που ενεργοποιεί την αδενυλική κυκλάση, την Gai/0 που αναστέλει την αδενυλική κυκλάση και ενεργοποιεί τα κανάλια καλίου, την Ga q που ενεργοποιεί τις φωσφολιπάσες C β και τέλος την G12 που ενεργοποιεί τον παράγοντα ανταλλαγής νουκλεοτιδίων γουανίνης Rho.

Η ένωση των SSTR με τους προσδέτες (ligands) SST οδηγεί στην ενεργοποίηση διαφόρων ενζύμων (πχ αδενυλική κυκλάση, τυροσινική φωσφατάση (PTPases), πρωτεϊνικές κινάσες ενεργοποιούμενες από μιτογόνα). Επίσης, οδηγεί και στην μεταβολή των ενδοκυττάρων επιπέδων των ιόντων ασβεστίου και καλίου (Reisine and Bell 1995). Το είδος του σήματος που τελικά επικρατεί εξαρτάται από πολλούς παράγοντες όπως ο υπότυπος SSTR, η εσωτερικοποίηση των SSTR, η απευαισθητοποίηση και η αλληλεπίδραση (crosstalk) των υποδοχέων. Η ικανότητα των SST να μπλοκάρουν τη εκκριτική λειτουργία διαφόρων κυττάρων έχει αποδοθεί στην επίπτωση των SST στην σύνθεση και απελευθέρωση δυο σημαντικών

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΣΩΜΑΤΟΣΤΑΤΙΝΗ

διαμεσολαβητών, των cAMP και του ασβεστίου. Η αδενυλική κυκλάση ήταν το πρώτο ένζυμο που αναγνωρίστηκε ότι ρυθμίζεται από τους SSTRs (Patel, Greenwood et al. 1993). Έχει αποδειχθεί επίσης ότι οι SSTR ρυθμίζουν άμεσα τα κανάλια ασβεστίου διαμέσου των Gα_o2 (Kleuss, Hescheler et al. 1991). Επίσης, οι SSTRs αναστέλλουν τα ρεύματα ασβεστίου μέσω της ενεργοποίησης των cGMP πρωτεϊνικών κινασών (Meriney, Gray et al. 1994). Οι SSTR επίσης ρυθμίζουν διάφορες κυτταρικές λειτουργίες όπως η προσκόλληση, η μετανάστευση και ο πολλαπλασιασμός (Smalley, Feniuk et al. 1998).

Οι SSTR ενεργοποιούν μεγάλο αριθμό φωσφατασών που έχουν σημαντικό ρόλο στην κυτταρική ανάπτυξη (Olias, Viollet et al. 2004). Σε καρκινικά μαστικά κύτταρα, η διέγερση των SST οδηγεί σε ταχεία στρατολόγηση των φωσφατασών SHP-1 και SHP-2 στην κυτταρική μεμβράνη, γεγονός που έχει αποδειχθεί ότι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην κυτταρική ανάπτυξη και διαφοροποίηση (Srikant and Shen 1996). Σημαντικό ρόλο στην κυτταροστατική ιδιότητα των SST φαίνεται να διαδραματίζει επίσης ο υποδοχέας PTPη. Η έκφραση του PTPη είναι απαραίτητα για τον έλεγχο των καρκίνων του θυρεοειδούς και των κυτάρων ανθρώπινου γλοιώματος (Florio, Scorziello et al. 1997). Πρόσφατα αποδείχθηκε ότι οι SSTR ενεργοποιούν ένα σηματοδοτικό σύμπλεγμα που περιλαμβάνει τους JAK2, SHP-2 και c-src.

Μια σηματοδοτική διαδρομή που πρόσφατα ανακαλύφθηκε ότι ακολουθεί την ενεργοποίηση των SSTR είναι οι πρωτεϊνικές κινάσες ενεργοποιούμενες από μιτογόνα (MAPKS) (Csaba, Bernard et al. 2001). Η ενεργοποίηση ή η αναστολή των MAPKS έχει αποδειχθεί ότι ρυθμίζεται διαμέσου των PTPασών (Florio, Yao et al. 1999). Στην περίπτωση των SSTR5, η αναστολή των MAPKS σχετίζεται με την ενεργοποίηση των εξαρτώμενου από το cGMP μονοπατιού (Cordelier, Esteve et al. 1997).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΣΩΜΑΤΟΣΤΑΤΙΝΗ

3.8 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ SSTR ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ

Οι SSTR εκφράζονται σε μεγάλο αριθμό καρκινικών κυττάρων. Η αντνεοπλασματική δράση της οκτρεοτίδης έχει αναγνωριστεί από το 1980 όπου και χρησιμοποιήθηκε για την αντιμετώπιση των καρκίνων του παγκρέατος, του εντέρου και της υπόφυσης (Lamberts, Krenning et al. 1991). Μάλιστα αποδείχθηκε ότι η οκτρεοτίδη όχι μόνο αναστέλλει την έκκριση ορμονών αλλά ότι επίσης μειώνει και τον όγκο του καρκίνου διαμέσου μιας ξεκάθαρης αντνεοπλασματικής δράσης. Η αντνεοπλασματική δράση των SST αναδείχθηκε σε φυσιολογικά διαιρούμενα κύτταρα όπως αυτά του εντερικού βλεννογόνου, των ενεργοποιημένων λεμφοκυττάρων, των φλεγμονοδών κυττάρων, όπως επίσης και σε πειραματικά καρκινικά μοντέλα τόσο από ενδοκρινείς όσο και από επιθηλιακούς καρκίνους (υπόφυση, θυρεοειδής, μαστός, προστάτης, πάγκρεας, πνεύμονες) (Patel 1999). Η αντνεοπλασματική δράση των SST σε φυσιολογικούς και μη ιστούς γίνεται διαμέσου αναστολής της κυτταρικής ανάπτυξης και της απόπτωσης. Στην διαδικασία αυτή σημαντικό ρόλο έχουν πολλά μονοπάτια ενεργοποίησης των SSTR.

Υπάρχουν ενδείξεις ότι οι PTP αποτελούν κεντρικούς διαμεσολαβητές στην αντιπολλαπλασιαστική δράση των SSTRs. Οι υπότυποι των SSTR ενεργοποιούν διαφορετικούς PTP, ενεργοποίηση που έχει ως αποτέλεσμα την επαγωγή των αναστολέων των κινασών εξαρτώμενων από τις κυκλίνες p27 και p21. Όλοι οι υπότυποι των υποδοχέων των σωματοστατινών έχουν μια κάποια ικανότητα να ενεργοποιούν τους PTP (Florio, Rim et al. 1994). Αύξηση των PTP SHP-1 έχει περιγραφεί σε διάφορες καρκινικές κυτταρικές σειρές συμπεριλαμβανομένου των αδενωμάτων της υπόφυσης, του παγκρεατικού καρκίνου και του προστατικού καρκίνου μετά από αγωγή με SST (Douziech, Calvo et al. 1999). Φαίνεται λοιπόν ότι η ενεργοποίηση των SHP-1 αποτελεί σημαντικό παράγοντα για την αναστολή της κυτταρικής ανάπτυξης διαμέσου των SSTR-2. Τελικώς, η ενεργοποίηση των SHP-1 έχει ως αποτέλεσμα την αναστολή των υποδοχέων των παραγόντων ανάπτυξης διαμέσου της αποφωσφορυλίωσης των υποστρωμάτων (Lopez, Esteve et al. 1997). Ένα άλλο ανασταλτικό μονοπάτι των SHP-1 περιλαμβάνει την ενεργοποίηση των

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΣΩΜΑΤΟΣΤΑΤΙΝΗ

nNOS διαμέσου αποφωσφορυλίωσης, με αποτέλεσμα την αύξηση του σχηματισμού του cGMP και την επακόλουθη επαγωγή των p27 και τελικά την αναστολή του κυτταρικού κύκλου (Lopez, Ferjoux et al. 2001).

Ομοίως, έχει αποδειχθεί ότι η ενεργοποίηση των SSTR1 οδηγεί σε αντίστοιχη ενεργοποίηση του SHP-2 (Reardon, Dent et al. 1997) που με την σειρά της έχει αντineοπλασματική δράση μέσω της αποφωσφορυλίωσης των υποδοχέων των παραγόντων ανάπτυξης για τους αγγειακούς ενδοθηλιακούς παράγοντες ανάπτυξης (vascular endothelial growth factor- EGF), ινσουλίνη και τους αυξητικούς παράγοντες προερχόμενους από τα αιμοπετάλια (platelets derived growth factor-PDGF) (Cattaneo, Taylor et al. 2000). Σε αντίθεση με τους SSTR2 ο τελικός ενεργοποιητής των PTP για τους SSTR1 δεν είναι ο SHP-1 αλλά η συνδεδεμένη με την μεμβράνη PTPη (Florio, Scorziello et al. 1997). Πρόσφατα αποδείχθηκε ότι ο SSTR2 αναστέλλει την δραστηριότητα της κινάσης φωσφατιδυλinoσιτόλης 3 (PI3K), αναστέλλοντας έτσι την ενεργοποίηση της PIK3 τόσο στον καρκίνο της υπόφυσης όσο και στο ινσουλίνωμα (Theodoropoulou, Zhang et al. 2006). Το σηματοδοτικό μονοπάτι PI3K/Akt έχει αποδειχθεί ότι προάγει την επιβίωση, τον πολλαπλασιασμό, την αγγειογένεση και την κινητικότητα των καρκινικών κυττάρων αποτελώντας έτσι ένα σημαντικό στόχο στον έλεγχο της καρκινογένεσης (Altomare and Testa 2005). Η ενεργοποίηση των MAPK διαμέσου των SSTRs αν και τυπικώς σχετίζεται με κυτταρική ανάπτυξη και πολλαπλασιασμό έχει αποδειχθεί ότι σχετίζεται επίσης με την αναστολή της κυτταρικής ανάπτυξης (Florio, Yao et al. 1999). Η ενεργοποίηση των SSTR2 έδειξε ότι αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων CHO K1 μέσω της ενεργοποίησης 2 μελών της οικογένειας των κινασών MAPK (Sellers, Alderton et al. 2000). Όμοια ευρήματα αναφέρθηκαν μετά την ενεργοποίηση των SSTR1 (Florio, Yao et al. 1999). Αντιθέτως, η αντineοπλασματική δράση των SSTR5 προϋποθέτει αναστολή και όχι ενεργοποίηση των MAPKs (Cordelier, Esteve et al. 1997). Τα σηματοδοτικά μονοπάτια που ενδεχομένως να συμμετέχουν στην διαμέσου της SSTR5 αντineοπλασματικής δράσης περιλαμβάνουν αυτό της φωσφολιπάσης C/ ινοσιτόλη φωσφολιπίδιο/Ca (Buscail, Esteve et al. 1995) και ένα άλλο που περιλαμβάνει την επαγωγή της

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΣΩΜΑΤΟΣΤΑΤΙΝΗ

πρωτεΐνης που καταστέλλει τον καρκίνο του ρετινοβλαστώματος και της p21 (Sharma, Patel et al. 1999). Σε αντίθετες περιπτώσεις οι SST ενεργοποιούν την κυτταρική ανάπτυξη - μια ανωμαλία που φαίνεται να συμβαίνει από την ενεργοποίηση των MAPK διαμέσου των SSTR4 (Sellers, Alderton et al. 2000).

Παράλληλα με την κυτταροστατική δράση των SST, η αντineοπλασματική απάντηση των SST φαίνεται να οφείλεται και στο μηχανισμό της απόπτωσης ή του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου. Απόπτωση μετά από χορήγηση οκτρεοτίδης αρχικώς παρατηρήθηκε σε κύτταρα AtT-20 και MCF7 (Pagliacci, Tognellini et al. 1991). Επειδή και οι δυο αυτοί τύποι κυττάρων εκφράζουν περισσότερα του ενός τύπου SSTR, δεν είναι δυνατόν να καθοριστεί ποιος υποτύπος συμβάλει στην απόπτωση. Όταν όμως μεταφέρθηκε ξεχωριστά κάθε τύπος SSTR σε κύτταρα CHO K1, η απόπτωση εκδηλώθηκε μόνο με τον τύπο SSTR3 (Sharma, Patel et al. 1996). Οι διεργασίες που προηγούνται τις απόπτωσης μετά από hSSTR3 ενεργοποίησης περιλαμβάνουν την ενεργοποίηση της ογκοκατασταλτικής πρωτεΐνης p53 και της προαποπτωτικής πρωτεΐνης Bax (Sharma, Patel et al. 1996). Πρόσφατα περιγράφηκε επαγωγή της απόπτωσης με μηχανισμό ανεξάρτητο από την p53, διαμέσου των SSTR2 σε HL 60 ανθρώπινο παγκρεατικό αδενοκαρκίνωμα (Teijeiro, Rios et al. 2002).

Πέραν της άμεσης δράσης των SST στον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων, οι SST μπορούν εμμέσως να αναστείλουν την καρκινική ανάπτυξη διαμέσου της αναστολή της αγγειογένεσης. Έχει προταθεί ότι η αντιαγγειογενετική δράση των SSTR επιτυγχάνεται διαμέσου τριών διαφορετικών μονοπατιών τα οποία μπορεί να συμμετέχουν και ταυτόχρονα. Πρώτον, η ενεργοποίηση των SSTRs αναστέλει άμεσα τον πολλαπλασιασμό, μετανάστευση και διήθηση των ενδοθηλιακών κυττάρων στον όγκο. Δεύτερον, οι SST ρυθμίζουν την έκκριση παραγόντων που προάγουν την αγγειογένεση όπως ο αυξητικός παράγοντας του αγγειακού ενδοθηλίου και του παράγοντα ανάπτυξης βασικών ινοδοβλαστών (basic fibroblast growth factor bFGF). Τρίτον, οι SST μπορεί να ρυθμίζουν την ενεργοποίηση των μονοκυττάρων, κύτταρα που είναι σημαντικά στην ανοσοποιητική απάντηση, των οποίων η

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΣΩΜΑΤΟΣΤΑΤΙΝΗ

μετανάστευση στην περιοχή του καρκίνου οδηγεί στην παραγωγή προαγγειογενετικών παραγόντων με τελικό αποτέλεσμα την νεοαγγειογένεση (neovascularization) (Florio 2008). Οι SST ρυθμίζουν εμμέσως την ανάπτυξη καρκίνου αναστέλλοντας την σύνθεση και την έκκριση παραγόντων ανάπτυξης και ορμονών όπως οι SGF, ινσουλίνης, προλακτίνης, GH και IGF I (Susini and Buscail 2006).

Η πρώτη πραγματική ένδειξη ότι τα ανάλογα των SST μπορούν να έχουν αντινεοπλασματικές ιδιότητες στην κλινική πράξη προήλθε από μια πολυκεντρική τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή που περιλάμβανε 32 ακρομεγαλικούς ασθενείς με εκκριτικά αδενώματα της υπόφυσης (Thapar, Kovacs et al. 1997). Οι ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε οκτρεοτίδη παρουσίασαν 83% μείωση της ανάπτυξης του καρκίνου σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Το γεγονός αυτό υποδεικνύει ότι η οκτρεοτίδη έχει αντινεοπλασματική επίδραση. Σε μια ξεχωριστή μελέτη από τους Losa και συν. το Ki 67 index που είναι μια πυρηνική πρωτεΐνη που εκφράζεται μόνο στα διαιρούμενα κύτταρα, ήταν λιγότερη στα εκκριτικά GH αδενώματα των ασθενών που είχαν αντιμετωπισθεί με οκτρεοτίδη σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (Losa, Ciccarelli et al. 2001). Από τότε πολλές κλινικές δοκιμές θεραπείας με ανάλογα των SST έχουν αποδείξει την ικανότητα των φαρμάκων αυτών να προκαλούν μείωση του όγκου σε ακρομεγαλικούς ασθενείς. Γενικά, οι ασθενείς στους οποίους χορηγείται SST ανάλογα ως πρώτης γραμμής θεραπεία παρουσιάζουν μείωση του όγκου έως και 50% (Bevan 2005). Όσο αφορά την αντινεοπλασματική δράση των SST ανάλογων στην αντιμετώπιση των ασθενών με διαφορετικού τύπου καρκίνου, δεν υπάρχουν σαφείς ενδείξεις. Σε σχεδόν μισούς ασθενείς με γαστρεντερικά NETS υπήρξε σταθεροποίηση την καρκινικής ανάπτυξης διάρκειας 8-16 μηνών αν και η μείωση του όγκου ήταν εμφανής μόνο στο 10-20% των περιπτώσεων (Eriksson and Oberg 1999). Σε μια μελέτη με ασθενείς που διαγνώσθηκαν με κακοήθες γαστρίνωμα, η χορήγηση μακράς διάρκειας οκτρεοτίδης επέφερε αποτέλεσμα στο 50% των ασθενών (Shojamanesh, Gibril et al. 2002). Τα NETs, είναι μια οικογένεια καρκίνων που προέρχονται από διάφορους ενδοκρινείς αδένες συμπεριλαμβανομένων της υπόφυσης, παραθυροειδούς, επινεφριδίων

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΣΩΜΑΤΟΣΤΑΤΙΝΗ

συμπεριλαμβανομένων και των εξωκρινών κυττάρων από το γαστρεντερικό και το αναπνευστικό σύστημα. Αν και τα SST ανάλογα είναι αποτελεσματικά στην συμπτωματική αντιμετώπιση των ασθενών αυτών, σπανίως είναι θεραπευτικά (Grozensky-Glasberg, Grossman et al. 2008),.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η διευκρίνιση των μοριακών μηχανισμών που σχετίζονται με την ανάπτυξη και εξέλιξη του καρκίνου της ουροδόχου κύστης θα μπορούσε να συμβάλει στην ακριβέστερη κατανόηση της κλινικής πορείας και πρόγνωσης των όγκων της κύστης καθώς και στην ανακάλυψη διαγνωστικών μεθόδων και θεραπειών που θα έχουν ως στόχο την αντιμετώπιση τόσο του πρωτοπαθούς όγκου όσο και της μετάστασης.

Σκοπός της προτεινόμενης προοπτικής μελέτης είναι η διερεύνηση των μοντέλων έκφρασης του KiSS-1, του GPR4 και των sstr1-5 στον καρκίνο της ουροδόχου κύστης.

Πιο συγκεκριμένα, στόχοι της μελέτης ήταν:

- Η επιβεβαίωση της έκφρασης της κισπεπτίνης, του υποδοχέα της GPR54 και των υποδοχέων της σωματοστατίνης SSTR 1-5 τόσο σε φυσιολογική ουροδόχο κύστη όσο και σε περιπτώσεις καρκίνου της ουροδόχου κύστης
- Η διερεύνηση πιθανών διαφοροποιήσεων στα πρότυπα έκφρασης της κισπεπτίνης, του GPR 54 και των SSTR 1-5 ανάλογα με διάφορα κλινικά χαρακτηριστικά όπως το στάδιο της νόσου, το ιστολογικό βαθμό διαφοροποίησης και άλλων κλινικών χαρακτηριστικών

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Στην μελέτη μας συμμετείχαν 64 ασθενείς από τους οποίους προήλθαν τα 73 δείγματα. Οι ασθενείς αυτοί υπεβλήθησαν σε κυστεοσκόπηση υπο αναισθησία στην Ουρολογική Κλινική του Γενικού Κρατικού Νοσοκομείου Νικαίας. Οι ασθενείς έλαβαν πλήρη ενημέρωση για τους σκοπούς της έρευνας, τους πιθανούς κινδύνους, τα οφέλη από τα αποτελέσματα της έρευνας και συμπλήρωσαν την αίτηση συγκατάθεσης. Το πρωτόκολλο της έρευνας είχε αρχικώς λάβει έγκριση από την Επιτροπή Βιοηθικής και δεοντολογίας της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών.

Σε ασθενείς που παρουσίαζαν όγκο ουροδόχου κύστης, ο ιστός λαμβανόταν μέσω διουρηθρικής εκτομής όγκου ουροδόχου κύστης. Στους υπόλοιπους ασθενείς η λήψη του ιστού γινόταν διαμέσου cold cup βιοψία από μακροσκοπικώς φυσιολογικό ιστό. Ένα τμήμα του φρέσκου ιστού που συλλέχθηκε αμέσως μετά την επέμβαση στέλνοταν για παθολογοανατομική εξέταση στο εργαστήριο του Νοσοκομείου για καθορισμό του σταδίου και του βαθμού διαφοροποίησης ενώ το υπόλοιπο τμήμα τμήμα του κάθε ιστού εμβαπτιζόταν άμεσα σε διάλυμα RNA later και στην συνέχεια τοποθετείτο σε ειδικά ψυγεία του Νοσοκομείου στους -80C μέχρι την μεταφορά του στο Εργαστήριο Πειραματικής Φυσιολογίας και ανάλυση σε περιεχόμενο του RNA.

Ακολούθως, πραγματοποιήθηκε απομόνωση RNA από τους ιστούς σύμφωνα με το εσωτερικό πρωτόκολλο (in-house protocol) του εργαστηρίου Πειραματικής Φυσιολογίας της Ιατρικής σχολής Αθηνών:

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Υλικά:

- TRI 111-RT
- Αποστειρωμένα εργαλεία (λαβίδα, ψαλίδι, κεφαλή)
- Αποστειρωμένες γάζες
- Tubes [cryovials (δείγματα +1), eppendorfs (1.5ml)]
- BAN solution
- Ethanol 75%
- Isopropanol
- Κουτί για σκουπίδια

1. Σε cryovials προστίθεται 1ml TRI 111-RT στο καθένα (ένα θα έχει μόνο TRI 111-RT).
2. Από τον ιστό αφαιρείται με λαβίδα και με ψαλίδι ένα κομμάτι 35-45 mg και τοποθετείται στο cryovial έτσι ώστε η επιφάνεια του υγρού να μην ανεβεί πάνω από 1100ml.
3. Κάτω από τον ομογενοποιητή τοποθετείται το κουτί για τα σκουπίδια. Σε συνθήκες ΠΛΗΡΟΥΣ ΑΠΟΣΤΕΙΡΩΣΗΣ τοποθετείται και βιδώνεται καλά η κεφαλή ομογενοποίησης.
4. Πάντα πριν από κάθε δείγμα πραγματοποιείται πλήση της κεφαλής με σκέτο TRI 111-RT για 15 sec.
5. Έπειτα, ομογενοποιείται ο ιστός για 15 sec. Στην αρχή η κεφαλή ακουμπάει τον πυθμένα του tube.
6. Αμέσως μετά τοποθετείται το cryovial στον πάγο για 15 sec (συνήθως κάθε ομογενοποίηση είναι x2 το πολύ x5).
7. Αφού ολοκληρωθεί η διαδικασία για κάθε δείγμα, ξεπλένεται η κεφαλή με εθανόλη στην και καθαρίζεται με αποστειρωμένη γάζα.
8. Έπειτα ακολουθεί πλήση 15 sec με το καθαρό TRI.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

9. Επαναλαμβάνονται τα βήματα 4 έως 8 για τα επόμενα δείγματα.
10. Στη φυγόκεντρο πραγματοποιείται πρόψξη (pre cooling) 3000 rpm στους 4 °C για 10 min.
11. Ακολουθεί φυγοκέντρωση στα 12000 g (11305 rpm) για 5 min στους 4 °C.
12. Το υπερκείμενο υγρό μεταφέρεται σε eppendorf των 1.5 ml και το ίζημα πετιέται.
13. Προστίθεται 50 µl BAN και ανακινείται βίαια για 15 sec.
14. Ηρεμία σε θερμοκρασία δωματίου για 5 min.
15. Φυγοκέντρωση 20000 g για 15 min στους 4 °C.
16. Το υπερκείμενο περίπου 500 µl (διαφανές υγρό, όχι το κόκκινο) μεταφέρεται σε νέο eppendorf.
17. Προστίθεται 500 µl ισοπροπανόλη και αναδεύεται για 5 sec.
18. Ηρεμία για 5 min.
19. Φυγοκέντρωση στα 12000 g για 12 min στους 4°C. Αν δεν παρατηρηθεί ίζημα προστίθεται 100 µl ισοπροπανόλη και μεταφέρεται για 12 h στους -80 °C.
20. Απομάκρυνση υπερκείμενου, δε χρειάζεται να είναι πλήρης.
21. Προστίθεται 1 ml αιθανόλη 75% v/v, ανατάραξη έτσι ώστε όλο το ίζημα να έρθει σε επαφή με την αιθανόλη. Μπορεί τώρα να αποθηκευτεί στους -80 °C.
22. Φυγοκέντρωση στα 8000 g για 5 min στους 4 °C για να προσκολληθεί πάλι στον πάτο το RNA. Αν δεν εμφανιστεί καλό ίζημα, ξανά 1 ml αιθανόλη και φυγοκέντρωση.
23. Απομάκρυνση τελείως υπερκείμενου υγρού και στέγνωμα στον αέρα για 5 min (συνήθως το ίζημα αποχρωματίζεται όταν το στέγνωμα είναι καλό).
24. Προστίθεται 30-60 µl DEPC treated H₂O.
25. 60 °C για 5 min.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

26. Spin down.

27. Φωτομέτρηση (0,2 nm, 1 μl δείγματος).

28. Ηλεκτροφορούνται 1-2 μl (3 μl αν C φωτομέτρησης είναι 300 ng/μl)
RNA σε πήκτωμα αγαρόζης 0,5-1 %.

Μετά την απομόνωση του ολικού RNA από τους ιστούς, γίνεται φωτομέτρηση των δειγμάτων στα 260 nm.

Ακολούθως, πραγματοποιείται η τεχνική RT-PCR (Reverse Transcription), κατά την οποία από μόρια RNA παράγονται μόρια cDNA αρχικά μονόκλωνα και μετέπειτα δίκλωνα.

Τα στάδια της προετοιμασίας για την RT-PCR, σύμφωνα με την παραπάνω συγκέντρωση υπολογίζεται η ποσότητα δείγματος που θα χρησιμοποιηθεί κατά τη διαδικασία με τελική μάζα 2 μg RNA. Σε μικρά eppendorf τοποθετείται 1 μl oligo (0,5 μg/μl) ή/ και random Hex (1-2 μl, εξαρτάται εάν έχουν προστεθεί ήδη oligo). Συμπληρώνεται νερό τόσο, ώστε μαζί με την ποσότητα του δείγματος ο τελικός όγκος να φτάνει τα 15 μl. Προστίθεται το δείγμα, πραγματοποιείται spin down και μεταφέρεται σε συσκευή PCR (θερμικός κυκλοποιητής) στους 70 °C για 5 min. Στο χρονικό αυτό διάστημα ετοιμάζεται το RT mix, το οποίο αποτελείται από DNTPs 1 μl/δείγμα, ribonuclease inhibitor 0.5-1 μl, 0,5-0 νερό (millique DEPC) και τέλος 2 μl 10xbuffer.

Με το πέρας των 5 min, τα δείγματα τοποθετούνται σε πάγο. Σε κάθε δείγμα προστίθεται 1 μl (200 u/μl) Reverse Transcriptase, πραγματοποιείται spin down και προτίθεται 5 μl από το RT mix.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Για την πραγματοποίηση της PCR, μεταφέρονται για κάθε δείγμα σε μικρά φυαλίδια eppendorf 1 μ l Reverse Primer και 1 μ l Forward Primer, 12,5 μ l Master mix και 9,5 μ l νερό. Τέλος, προστίθεται 2 μ l δείγματος και τοποθετούνται στο μηχάνημα, όπου εκτελείται το προσχεδιασμένο πρόγραμμα PCR.

Για τον έλεγχο των αποτελεσμάτων της PCR, πραγματοποιείται ηλεκτροφόρηση ποσότητας των δειγμάτων σε πήκτωμα αгарόζης 2% με διαφορά τάσης αρχικά 110 V για 40 sec και 90 V για το υπόλοιπο της διαδικασίας (20 min).

Το πήκτωμα αгарόζης παρασκευάζεται από αгарόζη και 0,5 M TBE με την προσθήκη 1 ml βρωμιούχου αιθιδίου για μικρό gel (40 ml) ή 2 ml για μεγάλο gel (80 ml). Στα δείγματα προστίθεται 1 μ l loading buffer/ 10 μ l δείγματος.

Από κάθε ασθενή έγινε πλήρη καταγραφή των κλινικών και δημογραφικών χαρακτηριστικών του και τα δεδομένα μεταφέρθηκαν σε πίνακα Excel για περαιτέρω ανάλυση. Η στατιστική ανάλυση βασίστηκε στην δοκιμασία Pearson X square test που αφορά ποιοτικές μεταβλητές.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

6.1 ΓΕΝΙΚΑ

Στην μελέτη μας συμμετείχαν 64 ασθενείς από τους οποίους προήλθαν τα 73 δείγματα. Τα κλινικο/παθολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών φαίνονται στον πίνακα 1 φαίνονται στον πίνακα 1

Πίνακας 2 . Κλινικοπαθολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών	
Σύνολο ασθενών	64
Σύνολο δειγμάτων	73
Φύλο	
Άνδρες	50
γυναίκες	14
Μέση ηλικία (έτη)	71,8
Είδος δείγματος	
Νεόπλασμα	59
Φυσιολογικός ιστός σε ασθενή με νεόπλασμα	14
Παρουσίαση	
1 ^η εμφάνιση	43
Παρακολούθηση (follow up)	19
Κυστοσκόπηση (για άλλο λόγο)	2
Υποτροπές, μέσος όρος (εύρος)	3,4 (1-7)
Στάδιο	
pTa	30
pTis	1
pT1	11
pT2	14
pT3	1
Grade	
I	15

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

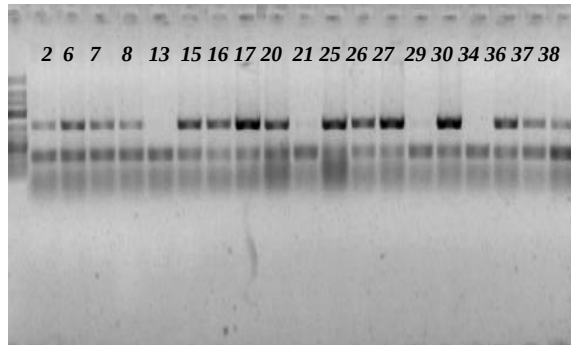
I-II	4
II	6
II-III	7
III	27
Ιστολογικός τύπος	
Ουροθηλιακός καρκίνος	56
Μικροκυτταρικού τύπου καρκίνος	1
Καρκίνωμα πλακώδους επιθηλίου	1
αδενοκαρκίνωμα	1

Από τα 73 δείγματα, 5 απωλέσθησαν από το εργαστήριο του Νοσοκομείου (κωδικοί δειγμάτων 5,46,47,48,49) και 6 παρουσίασαν εξαιρετικές χαμηλές συγκεντρώσεις στην φωτομέτρηση (κωδικοί δειγμάτων 1,3,19,22,33,52). Όλα τα υπόλοιπα δείγματα υπεβλήθησαν σε έλεγχο ποιότητας του RNA με ηλεκτροφόρηση σε πήγμα αγαρόζης. Δείγματα που παρουσίασαν καλή εικόνα στην αγαρόζη και που είχαν καλή συγκέντρωση mRNA στην φωτομέτρηση υπεβλήθησαν σε αντίστροφη μεταγραφή (reverse transcription) για την παρασκευή συμπληρωματικών μορίων DNA (cDNA). Έτσι, cDNA παρασκευάστηκε από 51 δείγματα (κωδικοί δειγμάτων 2-4-5-6-7-8-9-12-13-15-16-17-18-20-21-23-25-26-27-29-30-31-34-36-37-38-39-41-42-43-44-50-53-54-55-56φ-56π-57φ-57π-58φ-58π-59φ-59π-60φ-60π-61φ-61π-62φ-62π-63φ-63π).

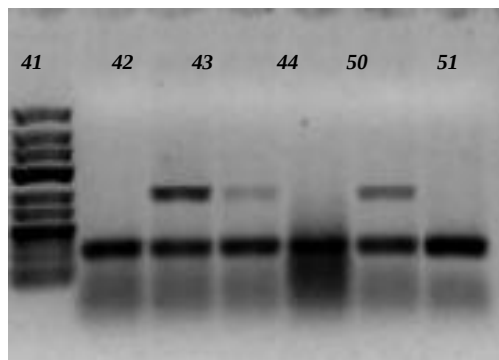
Η ποιότητα του cDNA ελέγχθηκε με PCR για τα house keeping genes β-ακτίνη και κυκλοφυλίνη ενώ σε μερικά δείγματα έγινε και χρήση 18S

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Universal. Στις εικόνες παρουσιάζονται τα αποτελέσματα τις ηλεκτροφόρησης για τα εξεταζόμενα δείγματα.

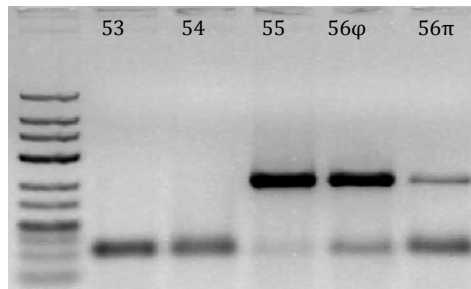


Εικόνα 16. Έλεγχος cDNA με 2 house keeping genes κυκλοφυλίνη (κάτω) και ακτίνη (πάνω), για τα δείγματα 2-6-7-8-13-15-16-17-20-21-25-26-27-29-30-34-36-37-38

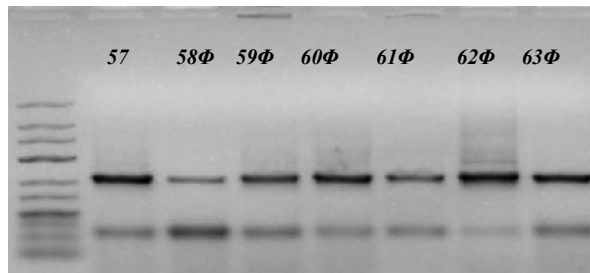


Εικόνα 17. Έλεγχος cDNA με 2 house keeping genes κυκλοφυλίνη (κάτω) και ακτίνη (πάνω), για τα δείγματα 41-42-43-44-50-51

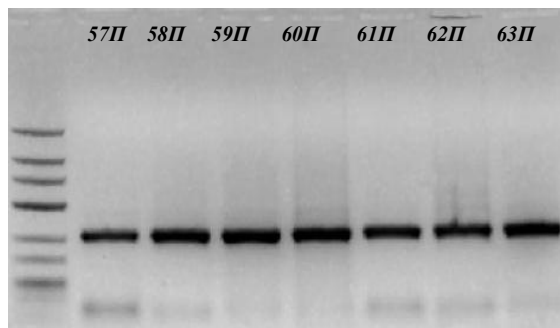
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ



Εικόνα 18. Έλεγχος cDNA με 2 house keeping genes κυκλοφυλίνη (κάτω) και ακτίνη (πάνω), για τα δείγματα 53,54,55,5Φ, 56Π



Εικόνα19. Έλεγχος cDNA με 2 house keeping genes κυκλοφυλίνη (κάτω) και ακτίνη (πάνω), για τα δείγματα 57, 58Φ, 59Φ, 60Φ, 61Φ, 62Φ, 63Φ



Εικόνα 20. Έλεγχος cDNA με 2 house keeping genes κυκλοφυλίνη (κάτω) και ακτίνη (πάνω), για τα δείγματα 57Π, 58Π, 59Π, 60Π, 61Π, 62Π, 63Π

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

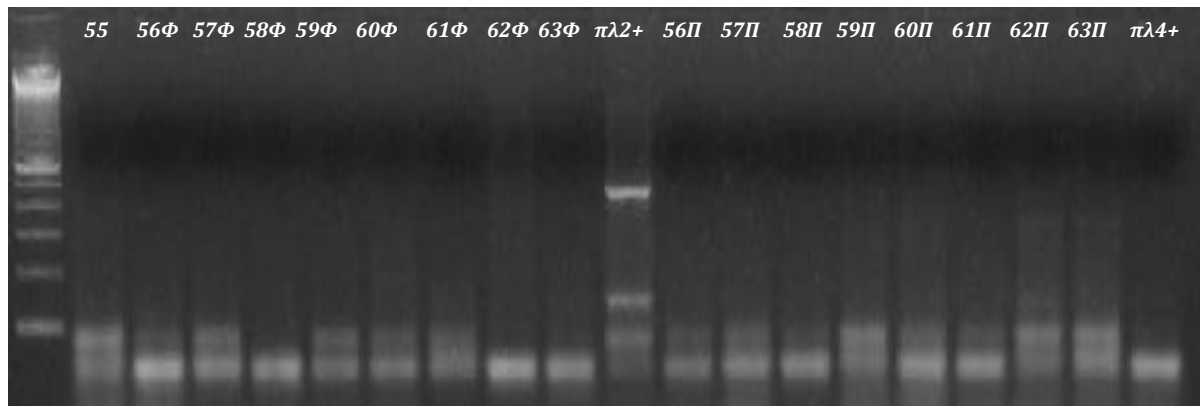
6.2 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΜΕΛΕΤΗΣ ΕΚΦΡΑΣΗΣ KISSPEPTIN/ GPR 54

Όπως αναφέραμε στην Μέθοδο, με βάση την διεθνή βιβλιογραφία θετικοί μάρτυρες για την Kisspeptin αποτελεί ο πλακούντας ενώ εγκέφαλος εφήβου ποντικού (2-3 μηνών) αποτελεί θετικό μάρτυρα για τον υποδοχέα της Kisspeptin τον GPR54(ή kiss1-r). Επιβεβαιώσαμε In silico την ειδικότητα των primer και κάναμε διαγνωστική πέψη και αλληλούχηση και επιβεβαιώσαμε τους θετικούς μάρτυρες και το πρόγραμμα της PCR. Στην συνέχεια κάναμε PCR για kisspeptin χρησιμοποιώντας primers που δίνουν προϊόν μεγέθους 500 bp και για GPR54 δίνουν προϊόν μεγέθους 187 bp για τα δείγματα χρησιμοποιώντας τους αντίστοιχους μάρτυρες.

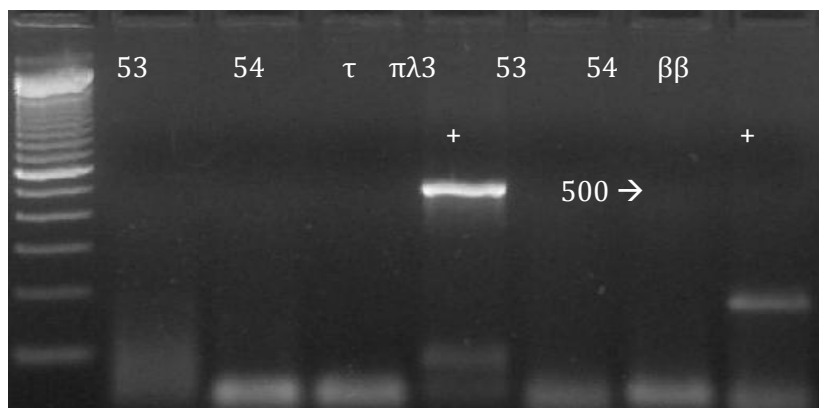
Συνολικά, έγινε έλεγχος της έκφρασης της kisspeptin στα ακόλουθα 46 δείγματα:

2,4,6,7,8,12,13,15,16,17,18,20,21,25,26,27,29,30,36,37,38,39,42,43,50,52,53,54,55,56Φ,56Π,57Φ,57Π,58Φ,58Π,59Φ, 59Π, 60Φ, 60Π,61Φ, 61Π, 62Φ,62Π,63Φ,63Π. Όπως φαίνεται και από τις εικόνες, η kisspeptin δεν εκφράστηκε σε κανένα από αυτά τα δείγματα.

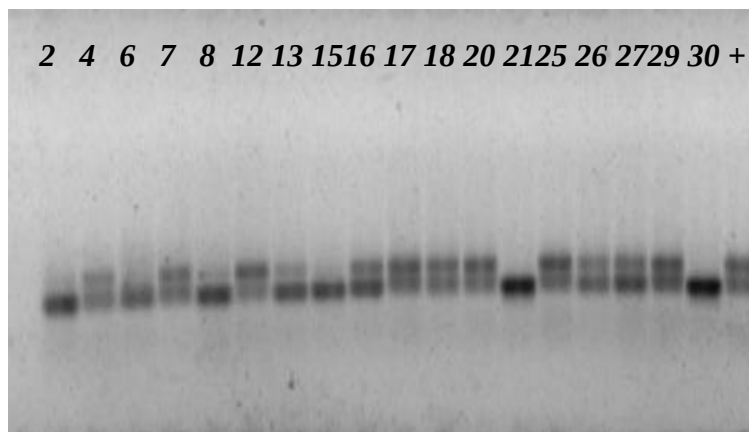
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ



Εικόνα 21. Έκφραση της kisspeptin στα δείγματα 55,56Φ,56Π,57Φ, 57Π,58Φ,58Π,59Φ, 59Π, 60Φ, 60Π,61Φ, 61Π, 62Φ,62Π,63Φ,63Π

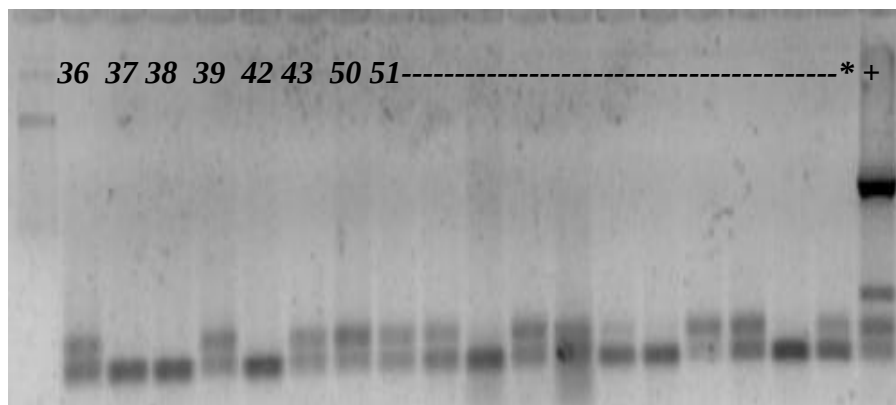


Εικόνα 22. Έκφραση της kisspeptin στα δείγματα 53,54



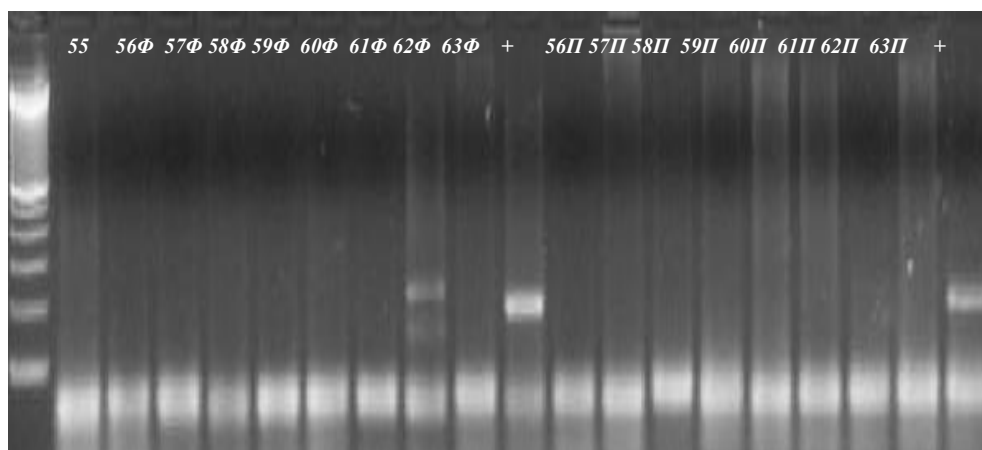
Εικόνα 23. Έκφραση της kisspeptin στα δείγματα 2, 4, 6, 7, 8, 12, 13, 15, 16, 17, 18, 20, 21, 25, 26, 27, 29, 30

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ



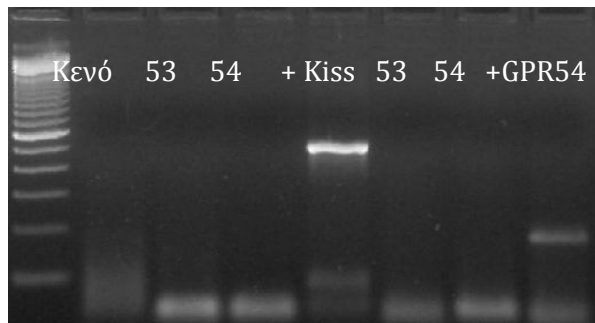
Εικόνα 24. Έκφραση της kissreptin στα δείγματα 36, 37, 38, 39, 42, 43, 50, 51 (* δείγματα από άλλη πηγή)

Στην συνέχεια έγινε έλεγχος της έκφρασης του GPR54 στα ακόλουθα 42 δείγματα: 2, 4, 6, 7, 8, 12, 13, 15, 16, 17, 18, 20, 21, 25, 26, 27, 29, 30, 36, 37, 38, 39, 42, 43, 50, 52, 55, 56Φ, 56Π, 57Φ, 57Π, 58Φ, 58Π, 59Φ, 59Π, 60Φ, 60Π, 61Φ, 61 Π, 62Φ, 62Π, 63Π. Ομοίως με το kissreptin έτσι και ο GPR54 όπως φαίνεται και από τις εικόνες 25-28 δεν εκφράζεται στην ουροδόχο κύστη.

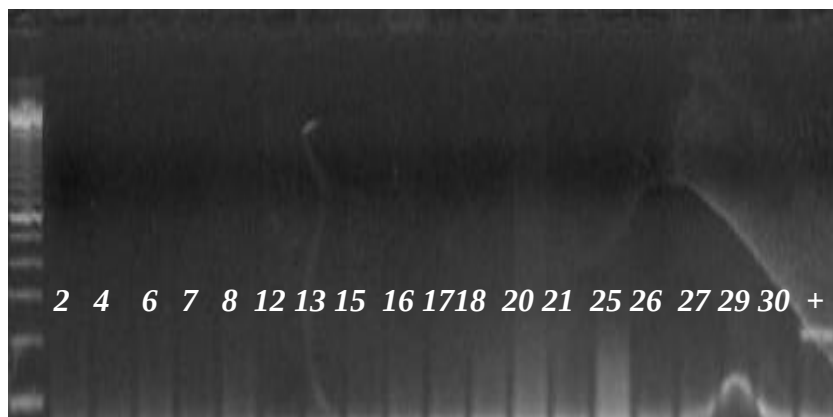


Εικόνα 25. Έκφραση του GPR54 στα δείγματα 55, 56Φ, 56Π, 57Φ, 57Π, 58Φ, 58Π, 59Φ, 59Π, 60Φ, 60Π, 61Φ, 61 Π, 62Φ, 62Π, 63Π

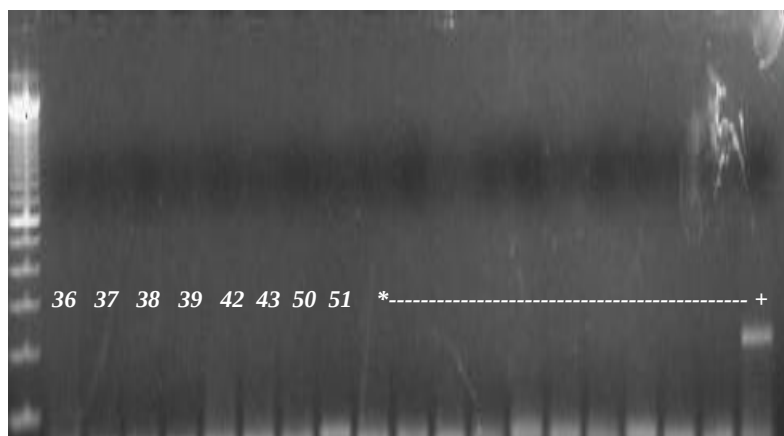
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ



Εικόνα 26. Έκφραση του GPR54 στα δείγματα 53,54



Εικόνα 27. Έκφραση του GPR54 στα δείγματα 2, 4, 6, 7, 8, 12, 13, 15, 16, 17, 18, 20, 21, 25, 26, 27, 29, 30



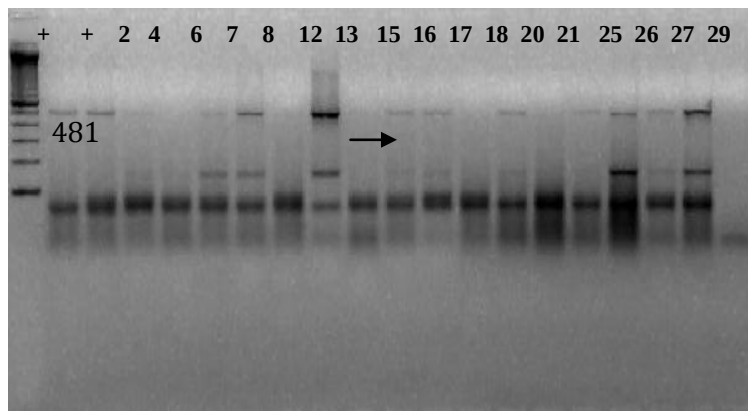
Εικόνα 28. Έκφραση του GPR54 στα δείγματα 36, 37, 38, 39, 42, 43, 50, 51

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

6.3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΜΕΛΕΤΗΣ ΕΚΦΡΑΣΗΣ SSTR 1-5

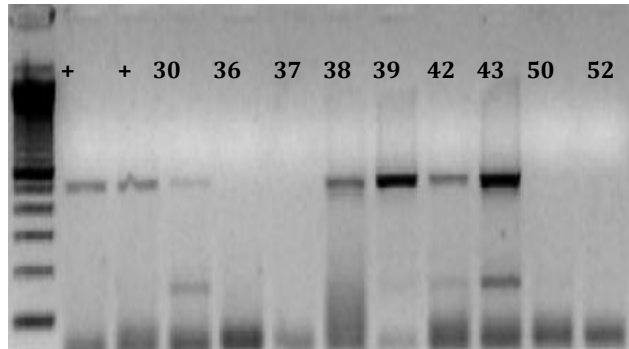
6.3.1 SSTR1

Για την SSTR1: έγινε έλεγχος έκφρασης στα ακόλουθα 46 δείγματα: 2,4,6,7,8,12,13,15,16,17,18,20,21,25,26,27,29,30,36,37,38,39,42,43,50, 52,53,54 55,56Φ, 57Φ, 58Φ, 59Φ, 60 Φ, 61Φ, 62Φ, 63Φ, 56Π, 57Π,58Π, 59Π, 60Π, 61Π, 62Π, 63 Π. Τα αποτελέσματα φαίνονται στις εικόνες 29-32.

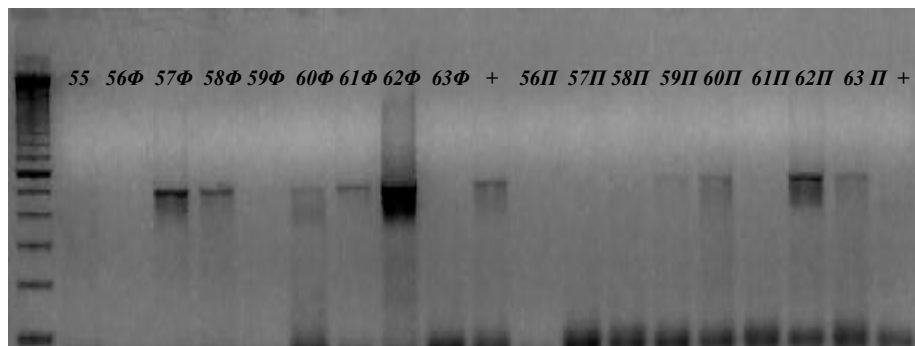


Εικόνα 29. Έκφραση της SSTR1 στα ακόλουθα δείγματα: 2,4,6,7,8,12,13,15,16,17,18,20,21,25,26,27,29 Θετική έκφραση: 2 6 7 12 15 16 18 21 25 26 27

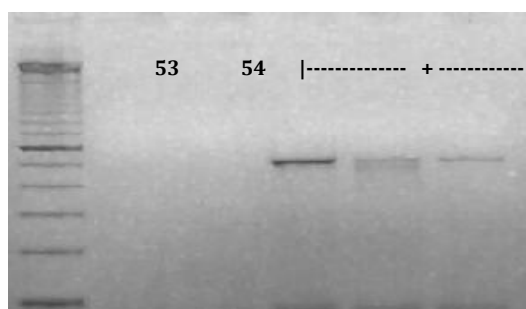
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ



Εικόνα 30. Έκφραση της SSTR1 στα ακόλουθα δείγματα: 30,36,37,38,39,42,43,50, 52 Θετική έκφραση: 30 38 39 42 43



Εικόνα 31. Έκφραση της SSTR1 στα ακόλουθα δείγματα: 55,56Φ, 57Φ, 58Φ, 59Φ, 60Φ, 61Φ, 62Φ, 63Φ, 56Π, 57Π,58Π, 59Π, 60Π, 61Π, 62Π, 63 Π Θετική έκφραση: 57φ 58φ 60φ 61φ 60π 62π 63π 59π



Εικόνα 32. Έκφραση της SSTR1 στα ακόλουθα δείγματα: 53,54

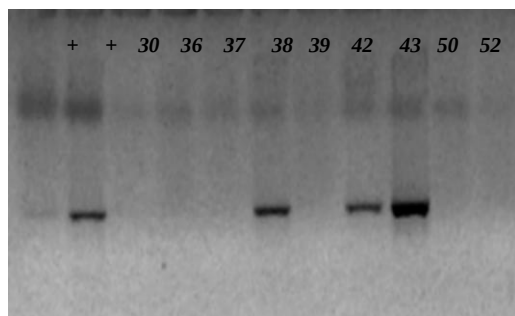
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

6.3.2 SSTR2

Για την SSTR2: έγινε έλεγχος έκφρασης στα ακόλουθα 45 δείγματα: 2,4,6,7,8,12,13,15,16,17,18,20,21,25,26,27,29,30,36,37,38,39,42,43,50,51, 53,54, 55,56Φ, 57Φ, 58Φ, 59Φ, 60Φ, 61Φ, 62Φ 63Φ , 56 Π, 57Π, 58Π, 59Π, 60Π, 61Π, 62Π, 63Π. Τα αποτελέσματα φαίνονται στις εικόνες 33-35.

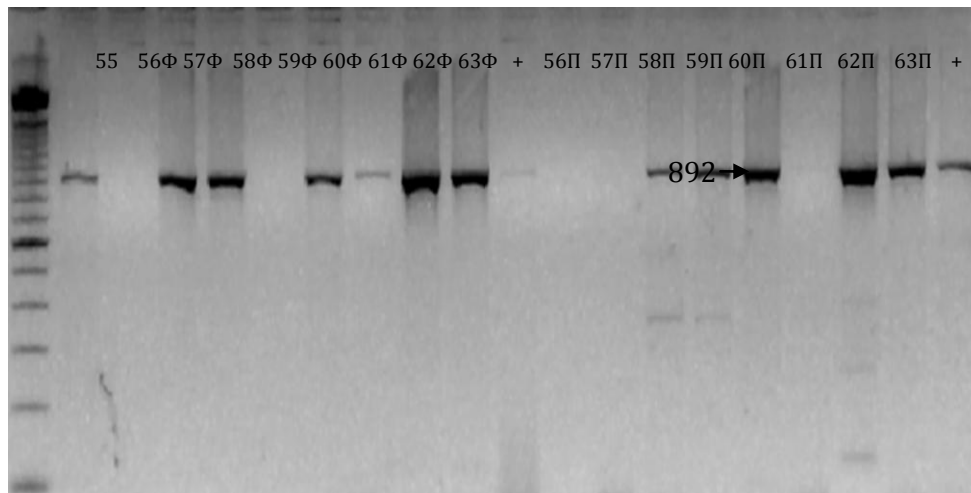


Εικόνα 33. Έκφραση του SSTR2 στα ακόλουθα δείγματα: 2, 4, 6, 7, 8, 12, 13, 15, 16, 17, 18, 20, 21, 25, 26, 27, 29 Θετική έκφραση: 27

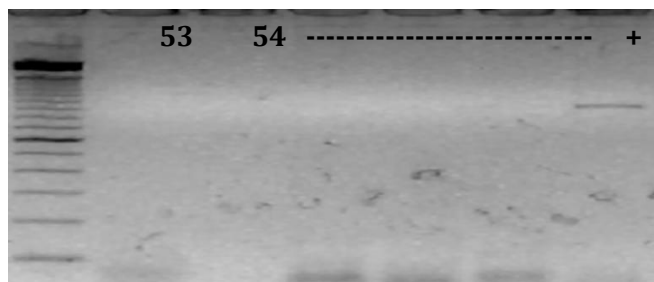


Εικόνα 34. Έκφραση του SSTR2 στα ακόλουθα δείγματα: 30,36,37,38,39,42,43,50,52 Θετική έκφραση: 38 42 43

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ



Εικόνα 35. Έκφραση του SSTR2 στα ακόλουθα δείγματα: 55, 56Φ, 57Φ, 58Φ, 59Φ, 60Φ, 61Φ, 62Φ 63Φ, 56 Π, 57Π, 58Π, 59Π, 60Π, 61Π, 62Π, 63Π
Θετική έκφραση: 57φ 58φ 60φ 61φ 62φ 63φ 58π 59π 60π 62π 63π

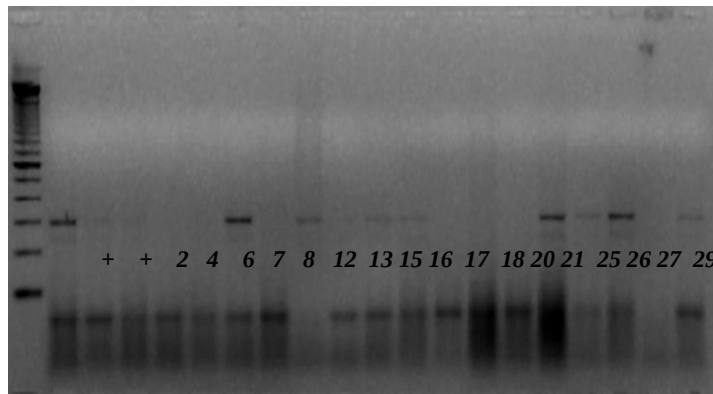


Εικόνα 35. Έκφραση του SSTR2 στα ακόλουθα δείγματα: 53, 54

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

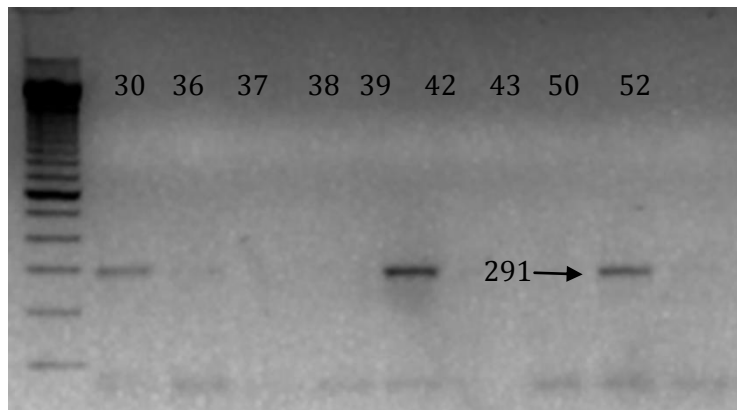
6.3.3 SSTR3

Για την SSTR3: έγινε έλεγχος έκφρασης στα ακόλουθα 45 δείγματα: 2,4,6,7,8,12,13,15,16,17,18,20,21,25,26,27,29,30,36,37,38,39,42,43,50,51,53,54,55,56Φ,57Φ,58Φ,59Φ,60Φ,61Φ,62Φ,63Φ, 56Π, 57Π, 58Π, 59Π, 60Π, 61Π, 62Π, 63Π. Τα αποτελέσματα φαίνονται στις εικόνες 36-39.

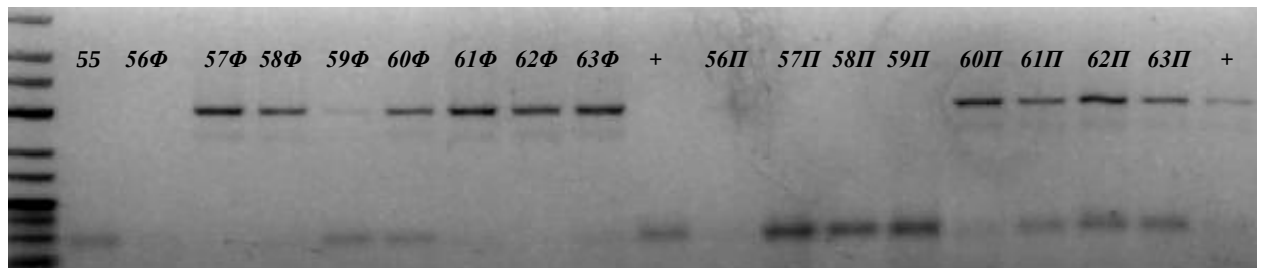


Εικόνα 36. Έκφραση του SSTR3 στα ακόλουθα δείγματα: 2,4,6,7,8,12,13,15,16,17,18,20,21,25,26,27,29 Θετική έκφραση: 7 12 15 16 21 25 26 29

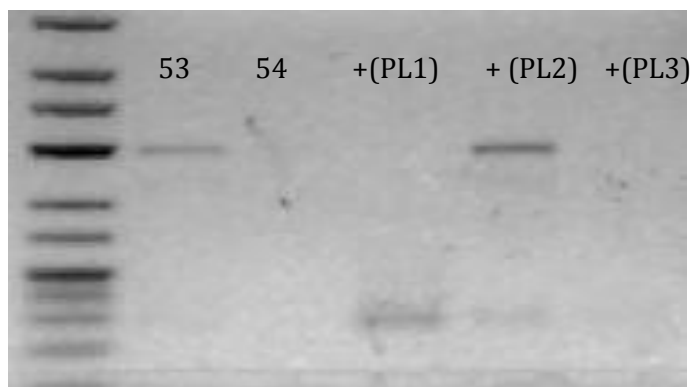
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ



Εικόνα 37. Έκφραση του SSTR3 στα ακόλουθα δείγματα: 30,36,37,38,39,42,43,50,52 Θετική έκφραση: 30 39 50



Εικόνα 38. Έκφραση του SSTR3 στα ακόλουθα δείγματα: 55, 56Φ, 57Φ, 58Φ, 59Φ, 60Φ, 61Φ, 62Φ, 63Φ, 56Π, 57Π, 58Π, 59Π, 60Π, 61Π, 62Π, 63Π Θετική έκφραση: 57φ 58φ 59φ 60φ 61φ 62φ 63φ 60π 61π 62π 63π

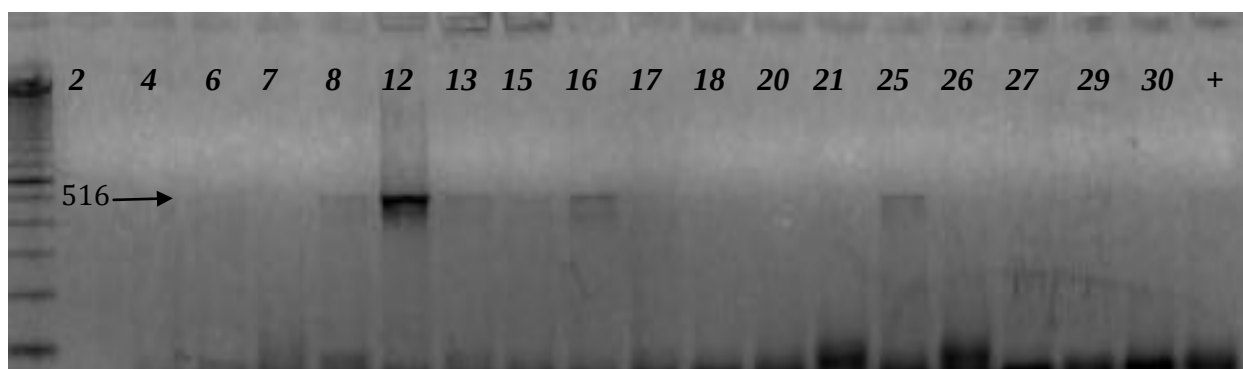


Εικόνα 39. Έκφραση του SSTR3 στα ακόλουθα δείγματα: 53,54 Θετική έκφραση: 53

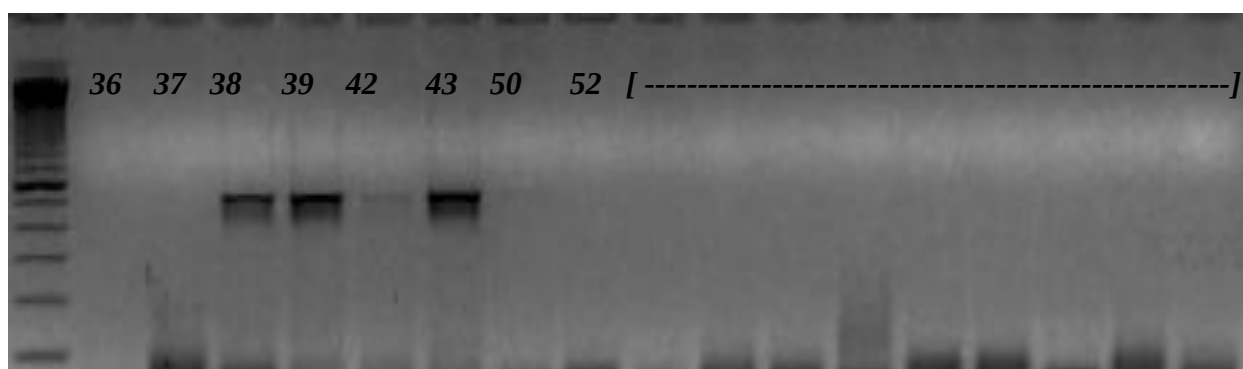
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

6.3.4 SSTR4

Για την SSTR4: έγινε έλεγχος έκφρασης στα ακόλουθα 45 δείγματα: 2,4,6,7,8,12,13,15,16,17,18,20,21,25,26,27,29,36,37,38,39,42,43,50,52,53,54,55,56Φ,57Φ,58Φ,59Φ,60Φ,61Φ,62Φ,63Φ,56Π,57Π,58Π,59Π,60Π,61Π,62Π,63Π.

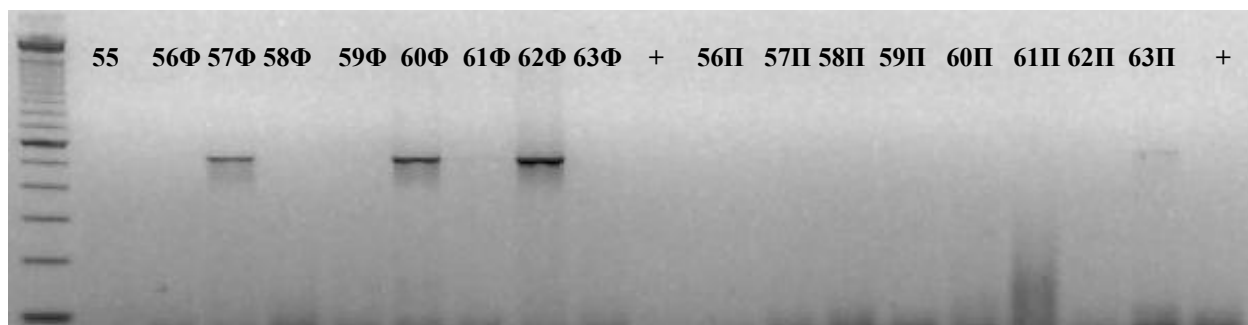


Εικόνα 40. Έκφραση του SSTR4 στα ακόλουθα δείγματα: 2,4,6,7,8,12,13,15,16,17,18,20,21,25,26,27,29,30 Θετική έκφραση: 6 8 12 13 15 16 25)

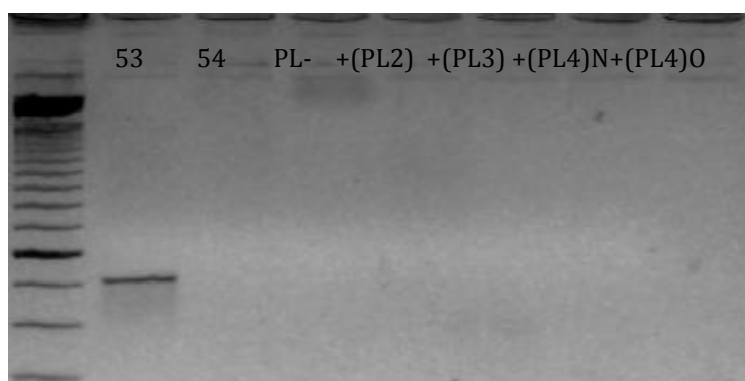


Εικόνα 41. Έκφραση του SSTR4 στα ακόλουθα δείγματα: 36,37,38,39,42,43,50,52 Θετική έκφραση: 38 39 42 43

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ



Εικόνα 42. Έκφραση του SSTR4 στα ακόλουθα δείγματα: 55, 56Φ, 57Φ, 58Φ, 59Φ, 60Φ, 61Φ, 62Φ, 63Φ, 56Π, 57Π, 58Π, 59Π, 60Π, 61Π, 62Π, 63Π Θετική έκφραση: 57φ 60φ 62φ 63π

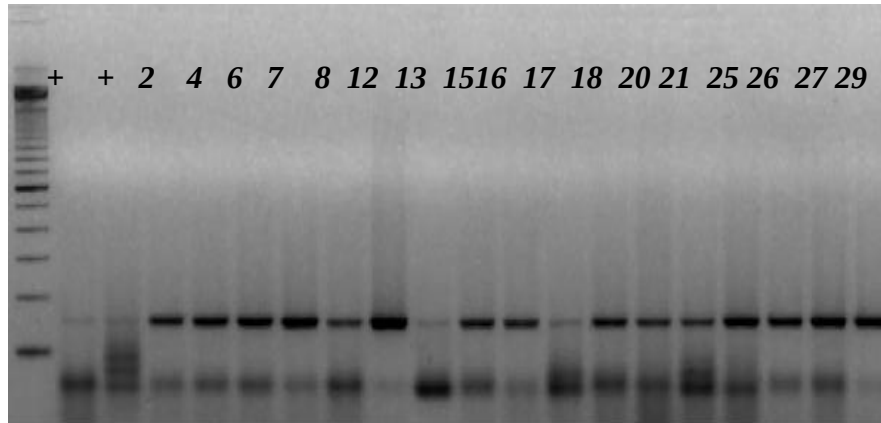


Εικόνα 43. Έκφραση του SSTR4 στα ακόλουθα δείγματα: 53,54 Θετική έκφραση: 53

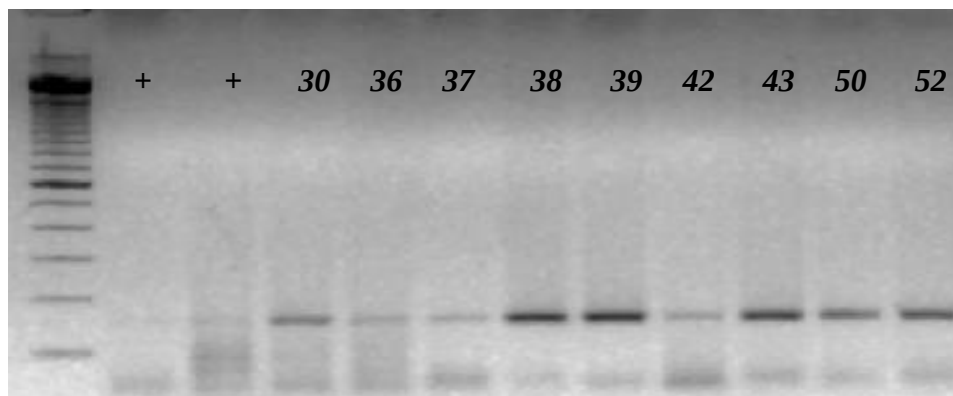
6.3.5 SSTR5

Για την SSTR5: έγινε έλεγχος έκφρασης στα ακόλουθα 45 δείγματα: 2,4,6,7,8,12,13,15,16,17,18,20,21,25,26,27,29,30,36,37,38,39,42,43,50,52, 53,54, 55,56φ,57φ,58φ,59φ,60φ,61φ,62φ, 63φ, 56Π, 57Π, 58Π, 59Π,60Π,61Π,62Π,63Π.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

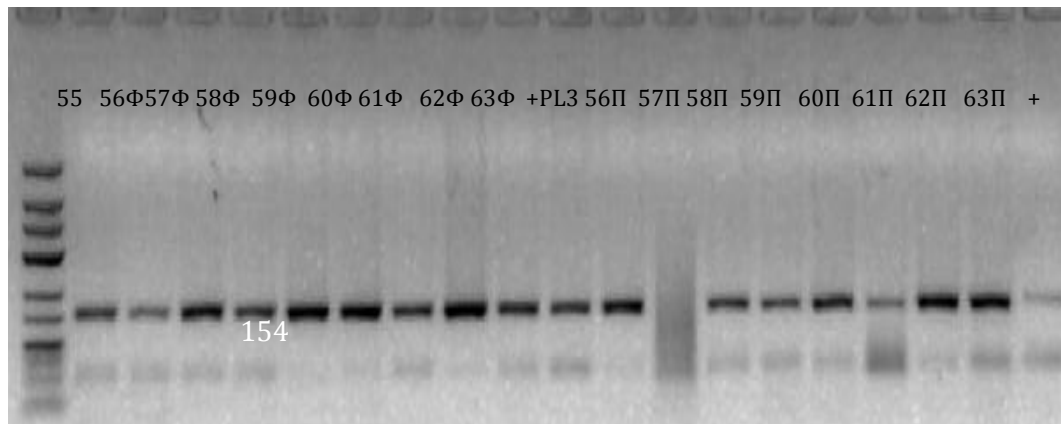


Εικόνα 44. Έκφραση του SSTR5 στα ακόλουθα δείγματα: 2,4,6,7,8,12,13,15,16,17,18,20,21,25,26,27,29 Θετική έκφραση: 2 4 6 7 8 12 13 15 16 17 18 20 21 25 26 27 29

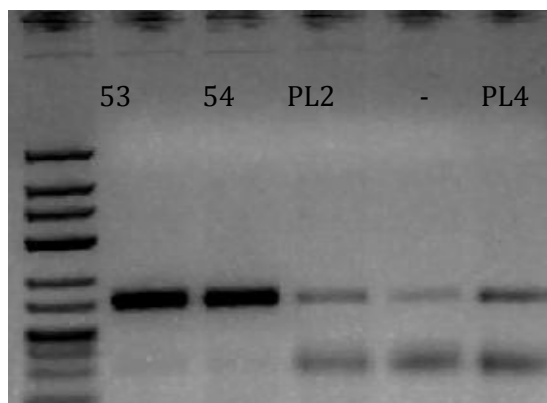


Εικόνα 45. Έκφραση του SSTR5 στα ακόλουθα δείγματα: 30,36,37,38,39,42,43,50,52 Θετική έκφραση: 30 36 37 38 39 42 43 50 52

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ



Εικόνα 46. Έκφραση του SSTR5 στα ακόλουθα δείγματα: 55, 56Φ, 57Φ, 58Φ, 59Φ, 60Φ, 61Φ, 62Φ, 63Φ, 56Π, 57Π, 58Π, 59Π, 60Π, 61Π, 62Π, 63Π
Θετική έκφραση: 55, 56Φ, 57Φ, 58Φ, 59Φ, 60Φ, 61Φ, 62Φ, 63Φ, 56Π, 58Π, 59Π, 60Π, 61Π, 62Π, 63Π



Εικόνα 35. Έκφραση του SSTR5 στα ακόλουθα δείγματα: 53, 54

Θετική έκφραση: 53, 54

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

6.3.6 Συνοπτικά αποτελέσματα SSTRs

Συνοπτικά αποτελέσματα έκφρασης SSTRs παρουσιάζονται στον πίνακα 3.

	SSTR1	SSTR2	SSTR3	SSTR4	SSTR5
Θετική έκφραση	24	15	23	16	44
Παθολογικός	19	9	14	12	33
φυσιολογικός	5	6	9	4	11
Επιφανειακός	17	9	10	10	27
μυοδιηθητικός	2	0	4	2	6
Πρώτη εμφάνιση	15	6	12	11	27
υποτροπή	4	3	2	1	6

Συνοπτικά λοιπόν θετική έκφραση των SSTR1 παρατηρείται σε 24 δείγματα εκ των οποίων 19 ήταν παθολογικά, (18 επιφανειακοί καρκίνοι και 4). Έκφραση του SSTR1 παρατηρήθηκε στο 55.8% των παθολογικών ιστών έναντι στο 45.4% των φυσιολογικών ($p=0.3$), στο 62.9% των επιφανειακών έναντι στο 28.% των μυοδιηθητικών ($p=0.1$) και στο 53.5% των πρωτοεμφανιζόμενων έναντι στο 66.6% των υποτροπών.

Θετική έκφραση SSTR2 παρουσίασαν 15 δείγματα εκ των οποίων 9 ήταν παθολογικά (όλοι ήταν επιφανειακοί και 3 υποτροπές). Έκφραση του SSTR2 παρατηρήθηκε στο 26.4% των παθολογικών ιστών έναντι στο 54.5% των φυσιολογικών δειγμάτων ($p=0.09$), στο 33.3% των επιφανειακών ($p=0.08$) και σε κανένα μυοδιηθητικό και στο 21.4% των πρωτοεμφανιζόμενων έναντι στο 50% των υποτροπών, $p=0.1$).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Θετική έκφραση SSTR3 παρουσίασαν 23 δείγματα εκ των οποίων 14 ήταν παθολογικά, (11 επιφανειακοί και μία υποτροπή). Έκφραση του SSTR3 παρατηρήθηκε στο 41.1% των παθολογικών δειγμάτων έναντι του 81.8% των φυσιολογικών ($p=0.03$) στο 40.7% των επιφανειακών όγκων έναντι του 42.8% των μυοδιηθητικών ($p=0.6$) και στο 32.8% των πρωτοεμφανιζόμενων όγκων έναντι του 42.3% των υποτροπών ($p=0.06$).

Θετική έκφραση SSTR4 παρουσίασαν 16 δείγματα εκ των οποίων τα 12 ήταν παθολογικά, (10 επιφανειακοί καρκίνοι και 11 πρωτοεμφανιζόμενη νόσο). Έκφραση του SSTR4 παρατηρήθηκε στο 35.2% των παθολογικών δειγμάτων έναντι του 36.3% των φυσιολογικών ($p=0.6$), στο 37% των επιφανειακών όγκων έναντι του 28.5% των μυοδιηθητικών ($p=0.5$), και στο 16.6% των πρωτοεμφανιζόμενων όγκων έναντι του 39.2% των υποτροπών ($p=0.2$). Δεν υπήρχε στατιστικώς σημαντική διαφορά στα αποτελέσματα.

Με την εξαίρεση ενός, όλα τα δείγματα παρουσίασαν θετική έκφραση SSTR5 και για τον λόγο αυτό δεν προχωρήσαμε σε στατιστική ανάλυση.

Ταυτόχρονη έκφραση SSTR1 με SSTR5 παρουσίασαν 24 δείγματα εκ των οποίων τα 19 ήταν παθολογικά, σε 4 ασθενείς ήταν υποτροπή και σε 2 ασθενείς ο καρκίνος ήταν μυοδιηθητικός.

Ταυτόχρονη έκφραση SSTR2 με SSTR5 παρουσίασε 1 δείγμα που ήταν νεόπλασμα, επιφανειακό και πρωτοεμφανιζόμενο.

Ταυτόχρονη έκφραση SSTR3 με SSTR5 παρουσίασαν 3 δείγματα, εκ των οποίων τα 2 ήταν παθολογικά (επιφανειακά και πρωτοεμφανιζόμενα και το άλλο ήταν φυσιολογικό).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Ταυτόχρονη έκφραση SSTR4 με SSTR5 παρουσίασαν 2 δείγματα που ήταν νεοπλάσματα, επιφανειακά και πρωτοεμφανιζόμενα.

Συνδυασμός 3 SSTR και παραπάνω παρουσίασαν 24 δείγματα εκ των οποίων τα 17 ήταν νεοπλάσματα (3 μυοδιηθητικά και 4 υποτροπιάζων).

Συνολικά, από τα 34 παθολογικά δείγματα 8 παρουσίασαν έκφραση μόνο του SSTR5 (3 μυοδιηθητικά, 2 υποτροπιάζων), 8 παρουσίασαν ταυτόχρονη έκφραση του SSTR5 με κάποιον από τους υπόλοιπους 4 (3 με το SSTR1, 1 με το SSTR2, 2 με το SSTR3 και 2 με το SSTR4), 17 παρουσίασαν ταυτόχρονη έκφραση πέραν των 2 SSTR (3 μυοδιηθητικά και 4 υποτροπιάζων) ενώ σε μια περίπτωση δεν παρουσιάστηκε έκφραση κανενός SSTR υποδοχέα.

Έτσι λοιπόν από τα 8 δείγματα που παρουσιάζουν ταυτόχρονη έκφραση του SSTR5 με κάποιον από του υπόλοιπους υποδοχείς μόνο 3 αφορούσαν υποτροπές ($P=0.1$) ενώ κανένα δεν ήταν μυοδιηθητικό ($p=0.05$). Σε αντίθεση στα 9 νεοπλάσματα όπου ο SSTR5 εκφράζεται μόνος, τα 4 ήταν μυοδιηθητικά και τα 2 αφορούσαν υποτροπές. Θα μπορούσαμε να υποθέσουμε ότι η ταυτόχρονη έκφραση των υποδοχέων SSTR5 με ένα από τους SSTR1 ή SSTR2 ή SSTR3 ή SSTR4 δρα προστατευτικά ως προς την τοπική επέκταση του νεοπλάσματος, δηλαδή με την διήθηση του μυϊκού χιτώνα και επίσης προστατευτικά ως προς την υποτροπή. Η προστασία αυτή χάνεται όταν παρατηρείται έκφραση παραπάνω των 2 υποδοχέων.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ο καρκίνος της ουροδόχου κύστης αποτελεί τον δεύτερο πιο συχνό καρκίνο του ουρογεννητικού συστήματος στις Ηνωμένες Πολιτείες με περίπου 70000 νέες περιπτώσεις και 15000 θανάτους το 2011. Η συχνότητα του καρκίνου της ουροδόχου κύστης αυξάνεται με την ηλικία, αγγίζοντας την μέγιστη συχνότητα στις ηλικίες μεταξύ 50 και 70 έτη. Η νόσος είναι τρεις φορές πιο συχνή στους άνδρες από τις γυναίκες. Παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη καρκίνου της ουροδόχου κύστης είναι το κάπνισμα, η επαγγελματική έκθεση σε αρωματικές αμίνες και η λήψη φαρμάκων όπως η φαινακετίνη και η κυκλοφωσφαμίδη. Η έκθεση σε αυτά τα χημικά καρκινογόνα μπορεί να οδηγήσει σε άμεση ή έμμεση βλάβη στο DNA, σε γενομική αστάθεια και σε καρκινογέννεση. Παρ' όλα αυτά οι ακριβείς μηχανισμοί που οδηγούν στην ανάπτυξη καρκίνου της ουροδόχου κύστης δεν έχουν ξεκαθαριστεί πλήρως. Επιπλέον, ο καρκίνος της ουροδόχου κύστης έχει διάφορα βιολογικά και λειτουργικά χαρακτηριστικά. Έχει γίνει προσπάθεια ανίχνευσης διαφόρων προγνωστικών δεικτών συμπεριλαμβανομένου του σταδίου, του βαθμού διαφοροποίησης καθώς και διαφόρων βιοδεικτών χωρίς όμως μεγάλη επιτυχία. Για τον λόγο αυτό είναι απαραίτητη η περαιτέρω μελέτη νέων μοριακών δεικτών που θα βοηθήσει όχι μόνο στην καλύτερη κατανόηση των μηχανισμών καρκινογέννεσης και μετάστασης στον καρκίνο της ουροδόχου κύστης αλλά και που θα μπορέσουν ενδεχομένως να χρησιμοποιηθούν και ως μοριακοί δείκτες για την καλύτερη πρόγνωση και κατ' επέκταση αντιμετώπιση των ασθενών. Στα πλαίσια αυτά, στην μελέτη μας προσπαθήσαμε να διερευνήσουμε τα μοντέλα έκφρασης του KiSS-1, του GPR4 και των sstr1-5 στον καρκίνο της ουροδόχου κύστης.

Στην μελέτη μας δεν μπορέσαμε να ανιχνεύσουμε mRNA έκφραση της κισπεπτίνης και του υποδοχέα της GPR54 στην ουροδόχο κύστη. Στην διεθνή βιβλιογραφία υπάρχει μόνο μια μελέτη διερεύνησης της έκφρασης της κισπεπτίνης στην ουροδόχο κύστη από τους Sanchez-Carbayo και συν

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

(Sanchez-Carbayo, Capodieci et al. 2003). Στην μελέτη τους οι ερευνητές διερεύνησαν την έκφραση της κισπεπτίνης σε κυτταρικές σειρές καρκίνου της ουροδόχου κύστης, σε φυσιολογικό ουροθήλιο καθώς και σε ιστούς ουροθηλιακού καρκίνου χρησιμοποιώντας τις τεχνικές *in situ* υβριδισμός και ιστικών μικροσυστοιχιών. Οι ερευνητές παρατήρησαν πλήρη απώλεια της κισπεπτίνης σε όλα τα διηθητικά καρκινώματα σε αντίθεση με το φυσιολογικό ουροθήλιο καθώς και συσχέτιση μεταξύ έκφρασης της κισπεπτίνης και ιστοπαθολογικού σταδίου κατάληγοντας στο συμπέρασμα ότι η κισπεπτίνη ενδεχομένως να έχει ένα ογκοκατασταλτικό ρόλο στον καρκίνο της ουροδόχου κύστης. Τα παραπάνω αποτελέσματα έρχονται σε πλήρη αντίθεση με τα δικά μας. Στην μελέτη μας όπως είδαμε δεν μπορέσαμε να ανιχνεύσουμε mRNA έκφραση της κισπεπτίνης στην ουροδόχο κύστη είτε σε φυσιολογικό ουροθήλιο είτε σε καρκινικούς ιστούς. Μια εξήγηση της διαφοράς αυτής στα αποτελέσματα θα μπορούσε να αποδοθεί στις διαφορετικές τεχνικές που χρησιμοποιήθηκαν. Πιο συγκεκριμένα οι Sanchez Carbayo και συν. χρησιμοποιήσαν τεχνικές ιστικών μικροσυστοιχιών ενώ εμείς RT PCR. Όπως λοιπόν έχουν αποδείξει οι Etienne και συν.(Etienne, Meyer et al. 2004) είναι δυνατόν να υπάρξουν μεγάλες διαφορές μεταξύ των δυο τεχνικών στην διερεύνηση της έκφρασης του mRNA γονιδίων σε ιστούς. Οι παραπάνω μελετητές σύγκριναν την έκφραση των γονιδίων σε ιστούς χρησιμοποιώντας τις δυο τεχνικές και παρατήρησαν ότι υπήρχαν πολλές περιπτώσεις για πολλά γονίδια στα οποία ενώ η RT PCR αδυνατούσε να ανιχνεύσει έκφραση mRNA, αυτό ήταν δυνατόν με την τεχνική των ιστικών μικροσυστοιχιών. Η παρατήρηση αυτή αποτελεί ίσως και την εξήγηση της διαφοράς μεταξύ των αποτελεσμάτων μας και αυτών των Sanchez Carbayo και συν.

Όσο αφορά τους υποδοχείς της σωματοστατίνης, τα αποτελέσματα της μελέτης μας αναδεικνύουν για πρώτη φορά στη διεθνή βιβλιογραφία ότι στην ουροδόχο κύστη, τόσο σε περιπτώσεις καρκίνου όσο και σε φυσιολογικό

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

ουροθήλιο, υπάρχει έκφραση των υποδοχέων της σωματοστατίνης. Τα ευρήματα αυτά έχουν ιδιαίτερη σημασία αν αναλογιστούμε το ευρύ εύρος των βιολογικών δράσεων της σωματοστατίνης που περιλαμβάνει μεταξύ άλλων αναστολή του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και της αγγειογένεσης.

Οι μηχανισμοί μέσω των οποίων οι υποδοχείς της σωματοστατίνης μεταρέπουν τα επαγόμενα από τους αγωνιστές μηνύματα σε ενδοκυτταρικές απαντήσεις σε διαφορετικές συνθήκες και σε διαφορετικά κύτταρα είναι σύνθετα. Όπως έχουμε ήδη αναφέρει, η βιολογική δράση της σωματοστατίνης γίνεται διαμέσου μιας οικογένειας 5 υποδοχέων που συνδέονται με G πρωτεΐνες, τους SSTR1- 5 που έχουν ένα μεγάλο βαθμό ομοιότητας στην αλληλουχία (39-57%). Οι υποδοχείς αυτοί κωδικοποιούνται από 5 διαφορετικά γονίδια που βρίσκονται σε 5 διαφορετικά χρωμοσώματα και τα οποία είναι χωρίς εσώνια με εξαίρεση τον SSTR2, ο οποίος διαχωρίζεται για να δημιουργήσει 2 διαφορετικές ισομορφές, τις SST2a και την SST2b. Όλοι οι υποδοχείς συνδέονται με φυσικά πεπτίδια, τις σωματοστατίνες 14 και 28 και την κορτιστατίνη με μεγάλη συγγένεια σύνδεσης. Μόνο η SST5 παρουσιάζει κατά 10 φορές μεγαλύτερη συγγένεια σύνδεσης με την σωματοστατίνη 28 (Patel 1999).

Οι υποδοχείς της σωματοστατίνης είναι ευρέως διανεμημένοι σε όλους τους ιστούς από το κεντρικό νευρικό σύστημα στο έντερο και στην υπόφυση, στους νεφρούς, στον θυρεοειδή, στους πνεύμονες και στο ανοσοποιητικό σύστημα (Weckbecker, Lewis et al. 2003). Βρίσκονται επίσης σε μεγάλο αριθμό καρκινικών κυττάρων. Οι πλειοψηφία των καρκίνων εκφράζει SSTR2 ενώ ακολουθούν σε συχνότητα οι SSTR1, SSTR5 και SSTR3 ενώ οι SSTR4 εκφράζονται σε μικρό αριθμό καρκίνων (Weckbecker, Lewis et al. 2003). Στην μελέτη μας οι υποδοχείς εκφράζονται με διαφορετική συχνότητα. Έτσι, παρατηρείται σχεδόν καθολική έκφραση των SST5 ενώ ακολουθούν σε

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

συχνότητα οι SSTR1, SSTR3, SSTR4 και SSTR2. Η σημασία της παρατήρησης αυτής έγκειται στο γεγονός ότι κάθε υποδοχέας έχει ξεχωριστές και ιδιαίτερες ιδιότητες οι οποίες και καθορίζουν τελικά την σημασία της παρουσίας του στα εκάστοτε κύτταρα.

Έτσι λοιπόν ο SSTR5, ο συχνότερος σε έκφραση υποδοχέας στην μελέτη μας, αρχικώς είχε κλωνοποιηθεί ως SSTR συνδεδεμένος με την αδενυλική κυκλάση με μεγάλη συγγένεια σύνδεσης με την σωματοστατίνη 28 (O'Carroll, Lolait et al. 1992). Ο SSTR5 αναστέλλει την αδενυλική κυκλάση μέσω ενός μηχανισμού που σχετίζεται με την τοξίνη του κοκκίτη (O'Carroll, Raynor et al. 1994). Ουσιαστικά προκαλεί αύξηση της συγκέντρωσης του ενδοκυτταρικού καλίου που με την σειρά του οδηγεί σε υπερπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης με τελικό αποτέλεσμα το κλείσιμο των L τύπου καναλιών ασβεστίου και τελικά την μείωση της εισόδου ασβεστίου στο κύτταρο (Lussier, Wood et al. 1991). Οι SSTR 5 επηρεάζουν επίσης την λειτουργία της C φωσφολιπάσης (Akbar, Okajima et al. 1994). Η C φωσφολιπάση εισέρχεται στο κυτταρόπλασμα, όπου και ενώνεται με τα κανάλια ασβεστίου και αυξάνει την είσοδο ασβεστίου στο κυτταρόπλασμα. Η υπερέκφραση των SSTR5 αυξάνει το IP3 και οδηγεί σε περαιτέρω αύξηση του ασβεστίου (Wilkinson, Feniuk et al. 1997). Σε αντίθεση με τις άλλες SSTR, ο SSTR5 δεν ασκεί την αντιπολλαπλασιαστική του δράση μέσω της πρωτεϊνικής τυροσινικής φωσφατάσης. Η δράση του οφείλεται στην ανασταλτική δράση στις φωσφολιπάση C (PLP) και τριφωσφορική ινοσιτόλη 3 (IP3) (Buscail, Esteve et al. 1995). Επιπλέον, οι SSTR5 αναστέλλουν την cGMP και τις κινάσες που ρυθμίζουν το c fos και αναστέλλουν τους MAPK και τον ακόλουθο κυτταρικό πολλαπλασιασμό (Cordelier, Esteve et al. 1997). Επιπλέον, οι SSTR5 καταστέλλουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό μέσω της p60src τυροσινικής κινάσης.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ο δεύτερος σε συχνότητα SSTR στην μελέτη μας ήταν ο SSTR1 που παρουσιάστηκε σε 24 περιπτώσεις. Ο SSTR1 συνδέεται με τους Gai3 και Gai1/2 (Hadcock, Strnad et al. 1994) και αναστέλλει την αδενυλική κυκλάση (Hershberger, Newman et al. 1994). Ο SSTR1 ενεργοποιεί τις πρωτεϊνικές τυροσινικές φωσφατάσεις (Buscail, Esteve et al. 1995) οδηγώντας σε ενεργοποίηση κινάσων ενεργοποιούμενων από μιτογόνα (MAPK) (Florio, Yao et al. 1999). Το μονοπάτι αυτό συνήθως μεσολαβεί στην μιτογονική δραστηριότητα παραγόντων ανάπτυξης, κυτοκινών και ορμονών (Seger and Krebs 1995, Florio, Yao et al. 1999). Σε κάποια όμως κυτταρικά συστήματα και εξωκυτταρικά περιβάλλοντα, το μονοπάτι MAPK μπορεί να αναστείλει την κυτταρική ανάπτυξη και να προάγει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Το μονοπάτι MAPK αρχίζει με την ενεργοποίηση των υποδοχέων των παραγόντων ανάπτυξης και την ένωσή τους με ειδικούς προσαρμοστές με τους Sos, η οποία ένωση αυξάνει την GTP συνδετική δραστηριότητα της Ras GTPase. Η ενεργοποιημένη Ras ενεργοποιεί την Raf οικογένεια των κινάσων (A Raf, B Raf c Raf/ Raf 1). Οι Raf κινάσες φωσφορυλιώνουν και ενεργοποιούν τις MAPK κινάσες MEK ½ οι οποίες στην συνέχεια φωσφορυλιώνουν και ενεργοποιούν τα p44 και p42 MAPK. Οι Src οικογένεια των τυροσινικών κινάσων μπορούν να ενεργοποιήσουν επίσης το Raf 1.

Οι διαμέσου των SSTR1 ενεργοποιημένες φωσφατάσες που περιέχουν SH2 (SHP 2) αποφωσφορυλιώνουν το c src σε ένα ανασταλτικό σημείο (Tyr 529), γεγονός που επιτρέπει την φωσφορυλίωσή του στο διεγερτικό Tyr418 (Arnold, Rinke et al. 2005). Αυτό επιτρέπει στις c src να φωσφορυλιώνουν και να ενεργοποιήσουν τους MEK/MAPK και να οδηγήσουν σε σύνθεση του αναστολέα του κυτταρικού κύκλου p21/Cip1 (Florio, Thellung et al. 2000). Το μονοπάτι αυτό είναι εξαρτώμενο της τοξίνης του κοκκίτη και ρυθμίζεται από την βγ υπομονάδα της πρωτεΐνης Gi. (Florio, Yao et al. 1999).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η χορήγηση σωματοστατίνης επάγει μια μακράς διάρκειας δραστηριότητα της πρωτεΐνης τυροσινικής φωσφατάσης (PTP) που δεν μπορεί να επεξηγηθεί από την ταχέως ενεργοποιημένη SHP 2. Αυτή η PTP βρέθηκε ότι είναι η PTPη, η οποία έχει θεωρηθεί ότι έχει ογκοκατασταλτική δράση σε διάφορους τύπου καρκίνου (Iuliano, Trapasso et al. 2003). Η σημασία των PTPη στην μεσολάβηση της αντineοπλασματικής δράσης των SSTR1 αποδείχθηκε και σε κλωνοποιημένα θυρεοειδικά κύτταρα PC C13 που έχασαν την ικανότητά τους να ανταποκριθούν στην χορήγηση της σωματοστατίνης μετά από κυτταρική μεταμόρφωση επαγόμενη από ογκογονίδια η οποία και κατέστειλε το PTPη (Florio, Arena et al. 2001). Στο γλοίωμα και στα κύτταρα του νευροβλαστώματος, η ενδογενής SSTR1 αναστέλλει τους MAPK μέσω των PTPη (Barbieri, Pattarozzi et al. 2008). Τέλος, οι SSTR1 οδηγούν σε ενεργοποίηση των κινασών Janus (JAK2) οι οποίοι φωσφορυλίζουν και ενεργοποιούν τους SHP 2 οδηγώντας σε c srs αποφωσφορυλίωση και ενεργοποίηση της PTPη (Arena, Pattarozzi et al. 2007).

Ο SSTR1 είναι ένα μονομερές που δεν γίνεται ετεροδιμερές ακόμα και μετά από θεραπεία με αγωνιστές (Rocheville, Lange et al. 2000). Ο SSTR1 εσωτερικοποιείται μετά από αγωγή με αγωνιστές, σε μια διαδικασία που δεν συμπεριλαμβάνει την β arrestin, και επανέρχεται πίσω στην επιφάνεια χωρίς ο συνδέτης να υποβάλλεται σε λυσοσωμική αποδόμηση (Roosterman, Kreuzer et al. 2007).

Ακολούθως, στην μελέτη μας ο πιο συχνός υποδοχέας της σωματοστατίνης είναι ο SST3. Ο SSTR3 αναστέλλει την αδενυλική κυκλάση μέσω της σύνδεσής του με το $G\alpha_{1i}$ (Law, Yasuda et al. 1993). Όπως συμβαίνει και με τις SSTR1 και 2, ο SSTR3 είναι επίσης ικανός να ενεργοποιήσει μία PTP και έτσι ο υπερεκφρασμένος SSTR3 ενεργοποιεί την SHP 2 και ακολούθως απενεργοποιεί τον Raf 1 (Reardon, Dent et al. 1997). Η αποπτωτική δράση

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

της σωματοστατίνης και των ανάλογών της είχε αποδοθεί αρχικά μόνο στον SSTR3. Όντως, η ενεργοποίηση των SSTR3 στα κύτταρα που εκλεκτικά εκφράζουν SSTR3 οδηγεί σε απόπτωση αλλά όχι σε διακοπή του κυτταρικού κύκλου (Sharma, Patel et al. 1996). Αυτή η δράση πραγματοποιείται διαμέσου της ενεργοποίησης της p53 και της προ-αποπτωτικής πρωτεΐνης Bax (Sharma, Patel et al. 1996). Ο SSTR3 επίσης ενεργοποιεί τον SHP 1 οδηγώντας σε απόπτωση τα καρκινικά κύτταρα (Liu, Martino et al. 2000) και σε αναστολή των ERK1/2 και τον πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων (Florio, Morini et al. 2003). Επιπλέον, η συμμετοχή των SHP 1 και η ενεργός κασπάση 8 έχει περιγραφεί στην επαγόμενη από την σωματοστατίνη οξείωση των κυττάρων και σε απόπτωση των κυττάρων που εκφράζουν SSTR3 (Liu, Martino et al. 2000). Η αντιπολλαπλασιαστική δράση των SSTR3 στα ενδοθηλιακά κύτταρα την διαμορφώνει ως μια σημαντική αποπτωτική και αντιαγγειογενετική SSTR.

Τέταρτος σε σειρά υποδοχέας ήταν ο SSTR4. Ο SSTR4 αποτελεί τον λιγότερο μελετημένο υποδοχέα. Αρχικώς ο SSTR4 κλωνοποιήθηκε ως ειδικός υποδοχέας του εγκεφάλου (Bruno, Xu et al. 1992). Ο SSTR4 συνδέεται με τους Gi και την αδενυλική κυκλάση και καταστέλλει την παραγωγή cAMP (Demchyshyn, Srikant et al. 1993). Ο SSTR4 επίσης ενεργοποιεί την δραστηριότητα των PTP και των MAPK διαμέσου της ενεργοποίησης της φωσφωλιπάσης A (PLA 2) (Reardon, Dent et al. 1997). Ο SSTR4 είναι ο μόνος υποδοχέας που ενεργοποιεί τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό όταν συνδέεται με την σωματοστατίνη διαμέσου της ενεργοποίησης της πρωτεϊνικής κινάσης C και του ενεργοποιητή της μεταγραφής 3 (STAT3) (Sellers 1999). Ο SSTR4 επίσης συμβάλλει στις αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες της σωματοστατίνης στο γαστρεντερικό σύστημα μέσω της αναστολής των προφλεγμονωδών πεπτιδίων.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τελευταίος σε συχνότητα έκφρασης ήταν ο SSTR2. Ο SSTR2 αποτελεί τον πλέον μελετημένο υποδοχέα σωματοστατίνης μιας που αποτελεί τον υποδοχέα στόχο των φαρμακολογικών σκευασμάτων και στον οποίο οφείλονται τα ευεργετικά αποτελέσματα της χορήγησης της σωματοστατίνης. Ο SSTR2 θεωρείται ένας ογκοκατασταλτικός υποδοχέας του καρκίνου του παγκρέατος (Benali, Cordelier et al. 2000). Μεταφορά του γονιδίου SSTR2 στα σωματοτροπινόματα που είναι υποφυσιακά αδενώματα που χαρακτηρίζονται από υπερβολική παραγωγή αυξητικής ορμόνης, μειώνει την κυτταρική επιβίωση (Acunzo, Thirion et al. 2008). Οι SSTR2A και SSTR2B αναστέλλουν την αδενυλική κυκλάση, δράση που εξαρτάται από την πρωτεΐνη G (Kagimoto, Yamada et al. 1994). Σε καρκινικά κύτταρα υπόφυσης GH4C1 η ικανότητα του SSTR2A να αναστέλλει την αδενυλική κυκλάση και κατά συνέπεια την παραγωγή cAMP είχε ως αποτέλεσμα την μείωση της δραστηριότητας της πρωτεϊνικής κινάσης PKA (Tentler, Hadcock et al. 1997)(Tentler et al., 1997). Επιπλέον, η SSTR2 ενεργοποιεί την φωσφολιπάση C (PLC) και ακολούθως την κινητοποίηση του ασβεστίου (Tomura, Okajima et al. 1994).

Η αντineοπλασματική δράση των SSTR2 αρχίζει με την ενεργοποίηση της PTP (Buscail, Esteve et al. 1995). Η SSTR2 συνδέεται με την κυτταροπλασματική θέση του SH2 που περιέχει SHP1 μέσω της Gai3 (Lopez, Esteve et al. 1997).

Η χορήγηση σωματοστατίνης οδηγεί σε διαχωρισμό του SHP 1 από τον υποδοχέα και ενεργοποίηση με αποτέλεσμα την αποφωσφορυλίωση των υποδοχέων της τυροσινικής κινάσης (πχ υποδοχέας ινσουλίνης) και των υποστρωμάτων (πχ υπόστρωμα του υποδοχέα της ινσουλίνης 1 (IRS 1) (Bousquet, Delesque et al. 1998). Ένας άλλος μηχανισμός που οδηγεί σε

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

ενεργοποίηση των SHP 1 είναι διαμέσου των SHP2 που επίσης συνδέεται με τους SSTR2 (Ferjoux, Lopez et al. 2003). Μετά από ενεργοποίηση του υποδοχέα, οι υπομονάδες βγ των Gi πρωτεϊνών, ενεργοποιούν το src πιθανόν με την ένωση της src στην β arrestin η οποία ακολούθως φωσφορυλιώνει την SHP 2 και ακολούθως ενεργοποιεί την SHP 1 (Luttrell and Lefkowitz 2002). Τέλος, η SSTR2 μπορεί να ενεργοποιήσει την SHP 1 διαμέσου της α υπομονάδας της Gi πρωτεΐνης και της συνδεόμενης με τον υποδοχέα τυροσινικής κινάσης JAK2 και αναστέλλει την ανάπτυξη των παγκρεατικών καρκινικών κυττάρων επαγόμενη από τον παράγοντα ανάπτυξης του ινοδογόνου (Luttrell and Lefkowitz 2002). Στα καρκινικά παγκρεατικά κύτταρα η SSTR2 ενεργοποιεί την δια της SHP1 αποφωσφορυλίωση της E καδερίνης, επαναφέροντας έτσι την λειτουργία της και καταστέλλοντας την διηθητικότητα του καρκίνου (Benali, Cordelier et al. 2000).

Η SSTR2 αναστέλλει την επαγόμενη από παράγοντες ανάπτυξης φωσφορυλίωση και ενεργοποίησης της MAPK ανεξαρτήτως από την δράση της στην cAMP αλλά μέσω της φωσφατάσης SHP 1 και PTPη (Barbieri, Pattarozzi et al. 2008). Επίσης ενεργοποιεί το MAPK που μαζί με τον ενεργοποιημένο p38 MAPK οδηγεί σε μειωμένο κυτταρικό πολλαπλασιασμό (Sellers 1999). Σχετικά με αυτό, η επαγόμενη από το SSTR2 ενεργοποίηση του MAPK γίνεται διαμέσου των Ras, B Raf και Rap 1 το οποίο αποτελεί ένα άλλο μέλος της Ras υπομονάδας των GTP ασών (Lahlou, Saint-Laurent et al. 2003).

Η ετερόλογη ενεργοποίηση των SSTR2 ενεργοποιεί τον PI3K με ένα μηχανισμό που περιλαμβάνει το Gβγ και το SHP 2 (Lahlou, Saint-Laurent et al. 2003). Αντιθέτως, η ενεργοποίηση του ενδογενούς SSTR2 αναστέλλει το μονοπάτι PI3K στα καρκινικά κυτταρικά συστήματα (Bousquet, Delesque et al. 1998). Τα PI3Ks είναι ετεροδιμερή σύμπλοκα που αποτελούνται από μια

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

ρυθμιστική (p85 και p101) και μια καταλυτική υπομονάδα (p110α, β, γ και δ). Υπό συνθήκες ανάπαυσης, η p85 σταθεροποιεί την p110α και καταστέλλει την δραστηριότητα των κινασών, ενώ μετά από τυροσινική φωσφορυλίωση, η p85 απελευθερώνει την ανασταλτική της δράση στο p110α οδηγώντας σε ενεργοποίηση του PI3K (Yu, Zhang et al. 1998).

Ο SSTR2 συνδέεται με το p85 το οποίο είναι ένα χαρακτηριστικό αποκλειστικό της SSTR2 και όχι των άλλων μελών της οικογένειας των SSTR. Η σύνδεση SSTR2 p85 διαταράσσεται μετά από σύνδεση της SSTR με την filamin A που οδηγεί σε φωσφορυλίωση της PI3K (Najib, Saint-Laurent et al. 2012). Η SHP1 αναστέλλει την PI3K μέσω της αποφωσφορυλίωσης της p85 (Cuevas, Lu et al. 2001). Σε όγκους της υπόφυσης, βρέθηκε ότι η p85 συνδέεται με την SHP1 και ότι η SSTR2 ενεργοποίηση διαμέσου της οκτρεοτίδης οδηγούσε σε εξαρτώμενη από την SHP 1 μείωση της τυροσινικής φωσφορυλίωσης (Theodoropoulou, Zhang et al. 2006). Ακολούθως, η SSTR2 αναστέλλει την serine/threonine κινάση Akt η οποία μεσολαβεί στην αντιαποπτωτική δράση διαφόρων παραγόντων ανάπτυξης διαμέσου της φωσφορυλίωσης και αναστολής της κινάσης 3 συνθετάσης γλυκογόνου η οποία και σταματάει την εξέλιξη του κυτταρικού κύκλου.

Η εξέλιξη του κυτταρικού κύκλου ξεκινάει με την ενεργοποίηση των κυκλινών τύπου D και των εξαρτώμενων από τις κυκλίνες κινασών Cdk4 και Cdk6 (Sherr 2000). Η G1/S μετάβαση βασικά καθορίζεται από την κυκλίνη E και την κινάση Cdk2 που υπερφωσφορυλιώνει το ρετινοβλάστωμα (Koff, Giordano et al. 1992). Το ρετινοβλάστωμα που έχει υποστεί φωσφορυλίωση διαχωρίζεται από τους μεταγραφικούς παράγοντες E2F. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την μεταγραφή των γονιδίων που καθορίζουν την εξέλιξη του κυττάρου στην φάση S του κυτταρικού κύκλου (Schwarz, Devoto et al. 1993). Τα συμπλέγματα κυκλίνη/CDK αναστέλλονται από τους αναστολείς των κινασών κυκλίνης όπως

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

τους p21/Cip1 και p27/Kip1. Ο p27/Kip 1 κατάσχει το Cdk2 και αποτρέπει τον σχηματισμό του συμπλέγματος E/CDK2. Η GSK3β αναστέλλει την μετάβαση G1/S δια της φωσφορυλίωσης των κυκλινών E και D1 και την ενεργοποίηση του p27/Kip1 (Liang and Slingerland 2003).

Ο SSTR2 ενεργοποιεί τον εξαρτώμενο από την κυκλίνη αναστολέα p27/Kip1 μετά την ενεργοποίηση του SHP 1 (Lopez, Ferjoux et al. 2001). Αν και το σύμπλεγμα p27/Kip είναι ένα σημαντικός σταθμός στην αντιπολλαπλασιαστική ικανότητα των σωματοστατινών, κύτταρα όπως ο όγκος υπόφυσης ποντικού Gh3 που δε εκφράζουν p27/Kip1 επίσης ανταποκρίνονται στην ενεργοποίηση των SSTR2 δια της μείωσης του κυτταρικού πολλαπλασιασμού (Qian, Jin et al. 1996). Στα κύτταρα αυτά, οι SSTR2 επάγουν την έκφραση των Zac1 (PKAGL1) δια μέσου ενός μηχανισμού που περιλαμβάνει τους Gai, SHP 1, GSK3b και τον ενεργοποιητή της Zac1 p53 (Theodoropoulou, Zhang et al. 2006). Η Zac 1 είναι μια πρωτεΐνη ικανή να επάγει την απόπτωση δια της αναστολής του κυτταρικού κύκλου και η οποία ανευρίσκεται στο χρωμόσωμα 6q24-25, μιας περιοχής που συχνά χάνεται στους συμπαγείς καρκίνους (Theodoropoulou, Stalla et al. 2010). Αν και η Zac1 κυριαρχεί στην φυσιολογική αδενουπόφυση, απορρυθμίζεται στα περισσότερα αδενώματα της υπόφυσης (Pagotto, Arzberger et al. 2000). Η απώλεια της Zac1 ωθεί την ανάπτυξη των υποφυσιακών κυττάρων (Pagotto, Arzberger et al. 1999) (Pagotto et al., 1999) και εμποδίζει την ανταπόκριση των υποφυσιακών κυττάρων στην αντινεοπλασματική δράση της οκτρεοτίδης (Theodoropoulou, Zhang et al. 2006).

Παράλληλα με την δράση της στην πρωτεΐνες του κυτταρικού κύκλου, η GSK3β επίσης ενεργοποιεί την ογκοκατασταλτική tuberin TSC2 η οποία αναστέλλει το ένζυμο στόχος της ραπαμυκίνης στα θυλαστικά (mTOR) που είναι ένα ένζυμο που ελέγχει την κυτταρική ανάπτυξη. Η αναστολή της Akt από

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

τους SSTR2 ενεργοποιεί την GSK3β και μειώνει την φωσφορυλίωση του mTOR ενεργοποιητή p70/S6K και 4E BP1 (Azar, Najib et al. 2008). Η καταστολή του μονοπατιού mTOR μπορεί να εξηγήσει την μείωση του όγκου που αναφέρεται σε ακρομεγαλικούς ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με αγωνιστές των SSTR2 ως αποτέλεσμα της μείωσης του κυτταρικού όγκου και λιγότερο ως αποτέλεσμα της απόπτωσης (Bevan 2005).

Τέλος, υπάρχουν ολοένα και περισσότερες ενδείξεις ότι η SSTR2 δεν είναι μόνο κυτταροστατική αλλά είναι και ικανή να επάγει απόπτωση δια της διέγερσης του υποδοχέα του παράγοντα νέκρωσης των όγκων 1 και δια της απορύθμισης του αντιαποπτωτικού Bcl2 (Guillermet, Saint-Laurent et al. 2003).

Στην μελέτη μας παρατηρήθηκε το φαινόμενο ότι η πιθανή σύγχρονη έκφραση περισσότερων του ενός υποδοχέων να έχει μια προστατευτική δράση ως προς την εξέλιξη της νόσου σε μυοδιηθητικό καρκίνο. Η εξήγηση της παρατήρησης αυτής ίσως να σχετίζεται με τους διαφορετικούς μηχανισμούς δράσης του εκάστοτε υποδοχέα και στην ενδεχομένως συνεργιστική δράση σε περίπτωση ταυτόχρονης έκφρασης περισσότερων του ενός υποδοχέα. Από την άλλη η επιβεβαίωση και μόνο της έκφρασης των SST στην ουροδόχο κύστη αποκτά ιδιαίτερη σημασία αν αναλογιστούμε την βιολογική σημασία των υποδοχέων αυτών και τα αποτελέσματα της χορήγησης ανάλογων σωματοστατίνης.

Όπως είχαμε αναφέρει και προηγουμένως, τα ανάλογα της σωματοστατίνης επιδεικνύουν αντineοπλασματική δραστηριότητα σε διάφορα πειραματικά μοντέλα τόσο in vivo όσο και in vitro (Schally 1988, Weckbecker, Raulf et al. 1993). Αναστέλλουν επίσης την ανάπτυξη διαφόρων καρκινικών κυτταρικών

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

γραμμών όπως του στομάχου, του πνεύμονα, του προστάτη, των ωοθηκών, των νεφρών, του εγκεφάλου καθώς και αυτών θυρεοειδικής προέλευσης (Weckbecker, Raulf et al. 1993, Schally and Nagy 2004).

Πιο συγκεκριμένα λοιπόν, στην διεθνή βιβλιογραφία πολλές μελέτες αναφέρουν ότι η χορήγηση αναλόγων της σωματοστατίνης μπορεί να είναι αποτελεσματική στον έλεγχο της ανάπτυξης του καρκίνου. Η οκτρεοτίδη και η λανρεοτίδη χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη για να ελέγξουν τα ορμονικά συμπτώματα των αδενωμάτων της υπόφυσης. Έχουν την ικανότητα να μειώσουν ή και να επιφέρουν σε φυσιολογικά επίπεδα την υπερβολική έκκριση της αυξητικής ορμόνης και του όμοιου με την ινσουλίνη insulin like παράγοντα ανάπτυξης που παρουσιάζεται στις περιπτώσεις ακρομεγαλίας (Ben-Shlomo and Melmed 2003). Επιπλέον, σε ασθενείς που λαμβάνουν ανάλογα της σωματοστατίνης ως αρχική ιατρική θεραπεία, παρατηρείται μείωση του όγκου κατά 37-82% (Cozzi, Attanasio et al. 2003, Bevan 2005). Η αποτελεσματικότητα των αναλόγων της σωματοστατίνης έχει αποδοθεί στους SSTR2 και SSTR5, η έκφραση των οποίων κυριαρχεί στα αδενώματα που εκκρίνουν παράγοντες ανάπτυξης (Jaquet, Saveanu et al. 2000). Πρόσφατες μελέτες καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι δεν υπάρχει άμεση σχέση μεταξύ της αντιπολλαπλασιαστικής δράσης και της αντiekκριτικής δράσης των αναλόγων της σωματοστατίνης. Δηλαδή κυριαρχεί πλέον η άποψη ότι η αντικαρκινική δράση παρουσιάζεται ανεξάρτητη της επίδρασης στην εκκριτική λειτουργία (Cozzi, Montini et al. 2006). Είναι χαρακτηριστικό ότι σε ακρομεγαλικούς ασθενείς που παρουσιάζουν αντίσταση στα ανάλογα της σωματοστατίνης, η χορήγηση σωματοστατίνης μπορεί να επιφέρει μείωση του όγκου χωρίς ομαλοποίηση των επιπέδων των ορμονών (Resmini, Dadati et al. 2007). Σε καλλιέργειες από μη λειτουργικά αδενώματα της υπόφυσης, οι εκλεκτικοί αγωνιστές των SST2 έχουν την ικανότητα να αναστείλουν την έκκριση

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

ορμονών χωρίς να επηρεάσουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό ενώ ειδικοί των SST1 αγωνιστές αναστέλλουν την εκκριτική δραστηριότητα και την κυτταρική επιβίωση και ειδικοί SST5 αγωνιστές προάγουν την κυτταρική επιβίωση (Zatelli, Piccin et al. 2004). Τα αποτελέσματα αυτά συνηγορούν υπέρ της ύπαρξης διαφορετικών σηματοδοτικών μονοπατιών μεταξύ των εκκριτικών και των ογκολογικών δράσεων της σωματοστατίνης και φανερώνουν ότι η επίδραση των αναλόγων της σωματοστατίνης στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό μπορεί να εξαρτάται από το προφίλ του υποδοχέα της σωματοστατίνης και από το ενδοκυτταρικό σηματοδοτικό προφίλ.

Η επίδραση της σωματοστατίνης στην ανάπτυξη του όγκου μπορεί να είναι το αποτέλεσμα έμμεσων μηχανισμών όπως για παράδειγμα μέσω της καταστολής της σύνθεσης ή/και της έκκρισης παραγόντων ανάπτυξης και ορμονών που προάγουν την ανάπτυξη. Για παράδειγμα, τα ανάλογα της σωματοστατίνης καταστέλλουν τον άξονα GH IGF1 με μηχανισμούς τόσο κεντρικούς όσο και περιφερικούς. Αναστέλλουν την απελευθέρωση GH από την υπόφυση με ένα μηχανισμό στον οποίο συμμετέχουν κυρίως οι SST2 και οι SST5. Επίσης, αναστέλλουν την επαγόμενη από τον GH ηπατική παραγωγή IGF μέσω της ενεργοποίησης μιας τυροσινικής φωσφατάσης από τους SSTR2 και SSTR3 που οδηγεί στην αποφωσφορυλίωση της STATb και στην μείωση του μεταγραφικού γονιδίου IGF I (Murray, Kim et al. 2004).

Η σωματοστατίνη και τα ανάλογά της μπορούν επίσης να αναστείλουν την καρκινική ανάπτυξη και την μετάσταση μέσω της αναστολής της αγγειογένεσης. Η αγγειογένεση είναι όπως ξέρουμε απαραίτητη για την ανάπτυξη του καρκίνου, την διήθηση και την μετάσταση. Διάφορα πειραματικά αποτελέσματα αποδεικνύουν ότι τα ανάλογα της σωματοστατίνης αναστέλλουν την αγγειογένεση τόσο in vitro όσο και in vivo (Murray, Kim et al. 2004). Έχει

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

παρατηρηθεί αυξημένη έκφραση αγγειακών υποδοχέων της σωματοστατίνης με μεγάλη συγγένεια σύνδεσης για τους SST2 σε πλησίον του καρκίνου περιοχές σε καρκίνους του παχέως εντέρου, στον μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, στον καρκίνο του μαστού, στον νεφρικό καρκίνο και στο κακοήθες λέμφωμα. Η έκφραση αυτή φαίνεται να είναι ανεξάρτητη από την έκφραση των υποδοχέων στον καρκίνο. Επιπλέον, υποδοχείς SST2 έχουν ανιχνευθεί με ανοσοϊστοχημικές χρώσεις σε πολλαπλασιαζόμενα αγγεία ανθρώπινου αγγειακού ενδοθηλίου χαρακτηριστικό που δεν παρουσιαζόταν σε μη πολλαπλασιαζόμενα αγγεία (Watson, Balster et al. 2001). Η αναστολή αυτή μπορεί να είναι το αποτέλεσμα της ενεργοποίησης των SST2 και των SST5 κατά την διάρκεια της μετάβασης του ενδοθηλίου από την φάση της ανάπαυσης (resting) στην φάση του πολλαπλασιασμού (Adams, Adams et al. 2005). Ίσως και άλλοι SST όπως οι SST3 να σχετίζονται με αυτό (Florio, Morini et al. 2003). Σε μοριακό επίπεδο, το αποτέλεσμα αυτό μπορεί να οφείλεται σε αναστολή της δραστηριότητας της MAP κινάσης από την σωματοστατίνη καθώς και της δραστηριότητας της συνθετάσης του μονοξειδίου του αζώτου (Florio, Morini et al. 2003). Η σωματοστατίνη επίσης αναστέλλει την διήθηση των ενδοθηλιακών κυττάρων και την μετανάστευση των μονοκυττάρων, τα οποία μπορεί να σχετίζονται με αντιαγγειογενική δράση (Albini, Florio et al. 1999).

Τα ανάλογα της σωματοστατίνης επίσης παρουσιάζουν αντιαγγειογενετική δράση διαμέσου αναστολής της έκκρισης αγγειογενετικών παραγόντων όπως του αυξητικού παράγοντα προερχόμενου από τα αιμοπετάλια (plateles derived growth factor), και του αυξητικού παράγοντα βασικού ινοδογόνου (basic fibroblast growth factor). Αυτοί οι αυξητικοί παράγοντες εκκρίνονται από τα καρκινικά κύτταρα και από τα κύτταρα του στρώματος και ενεργοποιούν τον πολλαπλασιασμό και την μετανάστευση του ενδοθηλίου και των κυττάρων των λείων μυϊκών ινών, διαδικασίες που είναι σημαντικές στην αγγειογένεση.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η σωματοστατίνη και τα ανάλογα αυτής μπορούν επίσης να αναστείλουν την καρκινική ανάπτυξη μέσω της αλληλεπίδρασης με ειδικούς καρκινικούς υποδοχείς στην κυτταρική μεμβράνη. Μετά την ενεργοποίησή τους, οι υποδοχείς της σωματοστατίνης ενεργοποιούν ή και καταστέλλουν διάφορα κυτταρικά σηματοδοτικά μονοπάτια που καθορίζουν διάφορες αντικαρκινικές δραστηριότητες.

Άμεση αντικαρκινική δραστηριότητα της σωματοστατίνης είναι η αναστολή της αυτόκρινης ή και παράκρινης παραγωγής παραγόντων ανάπτυξης, αναστολή μιτογόνων σημάτων, αναστολή της κυτταρική διήθησης και επαγωγή της απόπτωσης.

Οι 5 υποδοχείς προάγουν την αναστολή της κυτταρικής ανάπτυξης μέσω διαφόρων μεταγραφικών μονοπατιών όπως η ενεργοποίηση των τυροσινικών κινασών (JAK, c src), των τυροσινικών φωσφατασών (SHP1, SHP2, PTPη), η ενεργοποίηση της εξαρτώμενης από την συνθετάση του μονοξειδίου του αζώτου πρωτεϊνική κινάση, το σηματοδοτικό μονοπάτι Ras/ERK και η αναστολή του μονοπατιού της PI3 κινάσης/AKT η οποία με την σειρά της οδηγεί σε επαγωγή του εξαρτώμενου από την κυκλίνη αναστολέα της κινάσης p27 kip1 ή p21cip1 που οδηγεί τελικά σε αναστολή του κυτταρικού κύκλου. Πάντως, τα μονοπάτια αυτά ρυθμίζονται διαφορετικά ανάλογα με τον υποτύπο SST και το κυτταρικό περιβάλλον. Μερικά από αυτά τα μονοπάτια έχουν αναγνωριστεί. Ο PTPη αποτελεί ένα σημαντικό ενδοκυτταρικό ενεργοποιητή των κυτταροστατικών δράσεων της σωματοστατίνης στα θυρεοειδικά κύτταρα και στα κύτταρα του ανθρώπινου γλοιώματος του οποίου η έκφραση καταστέλλεται στα κακοήγη θυρεοειδικά κύτταρα ανθρώπου και διαδραματίζει ένα σημαντικό ρόλο στην αναστολή του κυτταρικού κύκλου δια μέσου της SST1 (Florio, Scorziello et al. 1997). Ενεργοποίηση της PTPη αποτελεί το

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

τελικό αποτέλεσμα μιας αλληλουχίας αλληλεπιδράσεων μεταξύ τυροσινικής φωσφατάσης SHP 2 και PTPη και τυροσινικής κινάσης JAK2 και c src (Arena, Pattarozzi et al. 2007). Η ενεργοποίηση της SHP 1 αποτελεί ένα σημαντικό βήμα της αντιπολλαπλασιαστικής δράσης των SST2 (Lopez, Esteve et al. 1997). Η αποφωσφορολιωμένη SST2 αλληλεπιδρά και ενεργοποιεί τους SHP 2 και c src με επακόλουθη ενεργοποίηση της SHP1 (Ferjoux, Lopez et al. 2003). Η ενεργοποιημένη SHP 1 αποφωσφοριλύώνει τους υποδοχείς των παραγόντων ανάπτυξης οδηγώντας έτσι σε αναστολή της σήμανσης των παραγόντων ανάπτυξης (Lopez, Esteve et al. 1997). Επίσης, ο SHP 1 αποφωσφορυλώνει το nNOS οδηγώντας σε απενεργοποίησή του και επακόλουθη αύξηση του σχηματισμού της cGMP, επαγωγή της p27kip1 και αναστολή του κυτταρικού κύκλου (Lopez, Ferjoux et al. 2001). Αντιστρόφως, ο SST5 αναστέλλει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό δια της c src ενεργοποίησης και ακολούθως της nNOS τυροσινικής φωσφορυλύωσης και ενεργοποίησης που οδηγούν σε μείωση της παραγωγής cGMP και αναστολή της MAP κινάσης (Cordelier, Esteve et al. 1997).

Η σωματοστατίνη έχει ισχυρή αντιμεταναστατευτική και αντιδιηθητική δράση σε διάφορα καρκινικά κύτταρα όπως ο καρκίνος παγκρέατος, το νευροβλάστωμα και τα κύτταρα του γλοιώματος (Benali, Cordelier et al. 2000). Πάντως, οι μοριακοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στις δράσεις αυτές είναι επίσης κυτταροειδικοί και εξαρτώνται από την έκφραση των SST και από τα σηματοδοτικά μονοπάτια που ενεργοποιούνται στα κύτταρα στόχους. Η αντιμεταναστατευτική και αντι διηθητική δράση της σωματοστατίνης εξαρτάται από την αναστολή της επαγόμενης από τον παράγοντα ανάπτυξης προερχόμενο από τα αιμοπετάλια ενεργοποίηση της Rac, ένα μέλος της οικογένειας Rho (Pola, Cattaneo et al. 2003). Σε CCL39 ινωδοβλάστες η σωματοστατίνη αναστέλλει την δραστηριότητα της Rho πρωτεΐνης την ένωση ινών ακτίνης και την

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

κυτταρική μετανάστευση. Επιπλέον, η σωματοστατίνη αναστέλει την δραστηριότητα της NHE1 που ανήκει στο σηματοδοτικό μονοπάτι της Rho.

Η σωματοστατίνη και τα ανάλογα αυτής προάγουν την απόπτωση σε φυσιολογικά και καρκινικά κύτταρα μέσω της ρύθμισης δυο σηματοδοτικών μονοπατιών, εξωκυτταρικών και ενδοκυτταρικών. Η επαγόμενη από την σωματοστατίνη απόπτωση είναι αποτέλεσμα της ενεργοποίησης των SSTR3 και SSTR2. Όταν ο SSTR3 μεταφέρεται σε ελεύθερες από SSTR κυτταρικές γραμμές, η προσθήκη οκτρεοτίδης προκαλεί ενεργοποίηση της ογκοκατασταλτικής πρωτεΐνης p53 (Sharma and Srikant 1998). Ο SSTR2 προάγει την απόπτωση με έναν τρόπο ανεξάρτητο της p53 που σχετίζεται με τον SHP1 (Teijeiro, Rios et al. 2002). Ο SSTR2 προάγει την απόπτωση των καρκινικών κυττάρων μέσω ενός μηχανισμού που περιλαμβάνει ενεργοποίηση των TNFα και των υποδοχέων DR4 και TNFRI και μέσω της καταστολής της έκφρασης της αντιαποπτωτικής μιτοχονδριακής πρωτεΐνης Bcl 2 (Guillermet, Saint-Laurent et al. 2003). Η σωματοστατίνη ελέγχει την ανάπτυξη των ομοίων με ινωδοβλαστες (fibroblast like) κυττάρων τόσο σε φυσιολογικές όσο και σε παθολογικές καταστάσεις. Αποτελεί ενδιαφέρον ότι η παθογένεση φλεγμονωδών καταστάσεων που σχετίζονται με διαταραχές του ανοσοποιητικού όπως ρευματοειδής αρθρίτιδα ή νόσο του Graves χαρακτηρίζονται από υπερβολικό πολλαπλασιασμό κυττάρων που μοιάζουν με ινωδοβλάστες (fibroblastic like cell proliferation). Η παρουσία SSTR2 στην οφθαλμοπάθεια του Graves εξηγεί τουλάχιστον μέχρι ενός σημείου την αντιπολλαπλασιαστική και αποπτωτική δράση της σωματοστατίνης στα κύτταρα αυτά και τελικός το κλινικό όφελος των αναλόγων της σωματοστατίνης στις καταστάσεις αυτές (Pasquali, Vassallo et al. 2000).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην μελέτη μας, η απόδειξη σχεδόν καθολικής έκφρασης των SSTR5 καθώς και η έκφραση σε άλλοτε άλλο βαθμό διαφόρων SSSTR δημιουργεί τις προϋποθέσεις για την μελέτη των κλινικής σημασίας της παρατήρησης αυτής. Άλλωστε ο ρόλος των ανάλογων της σωματοστατίνης έχει διερευνηθεί σε μεγάλο βαθμό σε διάφορους καρκίνους. Μέχρι σήμερα, πάντως στην βιβλιογραφία δεν υπάρχουν αναφορές σχετικά με τον ρόλο της χορήγησης αναλόγων της σωματοστατίνης σε ασθενείς με καρκίνο της ουροδόχου κύστης αν και υπάρχουν εκτενής αναφορές για τον ρόλο των ανάλογων της σωματοστατίνης σε άλλες κακοήθειες.

Όπως έχουμε αναφέρει προηγουμένως, λόγω ενζυματικής αποδόμησης η σωματοστατίνη έχει πολύ μικρό χρόνο ημίσειας ζωής. Για τον λόγο αυτό έχουν αναπτυχθεί ανάλογα της σωματοστατίνης που είναι μακράς διάρκειας δράσης και είναι βιολογικώς πιο σταθερά. Κατά την ανάπτυξη αυτών των σταθερών αναλόγων η L αμινοξύ φόρμα στην θέση 8 έχει αντικατασταθεί από το D ισομερές και ένα D αμινοξύ εισέρχεται στην N τελική θέση. Το αποτέλεσμα αυτών των μεταβολών είναι η αρχική μορφή να γίνεται πιο σταθερή έναντι στην ενζυματική αποδόμηση. Η δισουλφωρική (disulfide) γέφυρα στις μακράς διάρκειας μορφές έχει προστατευτική δράση έναντι των ενδοπεπτιδασών (Scarpignato and Pelosini 2001).

Η μεγάλης διάρκειας δράσης επαναλαμβανόμενη οκτρεοτίδη (octreotide long acting repeatable) είναι ένα μακράς διάρκειας δράσης ανάλογο της σωματοστατίνης, που σχηματίζεται από την ενσωμάτωση της οκτρεοτίδης σε μικροσφαιρίδια από βιοαποδομίσιμο (biodegradable) πολυμερές. Χρησιμοποιείται σε μηνιαίες εγχύσεις. Μετά από μία ενδομυϊκή έγχυση, επιτυγχάνεται μια αρχική μέγιστη συγκέντρωση η οποία ακολουθείται από μείωση στην συγκέντρωση του φαρμάκου μεταξύ της 2^{ης} και της 7^{ης} ημέρας. Ακολουθεί μετά μια σταδιακή αύξηση και ένα plateau μεταξύ της 14 και 42^{ης}

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

ημέρας (Scarpignato and Pelosini 2001). Έτσι εγχύσεις ανά 4 εβδομάδες προσφέρουν μια συνεχή και σταθερή συγκέντρωση του φαρμάκου. Η τοξικότητα των μικροσφαιριδίων είναι χαμηλή και καλώς ανεκτή εξαιτίας της βιοαποδόμησης στις 10 με 12 εβδομάδες. Στην κλινική πράξη υπάρχουν 3 σκευάσματα με διαφορετικές συγκεντρώσεις : 10 mg, 20 mg και 30 mg. Οι πιο συχνές παρενέργειες σχετίζονται με το γαστρεντερικό σύστημα, τον μεταβολισμό της γλυκόζης και την χολολιθίαση.

Το άλλο ανάλογο της σωματοστατίνης με βραδεία αποδέσμευση είναι η λανρεοτίδη. Σε υγιείς εθελοντές και ακρομεγαλικούς ασθενείς η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα επιτυγχάνεται την δεύτερη ώρα μετά την έγχυση. Οι συγκεντρώσεις συνεχίζουν να μειώνονται αργά μέχρι την 7^η ημέρα και διατηρούνται για 2 εβδομάδες. Ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι 4,52-/+ 0,5 ημέρες (Rubin, Ajani et al. 1999). Η μορφή που περιέχει 30 mg φαρμάκου χρησιμοποιείται σε διαστήματα 2 εβδομάδων. Οι παρενέργειες είναι παρόμοιες με αυτή της οκτρεοτίδης.

Τα ανάλογα της σωματοστατίνης έχουν χρησιμοποιηθεί σε διάφορες περιπτώσεις καρκίνων με άλλοτε άλλα κλινικά αποτελέσματα. Έκφραση των SSTR έχει αποδειχθεί σε περίπου 60% των δειγμάτων καρκίνου του μαστού. Η κατανομή των υποδοχέων αυτών πάντως δεν είναι ομοιογενής. Αυξημένη έκφραση των SSTR είναι πιο συχνή σε ασθενείς θετικούς στους υποδοχείς σε οιστρογόνα και προγεστερόνη και χαμηλής έκφρασης στον υποδοχέα του επιδερμικού παράγοντα ανάπτυξης (Pollak 1997). Η αντιπολλαπλασιαστική δράση της σωματοστατίνης στον καρκίνο του μαστού πιστεύεται ότι πραγματοποιείται διαμέσου των SSTR2 και SSTR5 (Boccardo and Amoroso 2001). Σε μελέτη των Vennin και συν. μόνο 3 από τις 16 μεταεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που αντιμετωπίστηκαν με οκτρεοτίδη

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

παρουσίασαν σταθερή νόσο χωρίς αντικειμενική ανταπόκριση (Vennin, Peyrat et al. 1989). Σε μια άλλη μελέτη, δέκα μεταεμμηνοπαυσιακές γυναίκες αντιμετωπίστηκαν με ένα συνδυασμό βρομοκρπτινής και οκτρεοτίδης και σταθερή νόσο παρουσιάστηκε μόνο σε μια ασθενή (O'Byrne, Dobbs et al. 1999). Σε άλλη μελέτη των Stolfi και συν μερική ανταπόκριση παρουσιάστηκε σε 3 από τους 10 ασθενείς με οκτρεοτίδη (O'Byrne, Dobbs et al. 1999). Οι Anderson και συν. χρησιμοποίησαν ένα συνδυασμό βρωμοκρπτινής και οκτρεοτίδης σε έξι ασθενείς και σταθερή νόσο παρουσιάστηκε σε 4 ασθενείς (Anderson, Ferguson et al. 1993). Σε μια άλλη μελέτη, 135 μεταεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με μεταστατικό καρκίνο του μαστού τυχαιοποιήθηκαν σε ταμοξιφένη μόνη της ή σε συνδυασμό με οκτρεοτίδη. Αντικειμενική ανταπόκριση παρουσίασαν το 49% και το 43% αντίστοιχα (Ingle, Suman et al. 1999). Οι Bajetta και συν τυχαιοποίησαν ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο χωρίς προηγηθείσα θεραπεία σε ταμοξιφένη σε συνδυασμό είτε με placebo είτε με οκτρεοτίδη και παρατήρησαν ότι δεν υπήρχαν διαφορές μεταξύ των ομάδων στην ανταπόκριση και στο μέσο χρόνο εξέλιξης (Bajetta, Procopio et al. 2002). Τα αποτελέσματα αυτά αποδεικνύουν ότι τα ανάλογα της σωματοστατίνης έχουν περιορισμένη δράση στην αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού.

Αν και έχει αναφερθεί υψηλή έκφραση SSTR τόσο σε μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα όσο και σε μη μικροκυτταρικό τύπο τα αποτελέσματα από την χρήση αναλόγων της σωματοστατίνης παρουσιάζουν μεγάλες μεταβολές στις διάφορες μελέτες. Μελέτες σε μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα έχουν δείξει μεγάλη έκφραση των SSTR, κυρίως SSTR2 (Macaulay, Smith et al. 1991). Η έκφραση αυτών των υποδοχέων δεν είχε παρουσιαστεί στις πρώτες κλινικές δοκιμές των μη μικροκυτταρικών και έτσι υπήρχε η αντίληψη ότι τα ανάλογα της σωματοστατίνης συνδέονταν με υποδοχείς του κυτταρικού μικροπεριβάλλοντος. Υψηλές εκφράσεις SSTR έχουν επίσης παρατηρηθεί σε

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

καλά διαφοροποιημένους νευροενδοκρινείς καρκίνους του πνεύμονα σε σχέση με μικροκυτταρικούς και μη μικροκυτταρικούς (Anthony, Johnson et al. 1993). Υπάρχει περιορισμένος αριθμός μελετών με μικρό αριθμό ασθενών με ασθενείς με μικροκυτταρικό καρκίνο. Σε μελέτη που περιλάμβανε 20 ασθενείς, τα επίπεδα του αυξητικού παράγοντα που μοιάζει με την ινσουλίνη 1 μειώθηκαν σημαντικά με την χορήγηση οκτρεοτίδης αλλά το μέγεθος του καρκίνου δεν άλλαξε (Macaulay, Smith et al. 1991). Πάντως, τα ανάλογα της σωματοστατίνης έχουν χρησιμοποιηθεί με επιτυχία στην αντιμετώπιση παρανεοπλασματικών συνδρόμων σε ασθενείς με μικροκυτταρικό καρκίνο πέραν του ελέγχου των κλινικών συμπτωμάτων από την έκτοπη παραγωγή ορμονών σε βρογχικά καρκινοειδή (van Hoek, Hofland et al. 2009). Γενικότερα θεωρείται ότι τα ανάλογα της σωματοστατίνης δεν προκαλούν μια σαφή μείωση του καρκινικού φορτίου αλλά ενδεχομένως μπορεί να αυξήσουν την χημειοθεραπευτική δραστηριότητα εξαιτίας της αντιπολλαπλασιαστικής δράσης ειδικότερα σε ασθενείς με περιορισμένου σταδίου μικροκυτταρικού καρκίνου.

Ο συνδυασμός χημειοθεραπείας με ανάλογα της σωματοστατίνης έχει διερευνηθεί σε πολλές κλινικές μελέτες στον καρκίνο του προστάτη, μιας που η έκφραση της σωματοστατίνης έχει αποδειχθεί στον καρκίνο του προστάτη τόσο σε *in vivo* όσο και σε *in vitro* μελέτες. Σε μια μελέτη που περιλάμβανε 16 ορμονοανθεκτικούς ασθενείς με καρκίνο του προστάτη, παρατηρήθηκε μερική ανταπόκριση σε 2 στους οποίους χορηγήθηκε λανρεοτίδη (Parmar, Charlton et al. 1992). Σε μια άλλη μελέτη παρατηρήθηκε εξέλιξη της νόσου σε ένα ασθενή στον οποίο χορηγήθηκε οκτρεοτίδη. Πάντως στην συνέχεια παρατηρήθηκε ανταπόκριση με περαιτέρω θεραπεία γεγονός το οποίο έθεσε την υποψία ότι η οκτρεοτίδη ευαισθητοποιεί τα καρκινικά κύτταρα σε περαιτέρω χημειοθεραπείες (Logothetis, Hossan et al. 1994). Σε μια άλλη μελέτη που περιλάμβανε 18 ασθενείς με στάδιο D2 καρκίνο του προστάτη, 14

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

ασθενείς αντιμετωπίστηκαν με συνδυασμό ανδρογονοαποκλεισμού και οκτρεοτίδης. Η συνολική απάντηση ήταν της τάξεως του 33%. Το διάμεσο διάστημα ελεύθερο επιβίωσης στους ασθενείς με συνδυασμό ανδρογόνουαποκλεισμού και οκτρεοτίδη και μόνο ανδρογόνουαποκλεισμού ήταν 12 μήνες και 17 μήνες αντίστοιχα. Η μέση συνολική επιβίωση ήταν παρόμοια στις δυο ομάδες (18.5 έναντι 18 μήνες) (Koutsilieris, Mitsiades et al. 2001). Οι Κουτσιλιέρης και συν ανέφεραν βελτίωση στην φυσική κατάσταση και μείωση στο ειδικό προστατικό αντιγόνο (PSA) σε 4 ασθενείς με ευνουχοάντοχο καρκίνο του προστάτη χρησιμοποιώντας τον συνδυασμό τριπτορελίνη, λανρεοτίδη και δεξαμεθαζόνη για 2 μήνες (Koutsilieris, Mitsiades et al. 2001). Μετά από 6 μήνες συνδυαστικής θεραπείας (τριπτορελίνη, λανρεοτίδη και δεξαμεθαζόνη) το PSA παρουσίασε μείωση σε 10 από τους 11 ασθενείς. Επιπλέον παρατηρήθηκε ταυτόχρονη μείωση του πόνου λόγω οστικών μεταστάσεων (μέση διάρκειας 13 μηνών) και βελτίωση της φυσικής κατάστασης. Το διάμεσο διάστημα ελεύθερο νόσου ήταν 7 μήνες και η διάμεση συνολική επιβίωση ήταν 18 μήνες. Σε άλλη μελέτη οι Δημόπουλος και συν αντιμετώπισαν 40 ασθενείς με ορμονοάντοχο καρκίνο του προστάτη είτε με εστραμουστίνη και ετοποσίδη είτε με λανρεοτίδη και δεξαμεθαζόνη πέραν του χημικού ή χειρουργικού ευνουχισμού. Παρατηρήθηκε μείωση του PSA και μερική κλινική ανταπόκριση (βελτίωση της φυσικής κατάστασης και μείωση του άλγους) αλλά οι διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων δεν ήταν στατιστικά σημαντικές. Η συνολική επιβίωση ήταν επίσης παρόμοια (18.8 μήνες έναντι 18 μήνες στην εστραμουστίνη με ετοποσίδη και λανρεοτίδη με δεξαμεθαζόνη αντίστοιχα) (Dimopoulos, Kiamouris et al. 2004). Μια άλλη μελέτη περιέλαβε 38 ασθενείς με σταδίου D3 ευνουχοάντοχο μεταστατικό καρκίνο με οστικές μεταστάσεις την στιγμή της διάγνωσης. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε 2 ομάδες. Στην πρώτη ομάδα χρησιμοποιήθηκε ζολενδρονικό οξύ σε συνδυασμό με οκτρεοτίδη και δεξαμεθαζόνη ενώ στην δεύτερη ομάδα μόνο ζολενδρονικό οξύ. Οι ασθενείς ελέχθησαν για μείωση των συμπτωμάτων. Η

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

μελέτη διεκόπη πρόωρα λόγω των διαφορών στο διάστημα ελεύθερο νόσου και στα συνολικά ποσοστά επιβίωσης. Το διάστημα ελεύθερο νόσου ήταν 7 μήνες και 1 μήνα και η διάμεση επιβίωση ήταν 12 μήνες και 9 μήνες αντίστοιχα (Mitsiades, Bogdanos et al. 2006). Σε μια άλλη μελέτη με συνδυασμό λανρεοτρίδη και μεθυναιθυλοιστραδιόλη σε 10 ασθενείς με στάδιο D3 ορμονοάντοχο μεταστατικό καρκίνο, το PSA μειώθηκε περισσότερο από 50% σε 9 ασθενείς και η μείωση του μεταστατικού οστικού άλγους παρατηρήθηκε σε όλους τους ασθενείς (Mitsogiannis, Skolarikos et al. 2009). Μια άλλη ομάδα ερευνητών μελέτησε την επίδραση των ανάλογων της σωματοστατίνης RC 160 απρεοτρίδης την στιγμή της υποτροπής σε 13 ασθενείς με στάδιο D3 ανδρογονοανεξάρτητο μεταστατικό καρκίνο του προστάτη. Οχτώ ασθενείς αντιμετωπίστηκαν με LHRH αγωνιστές. Πέντε ασθενείς είχαν αρχικώς αντιμετωπισθεί με χειρουργική ορχεκτομή και μετά με κετοκοναζόλη την στιγμή της πρώτης υποτροπής. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν βαπρεοτρίδη σε συνδυασμό με τον LHRH ή κετοκοναζόλη την στιγμή της υποτροπής. Σε 6 εκ των ασθενών παρατηρήθηκε σημαντική μείωση των επιπέδων του PSA. Στους ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στην θεραπεία παρατηρήθηκε επίσης μείωση του οστικού άλγους και βελτίωση της φυσικής κατάστασης (Gonzalez-Barcena, Schally et al. 2003).

Ως μονοθεραπεία στον καρκίνο του προστάτη, τα ανάλογα της σωματοστατίνης έχουν περιορισμένη επίδραση, αλλά έχουν παρατηρηθεί ευνοϊκά αποτελέσματα όταν χορηγούνται σε συνδυασμό με άλλες γνωστές θεραπείες. Οποσδήποτε η επιβεβαίωση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας με ανάλογα της σωματοστατίνης απαιτεί περαιτέρω έρευνα.

Η ορμονοθεραπεία έχει δοκιμασθεί και σε ανθεκτικούς σε χημειοθεραπεία γαστρεντερικούς καρκίνους, επειδή μερικοί από αυτούς τους καρκίνους μπορεί να είναι εξαρτώμενοι από ορμόνες. Είναι γνωστό ότι η έκκριση ορμονών και

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

παραγόντων ανάπτυξης αναστέλλεται από την σωματοστατίνη (Klijn, Hoff et al. 1990, Cascinu, Catalano et al. 2001). Ανάλογα σωματοστατίνης έχουν δοκιμασθεί στην αναστολή των εκκριτικών λειτουργιών των καρκινικών κυττάρων. Μέχρι σήμερα έχουν πραγματοποιηθεί λίγες κλινικές μελέτες με δυστυχώς όχι ευνοϊκά αποτελέσματα (Klijn, Hoff et al. 1990). Γενικότερα, οι μελέτες δεν έχουν δείξει αντικειμενική ανταπόκριση και μείωση του όγκου ή πλεονεκτήματα στην επιβίωση (Fazeny, Baur et al. 1997). Η μικρή εμπειρία σχετικά με την δόση και γενικότερα με τον τρόπο χορήγησης της σωματοστατίνης μπορεί να αποτελεί και τον λόγο για τα πτωχά αποτελέσματα.

Σε μελέτη των Klijn και συν, μια ετερογενής ομάδα από 34 ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του γαστρεντερικού συστήματος (14 με καρκίνο παγκρέατος, 16 με καρκίνο του παχέως εντέρου, 4 με γαστρικό καρκίνο) αντιμετωπίστηκε με ανάλογα της σωματοστατίνης. Σταθερή νόσο παρατηρήθηκε σε 8 ασθενείς ενώ εξέλιξη της νόσου παρατηρήθηκε στους υπόλοιπους 21. Μείωση του πόνου παρατηρήθηκε στους περισσότερους ασθενείς (Klijn, Hoff et al. 1990).

Οι μέχρι σήμερα μελέτες απέτυχαν να δείξουν οποιαδήποτε αντικειμενική ανταπόκριση στον καρκίνο του παγκρέατος. Οι Friess και συν αντιμετώπισαν 22 περιπτώσεις ασθενών με προχωρημένο καρκίνο παγκρέατος χωρίς κανένα αποτέλεσμα. Οι ασθενείς δεν είχαν καμία μεταβολή στο μέγεθος του όγκου για 8 εβδομάδες. Η διάμεση επιβίωση για όλους τους ασθενείς ήταν 20 εβδομάδες (Burch, Block et al. 2000). Σε μια φάσης II κλινική μελέτη, υψηλές δόσεις οκτρεοτίδη χορηγήθηκαν σε ασθενείς με ανεγχείρητο παγκρεατικό καρκίνο. Σταθερή νόσο παρατηρήθηκε σε 9 από τους 47 ασθενείς. Σε κανένα ασθενή δεν παρατηρήθηκε μερική ή πλήρη ανταπόκριση. Η διάμεση συνολική επιβίωση ήταν 21,4 εβδομάδες ενώ το διάμεσο διάστημα ελεύθερο εξέλιξης ήταν 9 εβδομάδες (Sulkowski, Buchler et al. 1999).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σε μια μελέτη με ασθενείς με προχωρημένο γαστρεντερικό καρκίνο (παγκρέας, στομάχι και παχέως εντέρου) οι ασθενείς που παρουσίασαν εξέλιξη της νόσου μετά από πρώτης γραμμής χημειοθεραπεία τυχαιοποιήθηκαν σε 2 ομάδες. Στην πρώτη ομάδα οι ασθενείς αντιμετωπίστηκαν με σωματοστατίνη ενώ στην δεύτερη ομάδα δέχτηκαν μόνο υποστηρικτική αγωγή. Δεν παρατηρήθηκε αντικειμενική ανταπόκριση σε κανένα ασθενή ενώ η διάμεση επιβίωση ήταν 20 εβδομάδες και 11 εβδομάδες στην πρώτη και δεύτερη ομάδα αντίστοιχα (Cascinu, Del Ferro et al. 1995). Σε άλλη μελέτη εξετάσθηκε η επίδραση της χορήγηση μακράς διάρκειας ανάλογο της σωματοστατίνης στα επίπεδα των καρκινικών δεικτών σε ασθενείς με πρωτοπαθές αδενοκαρκίνωμα ορθού. Παρατηρήθηκε αύξηση του καρκινοεμβρυικού αντιγόνου σε 4 ασθενείς μετά το χειρουργείο και σε 2 εξ αυτών τα επίπεδα μειώθηκαν μετά την χορήγηση αναλόγων της σωματοστατίνης αποτελέσματα που υποδεικνύουν ότι ίσως η θεραπεία με ανάλογα της σωματοστατίνης έχουν κάποια επίδραση στην κινητική των καρκίνων (Iftikhar, Watson et al. 1991).

Περίπου το 40% των ηπατοκυτταρικών καρκίνων εκφράζει SSTRs. Αντικαρκινική δράση της σωματοστατίνης παρατηρήθηκε σε ηπατικούς καρκίνους ζωικών μοντέλων και σε σποραδικές περιπτώσεις καθώς και σε μικρές κλινικές μελέτες. Σε μία κλινική δοκιμή που περιλάμβανε 58 ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με βραχείας διάρκειας δράση οκτρεοτίδη 250 μg υποδορίως, οι Kouroumalis και συν παρατήρησαν αύξηση της επιβίωσης σε σχέση με την απλή υποστηρικτική αγωγή (διάμεση επιβίωση 14 και 4 μήνες αντίστοιχα, $p = 0.002$) (Kouroumalis 2001). Απο την άλλη, μια τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή μελέτη, η HECTOR δεν έδειξε πλεονέκτημα επιβίωσης σε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με οκτρεοτίδη σε σχέση με το placebo (Becker, Allgaier et al. 2007). Μια συστηματική ανασκόπηση έδειξε ότι η οκτρεοτίδη μπορεί να επιφέρει βελτίωση στην επιβίωση που κυμαίνεται μεταξύ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

6 και 12 μήνες, μεταβολή που ενδεχομένως να οφείλεται στα διαφορετικά χαρακτηριστικά των ασθενών και των SSTR (Ji, Ruan et al. 2011). Τέλος, σε περιορισμένες προκλινικές μελέτες φάνηκε ότι οι SSTR εκφράζονται και σε περιπτώσεις χολαγγειοκαρκινωμάτων στους οποίους χορήγηση αναλόγων της σωματοστατίνης αναστέλλει την κυτταρική ανάπτυξη. Πάντως, δεν υπάρχουν κλινικές μελέτες που να ερευνούν την επίδραση της χορήγησης αναλόγων της σωματοστατίνης στο χολαγγειοκαρκίνωμα.

Υπάρχουν λίγα δεδομένα σχετικά με την χρήση αναλόγων της σωματοστατίνης σε παιδιατρικούς καρκίνους και οι περισσότερες μελέτες δεν αφορούν κακοήθειες. Γενικότερα τα ανάλογα της σωματοστατίνης έχουν χρησιμοποιηθεί στις ακόλουθες καλοήθειες καταστάσεις: γαστρεντερική αιμορραγία, επιπλοκές παγκρεατίτιδας, χυλοθώρακας μετά από χειρουργική καρδιάς, χρόνια διάρροια, γαστρεντερικά συρίγγια (Al-Hussaini and Butzner 2012). Ανάλογα σωματοστατίνης χρησιμοποιήθηκαν σε ενδοκρινείς καρκίνους του γαστρεντερικού σωλήνα όπου και παρατηρήθηκε βιοχημική και συμπτωματική ανταπόκριση (Heikenen, Pohl et al. 2002). Σε μία άλλη περίπτωση ασθενούς με καρκίνο στον θύμο η χορήγηση οκτρεοτίδης επέφερε βιοχημική και μερική κλινική ανταπόκριση που διατηρήθηκε για 8 μήνες (Kertesz, Hauser et al. 2007). Σε 21 ασθενείς με προχωρημένο οστεοσάρκωμα, η χορήγηση σωματοστατίνης επέφερε μόνο μερική βιοχημική ανταπόκριση ενώ δεν υπήρξε καμία θετική κλινική ανταπόκριση (Mansky, Liewehr et al. 2002).

Οι νευροενδοκρινείς όγκοι (NETs) είναι νεοπλάσματα που προέρχονται από τα κύτταρα του ενδοκρινικού και του νευρικού συστήματος. Εντοπίζονται στο έντερο, στο πάγκρεας, στον πνεύμονα, αλλά και σε άλλα μέρη του σώματος. Οι περισσότεροι από αυτούς τους καρκίνους είναι μεταστατικοί και εκφράζουν σε κάποιο βαθμό τους SSTR. Η παρουσία SSTR στους νευροενδοκρινείς

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

καρκίνους είναι μεταβλητή με ποσοστά SSTR στους μικροκυτταρικούς καρκίνους της τάξεως των 40% που φτάνει το 80-90% στα καρκινοειδή (Ricci, Antonuzzo et al. 2000, Waldherr, Pless et al. 2001). Τα καρκινοειδή είναι κακοήθεις νεοπλασμάτα από εντεροχρωμαφिनοειδή κύτταρα που προέρχονται από το εντερικό υποβλεννογόνο, τους βρόγχους και το πάγκρεας. Τα περισσότερα καρκινοειδή γίνονται συμπτωματικά εξαιτίας του καρκινοειδούς συνδρόμου (διάρροια, εξάψεις, βρογχοσύσπασση και πελλάγρας) σε επίπεδα που εξαρτώνται από την αύξηση των καρκινικών παραγόντων στην συστηματική κυκλοφορία. Τα ανάλογα της σωματοστατίνης προκαλούν ύφεση των συμπτωμάτων. Από την άλλη τα ποσοστά μείωσης του καρκίνου είναι ιδιαίτερα χαμηλά και η θεραπεία μόνο με τα ανάλογα σωματοστατίνης δεν είναι επαρκής (Kwekkeboom, Bakker et al. 2003). Τα ποσοστά σταθεροποίησης της νόσου αγγίζουν το 50% (de Herder, van der Lely et al. 1996). Γενικότερα, η συμπτωματική και βιοχημική ανταπόκριση με την χορήγηση οκτρεοτίδης έναντι μακράς δράσης λανρεοτίδης είναι 74,2% και 51,4% έναντι 67.5% και 39% αντίστοιχα (Yalcin 2011).

Σε μία μελέτη φάσης I, σε 14 ασθενείς με καρκινοειδές σύνδρομο χορηγήθηκε οκτρεοτίδη σε αυξανόμενη δόση από 1500 μg/ ημέρα σε 6000 μg/ ημέρα. Η μόνη παρενέργεια της αυξανόμενης δόσης ήταν μια δερματική αντίδραση στο σημείο της έγχυσης. Μερική ακτινολογική ανταπόκριση παρατηρήθηκε σε 4 ασθενείς ενώ σταθερή νόσο παρατηρήθηκε σε 2 ασθενείς και εξέλιξη σε 7 ασθενείς (Anthony, Johnson et al. 1993).

Σε μία άλλη μελέτη που περιλάμβανε 39 ασθενείς, χορηγήθηκε λανρεοτίδη 30 mg για 6 μήνες. Δεκαέξι εξ' αυτών είχαν λάβει προηγουμένως οκτρεοτίδη. Δεν υπήρξε ακτινολογική ανταπόκριση σε κανένα ασθενή αλλά σε μερικούς παρατηρήθηκε βελτίωση των συμπτωμάτων (Ruszniewski, Ducreux et al. 1996). Σε μια άλλη μελέτη που περιλάμβανε 16 ασθενείς με

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

γαστρεντεροπαγκρεατικούς νευροενδοκρινείς καρκίνους εκ των οποίων οι 11 είχαν προηγουμένως λάβει οκτρεοτίδη έγινε χορήγηση οκτρεοτίδης LAR για 10,7 μήνες. Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση στον όγκο στους περισσότερους ασθενείς, σε 14 παρατηρήθηκε σταθερή νόσο ενώ εξέλιξη παρατηρήθηκε σε 2 ασθενείς (Tomassetti, Migliori et al. 2000).

Σε μια άλλη μελέτη που διερεύνησε την αποτελεσματικότητα της LAR οκτρεοτίδης σε ασθενείς με μεταστατικούς νευροενδοκρινείς καρκίνους στους οποίους παρατηρήθηκε εξέλιξη κατά την διάρκεια της χορήγησης λανρεοτίδης, το σπινθηρογράφημα με οκτρεοτίδη ήταν θετικό στους 13 εκ των 15 ασθενών. Η θεραπεία με οκτρεοτίδη LAR είχε ως αποτέλεσμα μερική ανταπόκριση στο 7% των ασθενών, σταθερή νόσο στο 40% και εξέλιξη στο 53%. Σταθερή νόσο συνεχίστηκε για μέση διάρκεια 7,5 μηνών. Η μέση διάρκεια θεραπείας ήταν 7 μήνες. Η συνολική βιοχημική ανταπόκριση ήταν 41% (33% με πλήρη ανταπόκριση και 8% με μερική ανταπόκριση) και η συνολική κλινική ανταπόκριση ήταν 75% (Burch, Block et al. 2000).

Μια άλλη μελέτη συμπεριέλαβε 12 ασθενείς με κακοήθες καρκινοειδές οι οποίοι είχαν προηγουμένως λάβει διάφορες συστηματικές ή/και τοπικές θεραπείες για μεταστατικές βλάβες. Ακτινολογική ανταπόκριση παρατηρήθηκε σε 9 από τους 12 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε οκτρεοτίδη ενώ εξέλιξη παρατηρήθηκε σε 3. Η διάμεση επιβίωση ήταν 37 μήνες όταν αποκλείστηκαν οι ασθενείς με εξέλιξη. Στους ασθενείς με εξέλιξη η διάμεση επιβίωση ήταν 12 μήνες. Σταθεροποίηση του μεγέθους του καρκίνου παρατηρήθηκε στο 75% των ασθενών. Οι βιοχημικοί δείκτες ήταν σταθεροί στο 58% των ασθενών και μειώθηκαν στο 25% (Yalcin 2011).

Η πασιρεοτίδη είναι ένα άλλο ανάλογο της σωματοστατίνης που συνδέεται με τους υποδοχείς SSTR1 και 3 με μεγάλη συγγένεια σύνδεσης (65) και

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

θεωρητικά θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί σε περιπτώσεις ανθεκτικές σε άλλα ανάλογα της σωματοστατίνης. Σε μια μελέτη χορηγήθηκε πασιρεοτίδη σε 44 ασθενείς με μεταστατικό γαστρεντεροπαγκρεατικό νευροενδοκρινείς όγκο. Δεν παρατηρήθηκε βελτίωση των συμπτωμάτων με την οκτρεοτίδη αλλά βελτίωση παρατηρήθηκε στο 27% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε πασιρεοτίδη (Walter, Brix-Benmansour et al. 2012).

Υπάρχουν και μελέτες στους οποίους χορηγήθηκε συνδυαστική θεραπεία που περιλάμβανε μεταξύ άλλων και ανάλογα της σωματοστατίνης. Σε μερικές από αυτές η μονοθεραπεία με οκτρεοτίδη συγκρίθηκε με τον συνδυασμό οκτρεοτίδη και ιντερφερόνη. Αν και δεν υπήρχε διαφορά όσο αφορά την βελτίωση των συμπτωμάτων, η συνδυαστική θεραπεία χαρακτηρίστηκε από μεγαλύτερη μείωση του όγκου σε σχέση με την μονοθεραπεία με οκτρεοτίδη χωρίς όμως να υπάρχει διαφορά στην επιβίωση (Yalcin 2011). Το διάστημα ελεύθερο εξέλιξης ήταν καλύτερο στους ασθενείς που έλαβαν οκτρεοτίδη με bevacizumab σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν οκτρεοτίδη με ιντερφερόνη (96% vs 69%) (Yao, Phan et al. 2008). Ο συνδυασμός εβερόλιμους με οκτρεοτίδη LAR δοκιμάστηκε επίσης σε 60 ασθενείς με προχωρημένου σταδίου χαμηλής προς μέτριας διαφοροποίησης νευροενδοκρινείς όγκους και είχε ως αποτέλεσμα μερική ανταπόκριση στο 22% των ασθενών, σταθερή νόσο σε 70% και εξέλιξη σε 8%. Τα ποσοστά ελεύθερα νόσου στα 1, 2 και 3 χρόνια ήταν 83%, 81% και 78% αντίστοιχα (Duran, Kortmansky et al. 2006).

Όταν τα ανάλογα της σωματοστατίνης συνδέονται με τους SSTR, η εσωτερικοποίηση του συμπλέγματος υποδοχέας/ πεπτιδίου συνδέτης προάγει την κατακράτηση του ακτινοπεπτιδίου στους καρκίνους που εκφράζουν τον υποδοχέα. Στην προσπάθεια σταθεροποίησης του μορίου, το μαρκαρισμένο πεπτιδίο με το ραδιενεργό ισότοπο συνδέεται με ένα χηλικό παράγοντα. Το

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

σύμπλεγμα αυτό έχει μικρό μέγεθος και έτσι επέρχεται η κάθαρση γρήγορα, γεγονός που εφιστά την τεχνική αυτή ανθεκτική από πλευράς συστηματικής τοξικότητας (Kaltsas, Papadogias et al. 2005). Βασισμένοι σε αυτήν την αρχή, αναπτύχθηκε η θεραπεία με υποδοχείς ραδιενεργών ισότοπων. Η θεραπεία των νευροενδοκρινών όγκων με ραδιενεργώς σεσημασμένα ανάλογα της σωματοστατίνης έχει παρατηρηθεί να οδηγεί σε ευνοϊκά αποτελέσματα. Μια μελέτη συμπεριέλαβε 46 ασθενείς με νευροενδοκρινείς καρκίνους εκ των οποίων οι 89% ήταν μεταστατικοί. Από αυτούς 13,3 και 10 είχαν δεχθεί προηγουμένως χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία και μακράς διάρκειας δράση σωματοστατίνη αντίστοιχα. Χορηγήθηκε 90Y DOTATE σε 45 ασθενείς. Μετά από 12 μήνες παρακολούθησης, 47% είχαν σταθερή νόσο, 31% είχαν μερική υποχώρηση και 9% εξέλιξη. Το διάστημα ελεύθερο εξέλιξης ήταν 37 μήνες (Sowa-Staszczak, Pach et al. 2011). Στις περισσότερες μελέτες με 90Y DOTATE παρατηρείται παρόμοια ανταπόκριση με αντικειμενική ανταπόκριση στον όγκο της τάξης του 10 με 30% .

Σε άλλη μελέτη η συνολική ανταπόκριση ήταν 24% σε 41 ασθενείς με νευροενδοκρινείς όγκους που αντιμετωπίστηκαν με σεσημασμένη με 90Y DOTATATE ανάλογο της σωματοστατίνης (Waldherr, Pless et al. 2001). Το ποσοστό αυτό ήταν 36% για τους ενδοκρινείς παγκρεατικούς καρκίνους. Τα ποσοστά πλήρους ανταπόκρισης και μερικής ανταπόκρισης ήταν 2% και 22% αντίστοιχα. Σταθερή νόσο και εξέλιξη παρατηρήθηκε στο 49% και 15% αντίστοιχα. Οι Imhof και συν. χορήγησαν το ίδιο φάρμακο σε 1109 ασθενείς με 25 διαφορετικούς τύπους νευροενδοκρινείς καρκίνους. Η μορφολογική ανταπόκριση ήταν 34.1%. Σταθερή νόσο και πλήρη ανταπόκριση παρατηρήθηκε στο 5.2% και στο 0.6% των ασθενών αντίστοιχα. Η διάμεση επιβίωση ήταν 94.6 μήνες από την στιγμή της διάγνωσης (Imhof, Brunner et al. 2011).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Παρατηρούμε λοιπόν ότι τα ανάλογα της σωματοστατίνης παραμένουν κύρια συμπτωματική θεραπεία για τους νευροενδοκρινείς καρκίνους. Γενικότερα όμως οι δράσεις τους περιορίζονται σε έλεγχο των συμπτωμάτων και σταθεροποίηση της νόσου. Μείωση του όγκου συμβαίνει σπάνια με τα σύγχρονα ανάλογα της σωματοστατίνης. Πάντως οι περισσότερες μελέτες που εκτίμησαν την επίδραση των ανάλογων της σωματοστατίνης στον μαστικό καρκίνο περιλάμβαναν μικρό αριθμό ασθενών με προχωρημένη ή μεταστατική νόσο και έδειξαν ότι τα ανάλογα της σωματοστατίνης μόνα τους ή με συνδυασμό με άλλα φάρμακα έχουν περιορισμένη αντικαρκινική δράση. Τα ανάλογα της σωματοστατίνης ενώ δεν φαίνεται να προκαλούν μείωση του καρκινικού φορτίου στον μικροκυτταρικό καρκίνο των πνευμόνων, θα μπορούσαν να ελέγξουν τα συμπτώματα από την έκτοπη έκκριση ορμονών (πχ αυξητικοί παράγοντες). Η λανρεοτίδη δεν έχει αποτέλεσμα στον προχωρημένου σταδίου μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα. Στον καρκίνο του προστάτη τα ανάλογα της σωματοστατίνης έχουν περιορισμένη αντικαρκινική δράση όταν χρησιμοποιούνται ως μονοθεραπεία ενώ τα αποτελέσματα είναι καλύτερα όταν συνχορηγούνται με άλλα ειδικά αντικαρκινικά φάρμακα του καρκίνου του προστάτη. Σε γαστρεντερικούς καρκίνους οι μελέτες δεν έδειξαν αντικειμενική ανταπόκριση στον καρκίνο και αύξηση της επιβίωσης με τα ανάλογα της σωματοστατίνης με εξαίρεση ίσως τον ηπατικό καρκίνο.

Από τις μελέτες μέχρι σήμερα λοιπόν φαίνεται ότι οι SSTR από μόνοι τους θα είναι δύσκολο να σταματήσουν τον κυτταρικό κύκλο και να επάγουν την απόπτωση σε κακοήγη καρκίνους όπως αυτούς των πνευμόνων ή του μαστού. Περαιτέρω μελέτη στις διεργασίες αυτές μπορεί να οδηγήσει στην αναγνώριση δυνητικών ενδοκυτταρικών δραστηριοτήτων όπως φωσφορυλίωση οι οποίες θα μπορούν να διακοπούν από εκλεκτικούς/ ειδικά ανάλογα των SSTR. Αυτό που ίσως είναι περισσότερο πιθανό και να έχει

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

ιδιαίτερη σημασία στον καρκίνο της ουροδόχου κύστης είναι ότι τα ανάλογα των σωματοστατινών θα έχουν ένα συνεπικουρικό ρόλο σε συνδυασμό με άλλες θεραπείες όπως ακτινοθεραπεία, ανοσοθεραπεία, χημειοθεραπεία κτλ. Έτσι λοιπόν τα ανάλογα της σωματοστατίνης θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν σε ιδιαίτερες περιπτώσεις ασθενών με καρκίνο της ουροδόχου κύστης όπως για παράδειγμα σε περιπτώσεις ασθενών με *in situ*, σε ασθενείς με πολλαπλές υποτροπές, σε περιπτώσεις ασθενών που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία, ως επικουρική ή νέο-επικουρική σε ασθενείς που έχουν προγραμματιστεί για χειρουργική επέμβαση και στα πλαίσια μεταστατικής νόσου σε συνδυασμό με τις μέχρι σήμερα θεραπείες με σκοπό την βελτίωση των αποτελεσμάτων. Για παράδειγμα πειραματικές μελέτες έχουν υποδείξει ότι υπάρχει συνδυαστική δράση με τον συνδυασμό οκτρεοτίδης με αντιμιτωτικά φάρμακα όπως βινκριστίνη, μεθοτρεξάτη, φλουοροουρακίλη και σουραμίνη (Schally, Szepeshazi et al. 2004). Σήμερα, ο συνδυασμός χημειοθεραπείας με ανάλογα σωματοστατίνης έχει χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με γαστρεντερικούς νευροενδοκρινείς καρκίνους.

Μια άλλη εφαρμογή των ανάλογων της σωματοστατίνης στον καρκίνο της ουροδόχου κύστης θα μπορούσε να είναι η χρήση τους ως μεταφορείς κυτοτοξικών ουσιών στα καρκινικά κύτταρα. Οι Schally και συν έχουν συνθέσει ένα συνδυασμό ανάλογο σωματοστατίνης με παράγωγο της δοξορουβικίνης το οποίο αποδείχθηκε πολύ αποτελεσματικό σε πειραματικά μοντέλα (Schally, Szepeshazi et al. 2004). Η εφαρμογή του κατέστειλλε την ανάπτυξη των Hs746T και NCI-N87 που είναι κυτταρικές σειρές γαστρικού καρκίνου πλούσιες σε SST2 και SST5 (Szepeshazi, Schally et al. 2003).

Επιπλέον, τα αποτελέσματα της μελέτης μας σχετικά με την έκφραση ανάλογων σωματοστατίνης στον καρκίνο της ουροδόχου κύστης δημιουργεί προϋποθέσεις για μια άλλη εφαρμογή των ουσιών αυτών στην απεικόνιση των

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

καρκίνων. Έχει αποδειχθεί ότι ραδιενεργώς σσημασμένα ανάλογα της σωματοστατίνης είναι χρήσιμα διαγνωστικά εργαλεία (σπινθηρογράφημα υποδοχέων σωματοστατίνης) στην ανίχνευση και εντόπιση μικρών καρκίνων που εκφράζουν SST. Σε μια τέτοια διαδικασία σπινθηρογραφήματος, χορηγήθηκε ^{111}In - diethylenetriamine pentaacetic acid (DPTA)-octreotide σε ασθενείς στους οποίους υπήρχε υποψία sst2/ θετικών καρκίνων. Με την χρήση της γ κάμερας ανδείχθηκαν εντοπίσεις πρωτοπαθών καρκίνων σε προηγουμένως άγνωστες μεταστάσεις στο 90% των ασθενών με νευροενδοκρινείς καρκίνους (Kwekkeboom, Krenning et al. 2000). Φαίνεται μάλιστα να υπάρχει συσχέτιση μεταξύ in vitro ανίχνευσης SST2 με την αυτοραδιογραφία, την in vivo απεικόνιση και την ανασταλτική δράση της σσημασμένης με ραδιονουκλιδία οκτρεοτίδης in vivo και την ανασταλτική δράση της οκτρεοτίδης στην έκκριση ορμονών από τους καρκίνους αυτούς τόσο in vivo όσο και in vitro (Lamberts, Hofland et al. 2001). Δηλαδή, η παρατήρηση αυτή σημαίνει ότι ένα θετικό σπινθηρογράφημα ενδεχομένως προδιαθέτει για μια κατασταλτική δράση της οκτρεοτίδης. Στο πεδίο των νευροενδοκρινικών καρκίνων, με την εφαρμογή του σπινθηρογραφήματος με ανάλογα σωματοστατίνης είναι δυνατή η απεικόνιση σχεδόν όλων των καρκίνων και μέσω της απεικόνισης αυτής είναι δυνατός ο καθορισμός της πιο αποτελεσματικής (Kwekkeboom, Krenning et al. 2000). Με την τεχνική όμως αυτή δεν απεικονίζονται μόνο οι νευροενδοκρινείς όγκοι αλλά έχει αποδειχθεί ότι οι περισσότεροι καλά διαφοροποιημένοι όγκοι εγκεφάλου όπως το μηνιγγέιομα, το αστροκύτωμα και νευροβλάστωμα αλλά και οι όγκοι θυρεοειδούς, οι μεταστατικοί καρκίνοι του προστάτη και το 50% των πρωτοπαθών καρκίνων του μαστού μπορούν να απεικονιστούν με την τεχνική αυτή (Lugtenburg, Lowenberg et al. 2001). Η θεωρητική βάση της απεικόνισης αυτής είναι ότι όλοι οι παραπάνω καρκίνοι εκφράζουν sst2. Πρέπει να τονιστεί όμως ότι ενώ η ευαισθησία της μεθόδου είναι ιδιαίτερα υψηλή, η ειδικότητα της τεχνικής αυτής είναι περιορισμένη (Jensen 2000).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Πέραν του ^{111}In -DTPAoctreotide και άλλοι συνδέτες βρίσκονται υπο μελέτη ενώ επίσης στο μέλλον αναμένεται ότι θα αναπτυχθούν και συνδέτες που συνδέονται με διαφορετικούς από τους SSTR2 υποδοχείς (Reubi, Schar et al. 2000). Αξίζει τέλος να σημειωθεί ότι αναμένεται η εφαρμογή μιας καινούργιας τεχνικής όπου θα δίνεται η δυνατότητα της διεγχειρητικής εντόπισης μικρών SSTR2-θετικών καρκινοειδών ή μεταστάσεων μέσω μιας γ κάμερας μετά την προεγχειρητική χορήγηση ^{111}In -DTPA-octreotide (Wangberg, Forssell-Aronsson et al. 1996).

Επιπλέον, λόγω της τοξικότητας που σχετίζεται με την στοχευμένη ραδιοθεραπεία, ένα πεδίο ανάπτυξης θα μπορούσε να στοχεύσει στην εφαρμογή ραδιοσημασμένων ανάλογων της σωματοστατίνης στην αντιμετώπιση ασθενών που εκφράζουν sst. Για παράδειγμα, στους ενδοκρινείς καρκίνους έχουν αναπτυχθεί σκευάσματα που φέρουν ενεργητικά ισότοπα όπως το yttrium 90 ή το lutetium που αναμένεται να προσφέρουν αποτελεσματική θεραπεία εξαιτίας της βαθιάς διήσδισής της ακτινοβολίας. Το σεσημασμένο με yttrium σκεύασμα DOTATOC βρέθηκε ότι σταθεροποιεί την νόσο στο 60% των ασθενών με αντικειμενική ανταπόκριση στο 20% των ασθενών (Otte, Herrmann et al. 1999). Τέλος, καινούργιες προκλινικές στρατηγικές που βασίζονται στην μεταφορά γονιδίων των υποδοχέων SSTR2 έχουν ως αποτέλεσμα την σημαντική αναστολή της ανάπτυξης του καρκίνου *in vivo* εξ αιτίας των αντιογκογονικών ιδιοτήτων των SSTR2 σε μοντέλα παγκρεατικού καρκίνου (Vernejoul, Faure et al. 2002). Αυτή η αντικαρκινική δράση στην *in vivo* μεταφορά γονιδίων μπορεί επιπλέον να ενισχυθεί με την συστηματική χημειοθεραπεία με στοχευμένα κυτοτοξικά ανάλογα (Rogers, Zinn et al. 2002).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Είναι απαραίτητη λοιπόν η περαιτέρω έρευνα στις βασικές διαδικασίες που συνδέονται με κάθε ένα από αυτούς τους υποδοχείς. Τα βασικά στοιχεία για το μέλλον είναι 1) να ενθαρρύνουμε περισσότερο την έρευνα στην βιολογία των SST υποτύπων σε ειδικούς καρκίνους 2) η ανάπτυξη πολύ ειδικών ανάλογων των SST για απεικόνιση και θεραπεία 3) να γίνει συνδυασμός των ανάλογων των SST με την χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία σε επιλεγμένους καρκίνους 4) η διερεύνηση της χρήσης των αναλόγων SST στην παροχή ακτινοθεραπείας ή τοξινών σε κύτταρα που εκφράζουν SST 5) να καθοριστούν περαιτέρω οι μηχανισμοί που ενεργοποιούν τους ειδικούς των καρκίνων SST

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

"Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002: cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. No. 5, version 2.0. ed. Lyon, France: IARC CancerBase; 2004."

(2005). "Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration." Eur Urol **48**(2): 189-199; discussion 199-201.

(2005). "Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration." Eur Urol **48**(2): 202-205; discussion 205-206.

Abel, P. D. (1993). "Follow-up of patients with "superficial" transitional cell carcinoma of the bladder: the case for a change in policy." British journal of urology **72**(2): 135-142.

Aben, K. K., J. A. Witjes, M. P. Schoenberg, C. Hulsbergen-van de Kaa, A. L. Verbeek and L. A. Kiemeny (2002). "Familial aggregation of urothelial cell carcinoma." International journal of cancer. Journal international du cancer **98**(2): 274-278.

Aboukassim, T. O., H. LaRue, P. Lemieux, F. Rousseau and Y. Fradet (2003). "Alteration of the PATCHED locus in superficial bladder cancer." Oncogene **22**(19): 2967-2971.

Acunzo, J., S. Thirion, C. Roche, A. Saveanu, G. Gunz, A. L. Germanetti, B. Couderc, R. Cohen, D. Figarella-Branger, H. Dufour, T. Brue, A. Enjalbert and A. Barlier (2008). "Somatostatin receptor sst2 decreases cell viability and hormonal hypersecretion and reverses octreotide resistance of human pituitary adenomas." Cancer Res **68**(24): 10163-10170.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Adams, R. L., I. P. Adams, S. W. Lindow, W. Zhong and S. L. Atkin (2005). "Somatostatin receptors 2 and 5 are preferentially expressed in proliferating endothelium." Br J Cancer **92**(8): 1493-1498.
- Akbar, M., F. Okajima, H. Tomura, M. A. Majid, Y. Yamada, S. Seino and Y. Kondo (1994). "Phospholipase C activation and Ca²⁺ mobilization by cloned human somatostatin receptor subtypes 1-5, in transfected COS-7 cells." FEBS Lett **348**(2): 192-196.
- Al-Hussaini, A. and D. Butzner (2012). "Therapeutic applications of octreotide in pediatric patients." Saudi J Gastroenterol **18**(2): 87-94.
- Albini, A., T. Florio, D. Giunciuglio, L. Masiello, S. Carlone, A. Corsaro, S. Thellung, T. Cai, D. M. Noonan and G. Schettini (1999). "Somatostatin controls Kaposi's sarcoma tumor growth through inhibition of angiogenesis." FASEB J **13**(6): 647-655.
- Alfred Witjes, J., K. Hendricksen, O. Gofrit, O. Risi and O. Nativ (2009). "Intravesical hyperthermia and mitomycin-C for carcinoma in situ of the urinary bladder: experience of the European Synergo working party." World J Urol **27**(3): 319-324.
- Altomare, D. A. and J. R. Testa (2005). "Perturbations of the AKT signaling pathway in human cancer." Oncogene **24**(50): 7455-7464.
- Alvarez Kindelan, J., A. Lopez Beltran, F. Anglada Curado, P. Moreno Arcas, J. L. Carazo Carazo, J. C. Regueiro Lopez, M. Leva Vallejo, R. Prieto Castro and M. J. Requena Tapia (2001). "[Clinico-pathologic differences between bladder neoplasm with low malignant potential and low-grade carcinoma]." Actas Urol Esp **25**(9): 645-650.
- Amin, M. B., J. A. Gomez and R. H. Young (1997). "Urothelial transitional cell carcinoma with endophytic growth patterns: a discussion of patterns of invasion and problems associated with assessment of invasion in 18 cases." Am J Surg Pathol **21**(9): 1057-1068.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Anderson, E., J. E. Ferguson, H. Morten, S. M. Shalet, E. L. Robinson and A. Howell (1993). "Serum immunoreactive and bioactive lactogenic hormones in advanced breast cancer patients treated with bromocriptine and octreotide." Eur J Cancer **29A**(2): 209-217.
- Anderstrom, C., S. Johansson and S. Nilsson (1980). "The significance of lamina propria invasion on the prognosis of patients with bladder tumors." The Journal of urology **124**(1): 23-26.
- Andius, P., S. L. Johansson and S. Holmang (2007). "Prognostic factors in stage T1 bladder cancer: tumor pattern (solid or papillary) and vascular invasion more important than depth of invasion." Urology **70**(4): 758-762.
- Angulo, J. C., J. I. Lopez, D. J. Grignon and M. Sanchez-Chapado (1995). "Muscularis mucosa differentiates two populations with different prognosis in stage T1 bladder cancer." Urology **45**(1): 47-53.
- Anthony, L., D. Johnson, K. Hande, M. Shaff, S. Winn, M. Krozely and J. Oates (1993). "Somatostatin analogue phase I trials in neuroendocrine neoplasms." Acta Oncol **32**(2): 217-223.
- Arbiser, J. L., M. A. Moses, C. A. Fernandez, N. Ghiso, Y. Cao, N. Klauber, D. Frank, M. Brownlee, E. Flynn, S. Parangi, H. R. Byers and J. Folkman (1997). "Oncogenic H-ras stimulates tumor angiogenesis by two distinct pathways." Proc Natl Acad Sci U S A **94**(3): 861-866.
- Arena, S., A. Pattarozzi, A. Massa, J. P. Esteve, R. Iuliano, A. Fusco, C. Susini and T. Florio (2007). "An intracellular multi-effector complex mediates somatostatin receptor 1 activation of phospho-tyrosine phosphatase eta." Mol Endocrinol **21**(1): 229-246.
- Arnold, R., A. Rinke, K. J. Klose, H. H. Muller, M. Wied, K. Zamzow, C. Schmidt, C. Schade-Brittinger, P. Barth, R. Moll, M. Koller, M. Unterhalt, W. Hiddemann, M. Schmidt-Lauber, M. Pavel and C. N. Arnold (2005). "Octreotide versus octreotide plus interferon-alpha in endocrine

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

gastroenteropancreatic tumors: a randomized trial." Clin Gastroenterol Hepatol **3**(8): 761-771.

Augustsson, K., K. Skog, M. Jagerstad, P. W. Dickman and G. Steineck (1999). "Dietary heterocyclic amines and cancer of the colon, rectum, bladder, and kidney: a population-based study." Lancet **353**(9154): 703-707.

Azar, R., S. Najib, H. Lahlou, C. Susini and S. Pyronnet (2008). "Phosphatidylinositol 3-kinase-dependent transcriptional silencing of the translational repressor 4E-BP1." Cell Mol Life Sci **65**(19): 3110-3117.

Babjuk, M., V. Soukup, R. Petrik, M. Jirsa and J. Dvoracek (2005). "5-aminolaevulinic acid-induced fluorescence cystoscopy during transurethral resection reduces the risk of recurrence in stage Ta/T1 bladder cancer." BJU Int **96**(6): 798-802.

Badalament, R. A., W. R. Fair, W. F. Whitmore, Jr. and M. R. Melamed (1988). "The relative value of cytometry and cytology in the management of bladder cancer: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience." Semin Urol **6**(1): 22-30.

Bajetta, E., G. Procopio, L. Ferrari, A. Martinetti, N. Zilembo, L. Catena, M. Alu, T. S. Della, D. Alberti and R. Buzzoni (2002). "A randomized, multicenter prospective trial assessing long-acting release octreotide pamoate plus tamoxifen as a first line therapy for advanced breast carcinoma." Cancer **94**(2): 299-304.

Barbieri, C. E., B. Lee, M. S. Cookson, J. Bingham, P. E. Clark, J. A. Smith, Jr. and S. S. Chang (2007). "Association of procedure volume with radical cystectomy outcomes in a nationwide database." J Urol **178**(4 Pt 1): 1418-1421; discussion 1421-1412.

Barbieri, F., A. Pattarozzi, M. Gatti, C. Porcile, A. Bajetto, A. Ferrari, M. D. Culler and T. Florio (2008). "Somatostatin receptors 1, 2, and 5 cooperate in the somatostatin inhibition of C6 glioma cell proliferation in vitro via a

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

phosphotyrosine phosphatase-eta-dependent inhibition of extracellularly regulated kinase-1/2." Endocrinology **149**(9): 4736-4746.

Barnett, P. (2003). "Somatostatin and somatostatin receptor physiology." Endocrine **20**(3): 255-264.

Becker, G., H. P. Allgaier, M. Olschewski, A. Zahringer and H. E. Blum (2007). "Long-acting octreotide versus placebo for treatment of advanced HCC: a randomized controlled double-blind study." Hepatology **45**(1): 9-15.

Becker, J. A., J. F. Mirjolet, J. Bernard, E. Burgeon, M. J. Simons, G. Vassart, M. Parmentier and F. Libert (2005). "Activation of GPR54 promotes cell cycle arrest and apoptosis of human tumor cells through a specific transcriptional program not shared by other Gq-coupled receptors." Biochem Biophys Res Commun **326**(3): 677-686.

Ben-Shlomo, A. and S. Melmed (2003). "Clinical review 154: The role of pharmacotherapy in perioperative management of patients with acromegaly." J Clin Endocrinol Metab **88**(3): 963-968.

Benali, N., P. Cordelier, D. Calise, P. Pages, P. Rochaix, A. Nagy, J. P. Esteve, P. M. Pour, A. V. Schally, N. Vaysse, C. Susini and L. Buscail (2000). "Inhibition of growth and metastatic progression of pancreatic carcinoma in hamster after somatostatin receptor subtype 2 (sst2) gene expression and administration of cytotoxic somatostatin analog AN-238." Proc Natl Acad Sci U S A **97**(16): 9180-9185.

Berelowitz, M., D. Dudlak and L. A. Frohman (1982). "Release of somatostatin-like immunoreactivity from incubated rat hypothalamus and cerebral cortex. Effects of glucose and glucoregulatory hormones." J Clin Invest **69**(6): 1293-1301.

Bevan, J. S. (2005). "Clinical review: The antitumoral effects of somatostatin analog therapy in acromegaly." J Clin Endocrinol Metab **90**(3): 1856-1863.

Bilban, M., N. Ghaffari-Tabrizi, E. Hintermann, S. Bauer, S. Molzer, C. Zoratti, R. Malli, A. Sharabi, U. Hiden, W. Graier, M. Knofler, F. Andreae, O. Wagner,

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

V. Quaranta and G. Desoye (2004). "Kisspeptin-10, a KiSS-1/metastatin-derived decapeptide, is a physiological invasion inhibitor of primary human trophoblasts." J Cell Sci **117**(Pt 8): 1319-1328.

Billerey, C., D. Chopin, M. H. Aubriot-Lorton, D. Ricol, S. Gil Diez de Medina, B. Van Rhijn, M. P. Bralet, M. A. Lefrere-Belda, J. B. Lahaye, C. C. Abbou, J. Bonaventure, E. S. Zafrani, T. van der Kwast, J. P. Thiery and F. Radvanyi (2001). "Frequent FGFR3 mutations in papillary non-invasive bladder (pTa) tumors." Am J Pathol **158**(6): 1955-1959.

Blum, A. M., A. Metwali, R. C. Mathew, G. Cook, D. Elliott and J. V. Weinstock (1992). "Granuloma T lymphocytes in murine schistosomiasis mansoni have somatostatin receptors and respond to somatostatin with decreased IFN-gamma secretion." J Immunol **149**(11): 3621-3626.

Boccardo, F. and D. Amoroso (2001). "Management of breast cancer: is there a role for somatostatin and its analogs?" Chemotherapy **47 Suppl 2**: 62-77.

Bochner, B. H., P. W. Nichols and D. G. Skinner (1995). "Overstaging of transitional cell carcinoma: clinical significance of lamina propria fat within the urinary bladder." Urology **45**(3): 528-531.

Boffetta, P., N. Jourenkova and P. Gustavsson (1997). "Cancer risk from occupational and environmental exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons." Cancer causes & control : CCC **8**(3): 444-472.

Boice, J. D., Jr., G. Engholm, R. A. Kleinerman, M. Blettner, M. Stovall, H. Lisco, W. C. Moloney, D. F. Austin, A. Bosch and D. L. Cookfair (1988). "Radiation dose and second cancer risk in patients treated for cancer of the cervix." Radiation research **116**(1): 3-55.

Botto, H., P. Sebe, V. Molinie, J. M. Herve, L. Yonneau and T. Lebreton (2004). "Prostatic capsule- and seminal-sparing cystectomy for bladder carcinoma: initial results for selected patients." BJU Int **94**(7): 1021-1025.

Bousquet, C., N. Delesque, F. Lopez, N. Saint-Laurent, J. P. Esteve, K. Bedecs, L. Buscail, N. Vaysse and C. Susini (1998). "sst2 somatostatin

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

receptor mediates negative regulation of insulin receptor signaling through the tyrosine phosphatase SHP-1." J Biol Chem **273**(12): 7099-7106.

Brauers, A., R. Buettner and G. Jakse (2001). "Second resection and prognosis of primary high risk superficial bladder cancer: is cystectomy often too early?" J Urol **165**(3): 808-810.

Brazeau, P., W. Vale, R. Burgus, N. Ling, M. Butcher, J. Rivier and R. Guillemin (1973). "Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone." Science **179**(4068): 77-79.

Brennan, P., O. Bogillot, S. Cordier, E. Greiser, W. Schill, P. Vineis, G. Lopez-Abente, A. Tzonou, J. Chang-Claude, U. Bolm-Audorff, K. H. Jockel, F. Donato, C. Serra, J. Wahrendorf, M. Hours, A. T'Mannetje, M. Kogevinas and P. Boffetta (2000). "Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case-control studies." International journal of cancer. Journal international du cancer **86**(2): 289-294.

Bresson, J. L., M. C. Clavequin, D. Fellmann and C. Bugnon (1984). "Ontogeny of the neuroglandular system revealed with HPGRF 44 antibodies in human hypothalamus." Neuroendocrinology **39**(1): 68-73.

Bruno, J. F., Y. Xu, J. Song and M. Berelowitz (1992). "Molecular cloning and functional expression of a brain-specific somatostatin receptor." Proc Natl Acad Sci U S A **89**(23): 11151-11155.

Bruno, J. F., Y. Xu, J. Song and M. Berelowitz (1993). "Tissue distribution of somatostatin receptor subtype messenger ribonucleic acid in the rat." Endocrinology **133**(6): 2561-2567.

Bruns, C., I. Lewis, U. Briner, G. Meno-Tetang and G. Weckbecker (2002). "SOM230: a novel somatostatin peptidomimetic with broad somatotropin release inhibiting factor (SRIF) receptor binding and a unique antisecretory profile." Eur J Endocrinol **146**(5): 707-716.

Burch, P. A., M. Block, G. Schroeder, J. W. Kugler, D. J. Sargent, T. A. Braich, J. A. Mailliard, J. C. Michalak, A. K. Hatfield, K. Wright and S. A.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Kuross (2000). "Phase III evaluation of octreotide versus chemotherapy with 5-fluorouracil or 5-fluorouracil plus leucovorin in advanced exocrine pancreatic cancer: a North Central Cancer Treatment Group study." Clin Cancer Res **6**(9): 3486-3492.

Buscail, L., J. P. Esteve, N. Saint-Laurent, V. Bertrand, T. Reisine, A. M. O'Carroll, G. I. Bell, A. V. Schally, N. Vaysse and C. Susini (1995). "Inhibition of cell proliferation by the somatostatin analogue RC-160 is mediated by somatostatin receptor subtypes SSTR2 and SSTR5 through different mechanisms." Proc Natl Acad Sci U S A **92**(5): 1580-1584.

Cairns, P., E. Evron, K. Okami, N. Halachmi, M. Esteller, J. G. Herman, S. Bose, S. I. Wang, R. Parsons and D. Sidransky (1998). "Point mutation and homozygous deletion of PTEN/MMAC1 in primary bladder cancers." Oncogene **16**(24): 3215-3218.

Cairns, P., L. Mao, A. Merlo, D. J. Lee, D. Schwab, Y. Eby, K. Tokino, P. van der Riet, J. E. Blaugrund and D. Sidransky (1994). "Rates of p16 (MTS1) mutations in primary tumors with 9p loss." Science **265**(5170): 415-417.

Cairns, P., A. J. Proctor and M. A. Knowles (1991). "Loss of heterozygosity at the RB locus is frequent and correlates with muscle invasion in bladder carcinoma." Oncogene **6**(12): 2305-2309.

Cairns, P., M. E. Shaw and M. A. Knowles (1993). "Initiation of bladder cancer may involve deletion of a tumour-suppressor gene on chromosome 9." Oncogene **8**(4): 1083-1085.

Calabro, F., V. Lorusso, G. Rosati, L. Manzione, L. Frassinetti, T. Sava, E. D. Di Paula, S. Alonso and C. N. Sternberg (2009). "Gemcitabine and paclitaxel every 2 weeks in patients with previously untreated urothelial carcinoma." Cancer **115**(12): 2652-2659.

Calabro, F. and C. N. Sternberg (2009). "Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer." Eur Urol **55**(2): 348-358.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Cancer, A. J. C. o. (1997). "AJCC cancer staging manual." 5th ed.
Philadelphia: Lippincott-Raven.

Cantor, K. P., R. Hoover, P. Hartge, T. J. Mason, D. T. Silverman, R. Altman, D. F. Austin, M. A. Child, C. R. Key and L. D. Marrett (1987). "Bladder cancer, drinking water source, and tap water consumption: a case-control study." Journal of the National Cancer Institute **79**(6): 1269-1279.

Cappellen, D., C. De Oliveira, D. Ricol, S. de Medina, J. Bourdin, X. Sastre-Garau, D. Chopin, J. P. Thiery and F. Radvanyi (1999). "Frequent activating mutations of FGFR3 in human bladder and cervix carcinomas." Nat Genet **23**(1): 18-20.

Cappellen, D., S. Gil Diez de Medina, D. Chopin, J. P. Thiery and F. Radvanyi (1997). "Frequent loss of heterozygosity on chromosome 10q in muscle-invasive transitional cell carcinomas of the bladder." Oncogene **14**(25): 3059-3066.

Caro, D. J. and A. Tessler (1978). "Inverted papilloma of the bladder: a distinct urological lesion." Cancer **42**(2): 708-713.

Cascinu, S., V. Catalano, P. Giordani, A. M. Baldelli, R. Agostinelli and G. Catalano (2001). "Gastrointestinal cancer refractory to chemotherapy: a role for octreotide?" Chemotherapy **47 Suppl 2**: 127-133.

Cascinu, S., E. Del Ferro and G. Catalano (1995). "A randomised trial of octreotide vs best supportive care only in advanced gastrointestinal cancer patients refractory to chemotherapy." Br J Cancer **71**(1): 97-101.

Castelao, J. E., M. Gago-Dominguez, J. M. Yuan, R. K. Ross and M. C. Yu (2003). "Phenobarbital use and bladder cancer risk." European journal of epidemiology **18**(7): 659-664.

Castelao, J. E., J. M. Yuan, M. Gago-Dominguez, M. C. Yu and R. K. Ross (2000). "Non-steroidal anti-inflammatory drugs and bladder cancer prevention." British journal of cancer **82**(7): 1364-1369.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Castellano, J. M., M. Gaytan, J. Roa, E. Vigo, V. M. Navarro, C. Bellido, C. Dieguez, E. Aguilar, J. E. Sanchez-Criado, A. Pellicer, L. Pinilla, F. Gaytan and M. Tena-Sempere (2006). "Expression of KiSS-1 in rat ovary: putative local regulator of ovulation?" Endocrinology **147**(10): 4852-4862.
- Cattaneo, M. G., J. E. Taylor, M. D. Culler, E. Nisoli and L. M. Vicentini (2000). "Selective stimulation of somatostatin receptor subtypes: differential effects on Ras/MAP kinase pathway and cell proliferation in human neuroblastoma cells." FEBS Lett **481**(3): 271-276.
- Chambers, A. F. (1999). "The metastatic process: basic research and clinical implications." Oncol Res **11**(4): 161-168.
- Chang, L. L., W. T. Yeh, S. Y. Yang, W. J. Wu and C. H. Huang (2003). "Genetic alterations of p16INK4a and p14ARF genes in human bladder cancer." J Urol **170**(2 Pt 1): 595-600.
- Chang, S. S., J. M. Hassan, M. S. Cookson, N. Wells and J. A. Smith, Jr. (2003). "Delaying radical cystectomy for muscle invasive bladder cancer results in worse pathological stage." J Urol **170**(4 Pt 1): 1085-1087.
- Cheng, L., J. C. Cheville, R. M. Neumann and D. G. Bostwick (1999). "Natural history of urothelial dysplasia of the bladder." The American Journal of Surgical Pathology **23**(4): 443-447.
- Cheng, L., M. Darson, J. C. Cheville, R. M. Neumann, H. Zincke, A. Nehra and D. G. Bostwick (1999). "Urothelial papilloma of the bladder. Clinical and biologic implications." Cancer **86**(10): 2098-2101.
- Cheng, L., R. M. Neumann and D. G. Bostwick (1999). "Papillary urothelial neoplasms of low malignant potential. Clinical and biologic implications." Cancer **86**(10): 2102-2108.
- Cordelier, P., J. P. Esteve, C. Bousquet, N. Delesque, A. M. O'Carroll, A. V. Schally, N. Vaysse, C. Susini and L. Buscail (1997). "Characterization of the antiproliferative signal mediated by the somatostatin receptor subtype sst5." Proc Natl Acad Sci U S A **94**(17): 9343-9348.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Cozzi, R., R. Attanasio, M. Montini, G. Pagani, G. Lasio, S. Lodrini, M. Barausse, M. Albizzi, D. Dallabonzana and A. M. Pedroncelli (2003). "Four-year treatment with octreotide-long-acting repeatable in 110 acromegalic patients: predictive value of short-term results?" J Clin Endocrinol Metab **88**(7): 3090-3098.

Cozzi, R., M. Montini, R. Attanasio, M. Albizzi, G. Lasio, S. Lodrini, P. Doneda, L. Cortesi and G. Pagani (2006). "Primary treatment of acromegaly with octreotide LAR: a long-term (up to nine years) prospective study of its efficacy in the control of disease activity and tumor shrinkage." J Clin Endocrinol Metab **91**(4): 1397-1403.

Crow, P. and A. W. Ritchie (2003). "National and international variation in the registration of bladder cancer." BJU international **92**(6): 563-566.

Csaba, Z., V. Bernard, L. Helboe, M. T. Bluet-Pajot, B. Bloch, J. Epelbaum and P. Dournaud (2001). "In vivo internalization of the somatostatin sst2A receptor in rat brain: evidence for translocation of cell-surface receptors into the endosomal recycling pathway." Mol Cell Neurosci **17**(4): 646-661.

Cuevas, B. D., Y. Lu, M. Mao, J. Zhang, R. LaPushin, K. Siminovitch and G. B. Mills (2001). "Tyrosine phosphorylation of p85 relieves its inhibitory activity on phosphatidylinositol 3-kinase." J Biol Chem **276**(29): 27455-27461.

Czerniak, B., V. Chaturvedi, L. Li, S. Hodges, D. Johnston, J. Y. Roy, R. Luthra, C. Logothetis, A. C. Von Eschenbach, H. B. Grossman, W. F. Benedict and J. G. Batsakis (1999). "Superimposed histologic and genetic mapping of chromosome 9 in progression of human urinary bladder neoplasia: implications for a genetic model of multistep urothelial carcinogenesis and early detection of urinary bladder cancer." Oncogene **18**(5): 1185-1196.

Czerniak, B. and F. Herz (1995). Molecular biology of common tumors of the urinary tract. Diagnostic cytology of the urinary tract. L. G. Koss. Philadelphia, Lippincott-Raven: 345-364.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- d'Anglemont de Tassigny, X., L. A. Fagg, J. P. Dixon, K. Day, H. G. Leitch, A. G. Hendrick, D. Zahn, I. Franceschini, A. Caraty, M. B. Carlton, S. A. Aparicio and W. H. Colledge (2007). "Hypogonadotropic hypogonadism in mice lacking a functional Kiss1 gene." Proc Natl Acad Sci U S A **104**(25): 10714-10719.
- Dalesio, O., C. C. Schulman, R. Sylvester, M. De Pauw, M. Robinson, L. Denis, P. Smith and G. Viggiano (1983). "Prognostic factors in superficial bladder tumors. A study of the European Organization for Research on Treatment of Cancer: Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group." The Journal of urology **129**(4): 730-733.
- Danilchenko, D. I., C. R. Riedl, M. D. Sachs, F. Koenig, K. L. Daha, H. Pflueger, S. A. Loening and D. Schnorr (2005). "Long-term benefit of 5-aminolevulinic acid fluorescence assisted transurethral resection of superficial bladder cancer: 5-year results of a prospective randomized study." J Urol **174**(6): 2129-2133, discussion 2133.
- Dash, A., J. A. t. Pettus, H. W. Herr, B. H. Bochner, G. Dalbagni, S. M. Donat, P. Russo, M. G. Boyle, M. I. Milowsky and D. F. Bajorin (2008). "A role for neoadjuvant gemcitabine plus cisplatin in muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: a retrospective experience." Cancer **113**(9): 2471-2477.
- Day, M. L., X. Zhao, C. J. Vallorosi, M. Putzi, C. T. Powell, C. Lin and K. C. Day (1999). "E-cadherin mediates aggregation-dependent survival of prostate and mammary epithelial cells through the retinoblastoma cell cycle control pathway." J Biol Chem **274**(14): 9656-9664.
- de Herder, W. W. and S. W. Lamberts (2005). "Somatostatin analogs as radiodiagnostic tools." Rev Endocr Metab Disord **6**(1): 23-27.
- de Herder, W. W., A. J. van der Lely and S. W. Lamberts (1996). "Somatostatin analogue treatment of neuroendocrine tumours." Postgrad Med J **72**(849): 403-408.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Demchyshyn, L. L., C. B. Srikant, R. K. Sunahara, G. Kent, P. Seeman, H. H. Van Tol, R. Panetta, Y. C. Patel and H. B. Niznik (1993). "Cloning and expression of a human somatostatin-14-selective receptor variant (somatostatin receptor 4) located on chromosome 20." Mol Pharmacol **43**(6): 894-901.

Derby, L. E. and H. Jick (1996). "Acetaminophen and renal and bladder cancer." Epidemiology (Cambridge, Mass.) **7**(4): 358-362.

Dershaw, D. D. and D. M. Panicek (1990). "Imaging of invasive bladder cancer." Semin Oncol **17**(5): 544-550.

Dhar, D. K., H. Naora, H. Kubota, R. Maruyama, H. Yoshimura, Y. Tonomoto, M. Tachibana, T. Ono, H. Otani and N. Nagasue (2004). "Downregulation of KiSS-1 expression is responsible for tumor invasion and worse prognosis in gastric carcinoma." International journal of cancer. Journal international du cancer **111**(6): 868-872.

Dhar, D. K., H. Naora, H. Kubota, R. Maruyama, H. Yoshimura, Y. Tonomoto, M. Tachibana, T. Ono, H. Otani and N. Nagasue (2004). "Downregulation of KiSS-1 expression is responsible for tumor invasion and worse prognosis in gastric carcinoma." Int J Cancer **111**(6): 868-872.

Dimopoulos, M. A., C. Kiamouris, D. Gika, C. Deliveliotis, A. Giannopoulos, A. Zervas, C. Alamanis, C. Constantinidis and M. Koutsilieris (2004). "Combination of LHRH analog with somatostatin analog and dexamethasone versus chemotherapy in hormone-refractory prostate cancer: a randomized phase II study." Urology **63**(1): 120-125.

Dittmer, A., M. Vetter, D. Schunke, P. N. Span, F. Sweep, C. Thomssen and J. Dittmer (2006). "Parathyroid hormone-related protein regulates tumor-relevant genes in breast cancer cells." J Biol Chem **281**(21): 14563-14572.

Donat, S. M. (2003). "Evaluation and follow-up strategies for superficial bladder cancer." The Urologic clinics of North America **30**(4): 765-776.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Dotan, Z. A., K. Kavanagh, O. Yossepowitch, M. Kaag, S. Olgac, M. Donat and H. W. Herr (2007). "Positive surgical margins in soft tissue following radical cystectomy for bladder cancer and cancer specific survival." J Urol **178**(6): 2308-2312; discussion 2313.

Douziech, N., E. Calvo, Z. Coulombe, G. Muradia, J. Bastien, R. A. Aubin, A. Lajas and J. Morisset (1999). "Inhibitory and stimulatory effects of somatostatin on two human pancreatic cancer cell lines: a primary role for tyrosine phosphatase SHP-1." Endocrinology **140**(2): 765-777.

Dreicer, R., H. Li, M. Stein, R. DiPaola, M. Eleff, B. J. Roth and G. Wilding (2009). "Phase 2 trial of sorafenib in patients with advanced urothelial cancer: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group." Cancer **115**(18): 4090-4095.

Droller, M. J. (2000). "Urothelial cancer--mucosally confined disease can be aggressive." J Urol **163**(1): 79-80.

Dubois, M. P. (1975). "Immunoreactive somatostatin is present in discrete cells of the endocrine pancreas." Proc Natl Acad Sci U S A **72**(4): 1340-1343.

Duran, I., J. Kortmansky, D. Singh, H. Hirte, W. Kocha, G. Goss, L. Le, A. Oza, T. Nicklee, J. Ho, D. Birle, G. R. Pond, D. Arboine, J. Dancey, S. Aviel-Ronen, M. S. Tsao, D. Hedley and L. L. Siu (2006). "A phase II clinical and pharmacodynamic study of temsirolimus in advanced neuroendocrine carcinomas." Br J Cancer **95**(9): 1148-1154.

Dutta, S. C., J. A. Smith, Jr., S. B. Shappell, C. S. Coffey, S. S. Chang and M. S. Cookson (2001). "Clinical under staging of high risk nonmuscle invasive urothelial carcinoma treated with radical cystectomy." J Urol **166**(2): 490-493.

Eble JN, S. G., Epstein JI, and Sesterhenn IA "World Health Organization Classification of Tumors.
Pathology and Genetics of Tumours of the
Urinary System and Male Genital Organs

,

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Chapter 2. Lyon: IARC Press, 2004."

Efstathiou, J. A., K. Bae, W. U. Shipley, D. S. Kaufman, M. P. Hagan, N. M. Heney and H. M. Sandler (2009). "Late pelvic toxicity after bladder-sparing therapy in patients with invasive bladder cancer: RTOG 89-03, 95-06, 97-06, 99-06." J Clin Oncol **27**(25): 4055-4061.

Elder, P. A., S. M. Bell and M. A. Knowles (1994). "Deletion of two regions on chromosome 4 in bladder carcinoma: definition of a critical 750kB region at 4p16.3." Oncogene **9**(12): 3433-3436.

Epstein, J. I., M. B. Amin, V. R. Reuter and F. K. Mostofi (1998). "The World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. Bladder Consensus Conference Committee." Am J Surg Pathol **22**(12): 1435-1448.

Eriksson, B. and K. Oberg (1999). "Summing up 15 years of somatostatin analog therapy in neuroendocrine tumors: future outlook." Ann Oncol **10 Suppl 2**: S31-38.

Esrig, D., D. Elmajian, S. Groshen, J. A. Freeman, J. P. Stein, S. C. Chen, P. W. Nichols, D. G. Skinner, P. A. Jones and R. J. Cote (1994). "Accumulation of nuclear p53 and tumor progression in bladder cancer." N Engl J Med **331**(19): 1259-1264.

Etienne, W., M. H. Meyer, J. Peppers and R. A. Meyer, Jr. (2004). "Comparison of mRNA gene expression by RT-PCR and DNA microarray." Biotechniques **36**(4): 618-620, 622, 624-616.

Fadl-Elmula, I., L. Gorunova, N. Mandahl, P. Elfving, R. Lundgren, F. Mitelman and S. Heim (2000). "Karyotypic characterization of urinary bladder transitional cell carcinomas." Genes Chromosomes Cancer **29**(3): 256-265.

Farrow, G. M., D. C. Utz, C. C. Rife and L. F. Greene (1977). "Clinical observations on sixty-nine cases of in situ carcinoma of the urinary bladder." Cancer Res **37**(8 Pt 2): 2794-2798.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Fazeny, B., M. Baur, M. Prohaska, M. Hudec, M. Kremnitzer, S. Meryn, H. Huber, T. Grunt, A. Tuchmann and C. Dittrich (1997). "Octreotide combined with goserelin in the therapy of advanced pancreatic cancer--results of a pilot study and review of the literature." J Cancer Res Clin Oncol **123**(1): 45-52.
- Feldman, A. R., L. Kessler, M. H. Myers and M. D. Naughton (1986). "The prevalence of cancer. Estimates based on the Connecticut Tumor Registry." The New England journal of medicine **315**(22): 1394-1397.
- Ferjoux, G., F. Lopez, J. P. Esteve, A. Ferrand, E. Vivier, F. Vely, N. Saint-Laurent, L. Pradayrol, L. Buscail and C. Susini (2003). "Critical role of Src and SHP-2 in sst2 somatostatin receptor-mediated activation of SHP-1 and inhibition of cell proliferation." Mol Biol Cell **14**(9): 3911-3928.
- Ferlay, J., F. Bray, P. Pisani and D. M. Parkin (2004). GLOBOCAN 2002. Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. Lyon France, International Agency for Research on Cancer Press.
- Fidler, I. J. (1987). "Review: biologic heterogeneity of cancer metastases." Breast Cancer Res Treat **9**(1): 17-26.
- Fidler, I. J. (1990). "Critical factors in the biology of human cancer metastasis: twenty-eighth G.H.A. Clowes memorial award lecture." Cancer Res **50**(19): 6130-6138.
- Fidler, I. J. (1996). "Critical determinants of melanoma metastasis." J Investig Dermatol Symp Proc **1**(2): 203-208.
- Fitzpatrick, J. M. (1993). "The natural history of superficial bladder carcinoma." Semin Urol **11**(3): 127-136.
- Fitzpatrick, J. M., A. B. West, M. R. Butler, V. Lane and J. D. O'Flynn (1986). "Superficial bladder tumors (stage pTa, grades 1 and 2): the importance of recurrence pattern following initial resection." The Journal of urology **135**(5): 920-922.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Florio, T. (2008). "Molecular mechanisms of the antiproliferative activity of somatostatin receptors (SSTRs) in neuroendocrine tumors." Front Biosci **13**: 822-840.

Florio, T., S. Arena, S. Thellung, R. Iuliano, A. Corsaro, A. Massa, A. Pattarozzi, A. Bajetto, F. Trapasso, A. Fusco and G. Schettini (2001). "The activation of the phosphotyrosine phosphatase eta (r-PTP eta) is responsible for the somatostatin inhibition of PC Cl3 thyroid cell proliferation." Mol Endocrinol **15**(10): 1838-1852.

Florio, T., M. Morini, V. Villa, S. Arena, A. Corsaro, S. Thellung, M. D. Culler, U. Pfeffer, D. M. Noonan, G. Schettini and A. Albini (2003). "Somatostatin inhibits tumor angiogenesis and growth via somatostatin receptor-3-mediated regulation of endothelial nitric oxide synthase and mitogen-activated protein kinase activities." Endocrinology **144**(4): 1574-1584.

Florio, T., C. Rim, R. E. Hersherberger, M. Loda and P. J. Stork (1994). "The somatostatin receptor SSTR1 is coupled to phosphotyrosine phosphatase activity in CHO-K1 cells." Mol Endocrinol **8**(10): 1289-1297.

Florio, T., A. Scorziello, S. Thellung, S. Salzano, M. T. Berlingieri, A. Fusco and G. Schettini (1997). "Oncogene transformation of PC Cl3 clonal thyroid cell line induces an autonomous pattern of proliferation that correlates with a loss of basal and stimulated phosphotyrosine phosphatase activity." Endocrinology **138**(9): 3756-3763.

Florio, T., S. Thellung, S. Arena, A. Corsaro, A. Bajetto, G. Schettini and P. J. Stork (2000). "Somatostatin receptor 1 (SSTR1)-mediated inhibition of cell proliferation correlates with the activation of the MAP kinase cascade: role of the phosphotyrosine phosphatase SHP-2." J Physiol Paris **94**(3-4): 239-250.

Florio, T., H. Yao, K. D. Carey, T. J. Dillon and P. J. Stork (1999). "Somatostatin activation of mitogen-activated protein kinase via somatostatin receptor 1 (SSTR1)." Mol Endocrinol **13**(1): 24-37.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Franceschini, I., D. Lomet, M. Cateau, G. Delsol, Y. Tillet and A. Caraty (2006). "Kisspeptin immunoreactive cells of the ovine preoptic area and arcuate nucleus co-express estrogen receptor alpha." Neurosci Lett **401**(3): 225-230.

Freeman, J. A., D. Esrig, J. P. Stein, A. R. Simoneau, E. C. Skinner, S. C. Chen, S. Groshen, G. Lieskovsky, S. D. Boyd and D. G. Skinner (1995). "Radical cystectomy for high risk patients with superficial bladder cancer in the era of orthotopic urinary reconstruction." Cancer **76**(5): 833-839.

Friedell, G. H. (1976). "Carcinoma, carcinoma in situ, and "early lesions" of the uterine cervix and the urinary bladder: introduction and definitions." Cancer research **36**: 2482.

Garcia-Closas, M., N. Malats, D. Silverman, M. Dosemeci, M. Kogevinas, D. W. Hein, A. Tardon, C. Serra, A. Carrato, R. Garcia-Closas, J. Lloreta, G. Castano-Vinyals, M. Yeager, R. Welch, S. Chanock, N. Chatterjee, S. Wacholder, C. Samanic, M. Tora, F. Fernandez, F. X. Real and N. Rothman (2005). "NAT2 slow acetylation, GSTM1 null genotype, and risk of bladder cancer: results from the Spanish Bladder Cancer Study and meta-analyses." Lancet **366**(9486): 649-659.

Giancotti, F. G. and E. Ruoslahti (1999). "Integrin signaling." Science **285**(5430): 1028-1032.

Golka, K., A. Wiese, G. Assennato and H. M. Bolt (2004). "Occupational exposure and urological cancer." World journal of urology **21**(6): 382-391.

Gonzalez-Barcena, D., A. V. Schally, M. Vadillo-Buenfil, A. Cortez-Morales, L. V. Hernandez, I. Cardenas-Cornejo and A. M. Comaru-Schally (2003). "Response of patients with advanced prostatic cancer to administration of somatostatin analog RC-160 (vapeotide) at the time of relapse." Prostate **56**(3): 183-191.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Goodman, R. H., P. K. Lund, J. W. Jacobs and J. F. Habener (1980). "Pre-prosomatostatins. Products of cell-free translations of messenger RNAs from anglerfish islets." J Biol Chem **255**(14): 6549-6552.

Grignon, D. J., J. Y. Ro, A. G. Ayala, D. E. Johnson and N. G. Ordonez (1991). "Primary adenocarcinoma of the urinary bladder. A clinicopathologic analysis of 72 cases." Cancer **67**(8): 2165-2172.

Grimm, M. O., C. Steinhoff, X. Simon, P. Spiegelhalder, R. Ackermann and T. A. Vogeli (2003). "Effect of routine repeat transurethral resection for superficial bladder cancer: a long-term observational study." J Urol **170**(2 Pt 1): 433-437.

Groeneveld, A. E., W. W. Marszalek and C. F. Heyns (1996). "Bladder cancer in various population groups in the greater Durban area of KwaZulu-Natal, South Africa." Br J Urol **78**(2): 205-208.

Grossman, H. B., R. B. Natale, C. M. Tangen, V. O. Speights, N. J. Vogelzang, D. L. Trump, R. W. deVere White, M. F. Sarosdy, D. P. Wood, Jr., D. Raghavan and E. D. Crawford (2003). "Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer." N Engl J Med **349**(9): 859-866.

Grozinsky-Glasberg, S., A. B. Grossman and M. Korbonits (2008). "The role of somatostatin analogues in the treatment of neuroendocrine tumours." Mol Cell Endocrinol **286**(1-2): 238-250.

Gudjonsson, S., L. Adell, F. Merdasa, R. Olsson, B. Larsson, T. Davidsson, J. Richthoff, G. Hagberg, M. Grabe, P. O. Bendahl, W. Mansson and F. Liedberg (2009). "Should all patients with non-muscle-invasive bladder cancer receive early intravesical chemotherapy after transurethral resection? The results of a prospective randomised multicentre study." Eur Urol **55**(4): 773-780.

Guillermet, J., N. Saint-Laurent, P. Rochaix, O. Cuvillier, T. Levade, A. V. Schally, L. Pradayrol, L. Buscail, C. Susini and C. Bousquet (2003).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

"Somatostatin receptor subtype 2 sensitizes human pancreatic cancer cells to death ligand-induced apoptosis." Proc Natl Acad Sci U S A **100**(1): 155-160.

Guillotreau, J., X. Game, M. Mouzin, N. Doumerc, R. Mallet, F. Sallusto, B. Malavaud and P. Rischmann (2009). "Radical cystectomy for bladder cancer: morbidity of laparoscopic versus open surgery." J Urol **181**(2): 554-559; discussion 559.

Habel, L. A., S. A. Bull and G. D. Friedman (1998). "Barbiturates, smoking, and bladder cancer risk." Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology **7**(11): 1049-1050.

Habuchi, T., H. Kinoshita, H. Yamada, Y. Kakehi, O. Ogawa, W. J. Wu, R. Takahashi, T. Sugiyama and O. Yoshida (1994). "Oncogene amplification in urothelial cancers with p53 gene mutation or MDM2 amplification." J Natl Cancer Inst **86**(17): 1331-1335.

Habuchi, T., M. Luscombe, P. A. Elder and M. A. Knowles (1998). "Structure and methylation-based silencing of a gene (DBCCR1) within a candidate bladder cancer tumor suppressor region at 9q32-q33." Genomics **48**(3): 277-288.

Habuchi, T., T. Takahashi, H. Kakinuma, L. Wang, N. Tsuchiya, S. Satoh, T. Akao, K. Sato, O. Ogawa, M. A. Knowles and T. Kato (2001). "Hypermethylation at 9q32-33 tumour suppressor region is age-related in normal urothelium and an early and frequent alteration in bladder cancer." Oncogene **20**(4): 531-537.

Hadcock, J. R., J. Strnad and C. M. Eppler (1994). "Rat somatostatin receptor type 1 couples to G proteins and inhibition of cyclic AMP accumulation." Mol Pharmacol **45**(3): 410-416.

Haleblian, G. E., E. C. Skinner, M. G. Dickinson, G. Lieskovsky, S. D. Boyd and D. G. Skinner (1998). "Hydronephrosis as a prognostic indicator in bladder cancer patients." J Urol **160**(6 Pt 1): 2011-2014.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Hartge, P., E. B. Harvey, W. M. Linehan, D. T. Silverman, J. W. Sullivan, R. N. Hoover and J. F. Fraumeni, Jr. (1990). "Unexplained excess risk of bladder cancer in men." Journal of the National Cancer Institute **82**(20): 1636-1640.
- Hartmann, A., K. Moser, M. Kriegmair, A. Hofstetter, F. Hofstaedter and R. Knuechel (1999). "Frequent genetic alterations in simple urothelial hyperplasias of the bladder in patients with papillary urothelial carcinoma." Am J Pathol **154**(3): 721-727.
- Hauge-Evans, A. C., C. C. Richardson, H. M. Milne, M. R. Christie, S. J. Persaud and P. M. Jones (2006). "A role for kisspeptin in islet function." Diabetologia **49**(9): 2131-2135.
- Hautmann, R. E., B. G. Volkmer and K. Gust (2009). "Quantification of the survival benefit of early versus deferred cystectomy in high-risk non-muscle invasive bladder cancer (T1 G3)." World J Urol **27**(3): 347-351.
- Heikenen, J. B., J. F. Pohl, S. L. Werlin and J. C. Bucuvalas (2002). "Octreotide in pediatric patients." J Pediatr Gastroenterol Nutr **35**(5): 600-609.
- Hellenthal, N. J., M. L. Ramirez, C. P. Evans, R. W. deVere White and T. M. Koppie (2009). "Trends in pelvic lymphadenectomy at the time of radical cystectomy: 1988 to 2004." J Urol **181**(6): 2490-2495.
- Heney, N. M., S. Ahmed, M. J. Flanagan, W. Frable, M. P. Corder, M. D. Hafermann and I. R. Hawkins (1983). "Superficial bladder cancer: progression and recurrence." The Journal of urology **130**(6): 1083-1086.
- Herlyn, M., G. Balaban, J. Bannicelli, D. t. Guerry, R. Halaban, D. Herlyn, D. E. Elder, G. G. Maul, Z. Steplewski, P. C. Nowell and et al. (1985). "Primary melanoma cells of the vertical growth phase: similarities to metastatic cells." J Natl Cancer Inst **74**(2): 283-289.
- Herr, H. W. (2003). "Superiority of ratio based lymph node staging for bladder cancer." J Urol **169**(3): 943-945.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Herr, H. W. (2008). "Outcome of patients who refuse cystectomy after receiving neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer." Eur Urol **54**(1): 126-132.

Herr, H. W. (2009). "Editorial comment on: Bladder preservation in selected patients with muscle-invasive bladder cancer by complete transurethral resection of the bladder plus systemic chemotherapy: long-term follow-up of a phase 2 nonrandomized comparative trial with radical cystectomy." Eur Urol **55**(4): 920-921.

Herr, H. W., J. R. Faulkner, H. B. Grossman, R. B. Natale, R. deVere White, M. F. Sarosdy and E. D. Crawford (2004). "Surgical factors influence bladder cancer outcomes: a cooperative group report." J Clin Oncol **22**(14): 2781-2789.

Hershberger, R. E., B. L. Newman, T. Florio, J. Bunzow, O. Civelli, X. J. Li, M. Forte and P. J. Stork (1994). "The somatostatin receptors SSTR1 and SSTR2 are coupled to inhibition of adenylyl cyclase in Chinese hamster ovary cells via pertussis toxin-sensitive pathways." Endocrinology **134**(3): 1277-1285.

Hillman, B. J., M. Silvert, G. Cook, T. Stanisic, J. Bjelland, H. R. Claypool, K. Haber and H. Z. Mellins (1981). "Recognition of bladder tumors by excretory urography." Radiology **138**(2): 319-323.

Holash, J., P. C. Maisonpierre, D. Compton, P. Boland, C. R. Alexander, D. Zagzag, G. D. Yancopoulos and S. J. Wiegand (1999). "Vessel cooption, regression, and growth in tumors mediated by angiopoietins and VEGF." Science **284**(5422): 1994-1998.

Hollenbeck, B. K., Z. Ye, R. L. Dunn, J. E. Montie and J. D. Birkmeyer (2009). "Provider treatment intensity and outcomes for patients with early-stage bladder cancer." J Natl Cancer Inst **101**(8): 571-580.

Holmang, S., H. Hedelin, C. Anderstrom, E. Holmberg and S. L. Johansson (1997). "The importance of the depth of invasion in stage T1 bladder

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

carcinoma: a prospective cohort study." J Urol **157**(3): 800-803; discussion 804.

Horikoshi, Y., H. Matsumoto, Y. Takatsu, T. Ohtaki, C. Kitada, S. Usuki and M. Fujino (2003). "Dramatic elevation of plasma metastatin concentrations in human pregnancy: metastatin as a novel placenta-derived hormone in humans." J Clin Endocrinol Metab **88**(2): 914-919.

Horn, E. P., M. A. Tucker, G. Lambert, D. Silverman, D. Zametkin, R. Sinha, T. Hartge, M. T. Landi and N. E. Caporaso (1995). "A study of gender-based cytochrome P4501A2 variability: a possible mechanism for the male excess of bladder cancer." Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology **4**(5): 529-533.

Horvath, S., M. Palkovits, T. Gorcs and A. Arimura (1989). "Electron microscopic immunocytochemical evidence for the existence of bidirectional synaptic connections between growth hormone-releasing hormone- and somatostatin-containing neurons in the hypothalamus of the rat." Brain Res **481**(1): 8-15.

Hoyer, D., C. Nunn, J. Hannon, P. Schoeffter, D. Feuerbach, E. Schuepbach, D. Langenegger, R. Bouhelal, K. Hurth, P. Neumann, T. Troxler and P. Pfaeffli (2004). "SRA880, in vitro characterization of the first non-peptide somatostatin sst(1) receptor antagonist." Neurosci Lett **361**(1-3): 132-135.

Humphrey, P. A. (2004). "Urinary bladder pathology 2004: an update." Ann Diagn Pathol **8**(6): 380-389.

Iftikhar, S. Y., S. A. Watson and D. L. Morris (1991). "The effect of long acting somatostatin analogue SMS 201.995 therapy on tumour kinetic measurements and serum tumour marker concentrations in primary rectal cancer." Br J Cancer **63**(6): 971-974.

Ikeguchi, M., K. Yamaguchi and N. Kaibara (2004). "Clinical significance of the loss of KiSS-1 and orphan G-protein-coupled receptor (hOT7T175) gene

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

expression in esophageal squamous cell carcinoma." Clin Cancer Res **10**(4): 1379-1383.

Imhof, A., P. Brunner, N. Marincek, M. Briel, C. Schindler, H. Rasch, H. R. Macke, C. Rochlitz, J. Muller-Brand and M. A. Walter (2011). "Response, survival, and long-term toxicity after therapy with the radiolabeled somatostatin analogue [90Y-DOTA]-TOC in metastasized neuroendocrine cancers." J Clin Oncol **29**(17): 2416-2423.

Ingle, J. N., V. J. Suman, C. G. Kardinal, J. E. Krook, J. A. Mailliard, M. H. Veeder, C. L. Loprinzi, R. J. Dalton, L. C. Hartmann, C. A. Conover and M. N. Pollak (1999). "A randomized trial of tamoxifen alone or combined with octreotide in the treatment of women with metastatic breast carcinoma." Cancer **85**(6): 1284-1292.

Iuliano, R., F. Trapasso, I. Le Pera, F. Schepis, I. Sama, A. Clodomi, K. R. Dumon, M. Santoro, L. Chiariotti, G. Viglietto and A. Fusco (2003). "An adenovirus carrying the rat protein tyrosine phosphatase eta suppresses the growth of human thyroid carcinoma cell lines in vitro and in vivo." Cancer Res **63**(4): 882-886.

Jakse, G., F. Algaba, P. U. Malmstrom and W. Oosterlinck (2004). "A second-look TUR in T1 transitional cell carcinoma: why?" Eur Urol **45**(5): 539-546; discussion 546.

James, R. A., V. D. Sarapura, C. Bruns, F. Raulf, J. M. Dowding, D. F. Gordon, W. M. Wood and E. C. Ridgway (1997). "Thyroid hormone-induced expression of specific somatostatin receptor subtypes correlates with involution of the TtT-97 murine thyrotrope tumor." Endocrinology **138**(2): 719-724.

Janneau, J. L., J. Maldonado-Estrada, G. Tachdjian, I. Miran, N. Motte, P. Saulnier, J. C. Sabourin, J. F. Cote, B. Simon, R. Frydman, G. Chaouat and D. Bellet (2002). "Transcriptional expression of genes involved in cell invasion

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

and migration by normal and tumoral trophoblast cells." J Clin Endocrinol Metab **87**(11): 5336-5339.

Jaquet, P., A. Saveanu, G. Gunz, F. Fina, A. J. Zamora, M. Grino, M. D. Culler, J. P. Moreau, A. Enjalbert and L. H. Ouafik (2000). "Human somatostatin receptor subtypes in acromegaly: distinct patterns of messenger ribonucleic acid expression and hormone suppression identify different tumoral phenotypes." J Clin Endocrinol Metab **85**(2): 781-792.

Jemal, A., T. Murray, E. Ward, A. Samuels, R. C. Tiwari, A. Ghafoor, E. J. Feuer and M. J. Thun (2005). "Cancer statistics, 2005." CA: a cancer journal for clinicians **55**(1): 10-30.

Jensen, O. M., J. Wahrendorf, J. B. Knudsen and B. L. Sorensen (1986). "The Copenhagen case-control study of bladder cancer. II. Effect of coffee and other beverages." International journal of cancer. Journal international du cancer **37**(5): 651-657.

Jensen, R. T. (2000). "Editorial: somatostatin receptor-based scintigraphy and antitumor treatment--an expanding vista?" J Clin Endocrinol Metab **85**(10): 3507-3508.

Jewett, H. J. (1978). "Comments on the staging of invasive bladder cancer two B's or not two B's: that is the question (apologies to Shakespeare, Hamlet. Act III, sc. I, 1. 56)." J Urol **119**(1): 39.

Jewett, H. J. and G. H. Strong (1946). "Infiltrating carcinoma of the bladder; relation of depth of penetration of the bladder wall to incidence of local extension and metastases." J Urol **55**: 366-372.

Ji, X. Q., X. J. Ruan, H. Chen, G. Chen, S. Y. Li and B. Yu (2011). "Somatostatin analogues in advanced hepatocellular carcinoma: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials." Med Sci Monit **17**(8): RA169-176.

Kagan, J., J. Liu, J. D. Stein, S. S. Wagner, R. Babkowski, B. H. Grossman and R. L. Katz (1998). "Cluster of allele losses within a 2.5 cM region of

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

chromosome 10 in high-grade invasive bladder cancer." Oncogene **16**(7): 909-913.

Kagimoto, S., Y. Yamada, A. Kubota, Y. Someya, Y. Ihara, K. Yasuda, T. Kozasa, H. Imura, S. Seino and Y. Seino (1994). "Human somatostatin receptor, SSTR2, is coupled to adenylyl cyclase in the presence of Gi alpha 1 protein." Biochem Biophys Res Commun **202**(2): 1188-1195.

Kaltsas, G. A., D. Papadogias, P. Makras and A. B. Grossman (2005). "Treatment of advanced neuroendocrine tumours with radiolabelled somatostatin analogues." Endocr Relat Cancer **12**(4): 683-699.

Kanatsuka, A., H. Makino, Y. Matsushima, J. Kasanuki, M. Osegawa and A. Kumagai (1981). "Effect of calcium on the secretion of somatostatin and insulin from pancreatic islets." Endocrinology **108**(6): 2254-2257.

Kantor, A. F., P. Hartge, R. N. Hoover and J. F. Fraumeni, Jr. (1985). "Familial and environmental interactions in bladder cancer risk." International journal of cancer. Journal international du cancer **35**(6): 703-706.

Kantor, A. F., P. Hartge, R. N. Hoover, A. S. Narayana, J. W. Sullivan and J. F. Fraumeni, Jr. (1984). "Urinary tract infection and risk of bladder cancer." American Journal of Epidemiology **119**(4): 510-515.

Kassouf, W., P. K. Agarwal, H. B. Grossman, D. Leibovici, M. F. Munsell, A. Siefker-Radtke, L. L. Pisters, D. A. Swanson, C. P. Dinney and A. M. Kamat (2009). "Outcome of patients with bladder cancer with pN+ disease after preoperative chemotherapy and radical cystectomy." Urology **73**(1): 147-152.

Kassouf, W., P. K. Agarwal, H. W. Herr, M. F. Munsell, P. E. Spiess, G. A. Brown, L. Pisters, H. B. Grossman, C. P. Dinney and A. M. Kamat (2008). "Lymph node density is superior to TNM nodal status in predicting disease-specific survival after radical cystectomy for bladder cancer: analysis of pooled data from MDACC and MSKCC." J Clin Oncol **26**(1): 121-126.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Katakami, H., T. R. Downs and L. A. Frohman (1988). "Inhibitory effect of hypothalamic medial preoptic area somatostatin on growth hormone-releasing factor in the rat." Endocrinology **123**(2): 1103-1109.
- Kaye, J. A., M. W. Myers and H. Jick (2001). "Acetaminophen and the risk of renal and bladder cancer in the general practice research database." Epidemiology (Cambridge, Mass.) **12**(6): 690-694.
- Kertesz, G. P., P. Hauser, P. Varga, G. Dabasi, D. Schuler and M. Garami (2007). "Advanced pediatric inoperable thymus carcinoma (type C thymoma): case report on a novel therapeutic approach." J Pediatr Hematol Oncol **29**(11): 774-775.
- Kimura, N., S. Tomizawa, K. N. Arai and N. Kimura (1998). "Chronic treatment with estrogen up-regulates expression of sst2 messenger ribonucleic acid (mRNA) but down-regulates expression of sst5 mRNA in rat pituitaries." Endocrinology **139**(4): 1573-1580.
- Kinoshita, M., H. Tsukamura, S. Adachi, H. Matsui, Y. Uenoyama, K. Iwata, S. Yamada, K. Inoue, T. Ohtaki, H. Matsumoto and K. Maeda (2005). "Involvement of central metastin in the regulation of preovulatory luteinizing hormone surge and estrous cyclicity in female rats." Endocrinology **146**(10): 4431-4436.
- Kishi, K., T. Hirota, K. Matsumoto, T. Kakizoe, T. Murase and J. Fujita (1981). "Carcinoma of the bladder: a clinical and pathological analysis of 87 autopsy cases." The Journal of urology **125**(1): 36-39.
- Kjaer, S. K., J. B. Knudsen, B. L. Sorensen and O. Moller Jensen (1989). "The Copenhagen case-control study of bladder cancer. V. Review of the role of urinary-tract infection." Acta Oncologica (Stockholm, Sweden) **28**(5): 631-636.
- Kleuss, C., J. Hescheler, C. Ewel, W. Rosenthal, G. Schultz and B. Wittig (1991). "Assignment of G-protein subtypes to specific receptors inducing inhibition of calcium currents." Nature **353**(6339): 43-48.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Klijn, J. G., A. M. Hoff, A. S. Planting, J. Verweij, T. Kok, S. W. Lamberts, H. Portengen and J. A. Foekens (1990). "Treatment of patients with metastatic pancreatic and gastrointestinal tumours with the somatostatin analogue Sandostatin: a phase II study including endocrine effects." Br J Cancer **62**(4): 627-630.

Knowles, M. A., T. Habuchi, W. Kennedy and D. Cuthbert-Heavens (2003). "Mutation spectrum of the 9q34 tuberous sclerosis gene TSC1 in transitional cell carcinoma of the bladder." Cancer Res **63**(22): 7652-7656.

Knowles, M. A. and M. Williamson (1993). "Mutation of H-ras is infrequent in bladder cancer: confirmation by single-strand conformation polymorphism analysis, designed restriction fragment length polymorphisms, and direct sequencing." Cancer research **53**(1): 133-139.

Koff, A., A. Giordano, D. Desai, K. Yamashita, J. W. Harper, S. Elledge, T. Nishimoto, D. O. Morgan, B. R. Franza and J. M. Roberts (1992). "Formation and activation of a cyclin E-cdk2 complex during the G1 phase of the human cell cycle." Science **257**(5077): 1689-1694.

Koshikawa, T., H. Leyh and U. Schenck (1989). "Difficulties in evaluating urinary specimens after local mitomycin therapy of bladder cancer." Diagn Cytopathol **5**(2): 117-121.

Koss, L. G. (1979). "Mapping of the urinary bladder: its impact on the concepts of bladder cancer." Human pathology **10**(5): 533-548.

Kotani, M., M. Detheux, A. Vandenbogaerde, D. Communi, J. M. Vanderwinden, E. Le Poul, S. Brezillon, R. Tyldesley, N. Suarez-Huerta, F. Vandeput, C. Blanpain, S. N. Schiffmann, G. Vassart and M. Parmentier (2001). "The metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes kisspeptins, the natural ligands of the orphan G protein-coupled receptor GPR54." J Biol Chem **276**(37): 34631-34636.

Kouroumalis, E. A. (2001). "Octreotide for cancer of the liver and biliary tree." Chemotherapy **47 Suppl 2**: 150-161.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Koutsilieris, M., C. Mitsiades, T. Dimopoulos, A. Ioannidis, A. Ntounis and T. Lambou (2001). "A combination therapy of dexamethasone and somatostatin analog reintroduces objective clinical responses to LHRH analog in androgen ablation-refractory prostate cancer patients." J Clin Endocrinol Metab **86**(12): 5729-5736.

Kulkarni, G. S., O. W. Hakenberg, J. E. Gschwend, G. Thalmann, W. Kassouf, A. Kamat and A. Zlotta (2010). "An updated critical analysis of the treatment strategy for newly diagnosed high-grade T1 (previously T1G3) bladder cancer." Eur Urol **57**(1): 60-70.

Kumar, U., R. Sasi, S. Suresh, A. Patel, M. Thangaraju, P. Metrakos, S. C. Patel and Y. C. Patel (1999). "Subtype-selective expression of the five somatostatin receptors (hSSTR1-5) in human pancreatic islet cells: a quantitative double-label immunohistochemical analysis." Diabetes **48**(1): 77-85.

Kunju, L. P., C. T. Lee, J. Montie and R. B. Shah (2005). "Utility of cytokeratin 20 and Ki-67 as markers of urothelial dysplasia." Pathology international **55**(5): 248-254.

Kunze, E., J. Chang-Claude and R. Frentzel-Beyme (1992). "Life style and occupational risk factors for bladder cancer in Germany. A case-control study." Cancer **69**(7): 1776-1790.

Kurth, K. H., L. Denis, C. Boufflioux, R. Sylvester, F. M. Debruyne, M. Pavone-Macaluso and W. Oosterlinck (1995). "Factors affecting recurrence and progression in superficial bladder tumours." European journal of cancer (Oxford, England : 1990) **31A**(11): 1840-1846.

Kwekkeboom, D., E. P. Krenning and M. de Jong (2000). "Peptide receptor imaging and therapy." J Nucl Med **41**(10): 1704-1713.

Kwekkeboom, D. J., W. H. Bakker, B. L. Kam, J. J. Teunissen, P. P. Kooij, W. W. de Herder, R. A. Feelders, C. H. van Eijck, M. de Jong, A. Srinivasan, J. L. Erion and E. P. Krenning (2003). "Treatment of patients with gastro-entero-

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

pancreatic (GEP) tumours with the novel radiolabelled somatostatin analogue [177Lu-DOTA(0),Tyr3]octreotate." Eur J Nucl Med Mol Imaging **30**(3): 417-422.

La Vecchia, C. and E. Negri (1996). "Nutrition and bladder cancer." Cancer causes & control : CCC **7**(1): 95-100.

La Vecchia, C., E. Negri, B. D'Avanzo, R. Savoldelli and S. Franceschi (1991). "Genital and urinary tract diseases and bladder cancer." Cancer research **51**(2): 629-631.

Lahlou, H., N. Saint-Laurent, J. P. Esteve, A. Eychene, L. Pradayrol, S. Pyronnet and C. Susini (2003). "sst2 Somatostatin receptor inhibits cell proliferation through Ras-, Rap1-, and B-Raf-dependent ERK2 activation." J Biol Chem **278**(41): 39356-39371.

Lamberts, S. W., L. J. Hofland and F. R. Nobels (2001). "Neuroendocrine tumor markers." Front Neuroendocrinol **22**(4): 309-339.

Lamberts, S. W., E. P. Krenning and J. C. Reubi (1991). "The role of somatostatin and its analogs in the diagnosis and treatment of tumors." Endocr Rev **12**(4): 450-482.

Lamm, D. L., B. A. Blumenstein, J. D. Crissman, J. E. Montie, J. E. Gottesman, B. A. Lowe, M. F. Sarosdy, R. D. Bohl, H. B. Grossman, T. M. Beck, J. T. Leimert and E. D. Crawford (2000). "Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study." J Urol **163**(4): 1124-1129.

Law, S. F., K. Yasuda, G. I. Bell and T. Reisine (1993). "Gi alpha 3 and G(o) alpha selectively associate with the cloned somatostatin receptor subtype SSTR2." J Biol Chem **268**(15): 10721-10727.

Lee, J. H., M. E. Miele, D. J. Hicks, K. K. Phillips, J. M. Trent, B. E. Weissman and D. R. Welch (1996). "KiSS-1, a novel human malignant melanoma metastasis-suppressor gene." J Natl Cancer Inst **88**(23): 1731-1737.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Lee, J. H. and D. R. Welch (1997). "Identification of highly expressed genes in metastasis-suppressed chromosome 6/human malignant melanoma hybrid cells using subtractive hybridization and differential display." Int J Cancer **71**(6): 1035-1044.
- Lee, J. H. and D. R. Welch (1997). "Suppression of metastasis in human breast carcinoma MDA-MB-435 cells after transfection with the metastasis suppressor gene, KiSS-1." Cancer research **57**(12): 2384-2387.
- Lee, J. H. and D. R. Welch (1997). "Suppression of metastasis in human breast carcinoma MDA-MB-435 cells after transfection with the metastasis suppressor gene, KiSS-1." Cancer Res **57**(12): 2384-2387.
- Liang, J. and J. M. Slingerland (2003). "Multiple roles of the PI3K/PKB (Akt) pathway in cell cycle progression." Cell Cycle **2**(4): 339-345.
- Lichtenstein, P., N. V. Holm, P. K. Verkasalo, A. Iliadou, J. Kaprio, M. Koskenvuo, E. Pukkala, A. Skytthe and K. Hemminki (2000). "Environmental and heritable factors in the causation of cancer--analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland." The New England journal of medicine **343**(2): 78-85.
- Linn, J. F., I. Sesterhenn, F. K. Mostofi and M. Schoenberg (1998). "The molecular characteristics of bladder cancer in young patients." The Journal of urology **159**(5): 1493-1496.
- Lipponen, P. (1993). "Expression of c-erbB-2 oncoprotein in transitional cell bladder cancer." Eur J Cancer **29A**(5): 749-753.
- Liu, D., G. Martino, M. Thangaraju, M. Sharma, F. Halwani, S. H. Shen, Y. C. Patel and C. B. Srikant (2000). "Caspase-8-mediated intracellular acidification precedes mitochondrial dysfunction in somatostatin-induced apoptosis." J Biol Chem **275**(13): 9244-9250.
- Loehrer, P. J., Sr., L. H. Einhorn, P. J. Elson, E. D. Crawford, P. Kuebler, I. Tannock, D. Raghavan, R. Stuart-Harris, M. F. Sarosdy, B. A. Lowe and et al. (1992). "A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study." J Clin Oncol **10**(7): 1066-1073.

Logothetis, C. J., E. A. Hossan and T. L. Smith (1994). "SMS 201-995 in the treatment of refractory prostatic carcinoma." Anticancer Res **14**(6B): 2731-2734.

Logothetis, C. J., H. J. Xu, J. Y. Ro, S. X. Hu, A. Sahin, N. Ordonez and W. F. Benedict (1992). "Altered expression of retinoblastoma protein and known prognostic variables in locally advanced bladder cancer." J Natl Cancer Inst **84**(16): 1256-1261.

Lopez-Beltran, A., P. Bassi, M. Pavone-Macaluso and R. Montironi (2004). "Handling and pathology reporting of specimens with carcinoma of the urinary bladder, ureter, and renal pelvis." Eur Urol **45**(3): 257-266.

Lopez-Beltran, A., L. Cheng, L. Andersson, M. Brausi, A. de Matteis, R. Montironi, I. Sesterhenn, K. T. van der Kwast and C. Mazerolles (2002). "Preneoplastic non-papillary lesions and conditions of the urinary bladder: an update based on the Ancona International Consultation." Virchows Archiv : an international journal of pathology **440**(1): 3-11.

Lopez, F., J. P. Esteve, L. Buscail, N. Delesque, N. Saint-Laurent, M. Theveniau, C. Nahmias, N. Vaysse and C. Susini (1997). "The tyrosine phosphatase SHP-1 associates with the sst2 somatostatin receptor and is an essential component of sst2-mediated inhibitory growth signaling." J Biol Chem **272**(39): 24448-24454.

Lopez, F., G. Ferjoux, P. Cordelier, N. Saint-Laurent, J. P. Esteve, N. Vaysse, L. Buscail and C. Susini (2001). "Neuronal nitric oxide synthase: a substrate for SHP-1 involved in sst2 somatostatin receptor growth inhibitory signaling." FASEB J **15**(12): 2300-2302.

Losa, M., E. Ciccarelli, P. Mortini, R. Barzaghi, D. Gaia, G. Faccani, M. Papotti, F. Mangili, M. R. Terreni, F. Camanni and M. Giovanelli (2001).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

"Effects of octreotide treatment on the proliferation and apoptotic index of GH-secreting pituitary adenomas." J Clin Endocrinol Metab **86**(11): 5194-5200.

Lugtenburg, P. J., B. Lowenberg, R. Valkema, H. Y. Oei, S. W. Lamberts, M. J. Eijkemans, W. L. van Putten and E. P. Krenning (2001). "Somatostatin receptor scintigraphy in the initial staging of low-grade non-Hodgkin's lymphomas." J Nucl Med **42**(2): 222-229.

Luque, R. M., R. D. Kineman and M. Tena-Sempere (2007). "Regulation of hypothalamic expression of KiSS-1 and GPR54 genes by metabolic factors: analyses using mouse models and a cell line." Endocrinology **148**(10): 4601-4611.

Lussier, B. T., D. A. Wood, M. B. French, B. C. Moor and J. Kraicer (1991). "Free intracellular Ca²⁺ concentration ([Ca²⁺]_i) and growth hormone release from purified rat somatotrophs. II. Somatostatin lowers [Ca²⁺]_i by inhibiting Ca²⁺ influx." Endocrinology **128**(1): 583-591.

Luttrell, L. M. and R. J. Lefkowitz (2002). "The role of beta-arrestins in the termination and transduction of G-protein-coupled receptor signals." J Cell Sci **115**(Pt 3): 455-465.

Lynch, C. H. and M. B. Cohen (1995). "Urinary System." Cancer **75** (Suppl): 316.

Macaulay, V. M., I. E. Smith, M. J. Everard, J. D. Teale, J. C. Reubi and J. L. Millar (1991). "Experimental and clinical studies with somatostatin analogue octreotide in small cell lung cancer." Br J Cancer **64**(3): 451-456.

MacDonald, N. J. and P. S. Steeg (1993). "Molecular basis of tumour metastasis." Cancer Surv **16**: 175-199.

Maffezzini, M. (2006). "Re: Richard J. Sylvester, Adrian P.M. van der Meijden, Willem Oosterlinck, J. Alfred Witjes, Christian Bouffoux, Louis Denis and Donald W.W. Newling. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006;49:466-77." *Eur Urol* **50**(3): 623-624; author reply 624-625.

Malmstrom, P. U., C. Busch and B. J. Norlen (1987). "Recurrence, progression and survival in bladder cancer. A retrospective analysis of 232 patients with greater than or equal to 5-year follow-up." *Scandinavian journal of urology and nephrology* **21**(3): 185-195.

Malmstrom, P. U., R. J. Sylvester, D. E. Crawford, M. Friedrich, S. Krege, E. Rintala, E. Solsona, S. M. Di Stasi and J. A. Witjes (2009). "An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guerin for non-muscle-invasive bladder cancer." *Eur Urol* **56**(2): 247-256.

Maniotis, A. J., R. Folberg, A. Hess, E. A. Seftor, L. M. Gardner, J. Pe'er, J. M. Trent, P. S. Meltzer and M. J. Hendrix (1999). "Vascular channel formation by human melanoma cells in vivo and in vitro: vasculogenic mimicry." *Am J Pathol* **155**(3): 739-752.

Mannetje, A., M. Kogevinas, J. Chang-Claude, S. Cordier, C. A. Gonzalez, M. Hours, K. H. Jockel, U. Bolm-Audorff, E. Lynge, S. Porru, F. Donato, U. Ranft, C. Serra, A. Tzonou, P. Vineis, J. Wahrendorf and P. Boffetta (1999). "Occupation and bladder cancer in European women." *Cancer causes & control : CCC* **10**(3): 209-217.

Manning, B. D. and L. C. Cantley (2003). "United at last: the tuberous sclerosis complex gene products connect the phosphoinositide 3-kinase/Akt pathway to mammalian target of rapamycin (mTOR) signalling." *Biochem Soc Trans* **31**(Pt 3): 573-578.

Mansky, P. J., D. J. Liewehr, S. M. Steinberg, G. P. Chrousos, N. A. Avila, L. Long, D. Bernstein, C. L. Mackall, D. S. Hawkins and L. J. Helman (2002). "Treatment of metastatic osteosarcoma with the somatostatin analog OncoLar: significant reduction of insulin-like growth factor-1 serum levels." *J Pediatr Hematol Oncol* **24**(6): 440-446.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Marshall, V. F. (1952). "The relation of the preoperative estimate to the pathologic demonstration of the extent of vesical neoplasms." J Urol **68**(4): 714-723.

Masood, S., S. Sriprasad, J. H. Palmer and G. R. Mufti (2004). "T1G3 bladder cancer--indications for early cystectomy." Int Urol Nephrol **36**(1): 41-44.

Masui, T., R. Doi, T. Mori, E. Toyoda, M. Koizumi, K. Kami, D. Ito, S. C. Peiper, J. R. Broach, S. Oishi, A. Niida, N. Fujii and M. Imamura (2004). "Metastin and its variant forms suppress migration of pancreatic cancer cells." Biochem Biophys Res Commun **315**(1): 85-92.

Matzkin, H., S. M. Moinuddin and M. S. Soloway (1992). "Value of urine cytology versus bladder washing in bladder cancer." Urology **39**(3): 201-203.

McCullough, D. L., D. L. Lamma, A. P. McLaughlin, 3rd and R. F. Gittes (1975). "Familial transitional cell carcinoma of the bladder." The Journal of urology **113**(5): 629-635.

McGarvey, T. W., Y. Maruta, J. E. Tomaszewski, A. J. Linnenbach and S. B. Malkowicz (1998). "PTCH gene mutations in invasive transitional cell carcinoma of the bladder." Oncogene **17**(9): 1167-1172.

Mead, E. J., J. J. Maguire, R. E. Kuc and A. P. Davenport (2007). "Kisspeptins are novel potent vasoconstrictors in humans, with a discrete localization of their receptor, G protein-coupled receptor 54, to atherosclerosis-prone vessels." Endocrinology **148**(1): 140-147.

Melicow, M. M. and J. W. Hollowell (1952). "Intra-urothelial cancer: carcinoma in situ, Bowen's disease of the urinary system: discussion of thirty cases." J Urol **68**(4): 763-772.

Meriney, S. D., D. B. Gray and G. R. Pilar (1994). "Somatostatin-induced inhibition of neuronal Ca²⁺ current modulated by cGMP-dependent protein kinase." Nature **369**(6478): 336-339.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Michaud, D. S., D. Spiegelman, S. K. Clinton, E. B. Rimm, G. C. Curhan, W. C. Willett and E. L. Giovannucci (1999). "Fluid intake and the risk of bladder cancer in men." The New England journal of medicine **340**(18): 1390-1397.

Michaud, D. S., D. Spiegelman, S. K. Clinton, E. B. Rimm, W. C. Willett and E. Giovannucci (2000). "Prospective study of dietary supplements, macronutrients, micronutrients, and risk of bladder cancer in US men." American Journal of Epidemiology **152**(12): 1145-1153.

Miele, M. E., M. D. Jewett, S. F. Goldberg, D. L. Hyatt, C. Morelli, F. Gualandi, P. Rimessi, D. J. Hicks, B. E. Weissman, G. Barbanti-Brodano and D. R. Welch (2000). "A human melanoma metastasis-suppressor locus maps to 6q16.3-q23." Int J Cancer **86**(4): 524-528.

Miladi, M., M. Peyromaure, M. Zerbib, D. Saighi and B. Debre (2003). "The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumours." Eur Urol **43**(3): 241-245.

Milowsky, M. I., D. M. Nanus, F. C. Maluf, S. Mironov, W. Shi, A. Iasonos, J. Riches, A. Regazzi and D. F. Bajorin (2009). "Final results of sequential doxorubicin plus gemcitabine and ifosfamide, paclitaxel, and cisplatin chemotherapy in patients with metastatic or locally advanced transitional cell carcinoma of the urothelium." J Clin Oncol **27**(25): 4062-4067.

Mitchell, D. C., M. Abdelrahim, J. Weng, L. J. Stafford, S. Safe, M. Bar-Eli and M. Liu (2006). "Regulation of KiSS-1 metastasis suppressor gene expression in breast cancer cells by direct interaction of transcription factors activator protein-2alpha and specificity protein-1." J Biol Chem **281**(1): 51-58.

Mitchell, D. C., L. J. Stafford, D. Li, M. Bar-Eli and M. Liu (2007). "Transcriptional regulation of KiSS-1 gene expression in metastatic melanoma by specificity protein-1 and its coactivator DRIP-130." Oncogene **26**(12): 1739-1747.

Mitsiades, C. S., J. Bogdanos, D. Karamanolakis, C. Milathianakis, T. Dimopoulos and M. Koutsilieris (2006). "Randomized controlled clinical trial of

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

a combination of somatostatin analog and dexamethasone plus zoledronate vs. zoledronate in patients with androgen ablation-refractory prostate cancer." Anticancer Res **26**(5B): 3693-3700.

Mitsogiannis, I. C., A. Skolarikos and C. Deliveliotis (2009). "Somatostatin analog lanreotide in the treatment of castration-resistant prostate cancer (CRPC)." Expert Opin Pharmacother **10**(3): 493-501.

Moll, R., X. R. Wu, J. H. Lin and T. T. Sun (1995). "Uroplakins, specific membrane proteins of urothelial umbrella cells, as histological markers of metastatic transitional cell carcinomas." The American journal of pathology **147**(5): 1383-1397.

Montironi, R. and A. Lopez-Beltran (2005). "The 2004 WHO classification of bladder tumors: a summary and commentary." International journal of surgical pathology **13**(2): 143-153.

Morgan, R. W. and M. G. Jain (1974). "Bladder cancer: smoking, beverages and artificial sweeteners." Canadian Medical Association journal **111**(10): 1067-1070.

Morrison, A. S. and P. Cole (1976). "Epidemiology of bladder cancer." The Urologic clinics of North America **3**(1): 13-29.

Morton, D. L., D. G. Davtyan, L. A. Wanek, L. J. Foshag and A. J. Cochran (1993). "Multivariate analysis of the relationship between survival and the microstage of primary melanoma by Clark level and Breslow thickness." Cancer **71**(11): 3737-3743.

Mostofi FK, S. L., Torloni H. (1973). "Histological Typing of Urinary Bladder Tumours." Geneva: World Health Organization.

Muir, A. I., L. Chamberlain, N. A. Elshourbagy, D. Michalovich, D. J. Moore, A. Calamari, P. G. Szekeres, H. M. Sarau, J. K. Chambers, P. Murdock, K. Steplewski, U. Shabon, J. E. Miller, S. E. Middleton, J. G. Darker, C. G. Larminie, S. Wilson, D. J. Bergsma, P. Emson, R. Faull, K. L. Philpott and D.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

C. Harrison (2001). "AXOR12, a novel human G protein-coupled receptor, activated by the peptide KiSS-1." The Journal of biological chemistry **276**(31): 28969-28975.

Murphy, D. G., B. J. Challacombe, O. Elhage, T. S. O'Brien, P. Rimington, M. S. Khan and P. Dasgupta (2008). "Robotic-assisted laparoscopic radical cystectomy with extracorporeal urinary diversion: initial experience." Eur Urol **54**(3): 570-580.

Murphy, W. M. and M. S. Soloway (1982). "Urothelial dysplasia." The Journal of urology **127**(5): 849-854.

Murray, R. D., K. Kim, S. G. Ren, M. Chelly, Y. Umehara and S. Melmed (2004). "Central and peripheral actions of somatostatin on the growth hormone-IGF-I axis." J Clin Invest **114**(3): 349-356.

Nagy, G. K., W. J. Frable and W. M. Murphy (1982). "Classification of premalignant urothelial abnormalities. A Delphi study of the National Bladder Cancer Collaborative Group A." Pathology annual **17 (Pt 1)**(Pt 1): 219-233.

Najem, G. R., D. B. Louria, J. J. Seebode, I. S. Thind, J. M. Prusakowski, R. B. Ambrose and A. R. Fernicola (1982). "Life time occupation, smoking, caffeine, saccharine, hair dyes and bladder carcinogenesis." International journal of epidemiology **11**(3): 212-217.

Najib, S., N. Saint-Laurent, J. P. Esteve, S. Schulz, E. Boutet-Robinet, D. Fourmy, J. Lattig, C. Mollereau, S. Pyronnet, C. Susini and C. Bousquet (2012). "A switch of G protein-coupled receptor binding preference from phosphoinositide 3-kinase (PI3K)-p85 to filamin A negatively controls the PI3K pathway." Mol Cell Biol **32**(5): 1004-1016.

Navarro, V. M., J. M. Castellano, R. Fernandez-Fernandez, S. Tovar, J. Roa, A. Mayen, M. L. Barreiro, F. F. Casanueva, E. Aguilar, C. Dieguez, L. Pinilla and M. Tena-Sempere (2005). "Effects of KiSS-1 peptide, the natural ligand of GPR54, on follicle-stimulating hormone secretion in the rat." Endocrinology **146**(4): 1689-1697.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Navarro, V. M., J. M. Castellano, R. Fernandez-Fernandez, S. Tovar, J. Roa, A. Mayen, R. Nogueiras, M. J. Vazquez, M. L. Barreiro, P. Magni, E. Aguilar, C. Dieguez, L. Pinilla and M. Tena-Sempere (2005). "Characterization of the potent luteinizing hormone-releasing activity of KiSS-1 peptide, the natural ligand of GPR54." Endocrinology **146**(1): 156-163.

Navarro, V. M., J. M. Castellano, D. Garcia-Galiano and M. Tena-Sempere (2007). "Neuroendocrine factors in the initiation of puberty: the emergent role of kisspeptin." Rev Endocr Metab Disord **8**(1): 11-20.

Neal, D. E., L. Sharples, K. Smith, J. Fennelly, R. R. Hall and A. L. Harris (1990). "The epidermal growth factor receptor and the prognosis of bladder cancer." Cancer **65**(7): 1619-1625.

Ng, C. K., E. C. Kauffman, M. M. Lee, B. J. Otto, A. Portnoff, J. R. Ehrlich, M. J. Schwartz, G. J. Wang and D. S. Scherr (2010). "A comparison of postoperative complications in open versus robotic cystectomy." Eur Urol **57**(2): 274-281.

Nishimura, K., S. Hida, Y. Nishio, K. Ohishi, Y. Okada, K. Okada, O. Yoshida, K. Nishimura and S. Nishibuchi (1988). "The validity of magnetic resonance imaging (MRI) in the staging of bladder cancer: comparison with computed tomography (CT) and transurethral ultrasonography (US)." Jpn J Clin Oncol **18**(3): 217-226.

Nishiyama, H., J. H. Gill, E. Pitt, W. Kennedy and M. A. Knowles (2001). "Negative regulation of G(1)/S transition by the candidate bladder tumour suppressor gene DBCCR1." Oncogene **20**(23): 2956-2964.

Nurmi, M., K. Katevuo and P. Puntala (1988). "Reliability of CT in preoperative evaluation of bladder carcinoma." Scand J Urol Nephrol **22**(2): 125-128.

O'Byrne, K. J., N. Dobbs, D. J. Propper, J. P. Braybrooke, M. I. Koukourakis, K. Mitchell, J. Woodhull, D. C. Talbot, A. V. Schally and A. L. Harris (1999). "Phase II study of RC-160 (vapeotide), an octapeptide analogue of

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

somatostatin, in the treatment of metastatic breast cancer." Br J Cancer **79**(9-10): 1413-1418.

O'Carroll, A. M., S. J. Lolait, M. Konig and L. C. Mahan (1992). "Molecular cloning and expression of a pituitary somatostatin receptor with preferential affinity for somatostatin-28." Mol Pharmacol **42**(6): 939-946.

O'Carroll, A. M., K. Raynor, S. J. Lolait and T. Reisine (1994). "Characterization of cloned human somatostatin receptor SSTR5." Mol Pharmacol **46**(2): 291-298.

Oh, K. S., D. E. Soto, D. C. Smith, J. E. Montie, C. T. Lee and H. M. Sandler (2009). "Combined-modality therapy with gemcitabine and radiation therapy as a bladder preservation strategy: long-term results of a phase I trial." Int J Radiat Oncol Biol Phys **74**(2): 511-517.

Ohtaki, T., Y. Shintani, S. Honda, H. Matsumoto, A. Hori, K. Kanehashi, Y. Terao, S. Kumano, Y. Takatsu, Y. Masuda, Y. Ishibashi, T. Watanabe, M. Asada, T. Yamada, M. Suenaga, C. Kitada, S. Usuki, T. Kurokawa, H. Onda, O. Nishimura and M. Fujino (2001). "Metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes peptide ligand of a G-protein-coupled receptor." Nature **411**(6837): 613-617.

Ohtaki, T., Y. Shintani, S. Honda, H. Matsumoto, A. Hori, K. Kanehashi, Y. Terao, S. Kumano, Y. Takatsu, Y. Masuda, Y. Ishibashi, T. Watanabe, M. Asada, T. Yamada, M. Suenaga, C. Kitada, S. Usuki, T. Kurokawa, H. Onda, O. Nishimura and M. Fujino (2001). "Metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes peptide ligand of a G-protein-coupled receptor." Nature **411**(6837): 613-617.

Olias, G., C. Viollet, H. Kusserow, J. Epelbaum and W. Meyerhof (2004). "Regulation and function of somatostatin receptors." J Neurochem **89**(5): 1057-1091.

Orlow, I., H. LaRue, I. Osman, L. Lacombe, L. Moore, F. Rabbani, F. Meyer, Y. Fradet and C. Cordon-Cardo (1999). "Deletions of the INK4A gene in

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

superficial bladder tumors. Association with recurrence." Am J Pathol **155**(1): 105-113.

Otte, A., R. Herrmann, A. Heppeler, M. Behe, E. Jermann, P. Powell, H. R. Maecke and J. Muller (1999). "Yttrium-90 DOTATOC: first clinical results." Eur J Nucl Med **26**(11): 1439-1447.

Pagano, F., P. Bassi, T. P. Galetti, A. Meneghini, C. Milani, W. Artibani and A. Garboglio (1991). "Results of contemporary radical cystectomy for invasive bladder cancer: a clinicopathological study with an emphasis on the inadequacy of the tumor, nodes and metastases classification." J Urol **145**(1): 45-50.

Pagliacci, M. C., R. Tognellini, F. Grignani and I. Nicoletti (1991). "Inhibition of human breast cancer cell (MCF-7) growth in vitro by the somatostatin analog SMS 201-995: effects on cell cycle parameters and apoptotic cell death." Endocrinology **129**(5): 2555-2562.

Pagotto, U., T. Arzberger, E. Ciani, F. Lezoualc'h, C. Pilon, L. Journot, D. Spengler and G. K. Stalla (1999). "Inhibition of Zac1, a new gene differentially expressed in the anterior pituitary, increases cell proliferation." Endocrinology **140**(2): 987-996.

Pagotto, U., T. Arzberger, M. Theodoropoulou, Y. Grubler, C. Pantaloni, W. Saeger, M. Losa, L. Journot, G. K. Stalla and D. Spengler (2000). "The expression of the antiproliferative gene ZAC is lost or highly reduced in nonfunctioning pituitary adenomas." Cancer Res **60**(24): 6794-6799.

Parmar, H., C. D. Charlton, R. H. Phillips, L. Edwards, J. L. Bejot, F. Thomas and S. L. Lightman (1992). "Therapeutic response to somatostatin analogue, BIM 23014, in metastatic prostatic cancer." Clin Exp Metastasis **10**(1): 3-11.

Pasquali, D., P. Vassallo, D. Esposito, G. Bonavolonta, A. Bellastella and A. Sinisi (2000). "Somatostatin receptor gene expression and inhibitory effects of octreotide on primary cultures of orbital fibroblasts from Graves' ophthalmopathy." J Mol Endocrinol **25**(1): 63-71.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Patch, D. and A. Burroughs (2002). "Vapreotide in variceal bleeding." J Hepatol **37**(1): 167-168.
- Patel, Y. C. (1997). "Molecular pharmacology of somatostatin receptor subtypes." J Endocrinol Invest **20**(6): 348-367.
- Patel, Y. C. (1999). "Somatostatin and its receptor family." Front Neuroendocrinol **20**(3): 157-198.
- Patel, Y. C., M. Greenwood, G. Kent, R. Panetta and C. B. Srikant (1993). "Multiple gene transcripts of the somatostatin receptor SSTR2: tissue selective distribution and cAMP regulation." Biochem Biophys Res Commun **192**(1): 288-294.
- Patel, Y. C. and W. O'Neil (1988). "Peptides derived from cleavage of prosomatostatin at carboxyl- and amino-terminal segments. Characterization of tissue and secreted forms in the rat." J Biol Chem **263**(2): 745-751.
- Patel, Y. C., D. N. Papachristou, H. H. Zingg and E. M. Farkas (1991). "Regulation of islet somatostatin secretion and gene expression: selective effects of adenosine 3',5'-monophosphate and phorbol esters in normal islets of Langerhans and in a somatostatin-producing rat islet clonal cell line 1027 B2." Endocrinology **128**(4): 1754-1762.
- Patel, Y. C., T. Wheatley and C. Ning (1981). "Multiple forms of immunoreactive somatostatin: comparison of distribution in neural and nonneural tissues and portal plasma of the rat." Endocrinology **109**(6): 1943-1949.
- Pelucchi, C., C. La Vecchia, E. Negri, L. Dal Maso and S. Franceschi (2002). "Smoking and other risk factors for bladder cancer in women." Preventive medicine **35**(2): 114-120.
- Penman, E., J. A. Wass, S. Medbak, L. Morgan, J. M. Lewis, G. M. Besser and L. H. Rees (1981). "Response of circulating immunoreactive somatostatin to nutritional stimuli in normal subjects." Gastroenterology **81**(4): 692-699.
- Peterson, R. O. (1992). Urologic Pathology. Philadelphia, JB Lippincott.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Pettus, J. A., H. Al-Ahmadie, D. A. Barocas, T. M. Koppie, H. Herr, S. M. Donat, G. Dalbagni, V. E. Reuter, S. Olgac and B. H. Bochner (2008). "Risk assessment of prostatic pathology in patients undergoing radical cystoprostatectomy." Eur Urol **53**(2): 370-375.
- Pierce, K. L., R. T. Premont and R. J. Lefkowitz (2002). "Seven-transmembrane receptors." Nat Rev Mol Cell Biol **3**(9): 639-650.
- Piper, J. M., J. Tonascia and G. M. Matanoski (1985). "Heavy phenacetin use and bladder cancer in women aged 20 to 49 years." The New England journal of medicine **313**(5): 292-295.
- Pira, E., G. Piolatto, E. Negri, C. Romano, P. Boffetta, L. Lipworth, J. K. McLaughlin and C. La Vecchia (2010). "Bladder Cancer Mortality of Workers Exposed to Aromatic Amines: A 58-Year Follow-up." Journal of the National Cancer Institute.
- Poitout, L., P. Roubert, M. O. Contour-Galcerá, C. Moinet, J. Lannoy, J. Pommier, P. Plas, D. Bigg and C. Thuriéau (2001). "Identification of potent non-peptide somatostatin antagonists with sst(3) selectivity." J Med Chem **44**(18): 2990-3000.
- Pola, S., M. G. Cattaneo and L. M. Vicentini (2003). "Anti-migratory and anti-invasive effect of somatostatin in human neuroblastoma cells: involvement of Rac and MAP kinase activity." J Biol Chem **278**(42): 40601-40606.
- Pollak, M. (1997). "The potential role of somatostatin analogues in breast cancer treatment." Yale J Biol Med **70**(5-6): 535-539.
- Pommer, W., E. Brönder, A. Klimpel, U. Helmert, E. Greiser and M. Molzahn (1999). "Urothelial cancer at different tumour sites: role of smoking and habitual intake of analgesics and laxatives. Results of the Berlin Urothelial Cancer Study." Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association **14**(12): 2892-2897.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Pompolo, S., A. Pereira, K. M. Estrada and I. J. Clarke (2006). "Colocalization of kisspeptin and gonadotropin-releasing hormone in the ovine brain." Endocrinology **147**(2): 804-810.
- Porter, M. P., M. C. Kerrigan, B. M. Donato and S. D. Ramsey (2011). "Patterns of use of systemic chemotherapy for Medicare beneficiaries with urothelial bladder cancer." Urol Oncol **29**(3): 252-258.
- Pradayrol, L., H. Jornvall, V. Mutt and A. Ribet (1980). "N-terminally extended somatostatin: the primary structure of somatostatin-28." FEBS Lett **109**(1): 55-58.
- Qian, X., L. Jin, J. P. Grande and R. V. Lloyd (1996). "Transforming growth factor-beta and p27 expression in pituitary cells." Endocrinology **137**(7): 3051-3060.
- Qureshi, K. N., T. R. Griffiths, M. C. Robinson, C. Marsh, J. T. Roberts, J. Lunec, D. E. Neal and J. K. Mellon (2001). "Combined p21WAF1/CIP1 and p53 overexpression predict improved survival in muscle-invasive bladder cancer treated by radical radiotherapy." Int J Radiat Oncol Biol Phys **51**(5): 1234-1240.
- Ramani, P., B. R. Birch, S. J. Harland and M. C. Parkinson (1991). "Evaluation of endothelial markers in detecting blood and lymphatic channel invasion in pT1 transitional carcinoma of bladder." Histopathology **19**(6): 551-554.
- Reardon, D. B., P. Dent, S. L. Wood, T. Kong and T. W. Sturgill (1997). "Activation in vitro of somatostatin receptor subtypes 2, 3, or 4 stimulates protein tyrosine phosphatase activity in membranes from transfected Ras-transformed NIH 3T3 cells: coexpression with catalytically inactive SHP-2 blocks responsiveness." Mol Endocrinol **11**(8): 1062-1069.
- Reichlin, S. (1983). "Somatostatin (second of two parts)." N Engl J Med **309**(25): 1556-1563.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Reisine, T. and G. I. Bell (1995). "Molecular biology of somatostatin receptors." Endocr Rev **16**(4): 427-442.
- Resmini, E., P. Dadati, J. L. Ravetti, G. Zona, R. Spaziante, A. Saveanu, P. Jaquet, M. D. Culler, F. Bianchi, A. Rebora, F. Minuto and D. Ferone (2007). "Rapid pituitary tumor shrinkage with dissociation between antiproliferative and antisecretory effects of a long-acting octreotide in an acromegalic patient." J Clin Endocrinol Metab **92**(5): 1592-1599.
- Reubi, J. C. and A. M. Landolt (1984). "High density of somatostatin receptors in pituitary tumors from acromegalic patients." J Clin Endocrinol Metab **59**(6): 1148-1151.
- Reubi, J. C., J. C. Schar, B. Waser, S. Wenger, A. Heppeler, J. S. Schmitt and H. R. Macke (2000). "Affinity profiles for human somatostatin receptor subtypes SST1-SST5 of somatostatin radiotracers selected for scintigraphic and radiotherapeutic use." Eur J Nucl Med **27**(3): 273-282.
- Revel, F. G., M. Saboureau, M. Masson-Pevet, P. Pevet, J. D. Mikkelsen and V. Simonneaux (2006). "Kisspeptin mediates the photoperiodic control of reproduction in hamsters." Curr Biol **16**(17): 1730-1735.
- Ricci, S., A. Antonuzzo, L. Galli, M. Ferdeghini, L. Bodei, C. Orlandini and P. F. Conte (2000). "Octreotide acetate long-acting release in patients with metastatic neuroendocrine tumors pretreated with lanreotide." Ann Oncol **11**(9): 1127-1130.
- Richard, N., G. Galmiche, S. Corvaisier, A. Caraty and M. L. Kottler (2008). "KiSS-1 and GPR54 genes are co-expressed in rat gonadotrophs and differentially regulated in vivo by oestradiol and gonadotrophin-releasing hormone." J Neuroendocrinol **20**(3): 381-393.
- Ringel, M. D., E. Hardy, V. J. Bernet, H. B. Burch, F. Schuppert, K. D. Burman and M. Saji (2002). "Metastin receptor is overexpressed in papillary thyroid cancer and activates MAP kinase in thyroid cancer cells." J Clin Endocrinol Metab **87**(5): 2399.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Risch, A., D. M. Wallace, S. Bathers and E. Sim (1995). "Slow N-acetylation genotype is a susceptibility factor in occupational and smoking related bladder cancer." Human molecular genetics **4**(2): 231-236.

Ro, J. Y., A. G. Ayala and A. el-Naggar (1987). "Muscularis mucosa of urinary bladder. Importance for staging and treatment." Am J Surg Pathol **11**(9): 668-673.

Roazzi, P., R. Capocaccia, M. Santaquilani, E. Carrani and E. W. Group (2003). "Electronic availability of EURO CARE-3 data: a tool for further analysis." Annals of Oncology : Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO **14 Suppl 5**: v150-155.

Rocheville, M., D. C. Lange, U. Kumar, R. Sasi, R. C. Patel and Y. C. Patel (2000). "Subtypes of the somatostatin receptor assemble as functional homo- and heterodimers." J Biol Chem **275**(11): 7862-7869.

Rogers, B. E., K. R. Zinn, C. Y. Lin, T. R. Chaudhuri and D. J. Buchsbaum (2002). "Targeted radiotherapy with [(90)Y]-SMT 487 in mice bearing human nonsmall cell lung tumor xenografts induced to express human somatostatin receptor subtype 2 with an adenoviral vector." Cancer **94**(4 Suppl): 1298-1305.

Rohrer, S. P., E. T. Birzin, R. T. Mosley, S. C. Berk, S. M. Hutchins, D. M. Shen, Y. Xiong, E. C. Hayes, R. M. Parmar, F. Foor, S. W. Mitra, S. J. Degrado, M. Shu, J. M. Klopp, S. J. Cai, A. Blake, W. W. Chan, A. Pasternak, L. Yang, A. A. Patchett, R. G. Smith, K. T. Chapman and J. M. Schaeffer (1998). "Rapid identification of subtype-selective agonists of the somatostatin receptor through combinatorial chemistry." Science **282**(5389): 737-740.

Romanenko, A., K. Morimura, M. Wei, W. Zaparin, A. Vozianov and S. Fukushima (2002). "DNA damage repair in bladder urothelium after the Chernobyl accident in Ukraine." The Journal of urology **168**(3): 973-977.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Roosterman, D., O. J. Kreuzer, N. Brune, G. S. Cottrell, N. W. Bunnett, W. Meyerhof and M. Steinhoff (2007). "Agonist-induced endocytosis of rat somatostatin receptor 1." Endocrinology **148**(3): 1050-1058.
- Rous, S. N. (1978). "Squamous cell carcinoma of the bladder." J Urol **120**(5): 561-562.
- Rozet, F., G. Lesur, X. Cathelineau, E. Barret, G. Smyth, S. Soon and G. Vallancien (2008). "Oncological evaluation of prostate sparing cystectomy: the Montsouris long-term results." J Urol **179**(6): 2170-2174; discussion 2174-2175.
- Rubin, J., J. Ajani, W. Schirmer, A. P. Venook, R. Bukowski, R. Pommier, L. Saltz, P. Dandona and L. Anthony (1999). "Octreotide acetate long-acting formulation versus open-label subcutaneous octreotide acetate in malignant carcinoid syndrome." J Clin Oncol **17**(2): 600-606.
- Ruszniewski, P., M. Ducreux, J. A. Chayvialle, J. Blumberg, D. Cloarec, H. Michel, J. M. Raymond, J. L. Dupas, H. Gouerou, R. Jian, E. Genestin, P. Bernades and P. Rougier (1996). "Treatment of the carcinoid syndrome with the longacting somatostatin analogue lanreotide: a prospective study in 39 patients." Gut **39**(2): 279-283.
- Sala, M., S. Cordier, J. Chang-Claude, F. Donato, A. Escolar-Pujolar, F. Fernandez, C. A. Gonzalez, E. Greiser, K. H. Jockel, E. Lynge, A. Mannetje, H. Pohlabein, S. Porru, C. Serra, A. Tzonou, P. Vineis, J. Wahrendorf, P. Boffetta and M. Kogevinas (2000). "Coffee consumption and bladder cancer in nonsmokers: a pooled analysis of case-control studies in European countries." Cancer causes & control : CCC **11**(10): 925-931.
- Samaratunga, H., D. V. Makarov and J. I. Epstein (2002). "Comparison of WHO/ISUP and WHO classification of noninvasive papillary urothelial neoplasms for risk of progression." Urology **60**(2): 315-319.
- Sanchez-Carbayo, M., T. J. Belbin, K. Scotlandi, M. Prystowsky, N. Baldini, G. Childs and C. Cordon-Cardo (2003). "Expression profiling of osteosarcoma

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

cells transfected with MDR1 and NEO genes: regulation of cell adhesion, apoptosis, and tumor suppression-related genes." Lab Invest **83**(4): 507-517.

Sanchez-Carbayo, M., P. Capodieci and C. Cordon-Cardo (2003). "Tumor suppressor role of KiSS-1 in bladder cancer: loss of KiSS-1 expression is associated with bladder cancer progression and clinical outcome." The American journal of pathology **162**(2): 609-617.

Sanchez-Carbayo, M., P. Capodieci and C. Cordon-Cardo (2003). "Tumor suppressor role of KiSS-1 in bladder cancer: loss of KiSS-1 expression is associated with bladder cancer progression and clinical outcome." Am J Pathol **162**(2): 609-617.

Sandler, D. P., R. B. Everson and A. J. Wilcox (1985). "Passive smoking in adulthood and cancer risk." American Journal of Epidemiology **121**(1): 37-48.

Sarkis, A. S., G. Dalbagni, C. Cordon-Cardo, J. Melamed, Z. F. Zhang, J. Sheinfeld, W. R. Fair, H. W. Herr and V. E. Reuter (1994). "Association of P53 nuclear overexpression and tumor progression in carcinoma in situ of the bladder." J Urol **152**(2 Pt 1): 388-392.

Sarosdy, M. F., R. W. deVere White, M. S. Soloway, J. Sheinfeld, M. A. Hudson, P. F. Schellhammer, M. V. Jarowenko, G. Adams and B. A. Blumenstein (1995). "Results of a multicenter trial using the BTA test to monitor for and diagnose recurrent bladder cancer." J Urol **154**(2 Pt 1): 379-383; discussion 383-374.

Scarpignato, C. and I. Pelosini (2001). "Somatostatin analogs for cancer treatment and diagnosis: an overview." Chemotherapy **47 Suppl 2**: 1-29.

Scelo, G. and P. Brennan (2007). "The epidemiology of bladder and kidney cancer." Nature clinical practice.Urology **4**(4): 205-217.

Schally, A. V. (1988). "Oncological applications of somatostatin analogues." Cancer Res **48**(24 Pt 1): 6977-6985.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Schally, A. V. and A. Nagy (2004). "Chemotherapy targeted to cancers through tumoral hormone receptors." Trends Endocrinol Metab **15**(7): 300-310.

Schally, A. V., K. Szepeshazi, A. Nagy, A. M. Comaru-Schally and G. Halmos (2004). "New approaches to therapy of cancers of the stomach, colon and pancreas based on peptide analogs." Cell Mol Life Sci **61**(9): 1042-1068.

Schmitz-Drager, B. J., P. J. Goebell, T. Ebert and Y. Fradet (2000). "p53 immunohistochemistry as a prognostic marker in bladder cancer. Playground for urology scientists?" Eur Urol **38**(6): 691-699;discussion 700.

Schusdziarra, V., R. E. Dobbs, V. Harris and R. H. Unger (1977). "Immunoreactive somatostatin levels in plasma of normal and alloxan diabetic dogs." FEBS Lett **81**(1): 69-72.

Schwarz, J. K., S. H. Devoto, E. J. Smith, S. P. Chellappan, L. Jakoi and J. R. Nevins (1993). "Interactions of the p107 and Rb proteins with E2F during the cell proliferation response." EMBO J **12**(3): 1013-1020.

Seeger, R. and E. G. Krebs (1995). "The MAPK signaling cascade." FASEB J **9**(9): 726-735.

Sellers, L. A. (1999). "Prolonged activation of extracellular signal-regulated kinase by a protein kinase C-dependent and N17Ras-insensitive mechanism mediates the proliferative response of G(i/o)-coupled somatostatin sst(4) receptors." J Biol Chem **274**(34): 24280-24288.

Sellers, L. A., F. Alderton, A. M. Carruthers, M. Schindler and P. P. Humphrey (2000). "Receptor isoforms mediate opposing proliferative effects through gbetagamma-activated p38 or Akt pathways." Mol Cell Biol **20**(16): 5974-5985.

Seminara, S. B., S. Messenger, E. E. Chatzidaki, R. R. Thresher, J. S. Acierno, Jr., J. K. Shagoury, Y. Bo-Abbas, W. Kuohung, K. M. Schwinof, A. G. Hendrick, D. Zahn, J. Dixon, U. B. Kaiser, S. A. Slaugenhaupt, J. F. Gusella, S. O'Rahilly, M. B. Carlton, W. F. Crowley, Jr., S. A. Aparicio and W. H.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Colledge (2003). "The GPR54 gene as a regulator of puberty." N Engl J Med **349**(17): 1614-1627.

Senaris, R. M., F. Lago and C. Dieguez (1996). "Gonadal regulation of somatostatin receptor 1, 2 and 3 mRNA levels in the rat anterior pituitary." Brain Res Mol Brain Res **38**(1): 171-175.

Shabsigh, A., R. Korets, K. C. Vora, C. M. Brooks, A. M. Cronin, C. Savage, G. Raj, B. H. Bochner, G. Dalbagni, H. W. Herr and S. M. Donat (2009). "Defining early morbidity of radical cystectomy for patients with bladder cancer using a standardized reporting methodology." Eur Urol **55**(1): 164-174.

Sharma, K., Y. C. Patel and C. B. Srikant (1996). "Subtype-selective induction of wild-type p53 and apoptosis, but not cell cycle arrest, by human somatostatin receptor 3." Mol Endocrinol **10**(12): 1688-1696.

Sharma, K., Y. C. Patel and C. B. Srikant (1999). "C-terminal region of human somatostatin receptor 5 is required for induction of Rb and G1 cell cycle arrest." Mol Endocrinol **13**(1): 82-90.

Sharma, K. and C. B. Srikant (1998). "Induction of wild-type p53, Bax, and acidic endonuclease during somatostatin-signaled apoptosis in MCF-7 human breast cancer cells." Int J Cancer **76**(2): 259-266.

Sherr, C. J. (2000). "The Pezcoller lecture: cancer cell cycles revisited." Cancer Res **60**(14): 3689-3695.

Shiina, H., M. Igawa, K. Shigeno, M. Terashima, M. Deguchi, M. Yamanaka, L. Ribeiro-Filho, C. J. Kane and R. Dahiya (2002). "Beta-catenin mutations correlate with over expression of C-myc and cyclin D1 Genes in bladder cancer." J Urol **168**(5): 2220-2226.

Shirasaki, F., M. Takata, N. Hatta and K. Takehara (2001). "Loss of expression of the metastasis suppressor gene KiSS1 during melanoma progression and its association with LOH of chromosome 6q16.3-q23." Cancer research **61**(20): 7422-7425.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Shirasaki, F., M. Takata, N. Hatta and K. Takehara (2001). "Loss of expression of the metastasis suppressor gene KiSS1 during melanoma progression and its association with LOH of chromosome 6q16.3-q23." Cancer Res **61**(20): 7422-7425.

Shojamanesh, H., F. Gibril, A. Louie, J. V. Ojeaburu, S. Bashir, A. Abou-Saif and R. T. Jensen (2002). "Prospective study of the antitumor efficacy of long-term octreotide treatment in patients with progressive metastatic gastrinoma." Cancer **94**(2): 331-343.

Sidransky, D., A. Von Eschenbach, Y. C. Tsai, P. Jones, I. Summerhayes, F. Marshall, M. Paul, P. Green, S. R. Hamilton, P. Frost and et al. (1991). "Identification of p53 gene mutations in bladder cancers and urine samples." Science **252**(5006): 706-709.

Slattery, M. L., D. W. West and L. M. Robison (1988). "Fluid intake and bladder cancer in Utah." International journal of cancer. Journal international du cancer **42**(1): 17-22.

Smalley, K. S., W. Feniuk and P. P. Humphrey (1998). "Differential agonist activity of somatostatin and L-362855 at human recombinant sst4 receptors." Br J Pharmacol **125**(4): 833-841.

Smith, A. H., M. Goycolea, R. Haque and M. L. Biggs (1998). "Marked increase in bladder and lung cancer mortality in a region of Northern Chile due to arsenic in drinking water." American Journal of Epidemiology **147**(7): 660-669.

Smith, J. T., M. J. Cunningham, E. F. Rissman, D. K. Clifton and R. A. Steiner (2005). "Regulation of Kiss1 gene expression in the brain of the female mouse." Endocrinology **146**(9): 3686-3692.

Smith, J. T., H. M. Dungan, E. A. Stoll, M. L. Gottsch, R. E. Braun, S. M. Eacker, D. K. Clifton and R. A. Steiner (2005). "Differential regulation of KiSS-1 mRNA expression by sex steroids in the brain of the male mouse." Endocrinology **146**(7): 2976-2984.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Solsona, E., M. A. Climent, I. Iborra, A. Collado, J. Rubio, J. V. Ricos, J. Casanova, A. Calatrava and J. L. Monros (2009). "Bladder preservation in selected patients with muscle-invasive bladder cancer by complete transurethral resection of the bladder plus systemic chemotherapy: long-term follow-up of a phase 2 nonrandomized comparative trial with radical cystectomy." Eur Urol **55**(4): 911-919.

Sowa-Staszczak, A., D. Pach, J. Kunikowska, L. Krolicki, A. Stefanska, M. Tomaszuk, M. Buziak-Bereza, R. Mikołajczak, M. Matyja, A. Gilis-Januszevska, A. Jabrocka-Hybel, M. Trofimiuk and A. Hubalewska-Dydejczyk (2011). "Efficacy and safety of 90Y-DOTATATE therapy in neuroendocrine tumours." Endokrynol Pol **62**(5): 392-400.

Spier, A. D. and L. de Lecea (2000). "Cortistatin: a member of the somatostatin neuropeptide family with distinct physiological functions." Brain Res Brain Res Rev **33**(2-3): 228-241.

Srikant, C. B. and S. H. Shen (1996). "Octapeptide somatostatin analog SMS 201-995 induces translocation of intracellular PTP1C to membranes in MCF-7 human breast adenocarcinoma cells." Endocrinology **137**(8): 3461-3468.

Stadler, W. M., G. Steinberg, X. Yang, F. Hagos, C. Turner and O. I. Olopade (2001). "Alterations of the 9p21 and 9q33 chromosomal bands in clinical bladder cancer specimens by fluorescence in situ hybridization." Clin Cancer Res **7**(6): 1676-1682.

Stafford, L. J., C. Xia, W. Ma, Y. Cai and M. Liu (2002). "Identification and characterization of mouse metastasis-suppressor KiSS1 and its G-protein-coupled receptor." Cancer Res **62**(19): 5399-5404.

Stein, J. P., D. A. Ginsberg, G. D. Grossfeld, S. J. Chatterjee, D. Esrig, M. G. Dickinson, S. Groshen, C. R. Taylor, P. A. Jones, D. G. Skinner and R. J. Cote (1998). "Effect of p21WAF1/CIP1 expression on tumor progression in bladder cancer." J Natl Cancer Inst **90**(14): 1072-1079.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Stein, J. P., G. D. Grossfeld, D. A. Ginsberg, D. Esrig, J. A. Freeman, A. J. Figueroa, D. G. Skinner and R. J. Cote (1998). "Prognostic markers in bladder cancer: a contemporary review of the literature." J Urol **160**(3 Pt 1): 645-659.
- Stein, J. P., R. E. Hautmann, D. Penson and D. G. Skinner (2009). "Prostate-sparing cystectomy: a review of the oncologic and functional outcomes. Contraindicated in patients with bladder cancer." Urol Oncol **27**(5): 466-472.
- Stein, J. P., G. Lieskovsky, R. Cote, S. Groshen, A. C. Feng, S. Boyd, E. Skinner, B. Bochner, D. Thangathurai, M. Mikhail, D. Raghavan and D. G. Skinner (2001). "Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients." J Clin Oncol **19**(3): 666-675.
- Steinmaus, C. M., S. Nunez and A. H. Smith (2000). "Diet and bladder cancer: a meta-analysis of six dietary variables." American Journal of Epidemiology **151**(7): 693-702.
- Sternberg, C. N., P. de Mulder, J. H. Schornagel, C. Theodore, S. D. Fossa, A. T. van Oosterom, J. A. Witjes, M. Spina, C. J. van Groeningen, B. Duclos, J. T. Roberts, C. de Balincourt and L. Collette (2006). "Seven year update of an EORTC phase III trial of high-dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumours." Eur J Cancer **42**(1): 50-54.
- Sulkowski, U., M. Buchler, P. Pederzoli, R. Arnold, P. Dinse, A. Kay, U. Haus and H. G. Beger (1999). "A phase II study of high-dose octreotide in patients with unresectable pancreatic carcinoma." Eur J Cancer **35**(13): 1805-1808.
- Susini, C. and L. Buscail (2006). "Rationale for the use of somatostatin analogs as antitumor agents." Ann Oncol **17**(12): 1733-1742.
- Szepeshazi, K., A. V. Schally, A. Nagy, B. W. Wagner, A. M. Bajo and G. Halmos (2003). "Preclinical evaluation of therapeutic effects of targeted cytotoxic analogs of somatostatin and bombesin on human gastric carcinomas." Cancer **98**(7): 1401-1410.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Takahashi, T., T. Habuchi, Y. Kakehi, K. Mitsumori, T. Akao, T. Terachi and O. Yoshida (1998). "Clonal and chronological genetic analysis of multifocal cancers of the bladder and upper urinary tract." Cancer Res **58**(24): 5835-5841.

Tannenbaum, G. S., W. H. Zhang, M. Lapointe, P. Zeitler and A. Beaudet (1998). "Growth hormone-releasing hormone neurons in the arcuate nucleus express both Sst1 and Sst2 somatostatin receptor genes." Endocrinology **139**(3): 1450-1453.

Taylor, D. C., B. S. Bhagavan, M. P. Larsen, J. A. Cox and J. I. Epstein (1996). "Papillary urothelial hyperplasia. A precursor to papillary neoplasms." Am J Surg Pathol **20**(12): 1481-1488.

Teijeiro, R., R. Rios, J. A. Costoya, R. Castro, J. L. Bello, J. Devesa and V. M. Arce (2002). "Activation of human somatostatin receptor 2 promotes apoptosis through a mechanism that is independent from induction of p53." Cell Physiol Biochem **12**(1): 31-38.

Tentler, J. J., J. R. Hadcock and A. Gutierrez-Hartmann (1997). "Somatostatin acts by inhibiting the cyclic 3',5'-adenosine monophosphate (cAMP)/protein kinase A pathway, cAMP response element-binding protein (CREB) phosphorylation, and CREB transcription potency." Mol Endocrinol **11**(7): 859-866.

Thapar, K., K. T. Kovacs, L. Stefanescu, B. W. Scheithauer, E. Horvath, R. V. Lloyd, J. Li and E. R. Laws, Jr. (1997). "Antiproliferative effect of the somatostatin analogue octreotide on growth hormone-producing pituitary tumors: results of a multicenter randomized trial." Mayo Clin Proc **72**(10): 893-900.

Theodorescu, D., I. Cornil, B. J. Fernandez and R. S. Kerbel (1990). "Overexpression of normal and mutated forms of HRAS induces orthotopic bladder invasion in a human transitional cell carcinoma." Proc Natl Acad Sci U S A **87**(22): 9047-9051.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Theodoropoulou, M., G. K. Stalla and D. Spengler (2010). "ZAC1 target genes and pituitary tumorigenesis." Mol Cell Endocrinol **326**(1-2): 60-65.

Theodoropoulou, M., J. Zhang, S. Laupheimer, M. Paez-Pereda, C. Erneux, T. Florio, U. Pagotto and G. K. Stalla (2006). "Octreotide, a somatostatin analogue, mediates its antiproliferative action in pituitary tumor cells by altering phosphatidylinositol 3-kinase signaling and inducing Zac1 expression." Cancer Res **66**(3): 1576-1582.

Thompson, E. L., K. G. Murphy, M. Patterson, G. A. Bewick, G. W. Stamp, A. E. Curtis, J. H. Cooke, P. H. Jethwa, J. F. Todd, M. A. Ghatei and S. R. Bloom (2006). "Chronic subcutaneous administration of kisspeptin-54 causes testicular degeneration in adult male rats." Am J Physiol Endocrinol Metab **291**(5): E1074-1082.

Tomassetti, P., M. Migliori, R. Corinaldesi and L. Gullo (2000). "Treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours with octreotide LAR." Aliment Pharmacol Ther **14**(5): 557-560.

Tomura, H., F. Okajima, M. Akbar, M. Abdul Majid, K. Sho and Y. Kondo (1994). "Transfected human somatostatin receptor type 2, SST2, not only inhibits adenylate cyclase but also stimulates phospholipase C and Ca²⁺ mobilization." Biochem Biophys Res Commun **200**(2): 986-992.

Travis, L. B., R. E. Curtis, B. Glimelius, E. J. Holowaty, F. E. Van Leeuwen, C. F. Lynch, A. Hagenbeek, M. Stovall, P. M. Banks and J. Adami (1995). "Bladder and kidney cancer following cyclophosphamide therapy for non-Hodgkin's lymphoma." Journal of the National Cancer Institute **87**(7): 524-530.

Tripathi, A., A. R. Folsom, K. E. Anderson and S. Iowa Women's Health (2002). "Risk factors for urinary bladder carcinoma in postmenopausal women. The Iowa Women's Health Study." Cancer **95**(11): 2316-2323.

Tsai, Y. C., P. W. Nichols, A. L. Hiti, Z. Williams, D. G. Skinner and P. A. Jones (1990). "Allelic losses of chromosomes 9, 11, and 17 in human bladder cancer." Cancer Res **50**(1): 44-47.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Tuna, B., K. Yorukoglu, E. Tuzel, M. Guray, U. Mungan and Z. Kirkali (2003). "Expression of p53 and mdm2 and their significance in recurrence of superficial bladder cancer." Pathol Res Pract **199**(5): 323-328.
- Van Den Bossche, B., E. D'Haeninck, F. De Vos, R. A. Dierckx, S. Van Belle, M. Bracke and C. Van de Wiele (2004). "Oestrogen-mediated regulation of somatostatin receptor expression in human breast cancer cell lines assessed with 99mTc-depreotide." Eur J Nucl Med Mol Imaging **31**(7): 1022-1030.
- Van Essen, M., E. P. Krenning, M. De Jong, R. Valkema and D. J. Kwekkeboom (2007). "Peptide Receptor Radionuclide Therapy with radiolabelled somatostatin analogues in patients with somatostatin receptor positive tumours." Acta Oncol **46**(6): 723-734.
- van Hoek, M., L. J. Hofland, Y. B. de Rijke, F. H. van Nederveen, R. R. de Krijger, P. M. van Koetsveld, S. W. Lamberts, A. J. van der Lely, W. W. de Herder and R. A. Feelders (2009). "Effects of somatostatin analogs on a growth hormone-releasing hormone secreting bronchial carcinoid, in vivo and in vitro studies." J Clin Endocrinol Metab **94**(2): 428-433.
- van Rhijn, B. W., I. Lurkin, F. Radvanyi, W. J. Kirkels, T. H. van der Kwast and E. C. Zwarthoff (2001). "The fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) mutation is a strong indicator of superficial bladder cancer with low recurrence rate." Cancer Res **61**(4): 1265-1268.
- van Rhijn, B. W., R. Montironi, E. C. Zwarthoff, A. C. Jobsis and T. H. van der Kwast (2002). "Frequent FGFR3 mutations in urothelial papilloma." J Pathol **198**(2): 245-251.
- Vaughn, D. J., S. Srinivas, W. M. Stadler, R. Pili, D. Petrylak, C. N. Sternberg, D. C. Smith, S. Ringuette, E. de Wit, V. Pautret and C. George (2009). "Vinflunine in platinum-pretreated patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: results of a large phase 2 study." Cancer **115**(18): 4110-4117.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Vennin, P., J. P. Peyrat, J. Bonnetterre, M. M. Louchez, A. G. Harris and A. Demaille (1989). "Effect of the long-acting somatostatin analogue SMS 201-995 (Sandostatin) in advanced breast cancer." Anticancer Res **9**(1): 153-155.
- Vernejoul, F., P. Faure, N. Benali, D. Calise, G. Tiraby, L. Pradayrol, C. Susini and L. Buscail (2002). "Antitumor effect of in vivo somatostatin receptor subtype 2 gene transfer in primary and metastatic pancreatic cancer models." Cancer Res **62**(21): 6124-6131.
- Vidal, C., I. Rauly, M. Zeggari, N. Delesque, J. P. Esteve, N. Saint-Laurent, N. Vaysse and C. Susini (1994). "Up-regulation of somatostatin receptors by epidermal growth factor and gastrin in pancreatic cancer cells." Mol Pharmacol **46**(1): 97-104.
- Visser-Wisselaar, H. A., C. J. Van Uffelen, P. M. Van Koetsveld, E. G. Lichtenauer-Kaligis, A. M. Waaijers, P. Uitterlinden, D. M. Mooy, S. W. Lamberts and L. J. Hofland (1997). "17-beta-estradiol-dependent regulation of somatostatin receptor subtype expression in the 7315b prolactin secreting rat pituitary tumor in vitro and in vivo." Endocrinology **138**(3): 1180-1189.
- Volmar, K. E., T. Y. Chan, A. M. De Marzo and J. I. Epstein (2003). "Florid von Brunn nests mimicking urothelial carcinoma: a morphologic and immunohistochemical comparison to the nested variant of urothelial carcinoma." Am J Surg Pathol **27**(9): 1243-1252.
- von der Maase, H., L. Sengelov, J. T. Roberts, S. Ricci, L. Dogliotti, T. Oliver, M. J. Moore, A. Zimmermann and M. Arning (2005). "Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer." J Clin Oncol **23**(21): 4602-4608.
- Wagner, U., K. Suess, T. Luginbuhl, U. Schmid, D. Ackermann, T. Zellweger, R. Maurer, G. Alund, H. Knonagel, M. Rist, P. Jordan, H. Moch, M. J. Mihatsch, T. C. Gasser and G. Sauter (1999). "Cyclin D1 overexpression

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

lacks prognostic significance in superficial urinary bladder cancer." J Pathol **188**(1): 44-50.

Waldherr, C., M. Pless, H. R. Maecke, A. Haldemann and J. Mueller-Brand (2001). "The clinical value of [90Y-DOTA]-D-Phe1-Tyr3-octreotide (90Y-DOTATOC) in the treatment of neuroendocrine tumours: a clinical phase II study." Ann Oncol **12**(7): 941-945.

Walter, T., H. Brixi-Benmansour, C. Lombard-Bohas and G. Cadiot (2012). "New treatment strategies in advanced neuroendocrine tumours." Dig Liver Dis **44**(2): 95-105.

Wangberg, B., E. Forssell-Aronsson, L. E. Tisell, O. Nilsson, M. Fjalling and H. Ahlman (1996). "Intraoperative detection of somatostatin-receptor-positive neuroendocrine tumours using indium-111-labelled DTPA-D-Phe1-octreotide." Br J Cancer **73**(6): 770-775.

Wannamethee, S. G., A. G. Shaper and M. Walker (2001). "Physical activity and risk of cancer in middle-aged men." British journal of cancer **85**(9): 1311-1316.

Watson, J. C., D. A. Balster, B. M. Gebhardt, T. M. O'Dorisio, M. S. O'Dorisio, G. D. Espenan, G. J. Drouant and E. A. Woltering (2001). "Growing vascular endothelial cells express somatostatin subtype 2 receptors." Br J Cancer **85**(2): 266-272.

Weckbecker, G., U. Briner, I. Lewis and C. Bruns (2002). "SOM230: a new somatostatin peptidomimetic with potent inhibitory effects on the growth hormone/insulin-like growth factor-I axis in rats, primates, and dogs." Endocrinology **143**(10): 4123-4130.

Weckbecker, G., I. Lewis, R. Albert, H. A. Schmid, D. Hoyer and C. Bruns (2003). "Opportunities in somatostatin research: biological, chemical and therapeutic aspects." Nat Rev Drug Discov **2**(12): 999-1017.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Weckbecker, G., F. Raulf, B. Stolz and C. Bruns (1993). "Somatostatin analogs for diagnosis and treatment of cancer." Pharmacol Ther **60**(2): 245-264.
- Weizer, A. Z., M. J. Wasco, R. Wang, S. Daignault, C. T. Lee and R. B. Shah (2009). "Multiple adverse histological features increase the odds of under staging T1 bladder cancer." J Urol **182**(1): 59-65; discussion 65.
- Welch, D. R., P. Chen, M. E. Miele, C. T. McGary, J. M. Bower, E. J. Stanbridge and B. E. Weissman (1994). "Microcell-mediated transfer of chromosome 6 into metastatic human C8161 melanoma cells suppresses metastasis but does not inhibit tumorigenicity." Oncogene **9**(1): 255-262.
- Welch, D. R. and S. F. Goldberg (1997). "Molecular mechanisms controlling human melanoma progression and metastasis." Pathobiology **65**(6): 311-330.
- Welch, D. R. and C. W. Rinker-Schaeffer (1999). "What defines a useful marker of metastasis in human cancer?" J Natl Cancer Inst **91**(16): 1351-1353.
- West, A., P. J. Vojta, D. R. Welch and B. E. Weissman (1998). "Chromosome localization and genomic structure of the KiSS-1 metastasis suppressor gene (KISS1)." Genomics **54**(1): 145-148.
- Wilkens, L. R., M. M. Kadir, L. N. Kolonel, A. M. Nomura and J. H. Hankin (1996). "Risk factors for lower urinary tract cancer: the role of total fluid consumption, nitrites and nitrosamines, and selected foods." Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology **5**(3): 161-166.
- Wilkinson, G. F., W. Feniuk and P. P. Humphrey (1997). "Homologous and heterologous desensitisation of somatostatin-induced increases in intracellular Ca²⁺ and inositol 1,4,5-trisphosphate in CHO-K1 cells expressing human recombinant somatostatin sst5 receptors." Eur J Pharmacol **340**(2-3): 277-285.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Williamson, M. P., P. A. Elder and M. A. Knowles (1994). "The spectrum of TP53 mutations in bladder carcinoma." Genes Chromosomes Cancer **9**(2): 108-118.
- Wright, K. O., E. M. Messing and J. E. Reeder (2004). "DBCCR1 mediates death in cultured bladder tumor cells." Oncogene **23**(1): 82-90.
- Wynder, E. L., A. Augustine, G. C. Kabat and J. R. Hebert (1988). "Effect of the type of cigarette smoked on bladder cancer risk." Cancer **61**(3): 622-627.
- Xu, Y., M. Berelowitz and J. F. Bruno (1995). "Dexamethasone regulates somatostatin receptor subtype messenger ribonucleic acid expression in rat pituitary GH4C1 cells." Endocrinology **136**(11): 5070-5075.
- Yalcin, S. (2011). "Advances in the systemic treatment of pancreatic neuroendocrine tumors." Cancer Treat Rev **37**(2): 127-132.
- Yamada, K. M. and M. Araki (2001). "Tumor suppressor PTEN: modulator of cell signaling, growth, migration and apoptosis." J Cell Sci **114**(Pt 13): 2375-2382.
- Yamada, Y., S. R. Post, K. Wang, H. S. Tager, G. I. Bell and S. Seino (1992). "Cloning and functional characterization of a family of human and mouse somatostatin receptors expressed in brain, gastrointestinal tract, and kidney." Proc Natl Acad Sci U S A **89**(1): 251-255.
- Yao, J. C., A. Phan, P. M. Hoff, H. X. Chen, C. Charnsangavej, S. C. Yeung, K. Hess, C. Ng, J. L. Abbruzzese and J. A. Ajani (2008). "Targeting vascular endothelial growth factor in advanced carcinoid tumor: a random assignment phase II study of depot octreotide with bevacizumab and pegylated interferon alpha-2b." J Clin Oncol **26**(8): 1316-1323.
- Yosry, A. (2006). "Schistosomiasis and neoplasia." Contributions to microbiology **13**: 81-100.
- Yu, J., Y. Zhang, J. McIlroy, T. Rordorf-Nikolic, G. A. Orr and J. M. Backer (1998). "Regulation of the p85/p110 phosphatidylinositol 3'-kinase:

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

stabilization and inhibition of the p110alpha catalytic subunit by the p85 regulatory subunit." Mol Cell Biol **18**(3): 1379-1387.

Zachos, I., V. Tzortzis, P. A. Konstantinopoulos, A. Karatzas, S. Gravas, M. Melekos and A. G. Papavassiliou (2011). "Molecular pathogenesis of non muscle-invasive bladder cancer: implications for novel targeted therapies." Curr Mol Med **11**(8): 623-632.

Zatelli, M. C., D. Piccin, A. Bottoni, M. R. Ambrosio, A. Margutti, R. Padovani, M. Scanarini, J. E. Taylor, M. D. Culler, L. Cavazzini and E. C. degli Uberti (2004). "Evidence for differential effects of selective somatostatin receptor subtype agonists on alpha-subunit and chromogranin a secretion and on cell viability in human nonfunctioning pituitary adenomas in vitro." J Clin Endocrinol Metab **89**(10): 5181-5188.

Zeegers, M. P., E. Dorant, R. A. Goldbohm and P. A. van den Brandt (2001). "Are coffee, tea, and total fluid consumption associated with bladder cancer risk? Results from the Netherlands Cohort Study." Cancer causes & control : CCC **12**(3): 231-238.

Zeegers, M. P., F. E. Tan, E. Dorant and P. A. van Den Brandt (2000). "The impact of characteristics of cigarette smoking on urinary tract cancer risk: a meta-analysis of epidemiologic studies." Cancer **89**(3): 630-639.

Zeegers, M. P., A. Volovics, E. Dorant, R. A. Goldbohm and P. A. van den Brandt (2001). "Alcohol consumption and bladder cancer risk: results from The Netherlands Cohort Study." American Journal of Epidemiology **153**(1): 38-41.

Zhao, J., J. Richter, U. Wagner, B. Roth, P. Schraml, T. Zellweger, D. Ackermann, U. Schmid, H. Moch, M. J. Mihatsch, T. C. Gasser and G. Sauter (1999). "Chromosomal imbalances in noninvasive papillary bladder neoplasms (pTa)." Cancer Res **59**(18): 4658-4661.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Zuk, R. J., H. S. Rogers, J. E. Martin and S. I. Baithun (1988).
"Clinicopathological importance of primary dysplasia of bladder." Journal of clinical pathology **41**(12): 1277-1280.