



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
Α΄ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ
Δ/ΝΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: Ε. ΠΑΤΣΟΥΡΗΣ

ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΑΡΕΤΑΙΕΙΟΥ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ
ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ: Α. ΚΟΝΔΗ-ΠΑΦΙΤΗ

Ανοσοϊστοχημική διερεύνηση της έκφρασης p53, Bcl-2, Survivin, EGFR, σε υπερπλαστικές, δυσπλαστικές και καρκινωμάτωδεις εξεργασίες του παγκρέατος

Καλλιρρόη Γούλα


Ιατρού Παθολογοανατόμου

Διδακτορική Διατριβή

Αθήνα 2016

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Αθηνών δεν υποδηλώνει την αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα (Οργανισμός του Πανεπιστημίου Αθηνών, Νόμος 5343/32, άρθρο 202, παρ. 2 και νόμος 1268/82, άρθρο 50, παρ. 8).

Ο ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ

 ΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ, ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ,
ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ, ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ, ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝ
ΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ, ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙ
ΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ
ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ ΗΓΗΣΑΣΘ
ΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗ
Ν ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΑΣΘΑΙ, Κ
ΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣΘΑΙ, Κ
ΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΕΥΤΕΟΥ ΑΔΕΛΦΟΙΣ ΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝ
ΕΕΙΝ ΑΡΡΕΣΙ, ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ,
ΗΝ ΧΡΗΖΩΣΙ ΜΑΝΘΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΞΥ
ΓΓΡΑΦΗΣ, ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ
ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣ
ΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΞΑΝ
ΤΟΣ, ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΣΥΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣΙ ΤΕ ΚΑΙ ΛΟ
ΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ, ΙΗΤΡΙΚΩ, ΑΛΛΩ, ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ
ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ὈΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟ
ΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗ
ΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗ, ΕΙΡΞΕΙΝ. ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ
ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ, ΟΥΔΕΥ
ΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΞΥΜΒΟΥΛΙΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ ὈΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥ
ΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ. ΑΓΓΩΣ Δ
Ε ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝ
ΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ. ΟΥ ΤΕΜΕΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΜΙΘ
ΩΝΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙ ΠΡ
ΗΪΙΟΣ ΤΗΣΔΕ. ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΩ,
ΕΞΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ὈΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤ
ΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΙΗΣ, Τ
ΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΔΦΡΟΔΙΣΙΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥ
ΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡ
ΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ. Α Δ' ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ,
Η ΙΔΩ, Η ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΚΑΤΑ Β
ΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Δ ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΚΑΛΕΕΣΘΑΙ
ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ, ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟ
ΙΔΥΤΑ. ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕ
Δ ΠΟΙΕΟΝΤΙ, ΚΑΙ ΜΗ ΞΥΓΧΕΟΝΤΙ, ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘ
ΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ, ΠΑΡΑ Π
ΔΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΔΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ ΠΑΡΑΒΑΙ
ΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΟΥΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με την ολοκλήρωση αυτής της μελέτης, νοιώθω την ανάγκη να εκφράσω τη βαθιά ευγνωμοσύνη μου στους ανθρώπους που βοήθησαν σε όλα τα στάδια εκπόνησης αυτής της διατριβής.

Ιδιαίτερα θα ήθελα να ευχαριστήσω ειλικρινά για την επιμονή και την συνεχή της παρότρυνση τις καθηγήτριες κ.κ. Αγάθη Κόνδη-Παφίτη, Ελένη Σπανίδου-Καρβούνη και Εύη Καϊρή-Βασιλάτου.

Επίσης τον σύζυγό μου Αγγελή Πούλο για την βοήθειά του στην όλη διαδικασία, τον Θάνο Κατσιώλη για τις διορθώσεις και την τελική διαμόρφωση του κειμένου καθώς και τους παρασκευαστές και την Επίκ. Καθηγήτρια Κλινικής Χημείας Ματρώνα Φράγκου-Πλεμμένου για την πολύτιμη βοήθειά της.

Τέλος, ιδιαίτερα και τρυφερά ευχαριστώ την μητέρα μου για την ηθική και αμέριστη οικονομική υποστήριξή της.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ	7
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	22
Α. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	23
• ΕΜΒΡΥΟΛΟΓΙΑ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ.....	24
• ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ	26
• ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ	30
• ΙΣΤΟΛΟΓΙΑ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ	32
Β. ΑΔΕΝΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ.....	38
• ΟΡΙΣΜΟΣ	38
• ΓΕΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ	39
• ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ	41
• ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑΓΝΩΣΗ	42
• ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΗΣΗ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ	44
• ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ	49
• ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ	56
• ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ-ΘΕΡΑΠΕΙΑ-ΠΡΟΓΝΩΣΗ.....	58
Γ. ΤΟ ΦΑΙΝΟΜΕΝΟ ΤΗΣ ΑΠΟΠΤΩΣΗΣ	59
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	59
ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΑΠΟΠΤΩΣΗΣ	60
ΟΓΚΟΓΟΝΙΔΙΑ	67
Α) ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΕΣ BCL-2/BAX.....	67
Β) Η ΠΡΩΤΕΙΝΗ P53.....	81
Γ) EGFR	95
Δ) Η πρωτεΐνη survivin	108

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	111
• ΥΛΙΚΟ – ΜΕΘΟΔΟΣ.....	112
• ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ – ΠΙΝΑΚΕΣ.....	114
• ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	128
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	131
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	151
ABSTRACT	152

Βιογραφικό Σημείωμα

A. Προσωπικά στοιχεία

Ημερομηνία & τόπος γέννησης:	19 Σεπτεμβρίου 1971, Αθήνα
Οικογενειακή κατάσταση:	Έγγαμος, μητέρα ενός παιδιού
Διεύθυνση εργασίας:	Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής Π.Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ»>
Τηλ.:	2105831955
E-mail:	kallirroigoula8@gmail.com
Διεύθυνση κατοικίας:	Αγ. Λαύρας 52-54, 157 73 Ζωγράφου-Αθήνα
Τηλ. Σταθερό:	210 - 77 87 151
Κινητό:	6944 908023
Δημότης:	Ζωγράφου, Αθήνα

B. Ακαδημαϊκή Μόρφωση

- Μέση Εκπαίδευση
Φοίτηση στο 5^ο Γυμνάσιο/ Λύκειο Ζωγράφου από το 1983 έως το 1989.
- Ανώτατη Εκπαίδευση:
Φοίτησα στην Ιατρική Σχολή του Σεγκέντ Ουγγαρίας από το 1991 έως το 1998
(1991-1992): προϊατρικό, 1992-1998 Ιατρική).
Αποφοίτησα τον Σεπτέμβριο του 1998 με γενική βαθμολογία 4,34 με άριστα το 5.
Αναγνώριση πτυχίου
Τον Φεβρουάριο του 1999 έδωσα εξετάσεις αναγνώρισης τίτλου σπουδών της αλλοδαπής στο ΔΙΚΑΤΣΑ, όπου εξετάστηκα επιτυχώς στα μαθήματα της Χειρουργικής και της Παθολογίας.

Γ. Επιστημονική Σταδιοδρομία

- 1994-1995** Τον Ιούλιο και Αύγουστο έκανα πρακτική στη Β' Παθολογική Κλινική του Νοσοκομείου «Αλεξάνδρα».
- 1996** Τον Ιούλιο και Αύγουστο έκανα πρακτική άσκηση στη Χειρουργική Κλινική του Αρεταϊείου Νοσοκομείου.
- 1997** Έκανα κατά την καλοκαιρινή περίοδο άσκηση της Παθολογίας στη Β' Παθολογική Κλινική του Νοσοκομείου «Αλεξάνδρα».
- Ιαν. 1998** Έκανα ένα μήνα κλινική άσκηση Νευρολογίας στο Νοσοκομείο «Αιγινήτειο».
- Μαρ. 1998** Έκανα την 3μηνη άσκηση Χειρουργικής στο Αρεταϊείο Νοσοκομείο

Υπηρεσία Υπαίθρου

- Από **11 Ιουνίου του 1999** έως **10 Σεπτεμβρίου 1999**, πραγματοποίησα την 3μηνη ευδόκιμη άσκηση στο Νομαρχιακό Νοσοκομείο Σύρου
- Από **23 Σεπτεμβρίου του 1999** έως **22 Σεπτεμβρίου του 2000** πραγματοποίησα την υποχρεωτική υπηρεσία υπαίθρου στο Περιφερειακό Ιατρείο Φιλωτίου Νάξου.

Ειδικότητα

Έναρξη της ειδικότητας στην Παθολογική Ανατομική από την 1 Ιουνίου του 2001 έως και 31 Μαΐου του 2005 στο Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής του Αρεταϊείου Νοσοκομείου Αθηνών.
Από 3-8-2005 έως 2-8-2006 σαν έμμισθη ειδικευόμενη ιατρός στο Κυτταρολογικό Τμήμα του ΓΝΑ «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ».

Διδακτική Εμπειρία

Κατά την διάρκεια της υπηρεσίας μου στο Περιφερειακό Ιατρείο Φιλωτίου Νάξου δίδαξα Στοιχεία Υγιεινής και Βρεφοκομίας στο ΙΕΚ Φιλωτίου Νάξου κατά το χειμερινό εξάμηνο του ακαδημαϊκού έτους 1999-2000.

Κλινική Εμπειρία

Εργάστηκα ως Ιατρός στο Ίδρυμα Χρονίων Πασχόντων στην Αγία Ζώνη, Κυψέλης από **Νοέμβριο του 2000** έως **Μάιο 2001** και **Ιούλιο-Αύγουστο του 2001** και **Ιούλιο-Αύγουστο του 2002**.

Δ. Επιστημονική Δραστηριότητα

1. 1998: Διατριβή επί πτυχίου

Τίτλος: **The role of valproate in the arachidonate metabolism of platelets**

Department of pathophysiology. Albert Szent-Gyorgyi Medical University, Szeged, 1998.

2. Διδακτορική διατριβή

Το 2006 ανάθεση εκπόνησης διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Αθηνών με τίτλο «**Ανοσοϊστοχημική διερεύνηση της έκφρασης p53, HER-2/neu, Caspase, EGFR σε υπερπλαστικές δυσπλαστικές και καρκινωμάτωδεις εξεργασίες του παγκρέατος**» η οποία βρίσκεται σε τελικό στάδιο συγγραφής.

1. Ελληνικά Συνέδρια

Συμμετοχή με εργασίες

- 1. Η φλεγμονή του τοιχώματος στα ασυμπτωματικά ανευρύσματα της κοιλιακής αορτής δεν επηρεάζει το πάχος του ενδοαυλικού θρόμβου.**

Β. Αράπογλου, Α. Παφίτη, [Κ. Γούλα](#), Δ. Μπουντούρογλου, Κ. Κατσένης, Π. Δημακάκος.

23^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής, 9-12 Νοεμβρίου 2002, Διεθνές Χειρουργικό Forum 2002.

- 2. Εξω-επινεφριδιακό μυελολίπωμα: Κλινικοπαθολογοανατομική μελέτη δυο σπάνιων περιπτώσεων.**

Β. Σμυρνώτης, Α. Πραχαλιάς, Κ. Πιστιόλη, Γ. Βασιλικώστας, [Κ. Γούλα](#), Α. Φωτόπουλος, Α. Κόνδη-Παφίτη

8^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής Ογκολογίας, 31/10-2/11/2003.

- 3. Μονήρες νεκρωτικό οζίδιο (MNO) Ήπατος: κλινικοπαθολογική και ανοσοϊστοχημική μελέτη 15 περιπτώσεων.**

Β. Σμυρνώτης, Α. Πραχαλιάς, Γ. Βασιλικώστας, Ε. Λώλης, [Κ. Γούλα](#), Α. Κόνδη-Παφίτη

8^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής Ογκολογίας, 31/10-2/11/2003.

4. **Συμπαγές θηλώδες νεόπλασμα του παγκρέατος: κλινικοπαθολογοανατομική και ανοσοϊστοχημική μελέτη ενός σπάνιου παγκρεατικού όγκου.**
B. Σμυρνιώτης, A. Πραχαλιάς, Δ. Βώρος, Γ. Βασιλικώστας, Π. Βοϊνιάδης, [Κ. Γούλα](#), A. Κόνδη-Παφίτη
8^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής Ογκολογίας, 31/10-2/11/2003.
5. **Σπάνια νεοπλάσματα παγκρέατος: κλινικοπαθολογοανατομική μελέτη 18 περιπτώσεων.**
Γ. Αναστασόπουλος, Χ. Κωνσταντινίδης, Ν. Δάφνιος, Γ. Φραγκουλίδης, Ι. Καλκούνου, [Κ. Γούλα](#), A. Παφίτη
4^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Παγκρεατολογίας, 10-11 Δεκεμβρίου 2004.
6. **Όγκος GRUBER-FRANTZ: ασυνήθης μορφή παγκρεατικού νεοπλάσματος.**
B. Σμυρνιώτης, Χ. Κωνσταντινίδης, [Κ. Γούλα](#), Ι. Καλκούνου, Δ. Βώρος, A. Κόνδη-Παφίτη
4^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Παγκρεατολογίας, 10-11 Δεκεμβρίου 2004.
7. **Η προγνωστική σημασία της έκφρασης της E-Cadherin και του ογκογονιδίου PTEN σε αδενοκαρκινώματα του παχέος εντέρου.**
Μ. Φράγκου-Πλεμένου, Ε. Καϊρη-Βασιλάτου, [Κ. Γούλα](#), Η. Μαλλάς, Β. Γιάκαλου, Α. Κώτσιου, A. Κόνδη-Παφίτη
1^ο Πανελλήνιο Συνέδριο της Ελληνικής Εταιρείας Χειρουργικής Παχέος Εντέρου-Πρωκτού, 25-27 Φεβρουαρίου 2005.
8. **Η προγνωστική σημασία της έκφρασης της E-Cadherin σε αδenoCa παχέος εντέρου.**
Ε. Καϊρη-Βασιλάτου, Μ. Φράγκου-Πλεμένου, [Κ. Γούλα](#), Α. Κώτσιου, Ι. Καλκούνου, A. Κόνδη-Παφίτη
1^ο Πανελλήνιο Συνέδριο της Ελληνικής Εταιρείας Χειρουργικής Παχέος Εντέρου-Πρωκτού, 25-27 Φεβρουαρίου 2005.

9. Κλινική και Ανοσοϊστοχημική μελέτη 23 περιπτώσεων στρωματικών νεοπλασμάτων του Γ.Ε.Σ.

Ε. Καϊρη-Βασιλάτου, Ε. Σπανίδου-Καρβούνη, [Κ. Γούλα](#), Δ. Γράψα, Ι. Βασιλείου, Α. Κόνδη-Παφίτη.

1^ο Πανελλήνιο Συνέδριο της Ελληνικής Εταιρείας Χειρουργικής Παχέος Εντέρου-Πρώκτου, 25-27 Φεβρουαρίου 2005.

10. Εντεροσκόπηση με ασύρματη κάψουλα σε ασθενείς με νόσο Crohn.

Π. Τσιμπούρης, Χ. Καλαντζής, Π. Αποστολόπουλος, Α. Ζαλώνης, Γ. Αλεξανδράκης, Ε. Καλαφάτης, [Κ. Γούλα](#), Ν. Καλαντζής.

28^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γαστρεντερολογίας, 13-16 Νοεμβρίου 2008.

11. Κλινικοπαθολογοανατομική μελέτη της έκφρασης των p53 και Bcl-2 σε καρκίνο του παγκρέατος.

[Κ. Γούλα](#), Β. Σμυρνιώτης, Μ. Φράγκου, Α. Παφίτη.

7^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Παγκρεατολογίας, 3-5 Απριλίου 2009.

2. Ξένα Συνέδρια

Συμμετοχή με εργασίες

1. Immunopathological study of HPV, p53 and c-erb-2 expression in Verrucous Carcinoma of the female genital system.

Κ. Dimopoulou, Ε. Kairi-Vasilatou, Μ. Frangou-Plemenou, Κ. Kontoyanni, [Κ. Goula](#), Α. Kondi-Pafiti

6th International Symposium on Predictive Oncology and Intervention Strategies. Pauster Institute, Paris, February 9 to 12, 2002.

2. Vascular tumors of the female genital system: A clinicopathological study of 9 cases.

Ε. Kairi-Vasilatou, Κ. Dimopoulou, Κ. Kontoyanni, Μ. Frangou, [Κ. Goula](#), Α. Kondi-Pafiti.

17th European Congress of Obstetrics and Gynaecology, Prague-Czech Republic. May 22-25, 2002.

3. Mesothelial Neoplasms of the peritoneum in women: an immunological study of 12 cases.

Kairi – Vasilatou E. [Goula K.](#), Dimopoulou K., Kontoyianni K., Salamalekis M., Antoniou A., Kondi-Pafiti A.

17th European Congress of Obstetrics and Gynaecology, Prague-Czech Republic. May 22-25, 2002.

4. Expression of heat shock proteins (HSP27-HSP70) in gastric carcinomas and normal, metaplastic, dysplastic gastric mucosa and their prognostic significance.

A.Kominea, [K.Goula](#), Sotiropoulou-Bonikou.

XXXVIIth International Congress of the International Academy of Pathology, Athens, Greece. October 12-17,2008.

5. Immunohistochemical study of Ki-67 index and c-erbB-2 oncoprotein in gastric cancer, normal, metaplastic, dysplastic gastric mucosa, and their prognostic value.

A.Kominea, [K.Goula](#), Sotiropoulou-Bonikou.

XXXVIIth International Congress of the International Academy of Pathology, Athens, Greece. October 12-17,2008.

6. Although less lesions are identified, more patients with Crohn's disease complete capsule endoscopy in remission.

P.Tsibouris, C.Kalantzis, P.Apostolopoulos, A.Zaloni, G.Alexandrakis,

E.Kalafatis, [K.Goula](#), N.Kalantzis.

16th United European Gastroenterology Week "UEGW 2008" Vienne, Austria, 18-22 October 2008.

7. Immunohistochemical expression of p53 and Bcl-2 in pancreatic adenocarcinomas.

[K.Goula](#), V. Smyrniotis, M. Frangou, A. Kondi-Pafiti.

4th International Congress on Gastrointestinal Oncology, 22-24 May 2009, Athens, Greece Athens.

3. Δημοσιεύσεις σε Ελληνικά Περιοδικά

- 1. Η προγνωστική σημασία της έκφρασης της E-Cadherin και του ογκογονιδίου PTEN σε αδενοκαρκινώματα του παχέος εντέρου.**
Μ. Φράγκου-Πλεμένου, Ε. Καϊρη-Βασιλάτου, [Κ. Γούλα](#), Η. Μαλλάς, Β. Γιάκαλου, Α. Κότσιου, Α. Κόνδη-Παφίτη.
Ελληνικά Χειρουργικά Χρονικά 2005;10(4):430-433.
- 2. Η προγνωστική σημασία της έκφρασης της E-Cadherin σε αδenoCa παχέος εντέρου.**
Ε. Καϊρη-Βασιλάτου, Μ. Φράγκου-Πλεμένου, [Κ. Γούλα](#), Α. Κότσιου, Ι. Καλκούνου, Α. Κόνδη-Παφίτη.
Ελληνικά Χειρουργικά Χρονικά 2005;10(4):434-436.
- 3. Κλινική και Ανοσοϊστοχημική μελέτη 23 περιπτώσεων στρωματικών νεοπλασμάτων του Γ.Ε.Σ.**
Ε. Καϊρη-Βασιλάτου, Ε. Σπανίδου-Καρβούνη, [Κ. Γούλα](#), Δ. Γράψα, Ι. Βασιλείου, Α. Κόνδη-Παφίτη
Ελληνικά Χειρουργικά Χρονικά 2005;10(4):383-386.
- 4. Δευτεροπαθείς όγκοι του εντέρου: Κλινικοπαθολογοανατομική μελέτη οκτώ περιπτώσεων.**
Α. Κόνδη-Παφίτη, Ε. Σπανίδου-Καρβούνη, Δ. Γράψα, Κ. Δανιηλίδου, [Κ. Γούλα](#), Ι. Καλκούνου, Ι. Βασιλείου.
Ελληνικά Χειρουργικά Χρονικά 2005;10(4):434-436.
- 5. Σύνδρομο καμπτομελικής δυσπλασίας: Παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά μιας σπάνιας διαμαρτίας περί τη διάπλαση σε ένα από τα δυο έμβρυα διδύμου κυήσεως.**
Α. Κόνδη-Παφίτη, Κ. Παπαδιάς, Ε. Καϊρη-Βασιλάτου, [Κ. Γούλα](#), Κο. Κοντογιάννη, Α. Φιλιππίδου
Αρχεία Παθολογικής Ανατομικής 2003;17(3):118-121.

6. Expression of p53, bcl-2, EGFR and surviving, in pancreatic ductal adenocarcinomas. A clinicopathological study

[K. Goula](#), D.Karandrea, D.Dellaportas, P.M. Lykoudis, J.Contis, A.Kondi-Pafiti
Hellenic Surgical Oncology, 2012, 3(2-3):115-119

4. Δημοσιεύσεις σε Ξένα Περιοδικά

1. Vascular tumors of the female genital system: A clinicopathological study of nine cases.

E.Kairi-Vasilatou, [K. Goula](#), K. Dimopoulou, K. Kontoyanni, M. Salamalekis, A. Antoniou, A. Kondi-Pafiti.

European Journal of Gynaecological Oncology, 2003;XXIV(1):48-50.

2. **Metastatic disease in the breast from non mammary neoplasms.**

V. Smyrniotis, Th. Theodosopoulos, A. Marinis, [K. Goula](#), J. Psychogios, A. Kondi-Pafiti.

European Journal of Gynaecological Oncology, 2005;XXVI:547-550.

3. **Juvenile granulosa cell tumor associated with pregnancy: Report of a case and review of the literature.**

D. Hasiakos, K. Papakonstantinou, [K. Goula](#), E. Karvouni, S. Fotiou

Gynecologic Oncology 2006;100:426-429.

4. **Different topoisomerase IIa protein expression patterns affect prognosis in tongue squamous cell carcinoma:a quantitative analysis study.**

Machaira A, Tsiambas E, [Goula K](#), Chrisomalli E, Nikolatou O, Manaios L, Rapidis AD, Karameris A, Patsouris E.

Oral Surgery 2008; 1(3):117-124.

5. Comparative topoisomerase IIa and Ki67 protein expression in papillary thyroid carcinoma based on tissue microarrays and analysis.

L.Manaios, E.Tsiambas, M.Alevizaki, A.Karameris, D.Alexopoulou, S.Lambropoulou, H.Moreas, C.Kravvaritis, P.P.Fotiades, [K.Goula](#), E.Patsouris, A.E.Athanasίου, D.Koutras, N.Katsilambros.

Journal of BUON 13:537-541,2008.

6. Hepatoid pancoast tumor. A case report and review of the literature.

Papatsimpas G, Kamposioras K, [Goula K.](#), Papaparaskeva K, Loukides S, Kotoulas C, Kelekis N, Xiros N, Pectasides D, Koumariou A.

Lung Cancer. 2012 Aug;77(2):239-245.

7. Angiomyolipoma of the Thoracic Wall: An Extremely Rare Diagnostic Challenge.

Georgios Gementzis, Eleni Kostidou, [K. Goula](#), Vassilios Smyrniotis, Nikolaos Arkadopoulos.

Case Reports in Surgery, Volume 2014(2014).

5. Προφορικές ανακοινώσεις σε συνέδρια

1. Κλινική και Ανοσοϊστοχημική μελέτη 23 περιπτώσεων στρωματικών νεοπλασμάτων του Γ.Ε.Σ.

Ε. Καϊρη-Βασιλάτου, Ε. Σπανίδου-Καρβούνη, [Κ. Γούλα](#), Δ. Γράψα, Ι. Βασιλείου, Α. Κόνδη-Παφίτη.

1^ο Πανελλήνιο Συνέδριο της Ελληνικής Εταιρείας Χειρουργικής Παχέος Εντέρου-Πρωκτού, 25-27 Φεβρουαρίου 2005.

2. Gastro-Oesophageal Reflux Disease (GERD) is more severe in patients with a family history of GERD.

P.Tsibouris,C.Kalantzis,P.Apostolopoulos,P.Mavrogianni,G.Alexandrakis [K.Goula](#), E.Kalafatis, N.Kalantzis.

16th United European Gastroenterology Week "UEGW 2008" Vienne, Austria, 18-22 October 2008.

3. Κλινικοπαθολογοανατομική μελέτη της έκφρασης των p53 και Bcl-2 σε καρκίνο του παγκρέατος.

[Κ. Γούλα](#), Β. Σμυρνιώτης, Μ. Φράγκου, Α. Παφίτη.

7^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Παγκρεατολογίας, 3-5 Απριλίου 2009.

E. Εκπαιδευτική Δραστηριότητα

Συμμετοχή σε μετεκπαιδευτικά σεμινάρια και μαθήματα

- Μετεκπαιδευτικά μαθήματα του Εργαστηρίου Παθολογικής Ανατομικής Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών κατά τα ακαδημαϊκά έτη: **2002-2003, 2003-2004, 2004**
- Σεμινάρια του Εργαστηρίου Παθολογικής Ανατομικής της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών:
 - α. «Παθολογοανατομικά θέματα γεννητικού συστήματος θήλεος»
 - β. «Η οστεομυελική βιοψία στη διάγνωση αιματολογικών νοσημάτων»
 - γ. «Νεοπλάσματα Ήπατος»
 - δ. «Επιθηλιακά νεοπλάσματα ωοθηκών»
 - ε. «Διηθητικός καρκίνος μαστού»
 - στ. «Νεότερα δεδομένα στους όγκους κεφαλής τραχήλου»
- Σεμινάρια του Εργαστηρίου Παθολογικής Ανατομικής της Ελληνικής Εταιρείας Γενικής Παθολογίας και Παθολογικής Ανατομικής:
 - α. «Διάμεσες πνευμονίες»
 - β. «Δυσπλασίες ανωτέρου πεπτικού»
 - γ. «Νεότερα δεδομένα στα στρωματικά νεοπλάσματα του ΓΕΣ»
- 2nd Seminar of Diagnostic Cytology on Current Issues in Cytopathology, Athens, 15-17 October **2009**.
- Ενδοεπιχειρησιακή Εκπαίδευση "Εισαγωγή στο ISO 15189 - Τεχνική επάρκεια κλινικών εργαστηρίων", Αθήνα 16 Δεκεμβρίου **2009**.
- 3ωρο Σεμινάριο Γυναικολογικού Συστήματος "Ενότητα: όγκοι ωοθηκών". Μετεκπαιδευτικό Πρόγραμμα του Α' Εργαστηρίου Παθολογικής Ανατομικής Ιατρικής Σχολής Αθηνών, ακαδημαϊκό έτος **2010-2011**.
-

- Επιστημονικό Σεμινάριο Ομάδας Πνεύμονος-Θώρακος της Ελληνικής Εταιρείας Παθολογικής Ανατομικής με θέμα: "Το φάσμα των νευροενδοκρινών όγκων (NETs) Πνεύμονα: Νεότερες απόψεις στη Διαγνωστική -Δ/διαγνωστικής προσέγγιση και θεραπευτική αντιμετώπιση", Αθήνα, 22 Μαρτίου **2011**.
- Επιστημονική Διημερίδα της Ομάδας Νεφροουρολογικής και Ανδρολογικής Παθολογικής Ανατομικής της Ελληνικής Εταιρείας Παθολογικής Ανατομικής με θέμα: "Διαφοροδιάγνωση Νεοπλασιών Ουροποιητικού Συστήματος και Γεννητικού Συστήματος του Άρρενος βάσει Ιστολογικών προτύπων και ανοσοφαινοτυπικών χαρακτηριστικών", Αθήνα, 8-9 Απριλίου **2011**.
- Επιστημονικό Σεμινάριο Ομάδων Μαστού Γυναικολογικού Συστήματος της Ελληνικής Εταιρείας Παθολογικής Ανατομικής με θέμα: "Από την επιθηλιακή υπερπλασία στο μικροδιηθητικό καρκίνωμα του μαστού και ενδιαφέροντα περιστατικά γυναικολογικού συστήματος", Αθήνα, 11 Μαΐου **2011**.
- Επιστημονικό Σεμινάριο της Ομάδας Ενδοκρινών Αδένων της Ελληνικής Εταιρείας Παθολογικής Ανατομικής με θέμα: "Νευροενδοκρινή νεοπλάσματα και προνεοπλασματικές καταστάσεις", Αθήνα, 19 Μαΐου **2011**.
- Γ' Πανελλήνια Διημερίδα Παθολογικής Ανατομικής, Πήλιο, 18-19 Ιουνίου **2011**.
- 14η Ετήσια Ημερίδα-Μετεκπαιδευτικό Μάθημα "Καρκίνος του Μαστού", της Μονάδας Μαστού της Β' Προπαιδευτικής Χειρουργικής Κλινικής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα, 1-2 Οκτωβρίου **2011**.
- 1ο μετεκπαιδευτικό σεμινάριο με τίτλο «Όγκοι μαλακών μορίων» στο Α Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής της Ιατρικής σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα 9 Δεκεμβρίου **2011**.
- 1η Επιστημονική Διημερίδα Καρκίνου του Μαστού με θέμα "Καρκίνος του μαστού". Αθήνα, 17-18 Δεκεμβρίου **2011**.
- Επιστημονική Διημερίδα της Ομάδας Γυναικολογικού Συστήματος με θέμα: «Μια περιήγηση στο ενδομήτριο: Από τα ξέσματα στο παρασκεύασμα της υστερεκτομής», στην Ελληνική Εταιρεία Παθολογικής Ανατομικής, Αθήνα 17-18 Φεβρουαρίου **2012**.

- 3^ο μετεκπαιδευτικό σεμινάριο με τίτλο «Επιθηλιακά και μη νεοπλάσματα σώματος μήτρας» στο Α Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής της Ιατρικής Σχολής, Αθήνα 1 Μαρτίου **2012**.
- Επιστημονική Διημερίδα της Ομάδας Γυναικολογικού Συστήματος με θέμα: «Μη νεοπλασματικές και νεοπλασματικές παθήσεις εξαρτημάτων: μία κλινικοπαθολογοανατομική συσχέτιση» Αθήνα, 11-12 Ιανουαρίου **2013**.
- Μαθήματα Παθολογικής Ανατομικής με θέμα «Ενδομητριοειδείς-διαυγοκυτταρικοί-Brenner όγκοι ωοθηκών» στην Ελληνική Εταιρεία Παθολογικής Ανατομικής, Αθήνα 19 Μαρτίου **2014**.
- Επιστημονικό Σεμινάριο της Ομάδας Γεννητικού Συστήματος Θήλεος με θέμα: «Αλλοιώσεις αιδοίου, κόλπου, τραχήλου και σώματος μήτρας: επίδειξη ενδιαφερόντων περιστατικών» Αθήνα, 30 Ιανουαρίου **2015**.
- Επιστημονικό Σεμινάριο της Ομάδας Μαστού με θέμα: «Καλοήθεις παθήσεις μαστού» Αθήνα, 2 Φεβρουαρίου **2015**.
- Επιστημονικό Σεμινάριο της Ομάδας Γεννητικού συστήματος θήλεος με θέμα: «Νεοπλασματικές και μη, αλλοιώσεις ωοθηκών: Επίδειξη περιστατικών με ιδιαίτερο ενδιαφέρον» Αθήνα, 2 Απριλίου **2015**.
- Επιστημονικό Σεμινάριο της Ομάδας Μαστού με θέμα: «Κακοήθεις παθήσεις μαστού» Αθήνα, 6 Απριλίου **2015**.
- Επιστημονικό Σεμινάριο της IAP (Hellenic Division of International Academy of Pathology) με θέμα: «Advanced Course in Pathology of Ovarian Tumors and Mesothelioma» Αθήνα, 28 Απριλίου **2015**.
- 5^η Διημερίδα Παθολογικής Ανατομικής, «Διάγνωση-Βιοδείκτες-Στοχεύουσα Θεραπεία» Αθήνα, 6-7 Ιουνίου **2015**.

Συμμετοχή με παρουσίαση ενδιαφερόντων περιστατικών στα μετεκπαιδευτικά μαθήματα του Εργαστηρίου Παθολογικής Ανατομικής της Ιατρικής Σχολής του Παν/μίου Αθηνών.

Θέμα: Περιπτώσεις όγκων του πεπτικού σωλήνα. Ενδοπορικό θηλώδες καρκίνωμα του παγκρέατος.

Ιατρική Σχολή, 11/4/02, Αθήνα

Θέμα: Περιπτώσεις όγκων του Γ.Ε.Σ.

Μικροκυστικό αδένωμα του παγκρέατος

Συμμετοχή ως Εκπαιδεύτρια:

- Επιστημονικό Σεμινάριο Ομάδων Μαστού - Γυναικολογικού Συστήματος της Ελληνικής Εταιρείας Παθολογικής Ανατομικής με θέμα: "Από την επιθηλιακή υπερπλασία στο μικροδιηθητικό καρκίνωμα του μαστού και ενδιαφέροντα περιστατικά γυναικολογικού συστήματος", Αθήνα, 11 Μαΐου **2011**, με θέμα: «Ενδομητριοειδές αδenoϊνωμα οριακής κακοήθειας ωοθηκών αμφοτερόπλευρα μετά ενδοεπιθηλιακού καρκινώματος».
- Γ' Πανελλήνια Διημερίδα Παθολογικής Ανατομικής, Πήλιο, 18-19 Ιουνίου **2011**, με θέμα: «Διαγνωστικοί αλγόριθμοι για τη διάγνωση των νεοπλασμάτων των εξαρτημάτων: ωοθήκη και σάλπιγγα (ιστοχημικοί, ανοσοϊστοχημικοί και μοριακοί δείκτες).
- 1η Επιστημονική Διημερίδα Καρκίνου του Μαστού με θέμα "Καρκίνος του μαστού". Αθήνα, 17-18 Δεκεμβρίου **2011**, με θέμα: «Προκαρκινωμάτωδεις αλλοιώσεις μαστού».
- Επιστημονική Διημερίδα της Ομάδας Γυναικολογικού Συστήματος με θέμα: «Μια περιήγηση στο ενδομήτριο: Από τα ξέσματα στο παρασκεύασμα της υστερεκτομής», στην Ελληνική Εταιρεία Παθολογικής Ανατομικής, Αθήνα 17-18 Φεβρουαρίου **2012**, με θέμα: «Υπερπλασία του ενδομητρίου: Η έννοια του (EIN)».
- Επιστημονική Διημερίδα της Ομάδας Γυναικολογικού Συστήματος με θέμα: «Μη νεοπλασματικές και νεοπλασματικές παθήσεις εξαρτημάτων: μία κλινικοπαθολογοανατομική συσχέτιση» Αθήνα, 11-12 Ιανουαρίου **2013**, με θέμα: «Ενδομητριοειδείς και διαυγοκυτταρικοί όγκοι ωοθηκών».
- Μαθήματα Παθολογικής Ανατομικής με θέμα «Ενδομητριοειδείς-διαυγοκυτταρικοί-Brenner όγκοι ωοθηκών» στην Ελληνική Εταιρεία Παθολογικής Ανατομικής, Αθήνα 19 Μαρτίου **2014**.
- Επιστημονικό Σεμινάριο της Ομάδας Γεννητικού Συστήματος Θήλεος με θέμα: «Αλλοιώσεις αιδοίου, κόλπου, τραχήλου και σώματος μήτρας: επίδειξη ενδιαφερόντων περιστατικών» Αθήνα, 30 Ιανουαρίου **2015**, με θέμα: «Αδιαφοροποίητο σάρκωμα Τραχήλου Μήτρας».

- Επιστημονικό Σεμινάριο της Ομάδας Μαστού με θέμα: «Καλοήθεις παθήσεις μαστού» Αθήνα, 2 Φεβρουαρίου **2015**. με θέμα: «Φυλλοειδής όγκος μαστού».
- Επιστημονικό Σεμινάριο της Ομάδας Γεννητικού συστήματος θήλεος με θέμα: «Νεοπλασματικές και μη, αλλοιώσεις ωοθηκών: Επίδειξη περιστατικών με ιδιαίτερο ενδιαφέρον» Αθήνα, 2 Απριλίου **2015**, με θέμα «Ίνωμα-Αδενοίνωμα με ανάπτυξη ενδοεπιθηλιακού ενδομητριοειδούς καρκινώματος χαμηλής διαφοροποίησης».
- Επιστημονικό Σεμινάριο της Ομάδας Μαστού με θέμα: «Κακοήθεις παθήσεις μαστού» Αθήνα, 6 Απριλίου **2015**, με θέμα: «Φυλλοειδής όγκος μαστού, οριακής κακοηθείας».
- 5^η Διημερίδα Παθολογικής Ανατομικής, «Διάγνωση-Βιοδείκτες-Στοχεύουσα Θεραπεία» Αθήνα, 6-7 Ιουνίου **2015**, με θέμα «Καρκίνος ωοθηκών: Μακροσκοπική Περιγραφή-Δειγματοληψία-Μικροσκοπική Εξέταση-Πλήρης Ιστολογική Έκθεση-Ποιοτικοί Δείκτες».

Συγγραφή Κεφαλαίων:

A) στα Μετεκπαιδευτικά μαθήματα του Παθολογοανατομικού Εργαστηρίου του

Αρεταίειου Νοσοκομείου.

1. Στοιχεία Ανατομικής του ήπατος.
Τεύχος 3^ο.
Θέματα Χειρουργικής και Γυναικολογικής Παθολογικής Ανατομικής.
2. Εκτασία των πόρων του Μαστού.
Τεύχος 3^ο
Θέματα Χειρουργικής και Γυναικολογικής Παθολογικής Ανατομικής.

B) στο βιβλίο της Ελληνικής Εταιρείας Παθολογικής Ανατομικής με τίτλο:

Κατευθυντήριες Οδηγίες για την Ιστολογική Διάγνωση Κακώθων

Νεοπλασμάτων, με θέμα : Διαγνωστικοί αλγόριθμοι των νεοπλασμάτων των ωοθηκών. Αθήνα 2012.

Συμμετοχή σε Ελληνικά Συνέδρια

1. 11^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Παθολογικής Ανατομικής. Πάτρα, 7-10 Μαΐου 2008.

ΣΤ. Προϋπηρεσία στο Ε.Σ.Υ.

1. Υπηρετήσα ως Επικουρικός Ιατρός στο Νοσοκομείο «ΝΙΜΤΣ» από 24-2-2007 έως 23-2-2007, και διέγνωσα ιστολογικά χίλια εξακόσια (1600) περιστατικά και εκτέλεσα πενήντα (50) Ταχείες Βιοψίες.
2. Από 21-4-2008 έως και 20-4-2009 υπηρέτησα ως Επικουρικός Ιατρός στο Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής του Γ.Ν.Ν «Αιγίου», και διέγνωσα ιστολογικά εξακόσια τριάντα οκτώ (638) περιστατικά.
3. Από 16-6-2009 έως και 14-05-2010 υπηρέτησα ως Επικουρικός Ιατρός στο Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής του Γ.Ν.Α «Ελπίς», και διέγνωσα ιστολογικά πεντακόσια οκτώ (508) περιστατικά εκ των οποίων τα εκατόν είκοσι επτά (127) συνυπογράφοντας.
4. Από 17-05-2010 έως και σήμερα υπηρετώ ως Επιμελήτρια Β΄(στις 19 Μαρτίου του 2015 εξελίχθηκα στο βαθμό της **Επιμελήτριας Α΄**, αναμένεται η επίσημη απόφαση από το Υπουργείο Υγείας) στο Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής του Π.Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ». Στις 8 Μαρτίου του 2013 έφυγα λόγω κύησης, μέχρι την ημερομηνία αυτή διέγνωσα ιστολογικά 3130 περιστατικά.

Ως Επιμελήτρια Β΄ συμμετέχω ενεργά στην ιστολογική διάγνωση των περιστατικών, στη διεκπεραίωση των Ταχείων Βιοψιών και από τον Μάιο του 2010 έως και τον Αύγουστο του 2012 συμμετείχα στο ογκολογικό συμβούλιο της Δ΄ Χειρουργικής Κλινικής με καθηγητή τον κύριο Σμυρνιώτη.

Είμαι μέλος της:

- Ελληνικής Εταιρείας Παθολογικής Ανατομικής
- Ομάδας Μαστού και
- Ομάδας Γεννητικού Συστήματος Θήλεος, όπου συμμετέχω ενεργά σε ημερίδες, επιστημονικά σεμινάρια και εκπαιδευτικά μαθήματα.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

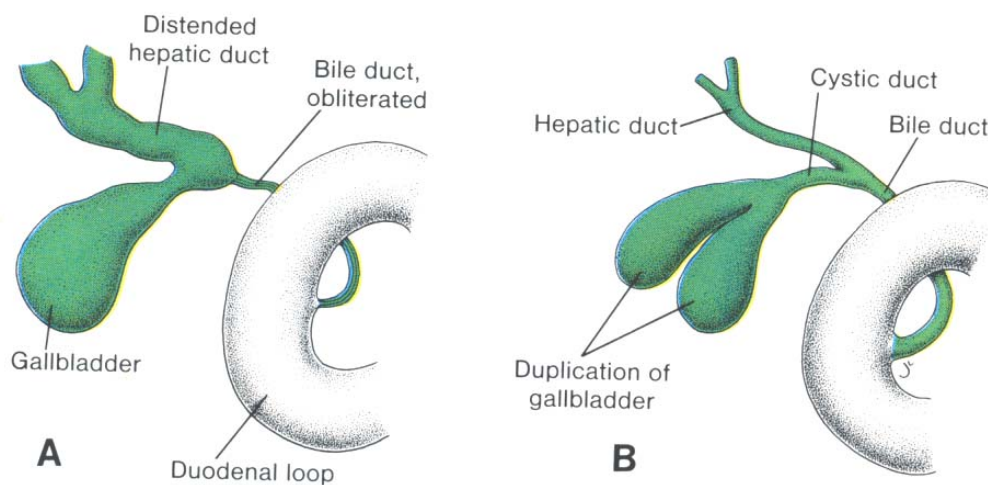
ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος του παγκρέατος είναι παγκοσμίως μια σχεδόν καθολικά θανατηφόρα ασθένεια. Η έρευνα κατά τη διάρκεια των δύο τελευταίων δεκαετιών έχει δείξει ότι ο καρκίνος του παγκρέατος είναι κατά βάση μια γενετική ασθένεια, που προκαλείται από κληρονομικές γεννητικές και επίκτητες σωματικές μεταλλάξεις σε γονίδια σχετιζόμενα με τον καρκίνο. Έχουν προσδιοριστεί πολλαπλές αλλαγές στα γονίδια που είναι σημαντικά για την πρόοδο του καρκίνου του παγκρέατος, συμπεριλαμβανομένων των ογκοκατασταλτικών γονιδίων, ογκογονιδίων, και γονιδίων διατήρησης του γονιδιώματος. Επιπλέον, ο προσδιορισμός των μη διηθητικών προκαρκινικών αλλοιώσεων του καρκινώματος του παγκρέατος έχει οδηγήσει στη διαμόρφωση ενός μοντέλου σταδιακής εξέλιξης του καρκίνου του παγκρέατος με επακόλουθη αναγνώριση πρώιμων και όψιμων γενετικών αλλοιώσεων που τελικά συσσωρεύονται στον διηθητικό καρκίνο. Επιπλέον, η καλύτερη κατανόηση της μοριακής βάσης της νόσου έχει διευκολύνει τον εντοπισμό νέων φαρμακευτικών στόχων που επιτρέπουν τον ορθολογικό σχεδιασμό των φαρμάκων. Η διαλεύκανση των γενετικών αλλοιώσεων σε συνδυασμό με την ανάπτυξη της μοριακής βιοχημείας και φαρμακοβιομηχανίας αποτελούν σήμερα το μέλλον της ογκολογίας στην ανακάλυψη νέων στοχευμένων θεραπευτικών παραγόντων για τον περιορισμό και αντιμετώπιση αυτής της κακοήθειας.

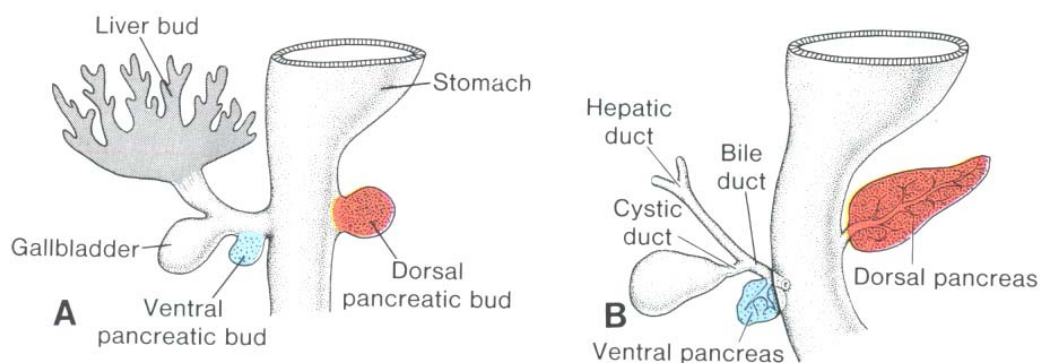
Α.ΑΔΕΝΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ

ΕΜΒΡΥΟΛΟΓΙΑ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ

Η καταβολή του παγκρέατος αρχίζει την 4^η εβδομάδα της κύησης από δύο θυλάκους, το ραχιαίο και τον κοιλιακό(1). Ο **ραχιαίος θύλακος** εντοπίζεται στο άνω και έσω τμήμα της καταβολής του δωδεκαδακτύλου, ο δε **κοιλιακός θύλακος** εντοπίζεται στη γωνία της συμβολής των καταβολών του δωδεκαδακτύλου και του χοληδόχου πόρου (ΕΙΚ.1)(2).



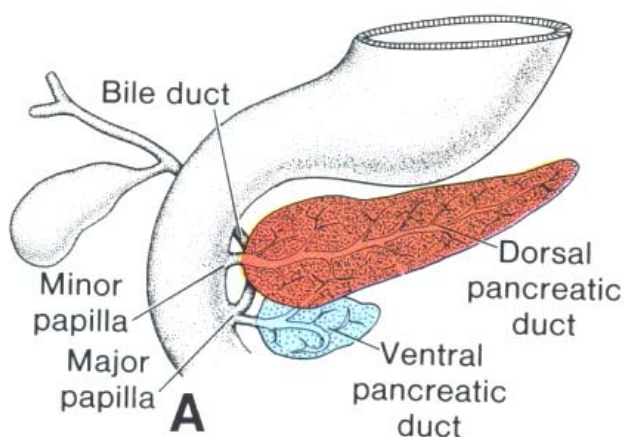
Εικ. 1.



Εικ. 2.

Από το ραχιαίο θύλακο σχηματίζεται η ουρά, το σώμα και το άνω μέρος της κεφαλής του παγκρέατος, ενώ από τον κοιλιακό θύλακο σχηματίζεται το κάτω μέρος της κεφαλής του παγκρέατος. Κατά τη στροφή του

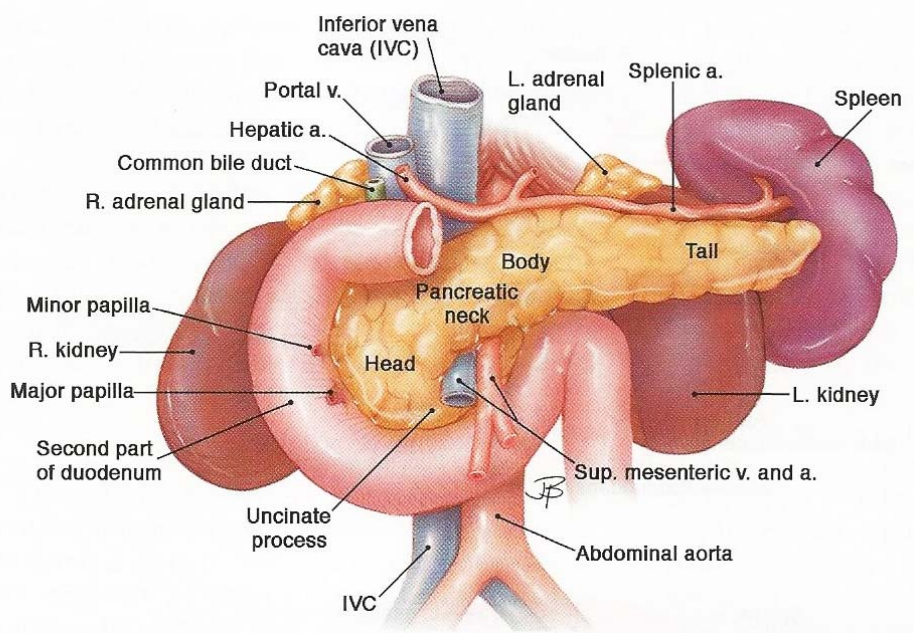
δωδεκαδακτύλου προς τα δεξιά, ο κοιλιακός θύλακος συμπαράσύρεται και ενώνεται με το ραχιαίο και σχηματίζεται έτσι το πάγκρεας σαν ενιαίο όργανο (ΕΙΚ.2,3). Η παραμονή του κοιλιακού θυλάκου στην αρχική του θέση,δημιουργεί τη συγγενή ανωμαλία του *δακτυλιοειδούς παγκρέατος*.



Εικ. 3.

Τα αδένια του παγκρέατος εκβάλλουν σε μικρούς πόρους, οι οποίοι συνενώνονται μεταξύ τους και σχηματίζουν μεγαλύτερους πόρους. Οι πόροι των αδενίων του σώματος και της ουράς του παγκρέατος συνεχούμενοι σχηματίζουν τον πόρο του ραχιαίου θυλάκου. Ο πόρος αυτός συνενώνεται με τον πόρο του κοιλιακού θυλάκου και σχηματίζει τον κυρίως παγκρεατικό πόρο ή *πόρο του Wirsung*. Το τμήμα της κεφαλής του παγκρέατος, που προέρχεται από το ραχιαίο θύλακο, σχηματίζει το δευτερεύοντα παγκρεατικό πόρο ή *πόρο του Santorini*.

ANATOMIA ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ



Εικ. 4

Το πάγκρεας είναι συμπαγές όργανο, το οποίο εντοπίζεται στην άνω κοιλία κατά τον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο, μπροστά από την σπονδυλική στήλη. Φέρεται δε εγκάρσια από την αγκύλη του δωδεκαδακτύλου μέχρι την πύλη του σπληνός. Είναι ο δεύτερος μετά το ήπαρ σε μέγεθος αδένας του γαστρεντερικού συστήματος. Το μήκος του κυμαίνεται μεταξύ 12-15 cm, ενώ το βάρος του είναι 70-100gr. Μακροσκοπικά έχει ηβώδη εμφάνιση και περιβάλλεται από λεπτή κάψα. Οι ηβώσεις σχηματίζονται από κυψελίδες, που με τη σειρά τους σχηματίζονται από ορώδη εκκριτικά κύτταρα. Μεταξύ των κυψελίδων ανευρίσκονται νησίδια κυττάρων που εκκρίνουν ινσουλίνη (νησίδια Langerhans). Για καθαρά περιγραφικούς λόγους χωρίζεται σε κεφαλή, σώμα και ουρά (ΕΙΚ.4).

Η **κεφαλή του παγκρέατος** εντοπίζεται μέσα στην αγκύλη του δωδεκαδακτύλου. Το κάτω τμήμα της εμφανίζει μια προσεκβολή η οποία φέρεται πίσω από τα μεσεντέρια αγγεία και ονομάζεται αγκιστροειδής απόφυση.

Το *σώμα του παγκρέατος* φέρεται εγκαρσίως και διασταυρώνεται με την σπονδυλική στήλη. Αυτή η ανατομική σχέση έχει σαν αποτέλεσμα ώστε σε σοβαρό τραυματισμό στην άνω κοιλια να επέρχεται σύνθλιψη του οργάνου επί της σπονδυλικής στήλης.

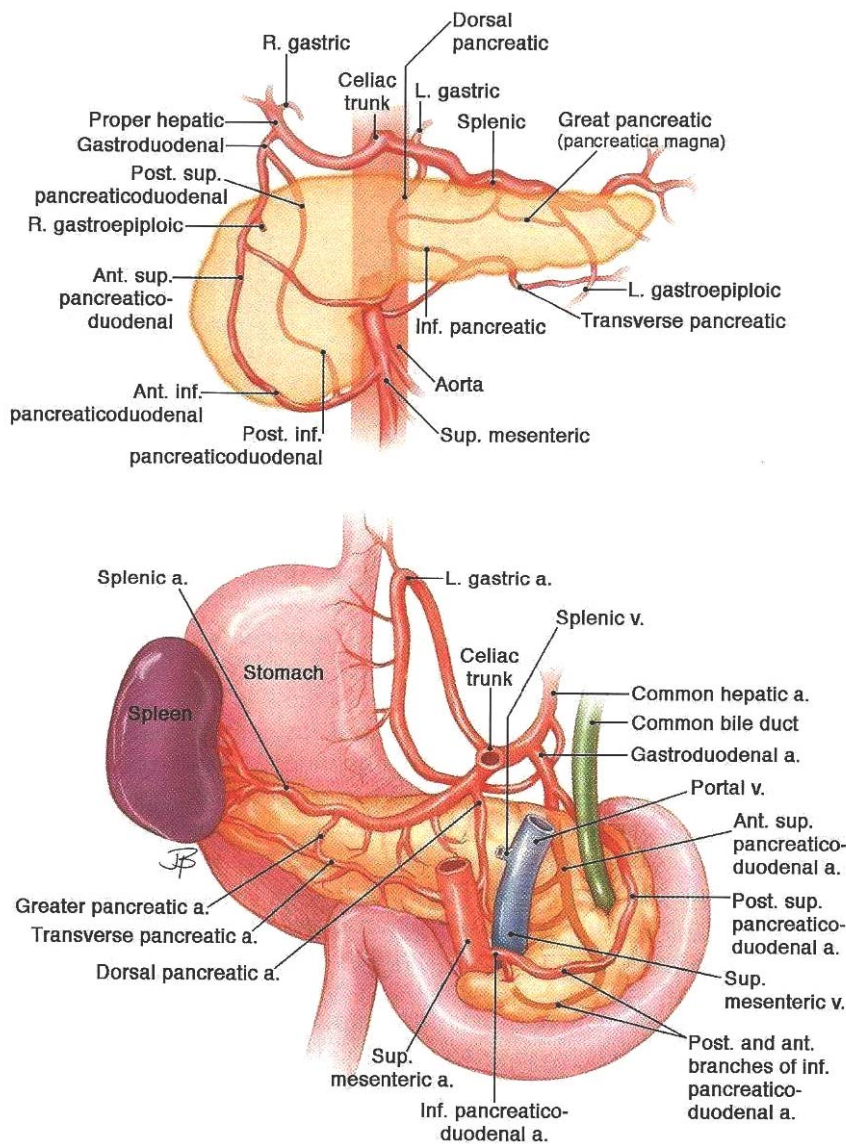
Η *ουρά του παγκρέατος* φέρεται μέχρι την πύλη του σπλήνος. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα σε σπληνεκτομές να προκαλείται συχνά τραυματισμός του οργάνου, με αποτέλεσμα τη δημιουργία υποδιαφραγματικής συλλογής, ψευδοκύστης ή συριγγίου(2,3,8).

Πίσω από το πάγκρεας πορεύεται η κάτω κοίλη φλέβα, η αορτή με τα άνω μεσεντέρια αγγεία, το αριστερό σκέλος του διαφράγματος, το αριστερό επινεφρίδιο και ο αριστερός νεφρός. Στο άνω χείλος πορεύεται η σπληνική αρτηρία, ενώ η σπληνική φλέβα πορεύεται πίσω από τον αδένα και δέχεται την κάτω μεσεντέριο φλέβα. Πίσω από την κεφαλή του παγκρέατος, η σπληνική φλέβα συνενώνεται με την άνω μεσεντέριο φλέβα και σχηματίζουν την πυλαία φλέβα(4). Λόγω της στενής ανατομικής σχέσης της πυλαίας φλέβας με την κεφαλή του παγκρέατος, είναι συχνή η διήθηση της από νεοπλασμάτα που εντοπίζονται στην κεφαλή του παγκρέατος. Στις περιπτώσεις αυτές ο ογκός θεωρείται μη εξαιρέσιμος.

Μπροστά από το πάγκρεας βρίσκεται το στομάχι και μεταξύ τους παρεμβάλλεται ο ελάσμων επιλοϊκός θύλακος.

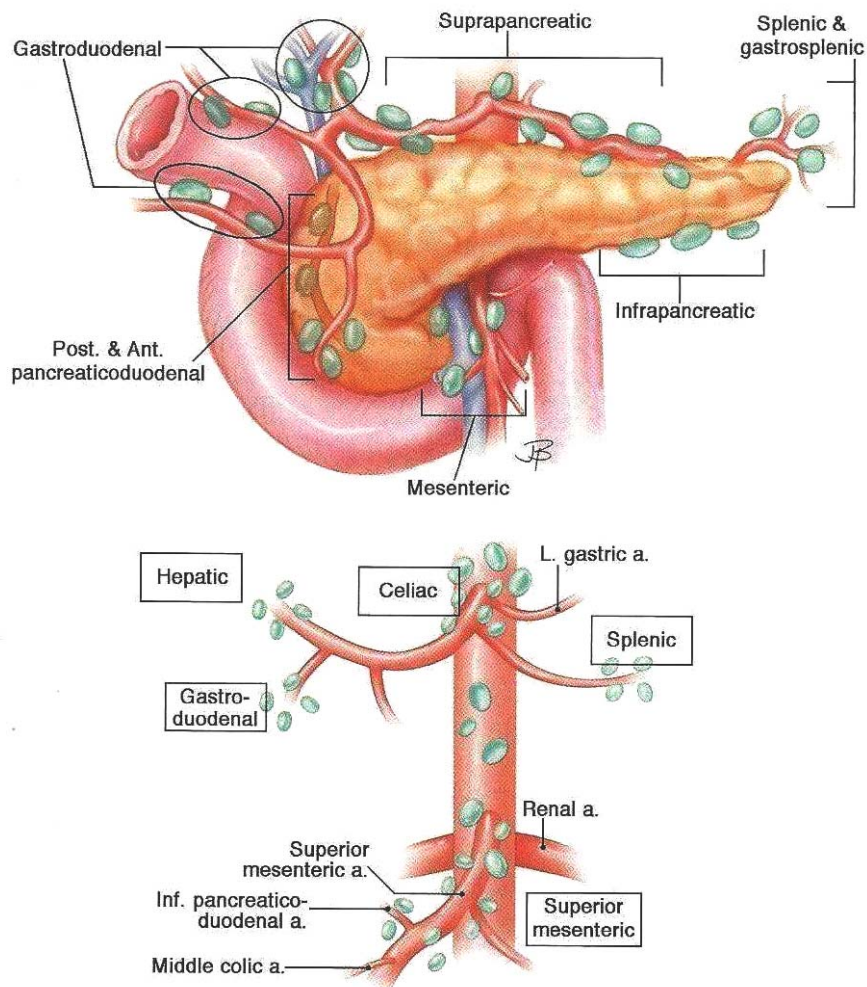
Η **αιμάτωση** της κεφαλής του παγκρέατος γίνεται από δύο αρτηριακά τόξα, ένα εμπρός και ένα πίσω από αυτήν (ΕΙΚ.5). Το πρόσθιο τόξο σχηματίζεται από την πρόσθια άνω παγκρεατοδωδεκαδακτυλική αρτηρία (κλάδο της γαστροδωδεκαδακτυλικής) και της πρόσθιας κάτω παγκρεατοδωδεκαδακτυλικής αρτηρίας (κλάδου της άνω μεσεντέριας αρτηρίας). Το οπίσθιο τόξο σχηματίζεται από τους οπίσθιους κλάδους της άνω και κάτω παγκρεατοδωδεκαδακτυλικής αρτηρίας. Το σώμα και η ουρά αιματώνονται από την άνω και κάτω παγκρεατική αρτηρία, κλάδους της σπληνικής αρτηρίας και της αριστερής γαστροεπιλοϊκής αρτηρίας. Οι φλέβες

του παγκρέατος ακολουθούν την πορεία των αρτηριών και εκβάλλουν στη σπληνική και την άνω μεσεντέρια φλέβα.



Εικ. 5

Τα **λεμφαγγεία** του παγκρέατος παροχετεύονται σε ομάδες λεμφαδένων που βρίσκονται:1) Κατά μήκος του άνω χείλους του οργάνου και τους παρά την έκφυση της κοιλιακής και ηπατικής αρτηρίας,2) κατά μήκος της παγκρεατο-δωδεκαδακτυλικής σχισμής,και 3)κατά μήκος των άνω μεσεντερικών αγγείων και τους παραορτικούς λεμφαδένες (Εικ. 6)(5,6).



Εικ. 6

Η **νεύρωση** του παγκρέατος γίνεται δια μέσου του κοιλιακού πλέγματος από ίνες του συμπαθητικού (σπλαχνικά νεύρα) και του παρασυμπαθητικού (οπίσθιο πνευμονογαστρικό νεύρο)(7).

Ο **κύριος παγκρεατικός πόρος ή πόρος του Wirsung** πορεύεται κατά μήκος του παγκρέατος και εκβάλλει στο δωδεκαδάκτυλο. Συνήθως ένα εκατοστό πριν την είσοδό του στο δωδεκαδάκτυλο, συνενώνεται με το χοληδόχο πόρο και εμφανίζουν μαζί μικρή διεύρυνση (τη λήκυθο) πριν καταλήξουν στο φύμα του Vater. Σπανιότερα οι δύο πόροι καταλήγουν στο δωδεκαδάκτυλο ξεχωριστά. Η πορεία των πόρων κατά την είσοδό τους στο τοίχωμα του δωδεκαδακτύλου είναι λοξή και το συνολικό μήκος κυμαίνεται από 0,5-3cm. Στο τμήμα αυτό αναπτύσσονται σφιγκτήρες από τις μυϊκές ίνες του

τοιχώματος του δωδεκαδακτύλου, το σύνολο των οποίων αποτελεί το σφιγκτήρα του Oddi.

Ο *επικούριος παγκρεατικός πόρος ή πόρος του Santorini* φέρεται μπροστά από τον κύριο παγκρεατικό πόρο με τον οποίο επικοινωνεί και στη συνέχεια εκβάλλει στο δωδεκαδακτυλό υψηλότερα από τον πόρο του Wirsung. Σπάνια ο πόρος του Santorini μπορεί να είναι ο κύριος πόρος ή ακόμη και ο μοναδικός.

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ

Εξωκρινής λειτουργία εξωκρινής μοίρα του παγκρέατος αποτελεί το 85% της παγκρεατικής μάζας, που συνθέτει, αποθηκεύει και εκκρίνει παγκρεατικά ένζυμα, διττανθρακικό νάτριο και ηλεκτρολύτες στο δωδεκαδάκτυλο. Η λειτουργία του συνιστάται αφενός στην πέψη των τροφών και αφετέρου στην εξουδετέρωση της οξύτητας του γαστρικού υγρού. Το παγκρεατικό υγρό είναι διαυγές, έχει αλκαλική αντίδραση (pH 7.0-8,3) και παράγεται σε ποσότητα 1-2 λίτρων ημερησίως. Η συγκέντρωση των κατιόντων Na^+ και K^+ είναι περίπου ίδια με αυτή του πλάσματος. Όσον αφορά τα ανιόντα, τα HCO_3^- είναι αυξημένα σε συγκέντρωση, ενώ τα Cl^- είναι μειωμένα. Τα παγκρεατικά ένζυμα συντίθεται και αποθηκεύονται σαν ζυμογόνα κοκκία στα κυψελιδικά κύτταρα του παγκρέατος. Περιλαμβάνουν πρωτεολυτικά, λιπολυτικά και αμυλολυτικά ένζυμα. Τα πρωτεολυτικά ένζυμα εκκρίνονται ως ανενεργά προένζυμα, τα οποία ενεργοποιούνται στον εντερικό αυλό από το δωδεκαδακτυλικό ένζυμο εντεροκινάση. Η λιπάση και η αμυλάση αποθηκεύονται και εκκρίνονται με την ενεργό μορφή τους. Από τα υπόλοιπα ένζυμα που εκκρίνονται από το πάγκρεας, σημαντικότερο είναι η φωσφολιπάση A, η οποία εκκρίνεται σαν αδρανές προένζυμο στο δωδεκαδάκτυλο και ενεργοποιείται από τη θρυψίνη. Η φωσφολιπάση A καταλύει τη μετατροπή της λεκιθίνης της χολής σε λυσολεκιθίνη, η οποία μπορεί να προκαλεί βλάβη στην κυτταρική μεμβράνη. Όταν η ενεργοποίηση της φωσφολιπάσης γίνει μέσα στους παγκρεατικούς

πόρους, μπορεί να έχει σαν συνέπεια το σχηματισμό λυσολεικθίνης από τυχόν παλινδρομούσα χολή προς τον παγκρεατικό πόρο. Η διαδικασία αυτή μπορεί να προκαλέσει διάσπαση του παγκρεατικού ιστού και νέκρωση του περιβάλλοντος λίπους (οξεία παγκρεατίτιδα). Φυσιολογικά η προστασία της αυτοπεψίας του παγκρέατος βασίζεται στους εξής παράγοντες:

Α. Τα προτεολυτικά ένζυμα, τα οποία μπορούν να έχουν βλαπτική δράση στην κυτταρική μεμβράνη, συντίθενται με την ανενεργό μορφή, ενώ τα ένζυμα που εκκρίνονται σε ενεργό μορφή (αμυλάση και λιπάση) δεν προσβάλλουν την κυτταρική μεμβράνη.

Β. Τα ένζυμα συγκεντρώνονται σε διαχωριστικά διαμερίσματα μέσα στο κυτταρόπλασμα, που περικλείονται από μεμβράνες.

Γ. Το πάγκρεας περιέχει ενδοκυττάριο αναστολέα της θρυψίνης.

Δ. Το ενεργοποιητικό ένζυμο εντεροκινάση είναι ανατομικά ανεξάρτητο από το πάγκρεας.

Οι φάσεις διέγερσης της παγκρεατικής έκκρισης είναι τρεις: Η *κεφαλική φάση* περιλαμβάνει το 10% της παγκρεατικής έκκρισης και οφείλεται σε διέγερση των πνευμονογαστρικών από τη θέα, την οσμή και τη λήψη τροφής. Η *γαστρική φάση* περιλαμβάνει το 20-25% της παγκρεατικής έκκρισης και διεγείρεται από τη διάταση του γαστρικού τοιχώματος και τη γαστρίνη. Η *εντερική φάση* της παγκρεατικής έκκρισης είναι κατά ποσοτική αναλογία η πλέον σημαντική (50-100%) και οφείλεται στην έκκριση σεκρετίνης και χολοκυστοκινίνης. Η σεκρετίνη προκαλεί άφθονη έκκριση λίαν αλκαλικού παγκρεατικού υγρού, πλούσιου σε διττανθρακικά και πτωχού σε ένζυμα. Αντίθετα η χολοκυστοκινίνη προκαλεί άφθονη έκκριση παγκρεατικού υγρού πλούσιου σε ένζυμα και πτωχού σε διττανθρακικά.

Ενδοκρινής λειτουργία. Το 1869 ο Γερμανός φοιτητής της ιατρικής Langerhans στη διδακτορική διατριβή του με θέμα τη μικροσκοπική υφή του παγκρέατος, περιέγραψε για πρώτη φορά διάσπαρτα νησίδια κυττάρων, των οποίων η ενδοκρινική δράση αποκαλύφθηκε πολύ αργότερα το 1922 από τον

χειρουργό F.Banting με την απομόνωση της ινσουλίνης. Η ενδοκρινής μοίρα του παγκρέατος αποτελεί το 1-2% της παγκρεατικής μάζας, συνθέτει και εκκρίνει διάφορες ορμόνες στο αίμα. Τα ενδοκρινικά νησίδια του παγκρέατος αποτελούνται από 4 διαφορετικούς τύπους κυττάρων. Τα κύτταρα Α εκκρίνουν γλυκαγόνη, τα κύτταρα Β ινσουλίνη, τα κύτταρα Δ σωματοστατίνη και τα κύτταρα F παγκρεατικό πολυπεπτίδιο. Το κύριο ερέθισμα για την έκκριση της ινσουλίνης είναι η γλύκοζη. Η γλυκαγόνη, η σεκρετίνη, η χολοκυστοκινίνη και η γαστρίνη προκαλούν επίσης την έκκριση της ινσουλίνης. Το κύριο ερέθισμα για την έκκριση της γλυκαγόνης είναι τα χαμηλά επίπεδα σακχάρου αίματος, αμινοξέων, κατεχολαμινών και χολοκυστοκινίνης. Η κύρια λειτουργία της ινσουλίνης είναι η αναβολική δράση της στους υδατάνθρακες, πρωτεΐνες και νουκλεϊνικά οξέα. Από την άλλη πλευρά μειώνει τη γλυκογονόλυση, τη λιπόλυση, την πρωτεόλυση, τη γλυκονεογένεση και την κετογένεση. Η κύρια λειτουργία της γλυκαγόνης είναι η ενεργοποίηση της γλυκογονόλυσης στο ήπαρ, η πρωτεόλυση και η λιπόλυση.

ΙΣΤΟΛΟΓΙΑ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ

ΕΞΩΚΡΙΝΕΣ ΠΑΓΚΡΕΑΣ

Το εξωκρινές πάγκρεας είναι ένα αδενικό όργανο το οποίο εκκρίνει ουσίες στο έντερο μέσω ενός συστήματος πόρων.

Το πάγκρεας είναι ένα επίμηκες όργανο του οποίου η κεφαλή καταλαμβάνει το χώρο που σχηματίζει το κοίλο του δωδεκαδακτύλου, ενώ η ουρά του εντοπίζεται στο αριστερό υποχόνδριο καταλήγοντας κοντά στην πύλη του σπλήνα.

Ο μείζων παγκρεατικός πόρος συναντά το περιφερικό τμήμα του χοληδόχου πόρου και στη συνέχεια εκβάλλουν μαζί στον αυλό του δωδεκαδακτύλου, σε ένα μικρό υπερυψωμένο στόμιο, **το φύμα του VATER.**

Το πάγκρεας περιβάλλεται από μία λεπτή,ασαφή,ινοκολλαγονώδη κάψα.Απο αυτήν εισχωρούν μέσα στο πάγκρεας λεπτά ακανόνιστα διαφράγματα,διαιρώντας το σε λόβια.Κάθε λόβιο αποτελείται από σφαιρικές αθροίσεις (**αδενοκυψέλες**)εκκριτικών κυττάρων(ΕΙΚ.7).Κάθε αδενοκυψέλη έχει έναν ιδιαίτερο ενδοκυψελιδικό πόρο,ο οποίος παροχετεύει το έκκριμα σε προοδευτικά μεγαλύτερους πόρους(8).

Τα παγκρεατικά εξωκρινή κύτταρα εκκρίνουν πρωτεΐνες.

Οι αδενοκυψέλες αποτελούνται από κύτταρα,που εκκρίνουν πρωτεΐνη (παγκρεατοκυψελιδικά κύτταρα)και έχουν ευρεία βάση και στενή κορυφαία επιφάνεια,η οποία καλύπτεται από λίγες βραχείες μικρολάχνες.Τα κύτταρα είναι πλούσια σε αδρό ενδοπλασματικό δίκτυο,το οποίο συναθροίζεται κυρίως στο κατώτερο μισό του κυττάρου και είναι υπεύθυνο για την βασεοφιλία του κυτταροπλάσματος τους.Στο ανώτερο μισό του κυττάρου,πολύ κοντά στον αυλό,εντοπίζεται ποικίλος αριθμός από ηωσινόφιλα **ζυμογόνα κοκκία**, που περιέχουν τα προένζυμα τα οποία συνθέτει το κύτταρο(ΕΙΚ.7Α).Μερικά κύτταρα περιέχουν μεγάλους αριθμούς από αυτά τα κοκκία,σε αντίθεση με άλλα που περιέχουν λίγα ή καθόλου και τα οποία πιθανολογείται ότι έχουν πρόσφατα αποβάλλει τα κοκκία τους με εξωκύτωση στον αυλό των αδενοκυψελών.Εικάζεται ότι τα προένζυμα σχηματίζονται στο αδρό ενδοπλασματικό δίκτυο και μετά μεταφέρονται στην συσκευή Golgi,που τα “συσκευάζει”σε κοκκία(8).

Τα παγκρεατικά κύτταρα των αδενοκυψελών παράγουν και εκκρίνουν τις πρόδρομες μορφές πολλών ενζύμων.

Οι εκκρίσεις των παγκρεατικών κυττάρων εμπλέκονται στην αποδόμηση της τροφής στον αυλό του δωδεκαδακτύλου.Σ’αυτά συμπεριλαμβάνονται πρωτεολυτικά ένζυμα (ιδιαίτερα θρυψινογόνο, χυμοθρυψογόνο, προκαρβοξυπεπτιδασές Α και Β και προελαστάση) και λιπολυτικά ένζυμα (προφωσφολιπάση και προλιπάση).Το πάγκρεας εκκρίνει επίσης αμυλάση,εστεράση της χοληστερόλης και ριβονουκλεάσες(8).

Η ενεργοποίηση των προενζύμων πραγματοποιείται μόνο στο δωδεκαδακτυλικό αυλό, μέσω μετατροπής του θρυψινογόνου σε ενεργό θρυψίνη από μία εντεροκινάση, που βρίσκεται στη δωδεκαδακτυλική ψηκτροειδή παρυφή και πυροδοτεί μία αλληλουχία αντιδράσεων, ώστε να μετατραπούν οι αδρανείς πρόδρομες ουσίες σε ενεργά ένζυμα.

Η παγκρεατική έκκριση είναι αλκαλική κάτι που οφείλεται στην επιλεκτική έκκριση διττανθρακικών ιόντων. Πιστεύουμε ότι αυτή η επιλεκτική έκκριση πραγματοποιείται μάλλον απ' το σύστημα των πόρων, παρά απ' τα αδενοκυψελιδικά κύτταρα. Ο έλεγχος των παγκρεατικών εκκρίσεων επιτελείται κυρίως από ορμόνες, οι κυριότερες απ' τις οποίες είναι η **εκκριματίνη** και η **χολοκυστοκινίνη (παγκρεοζυμίνη)**.

Η εκκριματίνη (σεκρετίνη) διεγείρει την παραγωγή υγρού πλούσιου σε διττανθρακικά. Η χολοκυστοκινίνη πιστεύεται ότι διεγείρει τα αδενοκυψελιδικά κύτταρα στο να απελευθερώσουν τα ενζυμά τους. Η είσοδος του όξινου γαστρικού περιεχομένου στο δωδεκαδάκτυλο αποτελεί ερέθισμα για την παραγωγή εκκριματίνης και χολοκυστοκινίνης απ' τα ενδοκρινή κύτταρα του βλεννογόνου του πεπτικού σωλήνα(8).

Οι παγκρεατικές εκκρίσεις διατρέχουν ένα πολυδιακλαδιζόμενο σύστημα πόρων, που καταλήγει στον κύριο παγκρεατικό πόρο.

Το σύστημα των παγκρεατικών πόρων αρχίζει στις αδενοκυψέλες. Τα αραιοχρωματικά κεντροκυψελιδικά κύτταρα, αποτελούν την ενδοκυψελιδική μοίρα των εμβόλιμων σωληναρίων. Τα εμβόλιμα σωληνάκια επενδύονται από μία απλή μονοκυττάρια στιβάδα κυβοειδούς επιθηλίου και σχηματίζουν ένα περίπλοκο δίκτυο. Τα εμβόλιμα σωληνάκια των μεμονωμένων αδενοκυψελών συμβάλλουν για να σχηματίσουν τους μεγαλύτερους μεσολόβιους πόρους, που πορεύονται μέσα στα ινοκολλαγονώδη διαφράγματα, τα οποία αφορίζουν ασαφώς τα παγκρεατικά λόβια. Οι μεσολόβιοι πόροι έχουν κυλινδρικό επιθήλιο. Οι μεσολόβιοι πόροι εκβάλλουν στους κυρίους

παγκρεατικούς πόρους, οι οποίοι πορεύονται κατά μήκος του παγκρέατος από την ουρά προς την κεφαλή και με την σειρά τους εκβάλλουν στον δωδεκαδακτυλικό αυλό, στο φύμα του VATER. Οι κύριοι παγκρεατικοί πόροι επενδύονται από υψηλό κυλινδρικό επιθήλιο, που περιέχει έναν αριθμό βλεννο-εκκριτικών καλυκοειδών κυττάρων.

ΕΝΔΟΚΡΙΝΕΣ ΠΑΓΚΡΕΑΣ

Το νευροενδοκρινικό στοιχείο του παγκρέατος του ανθρώπου συναντάται σε τρεις μορφές:

- Τα νησίδια του Langerhans, τα οποία είναι χαρακτηριστικές δομές που περιλαμβάνουν τα περισσότερα ορμονοπαραγωγά κύτταρα του παγκρέατος.
- Φωλιές ή σωρούς νευροενδοκρινικών κυττάρων που σχηματίζουν μικρές ομάδες, διάφορες των νησιδίων, οι οποίοι αφορούν τη μειονότητα των ορμονοπαραγωγών κυττάρων.
- Μεμονωμένα διάσπαρτα κύτταρα, τα οποία βρίσκονται μέσα στο εξωκρινές και αδενικό στοιχείο.

Τα παγκρεατικά ενδοκρινικά κύτταρα διατάσσονται σε ομάδες που ονομάζονται νησίδια του Langerhans.

Τα νησίδια του Langerhans αποτελούν σαφώς αφοριζόμενες, υποστρόγγυλες κυτταρικές ομάδες, διάσπαρτες σ' όλη την εξωκρινή μοίρα του παγκρεατικού ιστού. Είναι περισσότερα στην περιοχή της ουράς του παγκρέατος και ποικίλλουν σημαντικά τόσο σε μέγεθος, όσο και στον αριθμό των περιεχομένων σ' αυτά κυττάρων. Τα κύτταρα των νησιδίων, σε σχέση με τα εξωκρινή κύτταρα, είναι μικρότερα και πιο αραιοχρωματικά και προσλαμβάνουν σφαιρικό ή πολυγωνικό σχήμα, το οποίο εξαρτάται και από τη διαμόρφωση των γειτονικών κυττάρων. Κάθε νησίδιο περιέχει ένα δίκτυο τριχοειδών, σε επαφή με κάθε κύτταρο. Τα παγκρεατικά νησίδια προέρχονται από τους ίδιους μικρούς πόρους απ' τους οποίους προέρχεται

και η εξωκρινής μοίρα.Αυτός είναι ο λόγος που,μερικές φορές στον άνθρωπο,νησίδια ποικίλου μεγέθους μπορεί να βρεθούν σε στενή σχέση με ένα παγκρεατικό πόρο,μέσα στο στηρικτικό συνδετικό ιστό(8,2).

Κάθε παγκρεατικό νησίδιο περιέχει έναν αριθμό διαφορετικών νευροενδοκρινικών κυττάρων.

Κάθε τύπος νευροενδοκρινικού κυττάρου θεωρείται ότι εκκρίνει μια συγκεκριμένη ορμόνη.Υπάρχουν τέσσερις κύριοι τύποι κυττάρων και τουλάχιστον δύο δευτερεύοντες,μικρότερης σημασίας.Τα ποσοστά των κυρίων τύπων κυττάρων,στο σύνολο των παγκρεατικών ενδοκρινικών κυττάρων,είναι τα ακόλουθα:

- Περίπου το 70% αφορά σε κύτταρα που εκκρίνουν ινσουλίνη και αμυλίνη(B ήβ κύτταρα).
- Το 20% περίπου αφορά στα κύτταρα που εκκρίνουν γλυκαγόνη(A ή α κύτταρα)
- Το 5-10% περίπου αντιστοιχεί σε κύτταρα που παράγουν σωματοστατίνη(D,δ ή τύπος III κύτταρα).
- Το 1-2% περίπου των κυττάρων παράγουν παγκρεατικό πολυπεπτίδιο(κύτταρα PP ή F).

Τα κύτταρα PP είναι σχετικά λίγα σε ένα τυχαίο δείγμα παγκρεατικού ιστού,αλλά βρίσκονται σε μεγαλύτερους αριθμούς σε συγκεκριμένες περιοχές,όπως στην οπίσθια μοίρα του παγκρέατος και στην περιοχή της κεφαλής και του αυχένα,ενώ εντοπίζονται επίσης διάσπαρτα μέσα στο τοίχωμα των πόρων.Τα νευροενδοκρινικά τους κοκκία είναι σφαιρικά,με ένα ηλεκτρονικά πυκνό κέντρο που περιβάλλεται από μία αραιοχρωματική άλω.

Οι δευτερεύοντες τύποι κυττάρων είναι οι ακόλουθοι:

- Τα κύτταρα που εκκρίνουν αγγειοδραστικό εντερικό πεπτίδιο(VIP)(κύτταρα D1 ή τύπου IV).
- Κύτταρα μικτής έκκρισης (κύτταρα EC ή εντεροχρωμαφινικά)(8,2).

Οι δευτερεύοντες τύποι κύτταρων βρίσκονται σε μικρούς αριθμούς μέσα στα νησίδια, ενώ είναι διάσπαρτοι στην εξωκρινή μοίρα και στους παγκρεατικούς πόρους. Τα κύτταρα μικτής έκκρισης παράγουν ένα αριθμό ενεργών πεπτιδίων, όπως η σεροτονίνη, η μοτιλίνη και η ουσία P.

Επίσης είναι γνωστό ότι μερικοί όγκοι των παγκρεατικών νησιδίων παράγουν σε μεγάλες ποσότητες μια γαστρική ορμόνη, τη γαστρίνη, αλλά δεν υπάρχουν ικανοποιητικά αποδεικτικά στοιχεία για αν αυτή εκκρίνεται απ' τα φυσιολογικά νησίδια.

Τα νησίδια του παγκρέατος περιέχουν ένα σύνθετο τριχοειδικό δίκτυο, το οποίο διαθέτει θυριδωτό επιθήλιο.

Αυτά τα τριχοειδή, τα οποία προέρχονται από μικρά αρτηρίδια που βρίσκονται έξω από τα νησίδια αναστομώνονται, αφού διαπεράσουν κάποιο συγκεκριμένο νησίδιο, με άλλα τριχοειδή που τροφοδοτούν την εξωκρινή μοίρα του παγκρέατος. Το θυριδωτό τριχοειδικό ενδοθήλιο συναντάται συχνά στους ενδοκρινείς αδένες.

Τα παγκρεατικά νησίδια νευρώνονται από το αυτόνομο νευρικό σύστημα.

Συμπαθητικές και παρασυμπαθητικές νευρικές απολήξεις έρχονται σε άμεση επαφή με την επιφάνεια του 10% περίπου των νησιδιακών κυττάρων. Πρέπει να σημειωθεί ότι μεταξύ των γειτονικών νησιδιακών κυττάρων παρατηρούνται καλά αναπτυγμένες χασματικές συνάψεις (gap junctions), που πιθανώς εξυπηρετούν το μηχανισμό μετάδοσης των νευρικών ώσεων σε όλα τα κύτταρα. Το αυτόνομο νευρικό σύστημα νευρώνει επίσης τα αιμοφόρα αγγεία και πιθανώς επιδρά στη διάχυση του αίματος μέσα στα νησίδια. Η παρασυμπαθητική διέγερση αυξάνει την έκκριση ινσουλίνης και γλυκαγόνου, ενώ αντίθετα η συμπαθητική διέγερση αναστέλλει την απελευθέρωση της ινσουλίνης(8,2).

ΑΔΕΝΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΤΟΥ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ

Ο καρκίνος του παγκρέατος πρωτοπεριγράφηκε από τον Giovanni Batista Morgagni (1682-1771). Το 1769 περιέγραψε τον πόνο που βίωναν οι ασθενείς με καρκίνο του παγκρέατος ως “just as if he were being torn to pieces by dogs”(9). Έναν αιώνα αργότερα, το 1898, ο William Stuart Halsted πραγματοποίησε την αμπουλεκτομή. Το 1918 ο Ιταλός Ottorino Tenani δημοσίευσε την πρώτη επιτυχημένη παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή και το 1930 ο Allan Oldfather Whipple (9) διέδωσε την τεχνική της εγχείρησης που σήμερα φέρει το ονομά του. Αν και σήμερα πραγματοποιείται ένας μεγάλος αριθμός τέτοιων εγχειρήσεων, το διηθητικό καρκίνωμα του παγκρέατος αποτελεί θνησιγόνο ασθένεια(10,11).

Ο καρκίνος του παγκρέατος αποτελεί γενετική ασθένεια και αρκετά διηθητικά καρκινώματα ιστολογικά προέρχονται από προκαρκινωμάτωσης αλλοιώσεις όπως η παγκρεατική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία. Η ταυτοποίηση των γονιδίων που συμμετέχουν στην ανάπτυξη του καρκινώματος έχει βοηθήσει στην ενίσχυση της θεραπείας. Η αναγνώριση των μη διηθητικών προκαρκινικών αλλοιώσεων σε διηθητικά παγκρεατικά καρκινώματα αποτελούν τη βάση για πρώιμη αναγνώριση.

ΟΡΙΣΜΟΣ: Το διηθητικό πορογενές αδενοκαρκίνωμα αποτελεί ένα διηθητικό κακόηθες επιθηλιακό νεόπλασμα με αδενική διαφοροποίηση χωρίς την παρουσία στοιχείου άλλου τύπου καρκινώματος(12,55,56).

ΓΕΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ: Το διηθητικό πορογενές αδενοκαρκίνωμα είναι ο πιο συχνός τύπος καρκινώματος του παγκρέατος. Ο καρκίνος του παγκρέατος αποτελεί την 8^η κατά σειρά αιτία θανάτου παγκοσμίως(11). Στην Αμερική ο καρκίνος του παγκρέατος αποτελεί την 4^η κατά σειρά αιτία θανάτου σε άνδρες και γυναίκες. Το ποσοστό της πενταετούς επιβίωσης είναι μόλις 4%(11). Η αύξηση της συχνότητας στη διάγνωση του καρκίνου του παγκρέατος οφείλεται στο συνδυασμό της αύξησης του καπνίσματος καθώς

και στην εξέλιξη του απεικονιστικού ελέγχου που βοήθησε στην ακριβή εντόπιση του όγκου.

Η συχνότητα του καρκίνου του παγκρέατος από χώρα σε χώρα δεν ποικίλει ιδιαίτερα(13). Η συχνότητα είναι υψηλότερη στις Δυτικές χώρες από ότι στις μη αναπτυγμένες. Ο καρκίνος του παγκρέατος είναι πιο συχνός στη Νέα Ζηλανδία, στη Χαβάη και στους Αφρο-Αμερικανούς που ζούν στις Η.Π.Α. Η συχνότητα του καρκίνου του παγκρέατος στους Αφρο-Αμερικανούς είναι 50 φορές μεγαλύτερη από ότι στους λεύκους της Αμερικής και με μεγαλύτερο βαθμό διαφοροποίησης και λιγότερο συχνά εγχειρήσιμο από ότι ο καρκίνος στους Καυκάσιους(15,59). Η συχνότητα του καρκίνου του παγκρέατος στους Αφρικανούς είναι πολύ μικρότερη από ότι στους Αφρο-Αμερικανούς γεγονός που οφείλεται σε περιβαλλοντικούς παράγοντες αλλά και σε βιοτικό επίπεδο. Η αύξηση της συχνότητας του καρκίνου του παγκρέατος στους Αφρο-Αμερικανούς στις Η.Π.Α οφείλεται σε παράγοντες όπως το κάπνισμα και ο σακχαρώδης διαβήτης(61).

Η **ηλικία** αποτελεί βασικό παράγοντα για τον καρκίνο του παγκρέατος. The peak incidence η 7^η-8^η δεκαετία και στις περισσότερες περιπτώσεις είναι μεταξύ 60 και 80 ετών(66).

Ο καρκίνος του παγκρέατος είναι σπάνιος πριν τα 40 και σπανιότατος πριν τα 20(67). Οι ασθενείς ηλικίας κάτω των 20 ετών συχνά έχουν κάποια προδιάθεση όπως το σύνδρομο Peutz-Jeghers. Ο καρκίνος του παγκρέατος είναι πιο συχνός στους άνδρες παρά στις γυναίκες(άνδρες/γυναίκες=1,30/1,0). Ο καρκίνος του παγκρέατος είναι πιο συχνός στους Εβραίους από τους Καθολικούς και τους Προτεστάντες(68).

Το **κάπνισμα** αποτελεί βασικό αίτιο για τον καρκίνο του παγκρέατος(13,15,14,53,16,64). Στις περισσότερες μελέτες το κάπνισμα διπλασιάζει το ρίσκο για τον καρκίνο του παγκρέατος (σχετικό ρίσκο=2) το οποίο αυξάνεται σχέση με την ποσότητα των τσιγάρων που καπνίζει ο

ασθενής. Διακοπή του καπνίσματος ελατώνει το ρίσκο του καρκίνου σ' εκείνο με τους μη καπνίζοντες.

Διάφοροι *διατροφικοί παράγοντες* σχετίζονται με τον καρκίνο του παγκρέατος(13,17,19,18,20,71). Δίαιτες πλούσιες σε κρέας, χοιρινό, λιπαρά και νιτρώδη αυξάνουν το ρίσκο ενώ δίαιτες πλούσιες σε φρούτα, λαχανικά, φυτικές ίνες, φολικό, και βιταμίνη C παίζουν προστατευτικό ρόλο(72,73). Η συχνή χρήση της ασπιρίνης σχετίζεται με μείωση του ρίσκου(21). Παχυσαρκία και μη φυσική άσκηση αυξάνουν το ρίσκο του καρκίνου του παγκρέατος. Μέχρι σήμερα δεν έχει αποδεχθεί κάποια σχέση μεταξύ του καφέ, του αλκοόλ και του καρκίνου του παγκρέατος.

Επαγγέλματα που έχουν σχέση με το καρκίνωμα είναι το φυσικό αέριο, τα μέταλλα, βιομηχανία βαψίματος, δερμάτινων ειδών και στεγνό καθάρισμα(13,18).

Χημικά που έχουν σχέση με την ανάπτυξη του καρκινώματος είναι β-naphthylamine, benzidine, solvents, dichloro diphenyl trichloroethane (DDT) και gasoline.

Κλινικές καταστάσεις που παίζουν κάποιο ρόλο στην ανάπτυξη του καρκινώματος είναι: ο χρόνιος σακχαρώδης διαβήτης(σε συνδυασμό με την παχυσαρκία παίζει κάποιο ρόλο στο μεταβολισμό γλυκόζης/ινσουλίνης)(24,15,14,25,69), η οικογενής παγκρεατίτιδα και η τροπική αποτιτανωμένη χρόνια παγκρεατίτιδα(tropical calcifying chronic pancreatitis)(26,27,74,75). Ο καρκίνος του παγκρέατος με τη σειρά του μπορεί να προκαλέσει χρόνια παγκρεατίτιδα και σακχαρώδη διαβήτη. Μελέτες έχουν αποδείξει ότι αρκετά χρόνια μετά από χολοκυστεκτομή ή μερική γαστρεκτομή το ρίσκο για ανάπτυξη του καρκινώματος αυξάνει(76,69). Η ακτινοβολία του παγκρέατος για θεραπευτικούς λόγους επίσης αυξάνει το ρίσκο. Οι αλλεργίες και η αμυγδαλεκτομή ελαττώνουν το ρίσκο(13). Τέλος υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν την σύγχρονη ανάπτυξη καρκινωμάτων όπως παγκρέατος, πνεύμονα και προστάτη στους άνδρες και παγκρέατος,

πνεύμονα, κεφαλής, τραχήλου και ουροδόχου κύστεως στις γυναίκες(28,29,70).

Τέλος έχει αναφερθεί μια περίπτωση ανάπτυξης καρκινώματος σε μεταμοσχευμένο νεφρό(30).

ΟΙΚΟΓΕΝΗΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ: Σύμφωνα με μελέτες έχει διαπιστωθεί ότι στον καρκίνο του παγκρέατος υπάρχει γενετική προδιάθεση. Σε άτομα με τρεις συγγενείς 1^{ου} βαθμού συγγενείας το ρίσκο είναι 32 φορές μεγαλύτερο από ότι στο γενικό πληθυσμό, με δύο συγγενείς 6 φορές μεγαλύτερο και με ένα συγγενή 2,3 φορές μεγαλύτερο. Τα παραπάνω έχουν σχέση με γενετικές αλλαγές. Στη βιβλιογραφία αναφέρονται σύνδρομα με γενετικές ανωμαλίες που σχετίζονται με τον καρκίνο του παγκρέατος(31,15,17,33,34,35,64,63).

ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ : Ο αποφρακτικός ίκτερος, με υπέρχρωση των ούρων και αποχρωματισμό των κοπράνων, αποτελεί την κυριότερη κλινική εκδήλωση του καρκίνου της κεφαλής του παγκρέατος. Συνήθως είναι προοδευτικός, σε αντίθεση με τον διαλείποντα ίκτερο της λιθιασικής απόφραξης. Ο κνησμός είναι συχνά βασανιστικός(36,77). Σύμφωνα με τον νόμο του Courvoisier(9), η χοληδόχος κύστη είναι συνήθως ψηλαφητή σε ασθενείς με αποφρακτικό ίκτερο λόγω καρκίνου του παγκρέατος, αλλά συχνά ψηλαφάται περισσότερο πλάγια από τη θέση στην οποία αναμένεται να βρίσκεται. Όταν ο καρκίνος εξορμάται από το σώμα και την ούρα του παγκρέατος ο ίκτερος είναι πιθανότερο να οφείλεται σε ηπατικές μεταστάσεις ή στην παρουσία λεμφαδένων του ήπατος. Η απώλεια βάρους είναι άλλοτε άλλη και ενδέχεται να αποτελεί το πρώτο σύμπτωμα, αντανακλώντας ένα συνδυασμό ανεπαρκούς πρόσληψης, δυσαπορρόφησης και επηρεασμένης ηπατικής λειτουργίας. Παλαιότερα πιστευόταν ότι ο καρκίνος του παγκρέατος προκαλεί ανώδυνο αποφρακτικό ίκτερο, αλλά το άλγος υπάρχει περίπου στο 70% των ασθενών κατά το χρόνο της διαγνώσεως. Οι περισσότεροι ασθενείς εμφανίζουν άλγος ή δυσφορία στην

άνω κοιλία, ενώ η νεοπλασματική διήθηση ενδέχεται να προκαλέσει άλγος στην ράχη, ένα δυσοίωνο σύμπτωμα που αποτελεί ένδειξη μη εξαιρεσιμότητας(36).Η παγκρεατική ανεπάρκεια εμφανίζεται συχνά, δεδομένου ότι ο σακχαρώδης διαβήτης ή η επηρεασμένη ανοχή στη γλυκόζη απαντούν στο ένα τρίτο των ασθενών.Η στεατόρροια λόγω μειωμένης πέψης και απορρόφησης του λίπους είναι συχνή, ενώ η σχετιζόμενη αδυναμία απορρόφησης της λιποδιαλυτής βιταμίνης Κ ενδέχεται να προκαλέσει διαταραχές της πήξης.Το σημείο Trousseau, της μεταναστευτικής θρομβοφλεβίτιδας, αποτελεί μία μεταγενέστερη εκδήλωση σε ορισμένους ασθενείς, αλλά όχι ειδική για αυτή τη μορφή καρκίνου(9).

ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Πολλοί ασθενείς με καρκίνο του παγκρέατος εμφανίζουν αναιμία κατά τη στιγμή της διάγνωσης.Η εξέταση των κοπράνων ωστόσο, που αποκαλύπτει μικροσκοπική απώλεια αίματος, αυξάνει την πιθανότητα διάγνωσης ενός όγκου της ληκύθου.Σε ασθενείς με ίκτερο η αποφρακτική φύση του επιβεβαιώνεται από τις εξετάσεις ούρων, κοπράνων ή αίματος.

Το υπερηχογράφημα αποκαλύπτει διάταση του χοληφόρου δένδρου, αποκλείει την παρουσία χολόλιθων ή ενδέχεται να δείξει μάζα στο πάγκρεας ή ηπατικές μεταστάσεις.

Η CT μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τους ίδιους λόγους, αλλά δεν είναι πιο ακριβής σε σχέση με το υπερηχογράφημα στην εκτίμηση του παγκρεατικού όγκου. Η πρόσφατη εισαγωγή της υψηλής ποιότητας σπειροειδούς υπολογιστικής τομογραφίας (spiral-CT) με εξέταση του παγκρέατος σε λεπτές τομές έχει βελτιώσει τη σταδιοποίηση του καρκίνου του παγκρέατος(37,78,79,80,81). Ωστόσο, ούτε το U/S ούτε η CT μπορούν να διαφοροδιαγνώσουν με απόλυτη ακρίβεια τη νεοπλασία από τη χρόνια παγκρεατίτιδα.Αν υπάρχει απόφραξη των χοληφόρων, χρησιμοποιείται η χολαγγειογραφεία για να εκτιμηθεί το σημείο και η φύση της απόφραξης.Στο

παρελθόν η ERCP ήταν προτιμότερη σε σχέση με τη διαδερμική διηπατική χολαγγειογραφία, δεδομένου ότι προκαλεί λιγότερη δυσφορία, απεικονίζει τόσο το παγκρεατικό όσο και το χοληφόρο σύστημα των πόρων και επιτρέπει τη θεραπευτική παρέμβαση με τη μορφή της εισαγωγής **stent**. Ένα συχνό εύρημα στον καρκίνο του παγκρέατος είναι το “σημείο του διπλού πόρου”, κατά το οποίο τόσο ο παγκρεατικός όσο και ο κοινός χοληδόχος πόρος εμφανίζουν στένωση καθώς διέρχονται μέσα από το νεόπλασμα. Η ενδοσκόπηση επιτρέπει επίσης τη βιοψία βλαβών του γαστροδωδεκαδακτυλικού αυλού, καθώς και τη λήψη παγκρεατικού υγρού και χολής για κυτταρολογική εξέταση. Η MRCP προσφέρει ένα μη επεμβατικό και ακριβέστερο μέσο για την εκτίμηση πιθανής κακοήθους απόφραξης των χοληφόρων, ενώ στο μέλλον ενδέχεται να επιτρέψει την καλύτερη εκτίμηση της εξαιρεσιμότητας του όγκου(6,78).

Οι δοκιμασίες της παγκρεατικής λειτουργίας δεν έχουν καμία αξία για τη διάγνωση. Ένας αριθμός κυκλοφορούντων καρκινικών δεικτών (CA 19-9) έχουν περιγραφεί στον καρκίνο του παγκρέατος, αλλά η έλλειψη ευαισθησίας και ειδικότητας των εξετάσεων αυτών δεν επέτρεψε τη χρήση τους για screening και διάγνωση(39,82). Ενδέχεται ωστόσο να είναι χρήσιμα στην παρακολούθηση ασθενών που έχουν υποβλήθει σε θεραπεία και στην ανίχνευση της υποτροπής μετά από εκτομή(39,60).

Θα πρέπει να καταβάλλεται κάθε δυνατή προσπάθεια ώστε να επιτυγχάνεται κυτταρολογική ή ιστολογική επιβεβαίωση της κακοήθους φύσης οποιασδήποτε μάζας που ανιχνεύεται στις ακτινολογικές εξετάσεις. Αυτό ισχύει ιδιαίτερα σε περίπτωση που δεν σχεδιάζεται χειρουργική επέμβαση, δεδομένου ότι ένας αριθμός καλοήθων αλλοιώσεων (π.χ χρόνια παγκρεατίτιδα) είναι δυνατόν να υποδυθούν κακοήθεια, ενώ ένας αριθμός κακοήθων αλλοιώσεων (π.χ λέμφωμα) που είναι δυνατόν να υποδυθούν παγκρεατικό καρκίνο έχουν πολύ καλύτερη πρόγνωση αν αναγνωριστούν και αντιμετωπιστούν κατάλληλα. Παγκρεατικός ιστός είναι δυνατόν να ληφθεί με

ασφάλεια μέσω διαδερμικής αναρρόφησης δια λεπτής βελόνης ή βελόνης βιοψίας Tru-cut, υπο καθοδήση με υπερήχους ή υπολογιστική τομογραφία, αν και η διαδικασία αυτή δεν εφαρμόζεται σε γενικές γραμμές, όταν πρόκειται να διενεργηθεί χειρουργική εκτομή. Σε περίπτωση που προγραμματίζεται ριζική χειρουργική επέμβαση, η εκλεκτική αγγειογραφία χρησιμοποιείται ενίοτε σε ορισμένα κέντρα με σκοπό την απεικόνιση της ανατομίας των αγγείων και την ανίχνευση ενδεχομένης διήθησής τους, όπως της πυλαίας φλέβας για παράδειγμα, η διήθηση της οποίας αποκλείει την εκτομή. Η CT κοιλίας θα πρέπει να διενεργείται για την εκτίμηση της τοπικής επέκτασης του όγκου και τον αποκλεισμό απομακρυσμένων μεταστάσεων. Η χρήση της λαπαροσκόπησης, με σκοπό τον αποκλεισμό της διασποράς της νόσου (περιτονείκες εμφυτεύσεις ή ηπατικές μεταστάσεις), η οποία ενδέχεται να μην ανιχνεύεται εύκολα με τις συμβατικές ακτινολογικές μεθόδους και η οποία αποκλείει τη ριζική χειρουργική επέμβαση, έχει προωθηθεί πολύ.

ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ

ΓΕΝΕΤΙΚΟ ΜΟΝΤΕΛΟ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗΣ

Σύμφωνα με τα υπάρχοντα στοιχεία ο παγκρεατικός καρκίνος προκαλείται από την διαδοχική συσσώρευση γενετικών αλλαγών. Το καρκίνωμα εξορμάται από το επιθήλιο των πόρων και ακολουθεί εξελικτική πορεία από προκαρκινωματώδεις αλλοιώσεις σε διηθητικό καρκίνο. Η πιο καλά χαρακτηρισμένη ιστολογική πρόδρομη αλλοίωση του παγκρεατικού καρκίνου είναι η παγκρεατική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία(40).

Ως **Παγκρεατική ενδοεπιθηλιακή Νεοπλασία (PaIN)** ορίζεται «ένα μικροσκοπικό θηλώδες ή επίπεδο, μη διηθητικό επιθηλιακό νεόπλασμα, που αναπτύσσεται στους παγκρεατικούς πόρους».

Η παγκρεατική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία αναπτύσσεται κατά κανόνα σε μικρούς (<5 χιλ.) πόρους και είναι μικροσκοπικό θηλώδες ή επίπεδο, μη

διηθητικό επιθηλιακό νεόπλασμα.Υπάρχουν 3 διαβαθμίσεις ΡαΙΝ βάσει της βαρύτητας της αρχιτεκτονικής και κυτταρολογικής ατυπίας:

ΡαΙΝ-1:Οι αλλοιώσεις ΡαΙΝ-1 χαρακτηρίζονται από κυλινδρικό επιθήλιο με τον πυρήνα στη βάση του κυττάρου και με βλέννη πάνω από τον πυρήνα (προς τον αυλό).Οι αλλοιώσεις ΡαΙΝ-1 υποδιαιρούνται σε ΡαΙΝ-1Α όπου το επιθήλιο είναι επίπεδο και οι πυρήνες του επιθηλίου είναι σε μία στιβάδα και σε ΡαΙΝ-1Β όπου το επιθήλιο έχει θηλώδη ή μικροθηλώδη αρχιτεκτονική ή εμφανίζει ψευδοστιβάδωση των πυρήνων στη βάση των κυττάρων.

ΡαΙΝ-2: Αρχιτεκτονικά οι αλλοιώσεις αυτές μπορεί να είναι επίπεδες, συνήθως όμως είναι θηλώδεις. Υπάρχει κυτταρολογική ατυπία με υπερχρωμασία, ψευδοστιβάδωση, συνοστισμό των πυρήνων κι απώλεια της πολικότητός τους.Μπορεί να παρατηρηθούν μιτώσεις, αυτές όμως εντοπίζονται στη βάση του επιθηλίου. Ηθμοειδής υφή, νέκρωσις ή/ και έντονη πυρηνική ατυπία δεν παρατηρούνται.

ΡαΙΝ-3: Αρχιτεκτονικά οι αλλοιώσεις αυτές έχουν θηλώδη ή μικροθηλώδη υφή. Σπάνια είναι επίπεδες. Μπορεί να έχουν ηθμοειδή υφή ή να περιέχουν νεκρωτικό υλικό στον αυλό ή αποκομμένες μικροθηλές.Κυτταρολογικά υπάρχει έντονη ατυπία με μεγάλα πυρήνια, και μιτώσεις που μπορεί να είναι ανώμαλες.Συχνά ανευρίσκονται δυστροφικά καλυκοειδή κύτταρα(δηλ. καλυκοειδή κύτταρα με «ανάποδο» προσανατολισμό: πυρήνας προς τον αυλό και βλέννη προς τη βασική μεμβράνη). Διήθηση της βασικής μεμβράνης δεν παρατηρείται.

Η ΡαΙΝ-1Α παλαιότερα είχε περιγράψει ως βλενώδης μεταπλασία του επιθηλίου των πόρων. Επειδή πιθανόν δεν είναι νεοπλασματική αλλοίωσης (όπως και πολλές από τις ΡαΙΝ-1Β)μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ΡαΙΝ-1Α τουλάχιστον ο όρος (ΡαΙΝ/Λ(lesion)-1Α).Οι ΡαΙΝ-1Α μπορεί να ανευρεθούν σε έως και 40% των παγκρέατων, που δεν έχουν διηθητικό καρκίνωμα,ενώ οι ΡαΙΝ-3 σπάνια (<5%) ανευρίσκονται σε τέτοια παγκρέατα. Οι ΡαΙΝ-3 ανευρίσκονται σε 30-50% των παγκρέατων που έχουν διηθητικό

καρκίνωμα. Οι ΡαΙΝ-1 και ΡαΙΝ-2 αποτελούν τυχαίο εύρημα και η κλινική τους σημασία δεν είναι γνωστή. Παρόμοιες αλλοιώσεις παρατηρούνται συχνά και σε παγκρέατα με αλλοιώσεις χρόνιας παγκρεατίτιδος. Πιθανώτατα πολλές από αυτές τις αλλοιώσεις να είναι αναγεννητικές μάλλον παρά νεοπλασματικές. Γενικά όταν συνυπάρχει φλεγμονή η διάγνωση της ΡαΙΝ δεν θα πρέπει να γίνεται με ευκολία: η παρουσία ετερογένειας στον κυτταρικό πληθυσμό, τα μεγάλα ομαλά πυρήνια και η παρουσία πολυμορφοπύρηνων ενδοεπιθηλιακά είναι περισσότερο ενδεικτικά αντιδραστικής (αναγεννητικής) αιτιολογίας. Η ΡαΙΝ-3 θεωρείται ότι έχει κλινική σημασία διότι έχει την δυνατότητα να εξελιχθεί σε διηθητικό καρκίνωμα. Επειδή όμως αυτό δεν έχει επιβεβαιωθεί κλινικά, εάν αναγραφεί ως εύρημα σε μία παθολογοανατομική έκθεση, δεν είναι γνωστό πώς θα πρέπει να αντιμετωπισθεί.

Η Δ/Δ της ΡαΙΝ θα πρέπει να γίνει από το Ενδοπορικό Θηλώδες, Βλεννώδες Νεόπλασμα, το βλεννώδες Κυστικό νεόπλασμα, τις αντιδραστικές αλλοιώσεις, από τη καρκινοποίηση των πόρων κι από μεμονωμένους αδένες καλά διαφοροποιημένου, διηθητικού καρκινώματος. Με τον όρο «καρκινοποίησης» των πόρων εννοούμε την επέκταση διηθητικού καρκινώματος (που υπάρχει στο παρασκεύασμα παγκρεατεκτομής) μέσα σε πόρους. Μορφολογικά η καρκινοποίησης πόρου μπορεί να μοιάζει με ΡαΙΝ-3: **α)** τα ευρήματα που συνηγορούν υπέρ της καρκινοποίησης είναι: η παρουσία έστω εστιακά καλοήθους επιθηλίου στον πόρο με απότομη μετάπτωση του καλοήθους στο κακόηθες νεοπλασματικό επιθήλιο και **β)** η άμεση σχέση του πόρου με το διηθητικό καρκίνωμα(40).

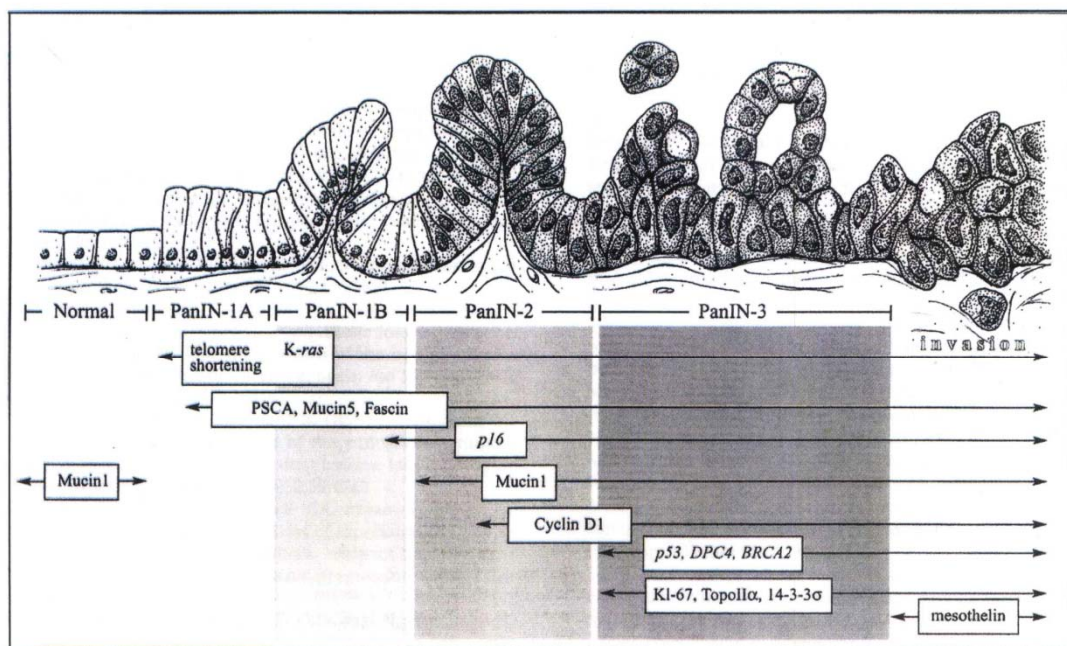
Οι μεμονωμένοι αδένες διηθητικού καλά διαφοροποιημένου παγκρεατικού καρκινώματος όταν είναι εκτός της κυρίως μάζας του όγκου, κοντά ή μέσα σε φυσιολογικό παγκρεατικό παρέγχυμα, μπορούν να μιμηθούν ΡαΙΝ-3. Στις περιπτώσεις αυτές, εάν ο υπό εξέταση αδένας συνοδεύεται από μυϊκό αγγείο πιθανότατα είναι διηθητικός, κι όχι ΡαΙΝ-3. Αυτό προκύπτει από το

γεγονός ότι στο φυσιολογικό πάγκρεας οι παγκρεατικές κυψελίδες περιβάλλουν το σύστημα των παγκρεατικών πόρων ενώ τα παγκρεατικά αγγεία με μυικό τοίχωμα ευρίσκονται στα μεσολόβια διαστήματα. Η ανευρέσις «πόρων» στην θέση αυτή είναι, επομένως, ενδεικτική διηθήσεως (Am J Surg Pathol 28:613-620, 2004).

Οι γνήσιες αλλοιώσεις PAIN αποτελούνται από μονοκλωνικό πληθυσμό επιθηλιακών κυττάρων με γενετικές αλλαγές σε γονίδια που σχετίζονται με τον καρκίνο του παγκρέατος. Οι μοριακές αλλαγές στην PAIN μπορούν να διακριθούν σε πρωιμές (έκφρασις της MUC5 και του prostate stem antigen, η απώλεια του p16), ενδιάμεσες (π.χ έκφρασις της κυκλίνης D1) και όψιμες (π.χ έκφρασις του p53, αντιγόνων πολλαπλασιασμού, MUC1, μεσοθηλίνης και 14-3-3σ ή απώλεια του Smad4/Dpc4).

Η πορεία από την χαμηλόβαθμη δυσπλασία του επιθηλίου (PAIN IA και 1B) σε πιο υψηλόβαθμη δυσπλασία (PAIN 2 και 3) και τελικά σε διηθητικό καρκίνο συνοδεύεται από παράλληλη συσσώρευση μεταλλάξεων που συμπεριλαμβάνουν την ενεργοποίηση του KRAS ογκογονιδίου, την απενεργοποίηση του ογκοκατασταλτικού γονιδίου CDKN2A (το οποίο κωδικοποιεί τον αναστολέα της εξαρτώμενης από την κυκλίνη κινάσης 4, INK4A) και τέλος την απενεργοποίηση των ογκοκατασταλτικών γονιδίων TP53 και DPC4 (SMAD family member 4 gene). Άλλες, λιγότερο καλά χαρακτηρισμένες, προκακοήθεις αλλοιώσεις του παγκρεατικού καρκίνου περιλαμβάνουν τα ενδοπαγκρεατικά βλεννώδη νεοπλάσματα και τα βλεννώδη κυστικά νεοπλάσματα. Σχεδόν όλοι οι ασθενείς με παγκρεατικό καρκίνο φέρουν τουλάχιστον μία από τις τέσσερις ανωτέρω περιγραφείσες γενετικές βλάβες. Περίπου 90% των όγκων φέρουν ενεργοποιητικές μεταλλάξεις του KRAS2 ογκογονιδίου. Η μεταγραφή του μεταλλαγμένου KRAS ογκογονιδίου παράγει μια ανώμαλη Ras πρωτεΐνη, η οποία παραμένει «κλειδωμένη» στην ενεργοποιημένη της μορφή, οδηγώντας σε ανώμαλη ενεργοποίηση οδών μετάδοσης σήματος που αφορούν τον πολλαπλασιασμό

και την κυτταρική επιβίωση. Ομοίως, 95% των όγκων εμφανίζουν απενεργοποίηση του CDKN2A γονιδίου, κάτι που έχει ως συνέπεια την απώλεια της λειτουργικότητας της p16 πρωτεΐνης, η οποία ελέγχει την μετάβαση από την G1 στην S φάση του κυτταρικού κύκλου, οδηγώντας έτσι στην αύξηση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού. Μεταλλάξεις του TP53 έχουν περιγράψει στο 50-75% των όγκων, επιτρέποντας στα νεοπλασματικά κύτταρα να αποφεύγουν τα σημεία ελέγχου των βλαβών του DNA και τα αποπτωτικά σήματα. Απώλεια του DPC4 έχει παρατηρηθεί σε περίπου 50% των παγκρεατικών καρκίνων, οδηγώντας σε μη φυσιολογική μετάδοση σήματος από τον TGFβ υποδοχέα. Μια πρόσφατη γενετική ανάλυση 24 παγκρεατικών καρκίνων κατέδειξε ότι η γενετική βάση του παγκρεατικού καρκίνου είναι εξαιρετικά πολύπλοκη και ετερογενής. Βρέθηκαν κατά μέσον όρο 63 γενετικές αλλαγές ανά όγκο, κυρίως σημειακές μεταλλάξεις, οι οποίες μπορούν να ταξινομηθούν σε 12 λειτουργικές καρκινικές οδούς.



A "PanINgram" illustrating our current understanding of the molecular changes in the multistep progression model of pancreatic adenocarcinomas.

Εικ. 7

ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

ΜΑΚΡΟΣΚΟΠΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ: Τα καρκινώματα του παγκρέατος στην πλειοψηφία τους εντοπίζονται στην κεφαλή (60-70%), στο σώμα (5-15%), στην ουρά (10-15%) και σε ποσοστό (5-15%) διάχυτα στον αδένα(36,12,55,83,56). Τα καρκινώματα της κεφαλής του παγκρέατος είναι περισσότερο χειρουργήσιμα από ότι εκείνα που εντοπίζονται στην ουρά ή σώμα. Η πλειοψηφία των καρκινωμάτων είναι μονήρης αλλά πολυεστιακή νόσος μπορεί να υπάρχει. Στην βιβλιογραφία αναφέρεται περιστατικό ανάπτυξης καρκινώματος σε έκτοπο παγκρεατικό ιστό(41). Το μέγεθος του όγκου ποικίλει από λίγα εκατοστά μέχρι ευμεγέθεις μάζες. Συνήθως το μέγεθος των χειρουργημένων όγκων της κεφαλής είναι 3 εκ. ενώ στο σώμα και στην ουρά είναι μεγαλύτερα (5εκ.)(84,62). Κατά τις διατομές ο όγκος είναι συμπαγής με ασαφή όρια, χροιά λευκόφαιη, σύσταση σκληρή και διαταράζει την φυσιολογική αρχιτεκτονική του παγκρέατος. Υπάρχουν περιπτώσεις όπου είναι δύσκολο έως αδύνατο να διαχωριστεί ο καρκίνος από την χρόνια παγκρεατίτιδα με αποτέλεσμα να μην είναι δυνατή η οριοθέτηση του όγκου. Οι περιοχές που καταλαμβάνονται από τον όγκο έχουν πιο άγρια υφή από την παγκρεατίτιδα. Σε αρκετούς όγκους παρατηρείται κυστική εκφύλιση λόγω νέκρωσης είτε στη μεσότητα του όγκου (μεγάλη κύστη) ή περιφερικά αυτού λόγω διάτασης αποφραγμένων πόρων. Τέλος σε αρκετά νεοπλάσματα ανευρίσκονται διηθημένοι αδένες που μακροσκοπικά φαίνονται σαν μικρές κύστεις(85). Το λοιπό παγκρεατικό παρέγχυμα είναι σκληρό και ατροφικό λόγω της χρόνιας παγκρεατίτιδας.

Οι διατεταμένοι πόροι που αποφράσσονται λόγω του καρκίνου πληρούνται από διαυγές υγρό σε αντίθεση με τους διατεταμένους πόρους του ενδοπορικού θηλώδους βλεννώδους καρκινώματος που πληρούνται από βλεννώδες υλικό. Τα καρκινώματα της κεφαλής του παγκρέατος προκαλούν αποφράξη του κοινού χοληδόχου πορού. Τα περισσότερα νεοπλάσματα του παγκρέατος διηθούν μεγάλα αγγεία, την αμπούλα του Vater ή το τοίχωμα

του 12/κύλου.Νεοπλάσματα μεγάλα σε μεγέθη διηθούν το 12/ κτυλο, περιτοναίο, στομάχι, εγκάρσιο κόλο, ειλεό, επινεφριδίο, νεφρό, ουρητήρα ακόμα και τη χοληδόχο κύστη.Τα καρκινώματα της ουράς διηθούν το περιτόναιο, τη σπλήνα, αριστερό επινεφριδίο, παχύ και λεπτό έντερο(36).

ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ: Τα διηθητικά καρκινώματα του παγκρέατος αφορούν επιθηλιακά νεοπλάσματα με έντονη δεσμοπλαστική αντίδραση(42,36,12,55,56).Ο βαθμός διαφοροποίησης του νεοπλάσματος εξαρτάται από το πόσο καλά ή όχι είναι σχηματισμένοι οι αδένες και ποικίλει από καλά διαφοροποιημένα νεοπλάσματα μέχρι χαμηλής διαφοροποίησης με παραγωγή βλέννης.Οι νεοπλασματικοί αδενικοί σχηματισμοί διαταράσσουν τη φυσιολογική αρχιτεκτονική του παγκρεατικού παρεγχύματος.Στην χρόνια παγκρεατίτιδα οι φυσιολογικοί αλλά και οι ατροφικοί πόροι διατηρούν την αρχιτεκτονική τους ενώ στο καρκίνωμα αναπτύσσονται κατά ανορθόδοξο τρόπο (καταστρέφεται η αρχιτεκτονική δομή). Στο φυσιολογικό πάγκρεας οι πόροι περιβάλλονται από λόβια στην περιφέρεια των οποίων υπάρχουν αρτηρίες(65). Στο καρκίνωμα του παγκρέατος τα νεοπλασματικά αδένια παρατηρούνται κοντά στις αρτηρίες χωρίς να μεσολαβούν στρώμα ή λόβια.Επίσης τα αδενοκαρκινώματα αναπτύσσουν μη-νεοπλασματική δεσμοπλαστική αντίδραση αποτελούμενη από κολλαγόνο, ινοβλάστες, λεμφοκύτταρα και άλλα φλεγμονώδη κύτταρα, που είναι υπεύθυνη για τη σκληρή σύσταση του όγκου(10,12,55,56).Στο καρκίνωμα του παγκρέατος μέσα στη δεσμοπλαστική αντίδραση είναι εγκλωβισμένα νησίδια του Langerhans.Αιμορραγία, νέκρωση και κυστική εκφύλιση παρατηρείται σε μεγαλύτερα καρκινώματα.Στην πλειοψηφία των νεοπλασμάτων παρατηρείται περινευρική διήθηση, λεμφαγγειακά έμβολα και έμβολα σε μεγάλα αγγεία.Η λεμφαγγειακή διήθηση σχετίζεται με λεμφαδενικές μεταστάσεις . Τα νεοπλασματικά κύτταρα διηθούν μεγάλα αγγεία δημιουργώντας θρόμβους ενώ έχουν αναφερθεί περιπτώσεις όπου τα νεοπλασματικά κύτταρα έχουν αντικαταστήσει εξ' ολοκλήρου τα

ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων και φαίνονται ως νεοπλασματικοί σχηματισμοί. Η Δ/Δ στηρίζεται στη παρουσία ελαστικού χιτώνα ή μυικού τοιχώματος που περιβάλλει τα φαινομενικά καλοήγη επιθηλιακά κύτταρα.

Το καρκίνωμα του παγκρέατος προκαλεί απόφραξη των παγκρεατικών πόρων με αποτέλεσμα να οδηγεί σε ατροφία του παρεγχύματος. Τα νησίδια του Langerhans συρρέουν μεταξύ τους και δείχνουν πιο μεγάλα από τα φυσιολογικά(36). Η αλλαγή αυτή αποτελεί αντιδραστική παρά νεοπλασματική διαδικασία και δεν θα πρέπει να διερευνηθεί ως καλά διαφοροποιημένο ενδοκρινές νεόπλασμα. Τα νεοπλασματικά κύτταρα διηθούν τον χοληδόχο πόρο ή το 12/κτύλο κατά μήκος της βασικής μεμβράνης γεγονός που πολλές φορές δίνει την εντύπωση in situ καρκινώματος του χοληδόχου πόρου ή αδένωμα του 12/κτύλου.

Τα αδενοκαρκινώματα του παγκρέατος **ταξινομούνται** σε καλά, μέτρια και χαμηλής διαφοροποίησης.

Τα καλά διαφοροποιημένα καρκινώματα αποτελούνται από νεοπλασματικά κύτταρα που διατάσσονται σε αδενικούς σχηματισμούς-περιστσιακά σε ηθμοειδείς ή και μικροθηλώδεις προσεκβολές. Τα κύτταρα είναι κυβοειδή ή στρογγυλά με ομοιόμορφους πυρήνες στη βάση καλά καταμερισμένη χρωματίνη, με 1 ή 2 σχετικά ευδιάκριτα πυρήνια και άφθονο βασεόφιλο, διαυγές ή ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα. Μιτώσεις υπάρχουν όχι άφθονες και όχι άτυπες(12,55,56).

Τα μέτρια διαφοροποιημένα αδενοκαρκινώματα αποτελούνται από μη καλά σχηματισμένους αδενικούς σχηματισμούς με έντονη πυρηνική πλειομορφία, πιο ευδιάκριτα πυρήνια και άτυπες μιτώσεις(12,55,56).

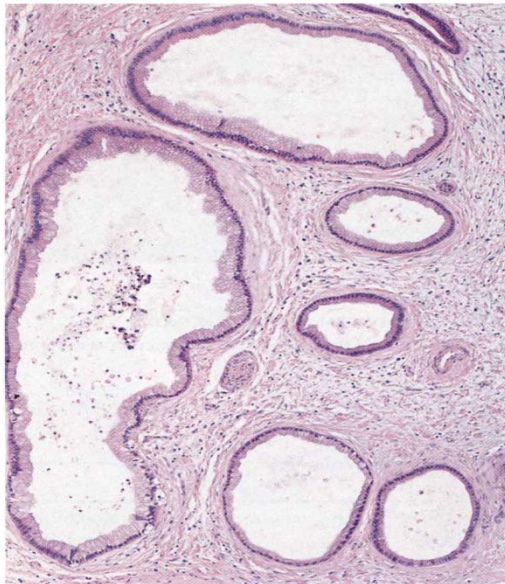
Τα χαμηλής διαφοροποίησης αδενοκαρκινώματα αποτελούνται από συμπαγείς περιοχές, μεμονωμένα νεοπλασματικά κύτταρα και μικρούς μη καλά σχηματισμένους αδενικούς σχηματισμούς. Τα νεοπλασματικά κύτταρα παράγουν λιγότερη βλέννη από ότι στα καλά διαφοροποιημένα. Παρατηρείται έντονη πυρηνική ποικιλομορφία, μεγάλοι πυρήνες με μεγάλα

πολλαπλά και ακανονίστου σχήματος πυρήνια. Έντονη μτωτική δραστηριότητα με άτυπες μιτώσεις, αιμορραγία και νέκρωση(12,55,56).

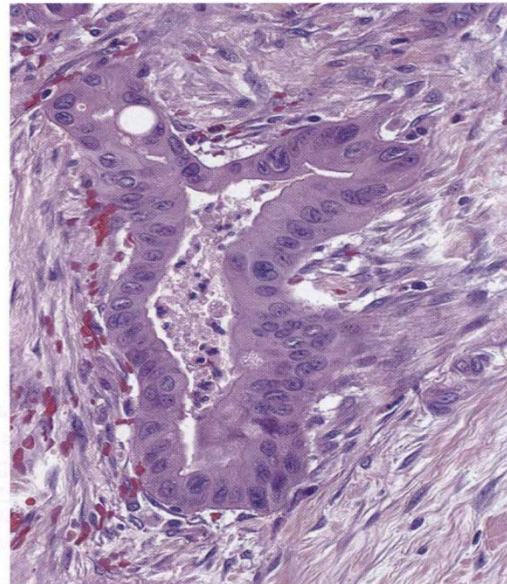
Ο KLOPPEL ανέπτυξε ένα σύστημα ιστολογικής διαφοροποίησης καρκίνου του παγκρέατος που συνδυάζεται με το σύστημα TNM.

Υπάρχουν περιπτώσεις που συνυπάρχουν απο τα αλλοιώσεις καλά και χαμηλής διαφοροποίησης οπότε ο βαθμός διαφοροποίησης καθορίζεται από το χειρότερο.

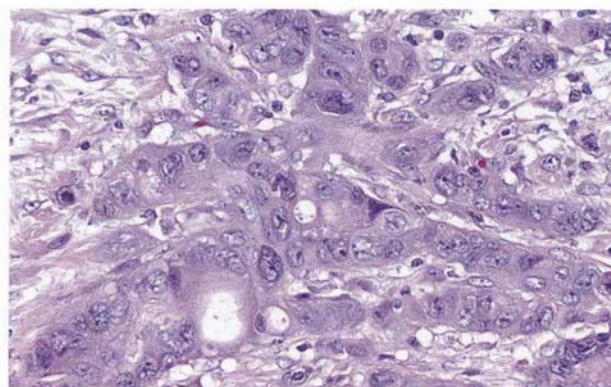
Η βλέννη που παράγεται από τα νεοπλασματικά κύτταρα τεκμηριώνεται με χρώσεις όπως mucicarmine,PAS.



Αδενοκαρκίνωμα παγκρέατος
καλής διαφοροποίησης



Αδενοκαρκίνωμα παγκρέατος
μέσης διαφοροποίησης



Αδενοκαρκίνωμα παγκρέατος
χαμηλής διαφοροποίησης

Table 7-2
HISTOLOGIC GRADING OF PANCREATIC CANCER^a

Tumor Grade	Glandular Differentiation	Mucin Production	Mitoses (per 10 hpf ^b)	Nuclear Atypia
1	Well-differentiated duct-like glands	Intensive	≤5	Polar arrangement, little pleomorphism
2	Moderately differentiated duct-like structures and tubular glands	Irregular	6-10	Moderate pleomorphism
3	Poorly differentiated glands, mucoid and epidermoid and pleomorphic structures	Abortive	>10	Marked pleomorphism and increased nuclear size

^aData from reference 162.
^bhpf = high-power fields.

Εικ. 8

ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΟΙ ΤΥΠΟΙ:

Οι ιστολογικοί τύποι του καρκινώματος του παγκρέατος είναι **αδενοπλακώδες, βλενώδες, ηπατοειδές, μυελλοειδές, αδιαφοροποίητο και αδιαφοροποίητο με γιγαντοκύτταρα τύπου οστεοκλαστών**. Στη βιβλιογραφία αναφέρεται ακόμα ένας τύπος το διαυγοκυτταρικό αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος. Υπάρχουν καρκινώματα στα οποία τα νεοπλασματικά κύτταρα έχουν διαυγές κατταρόπλασμα και μοιάζουν με το διαυγοκυτταρικό καρκίνωμα του νεφρού αλλά χαρακτηρίζονται ως πορογενή αδενοκαρκινώματα με διαυγοκυτταρικούς χαρακτήρες(43,89,88).

Ένας ακόμη υπότυπος είναι το **μικροαδενοκαρκίνωμα** που αποτελεί μίγμα πορογενούς αδενοκαρκινώματος, ενδοκρινούς νεοπλασματος και κυψελιδικού καρκινώματος, έχει επιθετική συμπεριφορά(10).

Ένας ακόμη υπότυπος είναι το αδενοκαρκίνωμα από μεγάλους πόρους (**large duct adenocarcinoma**). Αποτελείται από κυστικά διατεταμένους πόρους που μοιάζουν με τους αδένες της ενδοεπιηλιακής νεοπλασίας. Στοιχεία όπως διαταραχή της αρχιτεκτονικής του φυσιολογικού παρενγχύματος ή παρουσία διατεταμένων αδένων σε θέσεις όπως το μυικό τοίχωμα του 12/κτύλου βεβαιώνουν την διηθητική φύση αυτών των καρκινωμάτων. Αυτός ο τρόπος ανάπτυξης δεν έχει προγνωστική σημασία.

TAXEIA ΒΙΟΨΙΑ:

Η Τ.Β μπορεί να απεβή εξαιρετικά δύσκολη.Ομάδα ερευνητών διατύπωσαν ιστολογικά στοιχεία που βοηθούν στη σωστή διάγνωση του διηθητικού καρκινώματος κατά την Τ.Β:

- Τυχαίος τρόπος ανάπτυξης
- Αδένες δίπλα σε αγγεία
- Περινευρική διήθηση ή αγγειακά έμβολα
- Ατελείς αυλοί των αδενίων
- «4:1» κανόνας (ανισοπυρήνωση).Ένας πυρήνας μπορεί να είναι 4 φορές μεγαλύτερος από έναν άλλο πυρήνα μέσα στον ίδιο αδένα.
- Μεγάλα ακανονίστου σχήματος πυρήνια
- Συγγριματα αδενίων
- Πολλές ή /και άτυπες μιτώσεις.

Η συνύπαρξη καρκινώματος και χρόνιας παγκρεατίτιδας δυσχεραίνει ακόμα περισσότερο τη διάγνωση της Τ.Β γεγονός που επιβάλλει τη λήψη πολλών τομών(44).

ΑΝΟΣΟΙΣΤΟΧΗΜΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ:

Τα περισσότερα αδενοκαρκινώματα του παγκρέατος εκφράζουν κυτταροκερατίνες. Οι CK7, 8, 18, 19 εκφράζονται στο 90-100% των καρκινωμάτων του παγκρέατος(45,46,86). Το πρότυπο αυτό είναι διαγνωστικά χρήσιμο αφού οι περισσότεροι ενδοκρινικοί όγκοι δεν εκφράζουν CK7 και τα περισσότερα καρκινώματα του παχέος εντέρου εκφράζουν CK20. Τα καρκινώματα του παγκρέατος επίσης εκφράζουν βλέννες όπως MUC1, MUC3, MUC4 και MUC 5AC, 25% εκφράζουν MUC6 και <10% MUC 2. Σε αντίθεση με το ενδοτορικό βλεννώδες καρκίνωμα και τα βλεννώδη κυστικά νεοπλασμάτα που εκφράζουν MUC2 και όχι MUC 5AC(57).

Ελάχιστα αδενοκαρκινώματα εκφράζουν τον παραγόντα trefoil factor-2, ένα πεπτίδιο που εκφράζεται στο 90% από IPMNs και MCNs. Τα περισσότερα διηθητικά καρκινώματα επίσης εκφράζουν mesothelin(90-100%), PSCA(60%), CLAUDIN 4. Η SURVIVIN είναι μια αντιαποπτωτική πρωτεΐνη που εκφράζεται στο 75% των καρκίνων του παγκρέατος. Η cyclooxygenase-2 εκφράζεται στο 70-90%, η 5-lipoxygenase και ο υποδοχέας leukotriene B4 εκφράζονται στην πλειοψηφία των καρκίνων του παγκρέατος(47,87).

Τα ενδοκρινικά κύτταρα παρατηρούνται στη βάση των νεοπλασματικών επιθηλιακών κυττάρων και εκφράζουν χρωμογρανίνη, συναπτοφυσίνη και νευροειδική ενολάση.

Τα καρκινώματα του παγκρέατος εκφράζουν πολλούς παράγοντες ανάπτυξης με τους υποδοχείς τους όπως: EGFR, c-erbB 2, TGF, nerve growth factor, PDGF, fibroblast growth factor, connective tissue growth factor, vascular endothelial growth factor, NK-1R και substance

P(51,48,49,50,52,54,98,99,100,103,105,95,96,58). Τα

περισσότερα καρκινώματα δεν εκφράζουν βιμεντίνη, τρυψίνη, χυμοτρυψίνη και λιπάση.

Τα καρκινώματα του παγκρέατος χαρακτηρίζονται από δεσμοπλαστική αντίδραση στρώματος η οποία εκφράζει μια σειρά φλεγμονωδών και

στρωματικών δεικτών. Τα φλεγμονώδη κύτταρα αφορούν κυρίως σε Τα κύτταρα (CD 3 +), (CD 8+), (CD 4+). Διάσπαρτα Β κύτταρα (CD 20+) και μακροφάγα (MAC387 και KP1+) συνήθως παρατηρούνται. Τα μακροφάγα εκφράζουν οστεοποντίνη, που ανευρίσκεται σε υψηλά επίπεδα στον ορό των ασθενών με καρκίνο του παγκρέατος (97). Τα ατρακτοειδή κύτταρα εκφράζουν SMA, SMM, collagen IV (94). Το στρώμα εκφράζει τη heat shock 47, ινονεκτινη και μεταλλοπρωτεϊνάσες (MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-7, 9, 10, 13) (101, 102, 91, 92).

Τα γονίδια που σχετίζονται με τον καρκίνο του παγκρέατος παράγουν πρωτεΐνες για τις οποίες έχουν βρεθεί αντισώματα ευαίσθητα σ' αυτές. Η πρωτεΐνη Dpc4 αντικατροπτίζει την κατάσταση του γονιδίου DPC4/MADH4. Σχεδόν όλες οι καλοήθεις καταστάσεις εκφράζουν την DPC4 γεγονός που βοηθάει στην διάγνωση του βιοπτικού υλικού του παγκρέατος (90). Το p53 παράγωγο του γονιδίου TP53 δίνει θετική πυρηνική χρώση στο 50-70% των καρκινωμάτων του παγκρέατος. Η ανοσοιστοχημική για το προϊόν του γονιδίου p16/CDKN2A εκφράζει την απώλεια του γονιδίου p16 σε ποσοστό >90%. Η θετική χρώση για το p53 δεν είναι ειδική για την μετάλλαξη του γονιδίου TP53 και η p16 πρωτεΐνη είναι δύσκολο να διαγνωσθεί λόγω του background (106, 93, 90).

Η αναγνώριση γονιδίων που υπερεκφράζονται από τα καρκινώματα του παγκρέατος είναι σε εξέλιξη.

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ:

Η διάγνωση του καρκίνου του παγκρέατος είναι μεγάλης κλινικής σημασίας αφού τα καλά διαφοροποιημένα καρκινώματα μπορούν να μιμηθούν καλοήθεις καταστάσεις. Η ανατομική θέση του παγκρέατος κανεί δύσκολη τη σωστή λήψη βιοψιών γεγονός που επιβάλλει την εφαρμογή από σωστά τεκμηριωμένα διαγνωστικά κριτήρια προκειμένου να αποφευχθούν λάθη.

Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει την χρόνια παγκρεατίτιδα, το κυψελιδικό καρκίνωμα, το παγκρεατοβλάστομα, συμπαγή –ψευδοθηλώδη νεοπλάσματα και μεταστατικά νεοπλάσματα.

ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ-ΘΕΡΑΠΕΙΑ-ΠΡΟΓΝΩΣΗ:

Η σταδιοποίηση φαίνεται αναλυτικά παρακάτω:

TNM CLINICAL CLASSIFICATION

T- Primary Tumor

TX Πρωτοπαθής όγκος δεν είναι δυνατόν να εντοπισθεί

T0 Καμία ένδειξη πρωτοπαθούς όγκου

Tis Καρκίνωμα in situ (PanIN-3)

T1 Ο όγκος εντοπίζεται στο παγκρέας μ.δ <2εκ.

T2 Ο όγκος εντοπίζεται στο παγκρέας μ.δ>2εκ.

T3 Ο όγκος επεκτείνεται εκτός παγκρέατος χωρίς να διηθεί την άνω μεσεντέριο αρτηρία.

T4 Ο όγκος διηθεί την άνω μεσεντέριο αρτηρία

N-Regional Lymph nodes

NX Επιχώριοι λεμφαδένες δεν ανευρίσκονται

N0 Επιχώριοι λεμφαδένες χωρίς μετάσταση

N1 Επιχώριοι λεμφαδένες με μετάσταση

M-Distant metastasis

MX Δεν αναγνωρίζονται απομακρυσμένες μεταστάσεις

M0 Όχι απομακρυσμένες μεταστάσεις

M1 Με απομακρυσμένες μεταστάσεις

Η **θεραπεία** περιλαμβάνει την χειρουργική εξαίρεση. Το μεγαλύτερο ποσοστό των καρκινωμάτων είναι ανεγχείρητα την στιγμή της διάγνωσης(84,62).

Η **πρόγνωση** εξαρτάται από το εάν ο όγκος είναι χειρουργίσιμος ή όχι, τη θέση του όγκου, το στάδιο, τα χειρουργικά όρια, το μέγεθος και τους λεμφαδένες. Η 5-ετής επιβίωση είναι 4%.

ΤΥΠΟΙ ΑΔΕΝΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ ΤΟΥ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ

Το 90% των καρκινωμάτων του παγκρέατος είναι τα αδενοκαρκινώματα. Ωστόσο έχουν περιγραφεί 7 διαφορετικοί τύποι που παίζουν ρόλο στην πρόγνωση.

1. Αδενοπλακώδες καρκίνωμα (εξαιρετικά επιθετικό νεόπλασμα, πολύ κακή πρόγνωση)
2. Κολλοειδές καρκίνωμα (καλύτερη πρόγνωση)
3. Ηπατοειδές καρκίνωμα (κακή πρόγνωση)
4. Μυελοειδές καρκίνωμα (καλύτερη πρόγνωση)
5. “Δίκηνη σφραγίδος δακτυλίου” καρκίνωμα (περίοδος επιβίωσης-μερικοί μήνες)
6. Αδιαφοροποίητο καρκίνωμα (εξαιρετικά κακή)
7. Αδιαφοροποίητο καρκίνωμα με οστεοκλαστικού τύπου γιγαντοκύτταρα (εξαιρετικά επιθετικό νεόπλασμα).

ΤΟ ΦΑΙΝΟΜΕΝΟ ΤΗΣ ΑΠΟΠΤΩΣΗΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Είναι γνωστό σήμερα, πως δύο είναι οι κύριοι τρόποι θανάτου των ευκαρυωτικών κυττάρων: η νέκρωση και η απόπτωση.

Από αυτές, η νέκρωση είναι η συχνότερη μορφή κυτταρικού θανάτου και προκαλείται από απότομες κυτταρικές βλάβες-όπως η ισχαιμία ή η υπερθερμία- και από φυσικό ή χημικό τραυματισμό.

Σε αντίθεση με τη νέκρωση, η απόπτωση ή προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος είναι ένας φυσιολογικός μηχανισμός κυτταρικής αυτοκαταστροφής, με σημαντικό ρόλο στη διαφοροποίηση και την ανάπτυξη των ιστών.

Αποτελεί, μια θεμελιώδη βιολογική διεργασία, η οποία, μαζί με τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, ρυθμίζει την ομοιόσταση των ιστών.

Η απόπτωση αποτελεί έναν ενδογενή μηχανισμό ελέγχου, με τον οποίο κύτταρα ανεπιθύμητα, ή κύτταρα που έχουν υποστεί αλλοιώσεις του γενετικού τους υλικού, θανατώνονται και απομακρύνονται.

Θεωρείται σαν ένα βασικό συστατικό της ζωής: *μία ίση και αντίθετη δύναμη στη μίτωση.*

Παρατηρήθηκε, πρώτη φορά το 1951, από τους Costero and Pomerat, όταν μελετούσαν καλλιέργειες ανθρώπινου εγκεφαλικού φλοιού, *in vitro*: ανάμεσα στα διάφορα επιθετικά φαινόμενα, πρόσεξαν ότι μερικοί δενδρίτες, ορατοί σε εικόνες επιταχυνόμενης κίνησης, έδειξαν πολλαπλές φυσσαλίδες που εμφανίζονταν σαν «κοιλότητες, οι οποίες γέμιζαν και ρικνούνταν χωρίς διακοπή, μοιάζοντας στην συμπεριφορά με ένα πολύ πυκνό υγρό κάτω από την επίδραση δυνατού βρασμού. Το όλο φαινόμενο το ονόμασαν «ζέωση». Περιγράφηκε, για πρώτη φορά το 1971 στην Αυστραλία, από τον Kerr με τον όρο «πυκνωτική νέκρωση», τονίζοντας τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά που διαφοροποιούν την απόπτωση από το συνήθη κυτταρικό θάνατο(107,108,109).

ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΑΠΟΠΤΩΣΗΣ

Χαρακτηριστικά της απόπτωσης σε κυτταρικό επίπεδο

Αρχικά, η απόπτωση καθορίστηκε από καθαρά μορφολογικά κριτήρια και κυρίως από τις αλλαγές του πυρήνα. Αργότερα ανακαλύφθηκε ότι οι πυρηνικές αλλαγές, τυπικές της απόπτωσης, συνδέονται με έναν συγκεκριμένο τύπο DNA – διάσπασης, ο οποίος αναγνωρίζεται με την ηλεκτροφόριση: η σχισμή του DNA του πυρήνα γίνεται μεταξύ νουκλεοσωμάτων και τα προκύπτοντα τμήματα DNA αντιπροσωπεύουν πολλαπλότητες από περίπου 185 ζεύγη βάσης, όπου και ο χαρακτηριστικός τύπος «**ανεμόσκαλας**», ορατός με την ηλεκτροφόριση.

Σε αντίθεση, στον τυχαίο κυτταρικό θάνατο, η ηλεκτροφόρηση του DNA παράγει μια μακριά ασαφή βαθυχρωματική σειρά, που σημαίνει ότι το DNA έχει κομματιαστεί χωρίς διάκριση σε κομμάτια τυχαίου μήκους.

Στην απόπτωση η αποκοπή οφείλεται πιθανώς σε μια ενδονουκλεάση, ενεργοποιούμενη από ασβέστιο.

Επομένως σήμερα μπορούμε να καθορίσουμε την απόπτωση σαν *μία ειδική ποικιλία κυτταρικού θανάτου χαρακτηριστική από τη μορφολογία της και από τον τύπο της διάσπασης του DNA*. Τα τυπικά χαρακτηριστικά της μπορούν να συνοψιστούν όπως παρακάτω (Σχ. 1) :

- Τα κύτταρα συρρικνώνονται και το κυτταρόπλασμά τους γίνεται πυκνό.
- Η χρωματίνη συγκεντρώνεται σε εντελώς νηματοειδείς, πυκνωτικές μάζες σε όλη την έκταση της πυρηνικής μεμβράνης.
- Ο πυρήνας μπορεί τελικά να διασπαστεί σε κυκλικά συντρίμματα (καρυόριξη)
- Τα κύτταρα αναδίνουν προεκβολές (budding), οι οποίες τείνουν να διασπαστούν σε μικρά, στρογγυλά ηωσινόφιλα σωματίδια (αποπτωτικά σωματίδια) τα οποία μπορεί να περιέχουν πυρηνικά συντρίμματα
- Μακροφάγα ή γειτονικά κύτταρα φαγοκυτταρώνουν τα υπολείμματα
- Βιοχημικά χαρακτηριστικά: μια χαρακτηριστική, μη τυχαία, ενδονουκλεοσωμική διάσχιση του DNA

In vivo, η όλη διεργασία της απόπτωσης είναι εντελώς απότομη: η συρρίκνωση και το «budding» ολοκληρώνονται σε λίγα λεπτά και τα αποπτωτικά σωματίδια πέπτονται σε λίγες ώρες. Ένας ταχέως συρρικνούμενος ιστός μπορεί να δείξει μόνο έναν διασκορπισμό των πυρηνικών υπολειμμάτων, γεγονός που εύκολα παραβλέπεται (κάτι που εξηγεί γιατί η απόπτωση ανακαλύφθηκε τόσο αργά). Στην πραγματικότητα, το αποπτωτικό δράμα χάνεται στις ιστολογικές τομές(107,108).

Πότε και που εμφανίζεται η απόπτωση

Η απόπτωση ανακαλύφθηκε στους ιστούς, οι οποίοι είχαν υποστεί ατροφία.: σε ένα προεμμηνοπαυσιακό ανθρώπινο ενδομήτριο, σε νεφρικά σωληνάκια μετά από απολίνωση του ουρητήρα, σε τριχοειδικά ενδοθηλιακά κύτταρα κατά τη διάρκεια της εκφύλισης του ωχρού σωματίου, στο προστάτη μετά εκτομή των όρχεων (σε πειραματόζωα) και σε πολλά άλλα όργανα.

Κάτω από αυτές τις συνθήκες ανταποκρίνεται στη μορφή κυτταρικής αυτοκτονίας η οποία απαιτείται για την απαλοιφή ενός ποσοστού κυτταρικού πληθυσμού.

Έπειτα, τα χαρακτηριστικά της απόπτωσης, αναγνωρίστηκαν στον *κυτταρικό θάνατο από τα κύτταρα <<φονιάδες >> (killer cells)* και στον *προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο*, όπως συμβαίνει στο έμβρυο και σε πολλούς ώριμους ιστούς στους οποίους η ανανέωση των κυττάρων είναι άμεση, όπως στην επιδερμίδα. Τελευταία, συσσωρεύονται όλο και περισσότερες ενδείξεις ότι η απόπτωση παίζει σημαντικό ρόλο τόσο στην καρκινογένεση, όσο και στην εξέλιξη και βιολογία του καρκίνου: αυτά τα μοντέρνα εκβαλλόμενα μόρια, οι *κυττοκίνες*, έχουν τη θέση τους σε αυτή τη διαδικασία : έτσι, για παράδειγμα, ο παράγοντας νέκρωσης του όγκου (TNF) προάγει την απόπτωση σε καλλιέργειες ενδοθηλιακών κυττάρων. Αυτό μπορεί να εξηγήσει την αιμορραγική νέκρωση προκαλούμενη από τον TNF σε ενεργείς όγκους.

Εκτός όμως από τους όγκους , εμφανίζεται και σε τόσες πολλές άλλες – φυσιολογικές και μη – διεργασίες : όπως στην εμβρυογένεση, την ανάπτυξη, ή την ανοσολογική απάντηση.

Απόπτωση μπορεί να προκληθεί επίσης από ιούς. Τα στρογγυλά, ηωσινόφιλα σωματίδια τα οποία βρίσκονται στο ήπαρ σε περιπτώσεις ιογενούς ηπατίτιδας, έχει ειπωθεί ότι δημιουργούνται με αυτόν τον τρόπο.

Εάν η λίστα τελείωνε εδώ μπορεί να συμπεραίναμε ότι η απόπτωση είναι ένα τελετουργικό κατά το οποίο το σώμα απομακρύνει τα ανεπιθύμητα

κύτταρα, αλλά το όλο θέμα είναι πιο περίπλοκο: η απόπτωση, μερικές φορές, απαντάται σε κύτταρα πεθαμένα από διάφορους παράγοντες όπως η ισχαιμία, τοξικοί παράγοντες και διάφορα φάρμακα.

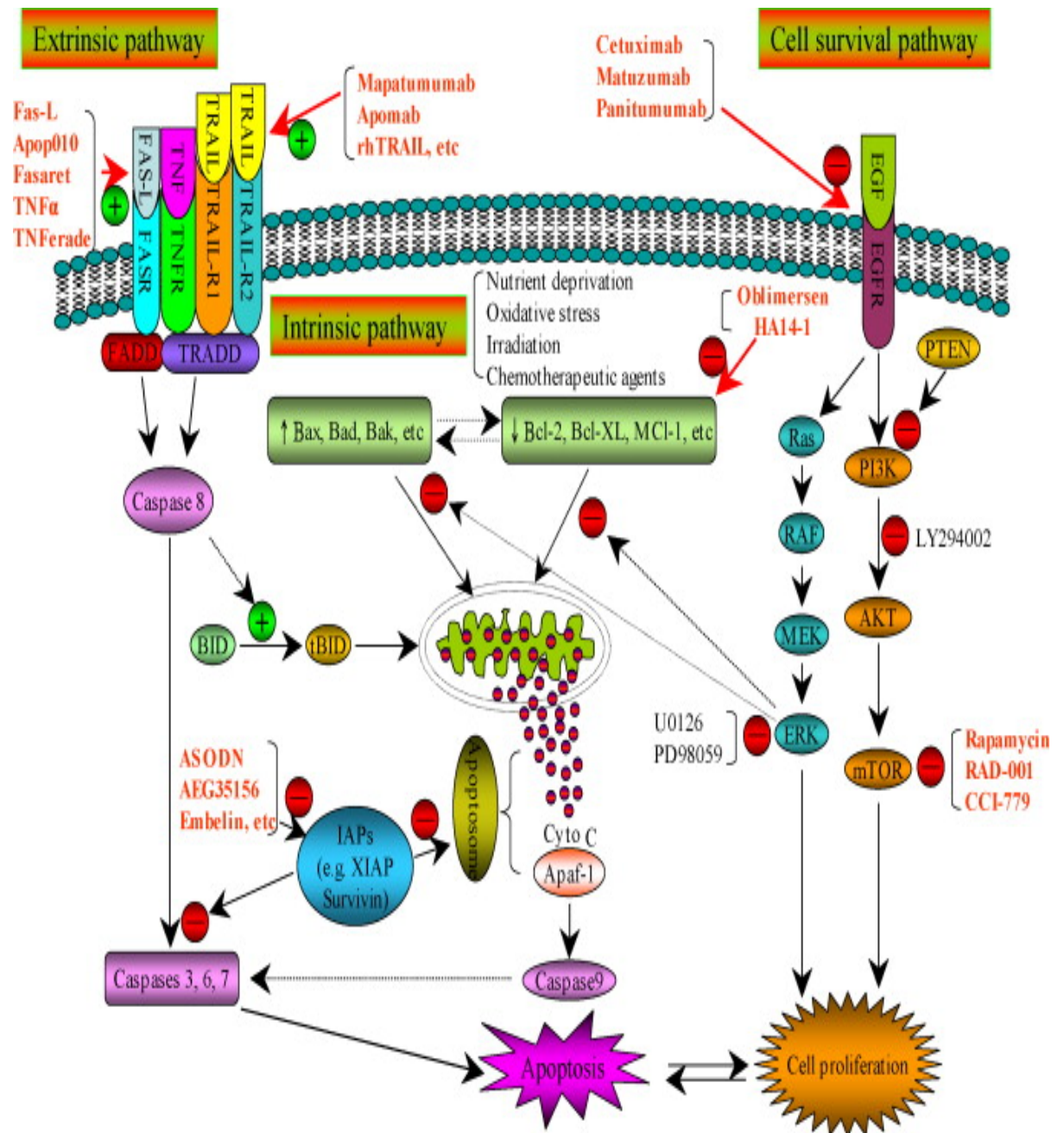
Αυτό σημαίνει ότι *πιθανώς κάθε κύτταρο μπορεί να υποστεί απόπτωση αν οι συνθήκες είναι κατάλληλες.*

Συμπερασματικά λοιπόν μπορεί να ειπωθεί πως η απόπτωση αποτελεί μια χαρακτηριστική και συγκεκριμένη σειρά από μορφολογικά και βιοχημικά γεγονότα- αν και κάποιες λεπτομέρειες μπορεί να διαφέρουν σε κάποιο βαθμό στους διάφορους τύπους κυττάρων.

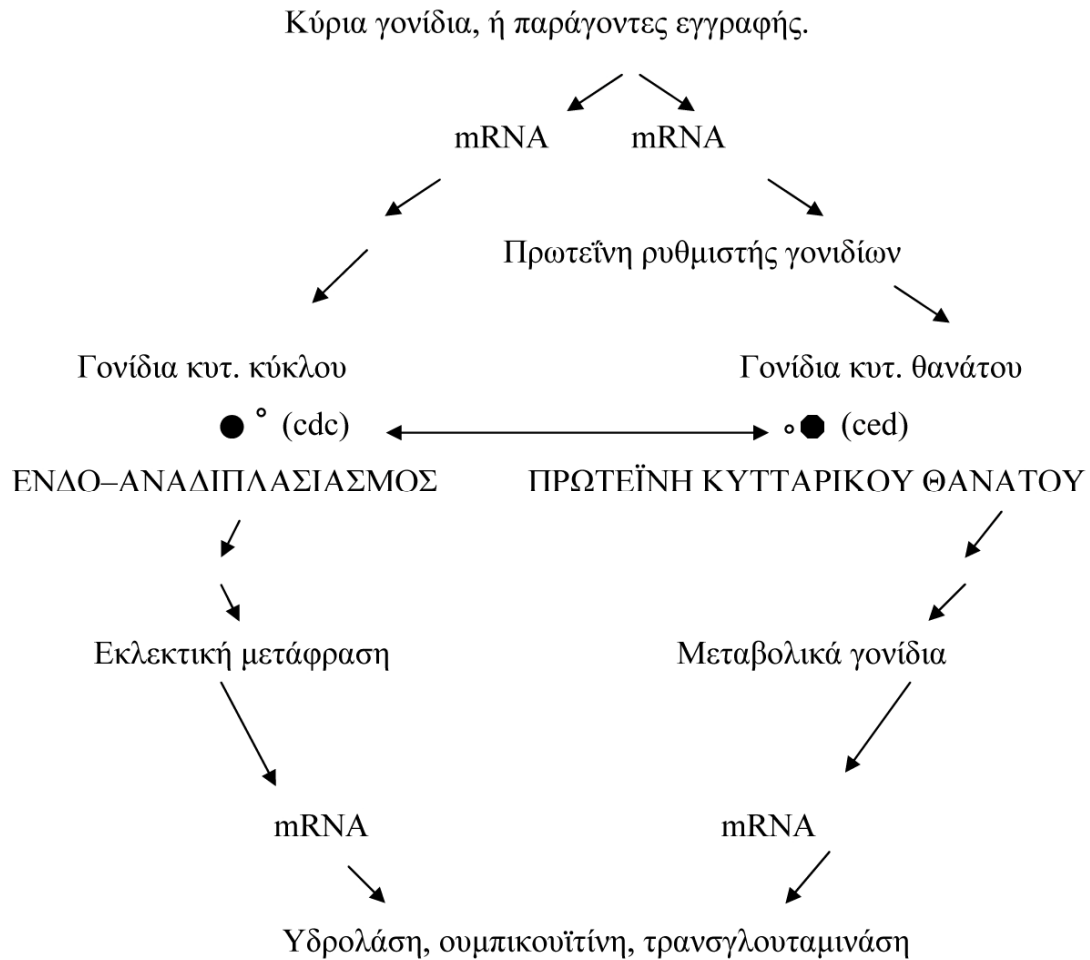
Γενικά, λοιπόν, η προγραμματισμένη απόπτωση, σε μια αναπτυξιακή διαδικασία, απαιτεί τη σύνθεση νέων πρωτεϊνών και RNA, ενώ η αναστολή της όλης διεργασίας της απόπτωσης επιτυγχάνεται με την αναστολή της σύνθεσης των πρωτεϊνών και του RNA από παράγοντες όπως η ακτινομυκίνη D και η κυκλοχεξαμίδη αντίστοιχα.

Πολλές περιπτώσεις, όμως - περιλαμβανομένων και της πρόκλησης της απόπτωσης σε κύτταρα όγκου από τις κυττοκίνες - πιστοποιούν ότι δραστικά μόρια, ήδη υπάρχοντα, σε ευαισθητοποιημένα κύτταρα και η σύνθεση πρωτεϊνών δεν είναι απαραίτητη για τη πρόοδο της διαδικασίας της απόπτωσης. Παρ' όλα αυτά, πράγματι, υπάρχουν πολλά παραδείγματα που ενθαρρύνουν την άποψη ότι η αναστολή σύνθεσης πρωτεΐνης, αυτή κάθε αυτή, πυροδοτεί ή τουλάχιστον προάγει την απόπτωση, προτείνοντας τη πιθανή ύπαρξη μιας- μικρής βιωσιμότητας- πρωτεΐνης, η οποία δρα ως αναστολέας του κυτταρικού θανάτου.

Η απόπτωση, επομένως, δεν είναι ένα απλό φαινόμενο, ελεγχόμενο από αυστηρά καθορισμένους όρους. Οι μηχανισμοί που το διέπουν, έχουν πολλαπλές οδούς, όπου το αποτέλεσμα βασίζεται σε μια μεταβολική παραγωγή ή διαγραφή συγκεκριμένων δραστικών μορίων. (Σχ. 2)(107,108)



Σχήμα 1.



Σχήμα 2. Μια υποθετική βάση για τον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο. Το πρόγραμμα παρουσιάζεται ως δίκτυο γονιδίων και προϊόντων τους σε κατιούσα διαδοχή. Τα ομοιοτικά κύρια γονίδια ελέγχουν τα γονίδια κυτταρικού θανάτου, τα οποία με τη σειρά τους επηρεάζουν τον κυτταρικό κύκλο, την ενδο-επαναντιγραφή του DNA και τα γονίδια μεταβολισμού που οδηγούν στον κυτταρικό θάνατο. (Πηγή: επανασχεδιασμός από Bowen et al, 1996).

B. ΟΓΚΟΓΟΝΙΔΙΑ, ΓΟΝΙΔΙΑ ΚΑΤΑΣΤΟΛΗΣ ΤΩΝ ΟΓΚΩΝ, ΚΑΙ ΠΡΩΤΕΑΣΕΣ ΠΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥΝ ΤΗΝ ΑΠΟΠΤΩΣΗ

Ορισμένα ογκογονίδια έχουν ήδη εντοπιστεί ότι έχουν σχέση με τον έλεγχο της απόπτωσης στα θηλαστικά. Τα ογκογονίδια είναι γονίδια των οποίων η υπερβολική δραστηριότητα δίδει στο κύτταρο τη δυνατότητα μιας επιλεκτικής πλεονεκτικής ανάπτυξης εις βάρος άλλων κυττάρων, και συνεπώς μιας ενδεχόμενης συμβολής στο σχηματισμό ενός όγκου. Τα ογκοκατασταλτικά γονίδια, όπως φαίνεται κι από το όνομά τους, είναι ένας κώδικας για πρωτεΐνες, που μπορούν να καταστείλουν την ανεξέλεγκτη κυτταρική ανάπτυξη, μέσω της ειδικής κατασταλτικής επίδρασής τους στο κυτταρικό κύκλο. Εμπλέκονται στην προώθηση της απόπτωσης. Η οικογένεια ICE/ced-3 πρωτεασών, πρόσφατα αποδείχτηκε ότι συνδέει τους μηχανισμούς κυτταρικού θανάτου με την κατάρρευση του πυρήνα του κυττάρου, την κατακερμάτιση του DNA και τον κυτταρικό θάνατο(108).

1) Οικογένειες *BCL-2/BAX* και απόπτωση

Το γονίδιο *bcl-2* (B-cell λέμφωμα 2) είχε για πρώτη φορά εντοπιστεί στο ανθρώπινο χρωμόσωμα 18, στο θυλακιδώδες B-cell λέμφωμα. Κωδικοποιεί μια συνδεόμενη με τη μεμβράνη πρωτεΐνη, τη Bcl-2, παρούσα στο ενδοπλασματικό δίκτυο, τον πυρήνα και στις εξώτερες μεμβράνες του μιτοχονδρίου. Η αντι-αποπτωτική δράση του *bcl-2*, διαπιστώθηκε αρχικά, όταν παρατηρήθηκε, ότι η έκφρασή του παρατείνει την επιβίωση μιας ιντερλευκίνης 3-εξαρτούμενης-της μυελικής κυτταρικής σειράς (περιγραφικός όρος για τα μη-λεμφοκυτταρικά στοιχεία του αίματος), μετά την αφαίρεση της κυττοκίνης χωρίς να προκληθεί πολλαπλασιασμός. Στην πραγματικότητα, το πρωτο-ογκογονίδιο *bcl-2* προστατεύει τα κύτταρα από την απόπτωση η οποία προκαλείται από την απομάκρυνση παραγόντων επιβίωσης, σε πολλά είδη κυττάρων, και εκφράζεται ευρέως κατά την εμβρυική ανάπτυξη. Στους ενήλικες, περιορίζεται σε πληθυσμούς ανώριμων και αρχέγονων κυττάρων,

στα επιθήλια, όπως το δέρμα και το έντερο, στα μακρόβια κύτταρα, όπως τα λεμφοκύτταρα Β (τα υπεύθυνα για την αποθήκευση της μνήμης), στους περιφερειακούς αισθητήριους νευρώνες και στον επιθηλιακό ιστό των αδένων.

Η *bcl-2* συνεργάζεται με άλλο ογκογονίδιο, χ το *c-myc*, στην ανάπτυξη όγκων στα θηλαστικά, όπου η Bcl-2 καταστέλλει την απόπτωση που έχει προκληθεί από το *c-myc*, ενώ διατηρεί ανέπαφες τις ιδιότητές του τελευταίου, για πολλαπλασιασμό. Η έκφραση της Bcl προστατεύει, επίσης, τα κύτταρα από την καταστρεπτική επίδραση διαφόρων τοξικών παραγόντων. Δε φαίνεται να αποκλείει τα κυτταροτοξικά φάρμακα, ούτε αντιστέκεται σε ζημιές του DNA από γενετοξικούς παράγοντες. Φαίνεται, αντίθετα, ότι δρα με το να καταστέλλει την τάση των φθαρμένων κυττάρων να αυτοκτονούν. Συνεπώς, τα κύτταρα των όγκων τα οποία λανθασμένα εκφράζουν τη *bcl-2*, ενδέχεται να διατηρήσουν μεγαλύτερες δόσεις χημιοθεραπευτικών παραγόντων *in vivo*, παρότι υφίστανται σημαντικές γενετικές ζημιές. Όντως, έχει αποδειχτεί ότι τα φάρμακα κατά του καρκίνου, μπορούν να αναχαιτίσουν το σταμάτημα του κυτταρικού κύκλου, όταν το Bcl-2 είναι παρόν σε υψηλά επίπεδα, αλλά τα κύτταρα, τύποις, δεν καταφέρνουν να πεθάνουν, ή πεθαίνουν με πολύ αργό ρυθμό. Η Bcl-2 μπορεί να μετατρέψει τα κυτταροτοξικά φάρμακα σε κυτταροστατικά, και τα κύτταρα που περιέχουν Bcl-2 μπορούν, ακόμη, να επιβιώσουν της gamma-ακτινοβολίας. Συνεπώς, τα κύτταρα με υψηλά επίπεδα Bcl-2 θα επιβιώσουν των θεραπειών του καρκίνου και θα συνεχίσουν τον πολλαπλασιασμό τους, όταν αποσυρθούν τα φάρμακα και/ή η ακτινοβολία, δημιουργώντας εξαιρετικά ανθεκτικούς κακοήθεις κλώνους. Μελέτες σε πολλούς ανθρώπινους όγκους, συμπεριλαμβανομένων των : νευροβλαστώματος, γλοιώματος, λεμφωμάτων, καρκινώματος του μαστού, αδενοκαρκινώματος του παχέος εντέρου, προστατικού αδενοκαρκινώματος, μελανώματος και γαστρεντερικών κακοηθειών, απέδειξαν την ύπαρξη κάποιας σχέσης μεταξύ της αυξημένης

έκφρασης της Bcl-2 (ή Bcl-X_L) ή της μειωμένης έκφρασης της -σχετικής με τη Bcl-2 - πρωτεΐνης Bax (που προωθεί τον κυτταρικό θάνατο), αφενός και της ανεξέλεγκτης ανάπτυξης και -σε ορισμένες περιπτώσεις -της φτωχής πρόγνωσης των νεοπλασμάτων, αφετέρου.(107)

Η οικογένεια πρωτεϊνών Bcl-2 και συναφείς πρωτεΐνες

Η Bcl-2 είναι μόνο το ένα μέλος μιας διαρκώς και πιο πολυπληθούς οικογένειας πρωτεϊνών. Η πρωτεΐνη του *C. elegans*, Ced-9, είναι ομόλογη της Bcl-2 και η *bcl-2* δύναται να προστατεύει τα μεταλλαγμένα στοιχεία του *ced-9*, από τον κυτταρικό θάνατο. Συνεπώς, οι δομές και λειτουργίες του *ced-9* και της *bcl-2* διατηρήθηκαν καθ' όλη τη διάρκεια της εξέλιξης των μεταζώων. Τα μέλη της οικογένειας που γνωρίζουμε μέχρι σήμερα, είναι:

- Bcl-2: B-cell λέμφωμα 2
- Ced-9: κυτταρικός θάνατος.
- Bcl-X_s και Bcl-X_L : ομόλογες του Bcl-2 συνενοούμενες ποικιλίες , προερχόμενες από το ίδιο γονίδιο
- Bax : Bcl-2-σχετική με τη X πρωτεΐνη
- Bad : σχετική με την ομόλογη Bcl-X_L / Bcl-2- προώθησης του κυτταρικού θανάτου
- Bak : ομόλογη του Bcl-2 φονικός ανταγωνιστής
- A₁: ένα καινούργιο γονίδιο του αιμοποιητικού, ειδικό της πρώτης απάντησης
- Mcl-1: γονίδιο της κυτταρικής σειράς της μυελοβλαστικής λευχαιμίας
- Ιοικές πρωτεΐνες
 - p53: βακιλλιοίος
 - BHRF1 : Epstein-Barr ιός
 - VG16 : Herpes saimiri
 - LMW5 HL : πυρετός του Αφρικανικού χοίρου
 - P19^{E1B} : αδενιοίος (110,111,112,113,114,115)

Από λειτουργικής άποψης, τα μέλη της οικογενείας χωρίζονται σε δύο κατηγορίες (Πίνακας 1). Η μια κατηγορία, αναχαιτίζει τον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο που έχει προκληθεί από την απουσία του αναπτυξιακού παράγοντα (GF), την απορρύθμιση του *c-myc* ή τις γενοτοξικές ζημιές, ενώ η άλλη κατηγορία προάγει τον κυτταρικό θάνατο.

Επιπλέον, είναι προφανές ότι το αποτέλεσμα, όσον αφορά στον κυτταρικό θάνατο, εξαρτάται από το πώς συνδυάζονται και αναμιγνύονται τα μέλη αυτής της πολύπλοκης πρωτεϊνικής οικογένειας. Οι πρωτεΐνες δύνανται να ζευγαρώνουν (δυμερίζονται). Εάν τα ζευγάρια είναι πανομοιότυπα, η διαδικασία ονομάζεται ομοδυμερισμός. Εάν τα ζευγάρια είναι ανόμοια, τότε η διαδικασία ονομάζεται ετεροδυμερισμός. Το αποτέλεσμα, όσον αφορά τον κυτταρικό θάνατο, θα εξαρτηθεί από το κατά πόσον τα πρωτεϊνικά στοιχεία λειτουργούν σαν αναστολείς ή προαγωγοί της απόπτωσης καθώς και στον τρόπο που αναμιγνύονται.

Οι ομόλογες της Bcl-2 πρωτεΐνες στα θηλαστικά, έχουν τέσσερις προστατευμένους-(διατηρούμενους) τομείς που αναφέρονται με τον όρο τομείς της Bcl-2 (BD) – BH1, BH2, BH3 και BH4. Τα περισσότερα μέλη της οικογενείας διαθέτουν ένα κομμάτι υδροφοβικών αμινοξέων στο C άκρο τους, το οποίο θα έπρεπε να επιτρέπει την μετά-τη-μετάφρασή τους εισαγωγή τους στις μεμβράνες. Οι πρωτεΐνες Bad και A1, ωστόσο, στερούνται οποιωνδήποτε φανερών διαμεμβρανικών τομέων. Η Bax και η Bcl-2 ετεροδυμερίζονται μέσω των τομέων BH1 και BH2 για να αποτρέψουν τον κυτταρικό θάνατο. (116) Πολλές από αυτές τις αλληλοεπιδράσεις των πρωτεϊνών, παρατηρούνται σε αυτήν την οικογένεια, κάποιες απαιτώντας και τους δύο ή και έναν από αυτούς τους τομείς, ενώ άλλες, όπως αυτή του Bax και Bac μεσολαβούν υπέρ της σύνδεσης των πρωτεϊνών και υπέρ του αποπτωτικού κυτταρικού θανάτου μέσω του τομέα BH3 (τομέας επηρεάζει τον κυτταρικό θάνατο, και ο οποίος είναι ένας προφυλαγμένος τομέας,

διαφορετικός από τον BH1 και τον BH2). Όλα τα αντιαποπτωτικά μέλη της πρωτεϊνικής οικογενείας Bcl-2 περιέχουν τον τομέα BH4 (ο οποίος βρίσκεται τυπικά κοντά στο άκρο N αυτών των πρωτεϊνών. (117). Σε αντίθεση, τα υπεραποπτωτικά μέλη της οικογενείας Bcl-2, στερούνται του BH4, με εξαίρεση τη Bcl-X_c. Η απαλοιφή των μεταλλάξεων της Bcl-2 που στερούνται τον τομέα BH4, δείχνει είτε την απώλεια της λειτουργίας είτε την έντονη αναχαιτιστική δράση, που παραδόξως προάγει την απόπτωση, αποδεικνύοντας έτσι, τη λειτουργική σημασία του τομέα BH4 (118). Ο BH4 δεν είναι απαραίτητος για τη σύνδεση με τη Bax: οι τομείς BH1 και BH2 φέρουν αυτή τη λειτουργία. (119)

Μερικά μέλη της οικογενείας δύνανται να σχηματίσουν ομοδιμερή (π.χ. Bcl-2, Bax, Bcl-XL, Mcl-1, και Bcl-X_c) και άλλα, όπως Bcl-2, δύνανται να ετεροδιμερίζονται με τη Bax, Bcl-XL, Mcl-1 και A1. Η Bax δύνανται να ετεροδιμερίζεται με τη Bcl-2, Bcl-XL, Mcl-1 και A1. Η Bcl-XL δύνανται να ετεροδιμερίζεται με τη Bax, Bad και τη Bcl-X_c. (120,121,122).

Κάποια κύτταρα κατά προτίμηση χρησιμοποιούν ένα μέλος από τους κύριους παράγοντες επιβίωσης. Παραδείγματος χάριν, τα περιφερειακά λεμφοκύτταρα του αίματος, εκφράζουν κυρίως την Mcl-1. Τα ευκαρυωτικά κύτταρα εκφράζουν σε μεγάλο βαθμό μέλη της οικογενείας της Bcl-2 και η ισορροπία μεταξύ αντι-αποπτωτικών και προ-αποπτωτικών μελών ποικίλει, ως αποτέλεσμα των αντιδράσεων ομο- και ετεροδιμερισμού. Έτσι, η Bax εμφανίζεται να λειτουργεί ως ομοδιμερές που αυξάνει την ευαισθησία των κυττάρων σε αποπτωτικά ερεθίσματα. Η δέσμευση της Bax από την Bcl-2, Bcl-XL ή τη Mcl-1 διαταράσσει τον ομοδιμερισμό Bax/Bac και προστατεύει τα κύτταρα από την απόπτωση.

Η Bad μπορεί να σχηματίσει ετεροδιμερή με τη Bcl-2 και τη Bcl-XL εκκαθαρίζοντας αυτά τα μόρια και αποτρέποντάς τα από το να σχηματίσουν ετεροδιμερή με την Bax, επιτρέποντας έτσι στην Bax να αυξήσει την ευαισθησία της σε ερεθίσματα κυτταρικού θανάτου. (Σχ. 3) Αυτοί οι μοριακοί

έλεγχοι της κυτταρικής επιβίωσης ή του κυτταρικού θανάτου μπορούν να θεωρηθούν ως ένας αυτόνομος ρεοστάτης που ελέγχει τον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο.(Σχ. 4)

Άλλες πρωτεΐνες που δεσμεύουν την Bcl-2, χωρίς να παρουσιάζουν σημαντική ομολογιακή σχέση με την πρωτεϊνική οικογένεια της Bcl-2, είναι η Bag-1, r-Ras, Raf-1, Nip1, Nip2 και η Nip3. Οι Nip1, Nip2 και η Nip3 συνδέονται επίσης με την αδενουική E1B 19 kDa (p19E1B) πρωτεΐνη. Οι λειτουργίες αυτών των πρωτεϊνών δεν είναι σαφείς. (123) Η Raf1 είναι πιο γνωστή για το ρόλο της στη διαδρομή του διαμεσολαβητικού σήματος, μέσω του GFR, όπου εμπλέκεται η Ras, η οποία βρίσκεται στην πλάσματοκυτταρική μεμβράνη. Η Bag-1 έχει αποδειχθεί ότι έχει αποπτωτική δράση, εξ' ου και το όνομά της (αθανό γονίδιο 1 συνδεόμενο με την Bcl-2). Εκτός από το να δεσμεύεται από την Bcl-2, η Bag-1 μπορεί να δεσμεύει και να ενεργοποιεί την κινάση Raf-1 (124). Η Bag-1 και η Bcl-2 παρέχουν ισχυρή προστασία από την απόπτωση που προέρχεται από αντισώματα αντι-Fas* και κυτταρολυτικά κύτταρα T (CTL) σε ορισμένες κυτταρικές σειρές. Μόνη της η Bcl-2 μπορεί, απλώς εν μέρει, να παρεμποδίσει την απόπτωση, και μόνη της η Bag-1, μπορεί να παρέχει πολύ μικρή προστασία στον κυτταρικό πληθυσμό. Συνεπώς, η Bag-1 δύναται να συνεργαστεί από λειτουργικής άποψης με την Bcl-2, και να είναι φανερά πιο αποτελεσματική η καταστολή της απόπτωσης που προκαλείται από αντισώματα αντι-Fas και CTL, από ότι αν δρούσε μόνο η Bcl-2 ή μόνη η Bag-1. Αυτά τα ευρήματα δείχνουν ότι ο θάνατος των κυττάρων από τη Fas και τη CTL λαμβάνει χώρα μέσω μιας διαδρομής που εξαρτάται από τη Bcl-2, αλλά απαιτούνται και ικανά επίπεδα μιας επιπρόσθετης μορφής πρωτεΐνης Bag-1 (125).

Ορισμένες κυττοκίνες μπορούν να τροποποιήσουν τα επίπεδα της Bcl-2 και της Bcl-XL στα κύτταρα: αυτές περιλαμβάνουν τις: IL-2, IL-3, IL-4, IL-6, IL-10, TGFb και TNFa. Ένας πιθανός μηχανισμός για την IL-3 τροποποίηση της Bcl-XL, παρουσιάζεται παρακάτω.(126)

*Η Fas-ligand, μια πρωτεΐνη, βρίσκεται στην επιφάνεια των κυττάρων και είναι μέλος της οικογενείας TNF. Δεσμεύεται στους υποδοχείς της Fas και με αυτόν τον τρόπο μπορεί να προκαλέσει απόπτωση. Παίζει σημαντικότατο ρόλο τόσο στο ανοσοποιητικό σύστημα, επειδή ρυθμίζει προς το ηπιότερο τις αντιδράσεις του, όσο και στην κυτταροτοξικότητα των T-κυττάρων.

Οι υποδοχείς της Fas αποτελούνται από 325 αμινοξέα με συχνότητα λήψης στο άκρο N και μεμβρανική περιοχή ζεύξης, που υποδεικνύει ότι η Fas είναι μεμβρανική πρωτεΐνη τύπου 1. Έχει δημιουργηθεί ένα αντίσωμα στην Fas, αποκαλούμενο αντι-Fas, το οποίο είναι μια ανοσοσφαιρίνη M. Σε μεταλλαγμένα κύτταρα ποντικών προκαλεί την απόπτωση μέσα σε 5 ώρες. Συνεπώς, η Fas διαδιδάξει το αποπτωτικό μήνυμα και το αντι-Fas δρα σαν μνηστής. Τα κύτταρα που φέρουν εσωτερικώς ένα πρόγραμμα θανάτου ενεργοποιούνται από τη Fas. Υπάρχουν ομοιότητες μεταξύ του κυττάρου θανάτου του προκαλούμενου από τη Fas και από αυτόν που προκαλείται από τον TNFα. Οι μεταλλάξεις του fas, που συνεπάγονται απώλειας της λειτουργίας του, δείχνουν ότι το γονίδιο Fas μπορεί να είναι ογκοκατασταλτικό γονίδιο, το οποίο σημαίνει ότι το σύστημα παίζει κάποιο ρόλο στις αρχές του καρκίνου. Η θεραπεία του καρκίνου θα μπορούσε, συνεπώς, να πάρει τη μορφή μιας προσπάθειας να διατηρηθεί το σύστημα Fas σε μεταλλαγμένα κύτταρα.

Ενδεχόμενοι μηχανισμοί που ενέχονται στον έλεγχο της πρωτεϊνικής οικογενείας Bcl-2

Παρότι η Bcl-2 και η Bcl-XL θεωρούνται παράγοντες επιβίωσης, το επίπεδο αυτών των πρωτεϊνών στα κύτταρα δεν εξασφαλίζει πάντα ότι το κύτταρο θα επιβιώσει όταν εκτίθεται σε ερεθίσματα θανάτου. Πρόσφατες δημοσιεύσεις αναφέρουν ότι η μετα-μεταφραστική τροποποίηση των συναφών με την Bcl-2 πρωτεϊνών, όπως της Bad, μπορεί να επηρεάσει την ικανότητά τους να προάγουν την κυτταρική επιβίωση. Η μη-φωσφοριλιωμένη

μορφή της Bad είναι αυτή που συνδέεται με τη δεσμευμένη στην μεμβράνη Bcl-XL, μετατοπίζοντας την Bax και προάγοντας την κυτταρική επιβίωση (127). Παράγοντες επιβίωσης, όπως η ιντερλευκίνη-3 (IL-3), δίνουν το έναυσμα για τη φωσφορλίωση της Bad, απελευθερώνοντάς τη από την Bcl-XL, η οποία είναι δεσμευμένη στη μεμβράνη, και δίδοντας τη δυνατότητα στη Bad να αναμιχθεί με μια πρωτεΐνη, την 14-3-3, η οποία αλληλεπιδρά με διάφορα ένζυμα- που εκπέμπουν σήματα, συμπεριλαμβανομένου του Raf-1. Το φωσφορλιωμένο μίγμα Bad/14-3-3 μένει στο cytosol. Έτσι, η Bcl-XL είναι ελεύθερη πια και δύνανται να ετεροδιμερίζεται με την Bax και να προάγει την επιβίωση (128). (Σχ.5)

Η απόσυρση της IL-3 οδηγεί στην αποφωσφορλίωση της Bad και την απελευθέρωση της από την πρωτεΐνη 14-3-3, που της επιτρέπει και πάλι να δεσμευτεί με την Bcl-XL και να απομακρύνει την Bax. Η Bad εμφανίζεται ως ένα κρίσιμο μόριο στον έλεγχο του σχήματος κυτταρική επιβίωση/ κυτταρικός θάνατος μέσω των αλλαγών στη φωσφορλίωση της.

Οι ικανότητες του χημειοθεραπευτικού παράγοντα taxol να προκαλεί φωσφορλίωση της Bcl-2 έχει κατανοηθεί ως ένας μηχανισμός, μέσω του οποίου μπορεί να προαχθεί ο θάνατος, ακόμη κι αν υπάρχει υψηλή έκφραση της Bcl-2 (129). Συνάδει με αυτή την παρατήρηση είναι και το γεγονός ότι απαλοιφή των κύριων -σερίνης./θρεονίνης -σημείων φωσφορλίωσης της Bcl-2, της δίδει τη δυνατότητα να προάγει την κυτταρική επιβίωση, υπό συνθήκες που κανονικά είναι ανενεργή (130). Η κινάση που είναι υπεύθυνη για τη φωσφορλίωση της Bcl-2 δεν έχει εντοπιστεί. Όπως αναφέραμε και προηγουμένως, εκτός από τον διμερισμό με άλλες ομόλογες πρωτεΐνες, η πρωτεΐνη Bcl-2 μπορεί να συνδέεται με διάφορες μη-ομόλογες πρωτεΐνες, συμπεριλαμβανομένης και της σερίνης/θρεονίνης κινάσης Raf-1 και της GTPάση r-Ras. Δεν υπάρχουν, εντούτοις, αποδείξεις ότι η Raf-1 είναι η κινάση που φωσφορλιώνει την Bcl-2.

Οι Wang, Rapp και Reed (131) απέδειξαν ότι η πρωτεΐνη Bcl-2 μπορεί να στοχεύσει την Raf-1 στις μεμβράνες του μιτοχονδρίου μέσω μιας αλληλεπίδρασης που εξαρτάται από τον τομέα BH-4 της Bcl-2 και τον καταλυτικό τομέα της Raf-1, προωθώντας την αντίσταση στην απόπτωση. Αυτό επιτρέπει στην Raf-1 να φωσφοριλιώνει την Bad ή άλλες πρωτεΐνες που ενέχονται στη ρύθμιση της απόπτωσης. Αυτές οι ομοιότητες μεταξύ της Ras και της Bcl-2, όσον αφορά στις αλληλεπιδράσεις τους με την Raf-1, υπογραμμίζουν τη σημασία των αλληλεπιδράσεων των πρωτεϊνών μεταξύ τους για την ενδοκυτταρική στόχευση των κινάσεων σε σημεία βιολογικής σημασίας. Ο ανταγωνισμός μεταξύ των πρωτεϊνών Ras και Bcl-2 στη δέσμευση ποσοτήτων της Raf-1 μπορεί να εξηγήσει το φαινόμενο καταστολής της ανάπτυξης από την Bcl-2.

Ο Wang *et al.* (124) έδειξε ότι η Bag-1 μπορεί να δεσμευτεί από τη Raf-1 και να την ενεργοποιήσει. Η δέσμευση της Bag-1 στη Bcl-2 εξαρτάται από τον τομέα BH4, και μοιάζει με την αλληλεπίδραση μεταξύ Raf-1 και Bcl-2.

Το σύμπλεγμα Bag-1/Raf-1 μπορεί να δεσμευτεί στον τομέα BH4 της Bcl-2, κι έτσι να φέρει την Raf-1 στις μεμβράνες του μιτοχονδρίου με αποτέλεσμα ενεργοποίηση της πρωτεΐνης Bag-1. Αυτό θα μπορούσε να εξηγήσει την πιο αποτελεσματική καταστολή του κυτταρικού θανάτου από τα αντισώματα αντι-Fas και CTL παρουσία της Bag-1 και της Bcl-2, σε σύγκριση με την καταστολή από την Bcl-2 και μόνον .

Εφόσον η Bcl-2 δύναται να σχηματίζει διμερή η έστω ολιγομερή, οι Wang, Reep και Reed (131) ισχυρίζονται ότι είναι δυνατό τα συμπλέγματα Raf-1/Bag-1 να συνενώνονται επί αυτών, μέσω των τομέων BH4 διαφορετικών πρωτεϊνικών μορίων της Bcl-2. Αυτό θα επέτρεπε στην κινάση Raf-1 να φωσφοριλιώνει την Bad, απελευθερώνοντας την Bad από την Bcl-2, με τον ίδιο τρόπο που απελευθερώνει την Bad από την Bcl-XL (σχήμα 5), και έτσι απελευθερώνοντας την καταστολή αυτών των αντι-αποπτωτικών πρωτεϊνών, με το να τους επιτρέπει να ομοδιμεριστούν με τους εαυτούς τους, ή να

αλληλοαντιδράσουν με άλλες πρωτεΐνες, όπως την Bax. Μια άλλη δυνατότητα θα ήταν να σχηματίσουν πόρους μεμβράνης.

Οι Minn *et al.* (132) απέδειξαν ότι η Bcl-XL σχηματίζει διαύλους ιόντων σε συνθετικές λιπιδιακές μεμβράνες. Η τρισδιάστατη δομή της Bcl-XL είναι παρόμοια με τους σχηματίζοντες πόρους τομείς, των βακτηριδιακών τοξινών, οι οποίες σχηματίζουν διαύλους ιόντων στις βιολογικές μεμβράνες. Η Bcl-XL, όπως οι βακτηριδιακές τοξίνες, μπορούν να εισαχθούν στο διπλό στρώμα λιπιδίων του πλάσματος και να σχηματίσουν έναν διάυλο-αγωγό ιόντων. Αυτός ο διάυλος είναι ευαίσθητος στο pH και γίνεται επιλεκτικός σε κατιόντα, σε φυσιολογικό pH.

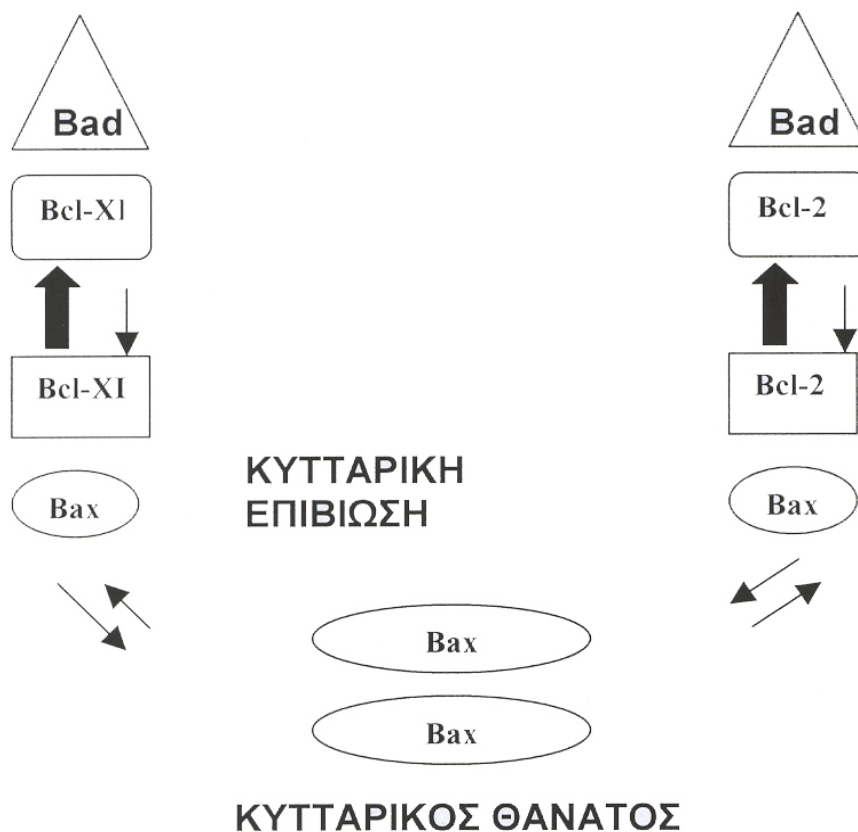
Η Bcl-XL, όπως και η Bcl-2, έχει εντοπισθεί στην εξώτερη μεμβράνη του μιτοχονδρίου, τη πυρηνική μεμβράνη και το ενδοπλασματικό δίκτυο (ER). Η Bcl-2 μπορεί να επηρεάζει την κατανομή ασβεστίου μεταξύ του αυλού του ER και του κυτταροπλάσματος. Η εξώτερη μεμβράνη του μιτοχονδρίου, όπου βρίσκονται και οι Bcl-2 και Bcl-XL, είναι το σημείο όπου υπάρχουν διάφοροι διάυλοι ιόντων, και όπου τα μιτοχόνδρια αποθηκεύουν ιόντα ασβεστίου, εάν πλεονάζουν- τα τελευταία- στο κυτταρόπλασμα. Η κατάρρευση των πόρων του πυρήνα και η μεταφορά του πυρήνα αναχαιτίζονται, αν αφαιρεθεί το ασβέστιο από το- μεταξύ της μεμβράνης- διάστημα του πυρηνικού περιβλήματος. (133). Έτσι, οι Minn *et al.*(132), επιχειρηματολογούν ότι όλα αυτά τα σημεία έχουν τη δύναμη να επηρεάσουν τις μεταβολικές διαδικασίες, μέσω της ρύθμισης της διαπερατότητας των ιόντων. Επίσης, αναφέρεται ότι η Bcl-XL μπορεί ακόμη, να ρυθμίζει το πέρασμα των πρωτεϊνών όπως η διφθεριτική τοξίνη. Οι Liu *et al.* (134) ισχυρίστηκαν ότι το κυττόχρωμα c (μια πρωτεΐνη που βρίσκεται στο διαμεμβρανικό διάστημα του μιτοχονδρίου), εφόσον απελευθερώνεται στο κυτταρόπλασμα, θα μπορούσε να προάγει την απόπτωση, μέσω της ενεργοποίησης της ιντερλευκίνης 1β μετατρέποντας το ένζυμο (ICE) –like πρωτεάση. Έτσι, οι Minn *et al.*(132) προτείνουν ένα ενδεχόμενο μηχανισμό για την διατήρηση της κυτταρικής

επιβίωσης μέσω της Bcl-XL, εμποδίζοντας την απόπτωση, μέσω ρύθμισης της διαπερατότητας των διακυτταρικών μεμβρανών όπου αυτή βρίσκεται.

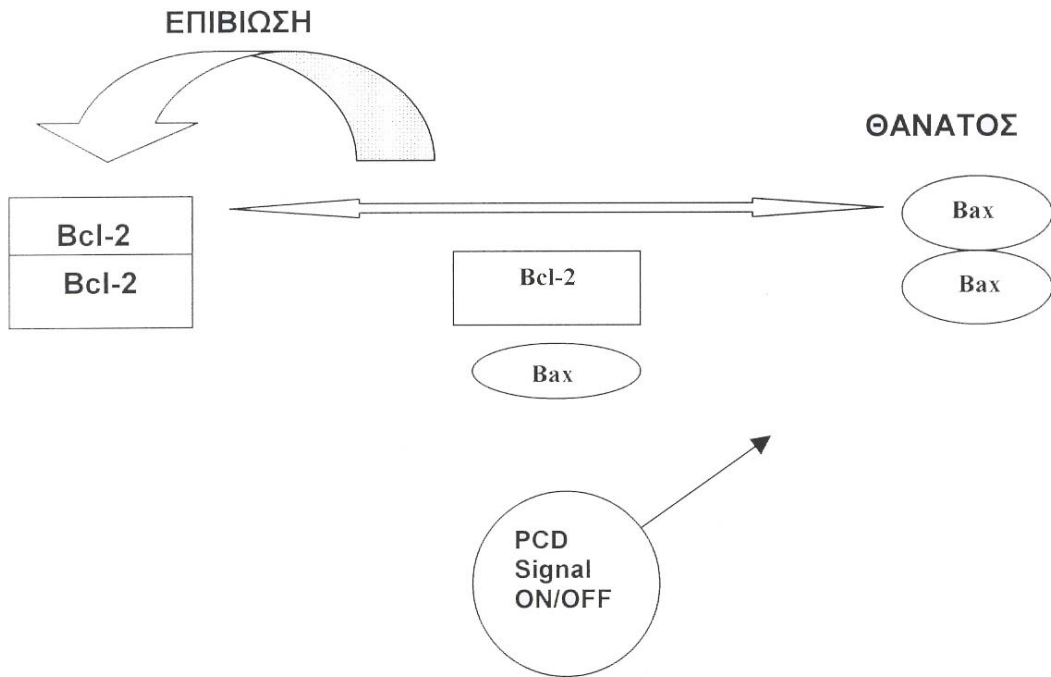
Η Bcl-X_s είναι το μόνο γνωστό προ-αποπτωτικό μέλος της οικογενείας της Bcl-2, το οποίο να περιέχει τομέα BH4. Εφόσον η Bcl-X_s μπορεί να εμπλέκεται με τη Raf-1, οι Wang, Rapp και Reed (131) ισχυρίζονται ότι ένας μηχανισμός με τον οποίο η Bcl-X_s θα μπορούσε να ανταγωνιστεί τη λειτουργία της Bcl-2, είναι η δέσμευση της με τη Raf-1. Παρότι και οι δυο, η Bcl-2 και η Bcl-X_s, βρίσκονται στην εξώτερη μεμβράνη του μιτοχονδρίου, μόνο η Bcl-2 μπορεί να διμερίζεται με την Bad. Η αλληλεπίδραση Bcl-2/ Raf-1 προτείνει μια νέα άποψη για τον έλεγχο της απόπτωσης, αλλά μπορεί να μην είναι σημαντική για τη λειτουργία της Bcl-2 ως καταστολέα του κυτταρικού θανάτου, παρότι η Raf-1 μπορεί, τουλάχιστον σε ορισμένα κύτταρα, να τροποποιεί τη λειτουργία της Bcl-2.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 1: ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΗΣ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΣ
ΠΡΩΤΕΪΝΩΝ ΤΗΣ BCL-2**

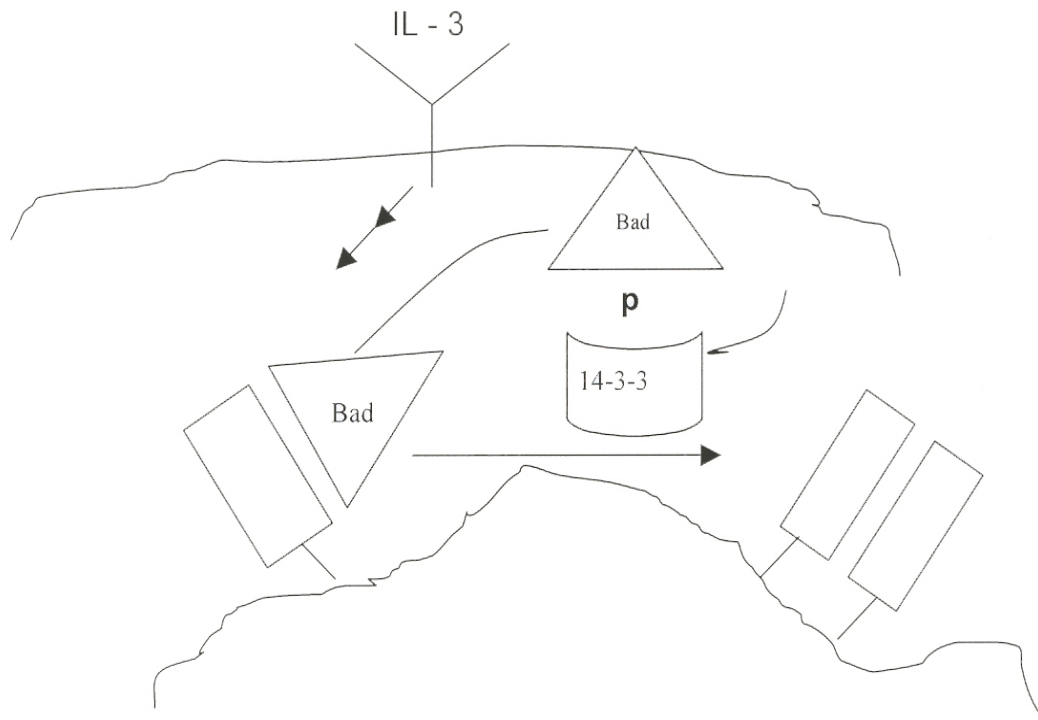
Αναστολείς του κυτ. Θανάτου (αντι-αποπτωτικά)	Προαγωγοί του κυτ. θανάτου (προ-αποπτωτικά)
Bcl-2	Bax
Bcl-XL	Bcl-X _s
Ced-9	Bak
Mcl-1	Bad
A1	
WR-13	
LMW5	
BHFR1	
p19 ^{E1B}	



Σχήμα 3. Συνέπειες διαφόρων ομο- και ετεροδιμερών αντιδράσεων της οικογενείας της Bcl-2. Τα διμερή Bax/Bax προάγουν την απόπτωση, ενώ τα διμερή Bcl-XL/Bax και Bcl-2/Bax προστατεύουν τα κύτταρα από την απόπτωση. Η Bad εμφανίζεται να αντιπαρέρχεται τις λειτουργίες της Bcl-XL και της Bcl-2, με το να τις απομακρύνει από την Bax. Αυτό οδηγεί σε μια αύξηση των ομοδιμερών της Bax, η οποία προάγει τον κυτταρικό θάνατο. (Ανασχεδιασμός από ID Bowen et al 1998, (135))



Σχήμα 4. Ο αυτόματος ροοστάτης των κυττάρων για τον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο (PCD). Η ομοδιμεροποίηση ή ετεροδιμεροποίηση της Bcl-2 με την Bax προστατεύει τα κύτταρα από την απόπτωση. Τα ομοδιμερή της Bax ενθαρύνουν την απόπτωση. (Ανασχεδιασμός από ID Bowen et al 1998, (135))



Σχήμα 5. Ενδεχόμενοι μηχανισμοί του IL-3 υπέρ της κυτταρικής επιβίωσης. Η μη-φωσφοριλυομένη Bad ετεροδιμερίζεται με την Bcl-XL που βρίσκεται δεσμευμένη στη μεμβράνη. Η φωσφοριλίωση της Bad οδηγεί στην απελευθέρωσή της από την Bcl-XL και της επιτρέπει να αναμιχθεί με την πρωτεΐνη 14-3-3 στο cytosol. Αυτό με τη σειρά του επιτρέπει στα μόρια της Bcl-XL να ομοδιμερίζονται ή να ετεροδιμερίζονται με την Bad υπέρ της κυτταρικής επιβίωσης. Πηγή: ανασχεδιασμός από τον Zha *et al.*(1996b) (136).

2) Η πρωτεΐνη p53

Η φωσφοπρωτεΐνη p53, που καταστέλλει τους όγκους, έχει μοριακό βάρος 53000 και ενέχεται στη γενετική απάντηση που δίνεται στο DNA ως προς τις ζημίες του, και στη διατήρηση της γονιδιακής ακεραιότητας. Στην αλληλεπίδραση DNA /p53, η p53 λειτουργεί ως ενεργοποιητής ή καταστολέας της εγγραφής ή ως ρυθμιστής της σύνθεσης και αποκατάστασης του DNA. Η πρωτεΐνη p53 είναι χωρισμένη σε τρεις περιοχές, την περιοχή εγγραφής του άκρου N, την κεντρική περιοχή ειδικής συχνότητας για τη δέσμευση του DNA και την ολιγομερισμένη περιοχή του άκρου C, η οποία βοηθά να σταθεροποιηθεί η δραστηριότητα δέσμευσης καθώς και να αναγνωριστούν οι ζημιές του DNA(137,107).

Η πρωτεΐνη p53 έχει, συνήθως, σύντομη ζωή, αλλά όταν τα κύτταρα εκτίθενται σε ζημιόγόνους για το DNA παράγοντες (όπως υπεριώδεις ακτίνες, ακτινοβολία γάμα, γενοτοξικά χημικά), σταθεροποιείται και αυξάνεται η συγκέντρωσή της, ή ενεργοποιείται. Αυτό οδηγεί στην αναταραχή του κυτταρικού κύκλου G1, επιτρέποντας στο κύτταρο να αποκαθιστά τις ζημιές του DNA, πριν περάσει στη φάση S. Εάν η ζημία του DNA δεν είναι αναστρέψιμη, τα αυξανόμενα επίπεδα δράσης της p53 δίδουν άμεσα στα κύτταρα τη δυνατότητα να αυτό-καταστραφούν με το να υφίστανται απόπτωση.

Το γονίδιο που καταστέλλει τους όγκους, *p53*, μεσολαβεί στην διαταραχή της ανάπτυξης μέσω του ρόλου του ως ενεργοποιητή εγγραφής. Προκαλεί την έκφραση μιας πρωτεΐνης 21kDa με άκρο Waf-1 (άγριος τύπος τμήματος ενεργοποιημένης p53) ή της Cip1 (CDK πρωτεΐνη διαδράσης), η οποία διαδρά και αναστέλλει το σχηματισμό συμπλεγμάτων της κυκλίνης-κινάσης και με αυτό τον τρόπο αποτρέπει την ολοκλήρωση του κυτταρικού κύκλου. Επίσης, δια-ενεργοποιεί γονίδια όπως το *CADD45* (ένα γονίδιο που διαταράσσει την ανάπτυξη και αντιδρά στις ζημιές του DNA).

Η ενεργοποίηση εγγραφής από το Waf-1/Cip1 δε φαίνεται να απαιτείται στην προκαλούμενη από την p53 απόπτωση. Στην πραγματικότητα, η πρωτεΐνη p21 ενδέχεται να είναι αντι-αποπτωτική (135,136). Αυτό εκπλήσσει, καθώς ένας αριθμός καταστολέων των κινάσεων που προάγουν τον κυτταρικό κύκλο, φαίνεται να προκαλούν απόπτωση, παραδείγματος χάριν, οι καταστολείς της p34, cdc2. Έχει ενδιαφέρον το ότι η θανάτωση μέσω της διαμεσολάβησης perforin/granzyme των κυτταροτοξικών Τ λεμφοκυττάρων (CTL), απαιτεί κύτταρα-στόχους που κάνουν τον κύκλο τους και οι κινάσεις cdc2 που συνδέονται με cyclin και cdk2 ενεργοποιούνται κατά την απόπτωση που προκαλείται από granzyme. Υπάρχει, προφανώς, η ανάγκη για περαιτέρω διευκρινήσεις για την αναχαίτιση ή ενεργοποίηση των κινάσεων κατά την απόπτωση.

Πρόσφατα, η εξάντληση αποθεμάτων ριβονουκλεοτιδίου (NTP), ακόμη και εν τη απουσία ανιχνεύσιμων ζημιών του DNA, διαπιστώθηκε ότι αυξάνει τα επίπεδα της πρωτεΐνης p53 και δίνει το έναυσμα για αναταραχή του G1. Η απόσυρση της κυτοκίνης ανοίγει, επίσης το δρόμο της p53 για απόπτωση. (σχήμα 6).

Καταστολή όγκων από την p53 – Μεταλλάξεις αυτής και ογκογένεση – Παραγωγή αντισωμάτων κατά της p53

Οι μεταλλάξεις κατά τη γένεση των όγκων φαίνεται να μειώνονται από την p53 λόγω της ικανότητάς της να διευκολύνει την αποκατάσταση του DNA. Ο έμμεσος μηχανισμός καταστολής των όγκων αυξάνεται από την ικανότητα της p53 να προάγει την απόπτωση. Απώλεια της λειτουργίας της p53 πορεί, συνεπώς, να οδηγήσει σε ογκογένεση, επιτρέποντας να επιβιώνουν ακατάλληλα κύτταρα (σχήμα 8).

- Μεταλλάξεις ή απαλοιφή του p53 έχουν διαπιστωθεί σε πάνω από το 50% των περιπτώσεων καρκίνου σε άνθρωπο και συμβαίνουν σε ένα ευρύ φάσμα τύπων όγκων.

- Το σύνδρομο Li-Fraumeni (ένα σύνδρομο οικογενειακού καρκίνου που προδιαθέτει τα άτομα για ορισμένο τύπο όγκων) έχει μεταλλάξεις στη γραμμή γένεσης του *p53*.
- Οι μεταλλάξεις του *p53* γίνονται σε προχωρημένο στάδιο της γένεσης των όγκων.
- Οι μεταλλάξεις του *p53* συνδέονται με κλινικά επιθετικούς καρκίνους και έλλειψη έγκαιρης πρόγνωσης.
- Τα μεταλλάσσιμα γονίδια ποντικών για απαλοιφές του *p53* έχουν προδιάθεση για σποραδικούς και καρκινογενείς όγκους. (Σημ.: οι ποντικοί αναπτύσσονται κανονικά και, συνεπώς, η *p53* δεν παίζει σημαντικό ρόλο στο φυσιολογικό κυτταρικό θάνατο κατά την εμβρυογένεση. Ωστόσο, η ενδογενής *p53* συμμετέχει στην απόπτωση, υπό φυσιολογικές συνθήκες).
- Οι μεταλλάξεις του *p53* σπανίζουν σε καρκίνους με μεγάλες πιθανότητες θεραπείας, π.χ. ορισμένες μορφές λευχαιμίας και λεμφωμάτων, καρκίνος των όρχεων και όγκοι του Wilms. Υπάρχει ένας υπό-τύπος όγκου του Wilms που δεν αντιδρά, παρά ελάχιστα, στη χημιοθεραπεία. Αυτό δείχνει ότι υπάρχει άμεσος σύνδεσμος μεταξύ των μεταλλάξεων του *p53* και αντίστασης στη χημιοθεραπεία. Αυτός ο υπό-τύπος έχει μεταλλάξεις του *p53*.
- Συχνά, σε πολλαπλό μυέλωμα και οξεία λεμφοπλαστική λευχαιμία υπάρχουν μεταλλάξεις του *p53* σε φάσεις υποτροπής των όγκων. Οι μεταλλάξεις στο *p53* μειώνουν δραματικά την πιθανότητα να υποχωρήσει ο όγκος και να ξεκινήσει η ανάρρωση μετά από χημιοθεραπεία σε ασθενείς με χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία κυττάρων-B. Αυτό συνηγορεί υπέρ της άμεσης σχέσης μεταξύ μετάλλαξης του *p53* και αντίστασης στη χημιοθεραπεία.

Αντισώματα στην *p53* είναι πολύ σπάνια σε υγιείς οργανισμούς, καθώς τα επίπεδα της *p53* είναι χαμηλά. Έχει αποδειχθεί ότι πολλοί ασθενείς που πάσχουν από καρκίνο έχουν αντισώματα *p53*, τα περισσότερα από τα οποία,

δείχνουν συσσώρευση μεταλλαγμένων p53 στα κύτταρα των όγκων(138). Στην πραγματικότητα, περίπου το 40% τέτοιων ασθενών με μετάλλαξη στο γονίδιο p53 αναπτύσσουν αντισώματα p53. Αυτή η πληροφορία συνάδει και με το γεγονός ότι μεταλλάξεις του p53 είναι οιωνοί μη ευνοϊκής πρόγνωσης για διάφορες περιπτώσεις καρκίνου, π.χ. καρκίνος μαστού και κόλου.

Είναι ενδιαφέρον το ότι οι Yanuck *et al.*(139) προκάλεσαν αντίδραση του CTL σε κύτταρα που περιέχουν μεταλλάξεις της p53 και έχουν απομονωθεί από καρκίνο του πνεύμονα. Αυτά τα κύτταρα αναγνώριζαν όχι μόνο το μεταλλαγμένο πεπτίδιο p53, αλλά και κύτταρα στόχους που περιείχαν το πεπτίδιο. Δεν είναι σαφές κατά πόσον κάθε τύπος μετάλλαξης του p53 (υπάρχουν πάνω από 700 τύποι) μπορεί να οδηγήσει σε τόσο θετική κυτταρική αντίδραση.

Μηχανισμός απόπτωσης μέσω p53 – Δείκτης απόπτωσης – Στάδια απόπτωσης που προκαλείται από την p53

Αυτός ο μηχανισμός απόπτωσης μέσω p53, δεν έχει γίνει κατανοητός σε μεγάλο βαθμό και μάλλον ποικίλει ανάλογα με τα κύτταρα ή τους ιστούς που γίνονται αντικείμενο εξέτασης: π.χ δεν απαιτούν όλες οι αποπτωτικές οδοί της p53, ακόμη και μέσα στον ίδιο ιστό. Η απόπτωση στον θύμο αδένα, μπορεί να καταμεριστεί σε περιπτώσεις απόπτωσης που εξαρτώνται από την p53 και σε άλλες που δεν εξαρτώνται από την p53. Η απόπτωση που προκαλείται από ακτινοβολία γάμα χρειάζεται την p53, ενώ άλλα αποπτωτικά ερεθίσματα δεν τη χρειάζονται, π.χ. η απόπτωση που προκαλείται από γλυκοκορτικοειδή στον θύμο αδένα(140). Προφανώς, δεν απαιτείται νέα έκφραση γονιδίων για να υπάρξουν αυξημένα επίπεδα p53 μετά την ακτινοβολία γάμα στα θυμοκύτταρα, καθώς η ακτινομυκίνη D δεν προλαμβάνει την απόπτωση, ενώ η απόπτωση γλυκοκορτικοειδών προλαμβάνεται με την μέθοδο θεραπείας με ακτινομυκίνη D. Η μείωση του

ορού θα προκαλέσει τελικά απόπτωση σε κύτταρα που είναι ελλειμματικά σε p53 και έχουν τροποποιηθεί από την πρωτεΐνη E1A των αδενοϊών , αλλά με πολύ πιο αργό ρυθμό από ότι θα γινόταν αν η p53 ήταν παρούσα. Οι χημιοθεραπευτικοί παράγοντες προκαλούν επίσης απόπτωση σε κύτταρα με έλλειμμα σε p53, παρότι η απόπτωση κανονικά απαιτεί σημαντικά υψηλότερες δόσεις από ότι τα κύτταρα που εκφράζουν την p53. Το συμπέρασμα είναι ότι η απόπτωση μπορεί να ολοκληρωθεί χωρίς την p53, αλλά είναι πιο δύσκολο να ξεκινήσει η απόπτωση όταν απουσιάζει η p53. Χρησιμοποιήθηκε μια λεμφοειδής κυτταρική γραμμή ποντικού, η οποία εξαρτάται από την ιντερλευκίνη 3 για να αποδειχθεί ότι ένας παράγοντας επιβίωσης (IL-3) μπορεί να τροποποιήσει τα αποτελέσματα της ενεργοποίησης της p53 μετά την ακτινοβολία των κυττάρων. Εν τη απουσία της IL-3 τα κύτταρα υπέστησαν απόπτωση· εν τη παρουσία της IL-3 έδειξαν αναταραχές ανάπτυξης(141,142). Η ιντερλευκίνη-6 η οποία προκαλεί διαφοροποίηση στα μυελώδη λευχαιμικά κύτταρα M1 ποντικών, μπορεί επίσης να αποτρέψει την απόπτωση που προκαλείται από p53 σε αυτές τις γραμμές κυττάρων(143).

Η απόπτωση που προκαλείται από την p53 μπορεί να αναχαιτιστεί από την Bcl-2, όχι όμως και η αναταραχή που προκαλείται από την p53 στον G1, και με αυτό τον τρόπο κατανοούμε ότι οι δύο λειτουργίες της p53 είναι ανεξάρτητες. Υπάρχουν, προφανώς, εξαρτώμενοι και ανεξάρτητοι μηχανισμοί εγγραφής με τους οποίους η p53 ελέγχει την απόπτωση και η επιλογή μεταξύ των δύο ίσως να εξαρτάται από τον τύπο του κυττάρου· ή ενδέχεται να ισχύουν και οι δύο μηχανισμοί για τον ίδιο τύπο κυττάρου(144). Η ενεργοποίηση της Bax και/ή η καταστολή της Bcl-2 είναι παραδείγματα για το πως η p53 μπορεί να αλλάξει λειτουργία υπέρ του κυτταρικού θανάτου. Η αναλογία Bcl-2/Bax επηρεάζεται από την υπερβολική έκφραση του p53. Το μήνυμα μείωσης του Bcl-2 και αύξησης του bax από τη μία, και τα επίπεδα πρωτεϊνης από την άλλη, σχετίζονται με την απόπτωση που προκαλείται από

την p53. Οι Myashite *et al.*(145) έδειξαν ότι η ανασύσταση της λειτουργίας του p53 είχε ως αποτέλεσμα τη ρύθμιση προς τα κάτω των επιπέδων της πρωτεΐνης Bcl-2 και του αποπτωτικού θανάτου. Επίσης βρήκαν υψηλά επίπεδα πρωτεΐνης Bcl-2 σε ορισμένους ιστούς διαγενετικών ελλειμματικών σε p53 ποντικών, συγκρινόμενα με τον κανονικό έλεγχο νεογνών σε ζώα τα οποία διατηρούσαν και τις δύο εγγραφές του γονιδίου τους p53.

Εντούτοις, η απώλεια του p53 δεν εντοπίστηκε να επηρεάζει την έκφραση του Bcl-2 σε πολλούς ιστούς, κι αυτό σημαίνει ότι ο τρόπος που τα βασικά επίπεδα της p53 επηρεάζουν το Bcl-2 είναι σε μεγάλο βαθμό εξαρτώμενος από τον εκάστοτε συγκεκριμένο ιστό. Παραδείγματος χάριν, το Bcl-2 κανονικά, δεν εκφράζεται στο ήπαρ και, εν τη απουσία της p53, και πάλι δεν υπάρχει έκφραση, πράγμα που σηματοδοτεί την ύπαρξη ενός εξαρτώμενου από την p53 μηχανισμού για την καταστολή του Bcl-2. Στην ουσία, ένα εξαρτώμενο από την p53 αρνητικό ρυθμιστικό στοιχείο (το NRE) περιγράφηκε στο γονίδιο του Bcl-2. Συνεπώς, τα βασικά επίπεδα της δράσης της p53 μπορεί να είναι ανεπαρκή για να ρυθμίσουν προς τα κάτω σε σημαντικό βαθμό την έκφραση του γονιδίου Bcl-2 σε ορισμένους τύπους κυττάρων. Ωστόσο, υψηλά επίπεδα της δράσης της p53, συνδυασμένα με γενετοξικό άγχος, ενδέχεται να είναι σημαντικά ως μηχανισμός *in vivo* για τη ρύθμιση προς τα κάτω του Bcl-2 και την πρόκληση απόπτωσης. Μελέτες για την μεταφορά γονιδίων έδειξαν ότι ενισχυμένη παραγωγή της πρωτεΐνης Bcl-2 σε υψηλά επίπεδα μπορεί να αναχαιτίσει μερικώς ή πλήρως την απόπτωση που προκαλείται από την p53, υποδηλώνοντας μια άμεση λειτουργική σχέση μεταξύ της p53 και της ικανότητάς της, από τη μια να προκαλεί απόπτωση και από την άλλη να ρυθμίζει προς τα κάτω την έκφραση του γονιδίου Bcl-2. Οι ζημιές του DNA μπορούν να προκαλέσουν απόπτωση σε πολλαπλασιαζόμενα λεμφοειδή κύτταρα μέσω εξαρτώμενων μηχανισμών της p53 που μπορούν να αναχαιτιστούν από την Bcl-2(146). Η Bcl-2 μπορεί επίσης να αναχαιτίσει και τις εξαρτώμενες και τις ανεξάρτητες οδούς της απόπτωσης του αδένου θύμου.

Συνεπώς, η Bcl-2 φέρεται να λειτουργεί ως σημείο σύγκλισης των εξαρτώμενων και ανεξάρτητων μελών της p53 σε μια τελική κοινή διαδρομή κυτταρικού θανάτου μέσω απόπτωσης η οποία προκαλείται από φάρμακα και ακτινοβολία.

Ο καταστολέας των όγκων p53 είναι ένας άμεσος ρυθμιστής των εγγραφών της έκφρασης του γονιδίου *bax*. Έχει αποδειχθεί ότι η p53 διανεργοποιεί έντονα τον προωθητή του *bax* και προκαλεί σηματοδοτημένες αυξήσεις στα επίπεδα του *bax* mRNA και της πρωτεΐνης *bax*(145) κατά τη διάρκεια της απόπτωσης που προκαλείται από την p53. Επιπλέον, τα ποντίκια της *Bax* υπέστησαν απόπτωση εξαρτώμενης p53. Υπάρχουν ακόμη πολλά ερωτηματικά για το μηχανισμό πρόκλησης απόπτωσης από την p53(147). Προσφάτως, οι Yin *et al.*(144) έδειξαν ότι η *Bax* είναι απαραίτητη για το 50% των περιπτώσεων απόπτωσης που προκαλείται από την p53, ενώ το άλλο 50% μπορεί να προκύψει από ενεργοποίηση μηχανισμών ανεξάρτητων της εγγραφής ή τη ρύθμιση άλλων παραγόντων από την p53.

Οι ανωτέρω μελέτες αναφέρουν ενδεχόμενους μηχανισμούς με τους οποίους η p53 ελέγχει την ευαισθησία των κυττάρων στην προκαλούμενη από ακτινοβολία απόπτωση, στα χημιοθεραπευτικά φάρμακα που προξενούν ζημίες στο DNA, ακόμα και στον παράγοντα στέρησης της ανάπτυξης. Η ζημία του DNA που προκύπτει από όλους αυτούς τους παράγοντες οδηγεί σε αυξήσεις της πρωτεΐνης p53 και των δράσεων εγγραφής του p53. Αυτές οι αυξήσεις της p53 θα αναμένονταν να προκαλούσαν αύξηση της παραγωγής της πρωτεΐνης *Bax* και συγχρόνως μείωση της σύνθεσης της πρωτεΐνης Bcl-2. Με αυτό τον τρόπο η p53 θα άλλαζε την αναλογία Bcl-2/*Bax* σε μια κατάσταση πλεονάσματος *Bax* και συνεπώς θα δημιουργούσε για το κύτταρο αυξημένους κινδύνους απόπτωσης.

Από την άλλη μεριά η απόπτωση εκτιμάται με τον λεγόμενο δείκτη απόπτωσης, ο οποίος (πίνακας 2) μπορεί να επηρεάσει την κινητική ενός όγκου. Όσο πιο χαμηλός είναι ο δείκτης, τόσο πιο επιθετικός είναι ο όγκος.

Η κυτταροτοξικότητα πολλών αντικαρκινικών χημιοθεραπευτικών παραγόντων ενδέχεται να προκύπτει από την ικανότητά τους να προκαλούν απόπτωση. Συνεπώς, μεταλλάξεις στο πρόγραμμα απόπτωσης (όπως μεταλλάξεις της p53) μπορούν να μειώσουν την αποτελεσματικότητα της χημιοθεραπείας κατά του καρκίνου.

ΠΙΝΑΚΑΣ 2: Ο ΔΕΙΚΤΗΣ ΑΠΟΠΤΩΣΗΣ

	Κυτταρική απώλεια (δείκτης απόπτωσης)
Ογκοί Ορθοσιγμοειδούς	0.96
Κακοήθη μελανώματα	0.73

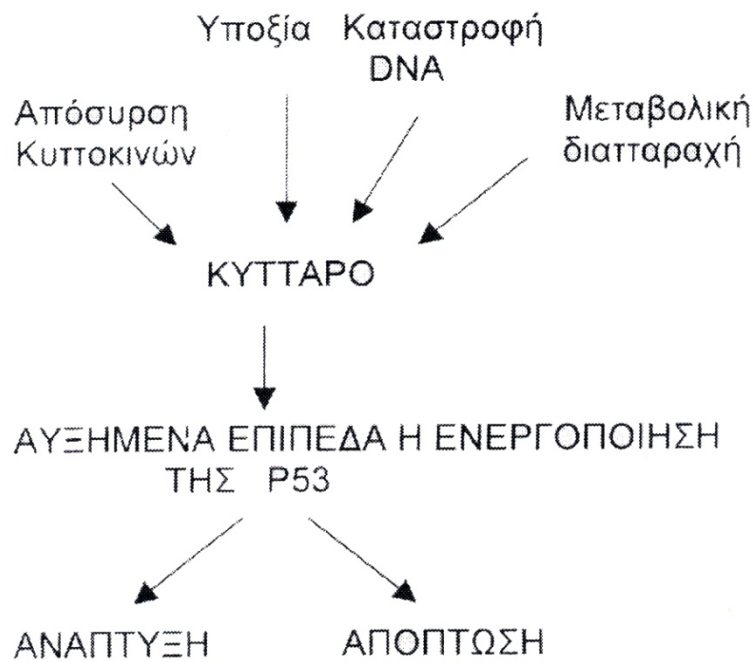
Συνοπτικά, τα στάδια της απόπτωσης μέσω της p53 είναι τα ακόλουθα :

1. **Έναυσμα:**
 - α) **γενετοξική ζημία**
 - β) **διαταραχή της λειτουργίας της Rb.**
 - γ) **ογκογονίδια (*c-myc, E1A, ras*).**
2. **Ερέθισμα: αύξηση της p53/ενεργοποίηση.**
3. **Εκτέλεση.**

Τα ογκογονίδια (*c-myc, E1A, ras*) αυξάνονται αισθητά κατά την απόπτωση και προάγουν τον πολλαπλασιασμό. Έχει ενδιαφέρον το ότι οι περιοχές που προάγουν τον πολλαπλασιασμό σε αυτά τα ογκογονίδια (*c-myc, E1A, ras*) είναι ταυτόσημες με αυτές που προάγουν την απόπτωση. Το έναυσμα για την απόπτωση φαίνεται ότι σχετίζεται με τον εξαναγκασμένο πολλαπλασιασμό.

Σημ.: Απαιτείται αυξημένη p53 για να δοθεί το ερέθισμα, εφόσον τα φυσιολογικά κύτταρα εκφράζουν χαμηλά επίπεδα της παραπάνω πρωτεΐνης, αλλά συνεχίζουν να αναπτύσσονται και είναι βιώσιμα. Η λειτουργικά ενεργοποιημένη p53 δεν είναι απαραίτητη για την απόπτωση, όμως

υπάρχουν πολύ λιγότερες πιθανότητες να συμβεί απόπτωση όταν απουσιάζει η ενεργή p53. Οι Yonish-Rouach(143) και White(148) αναφέρονται σε πρόσφατες αναθεωρήσεις της p53 και της απόπτωσης). Νέες εξαρτώμενες εγγραφές p53, που ενδέχεται να είναι εξειδικευμένες στο θάνατο, έχουν εντοπιστεί από τους Polyak *et al.* (149)



Σχήμα 6. Η απόσυρση της κυτοκίνης, η υποξία, η βλάβη του DNA και το «άδειασμα» των ριβονουκλεοτιδικών λιμνών, αυξάνει τα επίπεδα της P53 πρωτεΐνης, οδηγώντας είτε στο σταμάτημα της κυτταρικής ανάπτυξης ή στην απόπτωση. (Ανασχεδιασμός από τους Bowen *et al*, 1998,)

Εκφραση των ογκογονιδίων – Το γονίδιο καταστολής όγκων (Rb) και η σχέση του με την απόπτωση μέσω της p53 –Μηχανισμοί απενεργοποίησης της p53

Οι αδενιοί E1A και οι πρωτεΐνες E1B εμπλέκονται στην τροποποίηση των ογκογονιδίων(150). Οι αδενιοί E1A και οι πρωτεΐνες E1B εμπλέκονται στην τροποποίηση των ογκογονιδίων. Το ογκογονίδιο E1A δεν τροποποιεί

μόνο τα κύτταρα, αλλά συνεργάζεται και με την E1B ή ενεργοποιεί την Ras, η οποία τροποποιεί τα κύτταρα προς μια ογκογονική κατάσταση. Η E1A προάγει τον πολλαπλασιασμό και την εισαγωγή στη φάση S, και αυξάνει την ευαισθησία υπέρ της απόπτωσης.(Σημ.: δεν μπορούμε να διαχωρίσουμε τις περιοχές του πολλαπλασιασμού και της απόπτωσης). Το γονίδιο p53, ο καταστολέας των όγκων, απαιτείται στην απόπτωση που προάγεται από την E1A. Το E1B προάγει την κωδικοποίηση μιας πρωτεΐνης 19kDa (p19E1B) και μιας πρωτεΐνης 55 kDa (p55E1B). Αυτές δεν έχουν προφανή σχέση με τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό όταν απουσιάζει η E1A, αλλά επιτρέπουν διαρκή πολλαπλασιασμό των κυττάρων που εκφράζουν την E1A. Η E1B αντιτίθεται της αποπτωτικής επήρειας της E1A μέσω της p55E1B που αλληλεπιδρά με την p53 και μετατρέπει την περιοχή ενεργοποίησης της σε καταστολέα, και συνεπώς αναχαιτίζει την απόπτωση και προάγει τους ογκογενικούς σχηματισμούς. Η p19E1B (μια λειτουργική ομόλογος της Bcl-2) είναι επίσης πολύ αποτελεσματική στο να αναχαιτίζει την απόπτωση της E1A. Έχει ενδιαφέρον να σημειώσουμε ότι η p19E1B έχει αποδειχτεί ότι αναχαιτίζει την απόπτωση, αντιδρώντας στο TNFα ή στα αντισώματα αντι-Fas και ότι η έκφραση Fas/Apo-1 (CD95) προκαλείται από την p53, συνδέοντας την με την διαδρομή απόπτωσης της Fas(151). Χημιοθεραπευτικοί παράγοντες και ακτινοβολία που ενεργοποιούν την p53, προάγουν επίσης την έκφραση Fas/Apo-1. Η έκφραση της οικογενείας του υποδοχέα TNF Fas/Apo-1 (CD95) εκπέμπει ένα αποπτωτικό μήνυμα μετά από συνδέσεις με συγκεκριμένα αντισώματα(152). Συνεπώς, η E1B παράγει δύο πρωτεΐνες, την p55E1B και την p19E1B, που αλληλεπιδρούν με διάφορα τμήματα του αποπτωτικού μηχανισμού του κυττάρου υποδοχέα. Η πρωτεΐνη p19E1B, όπως και η Bcl-2, μπορούν να αναχαιτίσουν την καταστολή από την p53(153).

Τα κύτταρα που εκφράζουν την E1A περιέχουν μεταβολικώς σταθεροποιημένη πρωτεΐνη p53 και οδηγούν σε μια πενταπλάσια με δεκαπλάσια αύξηση της p53. Αυτή η εξαρτώμενη από τη p53 απόπτωση,

είναι μια κυτταρική αντίδραση στον εξαναγκασμένο πολλαπλασιασμό, ο οποίος περιορίζει την ογκογενετική ισχύ των κυττάρων που εκφράζουν την E1A.

Άλλες πρωτεΐνες ιών που αντιδρούν σαν την E1A περιέχουν την ογκοπρωτεΐνη (HPV-E7) του papillomavirus και το large T αντιγόνο του simian 40 ιού (SV40). Αυτές οι ιοϊκές ογκοπρωτεΐνες σχετίζονται με την E1A ως προς το ότι συνδέονται με τις ίδιες ομάδες κυτταρικών πρωτεϊνών. Ο ανθρώπινος papilloma ιός HPV-E6 στοχεύει στην p53 για ταχεία καταστροφή, προάγοντας τους ογκογενετικούς σχηματισμούς μέσω του HPV-E7.

Το γονίδιο του ρετινοβλαστώματος (*Rb*), από την άλλη πλευρά, κωδικοποιεί μια 105 kDa πυρηνική φωσφοπρωτεΐνη, με άκρο pRb. Στον κυτταρικό κύκλο, στη φάση G0 και στην πρότερη φάση G1, η pRb βρίσκεται σε υποφωσφοριλιωμένη μορφή και γίνεται υπερφωσφοριλιωμένη μέσω της S, της G2, και του μεγαλύτερου τμήματος της φάσης M. όπως προκύπτει από την M, οι φωσφοριλιωμένες ομάδες αφαιρούνται. Αυτές οι ομάδες παίζουν σημαντικό ρόλο στο να ρυθμίζουν τη λειτουργία της pRb(154).

Οι μικροί όγκοι των ογκοπρωτεϊνών του DNA (E1A+HPV-E7) καταφέρνουν να εξουδετερώνουν τη λειτουργία της pRb με το να αναμιγνύονται με τις υποφωσφοριλιωμένες μορφές της pRb, υποδηλώνοντας ότι αυτή είναι μια ενεργός μορφή της pRb που σταματάει την εξέλιξη στην προχωρημένη G1 και S και συνεπώς στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων. Συνέπεια της μη-ενεργοποίησης της Rb από ιοϊκές ογκοπρωτεΐνες είναι η δομική ενεργοποίηση του παράγοντα εγγραφής του E2F. Η πρωτεΐνη Rb είναι ένας καταστολέας της εξέλιξης του κυτταρικού κύκλου στην G1/S μέσω της ικανότητάς της να αναχαιτίζει τη δράση μελών της οικογενείας παραγόντων εγγραφής E2F.

Η απώλεια λειτουργίας του *Rb* επιτρέπει την κυτταρική σύνθεση του DNA κατά τη διάρκεια διαφοροποίησης των άκρων, που αλλιώς θα ήταν οι

μετα-μιτωτικές κυτταρικές ίνες των κρυσταλλοειδών χιτώνων. Αυτή η απορύθμιση της ανάπτυξης αντισταθμίζεται από την απόπτωση που προκαλείται από την p53(155,156). Με αυτόν τον τρόπο, η απώλεια ενός γονιδίου καταστολής των όγκων αντισταθμίζεται από τη δράση άλλου, το οποίο λειτουργεί ως δικλείδα ασφαλείας που ελέγχει την εμφάνιση νεοπλασματικής κυτταρικής ανάπτυξης. Τα κύτταρα του χιτώνα που, φυσιολογικά, παρουσία ενεργής Rb, θα αποσύρονταν από τον κυτταρικό κύκλο, θα επιμηκύνονταν και θα μετατρέπονταν σε κυτταρικές ίνες, συνεχίζουν να συνθέτουν DNA και πεθαίνουν αποπτωτικά. Συνεπώς, η Rb δημιουργεί την αναταραχή του κυτταρικού κύκλου που χρειάζεται η φυσιολογική διαφοροποίηση και η συνέχεια της εξέλιξης του κυτταρικού κύκλου δεν είναι συμβατή με την επιβίωση των κυττάρων. Οι ιοί του DNA που μετασχηματίζουν τις πρωτεΐνες μπορούν, ωστόσο, να στοχεύσουν τόσο τη Rb, όσο και την p53. Οι αδενιοί E1A και HPV-E7 μπορούν να διαδράσουν με τη Rb σε επίπεδο πρωτεϊνών (η E7, λειτουργικώς, απενεργοποιεί την p105 Rb), επιτρέποντας την ενεργοποίηση της E2F. Ανάλογα ήταν και τα αποτελέσματα με τη χρήση της SV40, μετάλλαξης των μακριών αντιγόνων T (T121), η οποία ταρασσει τη λειτουργία της p105 Rb, αλλά δε διαδρά με την p53. Η πρωτεΐνη του ιού papilloma HPV-E6 και η πρωτεΐνη του αδενιοίου E1B 55 kDa (p55E1B) μπορούν να σταματήσουν την απόπτωση σε κατάσταση απώλειας της Rb και ενεργοποίησης της p53, μέσω άμεσης παρέμβασης με την p53, ενώ η Bcl-2 και η πρωτεΐνη του αδενιοίου E1B 19 kDa (p19 E1B) ξεκινούν την απόπτωση άμεσα.

Συνεπώς, χωρίς τη Rb και την p53, η ενεργοποίηση της E2F ενισχύει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, ο οποίος γίνεται απρόσκοπτα και οδηγεί σε σχηματισμό όγκου. Η Rb, σε αντίθεση με την p53, είναι κρίσιμη για την εμβρυακή ανάπτυξη. Έμβρυα ποντικών χωρίς Rb πεθαίνουν περίπου 15 μέρες μετά τη συνουσία(157).

Εάν το T121 εκφράζεται στην $p53^{null}$ των ποντικών, δημιουργούνται κακοήθεις όγκοι με ιδιαίτερα επιθετική συμπεριφορά. Στην $p53^{+/null}$ των ετεροζυγωτικών ποντικών, αρχικά δημιουργούνται ήπιοι όγκοι και τελικά ροζίδια με πιο κακοήθη κύτταρα που είναι ελλειματικά σε $p53$. Αυτό δείχνει ότι, εν τη απουσία λειτουργικής $p105$ Rb, απαιτείται απώλεια της $p53$ για να εξελιχθούν όγκοι με έντονο μεταστατικό χαρακτήρα. Όταν η $p53$ είναι λειτουργική, μπορεί και πάλι να προκύψουν όγκοι, όμως η ανάπτυξη των όγκων αναχαιτίζεται από την απόπτωση.

Οι μηχανισμοί που προκαλούν απενεργοποίηση της $p53$ και επομένως προάγουν την ανάπτυξη νεοπλασμάτων είναι :

- Ομοζυγωτικές απαλοιφές της $p53$.
- Απενεργοποίηση από τη φυσιολογική αλληλεπίδραση με ιούς(π.χ. $p55$ E1B) ή κυτταρικές πρωτεΐνες (π.χ. η κυτταρική πρωτεΐνη Mdm-2, 132). Η Mdm-2 συναντάται σε ανθρώπινα σαρκώματα. Αυτοί οι όγκοι θα μπορούσαν να ελεγχτούν αν μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ένα φάρμακο για να απελευθερώσει την Mdm-2 από την $p53$.
- Παράγοντες που δρουν αλυσιδωτά της $p53$ μπορούν να αναχαιτίσουν την απόπτωση, συμπεριλαμβανομένης της $p19E1B$ και της Bcl-2.

Σε κάποιες περιπτώσεις, τα ογκογονίδια που προάγουν την απόπτωση συνεργάζονται με εκείνα που καταπνίγουν την απόπτωση σε ογκογενετικούς σχηματισμούς (π.χ. οι αδenoϊοί E1A και E1B, ο ιός papillomasE7 και E6, το *c-myc* και το *bcl-2*). Οι ογκογενετικοί σχηματισμοί, εντούτοις, δεν απαιτούν απόδραση από την απόπτωση: κρίσιμη για το σχηματισμό όγκων είναι η ισορροπία μεταξύ της διαίρεσης των κυττάρων και της απόπτωσης.

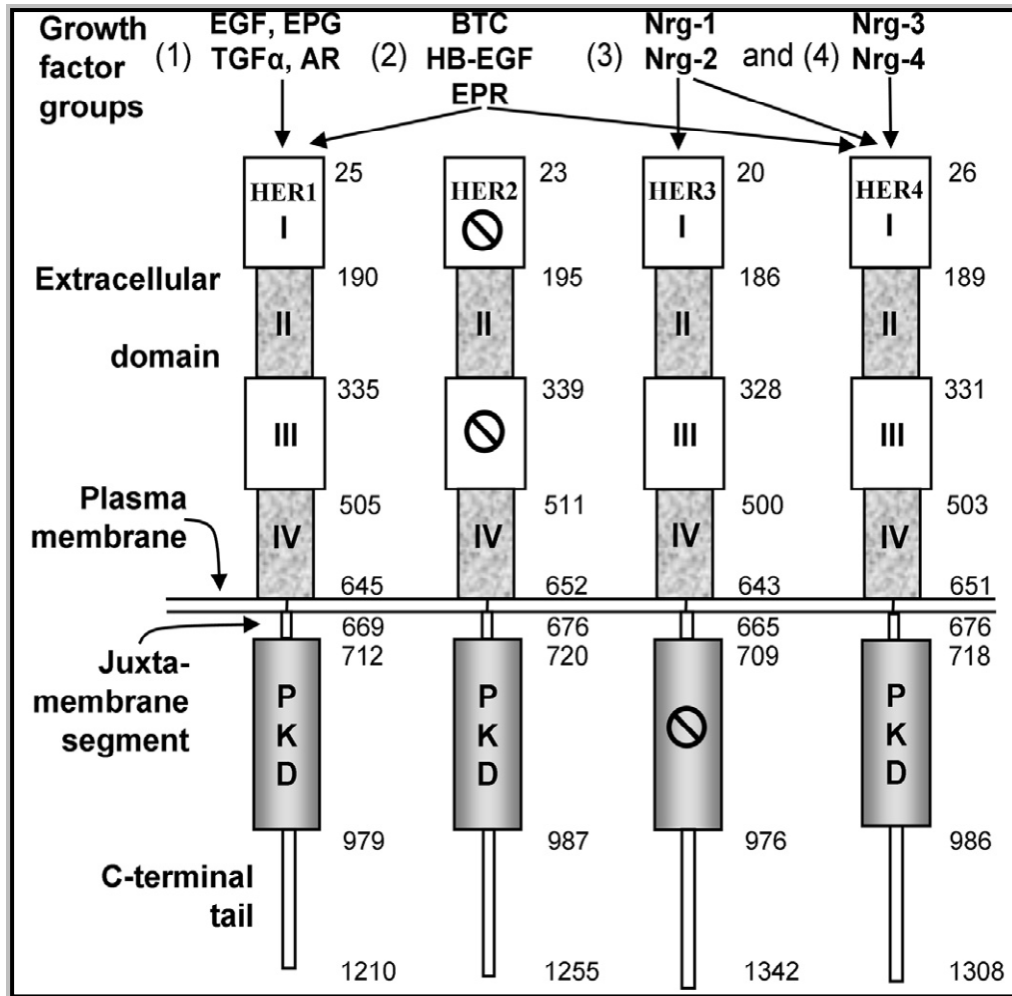
3)EGFR

Δομικά χαρακτηριστικά των EGFRs

Ο επιδερμικός αυξητικός παράγοντας (EGF) απομονώθηκε για πρώτη φορά το 1962 από τους Stanley και Cohen, στο πρωτεϊνικό εκχύλισμα που προέρχονταν από τον υπογνάθιο αδένια ποντικών (160) . Οι υποδοχείς στους οποίους προσδένεται ο επιδερμικός αυξητικός παράγοντας (EGF), στον άνθρωπο, αποτελούνται από τέσσερα μέλη, τα οποία ανήκουν στην κατηγορία ErbB πρωτεϊνών (ErbB1-4). Οι υποδοχείς αυτοί εκφράζονται στα κύτταρα του μεσεγχύματος, σε επιθηλιακά και σε νευρικά κύτταρα. Το γονίδιο που κωδικοποιεί τους υποδοχείς του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα είναι τοποθετημένο στο χρωμόσωμα 7p12-13 και οι υποδοχείς που παράγονται είναι υποδοχείς με δραστικότητα κινάσης της τυροσίνης με μοριακό βάρος 170KDa (161). Και τα τέσσερα είδη υποδοχέων, έχουν την ίδια βασική δομή και αποτελούνται από τέσσερα τμήματα: ένα γλυκοζυλιωμένο εξωκυτταρικό τμήμα όπου συνδέεται το πρόσδεμα, ένα απλό υδρόφοβο διαμεμβρανικό τμήμα, ένα διακυτταρικό τμήμα με παραμεμβρανικό κομμάτι που περιέχει ένα πεδίο πρωτεϊνικής κινάσης και ένα τμήμα με καρβοξυτελικό άκρο που έχει ρυθμιστικό ρόλο. Το εξωκυτταρικό τμήμα αποτελείται από τέσσερα πεδία (I-IV). Τα πεδία I και III παίζουν ρόλο για τη σύνδεση του μορίου, εκτός από εκείνα που αφορούν στο υποδοχέα HER2 (στην εικόνα επισημαίνεται με το σύμβολο του stop) και το πεδίο II είναι υπεύθυνο για το σχηματισμό του διμερούς. Το καρβοξυτελικό άκρο περιέχει κάποια κατάλοιπα τυροσίνης τα οποία υφίστανται φωσφορυλίωση. Το πεδίο του παραμεμβρανικού τμήματος που περιέχει πρωτεϊνική κινάση, όσον αφορά την πρωτεΐνη υποδοχέα HER3, περιέχει μικρότερο αριθμό καταλοίπων κινάσης, (στην εικόνα επισημαίνεται με το σύμβολο του stop)(Εικόνα 1)(162).

Όπως μπορούμε να δούμε στην εικόνα 1 στον υποδοχέα HER1 προσδένονται επτά μόρια [επιδερμικός αυξητικός παράγοντας (EGF), επιγενίνη (EPG), αυξητικός παράγοντας μετασχηματισμού α (TGF-α),

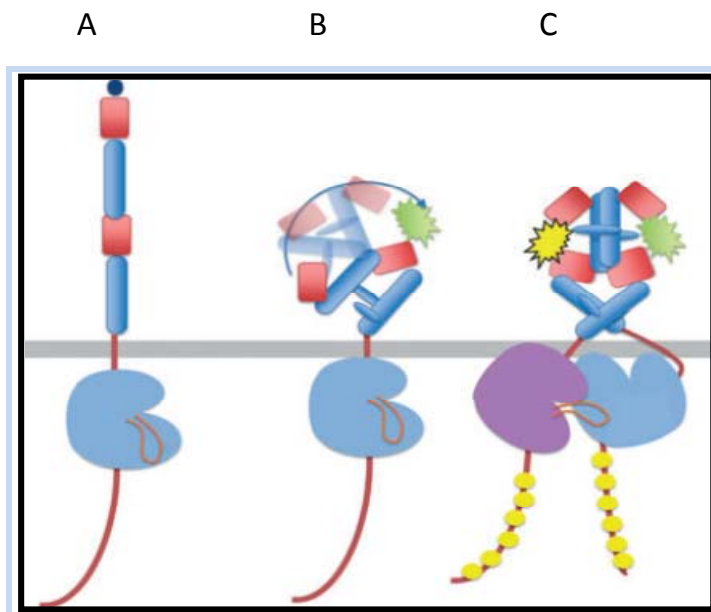
αμφιρεγκουλίνη (AR), βήτα κυτταρίνη (BTC), επιδερμικός αυξητικός παράγοντας συνδεδεμένος με ηπαρίνη (HB-EFG), επιρεγκουλίνη (EPR)]. Στον υποδοχέα HER2 δεν προσδέεται κανένα μόριο. Στον υποδοχέα HER3 προσδέονται δύο μόρια [νευρογουλίνη 1 (Nrg-1), νευρογουλίνη 2 (Nrg-2)] και στον υποδοχέα HER4 προσδέονται επτά μόρια [βήτα κυτταρίνη (BTC), επιδερμικός αυξητικός παράγοντας συνδεδεμένος με ηπαρίνη (HB-EFG), επιρεγκουλίνη (EPR), νευρογουλίνη 1 (Nrg-1), νευρογουλίνη 2 (Nrg-2), νευρογουλίνη 3 (Nrg-3), νευρογουλίνη 4 (Nrg-4)](162).



Εικόνα 1. Σχηματική αναπαράσταση των υποδοχέων του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR) στον άνθρωπο. Αναφέρονται οι τέσσερις ομάδες αυξητικών παραγόντων που προσδένονται στα διαφορετικά είδη πρωτεϊνών υποδοχέων (HER 1-4). PKD πεδίο πρωτεϊνικής κινάσης (protein kinase domain), EGF επιδερμικός αυξητικός παράγοντας (epidermal growth factor), EPG επιγενίνη (epigen), TGF α αυξητικός παράγοντας μετασχηματισμού α (transforming growth factor- α), AR αμφιρεγκουλίνη (amphiregulin), BTC βήτα κυτταρίνη (betacellulin), HB-EGF επιδερμικός αυξητικός παράγοντας συνδεδεμένος με ηπαρίνη (heparin-binding epidermal growth factor), EPR επιρεγκουλίνη (epiregulin), Nrg-1/2/3/4 νευρογουλίνη-1/2/3/4 (neuregulin).

EGFRs και τρόπος μεταγωγής του σήματός τους

Η πρόσδεση του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGF), καθώς και των ανάλογων μορίων που ανήκουν στην ίδια κατηγορία, στον αντίστοιχο υποδοχέα (EGFR) επιφέρει αλλαγή της στερεοδιάταξης του υποδοχέα, γεγονός που οδηγεί σε επακόλουθο όμο- ή έτερο-διμερισμό του. Αναλυτικότερα, το πεδίο II του εξωκυτταρικού τμήματος του υποδοχέα περιέχει έναν βραχίονα διμερισμού ο οποίος βρίσκεται σε αλληλεπίδραση με το πεδίο IV. Όταν ο υποδοχέας είναι ελεύθερος προσδέματος ο βραχίονας διμερισμού βρίσκεται αναδιπλωμένος εντός του πεδίου IV, γεγονός που σταθεροποιεί την στερεοδιάταξη του υποδοχέα, μέσω ενδομοριακών δυνάμεων που αναπτύσσονται μεταξύ τους, περιορίζοντας την κινητικότητα του. Με αυτό τον τρόπο αυτοαναστέλλεται τόσο η πρόσδεση του μορίου, όσο και ο διμερισμός του υποδοχέα. Η πρόσδεση του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGF) στον υποδοχέα, οδηγεί σε αλλαγή της στερεοδιάταξης του εξωκυτταρικού τμήματος του υποδοχέα, γεγονός που έχει ως αποτέλεσμα την απομάκρυνση των πεδίων II και IV, προκαλώντας κατ' αυτό τον τρόπο τον διμερισμό του υποδοχέα. (Εικόνα 2)(163). Στη συνέχεια το παραμεμβρανικό τμήμα του υποδοχέα που περιέχει το πεδίο της πρωτεϊνικής κινάσης, και βρίσκεται σε επαφή με το διαμεμβρανικό τμήμα του υποδοχέα, αυτοφωσφορυλιώνεται. Ακολουθεί φωσφορυλίωση των καταλοίπων της τυροσίνης που βρίσκονται στο καρβοξυτελικό άκρο του ρυθμιστικού τμήματος και αυτό έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση των κινασών που φωσφορυλιώνουν η μία την άλλη, αρχίζοντας έτσι ένα καταρράκτη αντιδράσεων(164).



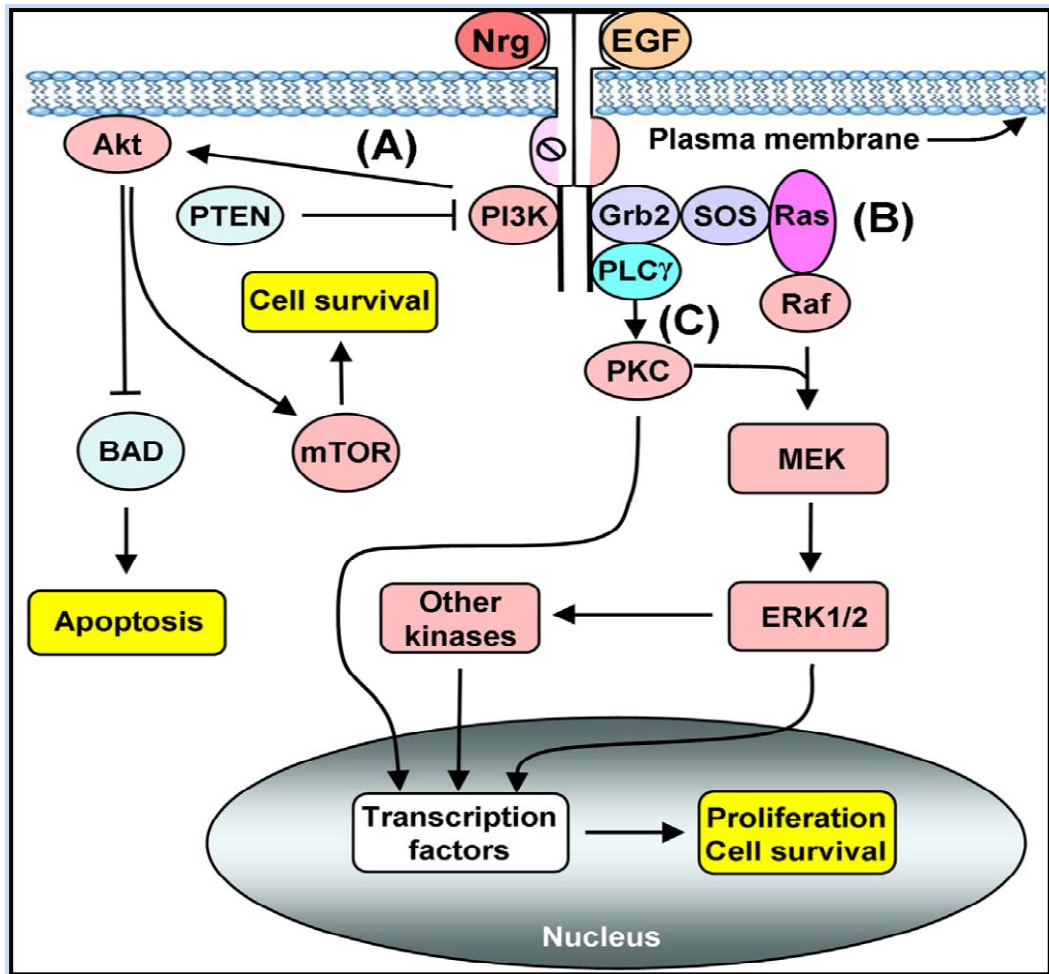
Εικόνα 2. Απεικόνιση του διμερισμού των υποδοχέων EGFR. (A) Δομή ενός ανενεργού υποδοχέα, (B) Δομή ενός ενεργοποιημένου υποδοχέα κατόπιν πρόσδεσης σε αυτόν του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGF) ή, ανάλογου μορίου που ανήκει στην κατηγορία των πρωτεϊνών ErbB, (C) Διμερισμένος υποδοχέας.

Τα βασικά μονοπάτια που ενεργοποιούνται από την πρόσδεση του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGF) στον υποδοχέα του, είναι τρία: i) phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K)/ protein kinase B (AKT)/ mammalian target of rapamycin (mTOR), ii) rat sarcoma (Ras) / rapidly accelerated fibrosarcoma (Raf)/ mitogen-activated protein kinase kinase (MEK)/ extracellular signal-regulated kinase (ERK)/ mitogen-activated protein kinase (MAPK) και iii) phospholipase C (PLCγ)/ protein kinase (PKC)/ mitogen-activated protein kinase kinase (MEK)/ extracellular signal-regulated kinase (ERK)/ mitogen-activated protein kinase (MAPK) (Εικόνα 3)(162).

Ο υποδοχέας HER3 παίζει σημαντικό ρόλο στην επιβίωση του κυττάρου. Η ρυθμιστική υπομονάδα (p85) της φωσφατιδύλινοσιτόλης -3-κινάσης (PI3K) προσδένεται ισχυρά σε έξι φωσφορυλιωμένες τυροσίνες που βρίσκονται στο καρβοξυτελικό άκρο της ρυθμιστικής περιοχής γεγονός που

ενεργοποιεί την δραστικότητα του ενζύμου PI3K. Το ένζυμο αυτό καταλύει την φωσφορυλίωση της 4,5-διφωσφορικής φωσφατιδίλινοσιτόλης (PIP2) σε 3,4,5-τριφωσφορική φωσφατιδίλινοσιτόλη η οποία ελκύει την AKT στην πλασματική μεμβράνη. Η AKT, η οποία είναι γνωστή και ως πρωτεΐνη κινάση Β (PKB), είναι μια πρωτεΐνη κινάση συνδεδεμένη με σερίνη/θρεονίνη που προσδένεται με υψηλή χημική συγγένεια στην τριφωσφορική φωσφατιδίλινοσιτόλη (εικόνα 3A). Το PTEN το οποίο αποτελεί προϊόν ενός ογκοκατασταλτικού γονιδίου καταλύει την υδρόλυση της 3,4,5-τριφωσφορική φωσφατιδίλινοσιτόλης σχηματίζοντας φώσφορο και 4,5-διφωσφορική φωσφατιδίλινοσιτόλη(163).

Η ενεργοποίηση του μονοπατιού ERK1/2 MAP από τον επιδερμικό αυξητικό παράγοντα (EGF) και των μορίων που ανήκουν στην κατηγορία των πρωτεϊνών ErbB, είναι αρκετά ενδιαφέρουσα. Η πρωτεΐνη προσαρμογέας Grb2, η οποία βρίσκεται πριν τη Ras, έχει την ικανότητα να προσδένεται σε κατάλοιπα τυροσίνης που βρίσκονται στην ρυθμιστική περιοχή του καρβοξυτελικού άκρου και των τεσσάρων ειδών υποδοχέων (HER1,2,3,4). Η πρόσδεση της Grb2 σε συγκεκριμένες αμινοξικές αλληλουχίες που περιέχονται φωσφορυλιωμένα κατάλοιπα τυροσινών, στην περιοχή του καρβοξυτελικού άκρου του ρυθμιστικού τμήματος του υποδοχέα, οδηγεί σε ενεργοποίηση του μονοπατιού σηματοδότησης Ras/Raf/MEK/ERK1,2 (εικόνα 3B).



Εικόνα 3. Σχηματοποιημένη επισκόπηση των μονοπατιών μεταγωγής σήματος που δημιουργούνται από την πρόσδεση του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGF) στον αντίστοιχο υποδοχέα. Αναφέρονται τα τρία κύρια μονοπάτια: (A) PI3K, (B) Ras/RafMEK/ERK1/2, (C) PLCγ.

Οι υποδοχείς HER1, HER2 και HER4 διαθέτουν φωσφορυλιωμένες τυροσίνες στο καρβοξυτελικό άκρο της ρυθμιστικής περιοχής του υποδοχέα, οι οποίες και αποτελούν θέσεις πρόσδεσης για την φωσφολιπάση γ. Η φωσφολιπάση αποτελείται από έξι ισομορφές (β,γ,δ,ε,ζ,η). Προκειμένω να ενεργοποιηθεί η φωσφολιπάση γ1 χρειάζεται να φωσφορυλιωθεί η τυροσίνη στη θέση 783. Η φωσφορυλίωση επιτυγχάνεται από τους υποδοχείς που ανήκουν στην κατηγορία των ErbB πρωτεϊνών, όπως είναι ο επιδερμικός αυξητικός παράγοντας (EGF) ή άλλοι υποδοχείς με δραστικότητα κινάσης της

τυροσίνης. Η φωσφορυλίωση της φωσφολιπάσης $\gamma 1$ στη τυροσίνη 783 προκαλεί αλλαγή στη στερεοδιάταξη του ενζύμου και οδηγεί σε ενεργοποίηση της ενζυμικής του δραστηριότητας. Μετά την ενεργοποίησή της, η φωσφολιπάση γ καταλύει την αντίδραση υδρόλυσης της 4,5-διφωσφορικής φωσφατιδύλινοσιτόλης, μετατρέποντάς την σε διακυλογλυκερόλη (DAG) και 1,4,5-τριφωσφορική ινοσιτόλη (IP3). Η τριφωσφορική ινοσιτόλη διαχέεται στο κυτταροδιάλυμα και προσδένεται σε διαύλους ιόντων ασβεστίου της μεμβράνης του ενδοπλασματικού δικτύου, προκαλώντας τη διάνοιξή τους. Η μεγάλη ηλεκτροχημική βαθμίδωση του Ca^{++} προκαλεί εκροή Ca^{++} από το ενδοπλασματικό δίκτυο στο κυτταρόπλασμα. Η διακυλογλυκερόλη (DAG) παραμένει στην κυτταρική μεμβράνη και από κοινού με ιόντα ασβεστίου, συμβάλλει στην ενεργοποίηση του ενζύμου πρωτεϊνική κινάση σερίνης/θρεονίνης (PKC), το οποίο μετατοπίζεται από το κυτταρόπλασμα προς την εσωτερική πλευρά της κυτταρικής μεμβράνης. Η πρωτεϊνική κινάση σερίνης/θρεονίνης αποτελείται από οχτώ ομόλογες ισομορφές (α , $\beta 1$, $\beta 2$, γ , δ , ϵ , θ , η) οι οποίες είναι προϊόντα επτά γονιδίων. Αυτές οι ισομορφές εκφράζονται σε όλους τους ιστούς κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης, αλλά και μετά. (εικόνα 3C)(162).

Το ένζυμο πρωτεϊνική κινάση (PKC) καταλύει πολλές αντιδράσεις και μεταξύ άλλων καταλύει και την αντίδραση φωσφορυλίωσης πολλών πρωτεϊνών, παίζοντας κατ' αυτό τον τρόπο καθοριστικό ρόλο σε πολλές κυτταρικές λειτουργίες. Μερικές από αυτές είναι: αγγειογένεση, κυτταρικό πολλαπλασιασμό, κυτταρικό θάνατο (απόπτωση), αυξημένη γονιδιακή έκφραση, κυτταρική μετακίνηση και κυτταρική πρόσφυση. Το ένζυμο πρωτεϊνική κινάση (PKC) επισέρχεται και στο μονοπάτι σηματοδότησης Raf/MEK/ERK, οδηγώντας με αυτό τον τρόπο σε κυτταρικό πολλαπλασιασμό (εικόνα 3C)(164,163,162).

Τα μονοπάτια σηματοδότησης που ενεργοποιούνται από την πρόσδεση του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα, και των ανάλογων μορίων

που ανήκουν στην ίδια κατηγορία, είναι υψίστης σημασίας όσον αφορά τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, την φυσιολογική ανάπτυξη των ματιών, του μαστικού αδένου, των πνευμόνων και του εντέρου. Επιπλέον, έχει δειχθεί ότι τα συγκεκριμένα μονοπάτια παίζουν σημαντικό ρόλο στην καρκινογένεση και στην ενεργοποίηση ή, απενεργοποίηση των αποπτωτικών μηχανισμών(164).

EGFR και καρκίνος του παγκρέατος

Ο επιδερμικός αυξητικός παράγοντας (EGF,) καθώς και τα μονοπάτια μεταγωγής σήματος που ενεργοποιεί η πρόσδεσή του στον αντίστοιχο υποδοχέα (EGFR), συνδέονται άμεσα με πολλά είδη καρκίνου, συμπεριλαμβανομένου και του καρκίνου του παγκρέατος. Επίσης έχει δειχτεί ότι υπερέκφραση του συγκεκριμένου αυξητικού παράγοντα συνδέεται με τον καρκίνο των πνευμόνων, του εντέρου, του μαστού των ωοθηκών, της ουροδόχου κύστης, των νεφρών και του γλοιώματος(163).

Το πορογενές αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος (pancreatic ductal adenocarcinoma) αποτελεί το 90% των περιστατικών καρκίνου που έχουν να κάνουν με καρκίνο του παγκρέατος. Ο καρκίνος του παγκρέατος είναι το τέταρτο είδος καρκίνου που εμφανίζεται με την μεγαλύτερη συχνότητα και είναι το δεύτερο είδος καρκίνου που οδηγεί, με τη μεγαλύτερη συχνότητα, σε θάνατο. Στις ΗΠΑ εμφανίζονται 44.000 νέα περιστατικά ετησίως, κατά προσέγγιση, τα οποία πάσχουν από πορογενές αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος, ενώ υπολογίζεται ότι 36.000 άτομα που εμφανίζουν τον συγκεκριμένο τύπο καρκίνου, πεθαίνουν ετησίως. Παρότι η συνδυαστική χημειοθεραπεία δεν είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική, γίνονται προσπάθειες προκειμένου να σχεδιαστούν αποτελεσματικότερες θεραπευτικές προσεγγίσεις. Τα τελευταία χρόνια το ενδιαφέρον ως προς τη θεραπευτική προσέγγιση έχει επικεντρωθεί στη χρήση των μονοκλωνικών αντισωμάτων(165).

Έχει δειχτεί ότι η υπερέκφραση του EGFR συνδέεται με προχωρημένο στάδιο της ασθένειας, χαμηλή βιωσιμότητα και μετάσταση του καρκίνου του παγκρέατος. Παρά το γεγονός ότι το ογκογονίδιο KRAS μεταλλάσσεται και ενεργοποιείται σε ποσοστό μεγαλύτερο του 90% των περιπτώσεων που πάσχουν από καρκίνο του παγκρέατος, έχει επίσης δειχτεί, ότι η έκφραση του EGFR είναι απαραίτητη για την ενεργοποίηση του μεταλλαγμένου ογκογονιδίου KRAS. Το γονίδιο TP53 κωδικοποιεί ένα μεταγραφικό παράγοντα ο οποίος έχει βρεθεί μεταλλαγμένος σε ποσοστό 50-75% σε ασθενείς που πάσχουν από πορογενές αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος. Έχει δειχτεί, σε πειραματικά μοντέλα ποντικών που πάσχουν από καρκίνο του παγκρέατος, ότι απώλεια του TP53 δεν οδηγεί πλέον σε καρκίνο του παγκρέατος μέσω της ενεργοποίησης των μονοπατιών σηματοδότησης που προκαλεί η πρόσδεση του EGF στον αντίστοιχο υποδοχέα (EGFR). Ο ρόλος της φωσφατιδιλινοσιτόλης -3-κινάσης (PI3K) και του μεταγωγέα σήματος-ενεργοποιητή του μεταγραφικού παράγοντα 3 (STAT3) φαίνεται να είναι επίσης καθοριστικός, καθώς έχει δειχτεί ότι η αναστολή των μονοπατιών μεταγωγής σήματος που εμπλέκουν τους δύο παραπάνω παράγοντες εμποδίζει τον πολλαπλασιασμό του μεταλλαγμένου γονιδίου TP53 που οδηγεί σε καρκίνο του παγκρέατος. Επίσης έχει δειχτεί ότι η ενεργοποίηση της πρωτεΐνης που συνδέεται με τον παράγοντα Rat sarcoma (Rap1) είναι απαραίτητη για την επαγωγή μεταστάσεων σε παγκρεατικούς καρκίνους που σχετίζονται με την υπερέκφραση του EGFR(165).

Γενετική και καρκίνος του παγκρέατος

Το πορογενές αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος έχει συνδεθεί με μεταλλάξεις που συμβαίνουν σε πολλά ογκοκατασταλτικά γονίδια, αλλά και ογκογονίδια. Μία από τις πρώτες μεταλλάξεις που παρατηρήθηκε ότι λαμβάνει χώρα στο συγκεκριμένο τύπο καρκίνου, ήταν αυτή στο πρωτο-ογκογονίδιο KRAS. Η πρωτεΐνη για την οποία κωδικοποιεί το συγκεκριμένο

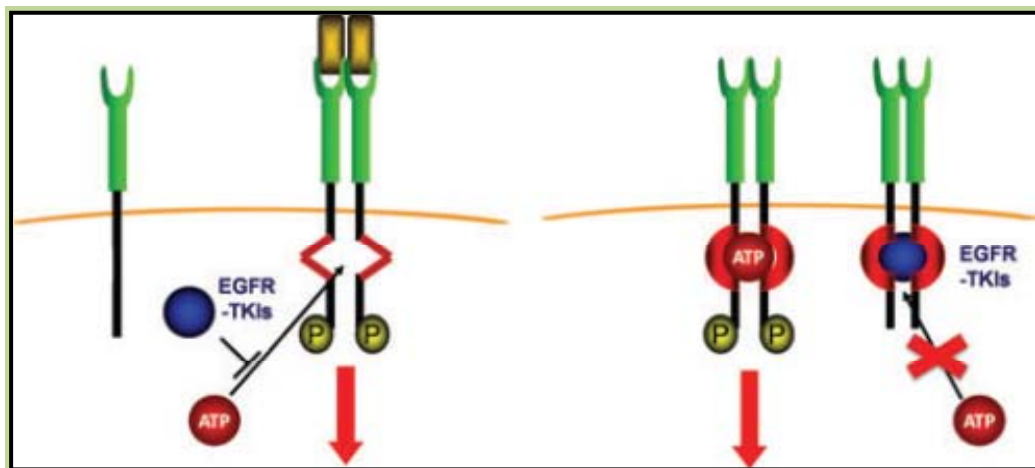
γονίδιο βρίσκεται στην εσωτερική πλευρά της κυτταρικής μεμβράνης. Η πρόσδεση του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGF) ή, των μορίων που ανήκουν στην κατηγορία των ErbB πρωτεϊνών, στον αντίστοιχο υποδοχέα (EGFR) επάγει τον διμερισμό του υποδοχέα και την αλλαγή της στερεοδιάταξής του, γεγονός που οδηγεί στην ενεργοποίηση του πεδίου κινάσης της τυροσίνης που βρίσκεται στο παραμεμβρανικό τμήμα του EGFR υποδοχέα. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αυτοφωσφορυλίωση του υποδοχέα και την επερχόμενη ενεργοποίηση της πρωτεΐνης KRAS που είναι εξαρτώμενη από GTPάσες. (εικόνα 4)(166).

Φυσιολογικός υποδοχέας EGFR

Απαιτείται η πρόσδεση του μορίου

Μεταλλαγμένος υποδοχέας EGFR

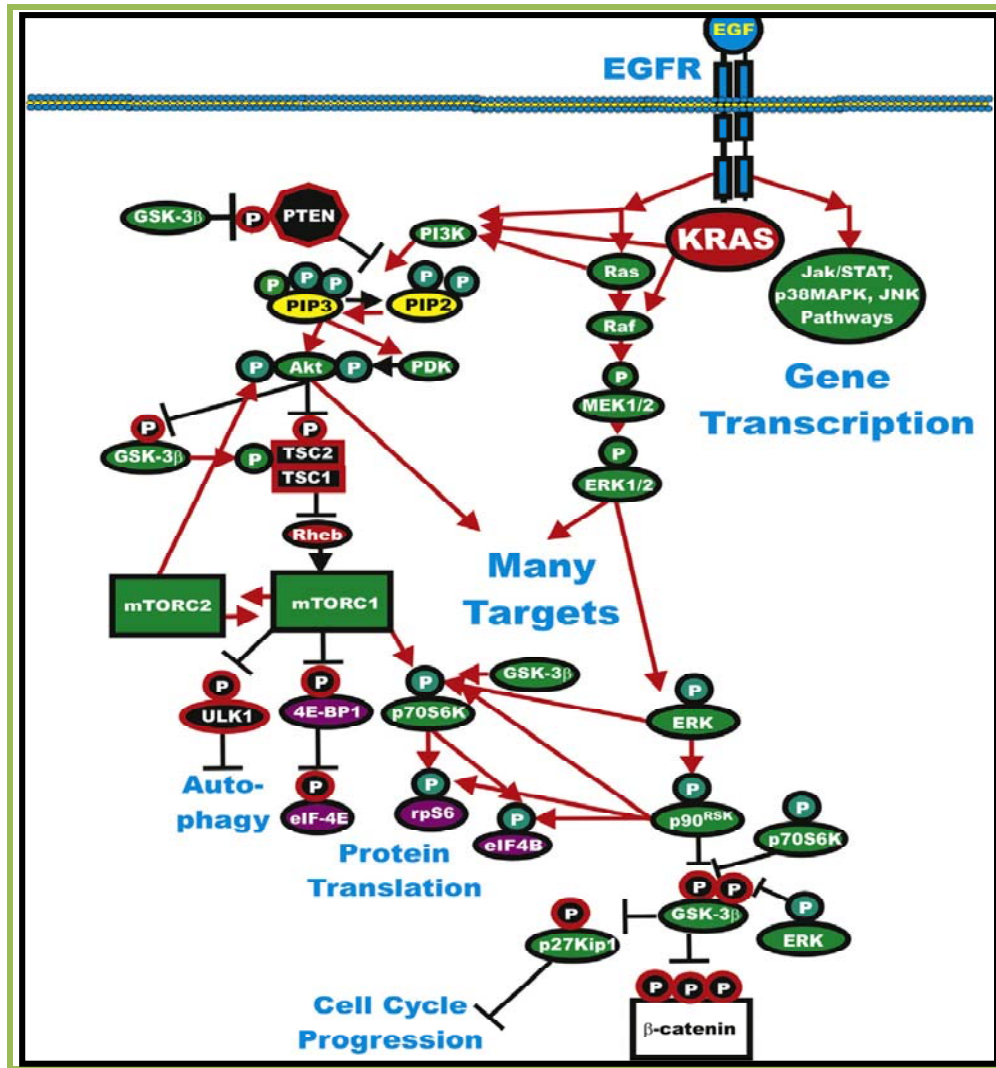
Ενεργοποίηση του ανεξαρτήτου πρόσδεσης
για την εναργγοποίησή του



Εικόνα 4. Απεικόνιση του EGFR υποδοχέα σε φυσιολογική κατάσταση και κατόπιν μετάλλαξης στο πρωτο-ογκογονίδιο KRAS. Στον φυσιολογικό υποδοχέα είναι απαραίτητη η πρόσδεση του κατάλληλου μορίου προκειμένου να ενεργοποιηθεί. Στον μεταλλαγμένο υποδοχέα η ενεργοποίησή του συμβαίνει ανεξαρτήτου της πρόσδεσης ή όχι του κατάλληλου μορίου.

Η ενεργοποίηση του συγκεκριμένου παράγοντα έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση των κινασών που φωσφορυλιώνουν η μία την άλλη, αρχίζοντας έτσι ένα καταρράκτη αντιδράσεων. Οι περισσότερες μεταλλάξεις που συμβαίνουν στο ογκογονίδιο KRAS, έχουν παρατηρηθεί στα κωδικόνια 12 και 13. Η ενεργοποίηση των μεταλλάξεων του KRAS οδηγεί σε ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης που έχει μιτογόνο δράση, ενεργοποιώντας κατ'αυτό τον τρόπο τα μονοπάτια σηματοδότησης για τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, ανεξαρτήτως από την πρόσδεση του αυξητικού παράγοντα στον υποδοχέα του (EGFR). Επομένως η μετάλλαξη που συμβαίνει στο πρωτο-ογκογονίδιο KRAS έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του υποδοχέα και κατά συνέπεια των μονοπατιών σηματοδότησης που οδηγούν σε κυτταρικό πολλαπλασιασμό, μετάσταση και αναστολή της απόπτωσης, ανεξαρτήτως από την πρόσδεση του αυξητικού παράγοντα στον υποδοχέα (EGFR). (εικόνα 4, 5)(165). Μία συνέπεια που απορρέει από την μετάλλαξη που παρατηρείται στο πρωτο-ογκογονίδιο KRAS είναι η παρεμπόδιση της κυτταρικής γήρανσης μέσω της επαγωγής του μεταγραφικού παράγοντα TWIST, ο οποίος εμποδίζει την ενεργοποίηση του αναστολέα του κυτταρικού κύκλου p16^{INK4}(165).

Το γονίδιο που ευθύνεται για τον καρκίνο του μαστού (BRCA2) κωδικοποιεί μία πρωτεΐνη απαραίτητη για την επιδιόρθωση θραυσμάτων που ενδέχεται να υπάρχουν σε τμήματα δίκλωνου DNA. Μετάλλαξη στο γονίδιο BRCA2 βρέθηκε αρχικά ότι ευθύνεται για τον καρκίνο του μαστού, ενώ σε δεύτερη φάση βρέθηκε ότι μετάλλαξη στο συγκεκριμένο γονίδιο σχετίζεται και με πορογενές αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος(165).



Εικόνα 5. Σχηματοποιημένη επισκόπηση των μονοπατιών σηματοδότησης που ενεργοποιούνται από την πρόσδεση του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGF) στον αντίστοιχο υποδοχέα (EGFR), καθώς και του τρόπου με τον οποίο μπορεί να δράσει το μεταλλαγμένο γονίδιο KRAS στον καρκίνο του παγκρέατος, ενεργοποιώντας διαφορετικά μονοπάτια σηματοδότησης.

Επιπλέον ορισμένα γονίδια έχει δείχτει ότι σχετίζονται με τον καρκίνο του παγκρέατος. Αυτά είναι: ο αναστολέας της κυκλινο-εξαρτώμενης κινάσης 2A (cyclin-dependent kinase inhibitor 2A, CDKN2), το κατιονικό θρυψινογόνο (cationic trypsinogen), επιδιορθωτικά ένζυμα του DNA, το γονίδιο BRCA2 και ο παράγοντας PALB ο οποίος προσδέεται στο γονίδιο BRCA2 και το σταθεροποιεί στον πυρήνα. Κάποιοι ερευνητές παρατήρησαν μια «γενετική προοδευτικότητα» (genetic progression), όσον αφορά τις μεταλλάξεις που

σχετίζονται με το πορόδες αδenoκαρκίνωμα του παγκρέατος. Αρχικά παρατηρήθηκε μία μετάλλαξη στο ένα από τα δύο αλληλόμορφα του γονιδίου BRCA2, ακολούθησε μετάλλαξη στο γονίδιο KRAS, κατόπιν μετάλλαξη στο γονίδιο TP53 και τελικά μετάλλαξη και στο δεύτερο αλληλόμορφο του γονιδίου BRCA2(165).

Το 5-10% των ατόμων που εμφανίζουν καρκίνο του παγκρέατος, είναι άτομα που είχαν κάποιο συγγενή που είχε νοσήσει στο παρελθόν από τη συγκεκριμένη ασθένεια. Αρκετά γονίδια, μεταξύ των οποίων, το BRCA2, το γονίδιο που κωδικοποιεί για την ειδική πρωτεϊνική κινάση 11 σερίνης/θρεονίνης (STK11), το γονίδιο για την p16/CDKN2, το γονίδιο για την PALB2, καθώς και τα γονίδια που είναι υπεύθυνα για τις ομάδες αίματος, έχει δειχτεί ότι σχετίζονται με την ανάπτυξη καρκίνου του παγκρέατος. Μετάλλαξη στο γονίδιο BRCA2, έχει δειχτεί ότι αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου στο πάγκρεας κατά τρισίμιση φορές. Ο παράγοντας PALB2 δεσμεύει το γονίδιο BRCA2 και το σταθεροποιεί στον πυρήνα. Μετάλλαξη στο γονίδιο που κωδικοποιεί για τον αναστολέα p16 του κυτταρικού κύκλου της κυκλινο-εξαρτώμενης κινάσης 2A(p16/CDN2A) έχει παρατηρηθεί ότι σχετίζεται με την εμφάνιση μελανώματος. Οι ασθενείς που πάσχουν από πολλαπλό μελάνωμα, έχει δειχτεί ότι έχουν αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν καρκίνο στο πάγκρεας. Άτομα που έχουν μετάλλαξη στο γονίδιο που κωδικοποιεί τον αναστολέα της κυκλινο-εξαρτώμενης κινάσης 2A, έχει δειχτεί ότι έχουν αυξημένο κίνδυνο να παρουσιάσουν καρκίνο του παγκρέατος. Οι ασθενείς που καπνίζουν έχουν κόμα υψηλότερο κίνδυνο να παρουσιάσουν καρκίνο του παγκρέατος(165).

4) Η πρωτεΐνη *survivin*

Η *survivin* αποτελεί ξεχωριστό αντικείμενο μελέτης όσον αφορά την εκφρασή της στα νεοπλασματικά όχι όμως και στα φυσιολογικά κύτταρα των ενηλίκων(165).Αποτελεί μια πρωτεΐνη που αναστέλλει την απόπτωση και έχει

μελετηθεί πρόσφατα, εκφράζεται σε μεγάλη κλίμακα εμβρυικών και νεογνικών ιστών αλλά είναι μη ανιχνεύσιμη στους καλά διαφοροποιημένους ιστούς των ενηλίκων. Εκφράζεται σε αρκετά καρκινώματα και παίζει σημαντικό ρόλο στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και στην αγγειογένεση(166,167,168).Ο ρόλος της survivin ως προγνωστικός παράγοντας έχει μελετηθεί σε αρκετά νεοπλάσματα() για παράδειγμα πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι ο θάνατος μετά από υποτροπές καρκινώματος του παχέος εντέρου μπορεί να προβλεφθεί από τη μελέτη της έκφρασης της survivin είτε ανοσοιστοχημικά ή μέσω PCR(169). Ανοσοιστοχημικά η έκφραση της survivin είναι κυτταροπλασματική(κοκκώδης), τα μη νεοπλασματικά κύτταρα και το επιθήλιο των παγκρεατικών αδενίων είναι αρνητικά. Ωστόσο δεν υπάρχει καμία σχέση μεταξύ της έκφρασης της survivin και των κλινικών ή παθολογοανατομικών χαρακτηριστικών. Μελετήθηκε η σχέση της έκφρασης της Survivin με το κυτταρικό δείκτη πολλαπλασιασμού με αποτέλεσμα να βρεθεί έντονη σχέση μεταξύ των υψηλών δεικτών έκφρασης της Survivin και του δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού.

Σύμφωνα με τους Set all.(167) η έκφραση της survivin στην φάση G2/M του κυτταρικού κύκλου μπορεί να υπερβεί το σημείο ελέγχου της απόπτωσης και να προάγει τον πολλαπλασιασμό των κακοήθων κυττάρων διαμέσου της μιτώσεως. Κατά τον Suzuki et all(170) η υπερέκφραση της survivin προάγει την εισαγωγή της S φάσης στον κυτταρικό κύκλο και δημιουργεί αντίσταση στην φάση G1(arrest).

Η Survivin εκφράζεται στο μεγαλύτερο ποσοστό των καρκινωμάτων του παγκρέατος και η έκταση της έκφρασης σχετίζεται με τον πολλαπλασιασμό και την απόπτωση των νεοπλασματικών κυττάρων

Τα αποτελέσματα αυτά διεγείρουν τις θεραπευτικές και διαγνωστικές πιθανότητες. Πρώτον αναστολή της έκφρασης της Survivin φαίνεται ότι

improve την χημειοθεραπεία(171) αλλά και ακτινοθεραπεία με βάση το γεγονός ότι η Survivin επιδρά ως αναστολέας της ακτινοθεραπείας(169).

Δεύτερον, η διάγνωση του καρκίνου του παγκρέατος μπορεί να επιτευχθεί αιματολογικώς ανίχνευση αντι-Survivin αντισωμάτων όπως στον καρκίνο του παχέος εντέρου ή του πνεύμονα(172) ή ανάλυση κυταρολογική για την ανίχνευση της Survivin όπως στην εξέταση ούρων για το ουροθηλιακό καρκίνωμα(173).Υπάρχουν ενδείξεις ότι στον παγκρεατικό καρκίνο υπάρχει σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στην έκφραση της Survivin και του p53(174).Θεωρείται ότι το p53 έχει λόγο αρνητικό στην ρύθμιση του γονιδίου της Survivin, διαμέσου ενός μηχανισμού που αναστέλλεται από το p53.Η έκφραση του bcl-2 στον παγκρεατικό καρκίνο παρουσιάζει μεγάλες διακυμάνσεις όπως φαίνεται στη βιβλιογραφία με έκφραση κυμαινόμενη από 0-55%(175,176).

Τέλος η έκταση της έκφρασης της Survivin μπορεί να βοηθήσει στο να μπορεί να προβλέψει την απάντηση στη χημειοθεραπεία και ανάλογα με τα σχετικά ευρήματα σε καρκίνο του οισοφάγου(177).

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Υλικό της μελέτης αποτελείται από 224 αδενοκαρκινώματα του πακρεάτος (από 01/2001 έως και 12/2009), τα οποία μελετήθηκαν στο παθολογοανατομικό εργαστήριο του Αρεταιείου Νοσοκομείου (Διευθύντρια κ. Αγάθη Κόνδη-Παφίτη). Από αυτά επελέγησαν τελικά 115 περιστατικά τα οποία έχουν πλήρη στοιχεία που χρησιμοποιήθηκαν από τους φακέλους των ασθενών είναι: κλινικά χαρακτηριστικά (ηλικία, φύλο, στάδιο του όγκου, θεραπεία) και ανευρέθησαν στο Αρχείο της Β Χειρουργικής κλινικής (Διευθυντής Καθηγητής κ. Βασιλείου). Τα παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά (μέγεθος όγκου, βαθμός διαφοροποίησης, επέκταση της νόσου, διήθηση λεμφαδένων και γειτονικών οργάνων) ανευρέθησαν στο Αρχείο του Παθολογοανατομικού Εργαστηρίου. Η σταδιοποίηση των όγκων βασίστηκε στο σύστημα TNM (AJCC, 2012). Συμπληρωματικές τομές περιφερικά του όγκου με υπερπλαστικές και προδιηθητικές αλλοιώσεις επελέγησαν σε 30 περιστατικά για την μελέτη της έκφρασης των ογκογονιδίων p53, Bcl-2, EGFR και Survivin. Όλα τα δείγματα μονιμοποιήθηκαν σε διάλυμα ουδέτερης φορμόλης. Μετά τη μονιμοποίηση και τη διαδικασία ρουτίνας τα δείγματα εγκλείστηκαν σε κύβους παραφίνης και

1. Ακολούθησε αποπαραφίνωση και ενυδάτωση διά ύδατος βρύσης.
2. Χρώση με αιματοξυλίνη-ηωσίνη επί 15 λεπτά.
3. Απόπλυση με νερό βρύσης.
4. Εμβάπτιση σε οξινισμένο αλκοόλ (3 έως 10 εμβαπτίσεις). Στη συνέχεια απόπλυση με νερό βρύσης και εμβάπτιση σε αμμωνιακό ύδωρ (3 έως 5 εμβαπτίσεις).
5. Έκπλυση των τομών σε νερό βρύσης για δέκα έως είκοσι λεπτά.
6. Ακολούθησε χρώση ηωσίνης διά εμβαπτίσεων των τομών για δέκα λεπτά κατά μέσο όρο.
7. Μετά, αφυδάτωση σε ανιούσα σειρά οινόπνευμάτων (2 εμβαπτίσεις διάρκειας περίπου 2 λεπτών).

8. Μετά, εμβάπτιση σε απόλυτο αλκοόλ (2 εμβαπτίσεις επί 3 λεπτά καθέ φορά).
9. Στη συνέχεια εμβάπτιση σε ξυλόλη (2 εμβαπτίσεις επί 2 λεπτά η καθεμία).
10. Επικάλυψη πλακιδίων και μικροσκόπηση σε φωτομικροσκόπιο Zeiss.

Εφαρμόστηκε ανοσοιστοχημική μέθοδος υπεροξειδάσης-αβιδίνης-βιοτίνης για την οποία χρησιμοποιήθηκε σύμπλεγμα strept AB complex Duet(Dako) σε αυτόματο μηχάνημα VENTANA.

Για την ανοσοιστοχημική μελέτη:

- της Survivin, χρησιμοποιήθηκε αντίσωμα A-Diagnostics International, San-Antonio TX.
- της bcl-2, χρησιμοποιήθηκε αντίσωμα DAKO M 08,87, κλώνος 124.
- της πρωτεΐνης p53, χρησιμοποιήθηκε αντίσωμα DAKO M 7001, DO 7.
- για το EGFR, χρησιμοποιήθηκε αντίσωμα (ZIMED, LAB ink San Francisco, CA).

Χρησιμοποιήθηκαν οι οδηγίες των κατασκευαστών και σε όλες τις περιπτώσεις αρνητικοί και θετικοί μάρτυρες.

Η αξιολόγηση των ευρημάτων έγινε με ημιποσοτική μέθοδο ως έξης:

Αρνητική αντίδραση εφόσον αναγνωρίστηκαν <10% θετικοί πυρήνες.

Θετική αντίδραση (+) εφόσον αναγνωρίστηκαν θετικοί πυρήνες σε ποσοστό >10%.

Θετική πυρηνική χρώση έδωσε η πρωτεΐνη p53, κυτταροπλασματική η πρωτεΐνη bcl-2 και η survivin, κυτταρική μεμβράνη και κυτταρόπλασμα το EGFR.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Μελετήθηκαν 115 περιστατικά αδενοκαρκινώματος παγκρέατος, πίνακας 1.

A/A	Φύλο	Ηλικία	Εντόπιση	Μέγεθος
1	A	50	Κεφαλή	1,5X1,2εκ
2	Θ	67	Κεφαλή	2,5X2,6εκ
3	A	76	Κεφαλή	2X1,5X1,3εκ
4	A	38	Κεφαλή	5εκ
5	A	70	Κεφαλή	1,2εκ
6	Θ	71	Κεφαλή	3X2X1,5εκ
7	Θ	63	Κεφαλή	2,5X2,5X2εκ
8	Θ	42	Κεφαλή	4εκ
9	Θ	63	Κεφαλή	2εκ
10	Θ	60	Κεφαλή	1,5X2,5εκ
11	Θ	55	Κεφαλή	4X2,8X1,8εκ
12	A	66	Κεφαλή-σώμα	8X5,5X3,5εκ
13	A	61	Κεφαλή	5X3X3εκ
14	A	64	Κεφαλή	3,6X2,6X2,3εκ
15	A	76	Κεφαλή	6X4,5X2,5εκ
16	A	76	Κεφαλή	1,5X0,8εκ
17	Θ	63	Κεφαλή	5,5X4X3εκ
18	A	66	Κεφαλή-σώμα	2εκ
19	Θ	53	Κεφαλή	3X2,8X2εκ
20	Θ	67	Κεφαλή	3εκ
21	A	67	Κεφαλή	4X4X3,5εκ
22	A	64	Κεφαλή	1,5εκ
23	A	49	Ουρά	4,5X3,5X3εκ
24	Θ	78	Κεφαλή	3,5 εκ

25	A	75	Κεφαλή-Αγκιστροειδής απόφυση	5,5Χ3Χ2,5εκ
26	A	50	Κεφαλή	3εκ
27	A	72	Κεφαλή	1,8Χ1,5Χ0,6εκ
28	Θ	47	Κεφαλή	1,8εκ
29	A	66	Κεφαλή	3,5Χ3Χ3,5εκ
30	A	68	Κεφαλή	2εκ
31	A	66	Κεφαλή-Αγκιστροειδής απόφυση	4,5Χ3Χ2,5εκ
32	A	75	Κεφαλή	1εκ
33	A	71	Αγκιστροειδής απόφυση	0,1εκ
34	A	83	Κεφαλή	2,8εκ
35	Θ	74	Κεφαλή	3Χ1,5Χ1 εκ
36	Θ	83	Κεφαλή	3εκ
37	Θ	76	Κεφαλή	3Χ2εκ
38	Θ	58	Κεφαλή	3,5εκ
39	A	71	Ουρά	4Χ2Χ2εκ
40	A	70	Κεφαλή	3,5εκ
41	A	65	Ουρά	6Χ2,5εκ
42	A	57	Κεφαλή	2,5εκ
43	A	68	Κεφαλή	5Χ3,5Χ3,5εκ
44	Θ	79	Κεφαλή	3,5Χ3Χ2,8εκ
45	A	60	Κεφαλή	3Χ2Χ1 εκ
46	A	62	κεφαλή	1,5εκ
47	A	56	Κεφαλή	1,5Χ1Χ0,8εκ
48	A	60	Κεφαλή	3Χ3Χ2,5εκ
49	A	51	Κεφαλή	4,5εκ

50	A	50	Κεφαλή	2,5X2X2εκ
51	Θ	71	Κεφαλή	3X3X2,5εκ
52	A	71	Κεφαλή	3,5X3εκ
53	A	79	Κεφαλή	3X2,8X2,5εκ
54	A	70	Σώμα	3,5εκ
55	Θ	72	Ουρά	4,5X4X2εκ
56	A	66	Κεφαλή	3,5εκ
57	A	64	Ουρά	4X3X2,5εκ
58	Θ	68	Κεφαλή-σώμα	6X7X2εκ
59	A	61	Σώμα	6X2,5X2,5εκ
60	Θ	45	Κεφαλή	2X1,5X1 εκ
61	A	74	Αγκιστροειδής απόφυση	1,8X1X0,7εκ
62	A	62	Κεφαλή	3εκ
63	A	73	Κεφαλή	4,5X3,5X3εκ
64	Θ	43	Σώμα	2,5εκ.
65	Θ	73	Κεφαλή	7,4X4,3X3,3εκ
66	A	44	Κεφαλή	4X3X3εκ
67	A	67	Κεφαλή	3X2,7X2,5εκ
68	Θ	59	Κεφαλή	4X2,5εκ
69	Θ	43	Κεφαλή	4,5εκ
70	A	54	Κεφαλή	2εκ
71	A	72	Κεφαλή	3,5X2X3εκ
72	Θ	51	Σώμα-ουρά	6εκ
73	A	35	Κεφαλή	4X2,8X1,4εκ
74	Θ	70	Ουρά	2,5εκ.
75	A	40	Κεφαλή	2X1,5εκ

76	Θ	67	Κεφαλή	2,5X2X2εκ
77	Θ	77	Σώμα	10εκ
78	Θ	55	Κεφαλή-σώμα	9X4X2,5εκ
79	Θ	65	Κεφαλή	4X3,5X2εκ
80	Θ	62	Κεφαλή	3,5X3X2εκ
81	A	68	Κεφαλή	4X3εκ
82	A	60	Κεφαλή	3εκ
83	Θ	55	Κεφαλή	3X3X2,5εκ
84	A	71	Κεφαλή	4X2X1,5εκ
85	A	43	Κεφαλή	4εκ
86	A	70	Κεφαλή	2εκ
87	Θ	76	Κεφαλή	2,5X2X2εκ
88	A	61	Κεφαλή	3X3,5X2,5εκ
89	A	84	Αγκιστροειδής απόφυση	4,3X1,5X1,2εκ
90	A	60	Κεφαλή	1,5εκ
91	Θ	73	Κεφαλή	3,5X3,5X2,5εκ
92	Θ	55	Ουρά	4,5X4X2εκ
93	A	75	Κεφαλή	3X3X2εκ
94	A	76	Κεφαλή έως ουρά	5X4X3εκ
95	A	69	Κεφαλή	5X3X4εκ
96	A	53	Κεφαλή	2X1X1 εκ
97	Θ	45	Κεφαλή	2,5X2X2εκ
98	A	79	Κεφαλή	2,3εκ
99	Θ	61	Κεφαλή	1,2εκ
100	Θ	76	Κεφαλή	3,3εκ
101	A	47	Αγκιστροειδής απόφυση	2,2X1 X0,7εκ

102	Θ	57	Κεφαλή	1,2εκ
103	A	54	Κεφαλή	3Χ2,5Χ2εκ
104	Θ	83	Κεφαλή	3,5Χ1,5Χ1,5εκ
105	Θ	44	Κεφαλή	0,8εκ
106	A	73	Κεφαλή	1εκ
107	A	50	Κεφαλή	2,5εκ
108	A	47	Κεφαλή	2Χ1,5Χ1,5εκ
109	A	75	Ουρά	3,5Χ3Χ2,5εκ
110	Θ	65	Ουρά	6,5Χ6Χ5,5εκ
111	A	60	Κεφαλή	3Χ1,5Χ1,5εκ
112	Θ	79	Κεφαλή	2,5εκ
113	Θ	87	Κεφαλή	4Χ2Χ1 εκ
114	A	78	Ουρά	8Χ4,5Χ2εκ
115	A	75	Κεφαλή-σώμα	8,5Χ3,5Χ3,5εκ

Πίνακας 1.

Ανοσοϊστοχημική μελέτη της έκφρασης των p53, Bcl-2, EGFR και Survivin σε καλά διαφοροποιημένο αδενοκαρκίνωμα παγκρέατος (Grade I)									
	ΑΡ. ΕΞΕΤΑΣΗΣ	Φύλο	ΗΛΙΚΙΑ	Grade	ΣΤΑΔΙΟ	p53	bcl-2	EGFR	survivin
1	87837/00	A	999	I	T1	+	+		
2	1447/02	Θ	57	I	T2		+		
3	1615/02	A	73	I	T2		+		
4	3491/02	A	66	I	T1	+	+	+	-
5	1598-9/03	Θ	49	I	T1				
6	2204-5/03	Θ	63	I	T3	-	-	+	-
7	2314-7/03	A	64	I	T1				
8	3802-3/03	A	50	I	T1	+	+		+
9	3388-9/04	A	60	I	T2	+	+	+	+
10	2113-5/05	A	53	I	T1	+	+	+	-
11	43/06	Θ	59	I	T1				
+12	61-3/07	A	71	I	T1	+	+	+	-
13	1339-42/07	A	78	I	T2	+	+	+	-
14	2881/07	A	79	I	T2				
15	3344/07	A	999	I	T2	+	-	+	-
16	1726-7/08	A	76	I	T3				
17	3105-6/08	A	54	I	T1	+	+	+	+
18	3897/08	Θ	76	I	T3				+
19	807-10/09	Θ	67	I	T1	+	+		
20	1011-3/09	A	50	I	T2			+	
21	1891-2/09	A	68	I	T2			+	+
22	2030/09	A	70	I	T1	+	+		+
23	2530-7/09	A	70	I	T1	+	+		
24	2000-02&2010-1/10	Θ	60	I	T1	+	+		
25	3166-8/10	A	66	I	T2		+		
26	3943-5/10	Θ	45	I					

Πίνακας 2.

†Ανοσοϊστοχημική μελέτη της έκφρασης των p53, Bcl-2, EGFR και Survivin σε μετρίως διαφοροποιημένο αδενοκαρκίνωμα παγκρέατος (Grade II)									
	ΑΡ. ΕΞΕΤΑΣΗΣ	Φύλο	ΗΛΙΚΙΑ	Grade	ΣΤΑΔΙΟ	p53	bcl-2	EGFR	survivin
1	86224-5/00	A	999	II	T2				
2	36/02	A	34	II	T2	+			
3	626/02	A	54	II	T3				+
4	1478/02	A	62	II	T3	+			+
5	334-7/03	Θ	63	II	T2	+			+
6	3884/03	A	72	II	T3			+	-
7	3918/03	A	47	II	T2	+	-	+	+
8	1653/04	Θ	47	II	T2	+	-	-	+
9	1733/04	Θ	74	II	T3	-	+	-	-
10	2309/04	Θ	45	II	T2				
11	2328-32/04	A	60	II	T3				
12	2622-3/04	Θ	68	II	T2	-	-	-	-
13	3453-5/04	Θ	42	II	T2	-	-	+	+
14	356/05	A	43	II	T2				
15	803/05	Θ	87	II	T3	+	+	+	+
16	1114 & 1116/05	Θ	61	II	T4	+	+	-	+
17	1206-9/05	A	69	II	T2	-	-	-	-
18	1210-1/05	Θ	63	II	T2	-	-	-	-
19	1685-6/05	A	70	II	T2	-	-	-	-
20	1728-9/05	Θ	55	II	T4	+	+	+	+
†21	2519-22/05	Θ	71	II	T3	-	+	-	+
22	3600-2/05	Θ	77	II	T2	+	+	-	-
23	3678-83/05	A	75	II	T2	+	-	+	-
24	72/06	A	67	II	T3	+	-	+	+
25	2515-6/06	A	67	II	T2	+			
26	2713-7/06	A	72	II	T2				
27	2960/06	A	71	II	T4	+	+	-	-
28	3205/06	A	65	II	T2				
29	740-1/07	A	66	II	T2	-	-	-	-
30	1637-40/07	Θ	53	II	T1	+	+	-	+
31	1842-4/07	Θ	999	II	T2	-	-	+	-
32	2344/07	A	68	II	T1				
33	3188/07	A	70	II	T2				
34	61-2/08	Θ	55	II	T2				
35	957-59/08	A	50	II	T1	+	+	-	+
36	1230/08	A	76	II	T1				
37	1370-2/08	Θ	70	II	T2		+		
38	1374-6/08	Θ	73	II	T3	+			
39	2370-1/08	A	61	II	T2		+		+
40	2457-9/08	Θ	65	II	T1	+			
41	2791/08	A	61	II	T1	+			+
42	2836-8/08	A	66	II	T2		+		+
43	3019/08	A	76	II	T3	+			
44	910-3/09	Θ	51	II	T1	+			

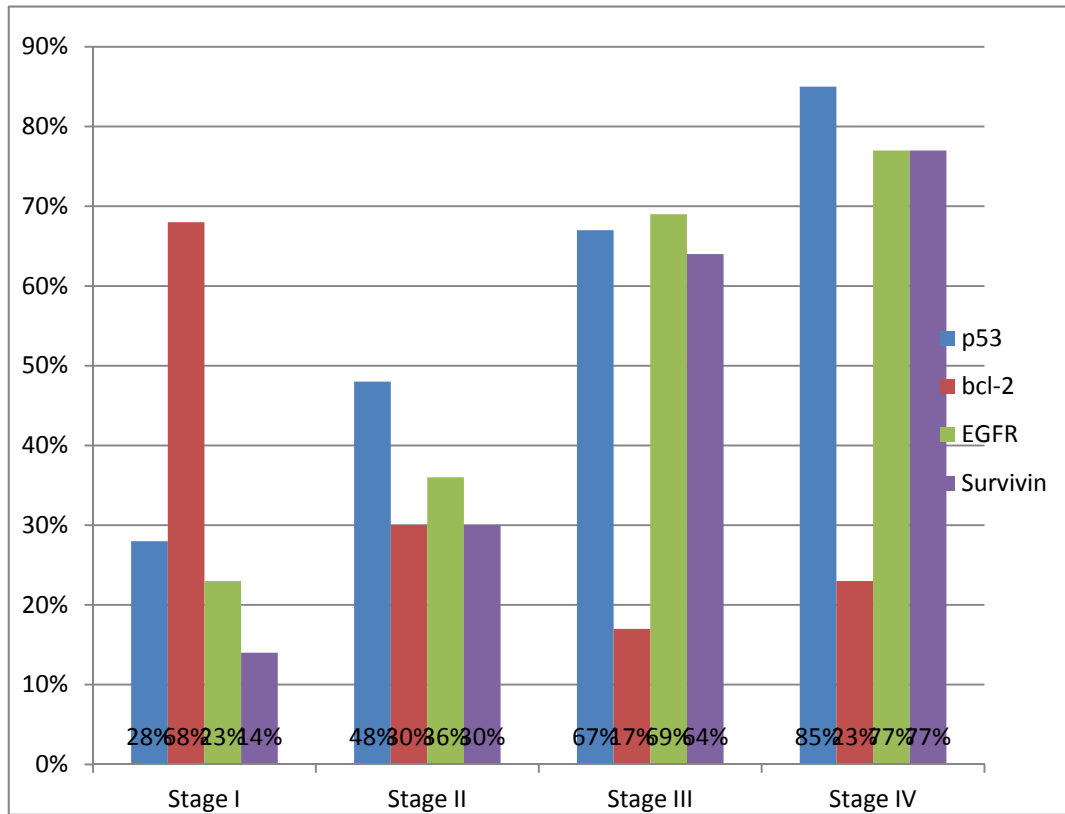
45	1600-1/09	A	71	II	T2				
46	2077-8/09	Θ	58	II	T3				
47	2216/09	A	64	II	T1	+	+		
48	2233-4/09	Θ	71	II	T2				
49	2347/09	Θ	79	II	T2	+	+	+	
50	14/10 & 16/10	A	67	II	T3	+		+	
51	134-5&141-4/10	Θ	78	II	T3				
52	1251-2/10	A	64	II	T2	+	+		
53	1875/10	Θ	67	II	T2	+			
54	2169-71/10	Θ	68	II	T3		+		
55	2502/10	A	74	II	T2	+	+		

Πίνακας 3.

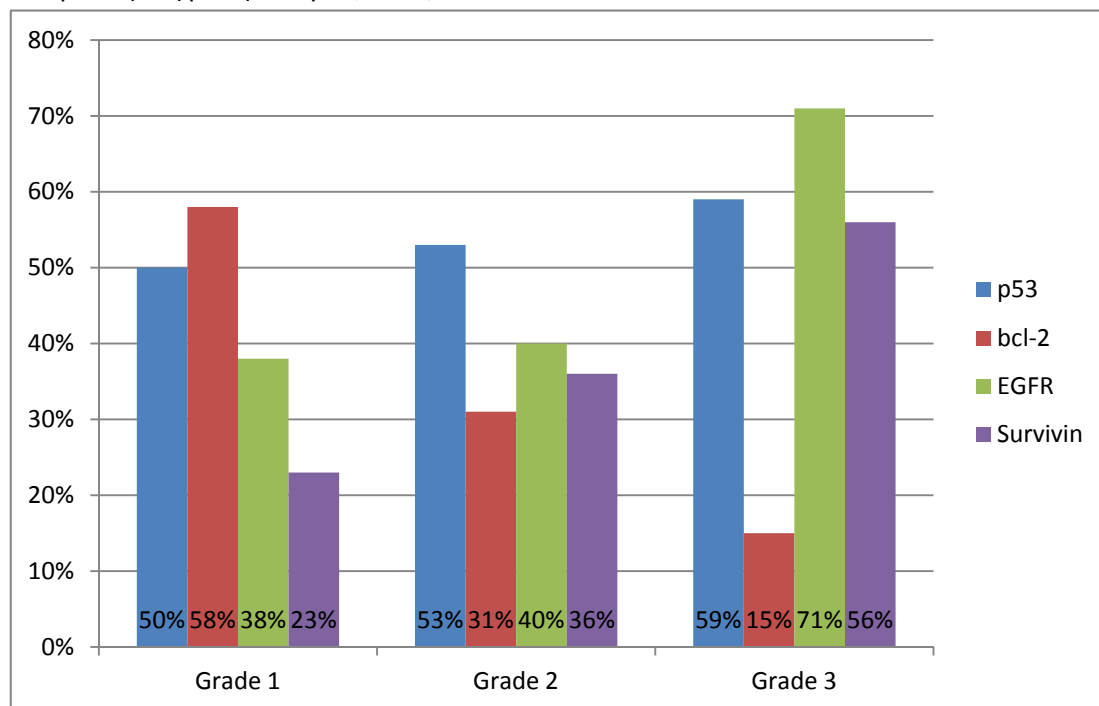
+ - + Ανοσοϊστοχημική μελέτη της έκφρασης των p53, Bcl-2, EGFR και Survivin σε χαμηλής διαφοροποιήσεως αδενοκαρκίνωμα παγκρέατος (Grade III)									
	ΑΡ. ΕΞΕΤΑΣΗΣ	Φύλο	ΗΛΙΚΙΑ	Grade	ΣΤΑΔΙΟ	p53	bcl-2	EGFR	survivin
1	86824/00	Θ	83	III	T3	+		+	
2	87080/00	Θ	43	III	T4			+	+
3	87294/00	Θ	76	III	T3	+		+	+
4	2409/01	A	50	III	T4	+			
5	2865/02	A	62	III	T4	-		-	+
6	1672-3/03	A	56	III	T3	+			
7	195-6/04	A	68	III	T3	+		-	+
8	1986-8/04	A	76	III	T4			+	
9	996/05	Θ	76	III	T4	+		+	
10	2372/05	Θ	79	III	T3				
11	79-80/06&104/06	A	35	III	T4	+		+	+
12	3138-9/06	Θ	55	III	T3	-		+	+
13	842/07	A	51	III	T3	-		-	-
14	1525-7/07	A	40	III	T3				
15	2334/07	A	73	III	T3	+		-	+
16	2560-3/07	Θ	43	III	T4	-		+	-
17	2571-2/07	A	75	III	T3	+		+	+
18	2630-1/07	A	76	III	T2	+		+	-
19	2671/07	Θ	63	III	T3	-	+	-	-
20	3109/07	A	66	III	T3	-			+
21	3741-2/07	A	75	III	T3	-	+	+	+
22	3865/07	Θ	67	III	T2	+	+	+	+
23	861&891-2/08	Θ	62	III	T2	+		+	+
24	1932-3/08	Θ	55	III	T3	+		+	
25	3134-5/08	A	61	III	T3			+	
26	4466-8/08	Θ	65	III	T2	+			
27	1776/09	A	75	III	T3	+		+	+
28	2160/09	A	44	III	T3			+	+
29	2342/09	Θ	83	III	T4	+			
30	2739/09	A	47	III	T3	+	+	+	+
31	1496-7/10	Θ	73	III	T4	+	+	+	+
32	1626/10	A	83	III	T3	+			+
33	3173/10	A	49	III	T3			+	+
34	4203-6/10	A	84	III	T4	+		+	

Πίνακας 4.

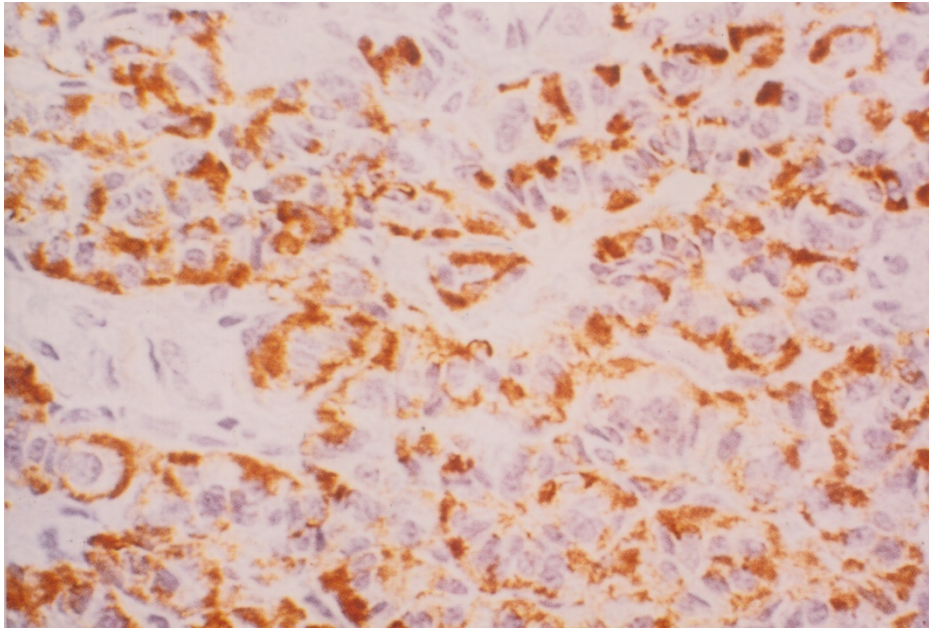
Αντιγονική έκφραση των p53, bcl-2, EGFR και Survivin ανά Stage



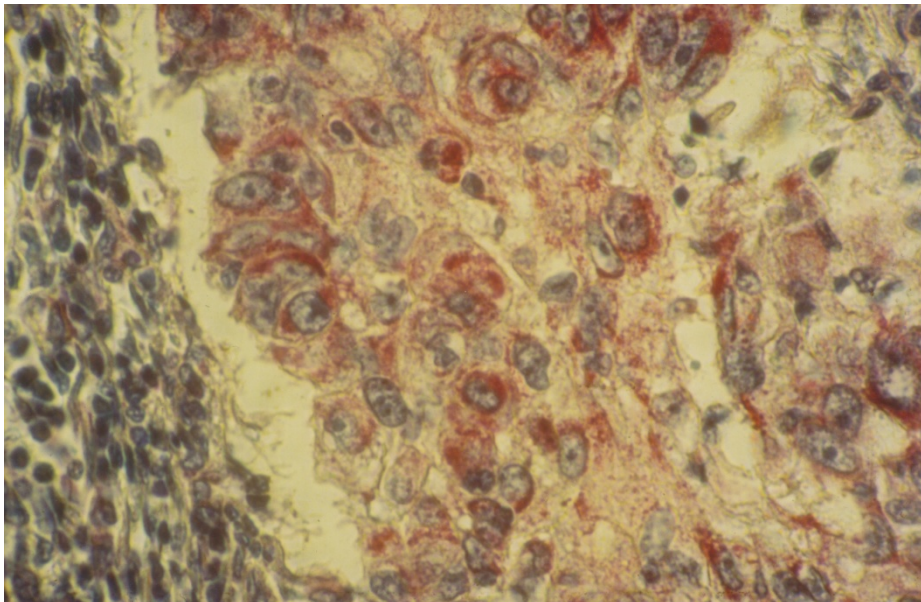
Αντιγονική έκφραση των p53, bcl-2, EGFR και Survivin ανά Grade



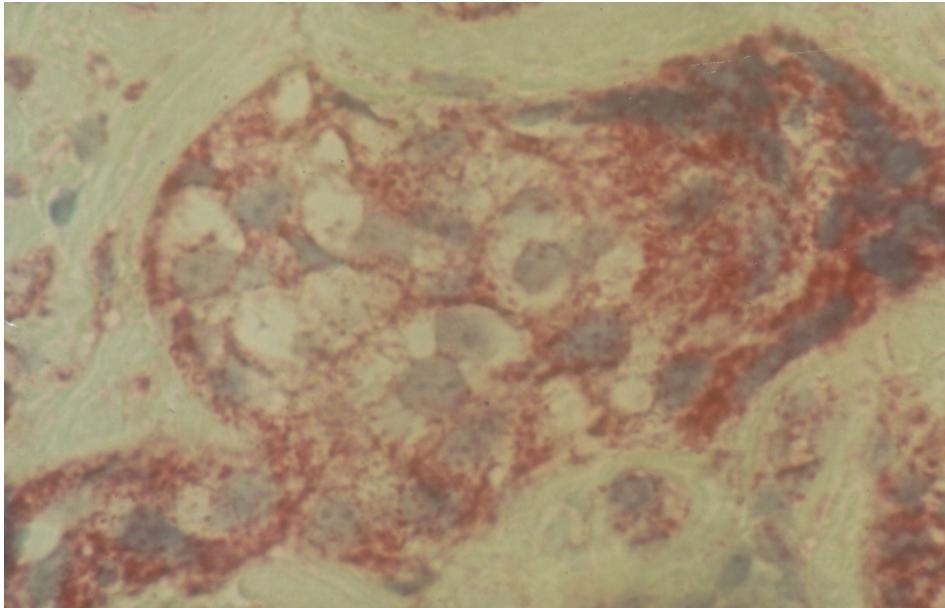
- Η ανοσοϊστοχημική μελέτη των συμπληρωματικών τομών από δείγματα με υπερπλασία του επιθηλίου των πόρων απέβη αρνητική.
- Σε περιπτώσεις με PAIN παρατηρήθηκε μεμονωμένη και ασθενής αντίδραση του επιθηλίου κυρίως στο Bcl-2 η οποία δεν αξιολογήθηκε ως σημαντική.



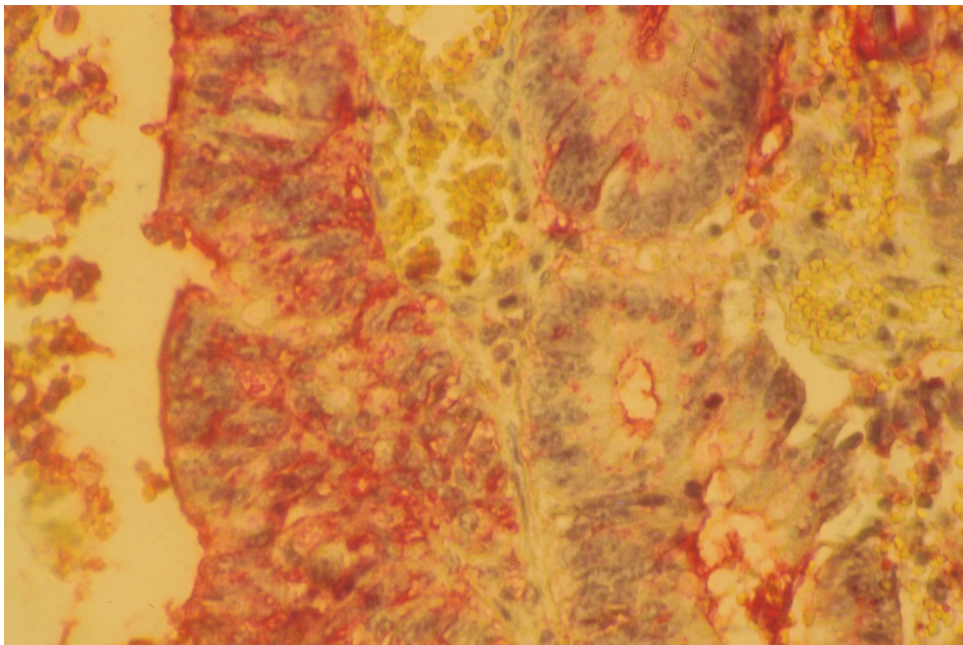
Εικόνα 1: Ανοσοιστοχημική έκφραση της SURVIVIN σε τομή παγκρεατικού αδενοκαρκινώματος μ.μεγένθυση X250



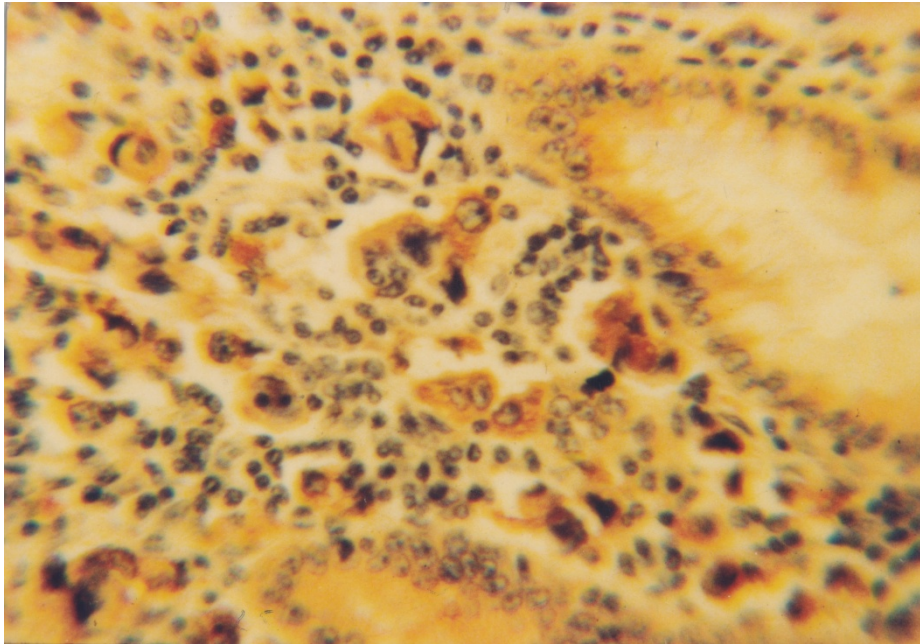
Εικόνα 2: Ανοσοιστοχημική έκφραση του BCL-2 σε τομή αδενοκαρκινώματος παγκρέατος μ.μεγένθυση X250



Εικόνα 3: Ανοσοιστοχημική έκφραση του EGFR σε τομή
αδενοκαρκινώματος παγκρέατος
μ.μεγένθυση Χ400



Εικόνα 4: Ανοσοιστοχημική έκφραση του EGFR σε τομή
αδενοκαρκινώματος παγκρέατος
μ.μεγένθυση Χ240



**Εικόνα 5: Ανοσοιστοχημική έκφραση του p53 σε τομή
αδενοκαρκινώματος παγκρέατος
μ.μεγένθυση X250**

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην πρόσφατη βιβλιογραφία υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις για τον ρόλο του μηχανισμού επέμβασης του p53 στον κυτταρικό κύκλο, στους μηχανισμούς απόπτωσης στην αναστολή του κυτταρικού πολλαπλασιασμού έως και τον κυτταρικό θάνατο.

Εξαλλαγές του p53 παρατηρούνται σε περισσότερο από 50% του καρκίνου στον άνθρωπο και το γεγονός αυτό θεωρείται ότι προάγει την ανάπτυξη των όγκων.

Έχουν μελετηθεί διάφορα θεραπευτικά σχήματα τα οποία έχουν σκοπό να επαναφέρουν τη φυσιολογική δράση του p53(181,182,185).Όσον αφορά τον παγκρεατικό καρκίνο η ανοσοέκφραση του p53 παρατηρείται σε ποσοστό κυμαινόμενο από 47-64%, γεγονός που συμφωνεί με τα δικά μας αποτελέσματα κατά τα οποία θετική έκφραση παρατηρήθηκε σε 52,5% των δειγμάτων μας. Η προγνωστική σημασία της έκφρασης του p53 στον παγκρεατικό καρκίνο είναι ακόμα ασαφής και αντικείμενο περαιτέρω μελέτης. Ορισμένοι ερευνητές (Bold et al)αναφέρουν τάση για καλύτερη επιβίωση των ασθενών με θετική έκφραση p53. Άλλοι ερευνητές αναφέρουν ότι δεν παρατήρησαν βελτίωση της επιβίωσης ασθενών με καρκίνωμα παγκρέατος και θετική έκφραση του p53(184). Επίσης αναφέρεται ότι οι μεταλλάξεις του p53 γονιδίου αντιθέτως προάγουν την ανάπτυξη του όγκου (184,185).Στη δική μας μελέτη παρατηρήθηκε ότι η έκφραση του p53 ήταν ενισχυμένη σε όγκους υψηλού σταδίου και χαμηλού βαθμού διαφοροποίησης(67%).

Η οικογένεια των ρυθμιστών απόπτωσης bcl-2 έχει μελετηθεί σε διάφορους καρκίνους του ανθρώπου. Στον παγκρεατικό καρκίνο υπάρχουν ενδείξεις ότι η έκφραση του bcl-2 κυμαίνεται σε φυσιολογικά πλαίσια ή και ελαττώνεται. Σε αντίθεση με τα υπόλοιπα νεοπλάσματα (183,184) το γεγονός αυτό θεωρείται ότι σχετίζεται με στατιστικά σημαντική αύξηση της επιβίωσης

και η ελαττωμένη έκφραση του bcl-2 πιθανόν να προάγεται κι από τη δράση του cisplatin.

Σε κλινική φάση 2 και σε πειραματικές μελέτες ελέγχεται το G31,39 που είναι δομικό συστατικό του bcl-2, σε συνδυασμό και με άλλα χημειοθεραπευτικά σκευάσματα με αποτέλεσμα την υποστροφή και ελλάτωση του μεγέθους του όγκου. Η έρευνα έχει στραφεί στην ανάπτυξη πεπτιδικών παραγόντων οι οποίοι μιμούνται την δράση των πρωτεϊνών bcl-2 με σκοπό να προάγουν την απόπτωση-νέκρωση των νεοπλασματικών κυττάρων. Στη δική μας μελέτη παρατηρήθηκε αυξημένη έκφραση bcl-2 σε καρκινώματα Grade I(58%) σταδίου 1(68%).

Ο επιδερμικός παράγοντας EGF αυξάνει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και την διαφοροποίηση πολλών κυτταρικών τύπων διαμέσου του υποδοχέα του (EGFR). Αρκετές μελέτες έδειξαν αυξημένη έκφραση EGFR σε παγκρεατικούς καρκίνους(186,187,191). Θεραπεία με ένα αντίσωμα(cetuximab) σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία και χορήγηση άλλων αντινεοπλασματικών φαρμάκων προκάλεσε πλήρη υποστροφή των καρκινικών κυττάρων σε πειραματικό επίπεδο(188,189). Στη δική μας μελέτη αυξημένη έκφραση EGFR παρατηρήθηκε σε καρκίνους σταδίου 3(69%) 4(79%) έως και καρκίνους χαμηλής διαφοροποίησης grade 3(71%).

Η survivin αποτελεί μέλος της οικογενείας των αναστολέων της απόπτωσης, οι οποίοι εκφράζονται στον κυτταρικό κύκλο στη φάση G2/M. Η survivin έχει χαρακτηριστική δομή, διαφορετική από τη δομή άλλων αναστολέων της απόπτωσης. Υπάρχουν ενδείξεις ότι καρκίνοι με έκφραση της survivin παρουσιάζουν αντίσταση σε ακτινοθεραπεία (190).

Στη δική μας εργασία υψηλή έκφραση survivin παρατηρήθηκε σε καρκίνους προχωρημένου σταδίου 3(64%) και σε στάδιο 4(74%). Επίσης αυξημένη έκφραση survivin παρατηρήθηκε σε χαμηλής διαφοροποίησης καρκινώματα.

Βάσει των ανωτέρω η έκφραση της survivin θεωρείται δυσμενές προγνωστικό στοιχείο. Ωστόσο άλλοι ερευνητές (190) δεν βρήκαν αξιόλογη σχέση μεταξύ της έκφρασης της survivin και των χαρακτηριστικών των όγκων. Συμπερασματικά από τη μελέτη προκύπτει ότι:

- υψηλή έκφραση των p53, EGFR και survivin παρατηρείται σε παγκρεατικούς καρκίνους χαμηλής διαφοροποίησης grade 3 και προχωρημένου σταδίου 3,4. Ως εκ τούτου είναι δυνατό να θεωρηθεί ως προγνωστικός παράγοντας κακής θεραπευτικής ανταπόκρισης. Αξίζει να σημειωθεί ότι χαρακτηριστικό της survivin είναι ότι δεν εκφράζεται σε φυσιολογικά κύτταρα ενήλικα αλλά μόνο σε κακοήθη νεοπλασμάτα. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η survivin προκαλεί αντίσταση των καρκινικών κυττάρων στην χημειοθεραπεία και στην ακτινοθεραπεία του παγκρεατικού αδενοκαρκινώματος.
- Η έκφραση του bcl-2 παρατηρήθηκε σε καρκινώματα καλά διαφοροποιημένα grade 1 και αρχόμενα σταδίου 1 και είναι δυνατό να θεωρηθεί ως δείκτης καλής πρόγνωσης. Οι εκφράσεις αυτών των αποπτωτικών πρωτεϊνών στον παγκρεατικό καρκίνο θεωρούνται ότι αποτελούν τη βάση για μελλοντική στοχευμένη θεραπεία για τον ασθενή.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kim SK, Hebrok M. Intercellular signals regulating pancreas development and function. *Genes Dev* 2001;15:111-27.
2. Lack EE. Pathology of the pancreas, gallbladder, extrahepatic biliary tract, and ampullary region. New York: Oxford University Press, Inc.;2003.
3. Skandalakis LJ, Rowe JS, Gray SW, Skandalakis JE. Surgical embryology and anatomy of the pancreas. *Surg Clin North Am* 1993;73:661-97.
4. Ibukuro K. Vascular anatomy of the pancreas and clinical applications. *Int J Gastrointest Cancer* 2001;30:87-104.
5. O'Morchoe CC. Lymphatic system of the pancreas. *Microsc Res Tech* 1997;37:456-77.
6. Navas V, O'Morchoe PJ, O'Morchoe CC. Lymphatic system of the rat pancreas. *Lymphology* 1995;28:4-20.
7. Moore KL, Agur AM. Essential clinical anatomy. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2002:151-68.
8. Klimstra DS. Pancreas. In: Sternberg SS, ed. *Histology for pathologists*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997:613-47.
9. Howard JM, Hess W. History of the pancreas: mysteries of a hidden organ. New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers; 2002.
10. Cubilla AL, Fitzgerald PJ. Morphological patterns of primary nonendocrine human pancreas carcinoma. *Cancer Res* 1975;35:2234-48.
11. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin* 2006;56:8-106-30.
12. Japanese Pancreas Society. Classification of pancreatic carcinoma, 2nd English ed. Tokyo: Kanehara & Co;2003.
13. Ahlen JD. Epidemiology and risk factors in pancreatic cancer. *Semin Oncol* 1996;23:241-50.

14. Cuzick J, Babiker AG. Pancreatic cancer, alcohol, diabetes mellitus and gall-bladder disease. *Int J Cancer* 1989;43:415-21.
15. Coughlin SS, Calle EE, Patel AV, Thun MJ. Predictors of pancreatic cancer mortality among a large cohort of United States adults. *Cancer Causes Control* 2000;11:915-23.
16. Howe GR, Jain M, Burch JD, Miller AB. Cigarette smoking and cancer of the pancreas: evidence from a population-based case-control study in Toronto, Canada. *Int J Cancer* 1991;47:323-8.
17. Falk RT, Pickle LW, Fontham ET, Correa P, Fraumeni JF. Life-style risk factors for pancreatic cancer in Louisiana: a case-control study. *Am J Epidemiol* 1988;128:324-36.
18. Gold EB, Goldin SB. Epidemiology of and risk factors for pancreatic cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 1998;7:67-91.
19. Farrow DC, Davis S. Diet and the risk of pancreatic cancer in men. *Am J Epidemiol* 1990;132:423-31.
20. Howe GR, Ghadirian P, DeMesquita HB, et al. A collaborative case-control study of nutrient intake and pancreatic cancer within the search programme. *Int Cancer* 1992;51:365-72.
21. Anderson KE, Johnson TW, Lazovich D, Folsom AR. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drug use and the incidence of pancreatic cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1168-71.
22. Berrington de Gonzalez A, Sweetland S, Spender E. A meta-analysis of obesity and the risk of pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2003;89:519-23.
23. Gordis L. Consumption of methylxanthine-containing beverages and risk of pancreatic cancer. *Cancer* 1999;52:1-12.
24. Chow WH, Gridley G, Nyren O, et al. Risk of pancreatic cancer following diabetes mellitus: a nationwide cohort study in Sweden. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:930-1.

25. Everhart J, Wright D. Diabetes mellitus as a risk factor for pancreatic cancer. A meta-analysis. *JAMA* 1995;273:1605-9.
26. Chari ST, Mohan V, Pitchumoni CS, Viswana-than M, Madanagopalan N, Lowenfels AB. Risk of pancreatic carcinoma in tropical calcifying pancreatitis: an epidemiologic study. *Pancreas* 1994;9:62-6.
27. Ekbohm A, McLaughlin JK, Karlson BM, et al. Pancreatitis and pancreatic cancer: a population-based study. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:625-7.
28. Eriguchi N, Aoyagi S, Hara M, et al. Synchronous or metachronous double cancers of the pancreas and other organs: report on 12 cases. *Surg Today* 2000;30:718-21.
29. Gerdes B, Ziegler A, Ramaswamy A, Wild A, Langer P, Bartsch DK. Multiple primaries in pancreatic cancer patients: indicator of a genetic predisposition? *Int J Epidemiol* 2000;29:999-1003.
30. Gerstenkorn C, Thomusch O. Transmission of a pancreatic adenocarcinoma to a renal transplant recipient. *Clin Transplant* 2003;17:473-6.
31. Bartsch DK, Kress R, Sina-Frey M, et al. Prevalence of familial pancreatic cancer in Germany. *Int J Cancer* 2004;110:902-6.
32. Falk RT, Pickle LW, Fontham ET, Correa P, Fraumeni JF. Life-style risk factors for pancreatic cancer in Louisiana: a case-control study. *Am J Epidemiol* 1988;128:324-36.
33. Fernandez E, La Vecchia C, D'Avanzo B, Negri E, Franceschi S. Family history and the risk of liver, gallbladder, and pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994;3:209-12.
34. Ghadirian P, Liu G, Gallinger S, et al. Risk of pancreatic cancer among individuals with a family history of cancer of the pancreas. *Int J Cancer* 2002;97:807-10.

35. Hemminki K, Li X. Familial and second primary pancreatic cancers: a nationwide epidemiologic study from Sweden. *Int J Cancer* 2003;103:525-30.
36. Cubilla AL, Fitzgerald PJ. Pancreas cancer. I. Duct adenocarcinoma. A clinical-pathologic study of 380 patients. *Pathol Annu* 1978;13(Pt 1):241-89.
37. Bluemke DA, Cameron JL, Hruban RH, et al. Potentially resectable pancreatic adenocarcinoma: spiral CT assessment with surgical and pathologic correlation. *Radiology* 1995;197:381-5.
38. Bluemke DA, Fishman EK. CT and MR evaluation of pancreatic cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 1998;7:103-24.
39. Gattani AM, Mandeli J, Bruckner HW. Tumor markers in patients with pancreatic carcinoma. *Cancer* 1996;78:57-62.
40. Hruban RH, Adsay NV, Albores-Saavedra J, et al. Pancreatic intraepithelial neoplasia: a new nomenclature and classification system for pancreatic duct lesions. *Am J Surg Pathol* 2001;25:579-86.
41. Arao J, Funki H, Hirayama D, et al. A case of aberrant pancreatic cancer in the jejunum. *Hepatogastroenterology* 1999;46:504-7.
42. Cubilla AL, Fitzgerald PJ. Classification of pancreatic cancer (nonendocrine). *Mayo Clin Proc* 1979;54:449-58.
43. Kanai N, Nagaki S, Tanaka T. Clear cell carcinoma of the pancreas. *Acta Pathol Jpn* 1987;37:521-6.
44. Cioc AM, Ellison EC, Proca DM, Lucas JG, Frankel WL. Frozen section diagnosis of pancreatic lesions. *Arch Pathol Lab Med* 2002;126:1169-73.
45. Duval JV, Savas L, Banner BF. Expression of cytokeratins 7 and 20 in carcinomas of the extrahepatic biliary tract, pancreas, and gallbladder. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:1196-200.
46. Goldstein NS, Bassi D. Cytokeratins 7, 17, and 20 reactivity in pancreatic and ampulla of Vater adenocarcinomas. Percentage of positivity and

- distribution is affected by the cut-point threshold. *Am J Clin Pathol* 2001;115:695-702.
47. Kami K, Doi R, Koizumi M, et al. Survivin expression is a prognostic marker in pancreatic cancer patients. *Surgery* 2004;136:443-8.
 48. Friess H, Yamanaka Y, Buchler M, et al. Enhanced expression of transforming growth factor beta isoforms in pancreatic cancer correlates with decreased survival. *Gastroenterology* 1993;105:1846-56.
 49. Friess H, Yamanaka Y, Kobrin MS, Do DA, Buchler MW, Korc M. Enhanced erbB-3 expression in human pancreatic cancer correlates with tumor progression. *Clin Cancer Res* 1995;1:1413-20.
 50. Friess H, Zhu Z, Liard V, et al. Neurokinin-1 receptor expression and its potential effects on tumor growth in human pancreatic cancer. *Lab Invest* 2003;83:731-42.
 51. Ebert M, Yokoyama M, Friess H, Kobrin MS, Buchler MW, Korc M. Induction of platelet-derived growth factor A and B chains and over-expression of their receptors in human pancreatic cancer. *Int J Cancer* 1995;62:529-35.
 52. Jacobuzio-Donahue CA, Ryu B, Hruban RH, Kern SE. Exploring the host desmoplastic response to pancreatic carcinoma: gene expression of stromal and neoplastic cells at the site of primary invasion. *Am J Pathol* 2002;160:91-9.
 53. Ghadirian P, Simard A, Baillargeon J. Tobacco, alcohol, and coffee and cancer of the pancreas. A population-based, case-control study in Quebec, Canada. *Cancer* 1991;67:2664-70.
 54. Itakura J, Ishiwata T, Shen B, Kornmann M, Korc M. Concomitant over-expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in pancreatic cancer. *Int Cancer* 2000;85:27-34.
 55. Kloppel G, Hruban RH, Longnecker DS, Adler G, Kern SE, Partanen TJ. Ductal adenocarcinoma of the pancreas. In Hamilton SR, Aaltonen LA,

- eds. World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and genetics of tumours of the digestive system. Lyon: IARC Press; 2000:221-30.
56. Solcia E, Capella C, Kloppel G. Tumors of the pancreas. AFIP atlas of Tumor Pathology, 3rd Series, Fascicle 20. Washington, DC: AMERICAN Registry of Pathology; 1997.
 57. Zamboni G, Kloppel G, Hruban RH, Longnecker DS, Adler G. Mucinous cystic neoplasms of the pancreas. In: Hamilton SR, Aaltonen LA, eds. World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and genetics of tumors of the digestive system. Lyon: IARCPress; 2000:234-6.
 58. Zhu Z, Friess H, diMola FF, et al. Nerve growth factor expression correlates with perineural invasion and pain I human pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:2419-28.
 59. Niederhuber JE, Brennan MF, Menck HR. The National Cancer Data Base report on pancreatic cancer. *Cancer* 1995;76:1671-7.
 60. Nishida K, Kaneko T, Yoneda M, et al. Doubling time of serum CA 19-9 in the clinical course of patients with pancreatic cancer and its significant association with prognosis. *J Surg Oncol* 1999;71:140-6.
 61. Silverman DT, Hoover RN, Brown LM, et al. Why do black Americans have a higher risk of pancreatic cancer than white Americans? *Epidemiology* 2003;14:45-54.
 62. Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, et al. Resected adenocarcinoma of the pancreas-616 patients: results, outcome, and prognostic indications. *J Gastrointest Surg* 2000;4:567-79.
 63. Silverman DT, Schiffman M, Everhart J, et al. Diabetes mellitus, other medical conditions and familial history of cancer as risk factors for pancreatic cancer. *Br J Cancer* 1999;80:1830-7.
 64. Schenk M, Schwartz AG, O'Neal E, et al. Familial risk of pancreatic cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:640-4.

65. Sharma S, Green KB. The pancreatic duct and its arteriovenous relationship: an underutilized aid in the diagnosis and distribution of pancreatic adenocarcinoma from pancreatic intra epithelial neoplasia. A study of 126 pancreatectomy specimens. *Am J Surg Pathol* 2004;28:613-20.
66. Matsuno S, Egawa S, Fukuyama S, et al. Pancreatic Cancer Registry in Japan: 20 years of experience. *Pancreas* 2004;28:219-30.
67. Luttges J, Stigge C, Pacena M, Kloppel G. Rare ductal adenocarcinoma of the pancreas in patients younger than age 40 years. *Cancer* 2004;100:173-82.
68. Newill VA. Distribution of cancer mortality among ethnic subgroups of the white population in New York City, 1953-1958. *J Natl Cancer Inst* 1961;26:405-17.
69. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2004;350:1200-10.
70. Neugut AL, Ahsan H, Robinson E. Pancreas cancer as a second primary malignancy. A population-based study. *Cancer* 1995;76:589-92.
71. Michaud DS, Liu S, Giovannucci E, Willett WC, Colditz GA, Fuchs CS. Dietary sugar, glycemic load, and pancreatic cancer risk in a prospective study. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1293-300.
72. Stolzenberg-Solomon RZ, Albanes D, Nieto FJ, et al. Pancreatic cancer risk and nutrition-related methyl-group availability indicators in male smokers. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:535-41.
73. Stolzenberg-Solomon RZ, Pietinem P, Barrett MJ, Taylor PR, Virtamo J, Albanes D. Dietary and other methyl-group availability factors and pancreatic cancer risk in a cohort of male smokers. *Am J Epidemiol* 2001;153:680-7.

74. Lowenfels AB, Maisonneuve EP, Dimagno YE, et al. Hereditary Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Hereditary Pancreatitis Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:442-6.
75. Lowenfels AB, Maisonneuve EP, Cavallini G, et al. Hereditary Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Hereditary Pancreatitis Study Group. *N Engl J Med* 1993;328:1433-7.
76. Offerhaus GJ, Termette AC, Tytgat GN, Hoedemaeker PJ, Vandedbroucke JP. Gastric, pancreatic, and colorectal carcinogenesis following remote peptic ulcer surgery. Review of the literature with the emphasis on risk assessment and underlying mechanism. *Mod Pathol* 1988;1(5):352-6.
77. Okusaka T, Okada S, Ueno H, et al. Abdominal pain in patients with resectable pancreatic cancer reference to clinicopathologic findings. *Pancreas* 2001;22:279-84.
78. Megibow AJ, Zhou XH, Rotterdam H, et al. Pancreatic adenocarcinoma: CT versus MR imaging in the evaluation of resectability-report of the Radiology Diagnostic Oncology Group. *Radiology* 1995;195:327-32.
79. O'Malley ME, Boland GW, Wood BJ, Fernandezdel Castillo C, Warshaw AL, Mueller PR. Adenocarcinoma of the head of the pancreas: determination of surgical unresectability with thin-section pancreatic-phase helical CT. *AJR Am J Roentgenol* 1999;173:1513-8.
80. Park DI, Lee JK, Kim JE, et al. The analysis of resectability and survival in pancreatic cancer patients with vascular invasion. *J Clin Gastroenterol* 2001;32:231-4.
81. Valls C, Andia E, Sanchez A, et al. Dual-phase helical CT of pancreatic adenocarcinoma: assessment of resectability before surgery. *AJR Am J Roentgenol* 2002;178:821-6.
82. Ritts RE, Pitt HA. CA 19-9 in pancreatic cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 1998;7:93-101.

83. Sener SF, Fremgen A, Menck HR, Winchester DP. Pancreatic cancer: a report of treatment and survival trends for 100,313 patients diagnosed from 1985-1995, using the National Cancer Database. *J Am Coll Surg* 1999;189:1-7.
84. Lillemoe KD, Kaushal S, Cameron JL, Sohn TA, Pitt HA, Yeo CJ. Distal pancreatectomy: indications and outcomes in 235 patients. *Ann Surg* 1999;229:693-8.
85. Kosmahl M, Pauser U, Anlauf M, Kloppel G. Pancreatic ductal adenocarcinomas with cystic features: neither rare nor uniform. *Mod Pathol* 2005;18:1157-64.
86. Lee MJ, Lee HS, Kim WH, Choi Y, Yang M. Expression of mucins and cytokeratins in primary carcinomas of the digestive system. *Mod Pathol* 2003;16:403-10.
87. Qiao JG, Zhang YQ, Yin YC, Tan Z. Expression of survivin in pancreatic cancer and its correlation to expression of Bcl-2. *World J Gastroenterol* 2004;10:2759-61.
88. Ray S, Lu Z, Rajendiran S. Clear cell carcinoma of pancreas: a case report and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 2004;128:693-6.
89. Luttges J, Vogel I, Menke M, Henne-Bruns D, Kremer B, Kloppel G. Clear cell carcinoma of the pancreas: an adenocarcinoma with ductal phenotype. *Histopathology* 1998;32:444-8.
90. Wilentz RE, Geradts J, Maynard R, et al. Inactivation of the p16 (INK4A) tumor-suppressor gene in pancreatic duct lesions: loss of intranuclear expression. *Cancer Res* 1998;58:4740-4.
91. Yamamoto H, Itoh F, Iku S, et al. Expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in human pancreatic adenocarcinomas: clinicopathologic and prognostic significance of matrix metalloproteinase expression. *J Clin Oncol* 2001;19:1118-27.

92. Zhou W, Sokoll LJ, Bruzek DJ, et al. Identifying markers for pancreatic cancer by gene expression analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998;7:109-12.
93. Van Heek T, Rader AE, Offerhaus GJ, et al. K-ras, p53, and DPC4 (MAD4) alterations in fine-needle aspirates of the pancreas: a molecular panel correlates with and supplements cytologic diagnosis. *Am J Clin Pathol* 2002;117:755-65.
94. Yen TW, Aardal NP, Bronner MP, et al. Myofibroblasts are responsible for the desmoplastic reaction surrounding human pancreatic carcinomas. *Surgery* 2002;131:129-34.
95. Tang RF, Itakura J, Aikawa T, et al. Over-expression of lymphangiogenic growth factor VEGF-C in human pancreatic cancer. *Pancreas* 2001;22:285-92.
96. Tezel E, Kawase Y, Takeda S, Oshima K, Nakao A. Expression of neural cell adhesion molecule in pancreatic cancer. *Pancreas* 2001;22:122-5.
97. Koopmann J, Fedarko NS, Jain A, et al. Evaluation of osteopontin as biomarker for pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:487-91.
98. Korc M. Role of growth factors in pancreatic cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 1998;7:25-41.
99. Korc M, Chandrasekar B, Yamanaka Y, Friess H, Buchler M, Beger HG. Overexpression of the epidermal growth factor receptor in human pancreatic cancer is associated with concomitant increases in the levels of epidermal growth factor and transforming growth factor alpha. *J Clin Invest* 1992;90:1352-60.
100. Kornmann M, Beger HG, Korc M. Role of fibroblast growth factors and their receptors in pancreatic cancer and chronic pancreatitis. *Pancreas* 1998;17:169-75.

101. Koshiba T, Hosotani R, Wada M, et al. Involvement of matrix metalloproteinase-2 activity in invasion and metastasis of pancreatic carcinoma. *Cancer* 1998;82:642-50.
102. Maitra A, Iacobuzio-Donahue CA, Rahman A, et al. Immunohistochemical validation of a novel epithelial and a novel stromal marker of pancreatic ductal adenocarcinoma identified by global expression microarrays: sea urchin fascin homolog and heat shock protein 47. *Am J Clin Pathol* 2002;118:52-9.
103. Leung HY, Gullick WJ, Lemoine NR. Expression and functional activity of fibroblast growth factors and their receptors in human pancreatic cancer. *Int J Cancer* 1994;59:667-75.
104. Lillemoe KD, Kaushal S, Cameron JL, Sohn TA, Pitt HA, Yeo CJ. Distal pancreatectomy: indications and outcomes in 235 patients. *Ann Surg* 1999;229:693-8.
105. Lu Z, Friess H, Graber HU, et al. Presence of two signaling TGF-beta receptors in human pancreatic cancer correlates with advanced tumor stage. *Dig Dis Sci* 1997;42:2054-63.
106. DiGiuseppe JA, Hruban RH, Goodman SN, et al. Overexpression of p53 protein in adenocarcinoma of the pancreas. *Am J Clin Pathol* 1994;101:684-8.
107. Hara I, Hara S, Miyake H et al. Bcl-2 modulates Fas-mediated apoptosis in human renal cell carcinoma lines. *Int J Oncol.* 2001;18:1181-5.
108. ID Bowen et al 1998, *Mitosis and Apoptosis* ch 4, 89-91.
109. Bowen, I.D. and Bowen S. M. (1990) *Programmed Cell Death in Tumours and Tissues*, Chapman & Hall, London and New York.
110. Pearson, G. R., Luka, J., Petti, L. et al. (1987) Identification of an Epstein-Barr virus early gene encoding a second component of the restricted early antigen complex. *Virology*, 160, 151-161.

111. Clem, R. J., Fechheimer, M. and Miller L., K. (1991) Prevention of apoptosis by baculovirus gene during infection of insect cells. *Science*, 254, 1388-1390.
112. Neilan, J., Lu, zz., Afonso, C. et al. (1993) An African swine fever virus gene with similarity to the proto-oncogene bcl-2 and the Epstein-Barr v;irus gene, BHRF1. *J. Virol.*, 67, 4391-4394.
113. Kozopas, K. M., Yang, T., Buchan, H. L. et al. (1993) MCL-1, a gene expressed in programmed myeloid-cell differentiation, has sequence similarity to BCL-2 *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 90, 3516-3520.
114. Biose, L., Gonzalez-Garcia, M., Posrenema, C. et al. (1993) bcl-x, a bcl-2 related gene that funtions as a dominant regulator of apoptotic cell death. *Cell*, 74,597-608.
115. Lin, E., Orlofsky, A., Berger, M. and Prystowsky, M. (1993) Characterization of A1, a novel hemopoietic-specific early-response gene with sequence similarity to bcl-2. *J. Immunol.*, 151, 1979-1988.
116. Yin, X.-M., Oltvai, Z. and Korsmeyer, S. (1994) BH1 and BH2 domains of Bcl-2 are required for inhidition of apoptosis and heterodimerization with bax. *Nature*, 369, 321-323.
117. Zha, H., Aime-Sempe, C., Sato, T. and Reed, J. (1996a) Pro-apoptotic protein Bax heterodimerizes with Bcl-2 and homodimerizes with Bax via a novel domain (BH3) distant from BH1 and BH2. *J. Biol. Chem*, 271,7440-7444.
118. Hunter, J., Bond, B. and Parslow, T. (1996) Functional dissection of the human Bcl02 protein : sequence requirements for inhibitor of apoptosis. *Mol. Cell Biol.*, 16, 877-883.
119. Hanada, M., Aime-Sempe, C., Sato, T. and Reed, J. C. (1995) Structure-function analysis of bcl-2 protein: identification of conserved domains important for homodimerization with bcl-2 and heterodimerization with bax. *J. Biol. Chem.*, 270, 11962-1.

120. Sato, T., Hanada, M., Bodrug, S. et al. (1994) Interactions among members of the bcl-2 protein family analysed with a yeast two-hybrid system. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 91, 9238-9242.
121. Farrow, S.N., White, J. H. M., Martinou, I. Et al. (1995). Cloning of a bcl-2 homologue by interaction with adenovirus E1B 19K. *Nature*, 374, 731-733.
122. Kiefere, M. C., Brauer, M. J., Powers, V. C. et al. (1995) Modulation of apoptosis by the widely distributed Bcl-2 homologue Bak. *Nature*, 374, 736-739.
123. Byod, J. M., Malstram, S., Subramanian, T. et al. (1994). Adenoviruw, e1b 19Kda and bcl-2 proteins interact with a common set of cellular proteins. *Cell*, 79, 341-351.
124. Wang, H.G., Takayama, S., Rapp, U. and Reed, J. (1996) Bcl-2 interacting protein BAG-1 binds to and activates the kinase Raf-1. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 93,7063-7068.
125. Takayama, S., Sato, T., Krajewski, S. et al. (1995) Cloning and functional analysis of Bag-1: a novel Bcl-2 binding protein with anti-cell death activity. *Cell*, 80, 279-284.
126. Bowen, I. D., Mullarkey, K.and Morgan, S. M. (1996) Programmed cell death in the salivary glands of the blow fly *Calliphora vomitoria*. *Microsc. Res. Tech.*, 34, 202-207.
127. Yang, E., Zha, J., Jockel, J. et al. (1995) Bad, a heterodimeric partner for Bcl-XL nad Bcl-2, displaces Bax and promotes cell death *Cell*, 80, 285-291.
128. Zha, J., Harada, H., Yang, E. et al. (1996b) Serine phosphorylation of death agonist BAD in Response to survival factor results in binding to 14-3-3, not Bcl-XL. *Cell*, 87, 619-628.
129. Haldar, S., Jena, N. Croce, C. M. (1995) Inactivation of Bcl-2 by phosphorylation. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*< 92, 4507-4511.

130. Cheng, E. H. Y., Levine, B., Boise, L. H. et al. (1996) Bax-independent inhibition of apoptosis by bcl-XL. *Nature*, 379, 554-556.
131. Wang, H. G., Rapp, U.R. and Reed, J. C. (1996) Bcl-2 targets the protein Kinase Raf-1 to mitochondria. *Cell*, 87, 629-638.
132. Minn, A. J., Velez, P., Schendel, S. L. et al. (1997) Bcl-XL forms an ion channel in synthetic lipid membranes. *Nature*, 353-357.
133. Perez-Terzic, C., Pyle, S., Jaconi, M. et al. (1996) Conformational states of the nuclear pore complex induced by depletion of nuclear Ca⁺⁺ stores. *Science*, 273, 1875-1877.
134. Liu, X., Kim, C. W., Yang, J. et al. (1996). Induction of apoptotic program in cell-free extracts: requirement for dATP and Cytochrome c. *Cell*, 86, 147-157.
135. Deng, C., Zhang, P., Harper, J. W. et al. (1995) Mice lacking p21^{pc11/waf1} undergo normal development, but are defective in G1 checkpoint control. *Cell*, 82, 675-684.
136. Brugarolas, J., Chandrasekaran, C., Gardon, J.I. et al. (1995) Radiation induced cell cycle arrest compromised by p21 deficiency. *Nature*, 377, 552-557.
137. Rampino T, Gregorini M, Soccio G et al. The Ron proto-oncogene product is a phenotypic marker of renal on. *Am J Surg Pathol* 2003;27:779-85
138. Soussi, T. (1996) The humoral response to the tumor-suppressor gene-product p53 in human cancer: implications for diagnosis and therapy. *Immunol. Today*, 17, 354-356.
139. Yanuck, M., Carbone, D. P., Pendleton, C.D. et al. (1993) A mutant p53 tumor suppressor protein is a target for peptide induced CD8⁺ cytotoxic T-cells. *Cancer Res.*, 53, 3257-3261.
140. Clarke, A.R., Purdie, C. A., Harrison, D.J. et al. (1993) Thymocyte apoptosis induced by p53-dependent and independent pathways. *Nature*, 363, 849-852.

141. Collins, M. K. L., Marvel, J., Malde, P. and Lopez-Rivas, A.n (1992) Interleukin 3 protects murine bone marrow cells from apoptosis induced by DNA damaging agents. *J. Exp. Med.*, 171, 1043-1051.
142. Canman, C. E., Gilmer, T. M., Coutts, S. B. and Kastan, M.B. (1995) Growth factor modulation of p53 mediated growth arrest versus apoptosis. *Genes Dev.*, 9, 600-611.
143. Yonish-Rouach, E., Resnitzky, D., Lotem, J. et al. (1991) Wild-type p53 induces apoptosis of myeloid leukaemic cells that are inhibited by interleukin-6. *Nature*, 352, 345-347.
144. Yin, C., Knudson, M., Korsmeyer, S.J. and Van Dyke, T. (1997) Bax suppresses tumorigenesis and stimulates apoptosis in vivo. *Nature*, 385, 637-640
145. Miyashita, T., Krajewski, S., Krajewska, M., et al. (1994) Tumor suppressor p53 is a regulator of bcl-2 and bax in gene expression in vitro and in vivo. *Oncogene*, 9, 1799-1805.
146. Strasser, A., Harris, A. W., Jack, T. and Cory, S. (1994) DNA damage can induce apoptosis in proliferating lymphoid cells via p53 independent mechanisms inhibitable by bcl-2. *Cell*, 79, 329-339.
147. Knudson, C., Tunk, K., Tourtellotte, W. et al. (1995) Bax-deficient mice with lymphoid hyperplasia and male germ cell death. *Science*, 270, 96-99.
148. White, E. (1996) Life, death and the pursuit of apoptosis. *Genes Dev.*, 10, 1-15.
149. Polyak, K., Xia, Y., Zweier, K. W. et al (1997) A model for p53-induced apoptosis. *Nature*, 389, 300-305.
150. Lowe, S. W. (1996) The role of p53 in apoptosis, in *Apoptosis in Normal Development and Cancer* (ed. M. Slyser), Taylor and Francis, London, pp. 97-125

151. Owen-Schaub, L. B., Zhang, W., Cusack, J. C., et al (1995) Wild type human p53 and a temperature-sensitive mutant induce fas/APO-1 expression. *Mol. Cell Biol.*, 15, 3032-3040.
152. Nagata, S. and Goldstein, P. (1995) The Fas death factor. *Science*, 267, 1449-1456.
153. Sabbatini, P., Chiou, S. K., Rao, L. and White, E. (1995) Modulation of p53-mediated transcription and apoptosis by adenovirus E1B 19K protein. *Mol Cell Biol.*, 15, 1060-1070.
154. Hinds, P. W. and Weinberg, R. A. (1994) Tumor suppressor genes. *Curr. Opin. Genet. Dev.*, 4, 135-141.
155. Morgenbesser, S. D., Williams, B. O., Jacks, T. and Depinho, R. R. (1994) p53-dependent apoptosis produced by Rb-deficiency in the developing mouse lens. *Nature*, 371, 72-74.
156. White, E. (1994) p53, guardian of Rb. *Nature*, 371, 21-22.
157. ID Bowen et al 1998, *Mitosis and Apoptosis* ch 4, 74-75.
158. Tejido Sanchez A, Sanchez Chapado M, Duarte Ojeda JM et al. Apoptosis in renal adenocarcinoma. Expression of bcl-2 in locally cont tumors. *Actas Urol Esp.* 2002;26:41-5.
159. Zhang X, Takenaka I. Cell proliferation and apoptois with bcl-2 expression in renal cell carcinoma. *Urology.* 2000;56:510-5.
160. Gschwind A, Fischer OM & Ullrich A (2004) "The discovery of receptor tyrosine kinases: targets for cancer therapy", *Nat Rev* 4, 361–370.
161. Burgess AW, Cho H-S, Elgenblot C, Ferguson KM, Garrett TPJ, Leahy DJ, Lemmon MA, Siwkowski MX, Ward CW & Yokoyama S (2003) "An open- and –shut case? Recent insights into the activation of EGF/ErbB receptors", *Mol Cell* 12, 541–552.
162. Robert Roskoski Jr. (2014) "The ErbB/HER family of protein-tyrosine kinases and cancer", *Pharmacological Research* 79, 34-74.

163. Tetsuya Mitsudomi and Yasushi Yatabe (2009) "Epidermal growth factor receptor in relation to tumor development: EGFR gene and cancer", *FEBS journal* 277 (301-308).
164. John R. Goffin and Kevin Zbuk (2013) "Epidermal growth factor receptor: pathway, therapies and pipeline", *Clinical Therapeutics* Volume 35, Number 9, 1282-1303.
165. Timothy L. Fitzgerald, Kvin Lertpiriyapong, Lucio Cocco, Alberto M. Martelli, Massimo Libra, Saverio Candido, Giuseppe Montalto, Melchiorre Cervello, Linda Steelman, Stephen L. Abrams, James A. McCubrey (2015) "Roles of EGFR and KRAS and their downstream signaling pathways in pancreatic cancer and pancreatic cancer stem cells", *Advances in Biological Regulation* 59, (65-81).
166. Isamu Okamoto (2009) "Epidermal growth factor receptor in relation to tumor development: EGFR-targeted anticancer therapy" *FEBS Journal* 277 (309-315).
167. Expression of survivin, a novel inhibitor of apoptosis and cell cycle regulatory protein, in pancreatic adenocarcinoma. *British Journal of Cancer* (2002) 86,886-892.
168. Ambrosini G, Adida C, Altieri D (1997). A novel anti-apoptosis gene, survivin, expressed in cancer and lymphoma. *Nature Med* 3:917-921.
169. Li F, Ambrosini G, Chu EY, Plescia J, Tognin S, Marchisio PC, Altieri DC (1999). Control of apoptosis and mitotic spindle checkpoint by survivin. *Nature* 396: 580-584.
170. Altieri DC, Marchisio PC, Marchisio C (1999) Survivin apoptosis: an interloper between cell death and cell proliferation in cancer. *Lab Invest* 79:1327-1333.
171. O'Connor DS, Schechner JS, Adida C, Mersi M, Rothermel AL, Li F, Nath AK, Pober JS, Altieri DC (2000). Control of apoptosis during angiogenesis by Survivin expression in endothelial cells. *Am J Pathol* 156:393-398.

172. Asanuma K, Moriai R, Yajima T, Yagihashi A, Yamada M, Kobayasi D, Watanabe N (2000). Survivin as a radioresistance factor in pancreatic cancer. *Jpn J Cancer Res* 91:1204-1209.
173. Suzuki A, Hayashida M, Ito T, Kawano H, Nakano T, Miura M, Akahane K, Shiraki K (2000). Survivin initiates cell cycle entry by the competitive interaction with Cdk4/p16(INK4a) and Cdk2/cyclin E complex activation. *Oncogene* 19:3225-3234.
174. Olie RA, Simoes-Wust AP, Baumann B, Lesh SH, Fabbro D, Stahel RA, Zangemeister-Wittke U (2000). A novel antisense nucleotide targeting survivin expression induces apoptosis and sensitizes lung cancer cells to chemotherapy. *Cancer Res* 60:2805-2809.
175. Rohayem J, Diestelkoetter P, Weigle B, Oehmichen A, Scmitz M, Mehlhorn J, Conrad K, Rieber ER(2000). Antibody response to the tumour-associated inhibitor of apoptosis protein Survivin in cancer patients. *Cancer Res* 60:1815-1817.
176. Smith SD, Wheeler MA, Colberg JW, Weiss RM, Altieri DC(2001). Urine detection of survivin and diagnosis of bladder cancer. *JAMA* 285:324-328.
177. Levine AL (1997) p53, the cellular gatekeeper for growth and division. *Cell* 88:323-331.
178. Evans JD, Cornford PA, Dodson A, Greenhalf W, Foster CS, Neoptolemos JP(2001). Detailed tissue expression of bcl-2, bax, bak and bcl-x in the normal human pancreas and in chronic pancreatitis, ampullary and pancreatic ductal adenocarcinomas. *Pancreatology* 1:254-262.
179. Sinicrope FA, Evans DB, Leach SD, Cleary KR, Fenoglio CJ, Lee JJ, Abbruzzese JL (1996). Bcl-2 and p53 expression in resectable pancreatic adenocarcinomas: association with clinical outcome. *Clin Cancer Res* 2:2015-2022.

180. Kato J, Kuwabara Y, Mitani M, Shinoda N, Sato A, Toyama T, Mitusi A, Nishiwaki T, Moriyama S, Kudo J, Fujii Y (2001). Expression of survivin in esophageal cancer: correlation with prognosis and response to chemotherapy. *Int J Cancer* 95:92-95. Makinen K, Hakala T, Lipponen P et al. Clinical contribution of bcl-2, p53 and Ki-67 proteins in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Anticancer Res* 1998; 18:615-618. Makinen K, Hakala T, Lipponen P et al. Clinical contribution of bcl-2, p53 and Ki-67 proteins in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Anticancer Res* 1998; 18:615-618.
181. Makinen K, Hakala T, Lipponen P et al. Clinical contribution of bcl-2, p53 and Ki-67 proteins in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Anticancer Res* 1998; 18:615-618.
182. Ehlert JE, Kubbutat MH. Apoptosis and its relevance in cancer therapy. *Oncologie* 2001;24:433-440.
183. Baell JB, Huang DC. Prospects for targeting the Bcl-2 family of proteins to develop novel cytotoxic drugs. *Biochem Pharmacol* 2002; 64:851-863.
184. Sinicrope FA, Evans DB, Leach SD et al. bcl-2 and p53 expression in resectable pancreatic adenocarcinomas: association with clinical outcome. *Clin Cancer Res* 1996; 2:2015-2022.
185. Wyllie AH. Apoptosis and carcinogenesis. *Eur J Cell Biol* 1997; 73:189-197.
186. Tobita K, Kijima H, Dowaki S et al. Epidermal growth factor receptor expression in human pancreatic cancer: Significance for liver metastasis. *Int J Mol Med* 2003; 11:305-309.
187. Ueda S, Ogata S, Tsuda H et al. The correlation between cytoplasmic overexpression of epidermal growth factor receptor and tumor aggressiveness in pancreas: poor prognosis in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pancreas* 2004; 29: e1-8.

188. Kollmannsberger C, Schittenhelm M, Honecker F, et al. A phase I study of the humanized monoclonal anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) antibody EMD 72000(matuzumab) in combination with paclitaxel in patients with EGFR-positive advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol* 2006; 17:1007-1013.
189. Rocha-Lima CM. New directions in the management of advanced pancreatic cancer: a review. *Anticancer Drugs* 2008; 19:435-446.
190. Sarela AI, Verbeke CS, Ramsdale J et al. Expression of survivin, a novel inhibitor of apoptosis and cell cycle regulatory protein, in pancreatic adenocarcinoma. *Br J Cancer* 2002;86:886-892.
191. Yamanaka Y. The immunohistochemical expressions of epidermal growth factors, epidermal growth factor receptors and c-erbB-2 oncoprotein in human pancreatic cancer. *Nihon Ika Daigaku Zasshi* 1992;59:51-61.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΣΚΟΠΟΣ: σκοπός της εργασίας είναι να εξεταστεί η έκφραση των αποπτωτικών ογκογονιδίων p53, EGFR, bcl-2 και surviving στο αδενοκαρκίνωμα παγκρέατος.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Εξετάστηκαν 115 περιστατικά στο Παθολογοανατομικό Εργαστήριο του Ν.ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ κατά την διάρκεια 2001-2010.Εγινε ανοσοιστοχημικός έλεγχος με το σύστημα VENTANA προκειμένου να ελεγχθεί ο τρόπος έκφρασης των ογκογονιδίων. Τα αποτελέσματα συσχετίστηκαν και με τα κλινικοεργαστηριακά δεδομένα των ασθενών.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:70 ασθενείς ήταν άντρες , 45 γυναίκες ηλικίας 38-83 έτων(μέσο όρο ηλικίας60 έτη).Οι όγκοι εντοπίζονται κυρίως στη κεφαλή του παγκρέατος (84,3%) με μέση διάμετρο 0,5-6,5.Ο ανοσοιστοχημικός έλεγχος κατέδειξε τα εξής: STAGE I:22 περιστατικά(19,1%) ήταν θετικά στο p53, 15 στο bcl-2, 5 στο EGFR, ΚΑΙ 3 στη survivin.

STAGE II:44 (38,2%), 21 περιστατικά θετικά στο p53, 13 περιστατικά στο bcl-2, 16 περιστατικά στο EGFR και 13 στη survivin.

STAGE III:36 περιστατικά (31,3%), 24 περιστατικά θετικά στο p53, 6 στο bcl-2, 25 στο EGFR και 23 στη survivin.

STAGE IV:13 περιστατικά(11,3%), 11 περιστατικά ηταν θετικά στο p53, 3 θετικά στο bcl-2, 10 θετικά στο EGFR, 10 θετικά στη survivin.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ: Η έκφραση των p53, EGFR, και survivin ήταν υψηλη στα χαμηλης διαφοροποιησης καρκινώματα κι στα υψηλότερα στάδια που σημαίνει ότι αποτελούν δείκτες χαμηλής πρόγνωσης ενώ η ανοσοθετικότητα στο bcl-2 ήταν υψηλή στο στάδιο I και στα καλης διαφοροποίησης καρκινώματα που σημαίνει ότι πρόκειται για δείκτη καλής πρόγνωσης.

ABSTRACT

Aim: To examine the expression of the anti-apoptotic factors p53, bcl-2, EGFR and survivin in pancreatic ductal adenocarcinomas.

Material and Methods: 115 cases of resected pancreatic adenocarcinomas examined at the Pathology Department of Aretaieion University Hospital during a decade (2001-2010) were studied. Additional sections from the archived specimens were obtained and further studied by a Ventana automatic immunohistochemistry method for the expression of p53, bcl-2, EGFR and survivin. The findings were correlated with clinical and pathological data available in all cases.

Results: Clinico-Pathological Data: 70 patients were male and 45 were female, with age ranging between 38- 83 years (mean age was 60). Tumors were located mainly in the head of the pancreas (84.3%) and measured 0.5-6.5cm in diameter. Immunohistochemistry: In stage I tumors, out of 22 cases (19.1%), positive immunoreaction was observed in 6 cases for p53, in 15 cases for bcl-2, in 5 cases for EGFR and in 3 cases for survivin. In stage II tumors, out of 44 cases (38.2%), there were 21 positive cases for p53, 13 cases for bcl-2, 16 cases for EGFR and 13 cases for survivin. In stage III tumors, out of 36 cases (31.3%), positive were 24 cases for p53, 6 cases for bcl-2, 25 cases for EGFR and 23 cases for survivin. Finally, in stage IV tumors, out of 13 cases (11.3%), positive were 11 cases for p53, 3 cases for bcl-2, 10 cases for EGFR and 10 cases for survivin.

Conclusions: Higher p53, EGFR and survivin expression was noted at higher stages of disease and poorly differentiated tumors and may constitute, and the aforementioned molecules might be markers of poor prognosis while bcl-2 immunoreaction was observed mainly in stage I, well differentiated tumors, and may imply better prognosis.

KEY WORDS: Pancreas, Adenocarcinoma, p53, bcl-2, EGFR, Survivin, Prognosis