

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ-ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: Ν. Μ. ΣΙΑΦΑΚΑΣ.

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ
ΝΕΩΤΕΡΩΝ ΚΑΡΚΙΝΙΚΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ
ΣΤΗΝ ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΚΑΙ ΠΡΟΓΝΩΣΗ
ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΟΣ.

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ
ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ Δ. ΧΑΤΖΑΚΗΣ
ΙΑΤΡΟΣ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΟΣ-ΦΥΜΑΤΙΟΛΟΓΟΣ

ΗΡΑΚΛΕΙΟ 2002

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ
ΝΕΩΤΕΡΩΝ ΚΑΡΚΙΝΙΚΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ
ΣΤΗΝ ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΚΑΙ ΠΡΟΓΝΩΣΗ
ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΟΣ.

Κων/νος Δ. Χατζάκης
ΗΡΑΚΛΕΙΟ 2002

ΕΝΑΡΞΗ ΕΚΠΟΝΗΣΗΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ: 21/6/1995.

ΕΠΙΚΥΡΩΣΗ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ: 18/12/2001.

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ : ΔΗΜΟΣΘΕΝΗΣ ΜΠΟΥΡΟΣ ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

ΜΕΛΗ : ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΣΙΑΦΑΚΑΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΚΑΡΚΑΒΙΤΣΑΣ ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΣΙΑΦΑΚΑΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

ΒΑΣΙΛΗΣ ΓΕΩΡΓΟΥΛΙΑΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

ΗΛΙΑΣ ΚΟΥΡΟΥΜΑΛΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

ΔΗΜΟΣΘΕΝΗΣ ΜΠΟΥΡΟΣ ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΚΑΡΚΑΒΙΤΣΑΣ ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΤΖΑΝΑΚΗΣ ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

ΜΑΡΙΟΣ ΦΡΟΥΔΑΡΑΚΗΣ ΛΕΚΤΟΡΑΣ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΗΡΙΟ

Υπό στενή γλωσσική έννοια, διδασκαλία είναι κυρίως η μετάδοση γνώσεων από δάσκαλο σε μαθητή ενώ από παιδαγωγική άποψη η διαδικασία που αποσκοπεί στην καθοδήγηση του παιδευόμενου με σκοπό τη δημιουργία ενός ολοκληρωμένου ατόμου, ικανού να αναλάβει ένα υπεύθυνο και ενεργό ρόλο στην κοινωνία η σε κάποιο τομέα της επιστήμης.

Η αποτελεσματικότητα της μάθησης δεν είναι πάντοτε προφανής και αυτό ως ένα βαθμό, επειδή συχνά εκδηλώνεται περιστασιακά' γιαυτό και δεν γνωρίζω κατά πόσο σαν διδασκόμενος κατάκτησα το σκοπό μου ή αν το πετύχω ποτέ. Έχω όμως την βεβαιότητα ότι οι δάσκαλοι μου εξετέλεσαν ακέραια τον δικό τους σκοπό και γι'αυτό νοιώθω και την ανάγκη να τους απευθύνω τα ευχαριστήρια μου και τον σεβασμό μου. Παρότι δύσκολη και όχι σπάνια σκληρή η πορεία προς την κατάκτηση της μάθησης αναγνωρίζω την σημασία που είχε για μένα η μετάδοση της γνώσης τους και του τρόπου σκέψης τους στο τομέα της επιστήμης που ονομάζεται Πνευμονολογία.

Ειδικότερα θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα Αναπληρωτή Καθηγητή κ.Δ.Μπούρο που με καθοδήγησε με τις πολύτιμες και πάντα ακριβείς συμβουλές του στην οργάνωση της έρευνας. Τον Καθηγητή κ.Ν.Σιαφάκα για το ενδιαφέρον που έδειξε στην παρακολούθηση της πορείας της μελέτης. Τον Επίκουρο Καθηγητή κ.Ν.Τζανάκη για την συνεχή πρακτική του βοήθεια καθ'όλη την διάρκεια της μελέτης και την συνδρομή του στην ολοκλήρωση της. Τον Λέκτορα κ.Μ.Φρουδαράκη για την στατιστική επεξεργασία των δεδομένων και την βοήθεια του στην συγγραφή των δημοσιεύσεων. Επίσης, τον Αναπληρωτή Καθηγητή κ.Ν.Καρκαβίτσα για την βοήθεια του στις μετρήσεις των καρκινικών δεικτών.

Στην οικογένεια μου.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ	σελ. 1
<u>A. ΕΙΣΑΓΩΓΗ</u>	σελ. 19
<u>B. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</u>	σελ. 21
Επιδημιολογικά δεδομένα	σελ. 22
Ταξινόμηση του ΚΠ	σελ. 24
Κλινικά χαρακτηριστικά του ΚΠ	σελ. 25
Διαγνωστικές Τεχνικές	σελ. 26
Σταδιοποίηση του ΚΠ	σελ. 29
Καρκινογένεση-Γενετική του ΚΠ-Ογκογονίδια.	σελ. 30
Αγγειογένεση-Βιολογία- Παθογένεια του ΚΠ	σελ. 43
Προγνωστικοί - Καρκινικοί Δείκτες	σελ. 50
Καρκινικοί δείκτες στον ορό ασθενών με ΚΠ	σελ. 54
Νεώτεροι Προσανατολισμοί -Υπόθεση	σελ. 74
<u>Γ. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.</u>	σελ. 76
Υλικό και Μέθοδος	σελ. 76
Αποτελέσματα	σελ. 84
Συζήτηση αποτελεσμάτων	σελ. 96
Δ.Παράρτημα	σελ. 104
<u>E. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ</u>	σελ. 112
ΣΤ. Δημοσιεύσεις σχετικές με τον καρκίνο πνεύμονος	σελ. 142.

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Γέννηση	5-12-1964: Ηράκλειο Κρήτης
Οικογ. Κατάσταση	Έγγαμος, πατέρας δυο παιδιών
Προπτυχιακές σπουδές	Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου G.D'Annunzio, Chieti, Ιταλία Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου La Sapienza, Roma, Ιταλία
Αποφοίτηση	28-6-1991: βαθμός Άριστα 95/110 από La Sapienza, Roma, Ιταλία
Διπλωματική Εργασία	«Θυλακώδης αναπαραγωγή του θυροειδούς αδένα. Προβληματισμοί διάγνωσης και χειρουργικής θεραπείας.»
Άδεια ασκήσεως	Ιταλία: 18-12-1991, Ελλάδα:9-1-1992
Ειδικότητα	23-11-1998:Τίτλος ειδικότητας Πνευμονολογίας-Φυματιολογίας
Στρατιωτ. υπηρεσία	17-3-1992 έως 17-8-1993: Οπλίτης ιατρός. Πεδίο Βολής Κρήτης.
Κλινική Άσκηση στην Πνευμονολογία Πενταετής εξ' ολοκλήρου στο ΠΕ.ΠΑ.Γ.Ν.Η.	23-8-1993 έως 31-1-95: Πνευμονολογική κλινική 1-2-1995 έως 31-7-1995: Μονάδα Εντατικής Θεραπείας 1-8-95 έως 31-8-1995:Μονάδα Επειγ. Περιστατικών Καρδιολογικής 1-9-1995 έως22-2-1997: Πνευμονολογική κλινική 23-2-1997 έως 22-5-1997: Παθολογική ογκολογική κλινική 23-5-1997 έως 30-8-1998: Πνευμονολογική κλινική 2-12-1999 έως σήμερα: Ελεύθερο επάγγελμα.
Υπηρεσία υπαίθρου	2-12-1998 έως 2-12-1999:Περιφερικό Ιατρείο Μαλίων- Κ.Υ.Καστέλι
Ξένες γλώσσες	1. Αγγλικά (Lower in English) - 2. Ιταλικά
Μέλος Εταιρειών	Τακτικό Μέλος Ελληνικής Πνευμονολογικής Εταιρείας. (Εκτελών χρέη γραμματέα στο παράρτημα Κρήτης από 3-2000) Μέλος της European Respiratory Society Μέλος της American Thoracic Society .

ΑΚΑΔΗΜΑΙΚΟ ΕΡΓΟ

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΞΕΝΑ ΙΑΤΡΙΚΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

1. V.Georgoulas, C.Kouroussis, N.Androulidakis, S.Kakolyris, A.Dimopoulos, D.Bouros, C.Papadimitriou, **K.Hatzakis**, P.Heras, K.Kalbakis, T.Kotsakis, N.Vardakis, N.Meramveliotakis, D.Hatzidaki. Docetaxel (Taxotere) and gemcitabine in the treatment of non-small cell lung cancer: Preliminary results. **Semin Oncol** **1997**;24(suppl 14):S14-22-S14-25.
2. D.Bouros, **K.Hatzakis**, H.Lambrakis. Pulmonary fibrosis and lung cancer. **Book of memoirs** of the 3rd International Congress on Lung Cancer, **Montuzzi Editore S.P.A., Bologna, Italy,1998**, pp 3-7.
3. **K.Hatzakis**, N.Tzanakis, H.Lambrakis, D.Bouros, N.Karkavitsas, N.M.Siafakas. Prognostic value of pre-therapeutic levels of serum tumor markers in patients with lung cancer. **Book of memoirs** of the 3rd International Congress on Lung Cancer, **Montuzzi Editore S.P.A., Bologna, Italy, 1998**, pp 89-93.
4. V.Georgoulas, N.Androulidakis, D.Bouros, C.Kouroussis, **K.Chatzakis**, M.Papadakis, F.Apostopoulou, T Georgopoulou, T.Kotsakis, J.Souglakos, D.Hatzidaki, J.Vlahonikolis, G.Panagos. nCombination chemotherapy with docetatel, vinorelbine and cisplatin as first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: A multicenter phase II study of the Greek Cooperative Group for Lung cancer. **Lung Cancer** **1998**;21:213-220.

5. M.Froudarakis, A.Voloudaki, D.Bouros, G Drakonakis, **K.Hatzakis**, N.M.Siafakas. Pneumoconiosis among Dental Technicians. **Respiration 1999**;66:338-342.
6. V.Georgoulas, C.Kouroussis, N.Androulidakis, S.Kakolyris, A.Dimopoulos, E.Papadakis, D.Bouros, F.Apostolopoulou C.Papadimitriou, A.Agelidou, **K.Hatzakis**, K.Kalbakis, A.Kotsakis, N.Vardakis, J.Vlachonicolis. Front-line treatment of advanced non-small cell lung cancer with docetaxel and gemcitabine: A multicenter phase II trial. **J Clin Oncol 1999**;17:914-920.
7. **K.Hatzakis**, N.M.Siafakas, D.Bouros. Military sarcoidosis following military Tuberculosis. **Respiration 2000**;67:219-222.
8. **Hatzakis K**, Froudarakis ME, Bouros D, Tzanakis N, Karkavitsas N, Siafakas NM. Prognostic value of serum tumor markers in patients with lung cancer. **Respiration 2002**;69(1):25-9.
9. Bouros D, **Hatzakis K**, Labrakis H, Zeibecoglou K. Association of malignancy with diseases causing interstitial pulmonary changes. **Chest 2002** ;121(4):1278-89.

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΙΑΤΡΙΚΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

1. Φερδούτσης Ε, Μπούρος Δ, Μελέτης Γ, Ξυδάκη Μ, Τζανάκης Ν, **Χατζάκης Κ**, Σιαφάκας ΝΜ. Ανίχνευση του Chlamydia pneumoniae strain twar σε οξείες λοιμώξεις του ανώτερου και κατώτερου αναπνευστικού με την μέθοδο του έμμεσου ανοσοφθορισμού. Ελληνική Ιατρική 1993; 59: 37. (περίληψη)

2. **Χατζάκης Κ**, Μπούρος Δ. Κριτική παρουσίαση σημαντικών άρθρων 1992-1994. Πνεύμων ;7(1β):ΤΗ 3.1.
3. **Χατζάκης Κ**, Μπούρος Δ, Τζανάκης Ν, Φρουδαράκης Μ, Σαμίου Μ, Δαμιλάκης Ι, Καρκαβίτσας Ν, Σιαφάκας ΝΜ. Συγκριτική μελέτη καρκινικών δεικτών στον ορό ασθενών με καρκίνο πνεύμονος. Πνεύμων, συμπληρωματικό τεύχος 1996, σελ 21. (περίληψη)
4. Σαμίου Μ, Τζανάκης Ν, **Χατζάκης Κ**, Μουζάς Ι, Μπούρος Δ, Μανούσος Ο, Σιαφάκας ΝΜ. Λειτουργία των μικρών αεραγωγών σε ασθενείς με φλεγμονώδεις παθήσεις του εντέρου. Πνεύμων, συμπληρωματικό τεύχος 1996, σελ 58. (περίληψη)
5. Κακολύρης Σ, Κουρούσης Χ, Ανδρουλάκης Ν, Δημόπουλος Α, Καλμπάκης Κ, Μπούρος Δ, Παπαδημητρίου Χ, **Χατζάκης Κ**, Κωτσάκης Α, Βαρδάκης Ν, Μεραμβελιωτάκης Ν, Σαμώνης Γ, Γεωργούλιας Β. Μελέτη φάσης ΙΙ με Taxotere και Gemcitabine στο προχωρημένο μη-μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα. Βήμα κλινικής ογκολογίας 1997;1(2);201. (περίληψη)
6. **Χατζάκης Κ**, Τζανάκης Ν, Σαμίου Μ, Καρκαβίτσας Ν, Μπούρος Δ, Σιαφάκας ΝΜ. Προγνωστική ισχύς προθεραπευτικών τιμών των νεώτερων καρκινικών δεικτών σε ασθενείς με καρκίνο πνεύμονος. Ελληνική Ιατρική 1993; 63: 101. (περίληψη)

7. Μπάστα Μ, Παπαδοπούλη Ε, Φρουδαράκης Μ, **Χατζάκης Κ**, Μπούρος Δ, Σιαφάκας ΝΜ. Καρκίνος του πνεύμονα σε ηλικίες μικρότερες των 45 ετών. Ελληνική Ιατρική 1993; 63: 159. (περίληψη)
8. Σαμίου Μ, **Χατζάκης Κ**, Τζανάκης Ν, Κουλεντάκη Μ, Κονδύλη Ε, Μπούρος Δ, Σιαφάκας ΝΜ. Δυσλειτουργία των μικρών αεραγωγών σε ασθενείς με πρωτοπαθή χολική κίρρωση. Ελληνική Ιατρική 1993; 63: 183. (περίληψη)
9. **Χατζάκης Κ**, Ψαθάκης Κ, Ξηρουχάκη Ν, Μπούρος Δ, Σιαφάκας ΝΜ. Φυματίωση και σαρκοείδωση με παρόμοια κεχροειδή απεικόνιση στον ίδιο ασθενή. Ελληνική Ιατρική 1993; 63: 184. (περίληψη).

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

1. P.Agouridakis, M.Anastasaki, K.Katsanoulas, H.Mauromati, **K.Hatzakis**, M.Zervopoulos, H.Askitopoulou. Diabetes insipidus: A prognostic sign of brain death in brain injured patients. 8th European Congress of Intensive Care Medicine. Athens-Greece, October 18-22,1995.
2. D.Bouros, **K.Hatzakis**, N.Tzanakis, M.Froudarakis, N.Karkavitsas, L.Damianakis, N.M.Siafakas. A comparative study of serum tumors markers in patients with lung cancer. (Preliminary results) American

Thoracic Society Annual congress, New Orleans, Louisiana, USA, May 10-15,1996.

3. M.Samiou, N.Tzanakis, **K.Hatzakis**, D.Bouros, N.M.Siafakas. Small airways function in patients with inflammatory Bowel disease. European Respiratory Society Annual congress, Stockholm, Sweden, September 7-11,1996.
4. M.Froudarakis, A.Voloudaki, D.Bouros, M.Koudakis, **K.Hatzakis**, N.Gourtsoyannis, N.M.Siafakas. Pneumoconiosis among Dental Technicians. European Respiratory Society Annual congress, Stockholm, Sweden, September 7-11,1996.
5. **K.Hatzakis**, D.Bouros, N.Karkavitsas, N.Tzanakis, M.Froudarakis, S.Koukouraki, N.M.Siafakas. A comparative study of serum tumors markers in patients with lung cancer. European Respiratory Society Annual congress, Stockholm, Sweden, September 7-11,1996.
6. M.Kozyraki, D.Kounalakis, **K.Hatzakis**, P.Prassopoulos, M.Daskalogianaki, M.Froudarakis, D.Bouros. Role of CT-guided transthoracic needle aspiration in the diagnosis of lung opacities. (Preliminary results) 2rd International Congress on Lung Cancer, Crete-Greece November 9-13, 1996.
7. E. Papadopouli, M.Basta, **K.Hatzakis**, M.Froudarakis, D.Bouros. Lung cancer in young patients. 2rd International Congress on Lung Cancer, Crete-Greece November 9-13, 1996.

8. A.Karatzanis, S.Miyakis, **K.Hatzakis**, M.Froudarakis, D.Bouros. Comparison between computed tomography and bronchoscopic findings in lung cancer. 2rd International Congress on Lung Cancer, Crete-Greece November 9-13, 1996.
9. P.Agouridakis, M.Psaromichelaki, **K.Hatzakis**, K.Psathakis, E.Moloudi, H.Askitopoulou. The causes the prevalence and the consequences of respiratory failure in ICU patients. European Society of Intensive Care Medicine 10th Annual Congress, Paris, France, 7-10 September 1997.
10. V.Georgoulis, C.Kouroussis, N.Androulidakis, S.Kakolyris, A.Dimopoulos, E.Papadakis, C.Papadimitriou, **K.Hatzakis**, E.Bania, F.Apostolopoulou, X.Tsiafaki, A.Alexopoulos, J.Souglakos, T.Kotsakis, J.Vlachonicolis, D.Hatzidaki. Front-line treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with docetaxel and gemcitabine: A multicenter phase. American Society of Clinical Oncology Annual Congress, Los Angeles, California, May 16-19, 1998.
11. **K.Hatzakis**, N.Tzanakis, D.Bouros, N.Karkavitsas, N.M.Siafakas. Prognostic value of pre-therapeutic levels of serum tumor markers in patients with lung cancer. American Thoracic Society Annual Congress, Chicago, Illinois, May 24-29, 1998.
12. **K.Hatzakis**, N.Tzanakis, H.Lambrakis, D.Bouros, N.Karkavitsas, N.M.Siafakas. Prognostic value of pre-therapeutic levels of serum tumor markers in patients with lung cancer. European Respiratory

Society Annual congress, Geneva, Switzerland, September 19-23,1998.

13. V.Georgoulas, C.Kouroussis, N.Androulidakis, S.Kakolyris, A.Dimopoulos, E.Papadakis, D.Bouros, F.Apostolopoulou, C.Papadimitriou, A.Agelidou, V.Tzianni, F.Apostolaki, **K.Hatzakis**, K.Kalbakis, T.Kotsakis, E.Sarra, N.Vardakis, J.Vlachonicolis. Front-line treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with docetaxel and gemcitabine: A multicenter phase II trial. 3rd International Congress on Lung Cancer, Rhodos-Greece, October 31-November 4, 1998.

14. **K.Hatzakis**, N.Tzanakis, H.Lambrakis, D.Bouros, N.Karkavitsas, N.M.Siafakas. Prognostic value of pre-therapeutic levels of serum tumor markers in patients with lung cancer. 3rd International Congress on Lung Cancer, Rhodos-Greece October 31-November 4, 1998.

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

1. Φερδούτσης Ε, Μπούρος Δ, Μελέτης Γ, Ξυδάκη Μ, Τζανάκης Ν, **Χατζάκης Κ**, Σιαφάκας ΝΜ. Ανίχνευση του Chlamydia pneumoniae strain twar σε οξείες λοιμώξεις του ανώτερου και κατώτερου αναπνευστικού με την μέθοδο του έμμεσου ανοσοφθορισμού. 7^ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος, Θεσσαλονίκη 2-5 Δεκεμβρίου 1993.
2. **Χατζάκης Κ**, Μπούρος Δ, Τζανάκης Ν, Φρουδαράκης Μ, Σαμίου Μ, Δαμιλάκης Ι, Καρκαβίτσας Ν, Σιαφάκας ΝΜ. Συγκριτική μελέτη καρκινικών δεικτών στον ορό ασθενών με καρκίνο πνεύμονος. (Πρόδρομη ανακοίνωση). 8^ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος, Αθήνα 14-17 Μαρτίου 1996.
3. Σαμίου Μ, Τζανάκης Ν, **Χατζάκης Κ**, Μουζάς Ι, Μπούρος Δ, Μανούσος Ο, Σιαφάκας ΝΜ. Λειτουργία των μικρών αεραγωγών σε ασθενείς με φλεγμονώδεις παθήσεις του εντέρου. 8^ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος, Αθήνα 14-17 Μαρτίου 1996.

4. **Χατζάκης Κ**, Κουναλάκης Δ, Βασιλάκης Δ, Μπούρος Δ, Σιαφάκας ΝΜ. Συγκριτική νοσηρότητα παθήσεων αναπνευστικού σε υπερήλικες και μέσης ηλικίας ασθενείς νοσηλευθέντων στο Π.Ν.Η. 8^ο Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο. Αγ.Νικόλαος Κρήτης. 24-27 Οκτωβρίου 1996.
5. Βασιλάκης Δ, **Χατζάκης Κ**, Ψαθάκης Κ, Ξηρουχάκη Ν, Δροσίτης Ι, Μπούρος Δ, Σιαφάκας ΝΜ. Ιστιοκυττωση-Χ. 8^ο Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο. Αγ.Νικόλαος Κρήτης. 24-27 Οκτωβρίου 1996.
6. Κουναλάκης Δ, Κοζυράκη Μ, **Χατζάκης Κ**, Πρασόπουλος Π, Δασκαλογιαννάκη Μ, Φρουδαράκης Μ, Μπούρος Δ. Ο ρόλος της καθοδηγούμενης απο υπολογιστική τομογραφία διαθωρακικής αναρρόφησης με βελόνη στην διάγνωση των πνευμονικών σκιάσεων. 8^ο Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο. Αγ.Νικόλαος Κρήτης. 24-27 Οκτωβρίου 1996.
7. Μπάστα Μ, Παπαδοπούλη Ε, **Χατζάκης Κ**, Φρουδαράκης Μ, Μπούρος Δ. Καρκίνος πνεύμονα σε νέους ασθενείς. 8^ο Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο. Αγ.Νικόλαος Κρήτης. 24-27 Οκτωβρίου 1996.
8. Βουλγαράκη Ο, **Χατζάκης Κ**, Μπούρος Δ, Σιαφάκας ΝΜ. Νεκρωτική αγγειίτιδα Churg-Strauss. 8^ο Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο. Αγ.Νικόλαος Κρήτης. 24-27 Οκτωβρίου 1996.
9. **Χατζάκης Κ**, Ψαθάκης Κ, Ξηρουχάκη Ν, Μπούρος Δ, Σιαφάκας ΝΜ. Φυματίωση και σαρκοειδωση με παρόμοια κεχροειδή απεικόνιση στον

ίδιο ασθενή. 8^ο Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο. Αγ.Νικόλαος Κρήτης. 24-27 Οκτωβρίου 1996.

10. **Χατζάκης Κ**, Μπούρος Δ, Καρκαβίτσας Ν, Τζανάκης Ν, Φρουδαράκης Μ, Σαμίου Μ, Δαμιλάκης Ι, Σιαφάκας ΝΜ. Συγκριτική μελέτη καρκινικών δεικτών στον ορό σε ασθενείς με καρκίνο πνεύμονος. 8^ο Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο. Αγ.Νικόλαος Κρήτης. 24-27 Οκτωβρίου 1996.

11. Σαμίου Μ, Τζανάκης Ν, **Χατζάκης Κ**, Μουζάς Ι, Μπούρος Δ, Μανούσος Ο, Σιαφάκας ΝΜ. Λειτουργία των μικρών αεραγωγών σε ασθενείς με φλεγμονώδεις παθήσεις του εντέρου. 8^ο Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο. Αγ.Νικόλαος Κρήτης. 24-27 Οκτωβρίου 1996.

12. Κακολύρης Σ, Κουρούσης Χ, Ανδρουλάκης Ν, Δημόπουλος Α, Καλμπάκης Κ, Μπούρος Δ, Παπαδημητρίου Χ, **Χατζάκης Κ**, Κωτσάκης Α, Βαρδάκης Ν, Μεραμβελιωτάκης Ν, Σαμώνης Γ, Γεωργούλιας Β. Μελέτη φάσης II με Taxotere και Gemcitabine στο προχωρημένο μη-μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα. Αθήνα 6^ο Πανελλήνιο συνέδριο κλινικής ογκολογίας. 3-5 Απριλίου 1997.

13. **Χατζάκης Κ**, Τζανάκης Ν, Σαμίου Μ, Καρκαβίτσας Ν, Μπούρος Δ, Σιαφάκας ΝΜ. Προγνωστική ισχύς προθεραπευτικών τιμών των νεώτερων καρκινικών δεικτών σε ασθενείς με καρκίνο πνεύμονος. 9^ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος, Θεσσαλονίκη 4-7 Δεκεμβρίου 1997.

14. Μπάστα Μ, Παπαδοπούλη Ε, Φρουδαράκης Μ, **Χατζάκης Κ**, Μπούρος Δ, Σιαφάκας ΝΜ.. Καρκίνος του πνεύμονα σε ηλικίες μικρότερες των 45 ετών. 9^ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος, Θεσσαλονίκη 4-7 Δεκεμβρίου 1997.
15. Σαμίου Μ, **Χατζάκης Κ**, Τζανάκης Ν, Κουλεντάκη Μ, Κονδύλη Ε, Μπούρος Δ, Σιαφάκας ΝΜ. Δυσλειτουργία των μικρών αεραγωγών σε ασθενείς με πρωτοπαθή χολική κίρρωση. 9^ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος, Θεσσαλονίκη 4-7 Δεκεμβρίου 1997.
16. **Χατζάκης Κ**, Ψαθάκης Κ, Ξηρουχάκη Ν, Μπούρος Δ, Σιαφάκας ΝΜ. Φυματίωση και σαρκοείδωση με παρόμοια κεχροειδή απεικόνιση στον ίδιο ασθενή. 9^ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος, Θεσσαλονίκη 4-7 Δεκεμβρίου 1997.
17. Γεωργούλιας Β, Κουρούσης Χ, Ανδρουλάκης Ν, Κακολύρης Σ, Δημόπουλος Α, Παπαδάκης Χ, Παπαδημητρίου Χ, **Χατζάκης Κ**, Μπάνια Ε, Αποστολοπούλου Φ, Τσιαφάκη Χ, Αλεξόπουλος Α, Σουγκλάκος Γ, Κωτσάκης Θ, Βλαχονικολής Γ, Χατζηδάκη Δ. Θεραπεία πρώτης γραμμής του γενικευμένου μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα με doxitatel και gemcitabine. Μια πολυκεντρική μελέτη φάσης II. 7^ο Πανελλήνιο συνέδριο κλινικής ογκολογίας. Αθήνα 2-4 Απριλίου 1997.
18. Βασιλάκης Δ, **Χατζάκης Κ**, Στεφανάκη Κ, Βολουδάκη Α, Τζανάκης Ν, Μητρούσκα Ι, Χαλκιαδάκης Γ, Δροσίτης Ι, Μπούρος Δ, Σιαφάκας ΝΜ. Αιμόπτυση σαν πρώτο σύμπτωμα ηωσινόφιλου κοκκιώματος του

πνεύμονος. 9^ο Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο. Ηράκλειο Κρήτης. 5-8 Νοεμβρίου 1998.

19. **Χατζάκης Κ**, Βασιλάκης Δ, Λαμπράκης Χ, Μπούρος Δ, Σιαφάκας Ν. Ενδοκυψελιδική αγγειίτιδα μικρών αγγείων. 9^ο Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο. Ηράκλειο Κρήτης. 5-8 Νοεμβρίου 1998.

20. **Χατζάκης Κ**, Τζανάκης Ν, Καρκαβίτσας Ν, Μπούρος Δ, Σιαφάκας ΝΜ. Προγνωστική αξία προ-θεραπευτικών τιμών των καρκινικών δεικτών στον ορό ασθενών με καρκίνο πνεύμονος. 9^ο Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο. Ηράκλειο Κρήτης. 5-8 Νοεμβρίου 1998.

21. Βασιλάκης Δ, Ψαθάκης Κ, Μελισσινός Χ, Βολουδάκη Α, **Χατζάκης Κ**, Μεταξάρης Ι, Σιαφάκας Ν, Μπούρος Δ. Ηωσινόφιλο κοκκίωμα πνεύμονος. Η εμπειρία μας απο την φυσική πορεία της νόσου. 9^ο Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο. Ηράκλειο Κρήτης. 5-8 Νοεμβρίου 1998.

22. **Χατζάκης Κ**, Τζανάκης Ν, Μπούρος Δ, Σιαφάκας Ν. Προγνωστική αξία αιματολογικών και βιοχημικών τιμών σε ασθενείς με καρκίνο πνεύμονος. 9^ο Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο. Ηράκλειο Κρήτης. 5-8 Νοεμβρίου 1998.

ΟΜΙΛΙΕΣ ΣΕ ΙΑΤΡΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

1. Αντιμετώπιση πολυτραυματία. Φροντιστήριο Επείγουσας και Εντατικής Ιατρικής. 8^ο Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο. Οκτώβριος 1996.

ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΕΣ ΥΠΗΡΕΣΙΕΣ

1. Επιστημονικός συνεργάτης Τ.Ε.Ι. Κρήτης (επ'αμοιβή) στη Σχολή Επαγγελματιών Υγείας και Πρόνοιας (ΣΕΥΠ) για το Ακαδημαϊκό έτος 2001-2002 στο μάθημα «Ιατρική της Εργασίας».
2. Σύνολο δεκαέξι [16] ωρών εκπαίδευσης επ'αμοιβή, με θέμα «Στοιχεία ασφαλείας και υγιεινής εργαζομένων-Πρώτες βοήθειες.» στο Κέντρο Ανάπτυξης Ελληνικού Εμπορίου (ΚΑΕΛΕ). Ιανουάριος 2000.

ΟΜΙΛΙΕΣ.

1. Ομιλία με θέμα: Εξωπνευμονικές συνέπειες καπνίσματος.
Πολιτιστικό κέντρο Δήμου Μαλίων. Μάλια 1^η Φεβρουαρίου 1999.
2. Ομιλία με θέμα: Ενημέρωση για το κάπνισμα.
Γυμνάσιο Θρασανού Πεδιάδος. Θρασανό 17^η Φεβρουαρίου 1999.
3. Ομιλία με θέμα: Βλαβερές συνέπειες καπνίσματος
Αίθουσα ομιλιών Μοχού. Μοχός 2^η Μαρτίου 1999
4. Ομιλία με θέμα: Ενημέρωση για κάπνισμα και αλκοόλ.
Γυμνάσιο Καστελίου Πεδιάδος. Καστέλι Πεδιάδος 6^η Μαΐου 1999.

ΑΠΟ ΤΗΝ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ ΑΝΑΚΟΙΝΩΘΗΚΑΝ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ Η ΔΗΜΟΣΙΕΥΘΗΚΑΝ ΣΕ ΙΑΤΡΙΚΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ ΟΙ ΠΑΡΑΚΑΤΩ ΕΡΓΑΣΙΕΣ:

1. **Χατζάκης Κ**, Μπούρος Δ, Τζανάκης Ν, Φρουδαράκης Μ, Σαμίου Μ, Δαμιλάκης Ι, Καρκαβίτσας Ν, Σιαφάκας ΝΜ. Συγκριτική μελέτη καρκινικών δεικτών στον ορό ασθενών με καρκίνο πνεύμονος.

Πρόδρομη ανακοίνωση στο 8^ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος, 1996.

2. **Χατζάκης Κ**, Μπούρος Δ, Καρκαβίτσας Ν, Τζανάκης Ν, Φρουδαράκης Μ, Σαμίου Μ, Δαμιλάκης Ι, Σιαφάκας ΝΜ. Συγκριτική μελέτη καρκινικών δεικτών στον ορό σε ασθενείς με καρκίνο πνεύμονος. Ανακοίνωση στο 8^ο Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο, 1996.
3. **Χατζάκης Κ**, Τζανάκης Ν, Σαμίου Μ, Καρκαβίτσας Ν, Μπούρος Δ, Σιαφάκας ΝΜ. Προγνωστική ισχύς προθεραπευτικών τιμών των νεώτερων καρκινικών δεικτών σε ασθενείς με καρκίνο πνεύμονος. Ανακοίνωση στο 9^ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος, 1997.
4. **Χατζάκης Κ**, Τζανάκης Ν, Καρκαβίτσας Ν, Μπούρος Δ, Σιαφάκας ΝΜ. Προγνωστική αξία προ-θεραπευτικών τιμών των καρκινικών δεικτών στον ορό ασθενών με καρκίνο πνεύμονος. Ανακοίνωση στο 9^ο Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο, 1998.
5. **Χατζάκης Κ**, Τζανάκης Ν, Μπούρος Δ, Σιαφάκας Ν. Προγνωστική αξία αιματολογικών και βιοχημικών τιμών σε ασθενείς με καρκίνο πνεύμονος. Ανακοίνωση στο 9^ο Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο, 1998.
6. D.Bouros, **K.Hatzakis**, N.Tzanakis, M.Froudarakis, N.Karkavitsas, L.Damianakis, N.M.Siafakas. A comparative study of serum tumors markers in patients with lung cancer. (Preliminary results) Ανακοίνωση στο American Thoracic Society Annual congress, 1996.

7. **K.Hatzakis**, D.Bouros, N.Karkavitsas, N.Tzanakis, M.Froudarakis, S.Koukouraki, N.M.Siafakas. A comparative study of serum tumors markers in patients with lung cancer. Ανακοίνωση στο European Respiratory Society Annual congress,1996.
8. **K.Hatzakis**, N.Tzanakis, D.Bouros, N.Karkavitsas, N.M.Siafakas. Prognostic value of pre-therapeutic levels of serum tumor markers in patients with lung cancer. Ανακοίνωση στο American Thoracic Society Annual Congress,1998.
9. **K.Hatzakis**, N.Tzanakis, H.Lambrakis, D.Bouros, N.Karkavitsas, N.M.Siafakas. Prognostic value of pre-therapeutic levels of serum tumor markers in patients with lung cancer. Ανακοίνωση στο European Respiratory Society Annual congress,1998.
10. **K.Hatzakis**, N.Tzanakis, H.Lambrakis, D.Bouros, N.Karkavitsas, N.M.Siafakas. Prognostic value of pre-therapeutic levels of serum tumor markers in patients with lung cancer. Ανακοίνωση στο 3rd International Congress on Lung Cancer, 1998.
11. **K.Hatzakis**, N.Tzanakis, H.Lambrakis, D.Bouros, N.Karkavitsas, N.M.Siafakas. Prognostic value of pre-therapeutic levels of serum tumor markers in patients with lung cancer. Δημοσίευση στο **Book of memoirs of the 3rd International Congress on Lung Cancer, Montuzzi Editore S.P.A., Bologna, Italy, 1998**, pp 89-93.

12. **Hatzakis K**, Froudarakis ME, Bouros D, Tzanakis N, Karkavitsas N, Siafakas NM. Prognostic value of serum tumor markers in patients with lung cancer. Δημοσίευση στο **Respiration** **2002**;69(1):25-9.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος του πνεύμονα (ΚΠ), είναι το συχνότερο από τα κακοήθη νοσήματα που προσβάλουν το σύγχρονο άνθρωπο.[1] Η συχνότητα του παρουσίασε συνεχή αύξηση σε όλη την διάρκεια του προηγούμενου αιώνα και προβλέπεται ότι θα συνεχίσει να αυξάνεται, τουλάχιστον τα αμέσως επόμενα χρόνια. Παγκοσμίως είναι ο πιο κοινός τύπος καρκίνου στους άνδρες ενώ συγχρόνως παρατηρείται σημαντική αύξηση στις γυναίκες.[2]

Αν και στον θεραπευτικό τομέα έχουν ανακαλυφθεί αποτελεσματικότερα χημειοθεραπευτικά φάρμακα και νεώτερες χειρουργικές τεχνικές, το πιο καθοριστικό για τον ασθενή (για την επιβίωση αλλά και την ποιότητα ζωής του) παραμένει, η έγκαιρη διάγνωση και η προσεχτική σταδιοποίηση πριν από κάθε θεραπευτική παρέμβαση. Απαραίτητη προϋπόθεση για την αποτελεσματικότητα μελλοντικών θεραπειών και την ανάπτυξη νέων τεχνικών πρώιμης διάγνωσης, είναι η κατανόηση του μηχανισμού της καρκινογένεσης. Η εντυπωσιακή πρόοδος της μοριακής βιολογίας, αποκάλυψε γονίδια, πρωτεΐνες και μηχανισμούς, όπως η αγγειογένεση, που προσδίδουν νέα επίπεδα πολυπλοκότητας, και πάνω στα οποία, θα στηριχθεί η φαρμακευτική έρευνα και μια αποτελεσματικότερη θεραπεία.

Υποστηρίχθηκε από την βιβλιογραφία, ότι οι καρκινικοί δείκτες (ΚΔ) μπορούν εναλλακτικά να εκμαιεύσουν προγνωστικές πληροφορίες, αλλά με αμφιλεγόμενα μέχρι τώρα αποτελέσματα. Ο ιδανικός ΚΔ θα ήταν μια ουσία που θα ανιχνευόταν στο αίμα και θα μπορούσε να βοηθάει στην έγκαιρη διάγνωση της κακοήθειας (υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα), να δίνει προγνωστικές πληροφορίες της νόσου, να επιλέγει ασθενείς για παρηγορητική αγωγή, να μπορεί να αποτιμά την απάντηση στην οποιαδήποτε θεραπεία και να διαπιστώνει υποτροπές της νόσου. [3]

Η ανακάλυψη ουσιών που θα μπορούσαν να έχουν αυτό τον ρόλο, απέχει μακράν από την κλινική πραγματικότητα αυτή την χρονική στιγμή. Παρόλα αυτά, η έρευνα για έναν αποτελεσματικό και χρήσιμο στην κλινική πράξη ΚΔ, συνεχίζεται ακριβώς λόγω των τραγικών διαστάσεων που έχει λάβει η επιδημία του καπνίσματος και ο ΚΠ. Οι νεώτεροι ΚΔ όπως οι CYFRA 21-1, NSE, TPA, SccAg, φαίνεται ότι πλησιάζουν περισσότερο από τους παλαιότερους, στον ορισμό του ιδανικού ΚΔ και ενέπνευσαν ενθουσιασμό. Συγχρόνως κυτταροκίνες και μεταλλοπρωτεϊνάσες βρίσκονται στο αρχικό στάδιο προβληματισμού για την χρησιμότητα τους .

Σκοπός αυτής της έρευνας ήταν η μελέτη διαφόρων ΚΔ στον ορό ασθενών με ΚΠ, πριν από οποιαδήποτε θεραπευτική παρέμβαση. Μετέπειτα, η συσχέτιση των μετρούμενων τιμών με τον τύπο της νόσου, την σταδιοποίηση της και την επιβίωση των ασθενών, αναζητώντας πιθανές χρήσιμες προγνωστικές πληροφορίες.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Η συχνότητα του βρογχογενή καρκίνου (ΒΚ) παρουσίασε συνεχή αύξηση σε όλη την διάρκεια του προηγούμενου αιώνα και προβλέπεται ότι θα

συνεχίσει να αυξάνεται τουλάχιστον τα αμέσως επόμενα χρόνια.(Εικόνα 1) Ενώ στις αρχές του αιώνα ο Adler κατόρθωσε να συλλέξει μόνο 374 περιπτώσεις ΚΠ, το 1980 με στοιχεία του Παγκοσμίου Οργανισμού Υγείας σημειώθηκαν 660.500 νέα κρούσματα και το 1985 εκτιμήθηκαν σε 896.000.[4] Ο αριθμός αυτός αντιπροσωπεύει το 11.8% όλων των περιπτώσεων καρκίνου και η ετήσια αύξηση του υπολογίστηκε σε 0,5% κάθε χρόνο.

Το 61% όλων των περιπτώσεων ΚΠ παρουσιάζονται στις αναπτυσσόμενες χώρες. Είναι πρώτος σε όλη την Ευρώπη, την πρώην Σοβιετική Ένωση, την Βόρειο και Νότιο Αμερική, την Αυστραλία, την Νέα Ζηλανδία, την Δυτική και Νότιο-Ανατολική Ασία. Παγκοσμίως είναι ο πιο κοινός τύπος καρκίνου στους άνδρες και μόνο στην Ευρωπαϊκή Ένωση αντιπροσωπεύει το 21% όλων των καρκίνων στους άνδρες σε αντίθεση με 4% των γυναικών.[5] Σημαντική αύξηση παρατηρείται στις γυναίκες παγκοσμίως, όπου φαίνεται να κατέχει αυτή την στιγμή την πέμπτη θέση.[5]

Ο ΚΠ έχει και την υψηλότερη θνησιμότητα του από όλες τις κακοήθειες νεοπλασίες στους άνδρες με το 29%-34% των θανάτων από καρκίνο να οφείλονται σε αυτόν σε αντίθεση με το αντίστοιχο 8%-22% των γυναικών.[5, 6] Στις ΗΠΑ η θνησιμότητα άρχισε να αυξάνει το 1930 και μέχρι το 1950 αναρριχήθηκε στην πρώτη θέση των ανδρών. Αρχικά ανάμεσα στις γυναίκες είχε μικρότερη αύξηση, αλλά μέχρι 1950 αυξήθηκε 400% και υπερακόντισε τον καρκίνο του μαστού σαν αιτία θανάτου το 1987. [6] Μελέτη της WHO για την θνητότητα και τις τάσεις θνητότητας σε 28 βιομηχανικές χώρες ανάμεσα στις δεκαετίες 1960 και 1980 αναφέρει μια αύξηση 76% στους άνδρες και 135% για τις γυναίκες και αυτή η δραματική αύξηση επιβεβαιώνεται και από άλλες επιδημιολογικές μελέτες στις αναπτυσσόμενες χώρες. [4,7]

Η επιβίωση του ΚΠ είναι πτωχή συγκρινόμενη με τους περισσότερους καρκίνους άλλων εστιών, και βελτιώθηκε ελάχιστα το τελευταίο τέταρτο του περασμένου αιώνα.(Εικόνα 2) Σε πρωτοδιαγνωσμένους ασθενείς ανάμεσα στο 1981 και 1987, η πενταετής επιβίωση ήταν 11,8% για τους λευκούς άνδρες, 9,9% για τους έγχρωμους, 16,3% για λευκές γυναίκες και 13% για έγχρωμες γυναίκες. [8] (Εικόνα 3) Τα ποσοστά επιβίωσης είναι αρκετά υψηλότερα για περιορισμένη νόσο (41% συνολικά) αλλά μόνο το 18% των περιπτώσεων είναι περιορισμένη τοπικά νόσος.

Επιπλέον τα ΜΚΠ έχουν πολύ πτωχότερη επιβίωση, 4% και 6% για λευκούς άνδρες και γυναίκες αντίστοιχα για το ίδιο χρονικό διάστημα (1981-1987). Συγκρίνοντας την σχετική επιβίωση για το φύλο, φυλή και ηλικία σε 1 χρόνο, 3 χρόνια και 5 χρόνια μετά την διάγνωση, είναι ξεκάθαρο ότι οι γυναίκες έχουν σημαντικά υψηλότερη επιβίωση από τους άνδρες και οι λευκοί υψηλότερη από τους έγχρωμους του ίδιου φύλου. [8] Αντιθέτως η επιβίωση μειώνεται με την πρόοδο της ηλικίας. Σε περιοχές του κόσμου όπου η επίπτωση του ΚΠ είναι υψηλή, η ηλικία είναι μέγιστος καθοριστικός παράγοντας κινδύνου με 20 πλάσια αύξηση στις γυναίκες και 100 πλάσια αύξηση στους άνδρες στις ηλικίες των 35 έως 75 ετών.

Νεώτερα δεδομένα διαπιστώνουν ότι σε αρκετές χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης αλλά και σε χώρες όπως η ΗΠΑ, ο Καναδάς και η Αυστραλία η αναλογία των ποσοστών ΚΠ φαίνεται να μειώνονται συνολικά και για όλες τις ηλικίες, τόσο για τους άνδρες κάτω των 85 ετών όσο και για τις γυναίκες κάτω των 60 χρονών. Το φαινόμενο αποδίδεται στην επιτυχία της αντικαπνιστικής εκστρατείας. Βέβαια η κατανάλωση του καπνού στις συγκεκριμένες χώρες μπορεί να μειώθηκε, αλλά η παραγωγή του αυξήθηκε ...και φυσικά οι εξαγωγές καπνών σε δεύτερες χώρες.[9]

Στην Ελλάδα ο ΚΠ παρουσιάζει όμοια διαχρονική εξέλιξη με αυτήν των ανεπτυγμένων χωρών της Δύσης, αλλά σε αντίθεση με αυτές η παρατηρούμενη αύξηση των θανάτων/έτος είναι πιο έκδηλη στους άνδρες. Το δεδομένο αυτό ερμηνεύεται από το γεγονός ότι λόγω ειδικών κοινωνικών συνθηκών που επικρατούσαν στην χώρα μας, η καπνιστική συνήθεια επεκτάθηκε στις γυναίκες αργότερα, συγκριτικά με άλλες χώρες.

Όλες οι υπάρχουσες επιδημιολογικές μελέτες έχουν αναγνωρίσει ότι το κάπνισμα αποτελεί το βασικότερο εξωγενή παράγοντα πρόκλησης του ΚΠ. Ο καπνός των τσιγάρων περιέχει χημικά συστατικά, πολλά από τα οποία έχουν αναγνωρισθεί ότι είναι καρκινογόνα ή δυνητικά τέτοια. [10] Ευθύνεται για το 90% της επιπτώσεως του ΚΠ στους άνδρες και για το 78% στις γυναίκες, και θεωρείται ως ο ισχυρότερος προκλητικός παράγοντας. [11] Μεγάλης κλίμακας επιδημιολογικές μελέτες, έχουν επισημάνει την ισχυρή αιτιολογική σχέση του καπνού με τη συχνότητα του ΚΠ, ώστε ενδεχόμενοι άλλοι παράγοντες επισκιάζονται και καθίστανται επουσιώδεις. Το παθητικό κάπνισμα επίσης προκαλεί αύξηση του σχετικού κινδύνου προσβολής.[12,13] Ο εκπνεόμενος καπνός από τους καπνιστές αλλά και ο καπνός του παράπλευρου ρεύματος, εμπεριέχουν πληθώρα και πολλαπλάσια σε ποσότητα καρκινογόνων συστατικών, τα οποία εισπνέονται από τους μη καπνιστές και ανιχνεύονται στο οργανισμό τους. [14-16]

Άλλοι παράγοντες που σχετίζονται με την ανάπτυξη ΚΠ είναι γενετική προδιάθεση [17-19], ραδιενεργός ακτινοβολία [20-24], χημικές ενώσεις από το επαγγελματικό περιβάλλον όπως το αλουμίνιο, ο αμίαντος, το κώκ, το αρσενικό, το χρώμιο, νικέλιο, χλωρομεθυλοαιθέρες, χλωριούχο βινύλιο, ράδιο, η ιονίζουσα ακτινοβολία κ.α. [21,22,25-28], η ατμοσφαιρική ρύπανση [29], πνευμονικές ουλές, απότοκων παλαιών φυματιωδών βλαβών,

βρογχιεκτασιών, πνευμονικών εμφράκτων ή τραυματικών κακώσεων [30] και διατροφικοί παράγοντες [31-34]

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΟΣ

Η πιο ευρέως αναγνωρισμένη παθολογική κατάσταση του ΚΠ είναι η ταξινόμηση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ) [35] που διακρίνει τον ΚΠ σε οκτώ ομάδες. (Πίνακας 1) Διακρίνονται τέσσερις κύριοι τύποι καρκινώματος αν και σε ορισμένες περιπτώσεις η ιστολογική ταξινόμηση αποδεικνύεται δύσκολη. Πιθανώς ο πλέον σημαντικός ιστολογικός διαχωρισμός είναι σε δύο ομάδες: Μικροκυτταρικό καρκίνωμα (ΜΚ) και Μη Μικροκυτταρικό καρκίνωμα (ΜΜΚ).

Το αδιαφοροποίητο ΜΚ διαφέρει τόσο πολύ ιστολογικά, βιολογικά και κλινικά από όλους τους υπόλοιπους τύπους ΚΠ ώστε όλοι οι άλλοι τύποι να κατατάσσονται σαν ΜΜΚ [36].

Η ομάδα του ΜΜΚ περιλαμβάνει όλους τους άλλους τύπους, με συχνότερους το καρκίνωμα των πλακωδών κυττάρων ή επιδερμοειδές (ΠΚ) και το αδενοκαρκίνωμα (ΑΚ).

ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΟΣ

Τα συμπτώματα του ΚΠ μπορεί να οφείλονται στην θέση εντόπισης, στην παρουσία μεταστάσεων, σε παρανεοπλασματικές εκδηλώσεις ή να είναι γενικά (πυρετός, καταβολή, ανορεξία, απώλεια βάρους). Οποιαδήποτε ανεξήγητη εκδήλωση, θεωρητικά από όλα τα συστήματα του οργανισμού, πρέπει να αντιμετωπίζεται με μεγάλη σοβαρότητα και σκεπτικισμό.

Τα συνήθη συμπτώματα και η συχνότητα εμφάνισέως τους με τα οποία εμφανίζεται ο ΚΠ είναι: βήχας 75%, απώλεια βάρους 68%, δύσπνοια 58-60%, θωρακικός πόνος 45-49%, αιμόπτυση 29-35%, οστικός πόνος 25%,

πληκτροδακτυλία 20%, πυρετός 15-20%, καταβολή 10%, σύνδρομο άνω κοίλης 4%, δυσφαγία 2%, συριγμός 2%, βράγχος φωνής 1% [37].

Η συχνότητα εμφανίσεως μεταστατικών εστιών και κλινικών σημείων στο ΚΠ είναι: ΚΝΣ 20-50%, αυχενικοί λεμφαδένες 15-60%, οστά 25%, καρδιά 20%, νεφροί 10-15%, πεπτικό σύστημα 12%, πνευμονική εμβολή 10%, υπεζωκότας 8-15%, επινεφρίδια 2-22%, ήπαρ 1-35%, δέρμα 1-3%. [37]

Οι παρανεοπλασματικές εκδηλώσεις, μπορεί επίσης να αποτελούν πρώτη και μοναδική αλλά όχι συχνά πρώιμη εκδήλωση της νόσου και μπορεί να είναι: [37] (α) Ενδοκρινικές (Cushing, υπερασβεστιαμία, σύνδρομο απρόσφορης εκκρίσεως ADH, γυναικομαστία, υπογλυκαιμία, υπερθυρεοειδισμό, καρκινοειδές σύνδρομο, αύξηση FSH). (β) Νευρολογικές (νευρίτιδες, εγκεφαλομυελίτιδα, μυελοπάθειες, ψυχικές διαταραχές). (γ) Μεταβολικές (υπερουριχαιμία, υπερτροφική οστεαρθροπάθεια). (δ) Οστικές (πληκτροδακτυλία, υπερτροφική οστεαρθροπάθεια). (ε) Νεφρικές (σπειραματονεφρίτιδα, νεφρωσικό σύνδρομο). (στ) Δερματικές (υπερκεράτωση, ουρτικάρια). (ζ) Αιματολογικές (αναιμία, λευκοκυττάρωση, ηωσινοφιλία, θρομβοκυττάρωση, θρομβοκυτταρική πορφύρα). (η) Διαταραχές πήκτικότητας (διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη, μεταναστευτική επιμένουσα φλεβοθρόμβωση ή και θρομβοφλεβίτιδα, ενδοκαρδίτιδα). (θ) Συστηματικές εκδηλώσεις (πυρετός, ανορεξία, καχεξία, ορθοστατική υπόταση ή υπέρταση). (ι) Κολλαγονικές εκδηλώσεις (δερματομυοσίτιδα ή πολυμυοσίτιδα, συστ. ερυθματώδης λύκος, αγγειίτιδα).

Αναλόγως των συμπτωμάτων πρέπει να γίνει η σωστή επιλογή των εργαστηριακών μεθόδων, που θα επιτρέψουν την όσο πιο πρώιμη διάγνωση της νόσου, καθότι τις περισσότερες φορές η εμφάνιση συμπτωματολογίας σημαίνει προχωρημένη νόσο.

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ

Η επίσημη σύσταση της Ευρωπαϊκής και της Αμερικανικής Πνευμονολογικής Εταιρείας του 1997 [38], όσον αφορά τον βασικό έλεγχο ασθενών με ΜΜΚΠ, περιλαμβάνει τις 5 πρώτες μεθόδους από τον πίνακα 2 δηλαδή: 1) κλινική εξέταση, 2) αιματολογικές-βιοχημικές-ανοσολογικές εξετάσεις, 3) ακτινογραφία θώρακα, 4) CT scan (ή MRI) θώρακα που να περιλαμβάνει τα επινεφρίδια και 5) κυτταρολογικές εξετάσεις προκειμένου για αρρώστους ασυμπτωματικούς. Οι υπόλοιπες συνίστανται ανάλογα με τα ευρήματα και τα συμπτώματα του ασθενούς.

Πάντοτε η διερεύνηση προχωρεί από τις απλούστερες προς τις διαγνωστικά επεμβατικότερες μεθόδους και τελικός προορισμός είναι η προς ωφέλεια του ασθενούς διάγνωση της φύσεως της νόσου του, αποφεύγοντας υπερβολές στο πεδίο των διαγνωστικών χειρισμών (πολύ ηλικιωμένοι ασθενείς, εξασθενημένοι κ.ο.κ.).

Η συλλογή πρωινών πτυέλων όταν δοθεί μεγάλη προσοχή και η μετέπειτα κυτταρολογική εξέταση τους είναι η πιο απλή μη επεμβατική εξέταση που σε σημαντικό ποσοστό (60-75%) θα διαγνώσει την νόσο. [39]

Η βρογχοσκόπηση αποτελεί το βασικό διαγνωστικό μέσο για την μεγάλη πλειοψηφία των περιπτώσεων του ΚΠ η οποία συνδυαζόμενη με τις κατάλληλες τεχνικές ανάλογα με την περίπτωση, θα τυποποιήσει την νόσο σε ποσοστό 39-92% [40] και θα καθορίσει την θεραπεία.

Το ιστορικό του ασθενούς πρέπει να λαμβάνεται με πολύ προσοχή καθώς μόνο 10% των ασθενών είναι πλήρως ασυμπτωματικοί κατά την προσέλευση τους [37] και η αντικειμενική εξέταση του ασθενούς με ΚΠ πρέπει να είναι πλήρης. Πρώτον διότι μπορεί να βρεθεί μεταστατική εκδήλωση της νόσου σε άλλο όργανο χωρίς άλλα αντικειμενικά ευρήματα, και

δεύτερον διότι μπορεί να βρεθεί και άλλο νόσημα του οποίου η παρουσία να τροποποιεί την θεραπεία ή και να σχετίζεται με την ύπαρξη του όγκου.

Η επισκόπηση αποτελεί βασικό στοιχείο με το οποίο ο ιατρός θα σχηματίσει την συνολική εντύπωση για τον ασθενή. Η απίσχνανση, η κακή γενική κατάσταση αποτελούν επιβαρυντικά δεδομένα για τον ασθενή καθότι κατατάσσεται σε χαμηλή κλίμακα Karnofsky, με αποτέλεσμα να επηρεάζεται η αντιμετώπισή του. (Εικόνα 4)

Από τις απεικονιστικές τεχνικές η απλή ακτινογραφία θώρακος είναι η πλέον εύχρηστη εξέταση στην διάγνωση του ΚΠ. Προηγούμενες ακτινογραφίες θώρακος του ασθενούς (μηνών ή ετών) θα πρέπει με επιμονή να αναζητώνται από τον ιατρό, καθότι μπορεί να βοηθήσουν στη διάγνωση, αξιολογώντας τον ρυθμό μεγεθύνσεως μιας σκιάσεως. Η απεικόνιση θώρακος χρησιμεύει σε συνδυασμό με την αξονική τομογραφία στην ακριβή εντόπιση της νόσου, στην ακριβή οριοθέτηση της μάζας και του μεγέθους της, στην ανεύρεση διογκωμένων λεμφαδένων και στην ανεύρεση διηθημένων παρακείμενων οργάνων, αγγείων ή μεταστάσεων.

Η ακτινογραφία θώρακος μπορεί να αποκαλύψει αλλοιώσεις διαμέτρου μεγαλύτερης των 6 χιλιοστών, ενώ η υπολογιστική τομογραφία θώρακος άνω του 1 χιλιοστού. Στην πράξη όμως, οι αλλοιώσεις αυτές του ενός και των δύο χιλιοστών, όταν ανευρίσκονται πλησίον αγγείων, πλευρών ή σχισμών μπορεί να διαφύγουν της προσοχής. Οι περισσότερες μελέτες συμφωνούν ότι η μέση διάμετρος διαγνώσεως ενός όγκου στην απλή ακτινογραφία θώρακος, είναι 3 cm και στην ελικοειδή αξονική τομογραφία 12 χιλιοστά [41,42].

Συχνά όμως και μέχρι ποσοστού 40% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε CT παρατηρείται μεταβολή του σταδίου της νόσου μετά από χειρουργική ή μεσοθωρακοσκοπική διερεύνηση του θώρακος ή του μεσοθωρακίου.[43,44].

Η μαγνητική τομογραφία θώρακος (MRI) είναι μια επιπλέον διαγνωστική τεχνική που υπερέχει έναντι της απλής υπολογιστικής τομογραφίας (CT) στη διάγνωση και την έκταση του ΚΠ, στις περιπτώσεις όγκου Pancoast, προσβολή διαφράγματος, προσβολή ΚΝΣ, απεικόνιση της λεπτής στιβάδα του εξωυπεζωκοτικού λίπους όταν διερευνάται επέκταση του όγκου προς το θωρακικό τοίχωμα και στην αντιπαραβολή όγκου-θωρακικού τοιχώματος όπως και μεταξύ όγκου-συνοδού πνευμονίας. [45] Παρόλα αυτά, η υπολογιστική τομογραφία θώρακος, εξακολουθεί να υπερτερεί της MRI στις κινήσεις της καρδιάς και του αναπνευστικού και των σφυγμικών κυμάτων των αγγείων (μπορεί να δημιουργήσουν τεχνικά απεικονιστικά προβλήματα στην MRI), στις παρεγχυματικές αλλοιώσεις του πνεύμονος (διακρίνονται σαφώς καλύτερα στην CT), και στις αποτιτανώσεις που δεν απεικονίζονται άμεσα στην MRI. [46]

ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΟΣ

Η σημασία μιας ακριβούς σταδιοποίησης για τον θεραπευτικό χειρισμό του ασθενούς με ΚΠ είναι γνωστή μια και το στάδιο της νόσου θα καθορίσει τη θεραπευτική προσέγγιση και έμμεσα την πρόγνωση και την επιβίωση του ασθενούς. Ενδιαφέρει κυρίως το ΜΜΚΠ δεδομένου ότι το Μικροκυτταρικό ΜΚΠ κατά τη στιγμή της διάγνωσης έχει είτε ακτινολογικά διεύρυνση μεσοθωρακίου ή εξωθωρακική νόσο ή και τα δύο στο 95% των περιπτώσεων. Ο προσδιορισμός του σταδίου της νόσου περιλαμβάνει την ανίχνευση ενδοθωρακικών και εξωθωρακικών βλαβών με βάση το διεθνές TNM σύστημα που καθορίζεται από τρία στοιχεία: 1) τα τοπικά χαρακτηριστικά του όγκου (tumor-T), 2) την παρουσία ή απουσία προσβεβλημένων λεμφαδένων (node-N) 3) την παρουσία ή απουσία μεταστάσεων (metastasis - M).

Με πρωτεργάτες τους Clifton Mountain και Tsuguo Naruke το σύστημα που ίσχυε από το 1992, αναθεωρήθηκε το 1997 από τον Clifton Mountain και

έγινε αποδεκτό, στη νέα του πλέον μορφή, από την American Joint Committee of Cancer (AJCC) και την International Union Against Cancer (IUAC).[47] (Πίνακας 3)

Με βάση τους ανωτέρω ορισμούς τα στάδια του ΚΠ και η αναφερόμενη 5ετής επιβίωση, η οποία παρατίθεται των σταδίων νόσου κατά TNM στον Πίνακα 4 προέρχεται από την Θωρακοχειρουργική Κλινική του San Diego του Πανεπιστημίου της California των Η.Π.Α, όπου υπό τη Διεύθυνση του Clifton Mountain από το 1975 έως το 1988 αντιμετωπίστηκαν χειρουργικά 5.319 περιστατικά καρκίνου πνεύμονα.

Μια σημαντική αναθεώρηση ήταν ότι μεταστατική ή μεταστατικές δορυφόροι βλάβες [(satellite tumor's nodule(s)] εντός του λοβού που περιέχει την πρωτοπαθή εστία του καρκίνου θεωρούνται πλέον ως στοιχείο T₄, ενώ παρόμοιες αλλοιώσεις στους υπόλοιπους λοβούς ή λοβό του πάσχοντος πνεύμονα αξιολογούνται ως στοιχείο M₁.

Όσον αφορά την ονοματολογία-ταξινόμηση των πνευμονικών και μεσοθωρακικών λεμφαδένων επίσης το 1997, καταρτίστηκε νέος ανατομικός χάρτης ονοματολογίας του στοιχείου N(node) κατόπιν συμφωνίας των AJCC και UICC.(Εικόνα 5)

Ενώ το σύστημα TNM (tumor, node, metastases) έχει καλή προγνωστική αξία για άλλους ιστολογικούς τύπους, δεν χρησιμοποιείται ευρέως στον ΜΚΠ. Αντί αυτού η σταδιοποίηση του ΜΚΠ έχει διχοτομηθεί σε περιορισμένη νόσο, όταν αφορά το ένα ημιθώρακιο με επιχώριους λεμφαδένες, και εκτεταμένη νόσο όταν επεκτείνεται πέραν των ορίων αυτών.

ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗ-ΓΕΝΕΤΙΚΉ ΤΟΥ ΚΠ -ΟΓΚΟΓΟΝΙΔΙΑ.

Η παθογένεια του ΚΠ καλύπτει ένα μεγάλο φάσμα γνώσεων που αφορούν την καρκινογένεση σε κυτταρικό επίπεδο, τη μορφολογία των ιστολογικών τύπων, τους ρυθμούς αναπτύξεως των όγκων και την εξέλιξή

τους, τους τρόπους ιστικής διασποράς και μεταστάσεων, τις μεταβολές που επάγονται από μη χειρουργικούς θεραπευτικούς παράγοντες, ακόμη δε τη μοριακή βιολογία των καρκινικών κυττάρων και το γενετικό τους υπόστρωμα.

Οι αθροιζόμενες γενετικές αλλαγές απολήγουν σε φαινοτυπικές τροποποιήσεις των επιθηλιακών κυττάρων, με τις οποίες εκφράζεται η κακοήθης εξαλλαγή. Η διαδικασία είναι πολυσταδιακή και καταβάλλονται εντατικές προσπάθειες, προς επινόηση ορολογικών εξετάσεων, μέσω ανοσοιστο-κυτταροχημικών μεθόδων για τον ποσοτικό προσδιορισμό πρωτεϊνικών κλασμάτων που παράγονται (ή αναστέλλονται) στα διάφορα στάδια της καρκινογένεσης.

Την τελευταία δεκαετία, έχουν υπάρξει επαναστατικές ανακαλύψεις στην διαδικασία της καρκινογένεσης. Οι ανακαλύψεις αυτές, μαζί με τις προόδους στις διαγνωστικές τεχνικές και τον εμπλουτισμό των θεραπευτικών μας δυνατοτήτων, αλλάζουν την παραδοσιακή αντίληψη της κλινικής πρακτικής. Η νεοπλασία μπορεί να θεωρηθεί ως παρέκκλιση του ελέγχου των μηχανισμών κυτταρικής αναπτύξεως και αναπαραγωγής.

Η αναγνώριση της νεοπλασματικής μετάλλαξης ως συνέπεια γονιδιακής εκτροπής, κατεύθυνε τους ερευνητές στην αναζήτηση και την περιγραφή ογκογονιδίων, που επεμβαίνουν στη φαινοτυπική διαμόρφωση των κυττάρων και καθορίζουν το ρυθμό της κυτταρικής αναπτύξεως, της διαιρέσεως και της διαφοροποίησής τους.

Η αναπαραγωγή και η διαίρεση ενός κυττάρου σε δύο γενετικά ταυτόσημα θυγατρικά κύτταρα ολοκληρώνεται σε τέσσερις φάσεις: Στην φάση G₁ (Gap 1), τα κύτταρα προετοιμάζονται βιοχημικά για την επόμενη φάση S (Synthesis), κατά την οποία συμπληρώνεται η αντιγραφή του DNA, ενώ στη φάση G₂, τα κύτταρα προετοιμάζονται για τη φάση M (Mitosis), στην οποία λαμβάνει χώρα ο διαχωρισμός των δύο αντιγράφων των χρωματοσωμάτων

στα θυγατρικά κύτταρα. Κύτταρα που δε διαιρούνται πλέον, είτε αποσύρονται από τις φάσεις διαιρέσεως, υφιστάμενα τελική διαφοροποίηση ή περιέρχονται σε κατάσταση προσωρινής στασιμότητας, γνωστή ως φάση G₀. Ο συντονισμός της μεταπτώσεως από τη μια φάση στην άλλη, έχει διαλευκανθεί σε ικανοποιητικό επίπεδο τα τελευταία χρόνια και έχουν εκπονηθεί πολυάριθμες ανασκοπήσεις [48-50], στις οποίες αναλύεται η συνδρομή των μεταβολών της δραστηριότητας διαφόρων εξαρτωμένων από την κυκλίνη κινασών (cyclin-dependent kinases, CDK). Υπάρχουν διάφορα κλάσματα CDK, άλλα από τα οποία παράγονται στη φάση G₁ όπως οι CDK D και E, άλλα στη φάση S, όπως οι CDK A και άλλα στη φάση G₂ και M, όπως οι CDK B. Η αποδόμηση των κινασών είναι επίσης υπό ρυθμιστικό έλεγχο.

Τα κύτταρα του πνεύμονος υφίστανται σειρά γενετικών αλλοιώσεων πριν από την εγκατάσταση της εξαλλαγής. Η ανάλυση της αλυσιδωτής αντιδράσεως της πολυμεράσης του DNA από κύτταρα του βρογχικού βλεννογόνου με προ-νεοπλασματικές βλάβες έχει διευκρινίσει τον τρόπο και τη χρονική αλληλουχία των γενετικών αυτών μεταβολών στην πολυσταδιακή διαδικασία της καρκινογένεσεως στον πνεύμονα. Εκτός από τη "διαγραφή (deletion)" και τη "σημειακή μετάλλαξη (point mutation)", στους εναλλακτικούς μηχανισμούς καρκινογένεσεως περιλαμβάνεται και η υπερμεθυλίωση γονιδίων και μέσω αυτής η εξουδετέρωση διαφόρων ογκοκατασταλτικών γονιδίων.

Η κλασική θεώρηση αναγνωρίζει τέσσερις μείζονες και ξεχωριστές φάσεις καρκινογένεσεως: 1) Έναρξη (initiation) 2) Προαγωγή (promotion) 3) Μετατροπή (conversion) 4) Πρόοδος (progression)

Η φάση έναρξης περιγράφεται σαν μια πρώιμη, γρήγορη και σε μεγάλο βαθμό μη αναστρέψιμη αλλαγή σε ένα μόνιμα πλέον αλλοιωμένο κύτταρο. Η φάση προαγωγής της καρκινογένεσης είναι μια πιο βαθμιαία διαδικασία κατά

την οποία ένα κύτταρο έναρξης αποκτά όλο και περισσότερά κακοήθη χαρακτηριστικά. Αυτή η πολύπλοκη φάση σηματοδοτείται από μια ποικιλία κυτταρικών αλλαγών στον ανθρώπινο οργανισμό και μόλις τώρα ξεκινά να κατανοείται. Και στις δύο περιπτώσεις εμπλέκονται γενετικές αλλαγές. Στην φάση της μετατροπής αναπτύσσεται η ικανότητα της εισβολής των καρκινογόνων κυττάρων ενώ στη φάση της προόδου η ικανότητα συνεχούς πολλαπλασιασμού και η μεταστατική ιδιότητα. Στη βαθμιδωτή αυτή ολοκλήρωση της εξαλλαγής βασίζεται η ελπίδα της πρώιμης ανιχνεύσεως του καρκίνου σε απόλυτα θεραπεύσιμο προ-νεοπλασματικό (υπερπλασία, δυσπλασία, καρκίνωμα in situ) στάδιο.

Έτσι, ο ΚΠ στο στάδιο της διάγνωσης, είναι το αποτέλεσμα μακρόχρονης συσσώρευσης γενετικών ανωμαλιών που αποσυντονίζουν σε διαδοχικά στάδια τους μηχανισμούς ελέγχου του πολλαπλασιασμού ή/και της διαφοροποίησης των κυττάρων του βρογχικού επιθηλίου, καταλήγοντας στον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό τους, ή στην ανεξέλεγκτη διαφοροποίησή τους και κατόπιν στην ικανότητα για μεταστατική διήθηση των υγιών ιστών (κακοήθης φαινότυπος) [51]. Είναι δηλαδή σε μοριακό επίπεδο το αποτέλεσμα πολλαπλών γενετικών ανωμαλιών που ενεργοποιούν γονίδια πολλαπλασιασμού (ογκογονίδια), και απενεργοποιούν κατασταλτικά γονίδια του πολλαπλασιασμού, με αποτέλεσμα τα κύτταρα να ξεφεύγουν από τον προγραμματισμένο θάνατο (απόπτωση) [51-54].

Νεώτερες μελέτες αποκαλύπτουν ότι πιθανά υπάρχουν πολύ περισσότεροι ανεξάρτητοι μηχανισμοί που κάνουν την κλασική θεώρηση να μοιάζει υπέρ-απλούστευση. Αν και η ακριβής αλληλουχία των γεγονότων μένει να διευκρινιστεί, γίνεται ολοένα πιο ξεκάθαρος ο καθοριστικός ρόλος που παίζουν οι μεταλλάξεις των ογκογονιδίων.[55]

Τεχνικές μοριακής βιολογίας επέτρεψαν την ανακάλυψη γενετικών ανωμαλιών στο βρογχογενή καρκίνο, όπως μεταλλάξεις, χρωμοσομικές ανακατανομές, απώλειες γενετικού υλικού, γενετική ενίσχυση και αλλαγή έκφρασης ορισμένων γονιδίων-στόχων που παίζουν σημαντικό ρόλο στο κυτταρικό πολλαπλασιασμό και διαφοροποίηση [56]. Τα γονίδια αυτά, που στα φυσιολογικά κύτταρα λέγονται πρωτο-ογκογονίδια, κωδικοποιούν πρωτεΐνες που λαμβάνουν μέρος στα στάδια της μεταφοράς των αυξητικών σημάτων ωθώντας το κύτταρο προς τον πολλαπλασιασμό. Τέτοιες πρωτεΐνες είναι οι αυξητικοί παράγοντες ή υποδοχείς τους (EGF-epithelial growth factor), πρωτεΐνες μεμβράνης φορείς ενός σήματος διαφοροποίησης ή αύξησης (π.χ. ras), πρωτεΐνες πυρήνος που παίζουν ρόλο στη μετάφραση ή/και έλεγχο του κυτταρικού κύκλου (π.χ. myc) [57,58]. Η δομική μεταβολή ή η αλλαγή έκφρασης των γονιδίων αυτών προκαλεί την ενεργοποίησή τους και είναι δυνατόν να προκαλέσει κυτταρική μετατροπή.

Τα ογκογονίδια αυτά συνεργάζονται ώστε να οδηγηθεί το κύτταρο στην κακοήγη μετατροπή, ορισμένα προσδίδοντας ικανότητα αθανασίας (myc), άλλα τον κακοήγη φαινότυπο (ras). Τα γονίδια αυτά λέγονται κυρίαρχα γονίδια σε κυτταρικό επίπεδο, διότι η δυνατότητα μετατροπής του κυττάρου, είναι αποτέλεσμα της αλλαγής ενός μόνο αλλήλου (πατρικού ή μητρικού). Τα κυρίαρχα γονίδια είναι δυνατόν να προκαλέσουν τη κυτταρική μετατροπή δρώντας σε συνέργεια ή μεμονωμένα. Η ενεργοποίησή τους προκαλείται από μετάλλαξη, ή από ενίσχυση, ή ανακατανομή του γεννητικού υλικού, παράγοντας μία πρωτεΐνη ποιοτικά ή ποσοτικά μη φυσιολογική, επιταχύνοντας την κυτταρική αύξηση [57].

Μία άλλη ομάδα γονιδίων ταυτοποιήθηκε που ασκεί αρνητική λειτουργική δράση στο πολλαπλασιασμό [59,60]. Η απενεργοποίησή τους με απώλεια αλλήλου, ή μετάλλαξη, ή απώλεια έκφρασης, έχει σαν αποτέλεσμα

την απώλεια της ικανότητας καταστολής του πολλαπλασιασμού. Ονομάζονται υπολειπόμενα γονίδια διότι χρειάζεται δύο γενετικές ανωμαλίες για να απενεργοποιηθούν αντίστοιχα και τους δύο αλληλόμορφους, πατρικό και μητρικό, ώστε να απενεργοποιηθεί η λειτουργικότητά τους. Ταυτοποιήθηκαν αρχικά στους οικογενειακούς καρκίνους όπως το ρετινοβλάστωμα και ο όγκος του Wilms. Οι ασθενείς κληρονομούν μια πρώτη απώλεια σε ένα από τους δύο αλληλούς (11p ή 13q) ευρισκόμενους σε όλα τα κύτταρα. Το δεύτερο γενετικό επεισόδιο συμβαίνει αργότερα σε λίγα κύτταρα, απενεργοποιώντας τον άλλο αλληλόμορφο σε ένα ιστό-στόχο, προκαλώντας την μετατροπή του σε καρκινωματώδη ιστό (σωματική μετάλλαξη). Τα γονίδια αυτά είναι ικανά να αναστείλουν τον καρκινικό φαινότυπο με υβριδοποίηση ή ενσωμάτωση στα καρκινικά κύτταρα, από όπου λαμβάνουν και η ονομασία τους (ογκοκατασταλτικά γονίδια). Διάφορα ογκοκατασταλτικά γονίδια του τύπου αυτού απενεργοποιούνται στο βρογχογενή καρκίνο, όπως το γονίδιο της P₅₃ πρωτεΐνης [61-63], η του ρετινοβλαστώματος.

Μία τρίτη τάξη ογκογονιδίων που έμμεσα λαμβάνουν μέρος στην κακοήγη μετατροπή, περιλαμβάνει γονίδια που συμμετέχουν στην προδιάθεση για καρκίνο, όπως τα γονίδια των μηχανισμών διόρθωσης βλαβών του DNA και τα γονίδια ευαισθητοποίησης στις καρκινογόνους ουσίες, που ελέγχουν τους μηχανισμούς μετατροπής από προκαρκινογόνα σε ενεργά καρκινογόνα. Οι μετατροπές των γονιδίων μπορεί να είναι κληρονομικές ή επίκτητες, συμβάλλοντας στον κίνδυνο δημιουργίας καρκίνου [64,65].

Τα ογκογονίδια κωδικοποιούν πρωτεΐνες που είναι συνεπίκουροι της φαινοτυπικής μεταβολής και μπορεί να θεωρηθούν θετικοί ρυθμιστές της κυτταρικής αναπτύξεως. Η ενεργοποίησή τους, μέσω μηχανισμών που στοχεύουν αποκλειστικά ένα μόνο αλληλίο (point mutation) ασκεί

απορρυθμιστική δράση, οδηγώντας σε λειτουργική ενίσχυση του επικρατικού αποτελέσματος. Από την άλλη πλευρά, τα πρωτεϊνικά προϊόντα των υπολειπομένων ογκογονιδίων ασκούν αρνητική επίδραση στους ρυθμιστικούς μηχανισμούς αναπτύξεως, συνεισφέροντας, έτσι, στην κακοήγη εξαλλαγή. Τέλος, η τρίτη κατηγορία γονιδίων συνθέσεως, επιδιορθώσεως του DNA, εμφανίζουν εκτεταμένες γενετικές αλλοιώσεις τις μικροδορυφορικές μεταβολές (microsatellite alterations) στην αλληλουχία των DNA πεπτιδίων .

Συμπερασματικά η απώλεια κατασταλτικών ογκογονιδίων, (όπως το *rb*, το *c-myc* και το *p53*) σχετίζεται με μεγάλη ποικιλία νεοπλασμάτων, καθώς πολλά πρωτοογκογονίδια μεταφέρονται και υπερεκφράζονται ή απροσφόρως εκφράζονται σε εσφαλμένους κυτταρικούς τύπους.

Τα ογκογονίδια που σχετίζονται με το ΚΠ μπορούν να ταξινομηθούν και ως εξής σε σχέση με τις πρωτείνες που κωδικοποιούν: 1) Ογκογονίδια υποδοχέων τυροσίνης-κινάσης 2) Ογκογονίδια της ομάδος *myc* (*c-myc*, *L-myc*, *N-myc*) 3) Γονίδια της ομάδος *ras* (*Ha-ras*, *K-ras* και *N-ras*) 4) Ογκοκατασταλτικά γονίδια - απώλεια της ετεροζυγωτίας (γονίδιο του ρετινοβλαστώματος, γονίδιο της πρωτεΐνης *p53*) 5) Γενετική αστάθεια και καρκινογένεση (αστάθεια μικροδορυφορικού DNA, μεταλλάξεις σε αλληλουχίες mini-δορυφορικού DNA, mini-δορυφορική αλληλουχία του *H-ras* πρωτοογκογονιδίου).

Τα ογκογονίδια τύπου υποδοχέων τυροσίνης-κινάσης αποτελούν μία ομάδα πρωτοογκογονιδίων που κωδικοποιεί τους υποδοχείς των προγνωστικών δεικτών. Το σημαντικότερο είναι το EGF που κωδικοποιεί τον υποδοχέα *c-erb-B1*. [66,67]. Στη εξωκυτάρια περιοχή του υποδοχέα είναι δυνατόν να συνδεθεί το EGF και TGF α . Η ενδοκυτάρια περιοχή έχει δράση τυροσίνης-κινάσης [68]. Η σύνδεση του αυξητικού παράγοντα στον υποδοχέα

προκαλεί αλυσιδωτή φωσφορύλωση των κινασών υπεύθυνων της ενίσχυσης των μιτώσεων στον πυρήνα [69].

Η οικογένεια των γονιδίων *myc* αποτελείται από τρία γονίδια (*c-myc*, *N-myc*, *L-myc*) που κωδικοποιούν πυρηνικές πρωτεΐνες και θεωρείται ότι εμπλέκονται στην ρύθμιση της ανάπτυξης και διαφοροποίησης του κύτταρου [70,71]. Ενώ το *L-myc* δεν είναι σίγουρο ότι έχει κλινική σημασία, το αντίθετο συμβαίνει με τα *c-myc* και *N-myc*. [64,72-75]. Στο βρογχογενή καρκίνο η συχνότητα ενίσχυσης του *c-myc* κυμαίνεται από 10-25%. Είναι συχνότερη στο ΜΜΚΠ από ότι είναι στο ΜΚΠ. Αντίθετα, η ενίσχυση των γονιδίων *L-*, *N-myc*, συναντάται αποκλειστικά στο ΜΚΠ (10-30%) [76,77].

Η οικογένεια των γονιδίων *ras* (*K-ras*, *H-ras* και *N-ras*) ενεργοποιούνται σε ποσοστό περίπου 20-30% των αδενοκαρκινωμάτων ή σε 15-20% όλων των τύπων ΜΜΚΠ, αλλά σχεδόν ουδέποτε επί ΜΚΠ.[64,78]. Η έκφραση μεταλλάξεων *K-ras* έχουν μεγάλη κλινική σημασία, επειδή συνοδεύονται με δυσμενή πρόγνωση, τόσο επί πρώιμων σταδίων, όσο και επί όψιμων, ώστε μπορεί να αξιοποιηθούν ως προγνωστικοί δείκτες [65]. Η επανεισαγωγή των πρωτεϊνών *ras* στις προσβεβλημένες κυτταρικές σειρές του πνεύμονος προκαλεί καταστολή της καρκινογένεσως, αν και δεν έχει εξακριβωθεί συσχέτιση με τη διάρκεια επιβιώσεως του ασθενούς. [79]

Τα ογκοκατασταλτικά γονίδια όπως αναφέρθηκε αποτελούν μια ευρεία ομάδα γονιδίων που συμπεριφέρονται στην καρκινογένεση με τρόπο υπολειπόμενο. [80,81] Η ενεργοποίηση του ογκοκατασταλτικού γονιδίου *rb* (*retinoblastoma*) σχετίζεται με την εμφάνιση διαφόρων τύπου καρκίνου στους οποίους περιλαμβάνονται και αυτοί του πνεύμονος και εμφανίζουν επίκτητες ανωμαλίες του *rb*. Αντίθετα με τους ΜΜΚΠ, οι περισσότεροι από τους ΜΚΠ (>95%) στερούνται ή διαθέτουν παθολογική πρωτεΐνη *rb*. Γενετικές αναλύσεις έδειξαν ότι η απώλεια της ετεροζυγωτίας αποτελεί σταθερό και

χαρακτηριστικό γνώρισμα των ογκοκατασταλτικών γονιδίων, το οποίο βρίσκεται εφαρμογή όχι μόνο στο γονίδιο του ρετινοβλαστώματος αλλά και σε όλα τα ογκοκατασταλτικά γονίδια [82]. Στο βρογχογενή καρκίνο οι πρώτες μελέτες αφορούσαν κύτταρα του ΜΚΠ. Οι μελέτες αυτές αναφέρουν υψηλή συχνότητα απώλειας ετεροζυγωτίας (απώλειας ενός φυσιολογικού αλλήλου) σε ποσοστό 88-100% των περιπτώσεων [83]. Αντιθέτως, η συχνότητα απώλειας ετεροζυγωτίας στον ΜΜΚΠ είναι 30% των περιπτώσεων [84].

Οι ανωμαλίες του γονιδίου που κωδικοποιεί για την πρωτεΐνη p53 είναι αναμφίβολα οι πιο συχνές από τις γενετικές ανωμαλίες που συναντώνται στους ανθρώπινους όγκους. Οι μεταλλάξεις του αναγνωρίζονται μέχρι τώρα ως οι πιο κοινές γενετικές αλλοιώσεις τόσο στο ΜΚΠ (>90%) όσο στο ΜΜΚΠ (>50%). Ο προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος (απόπτωση) μπορεί να συμβεί όταν το DNA του κυττάρου υποστεί κάποια βλάβη, όπως μετά από ακτινοβολία ή εφαρμογή χημειοθεραπείας. Η έκφραση του p53 αυξάνεται δραστικά μετά από βλάβη που εγκαθίσταται στο DNA και η αύξηση της εκφράσεως του p53 προκαλεί καταστολή της εξελίξεως του κυτταρικού κύκλου. [85,86]. Παρέχει χρόνο στο κύτταρο να διορθώσει τη βλάβη στο DNA, πριν μεταχθεί στην S φάση του κύκλου του. Χωρίς αυτή την αναστολή, η αντιγραφή του DNA θα μονιμοποιούσε τη βλάβη σε όλους τους απογόνους αυτού του κυττάρου.

Οι μεταλλάξεις του p53 δεν έχουν τη δυνατότητα να διαμεσολαβήσουν την αναστολή του κυτταρικού κύκλου. Το p53 υφίσταται ειδικών τύπων μεταλλάξεις και διαγραφές που του εξασφαλίζουν μεγάλους χρόνους ημιζωής και, έτσι, σημαντικά υψηλές συγκεντρώσεις, εξ αιτίας των οποίων είναι ευχερής η ανίχνευσή του με μεθόδους ανοσοιστοχημείας, ώστε αποτελεί τη βάση μιας απλής εξετάσεως "σαρώσεως", για την πρώιμη ανίχνευση του ΚΠ. Οι εντοπίσεις των μεταλλάξεων είναι ταυτόσημες μεταξύ των διαφόρων

ιστολογικών τύπων νεοπλασματος, αν και μπορεί να προτιμώνται οι θέσεις 150 και 160, προκειμένου για ΜΜΚΠ [87] και η θέση 175 για τον καρκίνο του εντέρου.

Η παρουσία μεταλλάξεων στο p53 συνδέεται ασαφώς με την κλινική έκβαση του νεοπλασματος. Σε πρώιμες μελέτες υποστηρίζεται μια ισχυρή ανάστροφη σχέση με την πρόγνωση, αλλά αυτό δεν έχει επιβεβαιωθεί σε μεταγενέστερες δημοσιεύσεις, στις οποίες αντίθετα, υποστηρίζεται ότι δεν υπάρχει προβλεπτική σχέση της εκβάσεως της παθήσεως με το p53 ή ότι, αντίθετα, μπορεί να συνδυάζεται με καλύτερη ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία, τόσο *in vitro*, όσο και *in vivo*. [88]

Αντί-p53 αντισώματα έχουν ανιχνευθεί σε ασθενείς με ΚΠ, σε ποσοστό περίπου 15%, ακόμη και πριν από την κλινική εκδήλωση του όγκου και φαίνεται ότι συσχετίζονται με την παρουσία μεταλλάξεων στον όγκο [89]. Επί ΜΚΠ, όμως, έχει αναγνωρισθεί ότι η παρουσία αντισωμάτων κατά οποιασδήποτε κυτταρικής πρωτεΐνης (όχι μόνο του p53) συσχετίζεται με ευνοϊκότερη επιβίωση [90].

Η πρωτεΐνη p53 είναι όπως είπαμε νωρίτερα μία φωσφοπρωτεΐνη του πυρήνα που αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό και την αύξηση του κυτάρου. Αντιθέτως όμως, ορισμένες μεταλλαγμένες μορφές της ενισχύουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Έτσι, η πρωτεΐνη p53 προκαλεί σε καλλιέργεια κυτάρων που έχουν υποστεί μετατροπή, μπλοκάρισμα στη φάση G1 δρώντας ως ανασταλτικός παράγων του κυτταρικού κύκλου [88]. Αντιθέτως η μεταλλαγμένη μορφή της είναι δυνατόν να συνεργασθεί με ένα μεταλλαγμένο γονίδιο *ras* εξελισσόμενο έτσι σε κακοήθη φαινότυπο και να προκαλέσει κυτταρική πολλαπλασιασμό. Το φαινόμενο αυτό είναι δυνατόν να αναστραφεί πλήρως αν κατασταλεί η σύνθεση της μεταλλαγμένης p53. Επί πλέον, η προσθήκη ενός φυσιολογικού γονιδίου p53 που υπερεκφράζει φυσιολογική

πρωτεΐνη είναι δυνατόν να αναστρέψει πλήρως τον κακοήθη φαινότυπο [91]. Αντιστρόφως, το μεταλλαγμένο αλληλόμορφο αναστέλλει τη δράση της φυσιολογικής πρωτεΐνης.

Σε γενικές γραμμές φαίνεται ότι η μόνη παρουσία ενός μεταλλαγμένου αλλήλου δεν αρκεί για την έναρξη της καρκινογένεσης, αλλά η καταστολή της δράσης της p53 προδιαθέτει το κύτταρο στη αφομοίωση άλλων γενετικών ανωμαλιών.

Δύο τύποι μεταλλάξεων έχουν αναφερθεί στο βρογχογενή καρκίνο: κλασικά εκείνες που έχουν επακόλουθο τη συσσώρευση (σταθεροποίηση) της πρωτεΐνης (υπερέκφραση-ανοσοφαινότυπο θετικό) και εκείνες (βλάβη στη μετεγγραφή) που προκαλούν μερική ή πλήρη απώλεια πρωτεΐνης (υποέκφραση-ανοσοφαινότυπο αρνητικό). [92]

Η προγνωστική αξία των μεταλλάξεων του γονιδίου p53 στο ΚΠ αποτελεί αντικείμενο διαμάχης. Οι μεταλλάξεις αυτές σχετίζονται με κακή πρόγνωση σε ορισμένες μελέτες σε ΜΜΚΠ [93,94], ενώ σε άλλες δεν σχετίζονται με την επιβίωση [95-97]. Όμως, είναι σημαντικά συχνότερες σε προχωρημένο στάδιο της νόσου [95,98]. Παρατηρώντας τη μεγάλη διαφοροποίηση των μεταλλάξεων της p53 στο ΚΠ, είναι δυνατόν να συμπεράνουμε ότι όλες δεν έχουν την ίδια προγνωστική αξία. Οι σταθεροποιούσες μεταλλάξεις φαίνεται να σχετίζονται με χειρότερη πρόγνωση από τις μη παραγωγικές μεταλλάξεις. Η p53 λοιπόν με τα δεδομένα αυτά, αν και είναι σημαντική στην έναρξη της καρκινογένεσης δεν φαίνεται να επιδρά στη εξέλιξη προς τα διηθητικά στάδια του όγκου. Όμως η δυνατότητα του γονιδίου της φυσιολογικής p53 να αντιστρέφει το κακοήθη φαινότυπο των κυττάρων, που επιπλέον έχουν γίνει δέκτες πολλαπλών γενετικών ανωμαλιών, αποτελεί μεγίστη ελπίδα γονιδιακής θεραπείας του βρογχογενή

καρκίνου επιβεβαιώνοντας τη θέση του γονιδίου ως το "απώτατο ογκοκατασταλτικό γονίδιο" [88].

Η τρίτη ομάδα γονιδίων συμμετέχει και εμπλέκεται στην διατήρηση της πιστότητας του DNA κατά την αντιγραφή. [99] Τα γονίδια αυτά, κωδικοποιούν πρωτεΐνες που είτε διορθώνουν τυχών λάθη στο DNA ή και συστατικά του ίδιου του συστήματος αντιγραφής και οι μεταλλάξεις στα γονίδια αυτά έχουν σαν αποτέλεσμα την αύξηση του ρυθμού μεταλλαξογένεσης [100,101].

Το μικροδορυφορικό DNA απετέλεσε το ιδανικό πειραματικό εργαλείο για τον προσδιορισμό της πιστότητας στην αντιγραφή του DNA στα καρκινικά κύτταρα. Ανήκει στο υψηλά επαναλαμβανόμενο DNA και αποτελείται συνήθως από δινουκλεοτίδια ή τρινουκλεοτίδια που επαναλαμβάνονται αρκετές φορές στο γονιδίωμα του ανθρώπου. [100]. Όσον αφορά την λειτουργία των αλληλουχιών αυτών, στην συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων, δεν συσχετίζεται με την ρύθμιση της έκφρασης κάποιων γονιδίων. Έχει όμως προταθεί ότι οι αλληλουχίες αυτές συμμετέχουν στην αποφυγή λαθών κατά την διάρκεια φαινομένων γενετικού ανασυνδυασμού [102]

Τελευταία βρέθηκε ότι τα καρκινικά κύτταρα χαρακτηρίζονται από την δημιουργία νέων μεταλλαγμένων αλληλομόρφων, που απουσιάζουν από τον παρακείμενο φυσιολογικό ιστό. Ο σχηματισμός των νέων αυτών αλληλομόρφων χαρακτηρίζεται σαν αστάθεια του μικροδορυφορικού DNA (microsatellite instability) [100]. Ειδικότερα για τον καρκίνο, το φαινόμενο της αστάθειας συσχετίστηκε με λάθη κατά την αντιγραφή του DNA και χαρακτηρίζει σχεδόν όλους τους τύπους καρκίνου. Αν και στις προαναφερθείσες περιπτώσεις δεν υπάρχει ακόμα σαφής συσχέτιση με μεταλλάξεις σε DNA-επιδιορθωτικά γονίδια, ωστόσο η αύξηση του ρυθμού

μεταλλαξογένεσης είναι προφανής επιβεβαιώνοντας τη θεωρία για τον καρκίνο σαν μεταλλακτικό φαινότυπο [100].

Σαν συμπέρασμα μπορούμε να πούμε ότι ο ΚΠ προέρχεται από ένα καταρράκτη γενετικών φαινομένων που ενεργοποιούνται από τους αυξητικούς παράγοντες και τα πρωτοογκογονίδια, ενώ απενεργοποιούνται από τα ογκοκατασταλτικά γονίδια και τα ρυθμιστικά γονίδια της απόπτωσης. Η αστάθεια του μικροδορυφορικού DNA είναι ένα φαινόμενο που μελετάται στο ΚΠ, χωρίς ακόμα να υπάρχει συγκεκριμένη απάντηση για το ρόλο της στη καρκινογένεση. Ο πολλαπλασιασμός των νεοπλασματικών κυττάρων είναι το αποτέλεσμα της κυτταρικής διήθησης και της απώλειας απόπτωσης, η οποία ρυθμίζεται από κυρίαρχα ογκογονίδια και ογκοκατασταλτικά γονίδια.

ΑΓΓΕΙΟΓΕΝΕΣΗ- ΒΙΟΛΟΓΙΑ - ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΟΥ ΚΠ.

Η αγγειογένεση είναι ένας παράγοντας καθοριστικός για την ανάπτυξη του όγκου. Ο πολλαπλασιασμός και η επιβίωση των καρκινικών κυττάρων εξαρτάται από την παροχή θρεπτικών συστατικών και την απαγωγή των δυνητικά τοξικών προϊόντων μεταβολισμού τους. Το οξυγόνο, π.χ., από τα τριχοειδή, διαχέεται σε περιοχές με χαμηλότερη μερική πίεση O_2 , όπως το εσωτερικό των συμπαγών όγκων, μέχρι βάθους 150-200 μm . Οι ανάγκες σε O_2 όγκων διαμέτρου μεγαλύτερης των 2 mm δε μπορούν να ικανοποιηθούν με μηχανισμούς διαχύσεως μόνο, και επομένως, η περαιτέρω ανάπτυξη του όγκου εξαρτάται από την ανάπτυξη επαρκούς δικτύου αιματικής αρδεύσεως, δηλαδή από την ικανότητα αγγειογένεσης. Ενώ οι καλοήθεις όγκοι φέρουν αραιή αγγείωση και, επομένως, τείνουν να αναπτύσσονται βραδέως, τα

κακοήθη νεοπλάσματα φέρουν πλούσια αγγείωση και εμφανίζουν ταχεία ανάπτυξη.

Η πλούσια αγγείωση των νεοπλασμάτων συνεπάγεται την εύκολη διείσδυση καρκινικών κυττάρων στην αιματική κυκλοφορία και δραστική αύξηση της πιθανότητας μεταστάσεων. Το 1946, οι Coman και Sheldon, 18 ώρες μετά την πειραματική εμφύτευση υποδερματικού όγκου, παρατήρησαν συνεχή, έντονη, τοπική υπεραιμία διαμέτρου 1-3 mm [103] αποτελούμενη από διεσταλμένα μικρά, πολλαπλώς αναστομούμενα τριχοειδή, στην περιοχή που περιέβαλε τον όγκο. Οι αγγειακές αυτές μεταβολές στον περιβάλλοντα τον πειραματικό όγκο ιστό, προηγούνται της νεοαγγειώσεως.

Το νεοαναπτυσσόμενο αγγειακό τριχοειδικό δίκτυο αποτελείται από λεπτοτοιχωματικά αγγεία που προέρχονται από τα φυσιολογικά τριχοειδή της περιοχής, ανευρυσματικές μεταβολές που στερούνται ενδοθηλιακού χιτώνος και αφορίζονται από νεοπλασματικά κύτταρα του όγκου που τα περιβάλλει και από φυσιολογικά αγγεία.

Σε μεταγενέστερες μελέτες, επί καρκίνου του μαστού, αναγνωρίστηκε ότι η πυκνότητα των νεοαναπτυχθέντων αγγείων, διαμέτρου μεγαλύτερης των 30 μm συσχετίζεται ευθέως με το πλήθος κακοηθών κυττάρων ή συστάδων κυττάρων που είναι σε διασπορά στην κυκλοφορία του οργανισμού, αλλά αντίστροφα με την επιβίωση [104].

Υπάρχουν ενδείξεις ότι η αγγειογένεση προηγείται της αποκολλήσεως κακοηθών κυττάρων και της αιματικής τους διασποράς. Το *in situ* καρκίνωμα, στερούμενο αγγείων και συνήθως εδραζόμενο πάνω στη βασική μεμβράνη την οποία αφήνει ανέπαφη, δεν παρέχει μεταστάσεις για μεγάλο χρονικό διάστημα. Μεταστάσεις παρατηρούνται μετά τη νεοαγγείωση του όγκου, με νεόπλαστα αγγεία που διατιτράινουν τη βασική μεμβράνη .

Η επαγωγή της νεοαγγειογένεσεως διαμεσολαβείται από πληθώρα

μορίων [105] όπως ο παράγοντας αναπτύξεως των ενδοθηλιακών και επιδερμικών κυττάρων και των ινοβλαστών (FGF, fibroblast growth factor), ο αγγειακός παράγοντας διατρήσεως, η ιντερλευκίνη, η αγγειογενίνη, η αγγειοτροπίνη, η ινική, η νικοτιναμίδη, VEGF (vascular endothelial cell growth factor), οι μεταλλοπρωτεϊνάσες, ο TGF- α , ο TGF- β και ο TNF- α [106,107]. Οι παράγοντες αυτοί απελευθερώνονται τόσο από τα καρκινικά κύτταρα, όσο και από τα φυσιολογικά κύτταρα του ξενιστού, μεταξύ των οποίων συγκαταλέγονται τα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα επιθηλιακά κύτταρα, τα μεσοθηλιακά κύτταρα και τα λευκοκύτταρα [108].

Η αγγειογένεση ολοκληρώνεται σε επάλληλα στάδια, τα οποία ενεργοποιούνται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα οποία υφίστανται πολλαπλασιασμό, προσανατολισμένη μετανάστευση, πριν διεισδύσουν το στρώμα και διαμορφούμενα κατάλληλα, διαταχθούν προς σχηματισμό νέου τριχοειδούς αγγείου.

Η έκταση της νεοαγγειογένεσεως στο περιβάλλον που αναπτύσσεται ένας όγκος εξαρτάται από την ισορροπία μεταξύ παραγόντων που επάγουν και άλλων που αναστέλλουν την ανάπτυξη νέων αγγείων [107]. Στους περισσότερους φυσιολογικούς ιστούς, επικρατούν οι ανασταλτικοί παράγοντες, αλλά η νεοπλασματική εξαλλαγή χαρακτηρίζεται από τη φαινοτυπική μεταβολή από τη συνήθη κατάσταση αναστολής αγγειογένεσης, στην κατάσταση επαγωγής νέο-αγγειογένεσης, η οποία συμπίπτει με την απώλεια του ογκοκασταλτικού γονιδίου p53. Επιπλέον, τα ενεργοποιημένα ογκογονίδια *ras* ρυθμίζουν τη δραστηριότητα του νεοαγγειογόνου παράγοντος VEGF (vascular endothelial cell growth factor).

Η αγγειογενετική δραστηριότητα, πάντως, δεν αποτελεί αδιάψευστο κριτήριο ταυτοποίησης όλων των ασθενών με αφανείς απομακρυσμένες μεταστάσεις [109]. Τα κακοήθη νεοπλάσματα έχουν σημαντική ετερογένεια

και απαρτίζονται από υποπληθυσμούς κυττάρων με σημαντικές διαφορές στην αγγειογενετική τους δραστηριότητα και, επομένως, διαφορετικές μεταξύ τους ιδιότητες, στη διάθεση διηθήσεως και αναπτύξεως απομακρυσμένων μεταστάσεων. Επίσης κατά τη δημιουργία των μεταστάσεων, τα καρκινικά κύτταρα πρέπει να διατρέξουν σειρά επαλλήλων σταδίων με εκλεκτικές μεταξύ τους συνεπιδράσεις. Π.χ. κακοήθεις όγκοι, τα κύτταρα των οποίων μπορούν να επάγουν την τοπική αγγειογένεση, αλλά δεν έχουν την ικανότητα να επιβιώνουν στην αιματική κυκλοφορία στους απομακρυσμένους τόπους εναποθέσεώς τους, δε χαρακτηρίζονται από την επιρρέπεια να μεθίσταται. Συμπερασματικά η αγγειογένεση είναι ουσιώδες στάδιο επαγωγής, αλλά όχι μοναδική προϋπόθεση αναπτύξεως μεταστάσεων.

Μερικοί όγκοι έχουν την ικανότητα να αναστέλλουν διάφορες *συνεκτικές ενώσεις* και εμφανίζουν αυξημένα χαρακτηριστικά ευκινησίας, με αποτέλεσμα να διευκολύνεται η αποκόλλησή τους από τη μητρική μάζα και να εισέρχονται στα παρακείμενα τριχοειδή και λεπτά φλεβίδια, τα οποία όπως και τα μικρά λεμφαγγεία προβάλλουν ελάχιστη αντίσταση στη διείσδυση και είσοδο των νεοπλασματικών κυττάρων στην κυκλοφορία. Στη συνέχεια συντελείται προσκόλληση και εμβολισμός νεοπλασματικών κυττάρων, αν και η πλειοψηφία των κυκλοφορούντων νεοπλασματικών κυττάρων καταστρέφεται ταχέως.

Εφόσον τα καρκινικά κύτταρα επιβιώσουν στην κυκλοφορία μπορεί να εναποτεθούν στην τριχοειδική κοίτη απομακρυσμένων οργάνων, παρασυρόμενα εκεί με τη ροή του αίματος, όπου προσφύονται στο ενδοθήλιο ή στην υποενδοθηλιακή βασική μεμβράνη. Τα καρκινικά κύτταρα, ιδίως τα μεταφερόμενα κατά σωρούς, έχουν την ικανότητα να πολλαπλασιάζονται μέσα στον αυλό των αγγείων, αλλά η μεγαλύτερη αναλογία τους εξαγγειώνεται στο παρέγχυμα οποιουδήποτε οργάνου, με μηχανισμούς

παρόμοιους με εκείνους που εποπτεύουν τη διήθηση του όγκου. Όσα από τα καρκινικά κύτταρα φέρουν κατάλληλους επιφανειακούς υποδοχείς, αντιδρούν σε παράγοντες αύξησεως και μπορεί να αρχίσουν να αναπαράγονται στο παρέγχυμα του οργάνου που μεταφέρθηκαν, εφόσον διαφύγουν της εξουδετερώσεώς τους από τοπικούς ειδικούς και μη ειδικούς αμυντικούς μηχανισμούς. Τοπικά, μετά την αρχική τους ανάπτυξη σε μέγεθος 1-2 mm, ενεργοποιούνται αγγειογενετικοί μηχανισμοί, ανάλογοι των μηχανισμών της πρωτοπαθούς εστίας.

Ο ταχύς πολλαπλασιασμός των καρκινικών κυττάρων συνεπάγεται στην αύξηση του όγκου και τη μηχανική (εκ πίεσεως) διήθησή του στους παρακείμενους ιστούς, ενώ η ελάττωση της συνεκτικότητας των καρκινικών κυττάρων συνεπάγεται την αύξηση της κινητικότητάς τους.

Τους μηχανισμούς αυτούς ενισχύουν ένζυμα που ελευθερώνονται από την καταστροφή του παρακείμενου ιστού από διηθούμενα καρκινικά κύτταρα. Η εκ πίεσεως μηχανική διήθηση των καρκινικών κυττάρων δεν αποτελεί επαρκή ερμηνεία της επεκτάσεως του όγκου και της επινεμήσεως παρακειμένων οργάνων. Νεώτερες πληροφορίες ευνοούν την υπόθεση ότι τα καρκινικά κύτταρα διαθέτουν δικούς τους κυτοπλασματικούς μηχανισμούς που τους επιτρέπουν να μετακινούνται προς το παρακείμενο ιστικό περιβάλλον, καθώς η επίδειξη κινητικών ιδιοτήτων ακολουθεί τη μείωση της συνεκτικότητάς τους, όπως αναγνωρίζεται με την περιστολή της εκφράσεως της E-συνεκτίνη (cadherin) [110].

Η E-συνεκτίνη εντοπίζεται στις επιθηλιακές συνάψεις και συμμετέχει στην οργάνωση, τη διαμόρφωση και τη συντήρηση του επιθηλιακού ιστού. Αντίθετα με τα αδιαφοροποίητα, πολλά διαφοροποιημένα καρκινώματα εκφράζουν υψηλότερα επίπεδα mRNA για τη συνεκτίνη, και γιαυτό πιστεύεται ότι η αναστολή της κινητικότητας των καρκινικών κυττάρων λόγω αύξησης της

εκφράσεως της E-συνεκτίνης, συνεπάγεται αναστολή της ικανότητας διηθήσεως και, επομένως, της ευχέρειας με την οποία οι διάφοροι όγκοι εκδηλώνουν τη μεταστατική τους δραστηριότητα. Η φαινοτυπική μεταβολή του όγκου από μη διηθητική σε διηθητική μορφή, συνοδεύεται από μεταλλάξεις του γονιδίου για την E-συνεκτίνη και άλλες διαταραχές [111]. Η κινητικότητα των καρκινικών κυττάρων σχετίζεται με μεταβολές των κυτταροσκελετών τους και μεταβολές της συμπεριφοράς τους απέναντι σε διάφορους παράγοντες, όπως τα συστατικά του εξωκυττάρου υποστρώματος, π.χ. τη θρομβοπλαστίνη και κυτταροκίνες.

Σε πολλά είδη κυττάρων αναγνωρίζονται επιφανειακοί υποδοχείς για παράγοντες αυτόματης κινητικότητας, που συσχετίζονται ισχυρά με τη διηθητική ικανότητα του όγκου και την ανάπτυξη απομακρυσμένων μεταστάσεων [112].

Για την πραγματοποίηση μιας μεταστάσεως, τα αποσπώμενα καρκινικά κύτταρα πρέπει να διέλθουν από το περιβάλλον στρώμα, να διαρρήξουν τη βασική μεμβράνη των λεμφοαίμαγγείων, που αποτελείται από μεταβαλλόμενη αναλογία κολλαγόνου, ελαστίνης, γλυκοπρωτεϊνών και πρωτεογλυκάνων. Σημεία που εντοπίζεται κολλαγόνο τύπου IV και πρωτεογλυκάνες, αποτελούν θέσεις διεισδύσεως των καρκινικών κυττάρων στη βασική μεμβράνη, επί της οποίας ασκούνται αποδομητικές δράσεις, μέσω μεταλλοεξαντωμένων ενδοπεπτασών, στις οποίες περιλαμβάνονται ένζυμα, που παράγονται από πολλά κυτταρικά στοιχεία του συνδετικού ιστού, αλλά και από πολλά είδη καρκινικών κυττάρων [113,114]. Έτσι, αφ' ενός μεν, πολλά ένζυμα ή προενζυματικές ενώσεις που παράγονται από διάφορα καρκινικά κύτταρα συσχετίζονται με τη δυναμική μεταστάσεων των όγκων που τα παράγουν και αφετέρου, ειδικοί αναστολείς των μεταλλοπρωτεϊνών αυτών έχουν αποδειχθεί ότι αναστέλλουν τη διηθητική τάση των νεοπλασμάτων

Εκτός των ανωτέρω, ο αριθμός των καρκινικών εμβόλων φαίνεται ότι συσχετίζεται με την κλινική διάρκεια της παθήσεως, το μέγεθος του όγκου και την παρουσία νεκρωτικών αλλοιώσεων του όγκου, που ευνοούν την ανάπτυξη αιμορραγικών αλλοιώσεων και την επινέμηση των αγγείων, παρ' όλο ότι έχει ανεπιφύλακτα αναγνωρισθεί ότι η παρουσία καρκινικών κυττάρων στην κυκλοφορία δεν προδικάζει την ύπαρξη αιματογενών μεταστάσεων. Μεγάλη αναλογία των κυκλοφορούντων καρκινικών κυττάρων εξουδετερώνονται αμέσως, εκτός και εάν ευρίσκονται κατά συστάδες ή εμπεριέχονται σε θρόμβους.

Ο θάνατος των αποσπώμενων, κυκλοφορούντων καρκινικών κυττάρων σχετίζεται αφ' ενός μεν, με διάφορα χαρακτηριστικά τους, όπως η ευχέρεια να τροποποιούν το σχήμα τους, η δυνατότητα να σχηματίζουν συστάδες και η παρουσία συγκολλητινών στην κυτταρική τους επιφάνεια και αφετέρου, με αμυντικούς παράγοντες του ξενιστού, όπως η στροβιλώδης ροή στην αιματική κυκλοφορία, οι λεμφοκυτταρικοί πληθυσμοί με κυτταροκτόνο δράση (natural killer cells), τα μακροφάγα και τα αιμοπετάλια.

Επιπλέον, στα τριχοειδή αγγεία, τα καρκινικά κύτταρα υφίστανται λύση είτε από ασκούμενες μηχανικές πιέσεις ή από την άμεση (κυτταροτοξική) ή έμμεση (επάγοντας λειτουργίες των αιμοπεταλίων) δράση του NO που παράγεται από τα ενεργοποιημένα από κυτταροκίνες ενδοθηλιακά κύτταρα και τα μακροφάγα [115]. Έχει αναγνωρισθεί ότι η γονιδιακή επίταση της παραγωγής μονοξειδίου του αζώτου (NO) προκαλεί την επαγωγή της αποπτώσεως των καρκινικών κυττάρων, την αναστολή της αναπτύξεως, τη ματαίωση των μεταστάσεων και εξασθένηση της κακοήθους δυναμικής των νεοπλασμάτων, τουλάχιστον σε πειράματα [116].

Αντίθετα, οι εναποθέσεις ινικής, αιμοπεταλίων και διαφόρων συγκολλητινών προστατεύουν τα καρκινικά κύτταρα από τις μηχανικές

αλλοιώσεις, διευκολύνουν την εναπόθεσή τους στην τριχοειδική κοίτη και προστατεύουν τα καρκινικά έμβολα από τους αμυντικούς μηχανισμούς του οργανισμού. Η πρόσφυση των καρκινικών κυττάρων στον έσω χιτώνα του αγγείου διευκολύνεται εφόσον προϋπάρχουν βλάβες του ενδοθηλίου, που διευκολύνουν την προσκόλληση των αιμοπεταλίων, σχηματιζόμενων συστάδων καρκινικών κυττάρων, αιμοπετάλια και λεμφοκύτταρα. Ακολούθως, τα καρκινικά κύτταρα διέρχονται το αγγειακό τοίχωμα προς τον περιαγγειακό χώρο, από προϋπάρχοντα χάσματα του ενδοθηλιακού χιτώνας.

Η εξαγγείωση και η εμφύτευση των καρκινικών κυττάρων φαίνεται λοιπόν ότι διευκολύνεται από παράγοντες που απελευθερώνονται από τα αιμοπετάλια και τους παράγοντες πήξεως. Καθώς τα καρκινικά κύτταρα έχουν και την ικανότητα να επάγουν τους μηχανισμούς πήξεως και τη συγκέντρωση αιμοπεταλίων, έχει δοκιμασθεί η χορήγηση αντιπηκτικών ή αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων προς το σκοπό της αποτροπής μεταστάσεων.

Τα καρκινικά κύτταρα συχνά εμφανίζονται "αθάνατα" και ικανά συνεχούς κυτταρικής διαιρέσεως, που φαίνεται να σχετίζεται με την έκφραση του ενζύμου τελομεράση. Έχει αναγνωρισθεί ότι το 100% των κυττάρων επί ΜΚΠ και το 80% των κυττάρων επί ΜΜΚΠ (και πολλών άλλων όγκων) εμφανίζουν πολύ υψηλά επίπεδα δραστηριότητας τελομεράσης, που τους εξασφαλίζει "μακροβιότητα" και τα καθιστά ικανά για απεριόριστο αριθμό διαιρέσεων [117].

ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ - ΚΑΡΚΙΝΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ

Η κακή πρόγνωση ΚΠ παραμένει η ίδια τις τελευταίες δεκαετίες. Μόνο το 25% των ασθενών με ΜΜΚΠ είναι χειρουργήσιμοι και από εκείνους που έχει γίνει χειρουργική αφαίρεση του όγκου μόνο το 25% θα έχει πενταετή επιβίωση. Η χημειοθεραπεία επίσης δεν προκαλεί σημαντική παράταση της ζωής. Ο πλακώδης καρκίνος φαίνεται να έχει καλύτερη πρόγνωση από το

αδενοκαρκίνωμα και τον μεγαλοκυτταρικό καρκίνο. Το ίδιο κακή είναι η πρόγνωση και για τον ΜΚΠ. Μόνο το 20%, περίπου των ασθενών με περιορισμένη νόσο που θα υποβληθεί σε χημειοθεραπεία θα έχει διετή επιβίωση.

Λόγω της δυσμενούς πρόγνωσης των ασθενών με ΚΠ έχουν γίνει προσπάθειες για τον καθορισμό ομάδων ασθενών με καλύτερη πρόγνωση, πληροφορία η οποία είναι απαραίτητη για την επιλογή της κατάλληλης θεραπείας αναζητώντας δείκτες με προγνωστική αξία.

Διάφοροι προγνωστικοί παράγοντες έχουν κατά καιρούς εξετασθεί (πάνω από 50) ενώ διαρκώς προστίθενται οι βάσεις για την μελέτη νεωτέρων. Από αυτούς μόνο τρεις φαίνεται να έχουν την μεγαλύτερη προγνωστική αξία ασχέτως ιστολογικού τύπου. Αυτοί είναι 1) Η γενική λειτουργική κατάσταση του ασθενούς 2) το στάδιο της νόσου και 3) η απώλεια βάρους.

Η γενική λειτουργική κατάσταση του ασθενούς (performance status ή performance index) δείχνει την επίδραση του καρκίνου στην ικανότητα του ατόμου για εργασία ή για περιποίηση του εαυτού του. Κυρίως χρησιμοποιούνται δύο κλίμακες για το σκοπό αυτό. Η κλίμακα Karnofsky και η κλίμακα Zubrod (Εικόνα 4, σελ 14). Η λειτουργικότητα του ασθενούς πρέπει να καταγράφεται την στιγμή της διάγνωσης του καρκίνου και να συσχετίζεται με την σταδιοποίηση του. Κακή λειτουργική κατάσταση σε ασθενείς με στάδιο I και II δείχνει ότι η νόσος είναι σε πιο προχωρημένο στάδιο. Με άλλα λόγια η λειτουργική κατάσταση του ασθενούς που εύκολα εκτιμάται στο κρεβάτι του είναι το ίδιο αν όχι περισσότερο σημαντική από την σταδιοποίηση της νόσου, και σχετίζεται σημαντικά με την επιβίωση.

Το στάδιο του καρκίνου έχει επίσης σημαντική προγνωστική αξία. Το σύστημα TNM ως γνωστόν, χρησιμοποιείται για τη σταδιοποίηση του ΜΜΚΠ για τον καθορισμό της εγχειρησιμότητας η μη. Το σύστημα αυτό δεν είναι

χρήσιμο για τα ΜΚΠ, ο οποίος ταξινομείται σε δύο στάδια εκείνο της περιορισμένης(ΠΝ) και εκείνο της εκτεταμένης νόσου (ΕΝ).

Τέλος, η απώλεια σωματικού βάρους και μάλιστα όταν αυτή είναι μεγαλύτερη από το 10% τους τρεις τελευταίους μήνες έχει σημαντική προγνωστική αξία.

Βιολογικοί δείκτες που βρέθηκε να έχουν κάποια προγνωστική αξία είναι οι: Γαλακτική δευδρογενάση, Αλκαλική φωσφατάση,Κρεατινική κινάση, Πρωτεΐνη ορού, Αιμοσφαιρίνη, Γάμα-γλαντομιλ-τρανφεράση, Νάτριο ορού, Καρκινοεμβρυικό αντιγόνο, β2 μικροσφαιρίνη, Β χοριακή γοναδοτροπίνη, Α-εμβρυϊκή πρωτεΐνη, Πλακουντιακή πρωτεΐνη, Γλουταθειονική S τρανφεράση, Ιστικό πολυπεπτιδικό αντιγόνο, Αντιγόνο πλακώδους καρκινώματος, Θυμιδινική κινάση ορού, Φωσφοεξοζική ισομεράση, Κυστεϊνική πρωτεϊνάση, Υποδοχείς ιντερλευκίνης 2, Μονοκλωνικά αντισώματα , (Ca 125, Ca 19-9, Ca 130, Ca 50, Ca15-3) [Πίνακας 5]

Επίσης έχουν μελετηθεί καρκινικά προϊόντα όπως η ACTH, η arginin-vasopressin και η κοτριζόλη. [Πίνακας 6]

Μεγάλο ενδιαφέρον έχει η πρόσφατη παρατήρηση ότι ασθενείς με ΜΜΚΠ στους οποίους ανευρίσκονται νευροενδοκρινείς δείκτες συμπεριφέρονται από πλευράς απάντησης στην χημειοθεραπεία σαν ΜΚΠ. Νευροενδοκρινείς δείκτες που βρέθηκε να έχουν κάποια προγνωστική αξία ή έχουν εξετασθεί είναι: L-dopa decarboxylase, Chromogranin A, NSE, NCAM, NKH-1, Leu-7, HNK-1, Synaptophysin, Pituitary polypeptide 7B2, Somatostatin, Bombesin (GRP). (Πίνακας 7)

Επίσης η ανάλυση του DNA με κυτταρομετρία ροής (flow cytometry) έχει σημαντική προγνωστική αξία καθώς και η παρουσία ογκογονιδίων k-ras σε ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα πνεύμονος είναι ένδειξη κακής πρόγνωσης και

η επιβίωση δεν είναι μακρά παρά την χειρουργική αφαίρεση και τον μικρό όγκο του καρκίνου [118].

Έκφραση αντιγόνων των ομάδων αίματος μπορεί να έχουν σημαντική προγνωστική αξία όπως πχ η έκφραση του αντιγόνου A της ομάδος αίματος όπου ανοσοιστοχημικές μελέτες ασθενών οι οποίοι χειρουργήθηκαν για ΜΜΚΠ, απέδειξε ότι η επιβίωση των ασθενών με ομάδα αίματος A ή AB στους οποίους ο καρκινικός ιστός ήταν αρνητικός για το αντιγόνο A της ομάδος αίματος, ήταν σημαντικά βραχύτερη από εκείνη των ασθενών με θετικό το αντιγόνο A στον καρκινικό ιστό, καθώς και των ασθενών με ομάδα αίματος B ή O. Η νόσος εμφάνισε πρωιμότερη εξέλιξη στους ασθενείς που απουσίαζε στον καρκινικό ιστό το αντιγόνο A της ομάδος αίματος σε σύγκριση με τους ασθενείς εκείνους οι οποίοι το είχαν θετικό.[119] Παρομοίως η έκφραση του αντιγόνου $H/Le^yH/Le^b$ που σχετίζεται με το αντιγόνο H της ομάδος αίματος στον καρκινικό ιστό βρέθηκε ότι είναι σημαντικός προγνωστικός παράγοντας. [120] Η πενταετής επιβίωση ήταν 20.9% στους ασθενείς με θετικό το αντιγόνο και 58,6% στους ασθενείς με αρνητικό. Το αντίσωμα αυτό έχει ισχυρές ανασταλτικές επιδράσεις στην κινητικότητα των κυττάρων και στην ικανότητα τους για μεταστάσεις.

ΚΑΡΚΙΝΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΣΤΟΝ ΟΡΟ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΚΠ

Ο ιδανικός ΚΔ θα ήταν μια ουσία που θα ανιχνευόταν στο αίμα και θα μπορούσε να βοηθάει στην έγκαιρη διάγνωση της κακοήθειας (υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα), να δίνει προγνωστικές πληροφορίες της νόσου, να επιλέγει ασθενείς για παρηγορητική αγωγή, να μπορεί να αποτιμά την

απάντηση στην οποιαδήποτε θεραπεία και να διαπιστώνει υποτροπές της νόσου. [3]

Προσπάθειες συσχέτισης διαφόρων βιολογικών δεικτών με κακοήθειες έχει γίνει δεκαετίες πριν. Το σύγχρονο ενδιαφέρον των καρκινικών δεικτών ανέρχεται από τα μέσα του 1960 με την ανακάλυψη της άλφα-εμβρυϊκής πρωτεΐνης και του καρκινοεμβρυϊκού αντιγόνου. Οι ενώσεις αυτές ονομάστηκαν όγκο-εμβρυϊκές πρωτεΐνες διότι υπάρχουν σε υψηλές συγκεντρώσεις κατά την διάρκεια της εμβρυϊκής ανάπτυξης, πρακτικά εξαφανίζονται στην νεογνική περίοδο και ξαναπαρουσιάζονται σε καρκίνους ειδικών τύπων.

Αρκετοί ΚΔ έχουν μελετηθεί στον ΚΠ. Δυστυχώς κανένας από αυτούς δεν είναι αρκετά ευαίσθητος και ειδικός για να χρησιμοποιηθεί αξιόπιστα για screening και για διαγνωστικούς σκοπούς. Παρόλα αυτά υπάρχει ένας όγκος στοιχείων που καταδεικνύει ότι τουλάχιστον μερικοί από αυτούς είναι χρήσιμοι στην εκτίμηση της πορείας και στην πρόγνωση της νόσου.

Οι συνήθεις ΚΔ είναι χημικές ουσίες συνήθως πεπτιδικής φύσης που εκκρίνονται από τα καρκινικά κύτταρα. Συνήθως απουσιάζουν από τον ορό ή είναι σε χαμηλές συγκεντρώσεις μια και δεν εκκρίνονται (ή εκκρίνονται σε πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις) από τα φυσιολογικά κύτταρα.

Έκτοτε, η έννοια του ΚΔ συνδέθηκε με ένα προϊόν εκκρίσεως από τα καρκινικά κύτταρα παρότι εξαιτίας της προόδου σε διάφορες επιστήμες όπως βιοχημεία, ανοσολογία, κυτταρική και μοριακή βιολογία, διαμορφώθηκε μια νέα πιο διευρυμένη έννοια ΚΔ.

Η καινούργια έννοια του ΚΔ περιλαμβάνει όχι μόνο τα κλασσικά εκκριτικά προϊόντα αλλά και όλες τις αλλαγές (μορφολογικές, λειτουργικές, αντιγονικές, δομικές κλπ) τις οποίες υφίσταται το κύτταρο σε όλες τις φάσεις κατά την πορεία της μεταμορφώσεως του (της μεταλλάξεως του). Ο Coombes

et al. προσπάθησαν να ορίσουν τις κλινικές εφαρμογές ενός ΚΔ. [121] Θα πρέπει: 1) να διευκολύνει την πρώιμη διάγνωση όγκου 2) να συνεισφέρει στην εκτίμηση της πρόγνωσης 3) να βοηθάει στην εκλογή ασθενών για ανοσοενισχυτική (adjuvant) χημειοθεραπεία και 4) να βοηθάει στην παρακολούθηση της απάντησης στην θεραπεία και στην πρώιμη διάγνωση υποτροπής.

Επιπλέον τα επίπεδα στο ορό ενός ιδανικού ΚΔ θα πρέπει να 1) αυξάνουν σε παθολογικές τιμές σε παρουσία ενός νεοπλασματος (υψηλή ευαισθησία) 2) να μην αυξάνει σε απουσία νεοπλασματος (υψηλή ειδικότητα) 3) να σχετίζεται με το μέγεθος του όγκου και την μεταστατική εξάπλωση 4) να μεταβάλλεται σύμφωνα με την κλινική εξέλιξη, αντικατοπτρίζοντας την κατάσταση της νόσου ή, καλύτερα, 5) να προλαμβάνει κλινικές αλλαγές όπως και να προβλέπει την παρουσία υποτροπής πριν γίνει φανερή σε κλινικό επίπεδο.

Οι ΚΔ πρέπει να διαθέτουν σταθερά επίπεδα τόσο στον ορό, όσο και στα ούρα και να είναι μετρήσιμοι εύκολα και οικονομικά. Συχνά μη κακοήθεις νόσοι μπορούν να σχετίζονται με παθολογικά υψηλές τιμές κάτι που δυσχεραίνει την εκτίμηση της χρησιμότητας του. Π.χ. ακόμα και εάν ένας ΚΔ έχει θετική προγνωστική αξία 95%, 5% των ασθενών με παθολογικές τιμές δεν θα έχει καρκίνο.

Πολλοί ΚΔ έχουν εκτιμηθεί στην διάγνωση, στην σταδιοποίηση και στην παρακολούθηση της θεραπείας. Σε αρκετές άλλες περιπτώσεις οι ΚΔ έχουν εκτιμηθεί και σαν προγνωστικοί παράγοντες είτε μόνοι είτε σε συνδυασμό με άλλες ιστολογικές, βιοχημικές και κλινικές παραμέτρους.

Οι πιο γνωστοί ΚΔ στον ορό για τον ΚΠ ταξινομούνται στον πίνακα 8:

ΑΝΤΙΓΟΝΑ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΌΓΚΟ

ΚΑΡΚΙΝΟΕΜΒΡΥΚΟ ΑΝΤΙΓΟΝΟ (CEA)

Το Καρκινοεμβρυικό αντιγόνο (CEA) αντιπροσωπεύει μια ετερογενή ομάδα γλυκοπρωτεϊνών με κοινούς αντιγονικούς επίτοπους (determinants).[122] Η μονή πολυπεπτιδική αλυσος της πρωτεΐνης αντιπροσωπεύει μόνο το 1/3 του μορίου και στα υπόλοιπα 2/3 αποτελείται από υδρογονάνθρακες. Η σχέση πρωτεϊνών-υδρογονανθράκων μπορεί να μεταβάλλεται από 1:1 μέχρι 1:5 σε διάφορα CEA που παράγονται από διαφορετικούς όγκους. [123] CEA παράγεται και από τα εκκριτικά κύτταρα του φυσιολογικού γαστρεντερολογικού σωλήνα του ενήλικα. [124] Μια αύξηση της συγκέντρωσης του στο αίμα και σε άλλα βιολογικά υγρά μπορεί να οφείλεται σε συνδυασμό παραγόντων όπως αύξηση του αριθμού των κυττάρων που το παράγουν, αυξημένη σύνθεση από κακοήθη κύτταρα ή μειωμένη ικανότητα απέκκρισης από τον οργανισμό. Η απέκκριση του CEA γίνεται κυρίως από το ήπαρ [125] και οι υψηλότερες τιμές του ανευρίσκονται σε ασθενείς με μεταστάσεις στο ήπαρ από καρκίνωμα του πεπτικού. Μη κακοήθεις νόσοι του ήπατος ειδικά αυτές που προκαλούν εξωηπατική απόφραξη των χοληφόρων η ενδοηπατική χολόσταση επίσης παράγουν υψηλά επίπεδα CEA. Τα επίπεδα μειώνονται όταν η νόσος υποχωρεί ή ιάται. [126]

Το CEA περιγράφηκε πρώτη φορά από τον Gold και Freeman [127] το 1965 σαν ένα ειδικό αντιγόνο για τα αδενοκαρκινώματα του εντέρου. Οι πρώτες μελέτες έδειξαν ότι οι συγκεντρώσεις στον ορό του CEA σε υγιείς καπνιστές ήταν υψηλότερες από ότι στους μη καπνιστές [128]. Αυτό υποτέθηκε ότι ήταν αποτέλεσμα της επιθηλιακής βλάβης σε μερικούς καπνιστές με μια αυξημένη απελευθέρωση του αντιγόνου από τον πνεύμονα μέσα στον ορό. Το CEA πιθανά να είναι ένας δείκτης του μικρού ποσοστού των καπνιστών που είναι επιρρεπείς στις βλαβερές συνέπειες του καπνού και κατά συνέπεια στις νόσους του αναπνευστικού [128]. Αρκετές μη κακοήθεις

διαταραχές μπορούν να συσχετιστούν με υψηλές τιμές του CEA όπως αλκοολική κίρρωση, ηπατίτιδα αποφρακτικός ίκτερος, ελκώδης κολίτις, βρογχίτιδα και εμφύσημα [129-131]. Αυτές οι διαταραχές συνήθως προκαλούν παροδική και μόνο ήπια αύξηση των επιπέδων, σπάνια πάνω από 10 ng/ml που μειώνονται καθώς η νόσος υποχωρεί.

Οι κακοήθειες που συσχετίζονται με παθολογικές τιμές CEA περιλαμβάνει τους καρκίνους του παχέος εντέρου και του πρωκτού, του παγκρέατος, του μαστού, του προστάτη, της ουροδόχου κύστης, του στομάχου, των ωοθηκών, του νευροβλαστώματος, των χοληφόρων και του οστεοσαρκώματος. [131-136]

Τα επίπεδα του CEA στο ΚΠ δεν σχετίζονται με το μέγεθος του όγκου, την θέση των μεταστάσεων ή το αριθμό των οργάνων που εμπλέκονται. [137] Παρόλα αυτά αυτό το συμπέρασμα ήταν σε αντίφαση με αρκετές άλλες μελέτες που ανέφεραν αυξημένα επίπεδα σε προχωρημένα βρογχογενή καρκινώματα διαφόρων ιστολογικών τύπων. [138,139] Μια καλή σχέση ανάμεσα στα επίπεδα του CEA και την απάντηση στην θεραπεία περιγράφηκε τόσο για το ΜΚΠ όσο και για το ΜΜΚΠ. [137,138] Συνήθως το CEA συνοδεύεται με οφθαλμοφανείς αλλαγές στην κατάσταση της νόσου ή μπορεί να προηγείται της κλινικής αναγνώρισης.

Το CEA μελετήθηκε επίσης σαν προγνωστικός δείκτης επιβίωσης τόσο στο ΜΚΠ όσο και στο ΜΜΚΠ.[137-139] Οι περισσότερες μελέτες χρησιμοποιώντας univariate αναλύσεις ανέδειξαν μια σημαντική σχέση ανάμεσα στο CEA και την πρόγνωση, ενώ όσες χρησιμοποίησαν multivariate μεθόδους ανέδειξαν αντικρουόμενα αποτελέσματα. Σαν συμπέρασμα μπορούμε να πούμε ότι οι μετρήσεις του CEA είναι μετριοπαθώς χρήσιμες στην κλινική διαχείριση του ΚΠ. [140]

ΙΣΤΙΚΟ ΠΟΛΥΠΕΠΤΙΔΙΚΟ ΑΝΤΙΓΟΝΟ (TPA)

Το Ιστικό πολυπεπτιδικό αντιγόνο (TPA) είναι μια σαφώς ορισμένη χημική ουσία από τους Bjorklund και Bjorklund [141] το 1957. Αποτελείται από 4 υποομάδες πρωτεϊνών (A1, B1, B2, C) με μοριακά βάρη από 20.000 έως 45.000 Da. Η βασική υποομάδα B1 ανευρέθει σε εμβρυϊκούς ιστούς 10, 17 και 24 εβδομάδων σε μεγαλύτερες συγκεντρώσεις στο ήπαρ, στομάχι, έντερο, νεφρό και μηκόνιο. Αυξημένα επίπεδα TPA στο ορό μπορεί να υπάρχουν σε διάφορες μη κακοήθεις νόσους: Βακτηριακές και ιογενείς λοιμώξεις [142], οξείες ηπατίτιδες [143], κύηση (με μεγάλες τιμές στο πλακούντα και το αμνιακό υγρό) [144] και αυτοάνοσα νοσήματα [145]. Υψηλές τιμές TPA έχουν αναφερθεί και στον ορό και στα ούρα ασθενών με διάφορους όγκους όπως καρκίνωμα μαστού, στομάχου, παχέος, πρωκτού, παγκρέατος, ουροδόχου κύστης, προστάτη, μήτρας, μελανώματος και λεμφώματος. [146] Το TPA παράγεται κατά την φάση S- και M- του κυτταρικού κύκλου και απελευθερώνεται κατά τον πολλαπλασιασμό μέσα στο αίμα. Γιαυτό και η συγκέντρωση του αντιγόνου είναι ένας δείκτης του ρυθμού της κυτταρικής διαίρεσης και της επιθετικότητας του όγκου και γιαυτό της επιβίωσης του ασθενή.

Οι Mizushima et al. [147] αναλύοντας διαφορετικούς ΚΔ (Ca19-9, Cea, NSE, SccAg και TPA) στο ΚΠ έδειξαν ότι το TPA είχε υψηλή ευαισθησία και υψηλή διαγνωστική ακρίβεια (66% και 82%, αντίστοιχα). Στους ασθενείς με ΚΠ, τα προ της θεραπείας επίπεδα του TPA σχετίζονται με το στάδιο της νόσου TNM. [148,149] Σε γενικές γραμμές όσο μεγαλύτερο είναι το μέγεθος του όγκου την στιγμή της διάγνωσης, τόσο υψηλότερες θα είναι και οι τιμές συγκέντρωσης του TPA στο ορό. [149] Τα μετά την θεραπεία επίπεδα του, μπορούν να μεταβάλλονται σύμφωνα με οφθαλμοφανείς αλλαγές στην κατάσταση της νόσου [138,148] και μερικές φορές να προηγούνται αυτών. [149] Το TPA μπορεί επίσης να είναι χρήσιμο στην πρόβλεψη της πορείας της

νόσου. [138,148-151] Ο Gronowitz et al [152] εκτίμησαν πέντε ΚΔ (LDH, Cea, S-TK, NSE,TPA) στην προσπάθεια τους καθορίσουν την πρόγνωση σε 125 ασθενείς με ΜΚΠ. Το TPA βρέθηκε να είναι ο πιο ισχυρός, ανεξάρτητος, προγνωστικός παράγοντας. Ο Buccheri et al [153] σε μια μελέτη με 563 ασθενών που δεν υποβλήθηκαν σε θεραπεία παρατήρησαν ότι αυξημένες τιμές του ΚΔ είναι πολύ συχνά σχετιζόμενες με μειωμένη επιβίωση, και ότι η χρησιμότητα του ήταν μεγαλύτερη στα αδενοκαρκινώματα, μεγαλοκυτταρικά και ΜΚΠ, ενώ σε μια υποομάδα της με 360 ασθενείς με ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα επιβεβαίωσαν την προγνωστική ισχύ του TPA.

ΑΝΤΙΓΟΝΟ ΚΑΤΑ ΤΟΥ ΠΛΑΚΩΔΟΥΣ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ (SCCAg)

Το αντιγόνο κατά του πλακώδους καρκινώματος (SCCAg) είναι ένας σχετικά νέος ΚΔ με μοριακό βάρος 45.000 da, πολλά υποσχόμενος στην εκτίμηση των καρκίνων του τραχήλου της μήτρας. [154-156] Υψηλά επίπεδα του βρέθηκαν επίσης σε πλακώδη βρογχογενή καρκινώματα, σε καρκινώματα του ρινοφάρυγγα και επίσης περιστασιακά σε υγιείς εθελοντές και ασθενείς με όγκους άλλων ιστολογικών τύπων.[157]

Υψηλά επίπεδα SCCAg στο ορό βρέθηκαν στο 59% ασθενών με πλακώδη καρκινώματα και σε μόνο 20% ασθενών με άλλους κυτταρικούς τύπους.[158] Η μέση τιμή του ΚΔ ήταν 3,6 φορές υψηλότερη σε ασθενείς με ΠΚΠ από ότι σε υγιή άτομα και σε ασθενείς που υποφέρουν από άλλους τύπους ΚΠ η καλοήθεις πνευμονικές νόσους. Πρόωρες μελέτες υπέθεσαν ότι μετρήσεις στον ορό του SCCAg μπορεί να είναι χρήσιμες στο να εκτιμήσουν την θεραπευτική αποτελεσματικότητα στο ΠΚΠ. Μια μελέτη με 291 ασθενείς (129 με ΜΚΠ και 162 με ΜΜΚΠ, περιλαμβανομένων 36 ΠΚΠ) [159] όπου εκτιμήθηκαν οι CEA και SccAg, κατέληξε στα ακόλουθα συμπεράσματα: 1) Η

χρήση του SccAg είναι ακατάλληλη για screening ασυμπτωματικών ασθενών με ΚΠ 2) Υψηλές τιμές μπορεί να παρατηρηθούν σε ασθενείς με καλοήθεις πνευμονικές νόσους 3) Τα επίπεδα στον ορό δεν σχετίζονται με την συνήθεια του καπνίσματος 4) Το SccAg έχει χαμηλότερη ευαισθησία αλλά υψηλότερη ειδικότητα από το CEA στα ΠΚΠ 5) Υψηλές τιμές πριν την θεραπεία είναι ενδεικτικά κακής πρόγνωσης. Τα συμπεράσματα αυτά επιβεβαιώθηκαν και από άλλες μελέτες. [147]

ΑΛΛΑ ΠΟΛΥΠΕΠΤΙΔΙΚΑ ΑΝΤΙΓΟΝΑ

ΦΕΡΡΙΤΙΝΗ

Η Φερριτίνη είναι πρωτεΐνη αποθήκευσης σιδήρου με Μοριακό Βάρος 450.000 Da. Ίχνη ποσοτήτων φερριτίνης συνήθως υπάρχουν φυσιολογικά στον ορό και σε άλλα σωματικά υγρά. Η φερριτίνη είναι παρούσα σε υψηλές συγκεντρώσεις στο κυτταρόπλασμα των δικτυοενδοθηλιακών κυττάρων, των ηπατικών, της σπλήνας και στα πρόδρομα κύτταρα των ερυθρών στο μυελό της σπονδυλικής στήλης. Αυξημένη φερριτίνη στο ορό ή στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό βρέθηκε σε διάφορες κακοήθειες όπως το λέμφωμα [160,161], οξεία λευχαιμία [162], πολλαπλό μύελωμα [161], καρκίνο μαστού [163], και καρκίνου των όρχεων. [164]

Αρκετοί μηχανισμοί υπεισέρχονται στην αύξηση της συγκέντρωσης της φερριτίνης στις κακοήθειες νόσους όπως αυξημένη σύνθεση από φλεγμονές που σχετίζονται με τον όγκο, αυξημένη έκκριση από κακοήθη κύτταρα, και ηπατοκυτταρική νέκρωση προκαλούμενη από ηπατικές μεταστάσεις [165].

Αντικρουόμενα αποτελέσματα αποκομίσθηκαν σχετικά με την κλινική χρησιμότητα της ουσίας αυτής στο ΚΠ. Ο Gropp et al [166] απέδειξαν ότι τα

επίπεδα της φερριτίνης ήταν σημαντικά υψηλότερα στην μεταστατική νόσο, ασχέτως ιστολογικού τύπου. Μια άλλη μελέτη [167] έδειξε ότι η φερριτίνη ήταν αξιοσημείωτα υψηλή σε 39 ΜΚΠ από ότι σε φυσιολογικά άτομα, αλλά δεν βρέθηκε συσχέτιση με την έκταση της νόσου και την κλινική πορεία παρά το ότι ασθενείς με χαμηλότερα επίπεδα φερριτίνης είχαν σημαντικά μεγαλύτερη μέση επιβίωση.

Με τα αποτελέσματα αυτά συμφωνούν και άλλες μελέτες έτσι ώστε σαν αποτέλεσμα να μπορεί να ειπωθεί το ότι η φερριτίνη ίσως έχει κάποια προγνωστική αξία στον ΚΠ αλλά αυτό δεν φαίνεται να είναι χρήσιμο τόσο για την σταδιοποίηση όσο και για παρακολούθηση της νόσου. [168,169]

ΔΙΑΛΥΤΟΣ ΥΠΟΔΟΧΕΑΣ ΤΗΣ ΙΝΤΕΡΛΕΥΚΙΝΗΣ-2 (sIL-2R)

Η Ιντερλευκίνη-2 είναι μια κυτταροκίνη με διάφορες ανοσολογικές λειτουργίες, με πιο σημαντική την ικανότητα να ενάρξει τον πολλαπλασιασμό των ενεργοποιημένων Τ-κυττάρων. [170] Αυτή η ικανότητα παρακίνησε την ανανέωση του ενδιαφέροντος στην ανοσοθεραπεία του καρκίνου.

Η IL-2 δρα πάνω σε ένα ειδικό υπόστρωμα υποδοχέων [IL-2R] το οποίο είναι απών σε αδρανή Τ κύτταρα, αλλά που παρουσιάζονται μετά από λίγες ώρες ενεργοποίησης. Τα ενεργοποιημένα λεμφοκύτταρα παράγουν και απελευθερώνουν στην κυκλοφορία μια διαλυτή μορφή του ίδιου υποδοχέα (sIL-2R) που διατηρεί την ικανότητα να δεσμεύει την λεμφοκίνη. Τα επίπεδα στο ορό του sIL-2R μπορεί να είναι υψηλά σε ασθενείς με ιογενείς λοιμώξεις [171], σαρκοειδωση [172], Νόσο του Graves [173], μεταμοσχεύσεις οργάνων [174], λεμφώματα [175], και συμπαγείς όγκους [176].

Μερικοί συγγραφείς [177,178], αναφέρουν αυξημένα επίπεδα sIL-2R σε δείγματα ορού ασθενών με ΚΠ σε σχέση με ομάδες ελέγχου. Αν και σε μερικές κακοήθειες ανευρέθει σχέση ανάμεσα sIL-2R και κάποιες κλινικές

παραμέτρους, όπως μέγεθος όγκου και απάντηση στην θεραπεία [176], στον ΚΠ τα προθεραπευτικά επίπεδα δεν σχετιζόταν ούτε με το στάδιο ούτε με τον κυτταρικό τύπο παρότι αυξημένα επίπεδα σχετιζόταν με μικρότερη επιβίωση [178]. Επίσης και τα μετά-θεραπευτικά επίπεδα του υποδοχέα σχετιζόταν σημαντικά με την κατάσταση της νόσου ειδικά σε μη χειρουργήσιμους ασθενείς [178]. Ο Ginns et al.[179] επιβεβαίωσαν ότι ασθενείς με ΚΠ (ΠΚΠ και Αδενοκαρκινώματα) έχουν υψηλές τιμές sIL-2R και τα αποτελέσματα αυτά συμφωνούσαν εν μέρει με άλλες μελέτες [178].

Ο διαλυτός υποδοχέας της IL-2 μπορεί να είναι σημαντικός ΚΔ των ανοσολογικών αλλοιώσεων που σχετίζονται με ΚΠ. Ενεργοποίηση της ανοσολογικής απάντησης που αντικατοπτρίζεται από αυξημένα επίπεδα sIL-2R, μπορεί να επιδρά στους μηχανισμούς άμυνας η να προάγει ανάπτυξη του όγκου διαμέσου διαφόρων παραγόντων ανάπτυξης που μένει να διερευνηθούν.

ΧΡΩΜΟΓΡΑΝΙΝΗ Α

Η Χρωμογρανίνη Α είναι μια πρωτεΐνη MB 68.000 Da που ανιχνεύθηκε στον ορό ασθενών με ΚΠ και σε τομές δειγμάτων από πνευμονικούς όγκους με ανοσοιστοχημικές τεχνικές.[180] Οι O'Connor και Defos [181] παρατήρησαν την παρουσία της σε μια ευρεία ποικιλία νευροενδοκρινών όγκων. Οι Nakajama et al, [180] βρήκαν θετική αντίδραση χρωμογρανίνης Α σε 5 από 29 βιοψικά δείγματα ΜΚΠ, ενώ οι Said et al [182] απέτυχαν να αποδείξουν οποιαδήποτε ιστοχημική αντίδραση σε 12 περιπτώσεις ΜΚΠ. Οι Sobol et al,[183] εξέτασαν τον ορό από 46 ασθενείς με ΜΚΠ: 52% αυτών με περιορισμένη νόσο και το 72% αυτών με εκτεταμένη νόσο είχαν αυξημένα επίπεδα χρωμογρανίνης Α. Στην ίδια μελέτη 4 ασθενείς με αυξημένα επίπεδα

χρωμογρανίνης Α που αρχικά κατέταξαν σαν ΜΜΚΠ τελικά βρέθηκαν να έχουν μικτή ιστολογία ΜΚΠ και ΜΜΚΠ.

ENZYMA

ΕΙΔΙΚΗ ΕΝΟΛΑΣΗ ΤΟΥ ΝΕΥΡΩΝΑ (NSE)

Τα μόρια της ενολάσης στους ιστούς των θηλαστικών είναι διμερή, και αποτελούνται από τρεις ανοσολογικά διαφορετικές υποομάδες. Η α-υποομάδα της ενολάσης (α-ενολάση) είναι ευρέως κατανεμημένη σε διάφορους ιστούς. Η β-υποομάδα της ενολάσης (β-ενολάση) ανευρίσκεται κυρίως στην καρδιά και άλλους γραμμωτούς μύες. Η γ-υποομάδα της ενολάσης (γ-ενολάση) που προσδιορίζεται σαν ειδική ενολάση του νευρώνα (NSE) είναι υψηλά συγκεντρωμένη σε νευρώνες, νευροενδοκρινή κύτταρα [184], και σε νευροενδοκρινείς όγκους. [185] Σημαντικά επίπεδα της γ-ενολάσης βρέθηκαν επίσης σε λείες μυϊκές ίνες, αιμοπετάλια και λεμφοκύτταρα. Ανακαλύφθηκε η ύπαρξη της και σε άλλα μη νευρικά κύτταρα και σε μη νευροενδοκρινείς ιστούς, όπως σε επιθηλιακά κύτταρα της καμπύλης του Henle, στα κύτταρα της πυκνής κηλίδας του νεφρού, στο σύστημα αγωγιμότητας της καρδιάς, σε επιθηλιακά κύτταρα των βρόγχων, και κύτταρα Τύπου II πνευμοκυττάρων.

Αρκετές μελέτες καθόρισαν τα επίπεδα στον ορό της NSE σε ασθενείς με βρογχογενές καρκίνωμα. Υψηλές συγκεντρώσεις της NSE στον ορό βρέθηκαν στο 70% περίπου 450 ασθενών με ΜΚΠ [186-192] και μόνο σε 145 από 190 ασθενών με ΜΜΚΠ. [194,195] Υψηλές προθεραπευτικές τιμές της NSE παρατηρήθηκαν σε 38-71% σε ασθενείς με ΜΚΠ και περιορισμένη νόσο (ΠΝ), και σε 83-98% αυτών με εκτεταμένη νόσο (ΕΝ). [186-192] Όπως συμβαίνει με λίγους άλλους ΚΔ, τα επίπεδα της NSE μπορούν να υποχωρήσουν με κλινική απάντηση της νόσου σε χημειοθεραπεία και να

αυξηθούν ξανά κατά την εξέλιξη της νόσου ή σε υποτροπή. [187] Καθημερινές μετρήσεις της NSE στον ορό που επιτελούνται αμέσως πριν, και μετά από κυτταροτοξική θεραπεία, μπορούν επίσης να προβλέψουν την συνολική απάντηση. Συνήθως, παροδική άνοδος της NSE παρατηρείται αμέσως μετά από χημειοθεραπεία, και ακολουθείται από πτώση σε χαμηλότερα ή φυσιολογικά επίπεδα. [188,189] Αρκετές μελέτες εκτίμησαν την προγνωστική ικανότητα της NSE. Μια σημαντική αντίστροφη σχέση ανάμεσα στα επίπεδα της NSE και την επιβίωση βρέθηκε με ανάλυση μονής συνδιακύμανσης (univariate). [152,190] Παρόλα αυτά άλλοι συγγραφείς που πραγματοποίησαν ανάλυση πολλαπλής συνδιακύμανσης (multivariate) δεν συμφώνησαν πλήρως. [152,190]

Οι Viillard et al [192] πρότειναν ότι ο λόγος NSE/μη-νευρωνική NSE (NNE) αυξάνει την ικανότητα διάκρισης των ΜΚΠ από τα ΜΜΚΠ. Πράγματι, ο λόγος NSE/NNE απέτυχε να ταξινομήσει μόνο 3 περιπτώσεις από 57 ΜΜΚΠ. Η ευαισθησία ήταν 76 και 100% στην διάγνωση του ΜΚΠ (για ΠΝ και ΕΝ αντίστοιχα). Αυτός ο δείκτης μπορεί να αντιπροσωπεύει μια καλύτερη προσέγγιση για διάγνωση, παρακολούθηση της θεραπευτικής δράσης και ανακάλυψη των υποτροπών.

ΚΡΕΑΤΙΝΪΝΗ ΦΩΣΦΟΚΙΝΑΣΗ-BB (CPK-BB)

Το 1981 οι Gazdar et al. [193] βρήκαν ασυνήθιστες συγκεντρώσεις του ισοενζύμου BB της κρεατινίνης φωσφοκινάσης (CPK-BB) στα περισσότερα από τα αποστάγματα και τα υπερκείμενα ιστικών καλλιεργείων ΜΚΠ. Η κρεατινίνη φωσφοκινάση είναι ένα ένζυμο που καταλύει αντιστρεπτά την μεταφορά ενός υψηλής ενέργειας φωσφορικού δεσμού από την κρεατινίνη φωσφατάση στην αδενοσίνη δυφωσφατάση (ADP). Τα επίπεδα της CPK είναι 10-100 φορές υψηλότερα σε κλινικά δείγματα και σε εγκατεστημένες κυτταρικές σειρές ΜΚΠ από ότι σε φυσιολογικό πνευμονικό ιστό, σε ΜΜΚΠ,

και σε φυσιολογικές κυτταρικές καλλιέργειες.[194] Σε δύο μελέτες η CPK-BB ήταν υψηλή σε περίπου 41% των ασθενών που δεν υποβλήθηκαν σε θεραπεία με EN από MKΠ αλλά μόνο 2% σε αυτούς με ΠΝ. [193,195]

Περιγράφηκε επίσης μια άμεση σχέση ανάμεσα στον αριθμό των μεταστάσεων και του επιπέδου στον ορό του ισοενζύμου, όπως και μια αντίστροφη σχέση με την επιβίωση. Οι Bork et al.[196] ανέφεραν τα πιο ψηλά ποσοστά CPK-BB στον ορό, 82% και 50% σε ασθενείς με MKΠ (EN και ΠΝ αντίστοιχα). Υψηλές συγκεντρώσεις του ισοενζύμου σε εγκεφαλονωτιαίο υγρό ήταν χρήσιμες στην διάκριση μεταξύ μηνιγγικής εξάπλωσης και παρεγχυματικής εγκεφαλικής μετάστασης.

ΓΛΥΚΟΖΥΛ-ΤΡΑΝΣΦΕΡΑΣΕΣ

Οι γλυκοζύλ-τρανσφεράσες απαρτίζουν μια ομάδα από ένζυμα που καταλύουν την μεταφορά μεμονωμένων σακχάρων από πρόδρομα μόρια νουκλεοτίδιων-σακχάρων σε κατάλληλους αποδέκτες.[197] Μια αύξηση στον ορό της δραστηριότητας των γλυκοζύλ-τρανσφεράσων παρατηρήθηκε σε διάφορες κακοήθειες. [198] Η α-(1-3)-L-φουκοζυλτρανφεράση είναι μία από τις γλυκοζύλ-τρανσφεράσες που πιστεύεται ότι είναι υπεύθυνη για την σύνθεση αντιγόνων που σχετίζονται με όγκους.

Οι Asao et al [199] μελέτησαν την κλινική χρησιμότητα της α-(1-3)-L-φουκοζυλτρανφεράσης και διαπίστωσαν υψηλότερα επίπεδα στον ορό ασθενών με ΚΠ σε σχέση με ασθενείς με καλοήθεις πνευμονικές νόσους και υγιείς ομάδες ελέγχου. Η αύξηση της ενζυμικής δραστηριότητας σχετίζεται σημαντικά με το κλινικό στάδιο και με το μέγεθος του πρωτοπαθούς όγκου, αν και δεν υπήρχαν διαφορές ανάμεσα στους ιστολογικούς τύπους. Μετέπειτα μελέτη με follow-up έδειξε ότι σε μερικούς ασθενείς, οι μετρήσεις των γλυκοζύλ-τρανσφεράσων ήταν χρήσιμες στην παρακολούθηση της κλινικής

πορείας της νόσου. [196] Η χρησιμότητα του ενζύμου σαν διαγνωστικού δείκτη είναι προφανής όταν συγκρίνεται με αυτή του CEA. [196]

ΜΕΤΑΛΛΟΠΡΩΤΕΪΝΑΣΕΣ (MMP)

Οι Μεταλλοπρωτεΐνάσες (MMP) αποτελούν μια οικογένεια πρωτεϊνών που θεωρείται υπεύθυνη για την αναδιοργάνωση και τον επανασχηματισμό της θεμέλιας ουσίας. Η δραστηριότητα αυτή θεωρείται σημαντική σε καταστάσεις όπως π.χ. εγκαύματα, αρθρίτιδα, σπειραματονεφρίτιδα, εμφύσημα, σπηλαιώδης TBC, ανευρύσματα κλπ. Εκκρίνονται σαν προένζυμα και μπορούν να απενεργοποιηθούν είτε από γενικούς αναστολείς, είτε από ειδικούς, γνωστούς σαν ιστικούς αναστολείς των MMP (TIMP).

Περισσότερο όμως ενδιαφέρον παρουσιάζει η διαπίστωση ότι οι MMP εμπλέκονται στην μεταστατική ικανότητα του καρκίνου και η οποία είναι γνωστό ότι είναι το μεγαλύτερο εμπόδιο στην θεραπεία του καρκίνου [200]. Νέες έρευνες αποδεικνύουν ότι, οι MMP συμμετέχουν ενεργά στην δημιουργία, την ανάπτυξη και στην διατήρηση τόσο του πρωτοπαθούς όγκου όσο και των μεταστατικών. Πιθανολογείται ότι στην ανάπτυξη του όγκου και στην μεταστατική του ικανότητα υπάρχει μία υπερέκφραση και ενεργοποίηση των MMP, κάτι που επιτρέπει την τοπική εξάπλωση του όγκου δια μέσου της καταστροφής της φυσιολογικής ιστικής δομής, διευκολύνοντας την εισβολή στα αιμοφόρα και λεμφικά αγγεία και προάγοντας έτσι την εξάπλωση του όγκου.

Νέες έρευνες δημοσιοποιούνται και επεκτείνουν τις μέχρι σήμερα απόψεις μας για τον ρόλο των MMP προβάλλοντας την άποψη ότι οι MMP είναι σημαντικές στην δημιουργία και στην διατήρηση ενός μικρο-περιβάλλοντος που με την σειρά του υποστηρίζει την έναρξη και την διατήρηση του πρωτοπαθούς όγκου αλλά και των μεταστάσεων [201].

Νέες τεχνικές ανίχνευσης στον ορό του αίματος ανεπτύχθησαν και αναμένονται τα πρώτα αποτελέσματα στην πιθανή χρησιμότητα τους σαν ΚΔ.

ΟΡΜΟΝΕΣ

ΜΠΟΜΠΕΣΪΝΗ/ ΠΕΠΤΪΔΙΟ ΕΚΛΫΣΕΩΣ ΓΑΣΤΡΪΝΗΣ (BN/GRP)

Η μπομπεσίνη (BN) είναι μια πρωτεΐνη του δέρματος των αμφιβίων με 14 αμινοξέα. Το πεπτίδιο εκλύσεως γαστρίνης (GRP) το αντίστοιχο της BN στα θηλαστικά συνίσταται από 27 αμινοξέα και είναι ικανή να απελευθερώνει γαστρεντερικές ορμόνες. Κύτταρα που περιέχουν GRP είναι σπάνια στο φυσιολογικό πνεύμονα του ενήλικα, αλλά βρίσκονται σταθερά στο εμβρυϊκό και νηπιακό επιθήλιο του πνεύμονα.[202] Μια παρόμοια της μπομπεσίνης ανοσοεπανεργοποίηση διαπιστώθηκε σε φυσιολογικό εγκεφαλικό ιστό, περιφερικά νεύρα, και νευροενδοκρινή βρογχικά κύτταρα. [203] Αξιοπρόσεκτο είναι ότι τα ΜΚΠ είναι συχνά εφοδιασμένα με υποδοχείς για GRP οι οποίοι έχουν αυξητική και προαγωγική ικανότητα στα ΜΚΠ. [204] Δυστυχώς αυξημένες συγκεντρώσεις GRP στο ορό είναι σπάνιες εξαιτίας του πολύ μικρού χρόνου ημίσεως ζωής που έχει. Για τον ίδιο λόγο υψηλές τιμές της ορμόνης μπορεί να βρεθούν σε νεοπλαστικούς ιστούς, χωρίς αυτό να αντιστοιχεί και σε αύξηση στον ορό. Τελευταία έχει αναπτυχθεί μια ανοσοιστοχημική μέθοδος για την ανίχνευση ενός προδρόμου μορίου της GRP με την οποία αυξημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα του προδρόμου της GRP βρέθηκαν σε 72% από 71 ασθενείς με ΜΚΠ.

Σε μια μελέτη των Petersen et al.[205] υψηλά επίπεδα πλάσματος της BN/GRP βρέθηκαν στο υγρό ασθενών με μηνιγγική καρκινωμάτωση από ΜΚΠ, ασχέτως με αν υπήρχε θετική κυτταρολογική εξέταση. Συνδυάζοντας καλτσιτονίνη (ΚΤ) και BN αύξησαν την συνολική ανίχνευση των ασθενών με μεταστάσεις στο ΚΝΣ στο 67%. Σημαντικό είναι ότι το 93% των ασθενών με

αυξημένη ΒΝ ή ΚΤ είχαν μεταστάσεις στο ΚΝΣ. Όσον αφορά την μηνιγγική καρκινωμάτωση, η ΒΝ μόνη της ήταν τόσο ευαίσθητη και ειδική όσο ο συνδυασμός ΚΤ και ΒΝ.[205]

ΦΛΟΙΟΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΟΤΡΟΠΟΣ ΟΡΜΟΝΗ ΚΑΙ ΠΑΡΟΜΟΙΑ ΜΟΡΙΑ. (ACTH)

Έκτοπη παραγωγή φλοιοεπινεφριδιοτρόπου ορμόνης (ACTH) αρχικά παρατηρήθηκε το 1928 [206] σε μια ασθενή με σύνδρομο Cushing και ΜΚΠ. Έκτοπη παραγωγή της περιγράφηκε σε σχέση με πολλές κακοήθειες όπως όγκοι ωοθηκών, θύμωμα, όγκοι παγκρέατος, θυρεοειδούς, καρκινοειδή [207] Αυξημένα επίπεδα ACTH αναφέρθηκαν σε 25-30% ασθενών με ΜΚΠ [208]. Η κλινική εικόνα του έκτοπου συνδρόμου Cushing χαρακτηρίζεται από οίδημα, υποκαλιαιμία, επηρεασμένη ανοχή γλυκόζης χωρίς παχυσαρκία, ραβδώσεις και οστεοπόρωση. Η συχνότητα του διακυμαίνεται από 1-5% όπως παρατηρήθηκε σε 346 ασθενείς με ΜΚΠ σε πέντε συνεχόμενες σειρές.[209,210] Αντικρουόμενα αποτελέσματα αναφέρθηκαν σχετικά με την πιθανή σχέση των επιπέδων στο ορό της ορμόνης και του σταδίου της νόσου, της απάντησης στην θεραπεία και της επιβίωσης των ασθενών με ΚΠ [208,211].

Ο πρόδρομος της ACTH είναι η προοπιομελανοκορτίνη (ΠΟΜΚ) η οποία βρέθηκε να είναι παθολογικά αυξημένη στο πλάσμα των ασθενών με ΚΠ με πλακώδη, αδενικό και μικροκυτταρικό τύπο. Μια σημαντική διαφορά ανάμεσα στις πνευμονικές φλέβες και τις αρτηριακές συγκεντρώσεις παρέχει την απόδειξη ότι η ΠΟΜΚ συντίθεται από τον βρογχογενή όγκο [212]. Το τελικό NH₂ του μορίου αυτού είναι πιο εύκολο να μετρηθεί από ότι η ACTH και ίσως είναι πιο κατάλληλο σαν αντιγόνο να χρησιμοποιηθεί σαν ΚΔ.

Συνοψίζοντας, η ACTH δείχνει να είναι, μη ειδικός και μη ευαίσθητος δείκτης της πνευμονικής κακοήθειας, αλλά και μη αξιόπιστος ΚΔ στην

παρακολούθηση της απάντησης στην θεραπεία της νόσου ή των υποτροπών της.

ΑΝΤΙΔΙΟΥΡΗΤΙΚΗ ΟΡΜΟΝΗ (ADH)

Η υπονατριαιμία παρατηρήθηκε πρώτη φορά σε σχέση με τον καρκίνο το 1938 ενώ το 1957 υποτέθηκε η απρόσφορη έκκριση της αντιδιουρητικής ορμόνης (ADH) σαν αιτία επίμονης υπονατριαιμίας σε δύο ασθενείς με βρογχογενές καρκίνωμα. Μετέπειτα, αποδείχθηκε *in vitro* βιοσύνθεση της ADH σε καλλιέργειες ΚΠ. Άλλες κακοήθειες με έκτοπη έκκριση ADH είναι τα βρογχογενή καρκινοειδή, αδενοκαρκινώματα παγκρέατος, λεμφώματα Hodgkin's, καρκίνος ουροδόχου κύστης, θυμώματα, μεσοθηλιώματα, λειομυοσαρκώματα στομάχου, καρκίνος προστάτου, επινεφριδίων. [213]

Απρόσφορη έκκριση της ADH απεδείχθη σε ασθενείς με ΜΚΠ με μετρήσεις που εξαρτώνται από την μέθοδο που χρησιμοποιείται για την ταυτοποίηση της ορμόνης. Η συγκέντρωση της ADH βρέθηκε αυξημένη στο 35% από 279 ασθενείς με ΜΚΠ [208,214] αν και η συχνότητα του κλινικού συνδρόμου ήταν χαμηλή (περίπου 10% σε 596 ασθενείς σε διάφορες μελέτες [215]. Τα αυξημένα επίπεδα της ADH δεν σχετίζονται με το στάδιο της νόσου [208] ή με την απάντηση στην θεραπεία. [216] Η από τον όγκο παραγόμενη ADH μπορεί να δεσμευθεί στην υπόφυση. Ο Maurer et al [217] βρήκαν ότι οι συγκεντρώσεις της ADH-νευροφυσίνης στο πλάσμα ήταν αυξημένες στο 65% από 103 ασθενείς με ΜΚΠ. Σε ασθενείς με αρχικά υψηλές τιμές, οι συγκεντρώσεις σχετίζονται με την απάντηση στην θεραπεία αν και αρχικά φυσιολογικά επίπεδα είναι ανάκανα στο να προβλέψουν υποτροπές. [214]

ΚΑΛΤΣΙΤΟΝΪΝΗ (CT)

Η καλτσιτονίνη (CT) είναι ένα πεπτιδίο με 32 αμινοξέα και MB 3.419 da που παράγεται από τα κύτταρα C του θυρεοειδούς. Φυσιολογικά η CT

εκκρίνεται από τον θυρεοειδή αδένα σαν απάντηση των αυξημένων συγκεντρώσεων ασβεστίου στο πλάσμα ή μετά από προτροπή από κάποιες γαστρεντερικές ορμόνες. Η ορμόνη αναστέλλει την απελευθέρωση του ασβεστίου και του φωσφόρου από τα οστά [218].

Εξεσημασμένες αυξήσεις της καλτσιτονίνης στον ορό συνήθως ανευρίσκονται σε οικογενή μυελογενή καρκινώματα του θυρεοειδούς. Αυξημένα επίπεδα αναφέρθηκαν και σε άλλες κακοήθειες περιλαμβανομένων καρκίνου του μαστού, νεφρού, γαστρεντερικού, καρκινοειδή, ηπατώματα.[219] Όσον αφορά τον ΚΠ η καλτσιτονίνη ήταν αυξημένη σε 59% από 425 ΜΚΠ [220] αλλά υψηλές τιμές είναι σπάνιες σε άλλους τύπους ΚΠ.[221] Τα επίπεδα του ορού δεν φαίνεται να σχετίζονται με το στάδιο της νόσου. Παρόλα αυτά μια αύξηση της καλτσιτονίνης βρέθηκε σε 80% από 81 ασθενείς με ΕΝ και μόνο 56% από 71 ασθενείς με ΠΝ. [208,222] Αντικρουόμενα είναι τα αποτελέσματα που αφορούν την παρακολούθηση της νόσου στην θεραπεία. Κάποιοι αναφέρουν μείωση της καλτσιτονίνης στον ορό σε ασθενείς που απαντούν στην χημειοθεραπεία και μια μείωση της προόδου της νόσου [220] ενώ άλλοι αντιθέτως δεν αναφέρουν παρόμοια αποτελέσματα.

Σαν περίληψη μπορεί να ειπωθεί ότι η μέτρηση της καλτσιτονίνης στον ορό μοιάζει να είναι ένας γενικός δείκτης της προόδου της νόσου αλλά δεν είναι αξιόπιστος για την εκτίμηση της απάντησης στην θεραπεία.

ΑΥΞΗΤΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΩΝ ΠΡΟΣΟΜΟΙΑΖΩΝ ΜΕ ΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ (IGF-I ΚΑΙ II)

Οι αυξητικοί παράγοντες προσομοιάζοντες με την ινσουλίνη (IGF) είναι πολυπεπτίδια περίπου 7.5 kDa που έχουν μια δομική ομοιότητα με την ινσουλίνη. Οι αυξητικοί παράγοντες προσομοιάζοντες με την ινσουλίνη I και II

(IGF I και II) έχουν κοινές 62% ομόλογες αλληλουχίες. Η δράση τους γίνεται διαμέσου δύο διαφορετικών υποδοχέων με διαφορετικά χαρακτηριστικά. Ο IGF-I είναι μιτογόνος τόσο για τις κλασικές όσο και για τις παραλλαγές των κυτταρικών σειρών του ΜΚΠ [223] και αυτό υπονοεί ότι ο IGF-I μπορεί να είναι ένας αυτοκρινής αυξητικός παράγοντας για τα ανθρώπινα ΜΚΠ.

Υπάρχουν αντικρουόμενες αναφορές σχετικά με την χρησιμότητα του IGF σαν ΚΔ. Κάποιοι μετρώντας τις συγκεντρώσεις στον ορό του IGF-I σε 42 ασθενείς με ΜΚΠ κατέληξαν ότι τα επίπεδα δεν σχετίζονται με το μέγεθος του όγκου ή με την απάντηση στην θεραπεία [224] ενώ άλλοι [225] βρήκαν υψηλά επίπεδα αυτών στον ορό τόσο ασθενών με ΜΚΠ όσο και ΜΜΚΠ καθώς και μια καλή σχέση ανάμεσα στα κυκλοφορούντα επίπεδα και την κλινική πορεία. Χρειάζονται περισσότερες μελέτες για καλύτερη εκτίμηση αυτών των ουσιών.

ΚΑΡΚΙΝΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ

Οι ΚΔ βασιζόμενοι σε μονοκλωνικά αντισώματα άνοιξαν ένα νέο πολλά υποσχόμενο πεδίο. Από αυτούς τους νέους ΚΔ ο **Ca 125** ήταν ένας από τους πρώτους που κατέστη χρήσιμος για κλινική χρήση. Είναι ένα αντίσωμα εναντίον της γλυκοπρωτεϊνικής μεμβράνης του καρκίνου των ωοθηκών.[226] Η χρήση του στην διάγνωση και στην παρακολούθηση του καρκίνου των ωοθηκών είναι πλέον καλά ορισμένη με ευαισθησία και ειδικότητα πάνω από 90%. [227,228] Επίσης είναι γνωστό ότι 20% των γαστρικών όγκων και 35% του παχέος-πρωκτού δίνουν θετικές τιμές στον ορό. [229]

Αρκετές μελέτες αναφέρουν καλά αποτελέσματα με την χρήση αυτού του ΚΔ στον ΚΠ. [230,231] Οι τιμές του παρουσιάζουν σημαντική διαφορά ανάμεσα σε υγιή άτομα ή/και σε ασθενείς με καλοήθεις πνευμονικές νόσους και στους ασθενείς με ΚΠ. Επίσης φαίνεται ότι τα επίπεδα του σχετίζονται άμεσα με το TNM στάδιο, έχουν άριστη θετική προγνωστική αξία, καλή

προγνωστική ικανότητα, [232] και σχετίζονται με την επιβίωση και το ελεύθερο νόσου διάστημα σε χειρουργημένους ασθενείς.[233].

Το **Ca 19-9** αναπτύχθηκε το 1979 από τον Koprowsky et al [234] σαν ένα μονοκλωνικό αντίσωμα για το αντιγονικό παράγοντα υδρογονάνθρακα Ca 19-9. Προς το παρόν ο ΚΔ χρησιμοποιείται σχεδόν αποκλειστικά για του καρκίνους του πεπτικού [235,236] αν και κάποια ποσοστά υψηλών τιμών Ca19-9 βρέθηκαν και σε ασθενείς με βρογχικό καρκίνο.[237,238]

Τα πιο ενδιαφέροντα ίσως μονοκλωνικά αντισώματα είναι τα **KS 19-1** και **BM 19-21** που κατευθύνονται κατά της κυτταροκερατίνης 19. Η κυτταροκερατίνη 19 είναι μια όξινη πρωτεΐνη μοριακού βάρους 40 kda που παίρνει μέρος στον κυτταρικό σκελετό των επιθηλιακών κυττάρων [239] Η κατανομή του ενδιάμεσου νήματος είναι αποκλειστική των επιθηλιακών κυττάρων με μονή ή ψευδό-διαστρωμάτωση (όπως το βρογχικό επιθήλιο).

Παρότι η κυτταροκερατίνη παίρνει μέρος στον κυτταρικό σκελετό μερικά τεμάχια μπορούν να ανιχνευθούν στον ορό εξαιτίας κυτταρικής λύσης των νεκρωμένων όγκων. Γιαυτό και τα επίπεδα του αντιγόνου κατά του τεμαχίου της κυτταροκερατίνης 19 [cytokeratin fragment antigen (CYFRA 21-1)] μπορούν να θεωρηθούν ΚΔ.

Τα επίπεδα του CYFRA 21-1 μελετήθηκαν τόσο σε υγιείς όσο και σε ασθενείς με καλοήθεις νόσους. Από τους 711 υγιείς αιμοδότες 99,8% είχαν επίπεδα κάτω από 1,2 ng/ml. Σε μια ομάδα με 546 ασθενείς με καλοήθεις νόσους, 96% είχαν επίπεδα κάτω από 3,3 ng/ml.

Επιπλέον πρόσφατα δεδομένα δηλώνουν ότι ο CYFRA 21-1 είχε καλή ευαισθησία και ειδικότητα σχετικά με την διάγνωση του πλακώδους καρκινώματος όσο και με την προγνωστική αξία.[240,241]. Μπορεί επίσης να είναι ένας ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης της επιβίωσης και υποτροπής

νόσου στο ΜΜΚΠ και γιαυτό μπορεί να είναι χρήσιμος στην διάκριση χειρουργημένων ασθενών με υψηλό κίνδυνο για αποτυχία θεραπείας. [242]

ΝΕΩΤΕΡΟΙ ΠΡΟΣΑΝΑΤΟΛΙΣΜΟΙ -ΥΠΟΘΕΣΗ

Όπως προαναφέρθηκε, τα τελευταία χρόνια παρατηρήθηκε μια ραγδαία εξέλιξη σε βασικές επιστήμες, που οδήγησε στη διεύρυνση της έννοιας του ΚΔ. Τα ογκογονίδια, τα ογκοκατασταλτικά γονίδια, οι αυξητικοί παράγοντες και οι υποδοχείς τους, οι μεταλλοπρωτεϊνάσες που μετέχουν στην διαδικασία της ογκογενέσεως, εντάχθηκαν στην ευρύτερη έννοια του ΚΔ. Η μελέτη αυτών των παραγόντων υπόσχεται σημαντική βοήθεια στην διάγνωση, πρόγνωση, ιστολογική τυποποίηση και προκαθορισμό θεραπευτικής ανταποκρίσεως ή κινδύνου υποτροπής. Ορισμένοι εξ αυτών φαίνεται να έχουν κλινική σημασία για τον ΚΠ που εκτός ότι είναι το πιο κοινό και θανατηφόρο κακόηθες νεόπλασμα στον Δυτικό κόσμο, γίνεται επίσης ένα από τα μεγαλύτερα προβλήματα υγείας στις υποανάπτυκτες χώρες.

Τα ΜΚΠ από τα ΜΜΚΠ θεωρούνται ότι έχουν διαφορετική προέλευση (ένδο-και έκτο-δερμική αντίστοιχα) γιαυτό και παρατηρούνται τόσες διαφορές στην κλινική συμπεριφορά τους. Παρόλα αυτά, τα τελευταία χρόνια έγινε ξεκάθαρο ότι υπάρχουν αρκετές επικαλύψεις μεταξύ τους. Κάποιοι συγγραφείς προτείνουν μια κοινή αρχή για όλους τους ΚΠ, υποστηρίζοντας την ιδέα ότι αρχικοί όγκοι μπορούν αυθορμήτως να διαφοροποιηθούν σε άλλους κυτταρικούς τύπους. Ιστολογική εκτίμηση δειγμάτων ΚΠ που δεν είχαν υποβληθεί σε καμία θεραπεία απεκάλυψε ότι 15% των ΜΚΠ περιέχουν υποτύπους του ΜΜΚΠ. Επίσης σε 13-28% των δειγμάτων αυτοψίας από θεραπευμένους με κυτταροτοξική θεραπεία για ΜΚΠ βρέθηκε μια μικτή ιστολογία. Αυτές οι αλλαγές αποδόθηκαν εν μέρη μόνο, στην καλλιέργεια θρεπτικών υλικών οι οποίες σε μερικές περιπτώσεις μπορούν να προάγουν αλλαγές στην μορφολογία του ΜΚΠ από μικροκυτταρικό σε πλακώδες και

αντίστροφα. Η έκφραση των νευροενδοκρινών βιολογικών δεικτών ανιχνεύεται στο 15% των κυτταρικών σειρών του ΜΜΚΠ.

Τα παραπάνω στοιχεία στην κλωνική ομοιογένεια αλλά και στην ανομοιογένεια του ΚΠ μπορεί να εξηγήσουν τους σημερινούς περιορισμούς στην κλινική χρήση των ΚΔ στον ορό αλλά και τις προσδοκίες από την παραπέρα μελέτη τους. Πράγματι, κανένας από τους προαναφερόμενους ΚΔ στον ορό, μέχρι τώρα δεν δείχνει να είναι τόσο ευαίσθητος και ειδικός για να είναι αξιόπιστος για screening και διάγνωση του ΚΠ.

Η υπόθεση μας ότι κάποιοι ΚΔ μπορεί να αποβούν χρήσιμοι στην σταδιοποίηση του όγκου, στην παρακολούθηση της δραστηριότητας του και στην πρόγνωση του ΚΠ βασίζεται στο ότι μέχρι τώρα οι TPA, CEA, SccAg μοιάζουν να είναι χρήσιμοι στο ΜΜΚΠ ενώ οι NSE, BN/GRP, CPK-BB πιο χρήσιμοι στο ΜΚΠ. Η μελέτη αυτών των ουσιών μπορεί να οδηγήσει σε καλύτερη κατανόηση των βιολογικών χαρακτηριστικών του βρογχογενούς καρκίνου και τελικά σε νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις για κάθε ιστολογικό τύπο καρκίνου ξεχωριστά.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Ασθενείς και ομάδα ελέγχου.

Η προοπτική μελέτη περιέλαβε 102 ασθενείς με νεοδιαγνωσμένο και ιστολογικά ή κυτταρολογικά επιβεβαιωμένο καρκίνο πνεύμονος. Οι ασθενείς διεγνώσθησαν διαδοχικά, στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου και μετέπειτα παρακολουθούνταν τακτικά με επανέλεγχους (follow-up) για διάστημα τουλάχιστον 5 ετών (το χρονικό διάστημα μεταξύ Ιανουαρίου 1994 και Δεκεμβρίου 1999).

Η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν 66 έτη (εύρος 34-89 έτη). Άντρες

Πίνακας 9. Διαγνωστικές διαδικασίες κατά τη διάγνωση.

1. Λήψη ιστορικού
2. Φυσική εξέταση
3. Αιματολογικές και βιοχημικές εξετάσεις αίματος
4. Ακτινογραφία θώρακα
5. Κυτταρολογικές εξετάσεις πτυέλων ή πλευριτικού υγρού
6. Βρογχοσκόπηση
7. Υπολογιστική τομογραφία θώρακος
8. Υπολογιστική τομογραφία εγκεφάλου
9. Υπερηχογράφημα ήπατος
10. Σπινθηρογράφημα οστών
11. Υπολογιστική τομογραφία άνω και κάτω κοιλίας

ασθενείς ήταν 94 (92%) με διάμεση ηλικία 69.2 έτη, ενώ γυναίκες ήταν 8 (8%) με διάμεση ηλικία 53.6 έτη.

Καπνιστές ήταν 101 ασθενείς με μέση διάρκεια καπνίσματος 74.5 πακέτα/έτη (εύρος 7-200 πακέτα/έτη). Ως πακέτα/έτη ορίστηκε το γινόμενο των πακέτων που κάπνιζε ο χρήστης καθημερινά επί το συνολικό μέσο χρόνο καπνίσματος σε έτη.

Οι συνηθισμένες διαγνωστικές διαδικασίες τη στιγμή της διάγνωσης εκτός της λήψης ιστορικού και της φυσικής εξέτασης περιελάμβαναν εξετάσεις αίματος, ακτινογραφία θώρακα, κυτταρολογικές εξετάσεις πτυέλων ή πλευριτικού υγρού, βρογχοσκόπηση, υπολογιστική τομογραφία θώρακος και εγκεφάλου και υπερηχογράφημα ήπατος. Εφόσον υπήρχαν κλινικές ενδείξεις πραγματοποιούνταν και σπινθηρογράφημα οστών και/ή υπολογιστική τομογραφία άνω και κάτω κοιλίας. (Πίνακας 9)

Η διάγνωση τέθηκε με ιστολογική ή παθολογοανατομική εξέταση των βρογχοσκοπικών βιοψιών σε 25 ασθενείς, βιοψία υπεζωκότα σε 3 ασθενείς και ανοικτή βιοψία πνεύμονος σε 2 ασθενείς. Η κυτταρολογική εξέταση έθεσε τη διάγνωση μέσω πτυέλων σε 33 ασθενείς, βρογχικού εκπλύματος σε 31 ασθενείς, πλευριτικού υγρού σε 2 και παρακέντηση με λεπτή βελόνα και αναρρόφηση υλικού σε 6 ασθενείς. (Πίνακας 10)

Πίνακας 10. Διαγνωστικές Τεχνικές στους ασθενείς της μελέτης. (n)

ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ (n) ασθ.	ΚΥΤΤΑΡΟΛΟΓΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ (n)
Βρογχοσκοπική βιοψία 25	Πτυέλων 33
Ανοικτή βιοψία πνεύμονος 2	Βρογχικού εκπλύματος 31
Βιοψία Υπεζωκότος 3	Αναρρόφηση δια λεπτής βελόνης 6
	Πλευριτικού υγρού 2

Ως χρόνος επιβίωσης ορίστηκε ο χρόνος από την ημέρα της διαγνώσεως - αιμοληψίας μέχρι την ημερομηνία θανάτου ή την τελευταία ημέρα κλινικής επίσκεψης ή τηλεφωνικής επικοινωνίας. Επανέλεγχοι γινόταν τακτικά για διάστημα τουλάχιστον 5 ετών (εύρος 0,6-54,6 μήνες) με μέσο χρόνο επανελέγχων (follow-up) τους 14 μήνες (SD \pm 1,2).

Το στάδιο της νόσου ορίστηκε με τα νέα αναθεωρημένα κριτήρια του Mountain του διεθνούς συστήματος για τη σταδιοποίηση του καρκίνου πνεύμονος [2] σύμφωνα με τον πίνακα 4 και βάση των ορισμών TNM.

Πίνακας 11. Σταδιοποίηση κατά Mountain.

ΣΤΑΔΙΟ ΝΟΣΟΥ	ΣΤΟΙΧΕΙΑ TNM
0	Καρκίνωμα in situ
I _A	T ₁ NoMo
I _B	T ₂ NoMo
II _A	T ₁ N ₁ Mo
II _B	T ₂ N ₁ Mo T ₃ NoMo
III _A	T ₃ N ₁ Mo T ₁ N ₂ Mo
III _A	T ₂ N ₂ Mo T ₃ N ₂ Mo
III _B	T ₄ NoMo T ₄ N ₁ Mo T ₄ N ₂ Mo T ₁ N ₃ Mo T ₂ N ₃ Mo T ₃ N ₃ Mo T ₄ N ₃ Mo
IV	Κάθε T, κάθε N, M1

Ομάδα ελέγχου 10 υγιών νεαρών ατόμων χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση της ειδικής ELISA και την εκτίμηση των ορίων (cut-off values) που έπρεπε να τεθούν για τις MMP.

Μέθοδοι προσδιορισμού Καρκινικών δεικτών

Οι μετρήσεις των καρκινικών δεικτών έγιναν σε ορό που ελήφθη την στιγμή της διάγνωσης και πριν οποιαδήποτε θεραπευτική παρέμβαση. Για τον καθορισμό των επιπέδων στον ορό ελήφθη φλεβικό αίμα το οποίο φυγοκεντρήθηκε για 10 λεπτά στις 3.000 στροφές/λεπτό. Το υπερκείμενο διαχωρίστηκε και αποθηκεύτηκε σε -80°C μέχρι την μέτρηση των επιπέδων των καρκινικών δεικτών. Όλα τα δείγματα μετρήθηκαν εις διπλούν.

Μετρήθηκαν ως καρκινικοί δείκτες πολλαπλοί συνήθεις παράμετροι στο αίμα (LDH, λευκώματα, ALP κ.λ.π) αλλά το ενδιαφέρον μας εστιάστηκε στους νεώτερους καρκινικούς δείκτες CYFRA-21-1, NSE, TPA, CEA, SccAg, Ca-125 αλλά και στις ακόμα νεώτερες ουσίες STR-3 και TIMP-2. (Πίνακας 12)

Πίνακας 12. Νεώτεροι καρκινικοί δείκτες που μετρήθηκαν, μέθοδος ανίχνευσης και τιμές αναφοράς.		
CYFRA-21-1	RIA	3.3 ng/ml
NSE	RIA	12,3 ng/ml
TPA	RIA	82 U/L
CEA	ELISA	4 ng/ml
ScCAg	ELISA	1,55 ng/ml
Ca-125	ELISA	35 U/ml
STR-3	Ειδική ELISA	389 ng/ml
TIMP-2.	Ειδική ELISA	532 ng/ml

RIA=Radio Immune Assay

ELISA=Enzyme linked immunosorbent assay

Τα επίπεδα του CYFRA-21-1, NSE, και TPA μετρήθηκαν με ραδιοανοσοενζυμική μέθοδο (RIA) με τιμές αναφοράς 3.3 ng/ml, 12.3 ng/ml και 82 U/L, αντίστοιχα. Τα επίπεδα του CEA, ScCAg, και Ca-125 μετρήθηκαν με τεχνική ELISA και αντίστοιχες τιμές αναφοράς 4 ng/ml, 1,55 ng/ml και 35 U/ml. (Πίνακας 12)

Οι τιμές που χρησιμοποιήθηκαν ως όρια (cut-off limits) για την STR-3 και την TIMP-2 υπολογίστηκαν μετά από ROC ανάλυση (Receiving Operator characteristics) και ήταν 389 ng/ml και 532 ng/ml αντίστοιχα και η τεχνική μέτρησης ήταν ειδική ELISA που περιγράφεται παρακάτω.

Προσδιορισμός CYFRA, NSE, TPA με ραδιοανοσοενζυμική μέθοδο (RIA)

Η διαδικασία έγινε εις διπλούν για όλες τις μετρήσεις των καρκινικών δεικτών. Αιμολυμένα δείγματα αποκλείστηκαν εφόσον θα μπορούσαν να επηρεάσουν τις μετρήσεις. Εφαρμόστηκε μια στερεάς φάσης, διπλής όψης (sandwich) ανοσοραδιομετρική μέθοδος. Τα μόρια της προς εξέταση ουσίας

γίνονταν «σάντουιτς» ανάμεσα σε δυο μονοκλωνικά αντισώματα εναντίον της, το πρώτο εκ των οποίων ήταν συνδεδεμένο με ένα ραδιενεργό ιωδιούχο ισότοπο I^{125} και το δεύτερο ήταν σε στερεά φάση (μη διαλυτό).

Όλα τα αντιδραστήρια παρέμεναν τουλάχιστον 30 λεπτά σε θερμοκρασία περιβάλλοντος (18-25°C) πριν την χρήση τους. Αρχικά το αντίσωμα-ραδιενεργό ισότοπο ερχόταν σε επαφή με τον ορό ασθενούς και μετά με το αντίσωμα σε στερεά φάση. Ακολουθούσε ελαφρά ανάμειξη με ειδικό μηχανήμα και μετά επώαση για 3 ώρες σε θερμοκρασία περιβάλλοντος (18-25°C). Τελικά, προκειμένου να απομακρυνθούν οι μη δεσμευμένοι ανιχνευτές γίνονταν δύο πλύσεις χειρωνακτικά και μία αυτόματα.

Η ακτινοβολία των αντισωμάτων που είχαν συνδεθεί ήταν ανάλογη με τη συγκέντρωση της ουσίας στον ορό τους ασθενούς προς εξέταση, και ανιχνευόταν σε γ-camera.

Προσδιορισμός CEA, SccAg, και Ca-125 με ανοσοενζυμική μέθοδο (ELISA)

Αρχή της μεθόδου είναι ότι η παρουσία μορίων συνδεδεμένων με ένζυμο ανιχνεύεται μέσω ενζυμικού υποστρώματος και μετράται χρωματομετρικά.

Το σημασμένο αντίσωμα (κατά CEA, SccAg η Ca-125) προσκολλούνταν σε μη-διαλυτή βάση όπως πλαστικές σφαίρες ή πλαστική πλάκα συγκόλλησης. Μετά την προσκόλληση του υλικού και την έκπλυση της περίσσειας, προσθέτονταν το δείγμα που περιείχε το αντιγόνο (ορός) και στη συνέχεια το δεύτερο αντίσωμα σημασμένο με ένζυμο. Το αντιγόνο στο υπό εξέταση διάλυμα, συνδεόταν με το υλικό που ήταν προσκολλημένο στην πλαστική πλάκα και μετά με το προστιθέμενο αντιδραστήριο σημασμένου αντισώματος με ένζυμο. Η ποσότητα του σημασμένου με ένζυμο αντιδραστηρίου στη συνέχεια υπολογιζόταν με την προσθήκη του υποστρώματος του ενζύμου. Η παραγωγή της αντίδρασης μεταξύ ενζύμου και υποστρώματος καθοριζόταν τελικά με χρωματομετρία.

Προσδιορισμός της STR-3 και TIMP-2 (ειδική ELISA).

Η ELISA πραγματοποιήθηκε σε 96-θέσεων τιτλοδοτικές πλάκες. Ένα πολυκλωνικό αντίσωμα που παράχθηκε σε κοτόπουλα εναντίον κάθε ουσίας, χρησιμοποιήθηκε ως δευτερεύον αντίσωμα.

Για τον προσδιορισμό της STR-3, δύο διαφορετικές ELISA πραγματοποιήθηκαν, μία για να μετρήσουν την ελεύθερη μορφή, δηλαδή την μη δεσμευμένη στον αναστολέα του και την άλλη για την μέτρηση του συμπλέγματος STR-3/TIMP-2. Για την μέτρηση της ελεύθερης μορφής της STR-3, οι πλάκες της ELISA επικαλύφθηκαν με TIMP-2, και μετά ανιχνεύθηκε το σύμπλεγμα STR-3 με συνήθη δειγματοληψία και πρότυπα.

Για τον προσδιορισμό του συμπλέγματος STR-3/TIMP-2 το ελάσματα επικαλύφθηκαν με μονοκλωνικό αντί-TIMP-2 αντίσωμα και το δεσμευμένο σύμπλεγμα ανιχνεύθηκε με ένα πολυκλωνικό αντί-STR-3 αντίσωμα.

Για την ανίχνευση της TIMP-2 μετρήθηκε η ολική πρωτεΐνη, δηλαδή χρησιμοποιήθηκε πρωτόκολλο ταυτόχρονης ποσοτικοποίησης της ελεύθερης και της συζευγμένης μορφής. Αυτό επιτεύχθηκε με ένα μονοκλωνικό αντίσωμα, το οποίο αναγνωρίζει και τις δύο μορφές της ουσίας, ελεύθερη και συζευγμένη. Η τιτλοδοτική πλάκα επικαλύφθηκε με μονοκλωνικό αντίσωμα, και οι δεσμευμένες πρωτεΐνες ανιχνεύθηκαν με πολυκλωνικά αντισώματα.

Τα μονοκλωνικά αντισώματα που χρησιμοποιήθηκαν στην ELISA χαρακτηρίστηκαν ως ακολούθως. Το μονοκλωνικό αντίσωμα κατά της STR-3 αναγνωρίζει και τις δύο μορφές της STR-3, ελεύθερη και δεσμευμένη με τον αναστολέα TIMP-2. Το μονοκλωνικό αντίσωμα κατά της TIMP-2 αναγνωρίζει και τις δύο μορφές της TIMP- ελεύθερη και δεσμευμένη με την STR-3.

Στατιστική ανάλυση

Το στατιστικό πακέτο Stat View™ 4.5 (Abacus Concepts Inc., Berkeley Ca.) χρησιμοποιήθηκε για τη στατιστική ανάλυση.

Η σύγκριση των μέσων τιμών πραγματοποιήθηκε με την χρήση της μεθόδου ANOVA για τις μεταβλητές κανονικής κατανομής και με την Kruskal-Wallis σε αυτές με μη κανονική κατανομή.

Για την μελέτη της συσχέτισης μεταξύ των διαφόρων παραμέτρων χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος της παλινδρόμησης κατά Pearson (regression analysis). Η επιβίωση μελετήθηκε από την ημέρα της διαγνώσεως μέχρι την ημερομηνία θανάτου ή την τελευταία ημέρα επαφής, χρησιμοποιώντας ανάλυση επιβίωσης κατά Kaplan-Meier. Τιμές $p \leq 0.05$ θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές για όλες τις μετρήσεις.

Προκειμένου να υπολογισθούν η ευαισθησία (sensitivity), ειδικότητα (specificity), θετική προγνωστική αξία (Positive Predictive Value-PV+), αρνητική προγνωστική αξία (Negative Predictive Value-PV-) και θετικός λόγος πιθανοφάνειας (Positive Likelihood Ratio-LR+) υπολογίστηκαν οι ιδανικές τιμές αναφοράς που θα διαφοροποιούσαν τα όρια μέσα στις ομάδες των ασθενών χρησιμοποιώντας ROC ανάλυση (receiver operator characteristic curve) και εφαρμόζοντας τις τιμές αναφοράς (cut-off values) σύμφωνα με τους παρακάτω τύπους.

$$\text{Ειδικότητα(specificity)}=d/b+d$$

$$\text{Ευαισθησία (sensitivity)}=a/a+c$$

$$\text{Θετική προγνωστική αξία (Positive Predictive Value-PV+)}=a/a+b$$

$$\text{Αρνητική προγνωστική αξία (Negative Predictive Value-PV-)}=c/c+d$$

$$\text{Θετικός λόγος πιθανοφάνειας (Positive Likelihood Ratio-LR+)}=a/a+c:b/b+d$$

Όπου

	+	-	
+	a= αληθώς θετικά	b= ψευδώς θετικά	a+b
-	c= ψευδώς αρνητικά	d= αληθώς αρνητικά	c+d
	a+c	b+d	

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από τους 102 ασθενείς με καρκίνο πνεύμονος, 18 (18%) ασθενείς είχαν μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονος, όλοι σε στάδιο εκτεταμένης νόσου την στιγμή της διάγνωσης.

Μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονος είχαν 84 ασθενείς (82%) και από αυτούς 34 (33%) είχαν ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα, 23 (22.5%) είχαν αδenoκαρκίνωμα, 24 (23.5%) είχαν χαμηλής διαφοροποίησης καρκίνο πνεύμονος, 2 είχαν αδenoπλακώδες και 1 ασθενής αδenoκυστικό. (Πίνακας 13)

<u>Πίνακας 13.</u> Ιστολογικοί τύποι ΚΠ στους ασθενείς της μελέτης. (n)	
Μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονος	18
Μη μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονος	84
Ακανθοκυτταρικός καρκίνος πνεύμονος	34
Αδenoκαρκίνωμα πνεύμονος	23
Χαμηλής διαφοροποίησης καρκίνος πνεύμονος	24
Αδenoπλακώδης καρκίνος πνεύμονος	2
Αδenoκυστικός καρκίνος πνεύμονος	1

Η διάγνωση έγινε ιστολογικά σε 30 ασθενείς (σε 25 ασθενείς με βρογχοσκοπική βιοψία, σε 2 ασθενείς με ανοικτή βιοψία πνεύμονος, σε 3 ασθενείς με βιοψία υπεζωκότος) και κυτταρολογικά σε 72 ασθενείς (σε 33 ασθενείς με κυτταρολογική εξέταση πτυέλων, σε 31 ασθενείς με κυτταρολογική εξέταση βρογχικού εκπλύματος, σε 6 με αναρρόφηση κυτταρολογικού υλικού δια λεπτής βελόνης και σε 2 ασθενείς με κυτταρολογική εξέταση πλευριτικού υγρού). (Πίνακας 10)

Τη στιγμή της διάγνωσης, από τους ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονος, 24 (28.6%) ήταν σε χειρουργήσιμο στάδιο (I μέχρι IIIa) και 60 (71.4%) σε μη-χειρουργήσιμο στάδιο (IIIb ή IV). Ειδικότερα, 1 ασθενής ήταν σε στάδιο νόσου I, 6 σε στάδιο II, 17 σε στάδιο IIIa, 33 σε στάδιο IIIb, 27 σε στάδιο IV. (Πίνακας 14)

Πίνακας 14. Στάδιο Νόσου στους ασθενείς της μελέτης. (n)

Μη Μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονος :

Εξαιρέσιμη νόσος (στάδιο I-IIIa)	24 ασθενείς
Μη-εξαιρέσιμη νόσο (στάδιο IIIb-IV)	60 ασθενείς

Στάδιο I	1	ασθενής
Στάδιο II	6	ασθενείς
Στάδιο IIIa	17	ασθενείς
Στάδιο IIIb	33	ασθενείς
Στάδιο IV	27	ασθενείς

Μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονος: Όλα με εκτεταμένη νόσο.

Οι πίνακες 15 και 16 απεικονίζουν τις αντίστοιχες τιμές των καρκινικών δεικτών σε διαφορετικούς κυτταρικούς τύπους καρκίνου πνεύμονος, και υποκατηγορίες του μη μικροκυτταρικού καρκίνου πνεύμονος (\pm SD).

Σημαντική στατιστική διαφορά στις μέσες τιμές των επιπέδων στο ορό παρατηρήθηκε ανάμεσα σε μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονος και μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονος για τους καρκινικούς δείκτες CYFRA-21-1

Πίνακας 15. Μέσες τιμές στον ορό (\pm SD) των καρκινικών δεικτών στις μετρηθείσες ομάδες Καρκίνου Πνεύμονος.

ΟΜΑΔ Α	CYFRA ng/ml	NSE ng/ml	TPA u/ml	CA125 u/ml	CEA ng/ml	SCCAG ng/ml
ΜΚΠ (n)	2,5±0,4 18	52,2±12,4 18	178,4±53,8 18	66,7±19,3 12	12,3±4,9 13	1,1±0,3 11
ΜΜΚΠ (n)	8,6±1,7 79	19,7±2,3 79	241,3±26 79	96,2±27,3 44	46,9±23,2 48	3,4±1 34
ρ ΜΚΠ και ΜΜΚΠ	0.006	0.003	0,63	0,90	0,32	0,22
ΠΚΠ (n)	8,3±2,5 33	13±1,3 33	256,8±41,6 33	36,2±9,3 17	24,2±15,3 16	4±1,5 14
ρ ΜΚΠ και ΠΚΠ	0.003	0.0001	0.052	0,16	0,77	0,11
ΑΔΚΠ (n)	6,8±2,3 22	18,3±2,1 22	225,1±36,1 22	180±34,5 14	34,99±19,7 16	0,79±0,5 9
ΧΔΚΠ (n)	8,7±1,7 20	34±3,3 20	248,5±29,8 20	93,7±8,9 11	11,5±2,3 14	5,5±1,3 9
ρ ΠΚΠ και ΧΔΚΠ	0,43	0,003	0,22	0,09	0,12	0,35
ρ ΑΔΚΠ και ΧΔΚΠ	0,66	0,001	0,21	0,5	0,004	0,64

Πίνακας 16. Επίπεδα στον ορό (±SD) των STR-3 και TIMP-2 σε ομάδες ΚΠ

	ΜΚΠ	ΜΜΚΠ	ΠΚΠ	ΑΔΚΠ	ΧΔΚΠ	ΕΛΕΓΧΟΥ
Αρ.Ασθενών	11	53	26	12	12	
STR-3 (ng/ml)	392±25	327±11	317±17	358±18	258±12	103±11
TIMP-2 (ng/ml)	601±26	544±15	518±19	563±27	588±45	158±15
Επιβίωση (ημέρες)	245±120	269±59	379±72	270±170	173±86	

ΜΚΠ= Μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονος

ΜΜΚΠ= Μη μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονος

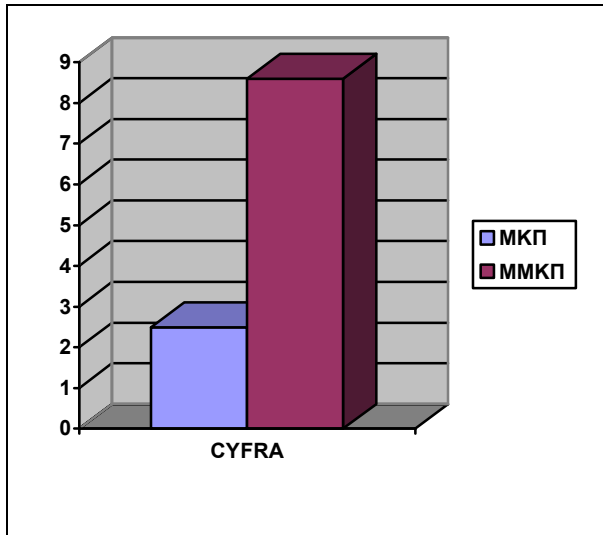
ΠΚΠ= Πλακώδης καρκίνος πνεύμονος

ΑΔΚΠ= Αδενοκαρκίνωμα πνεύμονος

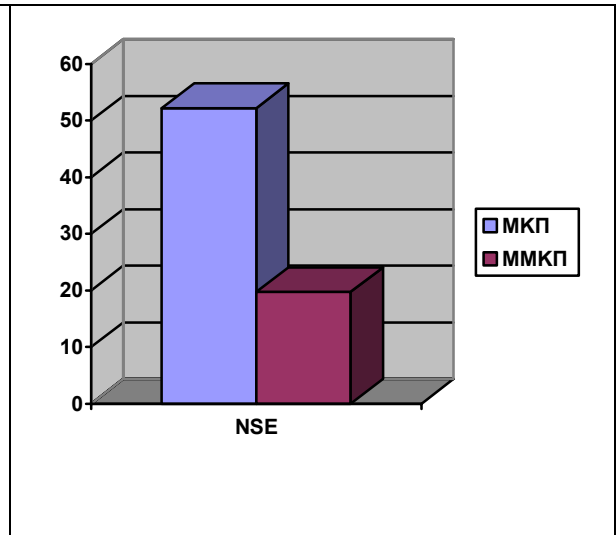
ΧΔΚΠ= Χαμηλής διαφοροποίησης καρκίνος πνεύμονος

(8,6 ng/ml και 2,5 ng/ml αντίστοιχα) (p=0.006) [εικόνα 6] και NSE (19,7 ng/ml

και 52,2 ng/ml αντίστοιχα) (p=0.003). [Εικόνα 7]

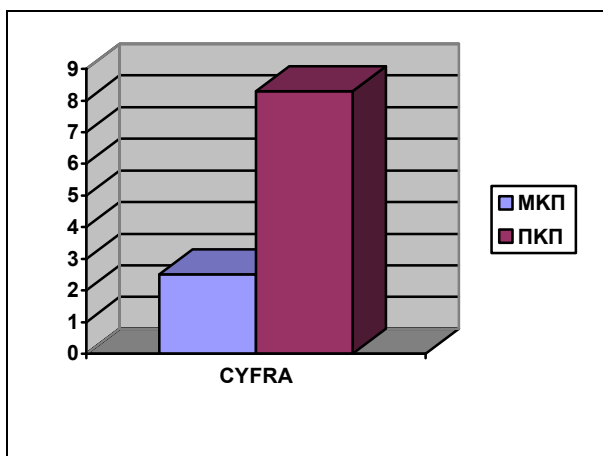


Εικόνα 6 . Μέσες τιμές CYFRA ανάμεσα σε μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονος (ΜΚΠ) και μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονος (ΜΜΚΠ) [**p=0,006**]

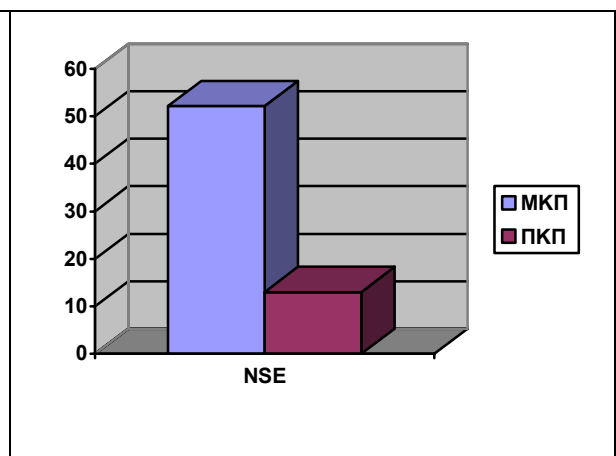


Εικόνα 7. Μέσες τιμές NSE ανάμεσα σε μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονος (ΜΚΠ) και μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονος (ΜΜΚΠ) [**p=0,003**]

Επίσης ανάμεσα σε πλακώδη καρκίνο πνεύμονος και μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονος, οι μέσες τιμές του CYFRA-21-1 (8,3 ng/ml και 2,5 ng/ml αντίστοιχα) ($p=0.003$) [Εικόνα 8] και της NSE (13 ng/ml και 52,2 ng/ml αντίστοιχα) ($p=0.0001$) διέφεραν στατιστικά σημαντικά. (Πίνακας 15) [Εικόνα 9]



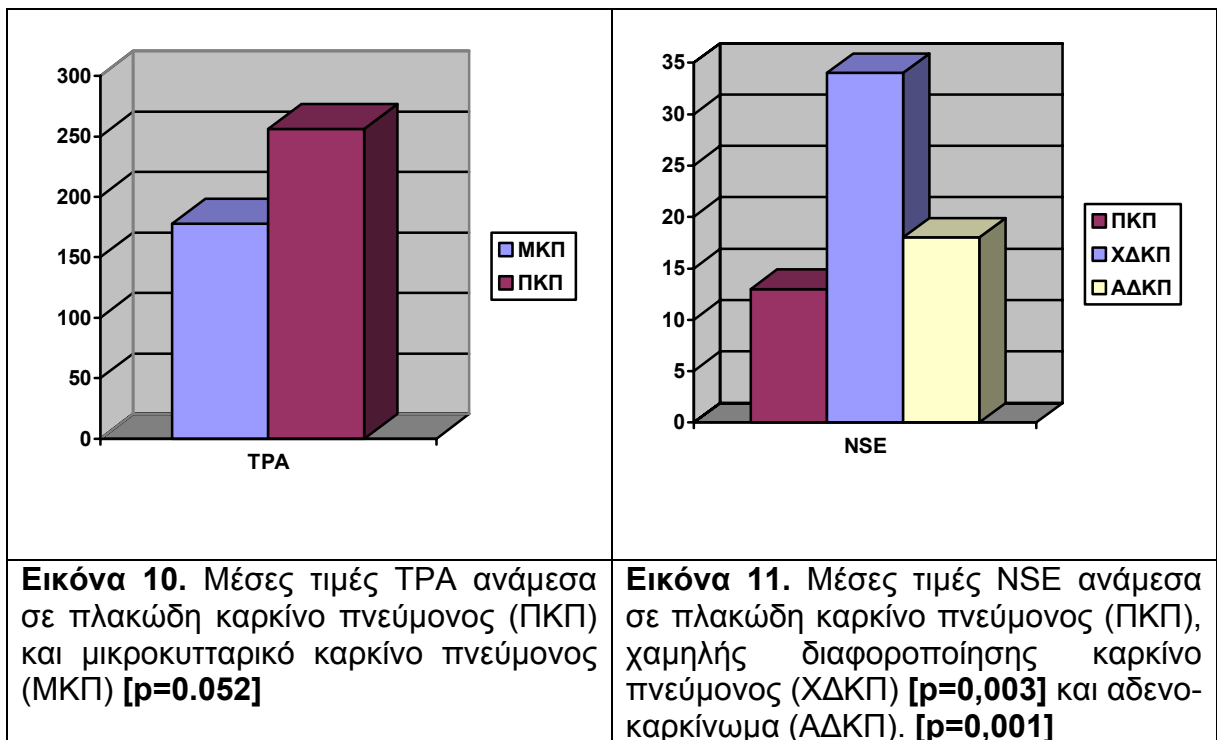
Εικόνα 8. Μέσες τιμές CYFRA ανάμεσα σε πλακώδη καρκίνο πνεύμονος (ΠΚΠ) και μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονος (ΜΚΠ) [**p=0.003**]



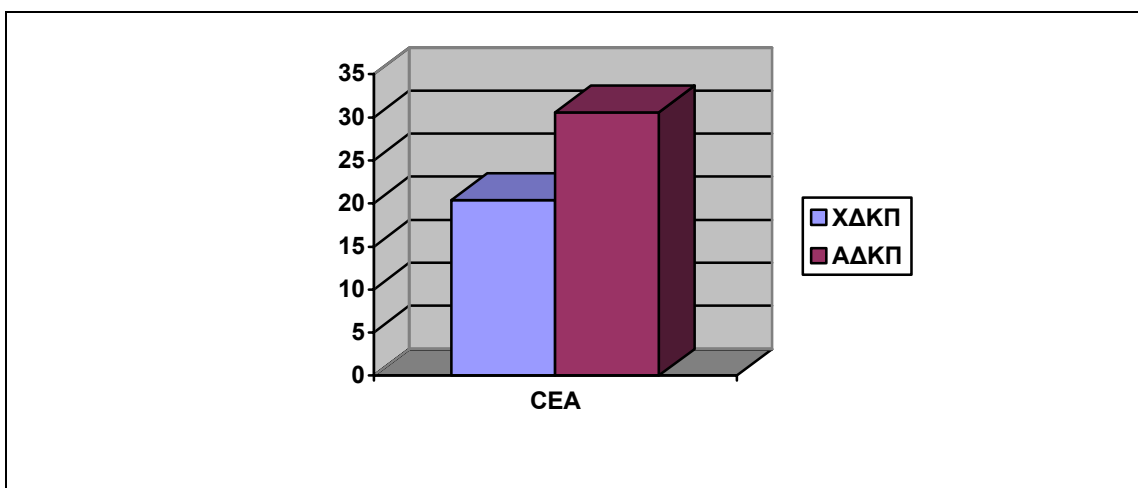
Εικόνα 9. Μέσες τιμές NSE ανάμεσα σε πλακώδη καρκίνο πνεύμονος (ΠΚΠ) και μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονος (ΜΚΠ) [**p=0.0001**]

Οι μέσες τιμές του ΤΡΑ διέφεραν στατιστικά σημαντικά ανάμεσα σε πλακώδη καρκίνο πνεύμονος και μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονος (256 u/ml και 178 u/ml αντίστοιχα) ($p=0.052$). (Εικόνα 10)

Σημαντική στατιστική διαφορά σχετικά με τις μέσες τιμές των επιπέδων στον ορό της NSE παρατηρήθηκε ανάμεσα σε πλακώδη καρκίνο πνεύμονος και χαμηλής διαφοροποίησης καρκίνο πνεύμονος ($p=0,003$) καθώς και ανάμεσα σε αδenoκαρκίνωμα και χαμηλής διαφοροποίησης καρκίνο πνεύμονος ($p=0,001$). [Εικόνα 11]



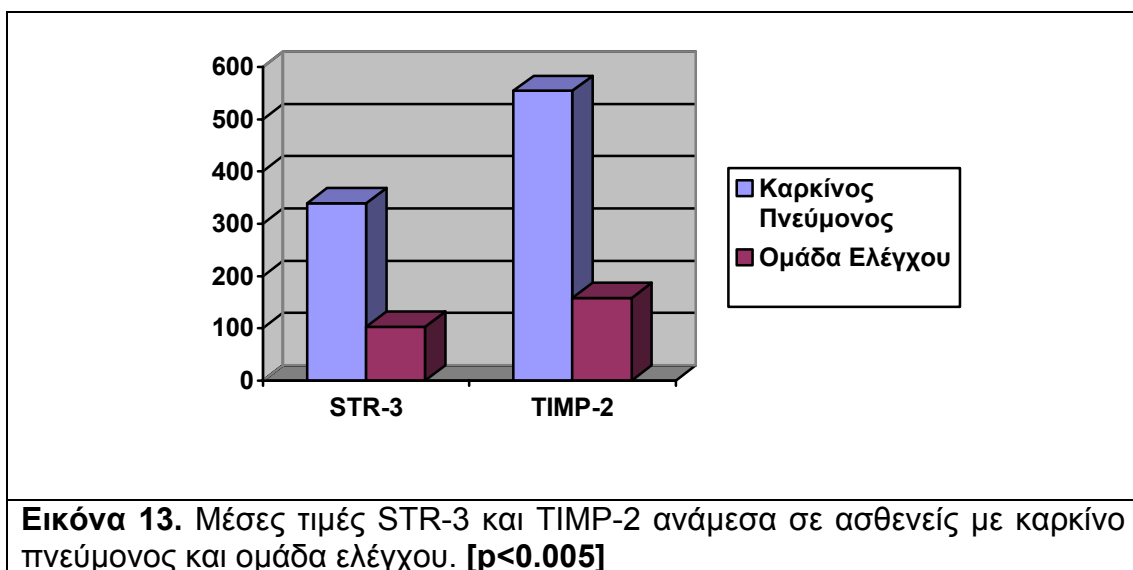
Τα επίπεδα του CEA διέφεραν στατιστικά σημαντικά ανάμεσα σε αδenoκαρκίνωμα και χαμηλής διαφοροποίησης καρκίνο πνεύμονος ($p=0,004$). (Πίνακας 15) [Εικόνα 12]



Εικόνα 12. Μέσες τιμές CEA ανάμεσα σε χαμηλής διαφοροποίησης καρκίνου πνεύμονος (ΧΔΚΠ) και αδenoκαρκίνωμα.(ΑΔΚΠ) [**p=0,004**]

Τα επίπεδα των STR-3 και TIMP-2 στον ορό βρέθηκαν να είναι σημαντικά υψηλότερα στους ασθενείς με καρκίνο πνεύμονος από ότι στην ομάδα ελέγχου (339 pg/ml, 554 pg/ml, και 103 pg/ml, 158 pg/ml αντίστοιχα, $p<0.005$). (Πίνακας 15)

[Εικόνα 13]



Ο πίνακας 16 απεικονίζει τις μέσες τιμές (\pm SE) των STR-3 και TIMP-2 στο μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονος και μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονος καθώς και σε υποτύπους του μη μικροκυτταρικού καρκίνου πνεύμονος.

Μια σημαντική αύξηση των τιμών της STR-3 παρατηρείται στο μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονος σε σύγκριση με το μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονος. Οι μέσες τιμές ήταν 392,82 pg/ml και 327,83 pg/ml, αντίστοιχα. ($p=0.021$) [Εικόνα 14]

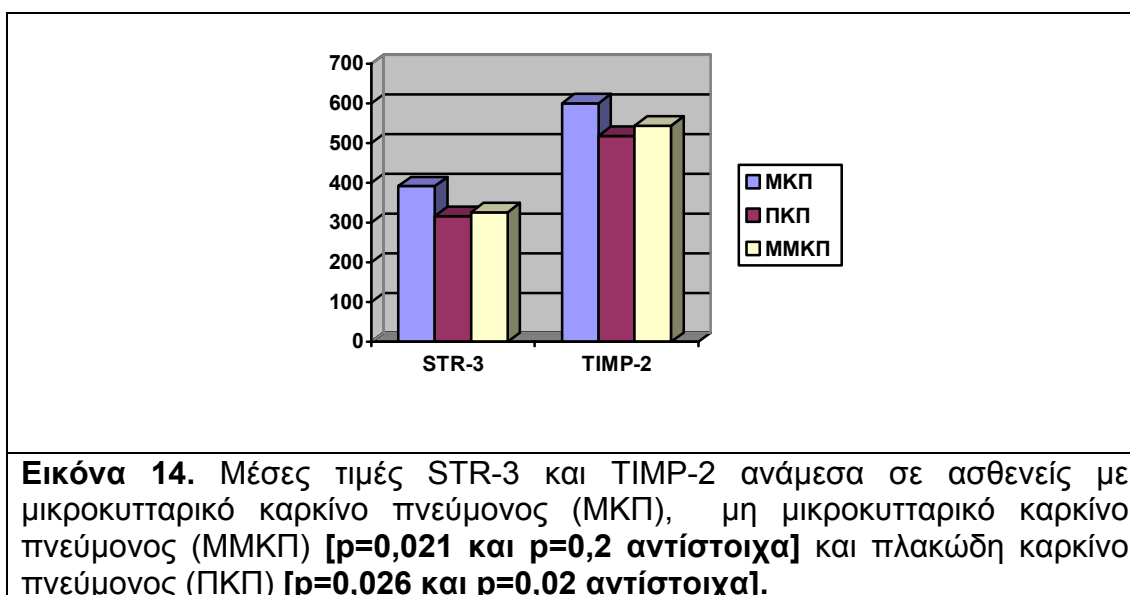
Παρομοίως οι μέσες τιμές της STR-3 ήταν αυξημένες σε ασθενείς με μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονος συγκριτικά με αυτούς με πλακώδη

καρκίνο πνεύμονος (392,82 pg/ml και 317,83 pg/ml αντίστοιχα) ($p=0.026$).

(Εικόνα 14)

Επιπλέον οι μέσες τιμές της TIMP-2 ήταν σημαντικά υψηλότερες στο μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονος σε σύγκριση με το πλακώδη καρκίνο πνεύμονος (601,82 pg/ml και 518,42 pg/ml αντίστοιχα). ($p=0.02$) (Εικόνα 14)

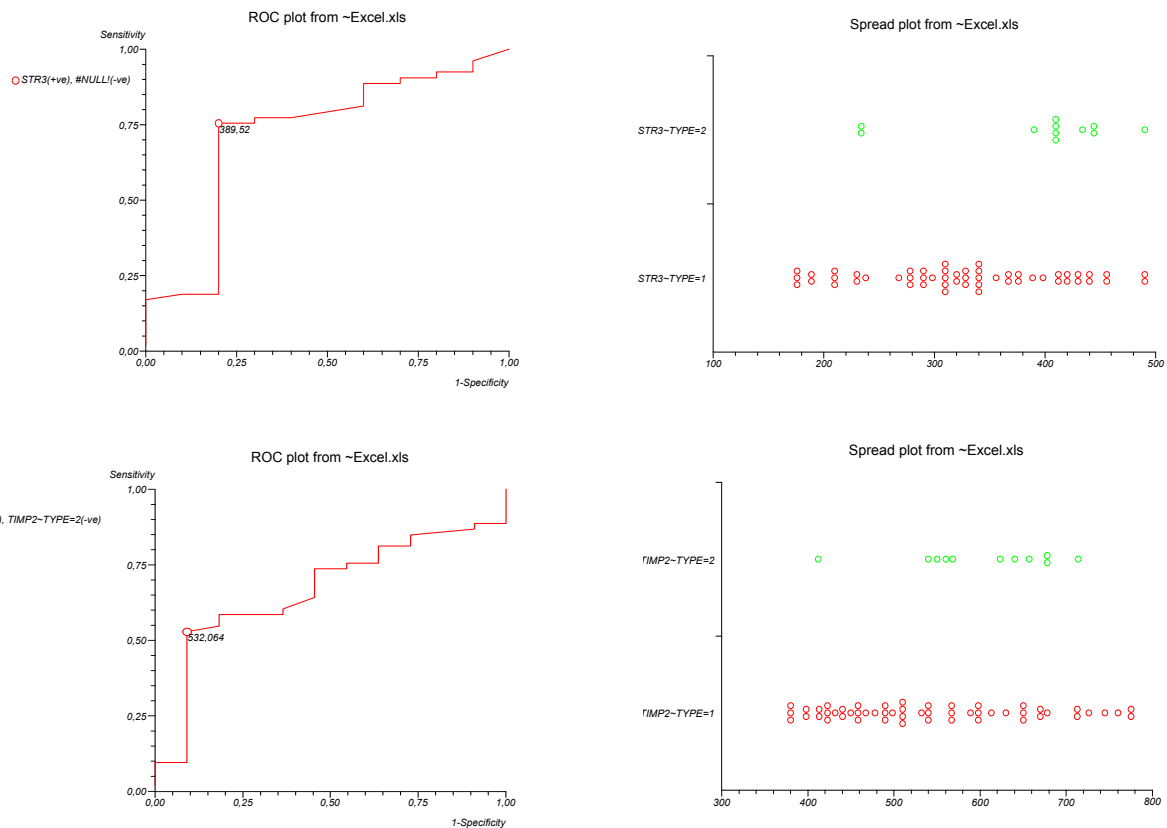
Οι μέσες τιμές των επιπέδων στον ορό της STR-3 και της TIMP-2 δεν διάφεραν στατιστικά σημαντικά ανάμεσα στις υπόλοιπες ομάδες του μη μικροκυτταρικού καρκίνου πνεύμονος (πλακώδη, χαμηλής διαφοροποίησης, αδenoκαρκίνωμα). (Πίνακας 16)



Τα όρια (cut-off values) για τους ασθενείς μας υπολογίστηκαν με καμπύλες ROC και ήταν 389 ng/ml για την STR-3 και 532 ng/ml για την TIMP-2. Η ειδικότητα της STR-3 στην ανίχνευση καρκίνου πνεύμονος ήταν 80% και η ευαισθησία 75%. Για την TIMP-2 η ειδικότητα ήταν 90% και η ευαισθησία 52%.

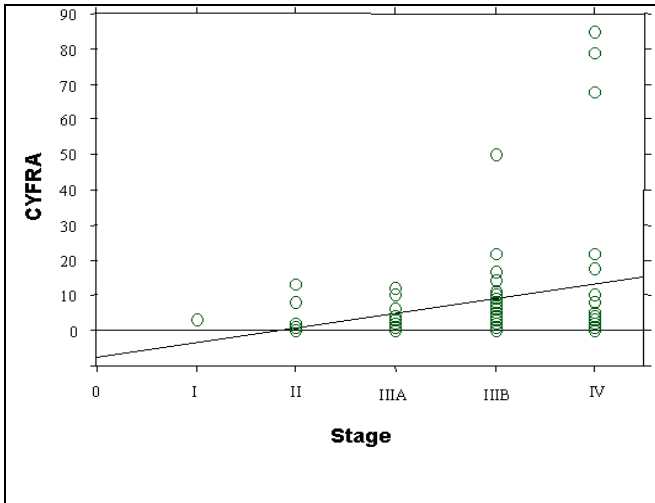
Η θετική προγνωστική αξία (Positive Predictive Value-PV+) για την STR-3 ήταν 95% και η αρνητική προγνωστική αξία (Negative Predictive Value-PV-) 38% ενώ για την TIMP-2 96% και 28% αντίστοιχα. (Εικόνα 15) Ο λόγος

πιθανοφάνειας (Positive Likelihood Ratio-LR+) ήταν 4,1 και 5,8 για την STR-3 και TIMP-2 αντίστοιχα.

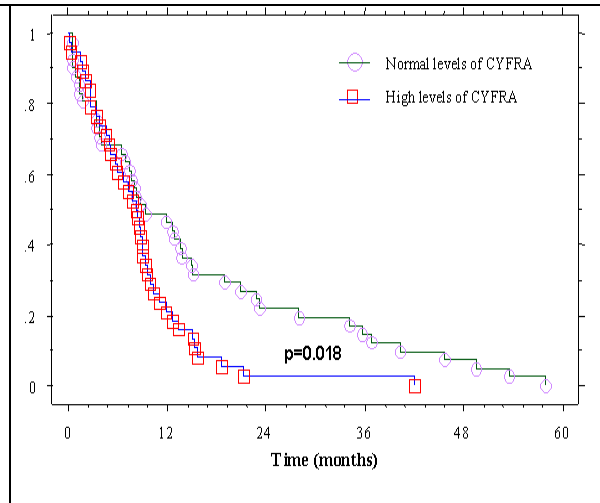


Εικόνα 15. Καμπύλες ROC για την STR-3 και TIMP-2 και κατανομή τιμών σε σχέση με τα cut-off limits. Το εμβαδόν κάτω από τις καμπύλες για την STR-3 ήταν 0,71, ενώ για την TIMP-2 0,66.

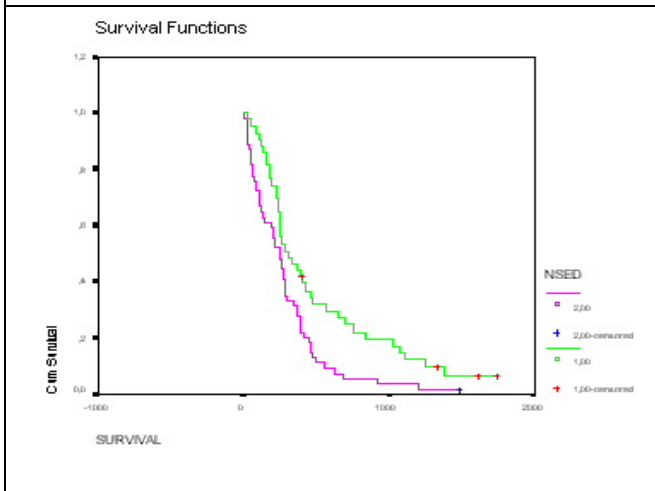
Τα επίπεδα στον ορό των καρκινικών δεικτών CYFRA-21-1, TPA, CA-125 και SccAg σχετιζόταν στατιστικά σημαντικά με το στάδιο νόσου την στιγμή της διάγνωσης για τους ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονος ($p=0.002$, 0.003 , 0.003 , 0.005 αντίστοιχα). [Εικόνα 16] Οι ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονος και υψηλά επίπεδα CYFRA-21-1 ($p=0.018$), NSE ($p=0.03$), TPA ($p=0.006$), και Ca-125 ($p=0.03$) είχαν μικρότερη επιβίωση. [Εικόνα 17,18,19]



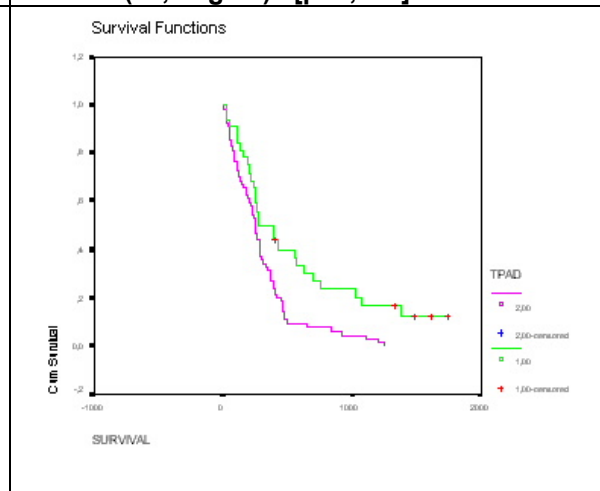
Εικόνα 16. Επίπεδα καρκινικού δείκτη CYFRA και στάδιο νόσου. [p=0,002]



Εικόνα 17. Σύγκριση καμπυλών επιβίωσης ασθενών με καρκίνο πνεύμονα και φυσιολογικά επίπεδα CYFRA και ασθενών με καρκίνο πνεύμονα και υψηλές τιμές CYFRA (>3,3 ng/ml). [p=0,018]



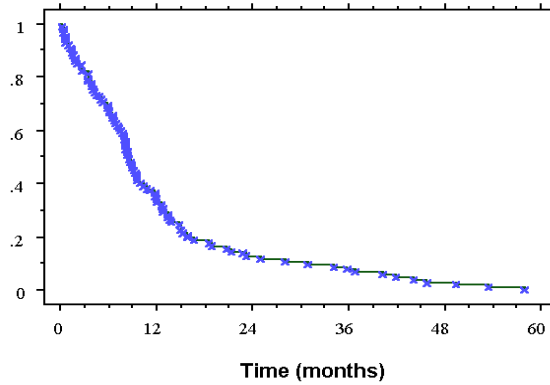
Εικόνα 18. Σύγκριση καμπυλών επιβίωσης ασθενών με καρκίνο πνεύμονα και φυσιολογικά επίπεδα NSE και ασθενών με καρκίνο πνεύμονα και υψηλές τιμές NSE (>12,3 ng/ml). [p=0,03]



Εικόνα 19. Σύγκριση καμπυλών επιβίωσης ασθενών με καρκίνο πνεύμονα και φυσιολογικά επίπεδα TPA και ασθενών με καρκίνο πνεύμονα και υψηλές τιμές TPA (>82 U/L). [p=0,006]

Υψηλά επίπεδα CYFRA-21-1 σχετιζόταν επίσης με μικρότερη επιβίωση στο πλακώδη καρκίνο πνεύμονα (p=0.01). Το CEA δεν σχετιζόταν με το στάδιο της νόσου την στιγμή της διάγνωσης ούτε με την επιβίωση των ασθενών με μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονος. Επίσης τα επίπεδα στο ορό του SccAg δε σχετιζόταν με την επιβίωση των ασθενών.

Η διάμεση επιβίωση των ασθενών ήταν 8,5 μήνες, με διακύμανση από 8 ημέρες μέχρι 58 μήνες [Εικόνα 20].

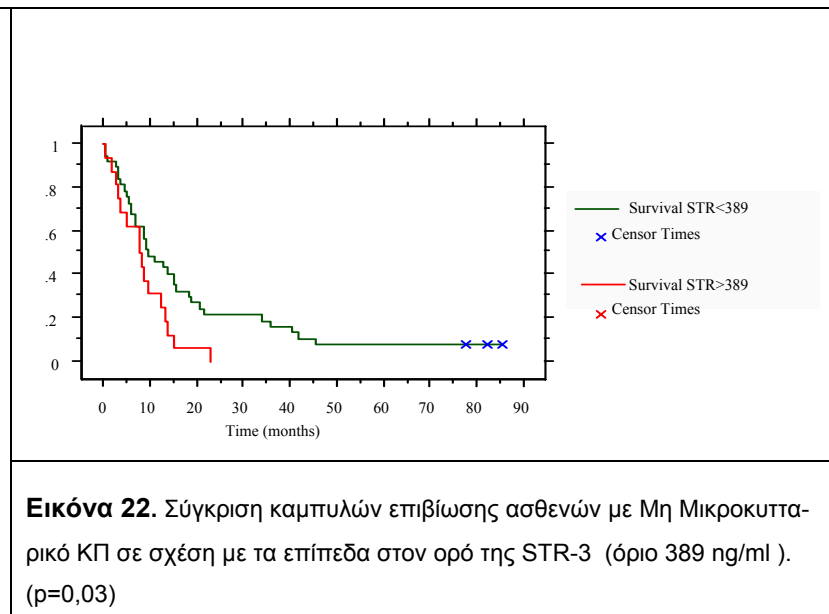
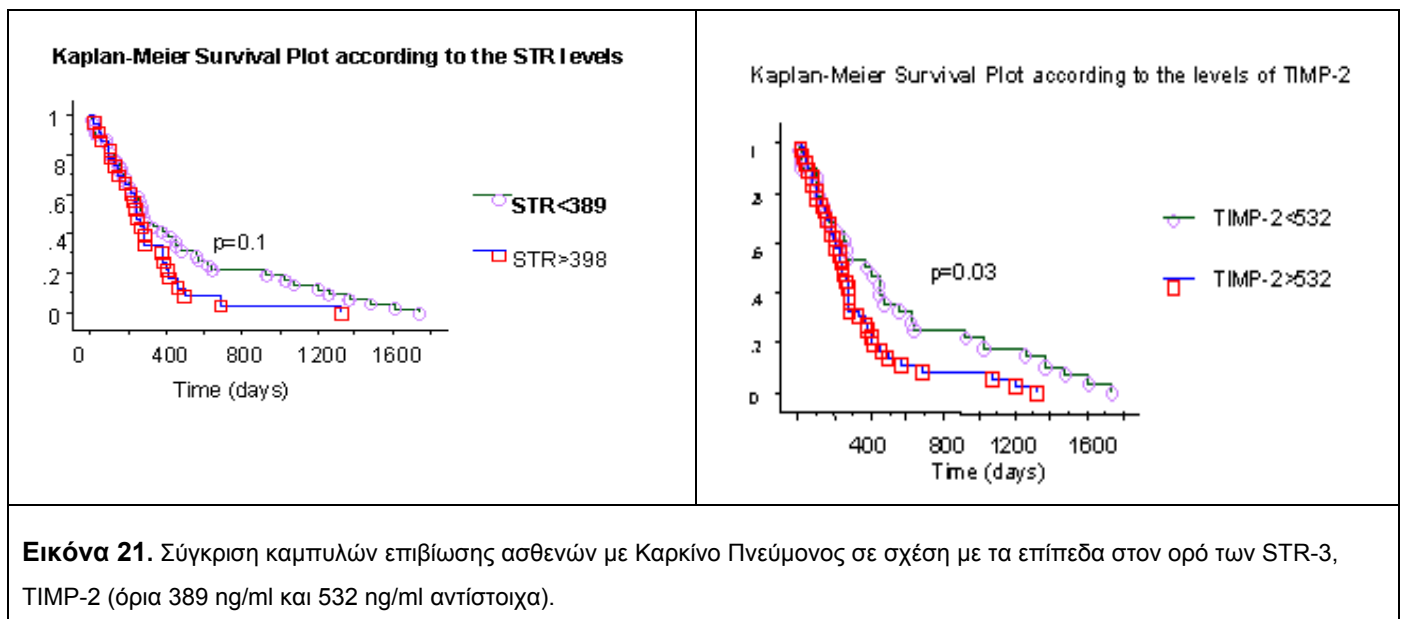


Εικόνα 20. Συνολική επιβίωση ασθενών [μέση επιβίωση 12,3 μήνες (εύρος 8 ημ-58 μήνες)]

Ασθενείς σε αρχικά στάδια νόσου είχαν στατιστικά μεγαλύτερη επιβίωση από ότι ασθενείς με προχωρημένη νόσο. ($p=0.01$) Επίσης η επιβίωση συσχετιζόταν με τον ιστολογικό υποτύπο των μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονος ($p=0.02$): οι ασθενείς με πλακώδη καρκίνο πνεύμονος είχαν διάμεση επιβίωση 12.6 μηνών, οι ασθενείς με αδenoκαρκίνωμα 8.6 μηνών, και αυτοί με χαμηλής διαφοροποίησης καρκίνο πνεύμονος 5,7 μήνες.

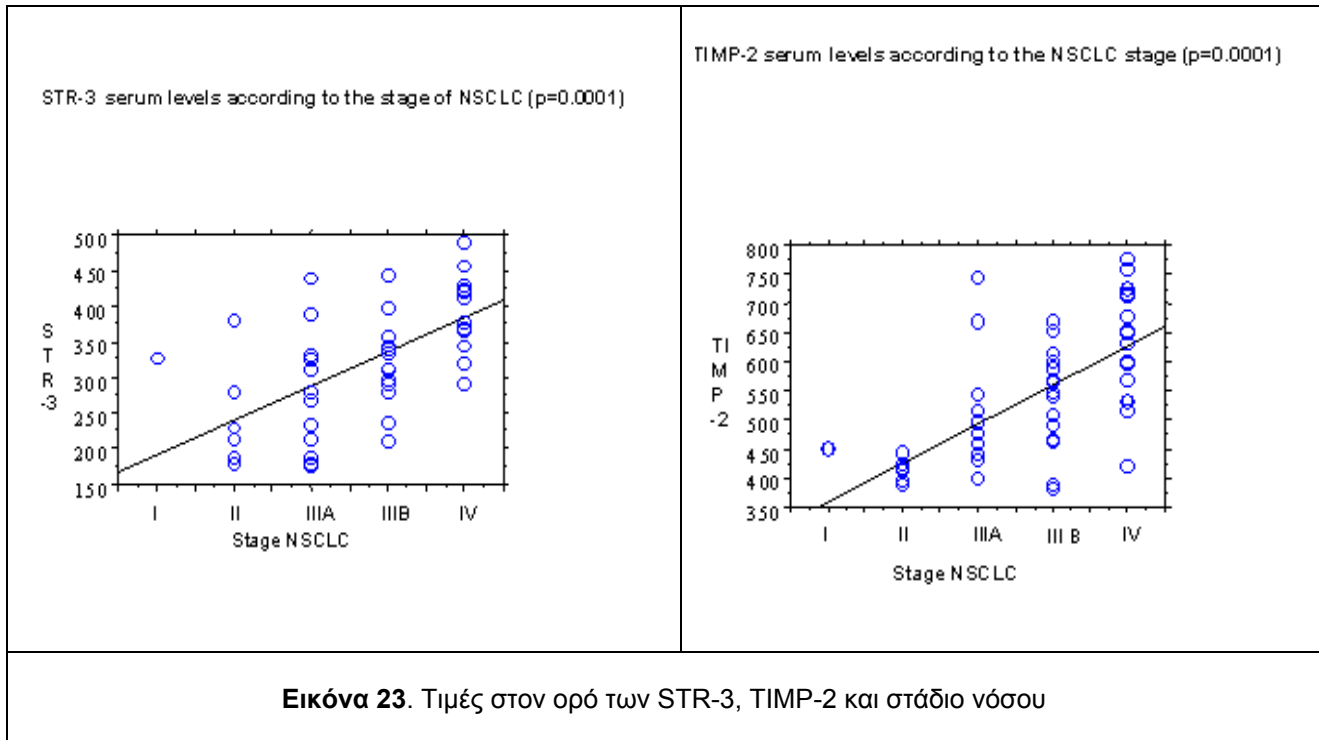
Όλοι οι ασθενείς με μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονος (18) είχαν εκτεταμένη νόσο και υποβλήθηκαν σε χημειοθεραπεία. Η συνολική τους διάμεση επιβίωση ήταν 8.1 μήνες (εύρος: 19 ημέρες μέχρι 44.1 μήνες). Κανένας από τους αναφερόμενους Καρκινικούς Δείκτες δεν σχετιζόταν με την επιβίωση στην ομάδα του μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονος.

Οι ασθενείς με καρκίνο πνεύμονος και επίπεδα στον ορό TIMP-2 <532 ng/ml επιβίωσαν περισσότερο από αυτούς με επίπεδα TIMP-2 >532 ng/ml. ($p=0,03$). Δεν υπήρχε στατιστικά διαφορά στην επιβίωση σε σχέση με τα επίπεδα της STR-3 στον ορό των ασθενών με ΚΠ ($p=0,1$) [Εικόνα 21] αλλά υπήρχε στατιστικά διαφορά στην επιβίωση σε σχέση με τα επίπεδα της STR-3 στον ορό ασθενών με ΜΜΚΠ ($p=0,02$) [Εικόνα 22]



Οι μέσες τιμές στον ορό τόσο της STR-3 όσο και της TIMP-2, σχετιζόταν με τα προχωρημένα στάδια νόσου την στιγμή της διάγνωσης στους ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονος ($p < 0.0001$). Οι τιμές ήταν σημαντικά υψηλότερες στους ασθενείς με καρκίνο πνεύμονος που ήταν σε στάδιο IV από ότι σε άλλους με περισσότερο περιορισμένη νόσο ή χαμηλότερο στάδιο. ($p < 0.0001$) (Εικόνα 23) αν και δεν διάφεραν ανάμεσα στα στάδια IIIa και IIIb ($p = 0,09$ και $0,08$ αντίστοιχα) και κατά συνέπεια δεν ξεχωρίζουν ανάμεσα σε εξαιρέσιμη και μη-εξαιρέσιμη νόσο.

Επίσης η καπνιστική συνήθεια σχετιζόταν άμεσα με τα επίπεδα στον ορό της TIMP-2 και η νεαρή ηλικία σχετιζόταν στατιστικά σημαντικά (αλλά αντίστροφα) με τα επίπεδα στο ορό της STR-3.



Εικόνα 23. Τιμές στον ορό των STR-3, TIMP-2 και στάδιο νόσου

ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

Το σημαντικότερο εύρημα αυτής της μελέτης ήταν ότι υψηλές τιμές της TIMP-2 στον ορό ασθενών με καρκίνο πνεύμονος συνδέονται με μικρότερη επιβίωση και άρα είναι προγνωστικά δυσμενείς καθώς και ότι υψηλές τιμές της STR-3 στον ορό ασθενών με μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονος επίσης συνδέονται με μικρότερη επιβίωση. Η μελέτη μας είναι η πρώτη μέχρι στιγμής που συσχέτισε τη μακροπρόθεσμη επιβίωση ασθενών με καρκίνο πνεύμονος (5 έτη, με μέσο χρόνο επανεξέτασης 14 μήνες και εύρος 0,6-54,6 μήνες) με τις προ θεραπείας τιμές μεταλλοπρωτεϊνών (MMP) και αναστολέων τους (TIMP) με τεχνική ELISA. Μόνο τρεις παρόμοιες μελέτες με τεχνική ELISA σε ορό ασθενών με καρκίνο έχουν ανακοινωθεί. [243-247]

Λιγοστές μελέτες διεθνώς έχουν ασχοληθεί με τις MMP σαν καρκινικούς

δείκτες, και λιγότερες ακόμα προσπάθησαν να αποδείξουν ότι τα επίπεδα στον ορό του αίματος των MMP ή των TIMPs είναι ενδεχομένως χρήσιμα στην τυποποίηση και την πρόγνωση ασθενών με καρκίνο πνεύμονος. [243-247]

Τα αποτελέσματα της μελέτης μας συνηγορούν ότι οι τιμές των προ-θεραπευτικών επιπέδων των TIMP-2 και STR-3 μπορούν να προσφέρουν διαγνωστικές και προγνωστικές πληροφορίες και σχετίζονται με το στάδιο νόσου, τύπο και επιβίωση των ασθενών με καρκίνο πνεύμονος. Τα αποτελέσματα μας υποδηλώνουν ότι οι MMP ίσως να είναι χρήσιμες στη διάγνωση του καρκίνου πνεύμονος εφόσον επιβεβαιώνεται με τη μελέτη μας ότι (οι STR-3 και TIMP-2) είναι εξίσου ευαίσθητοι και ειδικοί δείκτες για τον καρκίνο πνεύμονος και άρα πρέπει να μελετηθούν ευρύτερα.

Οι μεταλλοπρωτεϊνάσες εμφανίζονται να έχουν σημαντικό ρόλο στην κυτταρική εισβολή και τη μεταστατική ικανότητα του όγκου. Ο ρόλος των TIMPs στις νεοπλασίες είναι ακόμα κατά κάποιο τρόπο ασαφής καθώς η TIMP-2 μπορεί να ενεργοποιήσει την MMP-2 αλλά σε υψηλές συγκεντρώσεις χρησιμεύει επίσης και σαν αναστολέας της. [243,248] Οι TIMPs βρέθηκαν να είναι μόρια με διπλή λειτουργία. Στην μελέτη μας η TIMP-2 αποδεικνύεται να σχετίζεται με την συνολική επιβίωση των ασθενών. Όπως μπορεί να καταλάβει κανείς από την εικόνα 21, το υλικό μας ήταν πολύ μικρό για να επιτρέψει ένα παρόμοιο θετικό αποτέλεσμα για την STR-3 κάτι όμως που αποδεικνύεται ότι συμβαίνει με την συνολική επιβίωση των ασθενών με μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονος. Περαιτέρω μελέτες με μεγαλύτερους αριθμούς ασθενών ίσως καταλήξουν σε πιο σημαντικά συμπεράσματα.

Ο Ylisirnio et al. [243] διαπίστωσαν ότι υψηλές τιμές TIMP-1 ή MMP-9 σχετίζονται με πτωχή συνολικά επιβίωση, καθώς επίσης σε ασθενείς με πλακώδη καρκίνο πνεύμονος και σταδίου III μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονος. Τα ευρήματά τους έκαναν να συστήσουν ότι TIMP-1 and MMP-9

μπορούν να χρησιμοποιηθούν σαν καρκινικοί δείκτες. Τα ευρήματα μας προσθέτουν ότι τα επίπεδα στο ορό των STR-3 και TIMP-2 συσχετίζονται καλά με την TNM σταδιοποίηση στους ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονος και άρα έμμεσα με την πρόγνωση, εφόσον είναι γνωστό ότι επιβίωση σχετίζεται ισχυρά με την κατά TNM σταδιοποίηση νόσου τη στιγμή της διάγνωσης.

Η πληροφορία αυτή μπορεί να χρησιμεύσει σαν ένα επιπλέον εργαλείο όταν λαμβάνεται η κλινική απόφαση ποιοι ασθενείς πρέπει να επιλεγθούν για ανοσοενισχυτική ή νέο-ανοσοενισχυτική θεραπεία για καρκίνο πνεύμονος και ποιοι όχι. Επίσης αυτοί οι δείκτες μπορεί και πρέπει να γίνουν αντικείμενο νέων μελετών σε σχέση με κυτταροστατική, χειρουργική ή ακτινο-θεραπεία.

Σε σχέση με τη διαγνωστική δυνατότητα παρατηρήσαμε ότι η STR-3 διαφέρει στατιστικά σημαντικά ανάμεσα στο μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονος και το μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονος, καθώς επίσης ανάμεσα στο πλακώδη καρκίνο πνεύμονος και μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονος. Επίσης και η TIMP-2 ήταν σημαντικά υψηλότερη στο μικροκυτταρικό και στον πλακώδη καρκίνο πνεύμονος σε σχέση με τις υπολειπόμενες ομάδες καρκίνου πνεύμονος. Μπορούμε να υποθέσουμε ότι λογικά οι MMP έχουν πιο αυξημένα επίπεδα στις πιο επιθετικές ομάδες καρκίνου πνεύμονος όπως τον μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονος εφόσον εκτενής βιβλιογραφία έχει αποδείξει τη σχέση της οικογένειας των MMP με την πορεία της νόσου στις νεοπλασίες. [249,250]

Προβληματική εκ πρώτης όψεως εμφανίζεται η υψηλή παραγωγή TIMP-2 στους ασθενείς με μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονος και τα χαμηλά επίπεδα στον ορό στην ομάδα του πλακώδη καρκίνου πνεύμονος σε σχέση με το μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονος. Κάποιοι υπέθεσαν [251] ότι η υψηλότερη παραγωγή TIMP-2 στους ασθενείς με μικροκυτταρικό καρκίνο

πνεύμονος είναι ελαττωματική, δυσλειτουργική ή κάτω από ένα οριακό επίπεδο εν αντιθέσει με την ομάδα του πλακώδη καρκίνου πνεύμονος όπου η TIMP-2 είναι πιο λειτουργική και πιθανόν γι'αυτό το λόγο έχει σχετικά καλοηθέστερη συμπεριφορά.

Η απλοϊκή προσδοκία ότι οι κακοήθεις θα έχουν και αυξημένα επίπεδα MMP συνοδευόμενα με μειωμένη έκφραση TIMP συχνά δεν συναπαντάται. Οι TIMPs μπορούν είτε να μην έχουν καθόλου επιρροή, είτε να ενισχύουν την ανάπτυξη ενός όγκου και /ή τις μεταστάσεις, αποτελέσματα που είναι αντίθετα με τις αντί-μεταλλοπρωτεϊνολυτικές τους ιδιότητες. Ο Soloway et al. [248] απέδειξαν ότι παρότι η αδυναμία έκφρασης της TIMP-1 ενίσχυε τον αποικισμό στον πνεύμονα δύο ισογονιδιακών ζευγών κυττάρων με τραχύ τύπο (wild-type) και μεταλαξιγόνο TIMP-1, σε ένα τρίτο ζεύγος η αναπαραγωγικότητα και ο αποικισμός στον πνεύμονα, μειώθηκε σε απουσία λειτουργικής TIMP-1. Είναι ένα πολύ σημαντικό σημείο-υπόθεση που πρέπει να κάνουμε και για την TIMP-2, εφόσον σε διάφορες περιπτώσεις, αποδείχθηκε ότι κακοήθεις όγκοι αυξάνουν παρά μειώνουν τα επίπεδα των TIMP-2. [252]

Ακολουθώντας αυτό το συλλογισμό μπορούμε να εξηγήσουμε τη σχέση καπνιστικής συνήθειας και επιπέδων TIMP-2 καθώς και την σχέση των επιπέδων της STR-3 με την επιθετικότητα των καρκίνων στη νεαρή ηλικία. Οι καπνιστές έχουν αποδειχθεί ευπαθείς στον καρκίνο πνεύμονος και πιθανόν να παράγουν δυσλειτουργικές TIMPs. Αποτελέσματα σχετικά με τα μακροφάγα στους αεραγωγούς ενισχύουν αυτή την υπόθεση. Ο Lim et al. [253] πραγματοποίησαν βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα σε 11 καπνιστές και καλλιέργησαν τα μακροφάγα των αεραγωγών. Κατέδειξαν ότι τα μακροφάγα των αεραγωγών από καπνιστές παράγουν περισσότερη IL-10 η οποία αυξάνει την απέκκριση της TIMP-1 χωρίς να επηρεάζει τα επίπεδα της MMP-9, οδηγώντας σε πτώση του λόγου MMP-9/ TIMP-1.

Επίσης είναι γνωστό ότι τα νεοπλασμάτα σε νεαρά άτομα είναι περισσότερο επιθετικά σε σχέση με τους ηλικιωμένους. Η προγνωστική αξία των μεταλλοπρωτεϊνών εκτιμήθηκε από τους Talvensaari-Mattila A et al. [254] σε 108 προεμμηνοπαυσικές ασθενείς με καρκίνο του μαστού και κατέληξαν στο ότι ηλικία μικρότερη των 40 ετών αυξάνει τον κίνδυνο για υποτροπή του καρκίνου.

Καταλήγοντας για τις MMP, μπορούμε να πούμε ότι τα ευρήματά μας καταδεικνύουν ξεκάθαρα ότι TIMP-2 και STR-3 μπορεί να είναι χρήσιμοι δείκτες στο να προβλέπουν την πτωχή πρόγνωση και την επιβίωση ασθενών με καρκίνο πνεύμονος και κατά συνέπεια μπορούν να είναι χρήσιμοι σαν διαγνωστικοί και προγνωστικοί δείκτες στον καρκίνο πνεύμονος. Χρειάζονται περισσότερες μελέτες με μεγαλύτερους αριθμούς ασθενών και ποικιλία από MMP και TIMP, που θα συγκρίνουν τα προ θεραπείας επίπεδα στον ορό και αυτά μετά από θεραπεία.

Όσο αφορά τους άλλους καρκινικούς δείκτες, αυξημένα επίπεδα CYFRA-21-1 βρέθηκαν στα μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονος, πλακώδη καρκίνο πνεύμονος και χαμηλής διαφοροποίησης καρκίνο πνεύμονος και λιγότερο υψηλά στα αδenoκαρκινώματα. Παρατηρήσαμε ότι υψηλότερα επίπεδα CYFRA ήταν συνήθως ενδεικτικά εκτεταμένης νόσου στο μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονος. Επίσης, ο CYFRA ήταν ένας ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας καθώς υψηλότερα επίπεδα στον ορό την στιγμή της διάγνωσης σχετιζόταν με πτωχή επιβίωση στις ομάδες του μη μικροκυτταρικού καρκίνου πνεύμονος και του πλακώδη καρκίνου πνεύμονος. Τα ευρήματα αυτά ήταν σε συμφωνία με προηγούμενες μελέτες [255-257].

Σχετικά με την NSE, δεν επιβεβαιώσαμε τη σχέση που φαίνεται να έχουν τα υψηλά επίπεδα με την πτωχή επιβίωση των ασθενών με μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονος. Αυτό οφειλόταν πιθανότατα στο μικρό αριθμό των

ασθενών με μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονος στην μελέτη μας, και στο γεγονός ότι όλοι οι ασθενείς μας είχαν εκτεταμένη νόσο. Είναι πολύ καλά γνωστό ότι η μακροπρόθεσμη επιβίωση στο μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονος εξισώνεται σε ασθενείς με περιορισμένη όσο και εκτεταμένη νόσο. Υπάρχουν αναφορές που σχετίζουν τα υψηλά επίπεδα της NSE με την εκτεταμένη νόσο ενώ δεν αναφέρουν σχέση με τη συνολική επιβίωση [258]. Παρόλα αυτά άλλοι συγγραφείς ανέφεραν σημαντική σχέση ανάμεσα στα υψηλά επίπεδα της NSE και την πτωχή επιβίωση ασθενών με μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονος [259].

Αμφιβολίες υπάρχουν και σχετικά με την προγνωστική αξία της NSE στο μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονος. Παρότι τα επίπεδα της NSE δεν φαίνεται να σχετίζονται καλά με την TNM σταδιοποίηση [260], στη μελέτη μας τα υψηλά επίπεδα της NSE σχετιζόταν με την πτωχή επιβίωση όπως έχουν αναφέρει και άλλοι συγγραφείς [261]. Οι τιμές της NSE διέφεραν και στο χαμηλής διαφοροποίησης καρκίνο πνεύμονος (με την μικρότερη επιβίωση που έχει) σε σχέση με τον πλακώδη καρκίνο πνεύμονος και τα αδενοκαρκινώματα πνεύμονος, σύμφωνα με αναφορές άλλων συγγραφέων ότι οι ασθενείς με χαμηλής διαφοροποίησης καρκίνο πνεύμονος έχουν μικρότερη επιβίωση από άλλους τύπους μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονος [262].

Στην μελέτη μας, τα επίπεδα του TPA στον ορό ασθενών ήταν περισσότερο αυξημένα στην ομάδα του πλακώδους καρκίνου πνεύμονος, κάτι που βρίσκει σύμφωνους άλλους συγγραφείς που τον συνέστησαν σαν ένα ανεξάρτητο και ισχυρό προγνωστικό παράγοντα στο πλακώδη καρκίνο πνεύμονος [263]. Υψηλά επίπεδα αυτού του καρκινικού δείκτη τη στιγμή της διάγνωσης συνδέονται με μικρή επιβίωση στους ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονος και επιπλέον αντικατοπτρίζουν επακριβώς

το TNM στάδιο. Και οι Foa et all [256] μελέτησαν 62 ασθενείς, που υποβλήθηκαν σε ριζική χειρουργική επέμβαση για μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονος. Βρήκαν ότι τα επίπεδα στον ορό του TPA την στιγμή της διάγνωσης ήταν αξιόπιστοι προγνωστικοί δείκτες της συνολικής επιβίωσης. Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης μετά το χειρουργείο ήταν 55 μήνες, όμοιος με το δικό μας.

Σχετικά με τον καρκινικό δείκτη Ca-125 παρότι θεωρείται ένας ικανός καρκινικός δείκτης, αυτό οφείλεται στην προγνωστική του ικανότητα παρά στην ικανότητα να ξεχωρίζει τις υπόλοιπες υποομάδες μέσα στο μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονος [264-266]. Επιβεβαιώσαμε αυτή την παρατήρηση, καθώς συσχετιζόταν τα υψηλά επίπεδα Ca 125 και το προχωρημένο στάδιο νόσου, ενώ καμία διάκριση δεν ήταν δυνατή ανάμεσα στους διαφορετικούς υποτύπους του μη μικροκυτταρικού καρκίνου πνεύμονος.

Όσον αφορά το CEA ήταν αυξημένο στους ασθενείς με αδenoκαρκίνωμα πνεύμονος, όπως και ο SccAg στον πλακώδη καρκίνο πνεύμονος, χωρίς όμως κανέναν να καταγράφει σημαντική στατιστική διαφορά [267]. Σχετικά με την προγνωστική αξία των δύο αυτών καρκινικών δεικτών, επιβεβαιώσαμε ότι μόνο οι τιμές του SccAg σχετιζόταν με το στάδιο νόσου στους ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονος, χωρίς να είναι ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας [268].

Περίληπτικά, τα αποτελέσματά μας υποδηλώνουν ότι οι παράγοντες του συστήματος των MMP ίσως να είναι χρήσιμοι στη διάγνωση του καρκίνου πνεύμονος εφόσον επιβεβαιώνεται με την μελέτη μας ότι STR-3 και TIMP-2 είναι εξίσου ευαίσθητοι και ειδικοί δείκτες στον καρκίνο πνεύμονος και γι'αυτό πρέπει να μελετηθούν περαιτέρω.

Επιβεβαιώνουν προηγούμενες μελέτες όσο αφορά τους CYFRA-21-1 και NSE που τους συνιστούν σαν τους πιο χρήσιμους νεώτερους καρκινικούς δείκτες στη διάκριση ανάμεσα σε μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονος και μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονος και λιγότερο χρήσιμους ανάμεσα στους διαφορετικούς υποτύπους του μη μικροκυτταρικού καρκίνου πνεύμονος.

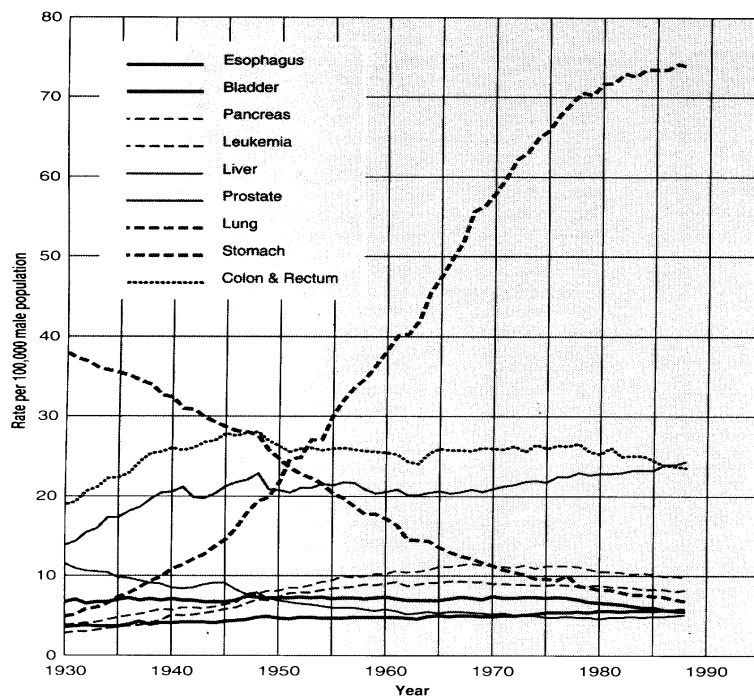
Επιπλέον, ο CYFRA-21-1 με τον TPA και τον Ca-125 όταν μετρούνται στην αρχική στιγμή διάγνωσης μπορούν να προμηθεύσουν πρόσθετες πληροφορίες στον κλινικό ιατρό για μια προσεκτικότερη σταδιοποίηση της νόσου καθώς και σχετικά με την αναμενόμενη πρόγνωση ασθενών με μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονος.

Η πρόσφατη πρόοδος στην μοριακή βιολογία μας οδήγησε σε βαθύτερη κατανόηση της γενετικής του καρκίνου πνεύμονος και του ρόλου της καρκινογένεσης. Η ικανότητα των βιολογικών δεικτών στο να προβλέπουν την απάντηση στην θεραπεία και την έκβαση των ασθενών με καρκίνο πνεύμονος είναι αντικείμενο εκτεταμένων μελετών τα τελευταία χρόνια [269,270].

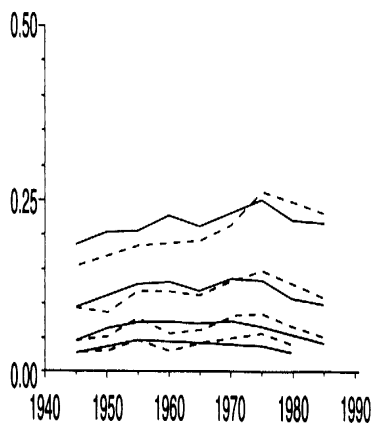
Παραμένει ωστόσο η ανάγκη για μελλοντική ανακάλυψη βιολογικών δεικτών που θα είναι ικανοί για πρώιμη ανίχνευση γενετικών αλλαγών που θα σχετίζονται με την δυνατότητα εξαλλαγής και ανίχνευσης προ-κακοηθών βλαβών και θα μπορούν να καθορίζουν θεραπεία σε πολύ πρώιμα στάδια. [269,271]. Μέχρι τότε εκτεταμένες μελέτες χρειάζονται, χρησιμοποιώντας εξειδικευμένες στατιστικές αναλύσεις για να καθορίσουν ειδικότητα, ευαισθησία και τις οριακές τιμές των διαφορετικών νέων καρκινικών δεικτών με σκοπό τη χρήση τους στην καθημερινή κλινική πράξη [272,273].

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

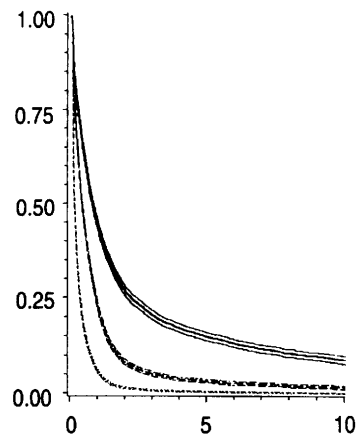
1. ΕΙΚΟΝΕΣ



Εικόνα 1. Ποσοστιαία αύξηση θανάτων από διάφορα είδη Καρκίνου σε άνδρες των ΗΠΑ
 Από: Boring C.C, Squires R.S, Tong T. Cancer statistics 1992 CA; 42:19-38



Εικόνα 2. Επιβίωση σε (—) άνδρες και γυναίκες(-----) με ΚΠ τα τελευταία 50 χρόνια για 1, 2, 5, 10 χρόνια μετά την διάγνωση.
 Από: Olsen J.H. Epidemiology of lung cancer. In: European Respiratory Monograph 1995, No 1.



Εικόνα 3. Εκτίμηση επιβίωσης σε άνδρες με εντοπισμένη, τοπική και μεταστατική νόσο.

<p>Ικανός να ανταπεξέλθει στις συνηθισμένες δραστηριότητες</p> <p>Δεν έχει ανάγκη από καμιά φροντίδα</p> <p>Ανίκανος να εργαστεί, δεν χρειάζεται νοσοκομειακή περίθαλψη. Μπορεί να περιποιείται μόνος του τον εαυτό του</p> <p>Η απαιτούμενη ιατρική παρακολούθηση και νοσηλευτική περίθαλψη ποικίλλουν</p> <p>Ανίκανος να φροντίζει τον εαυτό του. Χρειάζεται εισαγωγή και συστηματική ιατρική παρακολούθηση. Η αρρώστια μπορεί να προχωρεί γρήγορα</p>	<p>100 Κατάσταση φυσιολογική. Χωρίς ενοχλήματα. Δεν υπάρχει καμιά ένδειξη αρρώστιας</p> <p>90 Ικανός για τις συνηθισμένες δραστηριότητες. Παρουσιάζει όμως ελαφρά συμπτώματα ή σημεία αρρώστιας</p> <p>80 Αντεπεξέρχεται στις συνηθισμένες δραστηριότητες, αλλά με προσπάθεια. Παρουσιάζει συμπτώματα και σημεία από αρρώστια</p> <p>70 Ικανός να φροντίζει τον εαυτό του, δεν είναι όμως ικανός για τις συνηθισμένες δραστηριότητες ή να εργάζεται εντατικά</p> <p>60 Μπορεί να ικανοποιήσει τις περισσότερες από τις ανάγκες μόνος του, αλλά καμιά φορά χρειάζεται νοσηλευτική φροντίδα</p> <p>50 Χρειάζεται συχνά νοσηλευτική φροντίδα και συχνή ιατρική παρακολούθηση</p> <p>40 Μερική ανικανότητα. Χρειάζεται συστηματική παρακολούθηση</p> <p>30 Βαριά ανικανότητα. Σκόπιμη εισαγωγή, αλλά δεν επίκειται θάνατος</p> <p>20 Βαριά άρρωστος. Επιβάλλεται νοσοκομειακή περίθαλψη και έντονη υποστήριξη</p> <p>10 Προθανάτιος κατάσταση, ταχεία εξέλιξη</p> <p>0 Νεκρός</p>
--	---

Εικόνα 4. Κριτήρια ζωτικότητας κατά Karnofsky

N₂ NODES
SUPERIOR MEDIASTINAL NODES

- 1 Highest Mediastinal
- 2 Upper Paratracheal
- 3 Pre-vascular and Retrotracheal
- 4 Lower Paratracheal (including Azygos Nodes)

AORTIC NODES

- 5 Subaortic (A-P window)
- 6 Para-aortic (ascending aorta or phrenic)

INFERIOR MEDIASTINAL NODES

- 7 Subcarinal
- 8 Paraesophageal (below carina)
- 9 Pulmonary Ligament

N₁ NODES

- 10 Hilar
- ⊗ 11 Interlobar
- 12 Lobar
- 13 Segmental
- 14 Subsegmental

Εικόνα 5. Περιφερικοί λεμφαδένες για την σταδιοποίηση του ΚΠ. [49]

2. ΠΙΝΑΚΕΣ

Πίνακας 1

Ταξινόμηση Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ) για τον ΚΠ

1. Καρκίνωμα εκ πλακωδών κυττάρων (επιδερμοειδές καρκίνωμα)

Ποικιλίες: καρκίνωμα από ατρακτοειδή κύτταρα (πλακωδών)

2. Μικροκυτταρικό καρκίνωμα

(α) Καρκίνωμα κυττάρων τύπου κόκκων βρόμης

(β) Τύπος ενδιάμεσων κυττάρων

(γ) Καρκίνωμα συνδυασμένων κυττάρων τύπου κόκκων βρόμης

3. Αδενοκαρκίνωμα

(α) Λοβώδες καρκίνωμα

(β) Θηλώδες αδενοκαρκίνωμα

(γ) Βρογχιολοκυψελιδικό καρκίνωμα

(δ) Στερεό καρκίνωμα με σχηματισμό βλέννας

4. Μεγαλοκυτταρικό καρκίνωμα

(α) Γιγαντοκυτταρικό καρκίνωμα

(β) Διαφανοκυτταρικό καρκίνωμα

5. Αδενοπλακώδες καρκίνωμα

6. Καρκινοειδής όγκος

7. Καρκίνωμα βρογχικών αδένων

(α) Αδενοειδο-κυστικό καρκίνωμα

(β) Βλεννο-επιδερμοειδές καρκίνωμα

(γ) Άλλα

8. Άλλα

Πίνακας 2. Διαγνωστικές Τεχνικές στον ΚΠ.

1. Κλινική εξέταση
2. Αιματολογικές, βιοχημικές και ανοσολογικές εξετάσεις
3. Ακτινογραφία θώρακα
4. CT scan (ή MRI) θώρακα που να περιλαμβάνει τα επινεφρίδια
5. Κυτταρολογικές εξετάσεις
6. Βρογχοσκόπηση
7. CT εγκεφάλου
8. CT ή υπερηχογράφημα άνω κοιλίας
9. Scanning οστών

10. Παρακέντηση θώρακα με σύγχρονη λήψη πλευριτικού υγρού.

11. Μεσοθωρακοσκόπηση η/και Πρόσθια μεσοθωρακοτομή

12. Θωρακοσκόπηση

13. PET scan → τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων.

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. Περιγραφές TNM - Πρωτοπαθής όγκος (T)

T_x Πρωτοπαθής όγκος που δεν εντοπίζεται ή διαπίστωση όγκου από την παρουσία κακοηθών κυττάρων στα πτύελα ή στο βρογχικό έκπλυμα που δεν απεικονίζεται με ακτινολογικές τεχνικές ή βρογχοσκόπηση.

T₀ Μη τεκμηρίωση πρωτοπαθούς όγκου

T_{is} Καρκίνωμα in situ

T₁ Όζος ≤ 3 cm στην μεγαλύτερη του διάσταση, που περιβάλλεται από πνευμονικό ή σπλαχνικό υπεζωκότα, χωρίς βρογχοσκοπική ένδειξη επέκτασης πέρα από λοβαίο βρόγχο.

T₂ Όγκος με οποιοδήποτε από τα ακόλουθα χαρακτηριστικά:

> 3 cm στην μεγαλύτερη του διάσταση

Προσβάλει κύριο βρόγχο, ≥ 2 cm από τον διχασμό της τραχείας

Προσβάλει τον σπλαχνικό υπεζωκότα

Σχετίζεται με ατελεκτασία ή αποφρακτική πνευμονίτιδα που επεκτείνεται στην πυλαία περιοχή αλλά δεν επεκτείνεται σε ολόκληρο τον πνεύμονα

T₃ Όγκος με οποιοδήποτε μέγεθος που άμεσα προσβάλει οποιοδήποτε από τα ακόλουθα: Θωρακικό τοίχωμα, διάφραγμα, μεσοθωρακικός υπεζωκότας, τοιχωματικό περικάρδιο, ή όγκος σε κύριο βρόγχο < 2 cm από τον διχασμό της τραχείας, ή ατελεκτασία ή αποφρακτική πνευμονίτιδα ολόκληρου πνεύμονα.

T₄ Όγκος με οποιοδήποτε μέγεθος που άμεσα προσβάλει οποιοδήποτε από τα ακόλουθα: Μεσοθωράκιο, καρδιά, μεγάλα αγγεία, τραχεία, οισοφάγο, τρόπιδα, σπονδυλικό σώμα, ή κακοήθης πλευριτική ή περικαρδική συλλογή, ή με δορυφορικό(ους) όζο(ους) του όγκου μέσα στο ομόπλευρο πνεύμονα.

ΠΕΡΙΟΧΙΚΟΙ ΛΕΜΦΑΔΕΝΕΣ (N)

N_X Οι περιοχικοί λεμφαδένες δεν μπορούν να εκτιμηθούν

N₀ Περιοχικοί λεμφαδένες χωρίς μετάσταση

N₁ Μετάσταση στους ομόπλευρους περιβρογχικούς και/ή πυλαίους λεμφαδένες και ενδοπνευμονικά από άμεση επέκταση του πρωτοπαθούς όγκου.

N₂ Μετάσταση στους ομόπλευρους μεσοθωρακικούς και στους υπό την τρόπιδα λεμφαδένες

N₃ Μετάσταση στους ετερόπλευρους μεσοθωρακικούς, ετερόπλευρους πυλαίους, ομόπλευρους σκαληνούς ή υπερκλειδίους λεμφαδένες

ΑΠΟΜΑΚΡΥΣΜΕΝΕΣ ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΙΣ (M)

M_X Απομακρυσμένες μεταστάσεις δεν ανιχνεύονται

M₀ Χωρίς απομακρυσμένες μεταστάσεις

M₁ Παρουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων

Πίνακας 4. Στάδια του ΚΠ και αναφερόμενη 5ετής επιβίωση		
ΣΤΑΔΙΟ ΝΟΣΟΥ	ΣΤΟΙΧΕΙΑ TNM	5ΕΤΗΣ ΕΠΙΒΙΩΣΗ
0	Καρκίνωμα in situ	
I _A	T ₁ N ₀ M ₀	61%
I _B	T ₂ N ₀ M ₀	38%
II _A	T ₁ N ₁ M ₀	34%
II _B	T ₂ N ₁ M ₀	24%
	T ₃ N ₀ M ₀	22%
III _A	T ₃ N ₁ M ₀	9%
	T ₁ N ₂ M ₀	9%
III _A	T ₂ N ₂ M ₀	9%
	T ₃ N ₂ M ₀	9%
III _B	T ₄ N ₀ M ₀	7%
	T ₄ N ₁ M ₀	7%
	T ₄ N ₂ M ₀	7%
	T ₁ N ₃ M ₀	3%
	T ₂ N ₃ M ₀	3%
	T ₃ N ₃ M ₀	3%
	T ₄ N ₃ M ₀	3%
IV	Κάθε T, κάθε N, M1	1%

Πίνακας 5. Βιολογικοί δείκτες

1. Γαλακτική δευδρογενάση
2. Αλκαλική φωσφατάση
3. Κρεατινική κινάση
4. Πρωτεΐνη ορού
5. Αιμοσφαιρίνη
6. Γάμα-γλαντομιλ-τρανφεράση
7. Νάτριο ορού
8. Καρκινοεμβρυικό αντιγόνο
9. β2 μικροσφαιρίνη
10. Β χοριακή γοναδοτροπίνη
11. Α-εμβρυϊκή πρωτεΐνη
12. Πλακουντιακή πρωτεΐνη

13. Γλουταθειονική S τρανφεράση
14. Ιστικό πολυπεπτιδικό αντιγόνο
15. Αντιγόνο πλακώδους καρκινώματος
16. Θυμιδινική κινάση ορού
17. Φωσφοεξοζική ισομεράση
18. Κυστεινική πρωτεϊνάση
19. Υποδοχείς ιντερλευκίνης 2
20. Μονοκλωνικά αντισώματα (Ca 125, 19-9, 130, 50, 15-3)

Πίνακας 6. Καρκινικά προϊόντα

1. ACTH
2. arginin-vasopressin
3. κοτριζόλη

Πίνακας 7. Νευροενδοκρινείς δείκτες

1. L-dopa decarboxylase,
2. Chromogranin A,
3. NSE,
4. NCAM,
5. NKH-1,
6. Leu-7,
7. HNK-1,
8. Synaptophysin,
9. Pituitary polypeptide 7B2,
10. Somatostatin,
11. Bombesin (GRP).

ΠΙΝΑΚΑΣ 8. ΚΑΡΚΙΝΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΣΤΟΝ ΟΡΟ ΓΙΑ ΤΟΝ ΚΠ

ΑΝΤΙΓΟΝΑ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΟΓΚΟ (TUMOUR-ASSOCIATED)

- Καρκινοεμβρυικό αντιγόνο (CEA)
- Ιστικό πολυπεπτιδικό αντιγόνο (TPA)
- Αντιγόνο κατά του πλακώδους καρκινώματος (SCC-ag)

ΠΟΛΥΠΕΠΤΙΔΙΚΑ ΑΝΤΙΓΟΝΑ

- Φερριτίνη
- Διαλυτοί υποδοχείς της ιντερλευκίνης (sIL-2r)
- Χρωμογρανίνη A

ENZYMATA

- Ειδική ενολάση του νευρώνας (NSE)
- Κρεατινική Φωσφοκινάση-BB (CPK-BB)
- Γλυκοζύλ-τρανσφεράσες

- Μεταλλοπρωτεϊνάσες

ΟΡΜΟΝΕΣ

- Απελευθερωτικό πεπτιδίο Μπομπεσίνης/γαστρίνης (BN/GRP)
- Αδρενοκορτικοτροπίνη (ACTH)
- Αντιδιουρητική ορμόνη (ADH)
- Καλσιτονίνη (CT)
- Παράγοντας προσομοιάζων της ινσουλίνης (IGF-I και II)

ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ

- Ca 125
- Ca19-9
- CYFRA 21-1

Ογκογονίδια και παραγωγά τους

- Ras
- myc
- erb

Πίνακας 13. Θεραπεία στους ασθενείς της μελέτης. (n)

Χειρουργική (8 πνευμονεκτομή, 4 λοβεκτομή)	12 ασθενείς
Συνδυασμός χειρουργικής-ακτινοθεραπείας	16 ασθενείς
Ακτινοθεραπεία	14 ασθενείς
Χημειοθεραπεία	36 ασθενείς
Συνδυασμός χημειοθεραπείας-ακτινοθεραπείας	11 ασθενείς
Άλλες θεραπευτικές μεθόδους. (Best Supportive Care)	13 ασθενείς

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Tomatis L, Aitio A, Day NE. Cancer: Causes, Occurrence and control. IARC Scientific Publications No100 Lyon; International Agency for Research on Cancer, 1990; 61-64.
2. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of eighteen major cancers in 1985. Int J Cancer 1993; 54: 594-606.
3. D.Ferrigno, G Buccheri, A.Biggi, Serum tumour markers in lung cancer: history, biology and clinical applications. Eur Respir J 1994; 7:186-197.
4. World Health Organization: Cancer in developed countries: Assessing the trends. WHO Chron 1985; 39: 109-111.
5. Jensen OM, Esteve J, Moller H, Renard H. Cancer in the European Community and its member states. Eur J Cancer 1990; 26 1167-1256.
6. Boring C.C, Squires T.S, Tong T.: Cancer statistics, 1992. CA Cancer J Clin 1992; 42: 19-38.
7. The health consequences of smoking for women: Surgeons General Report, 1980.
8. Riew LAG, Hankey BF, Miller BA. Cancer statistics review 1973-1988. National Cancer Institute. NIH Publication No 91: 2786-2789, 1991.
9. Garfinkel L, Silverberg E.: Lung cancer and smoking trends in the United States over the past 25 years, Ann NY Acad Sci 1990; 609: 146-154.
10. International Agency for research of cancer Tobacco smoking Lyon, IARC 1986.
11. Shopland DR, Eyre HJ, Pechacek TF: Smoking-attributable cancer mortality in 1991: Is lung cancer now the leading cause of death among smokers in the United States? J Natl Cancer Inst 1991; 83:1141-1148.
12. Maclure M, Katz RB, Bryant MS, Skipper PL, Tannenbaum SR. Elevated blood Levels of carcinogens in passive smokers. Am J Public Health 1989; 79:1381-138410.
13. Fielding JE, Phenow KJ: Health effects of involuntary smoking. N Engl J Med 1988; 319:1452-1460.
14. Hammond SK, Coghlin J, Gann PH, et al: Relationship between environmental tobacco smoke exposure and carcinogen-hemoglobin adduct levels in nonsmokers. J Natl Cancer Inst 1993; 85:474-478.
15. Hecht SS, Carmella SG, Murphy SE, Akerkar S, Brunnemann KD, Hoffmann D. A tobacco-specific lung carcinogen in the urine of men exposed to cigarette smoke. N Engl J Med 1993; 329:1543-1546.

15. Janerich DT, Thompson WD, Varela LR, Greenwald P, Chorost S, Tucci C, Zaman MB, Melamed MR, Kiely M, McKneally MF. Lung cancer and exposure to tobacco smoke in the household. *N Engl J Med* 1990; 323: 632-636.
16. Tager IB, Weiss ST, Munoz A, Rosner B, Speizer FE. Longitudinal study of the effects of maternal smoking on pulmonary function in children. *N Engl J Med* 1983; 309: 699-703.
17. Sellers PA, Baily Wilson JE, Elston RC. Evidence for mendelian inheritance in the pathogenesis of lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82: 1272-1279.
18. Tokuhata GK, Lihensfeld AM. Familial aggregation of lung cancer in human. *J Natl Cancer Inst* 1963; 30: 289-312.
19. Karki NT, Pokela R, Nuutinen I, Pelkonen O. Aryl hydrocarbon hydroxylase in Lymphocytes and Lung tissue from Lung cancer patients and controls. *Int J Cancer* 1987; 39: 565-570.
20. Roscoe RJ, Steenland K, Halperin WE, Beaumont JJ, Waxweiler RJ. Lung cancer mortality among nonsmoking uranium miners exposed to radon daughters. *JAMA* 1989; 262:629-633.
21. Samet JM, Kutvirt DM, Waxweiler RJ, Key CR. Uranium mining and Lung cancer in Navajo men. *N Engl J Med* 1984; 310:1481-1484.
22. Radford EP, Renard KGSC: Lung cancer in Swedish iron miners exposed to low doses of radon daughters. *N Engl J Med* 1984; 310:1485-1494.
23. Environmental Protection Agency: A Citizen's Guide to Radon: The Guide to Protecting Yourself and your Family From Radon. Washington, DC, Government Printing Office, 1992.
24. Pershagen G, Akerblom G, Axelson O, Clavensjo B, Damber L, Desai G, Enflo A, Lagarde F, Mellander H, Svartengren M, et al. Residential radon exposure and lung cancer in Sweden. *N Engl J Med* 1994; 330:159-164.
25. Mossman BT, Graighead JE. Mechanisms in asbestos-associated bronchogenic carcinoma. In Attman Aisner (eds.) *Asbestos related malignancy*, 1987; 137-150.
26. Mossman BT, Gee JBL: Asbestos related diseases. *N Engl J Med* 1989; 320:1721-1730.
27. Craighead JE, Mossman BT: The pathogenesis of asbestos-related diseases. *N Engl J Med* 1982; 306:1446-1455.
28. Roscoe RJ, Steenland K, Halperin WE, Beaumont JJ, Waxweiler RJ: Lung cancer mortality among nonsmoking uranium miners exposed to radon daughters. *JAMA* 1989; 262:629-633.

29. Brown IM, Pottern IM, Blot WJ: Lung cancer in relation to environmental pollutants emitted from industrial sources. *Environ Res* 1984; 34:250-261.
30. Barsky SH, Huang SJ, Bhuta S: The extracellular pulmonary scar carcinoma is suggestive of a desmoplastic origin. *Am J Pathol* 1986; 124:412-419.
31. Menkes MS, Comstock GW, Vuilleumier JP, Helsing KJ, Rider AA, Brookmeyer R: Serum beta-carotene, vitamins A and E, selenium, and the risk of lung cancer. *N Engl J Med* 1986; 315:1250-1254.
32. Nettesheim P, Snyder C, Kim JC: Vitamin A and the susceptibility of respiratory tract tissues to carcinogenic insult. *Environ Health Perspect* 1979; 29:89.
33. Samet JM, Skipper BJ, Humble CG, Pathak DR: Lung cancer risk and vitamin A consumption in New Mexico. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 198-202.
34. The Alpha-tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group: The effect of vitamin E and beta-carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med* 1994; 330: 1029-1035.
35. World Health Organization. The World Health Organization histologic typing of lung tumors. Second Edition. *Am J Clin Pathol* 1982; 77: 123-136.
36. Frank AL. Epidemiology of lung cancer. In Roth JA, Ruckdeschel JC, Weisenburger TH (eds). *Thoracic Oncology*. Philadelphia Pa, WB Saunders Co;1989:6-15.
37. Scagliotti GV. Symptoms and signs and staging of lung cancer. In: S.G Spiro: *Carcinoma of the Lung*. ERS Monography, Vol 1, Oct 1995, pp 91-136.
38. ATS/ERS Pre-treatment evaluation of Non-Small-Cell Lung Cancer *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 320-332.
39. Benbassat J, Regev A, Slater PE. Predictive value of sputum cytology. *Thorax* 1987; 42: 165-172.
40. Zavala DC. Diagnostic Fiberoptic bronchoscopy Techniques and results of biopsy in 600 patients. *Chest* 1975; 68: 12-19.
41. Kaneko M, Eguchi K, Ohmatsu H, Kakinuma R, Naruke T, Suemasu K, Moriyama N: Peripheral lung cancer: Screening and detection with low-dose spiral CT versus radiography. *Radiology* 1996, 201:798.

42. Sone S, Takashima S, Li F, Yang Z, Honda T, Maruyama Y, Hasegawa M, Yamanda T, Kubo K, Hanamura K, Asakura K: Mass screening for lung cancer with mobile spiral computed tomography scanner. *Lancet*, 1998; 351 : 1242.
43. Lahde S, Paivansalo M, Rainio P: CT for predicting the resectability of lung cancer: a prospective study. *Acta Radiol* 1991; 32:449-454.
44. McLoud TC, Bourgouin PM, Greenberg RW,: Bronchogenic carcinoma: analysis of staging in the mediastinum with CT by correlative lymphonode mapping and sampling. *Radiology* 1992; 182: 319-323.
45. P Armstrong, RH Reznick, RR Phillips: Diagnostic imaging of lung cancer. In: S.G Spiro: *Carcinoma of the Lung*. ERS Monography, Vol 1, Oct 1995, pp 137-187.
46. LE Quint, IR Francis, RL Wahland, BH Gross: *Imaging of Lung Cancer*. In Pass' s et al: *Lung Cancer*, Lippincott, Raven, 1996:437-470.
47. Clifton Mountain. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 1997; 111: 1710-17.
48. Sherr CJ, Roberts JM: Inhibitors of mammalian G(1) cyclin dependent kinases. *Genes Rev* 1995.9:1149.
49. Fines J: Cyclins CDKs and cancer. *Semin Cancer Biol* 1995.6:3.
50. Hartwell IH, Kastan MB: Cell cycle control and cancer. *Science* 1994. 266:1821.
51. Carbone DP. The molecular genetics of lung cancer. *Adv Intern Med* 1992; 37: 153-71.
52. Minna JD . The molecular biology of lung cancer pathogenesis. *Chest* 1993; 103 (4 Suppl): 449s-456s.
53. Harris CC. Chemical and physical carcinogenesis: advances and perspectives for the 1990s. *Cancer Res* 1991; 51(Suppl): 5023s-44s.
54. Miller EC & A.C. M . Mechanisms of chemical carcinogenesis. *Cancer* 1981; 47: 1055-64.
55. Richarson GE, Johnson BE. The biology of lung cancer *Semin Oncol* 1993;20:105-11.
56. Bishop J. The molecular genetics of cancer. *Science* 1987; 235: 305-11.
57. Viallet J, & Minna JD . Dominant oncogenes and tumor suppressor genes in the pathogenesis of lung cancer. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1990; 2: 225-32.
58. Weinberg RA. Oncogenes, antioncogenes and the molecular bases of multistep carcinogenesis. *Cancer Research* 1989; 49: 3713-21.

59. Spandidos DA, & Anderson MLM. Oncogenes and onco-supressor genes. *J Path* 1989; 157: 1-10.
60. Weinberg R. Tumor suppressor genes. *Science* 1991; 254: 1138-46.
61. Takeshima Y, Toshio S, Benett WP, Akiyama M, Tokuoka S, et al. p53 mutations in lung cancers from non-smoking atomic bomb survivors. *Lancet* 1993; 342: 1520-21.
62. Yukihiro T, Koo LC, Osada H, Ueda R, Kyaw K, et al. Distinct mutational spectrum of the p53 gene in lung cancers from Chinese women in Hong Kong. *Cancer Res* 1995; 55: 5354-57.
63. Vahakangas KH, Samet JM, Metcalf RA, Welsh JA, Benett WP, et al. Mutations of p53 and ras genes in radon - associated lung cancer from uranium miners. *Lancet* 1992; 339: 576-80.
64. Lederman JA, & Ornel D. The biology of lung cancer. In S. Spiro (Eds.), *Carcinoma of the lung* 1995, p. 72-90. Sheffield: Eur Respir Soc.
65. Richardson G, & Johnson B. The biology of lung cancer. *Semin Oncol* 1993; 20: 105-27.
66. Cerny T, Barnes DM, Hasleton P. Expression of epidermal growth factor receptor (EGF-R) in human lung tumors. *Br J Cancer* 1986; 54: 256-69.
67. Veale D, Ashcroft T, Marsh C, Gibson GJ, Harris AL. Epidermal growth factors in non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 1987; 55: 513-16.
68. Ullrich A, & Schlessinger J. Signal transduction by receptors with tyrosine kinase activity. *Cell* 1990; 61: 203-12.
69. Aaronson SA. Growth factors and cancer. *Science* 1991; 254: 1146-52.
70. Cole MO: The myc oncogene: its role in transformation and differentiation *Ann Rev Genet* 1986;20: 361-384.
71. Prms J, De Vries EOE, Mulder NH: The myc family of oncogenes and their presence and importance in small cell lung carcinoma and other tumour types. *Ant cancer Res* 1993; 13: 1373-1386.
72. Johnson BE, Ihde DC, Makuch RW, Gazdar AF, Carney ON, Oie H, Russel E, Nau MM, Minna JD: myc family oncogene amplification in tumor cell lines established from small cell lung cancer patients and its relationship to clinical status and course. *J Clin Invest* 1987; 79: 1629-1634.
73. Funa K, Steiholtz L, Nou E, Bergh J: Increased expression of n-myc in human small cell lung cancer biopsies predicts lack of response to chemotherapy and poor prognosis. *AJCP* 1987;88: 216-220.

74. Vile RG, O McClure M, Weber JN. Genes and cancer. London: Br Med J. 1993.
75. Evan GI, Wyllie AH, Gilbert CS, Littlewood TD, Land H, et al. Introduction of apoptosis in fibroblasts by c-myc protein. *Cell* 1992; 69: 119-28.
76. Johnson BE, Makuch RW, Simmons AD, Gazdar AF, Burch D, et al. Myc family DNA amplification in small cell lung cancer patient's tumors and corresponding cell lines. *Cancer Res* 1988; 48: 5163-66.
77. Shiraishi T, Nogushi M, Shimosato Y, Sekiya T. Amplification of protooncogenes in surgical specimens of human lung carcinomas. *Cancer Res* 1989; 49: 6474-79.
78. Richardson G, Johnson B. The biology of lung cancer. *Semin Oncol* 1993; 20: 105-127.
79. Georges R, Mukhopadhyay T, Zhang Y, et al. Prevention of orthotopic human lung cancer growth by intratracheal instillation of a retroviral anti-sense K-ras construct. *Cancer Res* 1993; 53: 1743-1746.
80. Knudson AG. Mutations and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971; 68: 820-23.
81. Harris H, & Klein G. Malignancy of somatic cell hybrids. *Nature* 1969; 224: 1314-16.
82. Botstein D, White RL, Skolnick M, Davis RW. Construction of a genetic linkage map in man using restriction fragment length polymorphisms. *Am J Hum Genet* 1980; 32: 314-31.
83. Hensel CH, Hsieh CL, Gazdar AF, Johnson BE, Sakaguchi AY, et al. Altered structure and expression of the human retinoblastoma susceptibility gene in small cell lung cancer. *Cancer Res* 1990; 50: 3067-72.
84. Xu HJ, Hu SX, Cagle PT, Moore GE, Benedict WF. Absence of retinoblastoma protein expression in primary non-small-cell lung carcinomas. *Cancer Res* 1991; 51: 2735-39.
85. Sherr CJ: Mammalian G1 cyclins. *Cell* 1993. 73:1059.
86. Levine A, Perry M, Chang A, et al. The 1993 Walter Hubert Lecture. The role of the p53 tumour-suppressor gene in tumorigenesis. *Br J Cancer* 1994; 69: 409-416.
87. Takahashi T, Carbone O, Takahashi T, Nau MM, Hida T: Wild-type but not mutant p53 suppresses the growth of human lung cancer cells bearing multiple genetic lesions. *Cancer Res* 1992. 52:2340.
88. Oren M. p53: the ultimate suppressor gene. *Faseb J* 1992; 6: 3169-76.
89. Winter SF, Minna JD, Johnson BE: Development of antibodies against p53 in lung cancer patients appears to be dependent on the type of the p53 mutations. *Cancer Res* 1992; 2:4168-4171.

90. Minna JD: The molecular biology of Lung cancer pathogenesis Chest 1993; 103(suppl): 4495.
91. Finlay CA, Hinds PN, Livine AJ. The p53 protooncogene can act as a suppressor of transformation. Cell 1989; 57: 1083-93.
92. Bodner SM, Minna JD, Jensen SM. Expression of mutant p53 proteins in lung cancer correlates with the class of p53 gene mutation. Oncogene 1992; 7: 743-49.
93. Papadakis E, Malliri A, Linardopoulos S, Karaioussifidi H, Field JK, et al. Ras and p53 expression in non-small-cell lung cancer patients: p53 over expression correlates with a poor prognosis. Int J Oncology 1992; 1: 403-13.
94. Quinlan D, Davidson AG, Summers CL, Warden HE, Doshi HM. Accumulation of p53 protein correlates with a poor prognosis in human lung cancer. Cancer Res 1992; 52: 4828-31.
95. Brambilla E, Gazzeri S, Moro D, Caron de Fromentel C, Gouyer V, et al. Immunohistochemical study of p53 human lung carcinomas. Am J Pathol 1993; 143: 199-210.
96. Mc Laren R, Kuzu I, Dunhill M, Harris A, Lane D, et al. The relationship of p53 immunostaining to survival in carcinoma of the lung. Br J Cancer 1992; 66: 735-38.
97. Mitsudomi T, Steinberg S, Nau M. p53 gene mutations in non-small-cell lung cancer cell lines and their correlation with the presence of ras mutations and clinical features. Oncogene 1992; 7: 171-80.
98. Marchetti A, Buttitta F, Merlo G. p53 alterations in non-small-cell lung cancers correlate with metastatic involvement of hilar and mediastinal lymph nodes. Cancer Res 1993; 53: 2846-51.
99. Spandidos DA. A unified theory for the development of cancer. Biosci Rep 1986; 6: 691-708
100. Loeb LA. Microsatellite instability: marker of a mutator phenotype in cancer. Cancer Res 1994; 54: 5059-63.
101. Merlo A, Mabry M, Gabrielson E, Vollmer R, Baylin SB, et al. Frequent microsatellite instability in primary small cell lung cancer. Cancer Res 1994c; 54: 2098-101.
102. Weber JL, & May PE. Abundant class of human DNA polymorphisms which can be typed using the polymerase chain reaction. Am J Hum Genet 1989; 44: 388-96.
103. Coman DR, Sheldon WF: The significance of hyperemia around tumor implants Am J Pathol 1946; 22:821.
104. Weidner N, Folkman J, Pozza F: Tumor angiogenesis: A new significant and independent prognostic indicator in early stage breast carcinoma: A much more than a new prognostic tool. J Natl Cancer Inst 1992. 13:765.

105. Folkman J: How is blood vessel growth regulated in normal and neoplastic tissue? GHA Clowes memorial award lecture. *Cancer Res* 1986; 46:467.
106. Chambers AF, Matrisian LM. Changing views of the role of matrix metalloproteinases in metastasis. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1260-70.
107. Folkman J: Angiogenetic factors. *Science* 1987; 235:444.
108. Ellis IM, Fidler IJ: Angiogenesis and breast cancer metastasis: *Lancet* 1995; 346:388.
109. Auerbach W, Auerbach R: Angiogenesis inhibition. A review. *Pharmacol Ther* 1994. 63:265.
110. Oda T, Kanai Y, Oyana T: E-cadherin gene mutations in human gastric carcinoma cell lines. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91 : 1858.
111. Shiozaki H, Iihara K: Immunochemical detection of alpha-catenin expression in human cancers. *Am J Pathol* 1994; 144:667.
112. Ruoshalti E: Control of cell motility and tumor invasion by extracellular matrix interactions: The Walter Herbert lecture. *Br J Cancer* 1993; 53:426.
113. Crawford HC, Matrisian IM: Tumor and stromal expression of matrix metalloproteinases and their role in tumor progression. *Invasion Metastasis* 1994; 2: 115.
114. Liotta IA: Tumor invasion and metastasis: Role of the extracellular matrix. Rhoads memorial award lecture. *Cancer Res* 1986; 46: 1.
115. Li I, Nicolson GL, Fidler IJ: Direct in vitro lysis of metastatic tumor cells by cytokine activated murine vascular endothelial cells. *Cancer Res* 1991;51 :245.
- 116.** Li I, Kilbourn RG, Adams J, Fidler IJ: Role of nitric oxide in lysis of tumor cells by cytokine activated endothelial cells. *Cancer Res* 1991; 51: 2531.
117. Hiyama K, Hiyama E, et al: Telomerase activity in small cell and non small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995. 87:895.
118. Slebos RJ, Kibbelaar RE, Dalesio O, Kooistra A, Stam J, Meijer CJ, Wagenaar SS, Vanderschueren RG, van Zandwijk N, Mooi WJ, et al. K-ras oncogene activation as a prognostic marker in adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med* 1990; 323:561-565.

119. Lee JS, Ro JY, Sahin AA, Hong WK, Brown BW, Mountain CF, Hittelman WN. Expression of blood-group antigen A--a favorable prognostic factor in non-small-cell lung cancer. *N Eng J Med* 1991; 324:1084-90.
120. Miyake M, Taki T, Hitomi S, Hakomori S. Correlation of expression of H/Le(y)/Le(b) antigens with survival in patients with carcinoma of the lung. *N Engl J Med* 1992; 327:14-18.
121. Coombes RC, Neville AM. Significance of tumor-index substances in management In: Stoll BA, ed. *Secondary Spread in Breast Cancer*. Chicago, William Heinemann Medical Books, Chicago, 1978.
122. Coligan JE, Henkart PA, Todd CW, Terry W. Heterogeneity of the carcinoembryonic antigen. *Immunochemistry* 1973;10:591-599.
123. Banjo C, Shuster I, Gold P. Intermolecular heterogeneity of the carcinoembryonic antigen. *Cancer Res* 1974; 34: 2114-2121.
124. Go VLW, Ammon HW, Holtermuller KH, et al. Quantification of carcinoembryonic antigen-like activities in normal human gastrointestinal secretions. *Cancer Res* 1974; 36: 2346-2350.
125. Thomas P, Zamcheck N. Role of the liver in clearance and excretion of circulating CEA. *Dig Dis Sci* 1983; 28: 216-224.
126. Moore TL, Omar P, Zamcheck N, et al - CEA in liver disease: Clinical and morphological studies. *Gastroenterology* 1972; 63: 88-94.
127. Gold P, Freedman SO. Demonstration of tumor specific antigens in human colonic carcinomata by immunological tolerance and absorption techniques. *J Exp Med* 1965; 121: 439-462.
128. Merrill WW, Goodman M, Matthay RA, Naegel GP, et al. Quantitation of carcinoembryonic antigen in lung lining fluids of normal smokers and nonsmokers. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123: 29-31.
129. Khoo Sk, Warner NL, Lie JT, et al. Carcinoembryonic antigen activity of tissue extracts: a quantitative study of malignant and benign neoplasms, cirrhotic liver, normal adult and fetal organs. *Int J Cancer* 1973; 11: 681-687.
130. Khoo SK, MacKay IR. - Carcinoembryonic antigen in serum in diseases of the liver and pancreas. *J Clin Pathol* 1973; 26: 470-475.
131. Hansen HJ, Snyder LJ, Miller E, et al. Carcinoembryonic antigen (CEA) assay. A laboratory adjunct in the diagnosis and management of cancer. *J Hum Pathol* 1974; 5:139-147.

132. Stewart AM, Nixon D, Zamcheck N, et al. Carcinoembryonic antigen in breast Cancer patients: serum levels and disease progress. *Cancer* 1974; 33: 1246-1254.
133. Seppala M, Pihko H, Ruoslahti E. Carcinoembryonic antigen and alpha-fetoprotein in malignant tumors of the female genital tract *Cancer* 1975; 35: 1377-1381.
134. Otjasaeter H, Fossa SD, Schjolseth SA, et al. Carcinoembryonic antigen (CEA) in plasma of patients with carcinoma of the bladder/urethra. *Cancer* 1978; 42: 287-295.
135. Rimsten A, Adami HO, Wahren B. Carcinoembryonic antigen in serum of unselected breast Cancer patients and of non-hospitalized controls. *Br J Cancer* 1979; 3: 109-115.
136. Moore TH, Kupchik HZ, Marcon N. et al - Carcinoembryonic antigen in carcinoma of the colon and pancreas and other digestive tract disorders. *Am J Dig Dis* 1971; 16: 1-7.
137. Vincent RG, Chu TM, Fargen TB, Ostrander M. Carcinoembryonic antigen in 228 patients with carcinoma of the lung. *Cancer* 1975; 36: 2069-2076.
138. Buccheri GF, Violante B, Sartoris AM, Fenigno D, et al. Clinical value of a multiple biomarker assay in patients with bronchogenic carcinoma. *Cancer* 1986; 57: 2389-2396.
139. Muller T, Marshall RJ, Cooper EH, et al. The role of serum tumor markers to aid the selection of lung cancer patients for surgery and the assessment of prognosis. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1985; 12: 1461-1466.
140. N.H.I. Carcinoembryonic antigen: its role as a marker in the management of cancer. *Br Med J* 1981; 282: 373-375.
141. Bjorklund B, Bjorklund V. Antigenicity of pooled human malignant and normal tissue by cyto-immunological technique: presence of an insoluble heat-labile tumor antigen *Int Arch Allergy* 1957; 10:153-183.
142. Lundstrom R, Bjorklund B, Eklund G. A tissue derived-polypeptide antigen: its relation to cancer and its temporary occurrence in certain infectious diseases. In: Bjorklund Beds. *Immunological techniques for Detection of Cancer*. Stockholm, Bonniers. 1973; p. 243.
143. Sylvan S. TPA in acute hepatitis. In: Hautkamp H, Hogman A. eds. *Laboratory Testing in Cancer*. Stockholm. Folksarm. 1979; p. 35.
144. Oehr P, Bellmann O, Hamann D. Measurement of tennessee antigen, Carcinoembryonic antigen, tissue polypeptide antigen and alpha-protein in body fluids associated with pregnancy. *Clin Biochem* 1982; 15(1): 13.

145. Ruibal A, Clotet B, Pigrau C, et al. Tissue Polypeptide antigen in autoimmune diseases. *Tumor Drag Therapie* 1982; 1:40.
146. Menendez-Botet CJ, Oettgen HF, Pinsky CM, Schwartz MK. A preliminary evaluation of tissue polypeptide antigen in serum or urine (or both) of patients with cancer or benign neoplasm. *Clin Chem* 1978; 24:868-872.
147. Mizushima Y, Hirata H, Izumi S, et al. Clinical significance of the number of positive tumor markers in assisting the diagnosis of lung cancer with multiple tumor marker assay. *Oncology* 1990; 47:43-48.
148. Buccheri GF, Ferigno D, Sartoris AM, et al. Tumor markers in bronchogenic carcinoma. Superiority of tissue polypeptide antigen to carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigenic determinant 19-9. *Cancer* 1987; 60:42-50.
149. Buccheri GF, Ferigno D. Usefulness of tissue polypeptide antigen in staging, monitoring and prognosis of lung cancer. *Chest* 1988; 93:565-570.
150. Pau P, De Angelis G, Antilli A, et al. Valore prognostico dell'antigene carcinoembrionario (CEA) e del antigene polipeptidico tissutale (TPA) nel cancro Polmonare primitivo "non small cell". *Min Pneumol* 1985; 24:27-29.
151. Volpino P, Cangemi V, Caputo V, et al. - Clinical usefulness of serum TPA (tissue polypeptide antigen) in postsurgical diagnosis, prognosis and follow-up of lung cancer *J Nucl Med Allied Sci* 1985; 29: 241-244.
152. Gronowitz JS, Bergstrom R, Nou E, Pahalmam S et al. Clinical and serological markers of stage and prognosis in small cell lung cancer. A multivariate analysis. *Cancer* 1990; 66:722-732.
153. Buccheri GF, Ferigno D. Prognostic value of the tissue polypeptide antigen (TPA) in lung cancer. *Chest* 1992; 5:1287-1292.
154. Kato H, Tamai K, Morioka H, et al. – Tumor antigen TA-4 in the detection of recurrence in cervical squamous cell carcinoma. *Cancer* 1984; 54: 1544-1546.
155. Senekjian EK, Young JM, Weiser PA, et al. An evaluation of squamous cell carcinoma antigen in patients with cervical squamous cell carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 433-439.
156. Crombach G, Wurz H, Kreienberg R, et al. Evaluation of SCC antigen as a tumor marker for cervical Cancer: a cooperative study of the GTMG. *J Tumor Marker Oncol* 1988; 3: 59-63.
157. Kato H, Miyauchi M, MOOoka M, et al. Tumor antigen of human cervical squamous carcinoma. Correlation of circulating levels with disease progress. *Cancer* 1979; 43:585-590.

158. Mino M, Ho A, Hamamoto K. Availability of Tumor antigen 4 as a marker of squamous cell carcinoma of the lung and other organs 1988; 62:730-734.
159. Body JJ, Sculier JP et al. Evaluation of squamous cell carcinoma antigen as a new marker for lung cancer. *Cancer* 1990; 65: 1552-1556
160. Jacobs A, Slater A, et al. Serum ferritin concentrations in untreated Hodgkin's disease. *Br J Cancer* 1976; 34:162-166.
161. Matzner Y, Konijn AM, Hershko C. Serum ferritin in hematologic malignancies. *Am J Hematol* 1980; 9: 13-22.
162. Parry DH, Worwood M, Jacobs A. Serum ferritin in acute leukemia at presentation and during remission. *Br Med Bull* 1975; 1:245-249.
163. Jacobs A, Jones B, Ricketts C, Bulbrook RD, Wang DY. Serum ferritin concentrations in early breast cancer. *Br J Cancer* 1976; 34: 286-289.
164. Wahren B, Alpert E, Esposti B. Multiple antigens as marker substances in germinal tumors of the testis. *JNCI* 1977; 58: 489-493.
165. White GP, Worwood M, Parry D. Ferritin synthesis in normal and leukemic leucocytes. *Nature* 1974; 250:584-586.
166. Groop C, Havemann K, Lehmann FG. Carcinoembryonic antigen and ferritin in patients with lung cancer before and during therapy. *Cancer* 1978; 42: 2802-2808.
167. Cox R, Gyde OH, Leyland MJ. Serum ferritin levels in small cell lung cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1986; 22:831-835
168. Ferigno D, Buccheri GF. Serum ferritin levels in lung cancer patients. *Eur J Cancer* 1992; 28:241
169. Ferigno D, Buccheri GF. Comprehensive evaluation of serum ferritin levels in lung cancer patients. *Lung cancer* 1992; 8:85-94.
170. Dinarello CA, Mier JW. Lymphokines. *N Engl J Med* 1987; 317:940-945.
171. Muller C, Knoflach P, Zielinski C. Soluble interleukin-2 in acute viral hepatitis and chronic liver disease. *Hepatology* 1989; 10:928-932.
172. Semenzato G, Cipriani A, Trentin L, et al. High serum levels of soluble interleukin-2 receptors in sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1987; 4:25-27.

173. Nakanishi K, Tanigushi Y. Increased levels of soluble interleukin-2 receptors in Grave's disease. Proceeding of the Eighth International Congress of Endocrinology, Kyoto, July 17-23 1988, p. 267.
174. Stole V, Krause JR. Interleukin-2 receptor levels are increased in blood of heart transplant patients during infections. *Diagn Clin Immunol* 1987; 43:273.
175. Wagner DK, Kiwanuka J, et al. Soluble interleukin-2 receptors in patients with undifferentiated and lymphoblastic lymphomas: correlation with survival. *J Clin Oncol* 1987; 5:1262-1274.
176. Lissoni B, Barni S, Rovelli F, et al. The biologic significance of soluble interleukin-2 receptors in solid tumors. *Eur J Cancer* 1990; 26:33-36.
177. Marino P, Cugno M, et al. Increased levels of soluble interleukin-2 receptors in serum of patients with lung cancer. *Br J Cancer* 1990; 61:434-5.
178. Buccheri GF, Marino P, Preatoni A, et al. Soluble interleukin-2 receptors in lung cancer: an indirect marker of tumor activity? *Chest* 1991; 99:1433-1437.
179. Ginns LC, De Hoyos A, Brown, et al. Elevated concentration of soluble interleukin-2 receptors in serum of smokers and patients with lung cancer. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:398-402.
180. Nakajama T, Shimosato Y, Morinaga S, et al. Immunohistochemical study of small cell carcinoma, with special reference to neuroendocrine markers aromatic L-amino acid decarboxylase and gastrin-releasing peptide. *Jpn J Clin Oncol* 1986; 16:223.
181. O'Connor OT, Deftos LJ. Secretion of chromogranin A by peptide producing endocrine neoplasm. *N Engl J Med* 1986; 31:1145.
182. Said JW, Vimadala S, Nash G. Immunoreactive neuron-specific enolase, bombesin and chromogranin as marker for neuroendocrine lung tumors. *Hum Pathol* 1985; 16:236.
183. Sobol RE, O'Connor DT, Addison J, et al. Elevated serum chromogranin A concentration in small-cell lung carcinoma. *Ann Intern Med* 1986; 31:1145.
184. Rider CC, Taylor CB. Evidence for a new form of enolase in rat brain. *Biochim Biophys Res Commun* 1975; 66:814-820.
185. Schmechel D, Marangos PJ, Brightman M. Neuron-specific enolase is a molecular marker for peripheral and central neuroendocrine cells. *Nature* 1978; 276:834-836.

186. Carney DN, Ihde DC, Cohen MH, et al. Serum neuron-specific enolase: a marker for disease extent and response to therapy of small cell lung cancer. *Lancet* 1982; 1:583-85.
187. Cooper EH, Splinter TAW, Broun DA, et al. Evaluation of a radioimmunoassay for neuron-specific enolase in small cell lung cancer. *Br J Cancer* 1985; 52:333-338.
188. Esscher T, Steinholtz L, Bergh Nou E, Nilsson K, Pahlman S. Neuron-specific enolase: a useful diagnostic serum marker for small cell carcinoma of the lung. *Thorax* 1985; 40:85-90.
189. Akoun GH, Scarna HM, Milleron BJ, et al. Serum neuron specific-enolase. A marker for disease extent and response to therapy for small cell lung cancer. *Chest* 1985; 37:39-43.
190. Jorgensen LG, Hirsh FR, Osterlind K, et al. Occurrence of neuron specific-enolase in tumor tissue and serum in small cell lung cancer. *Br J Cancer* 1991; 63:151-153.
191. Harding M, McAllister J, Hulks G, et al. Neuron specific enolase (NSE) in small cell lung cancer: a tumor marker of prognostic significance? *Br J Cancer* 1990; 61:605-7.
192. Viallard JL, Caillaud D, Kantelip B, et al. Enzymatic determination of serum neuron specific-enolase in small cell lung cancers. Utility of the serum neuron-specific enolase serum/ non-neuronal enolase ratio. *Chest* 1988; 93:1225-1233.
193. Gazdar AF, Zweig MH, Carney DN, et al. Levels of creatinine kinase and its BB isoenzyme in lung cancer specimens and cultures. *Cancer Res* 1981; 41:2773-2777.
194. Weynants P, Humblet Y, Canon JL, Symann M. Biology of small cell lung cancer: an overview. *Eur Respir J* 1990; 3:699-714.
195. Carney DN, Zweig MH, Ihde DC, et al. Elevated serum creatine Kinase BB levels in patients with small cell lung cancer. *Cancer Res* 1984; 44:5399-5403.
196. Bork E, Hansen M, Urdal P et al. Early detection of response in small cell bronchogenic carcinoma by changes in serum concentrations of creatine kinase, neuron-specific enolase, calcitonin, ACTH, serotonin and gastrin-releasing peptide. *Eur J cancer Clin Oncol* 1988; 24:1033-38.
197. Spiro RG. Glycoproteins. *Ann Rev Biochem* 1970; 39:5499-638.
198. Davery RA, Milliken ST, Harvie RM, et al. Serum galactosyltransferase as a prognostic marker in patients with solid tumors. *Cancer Res* 1986; 46:5973-75.

199. Asao T, Yazawa S, Nagamachi Y, Abbas SA, Matta KL. Serum a (1-3)-L-fucosyl-transferase, carcinoembryonic antigen and sialyl Lewis x-i antigen levels in lung cancer. *Cancer* 1989; 64:2541-2545.
200. Brown PD, Giavazzi R. Matrix metalloproteinases inhibition: A review of anti-tumor activity. *Ann Oncol* 1995; 6: 967-974.
201. Chambers AF, Matrisian LM. Changing views of the role of matrix metalloproteinases in metastasis. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1260-70.
202. Ghatei MA, Sheppard MN, Henzen-Logman S, et al. Bombesin and vasoactive intestinal polypeptide in the developing lung: marked changes in acute respiratory distress syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57:1226-1232.
203. Wharton J, Polak JM, Bloom SR, et al. Bombesin like immunoreactivity in the lung. *Nature* 1978; 273:769-770.
204. Moody TW, Berthness V, Carney DN. Bombesin like peptides and receptors in human tumor cell lines. *Peptides* 1983; 4:683-686.
205. Pedersen AG, Becher KL, Bach F, et al. Cerebrospinal fluid bombesin and calcitonin in patients with central nervous system metastases from small cell lung cancer *J Clin Oncol* 1986; 4:1620-1627.
206. Brown WH. A case of pluriglandular syndrome: "Diabetes of bearded women". *Lancet* 1928; 215: 1022-1023.
207. Blackman MR, Rosen SW, Weintraub BD. Ectopic hormones. *Adv Intern Med* 1978; 23: 85-113.
208. Hansen M, Hansen HH, Hirsch PR, et al. Hormonal polypeptides and amine metabolites in small cell carcinoma of the lung with special reference to stage and subtypes. *Cancer* 1980; 45: 1432-1437.
209. Lokich JJ. The frequency and clinical biology of the ectopic hormone syndromes of small cell carcinoma. *Cancer* 1982; 50: 2111-2114.
210. Rassam JW, Anderson C. Incidence of para-malignant disorders in bronchogenic carcinoma. *Thorax* 1975; 30: 86-90.
211. Hansen M, Hammer M, Hummer L. Diagnostic and therapeutic implications of ectopic hormone production in small cell carcinoma of the lung. *Thorax* 1980; 35: 101-106.
212. Chan JSD, Seidah NG, Chretien M. Human NH2 terminal of pro-opiomelanocortin as a potential marker for pulmonary carcinoma. *Cancer Res* 1983; 43: 3066-3069.
213. Ewing HP, Newsom BD, Hardy JD. Tumor markers. *Curr Probl* 1982; 19:56-94.

214. North WG, Maurer H, Valtin H, O'Donnell JF. Human neurophysins as potential tumor markers for small cell carcinoma of the lung: application of specific radioimmunoassays. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 51: 892-897.
215. Hainsworth JD, Workmann R, Greco FA. Management of the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion in small cell lung cancer. *Cancer* 1983; 51: 161-165.
216. Hansen M, Hammer M, Hummer L. ACTH, ADH, and calcitonin concentrations as markers of response and relapse in small cell lung carcinoma of the lung. *Cancer* 1980; 46:2062-67.
217. Maurer LH, O'Donnell JF, Kennedy S, et al. Human neurophysins in carcinoma of the lung: relation to histology, disease state, response rate, survival, and syndrome of inappropriate anti-diuretic hormone secretion. *Cancer Treat Rep* 1983; 67:971-976.
218. Heynen G, Franchimont P. Human calcitonin radioimmunoassay in normal and pathological conditions. *Eur J Clin Invest* 1974;4:213-222.
219. Coombes RC, Greenberg PB, Hillyard C, et al. Plasma immunoreactive calcitonin in patients with non-thyroid tumors. *Lancet* 1974; 1:1080-1081.
220. Wallach SR, Royston I, Taetle R, et al. Plasma calcitonin as a marker of disease activity in patients with small cell carcinoma of the lung. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 53: 602-606.
221. Luster W, Gropp C, Sostmann H, et al. Demonstration of immunoreactive calcitonin in sera and tissues of lung cancer patients. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1982; 18: 1275-1283.
222. Roos BA, Lindall AW, Baylin SB, et al. Plasma immunoreactive calcitonin in lung cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 50: 659-666.
223. Macaulay VM, Teale JD, Everard MJ, Joshi GP, Millar JL. Somatomedin-C/insulin-like growth factor-I is a mitogen for human small cell lung cancer. *Br J Cancer* 1988;57:91-93.
224. Macaulay VM, Teale JD, Everard MJ, Joshi GP, Millar JL, Smith IE. Serum insulin-like growth factor-I levels in patients with small cell lung cancer. *J Cancer Clin Oncol* 1988; 24:1241-42.
225. Reeve JG, Payne JA, Bleeheh NM. Production of immunoreactive insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF-I binding proteins by human lung tumors. *Br J Cancer* 1990; 61: 727-731.
226. Bast RC, Feeney M, Zazarus H et al. Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma *J Clin Invest* 1981; 68:1331-1337.

227. Onetto M, Bruzzone M, Conte PF, Ruvolo M, Conio A, Chiara S, Falcone A, Bentivoglio G, Serra GE, Paganuzzi M. Evaluation of the ovarian cancer antigen, Ca-125, as a tumor marker. *Oncology* 1989; 46:117-122.
228. Bast RC Jr, Klug TL, St John E, Jenison E, Niloff JM, Lazarus H, Berkowitz RS, Leavitt T, Griffiths CT, Parker L, Zurawski VR Jr, Knapp RC. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 1983; 309:883-887.
229. Quentmeier A, Schlag P, Geisen HP, Schmidt-Gayk H. Evaluation of Ca 12-5 as a tumor marker for gastric and colo-rectal cancer in comparison to CEA and Ca 19-9. *Eur J Surg Oncol* 1987; 13:197-201.
230. *Cancer Detect Prev* 1984; 7:494-499
231. Marechal F, Deltour G, Incatasciato C, Carpentier Y, Cattan A. Comparative analysis of serum levels of CA-50, CA-125, CA-19.9, enolase and CEA in bronchopulmonary cancer. *Rev Pneumonol Clin* 1987; 43:224-228.
232. Diez M, Cerdan FJ, Ortega MD, Torres A, Picardo A, Balibrea JL. Evaluation of serum CA 125 as a tumor marker in non-small cell lung cancer. *Cancer* 1991; 67; 150-154.
233. Picardo AL, Diez M, Torres A, Maestro M, Ortega D, Hernando F, Gomez A, Garcia-Asenjo J, Balibrea JL. Analysis of the prognostic significance of cytosolic determination of CA 125 tumor-associated antigen, carcino-embryonic antigen and squamous cell carcinoma antigen in patients with nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer* 1996; 77:1066-72.
234. Koprowski H, Steplewski Z, Mitchell K, Herlyn M, Herlyn D, Fuhrer P Colorectal carcinoma antigens detected by hybridoma antibodies. *Somatic Cell genet* 1979; 5:957-71.
235. Koprowski H, Herlyn M, Steplewski Z, Sears HF. Specific antigen in serum of patients with colon carcinoma. *Science* 1981; 212; 53-55.
236. Gupta MK, Arciaga R, Bocci L, Tubbs R, Bukowski R, Deodhar SD Measurement of a monoclonal-antibody-defined antigen (CA19-9) in the sera of patients with malignant and nonmalignant diseases. Comparison with carcinoembryonic antigen. *Cancer* 1985; 56:277-283.
237. Ritts RE Jr, Del Villano BC, Go VL, Herberman RB, Klug TL, Zurawski VR Jr Initial clinical evaluation of an immunoradiometric assay for CA 19-9 using the NCI serum bank. *Int J Cancer* 1984; 33:339-345.
238. Letanche G, Ogier I, Weynants P, Hartmann DJ, Ville G, Cordier JF, Brune J. Diagnostic value of the assay of carbohydrate antigen 19-9 in patients with primary bronchial cancer. *Rev pneumonol Clin* 1985;41:314-316

239. Cancer 1994; 80A: 601-5.
240. Pujol JL, Grenier J, Daures JP, Daver A, Pujol H, Michel FB Serum fragment of cytokeratin subunit 19 measured by CYFRA 21-1 immuno-radiometric assay as a marker of lung cancer. *Cancer Res* 1993; 53:61-6.
241. Nilklinski J, Furman M, Chyczewska E, Chyczewski L, Rogowski F, Laudanski J Diagnostic and prognostic value of the new tumour marker CYFRA 21-1 in patients with squamous cell lung cancer. *Eur Respir J* 1995; 8:291-294
242. Nilklinski J, Burzykowski T, Niklinska W, Laudanski J, Chyczewski L, Rapellino M, Furman M. Preoperative CYFRA 21-1 level as a prognostic indicator in resected nonsmall cell lung cancer. *Eur Respir J* 1998; 12(6): 1424-8.
243. Ylisirnio S, Hoyhtya M, Turpeenniemi-Hujanen T. Serum matrix metalloproteinases -2,-9 and tissue inhibitors as metalloproteinases -1,-2 in lung cancer—TIMP-1 as a prognostic marker. *Anticancer Res* 2000; 20:1311-6.
244. Hrabec E, Strek M, Nowak D, Hrabec Z. Elevated level of circulating matrix metalloproteinase-9 in patients with lung cancer. *Respir Med* 2001 Jan; 95(1):1-4.
245. Farias E, Ranuncolo S, Cresta C, Specterman S, Armanasco E, Varela M, Lastiri J, Pallotta MG, Bal de Kier Joffe E, Puricelli L. Plasma metalloproteinase activity is enhanced in the euglobulin fraction of breast and lung cancer patients. *Int J Cancer* 2000 Jul 20; 89(4):389-94.
246. Garbisa S, Scagliotti G, Masiero L, Di Francesco C, Caenazzo C, Onisto M, Micela M, Stetler-Stevenson WG, Liotta LA. Correlation of serum metalloproteinase levels with lung cancer metastasis and response to therapy. *Cancer Res* 1992 Aug 15; 52(16): 4548-9.
247. Ylisirnio S, Hoyhtya M, Makitaro R, Paakko P, Risteli J, Kinnula V, Turpeenniemi-Hujanen T, Jukkola A. Elevated serum levels of type I collagen degradation marker ICTP and tissue Inhibitor of metalloproteinases (TIMP) 1 are associated with poor prognosis in lung cancer. *Clin Cancer Res* 2001; 7:1633-37.
248. Soloway PD, Alexander CM, Werb Z, Jaenisch R. Targeted mutagenesis of TIMP-1 reveals that lung tumor invasion is influenced by TIMP-1 genotype of the tumour but not by that of the host. *Oncogene* 1996; 13:2307-14.
249. Ray J.M. and Stetler-Stevenson W.G. The role of matrix metalloproteinases and their inhibitors in tumour invasion, metastasis and angiogenesis. *Eur Respir. J.* 1994; 7:2062-2072.
250. Mac Dougall JR, Matrisian LM. Contributions of tumour and stromal matrix metalloproteinases to tumor progression, invasion and metastasis. *Cancer Metastasis Rev* 1995; 14:351-62.

251. Chambers AF, Matrisan LM. Changing views of the role of matrix metalloproteinases in metastasis. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89:1260-70.
252. Grignon DJ, Sakr W, Toth M, Ravery V, Angulo J, Shamsa F, Pontes JE, Crissman JC, Fridman R. High levels of tissue inhibitor of metalloproteinases-2 (TIMP-2) expression are associated with poor outcome in invasive bladder cancer. *Cancer Res* 1996; 56:1654-9.
253. Lim S, Roche N, Oliver BG, Mattos W, Barnes PJ, Fan Chung K. Balance of matrix metalloproteinase-1 from alveolar macrophages in cigarette smokers. Regulation by interleucin-10. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:1355-60.
254. Talvensaaari-Mattila A, Paakko P, Turpeenniemi-Hujanen T. MMP-2 positivity and age less than 40 years increases the risk of recurrence in premenopausal patients with node-positive breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat* 1999; 58:287-93.
255. Pujol JL, Grenier J, Daures JP, Daver A, Pujol H, Michel FB: Serum fragment of cytokeratin subunit 19 measured by CYFRA 21-1 immunoradiometric assay as a marker of lung cancer. *Cancer Res* 1993; 53: 61-66.
256. Foa P, Fornier M, Miceli R, Seregni E, Santambrogio L, Nosotti M, Cataldo I, Sala M, Caldera S, Bombardieri E: Tumour markers CEA, NSE, SCC, TPA and CYFRA 21-1 in resectable non-small cell lung cancer. *Anticancer Res* 1999; 19: 3613-3618.
257. Niklinski J, Furman M, Burzykowski T, Chyczewski L, Laudanski J, Chyczewska E, Rapellino M: Preoperative CYFRA 21-1 level as a prognostic indicator in resected primary squamous cell lung cancer. *Br J Cancer* 1996; 74: 956-960.
258. Giovanella L, Piantanida R, Ceriani L, Bandera M, Novario R, Bianchi L, Roncari G: Immunoassay of neuron-specific enolase (NSE) and serum fragments of cytokeratin 19 (CYFRA 21.2) as tumor markers in small cell lung cancer: clinical evaluation and biological hypothesis. *Int J Biol Markers* 1997; 12: 22-26.
259. Jorgensen LGM, Osterlind K, Hansen HH, Cooper EH: The prognostic influence of serum neuron specific enolase in small cell lung cancer. *Br J cancer* 1988; 58: 805-807.
260. Diez M, Torres A, Ortega L, Maestro M, Hernando F, Gomez A, Picardo A, Granell J, Balibrea JL: Value of serum neuron-specific enolase in nonsmall cell lung cancer. *Oncology* 1993; 50: 127-131.

261. Vinolas N, Molina R, Galan MC, Casas F, Callejas MA, Filella X, Grau JJ, Balesta AM, Estape J: Tumors markers in response monitoring and prognosis of non-small cell lung cancer: preliminary report. *Anticancer Res* 1998; 18:631-634.
262. Margolese RG, Kreisman H, Wolkove N, Cohen C, Frank H: Recent advances in management of lung cancer. *Adv Surg* 1981; 15:189-224.
263. Buccheri G, Ferrigno D, Vola F: Carcinoembryonic antigen (CEA), tissue polypeptide antigen (TPA) and other prognostic indicators in squamous cell lung cancer. *Lung Cancer* 1993; 10:21-33.
264. Diez M, Cerdan FJ, Ortega D, Torres A, Gomez A, Picardo A, Balibrea JL: Evaluation of serum CA125 as a tumor marker in non-small-cell lung cancer. *Cancer* 1991; 67:150-154.
265. Diez M, Torres A, Pollan M, Gomez A, Ortega D, Maestro ML, Granell J, Balibrea JL: Prognostic significance of serum CA125 antigen assay in patients with non-small cell lung cancer. *Cancer* 1994; 73:1368-1376.
266. Kimura Y, Fujii T, Hamamoto K, Miyagawa N, Kataoka M, Iio A: Serum CA125 level is a good prognostic indicator in lung cancer. *J Cancer* 1990; 62: 676-678.
267. Cheah PL, Liam CK, Yap SF, Looi LM: Squamous cell carcinoma antigen as an adjunct tumour marker in primary carcinoma of the lung. *J Clin Pathol* 1994; 47: 535-7.
268. Sanchez De Cos J, Masa F, de la Cruz JL, Disdier C, Vergara C: Squamous cell carcinoma antigen (SCC Ag) in the diagnosis and prognosis of lung cancer. *Chest* 1994; 105: 773-6.
269. Zochbauer-Muller S, Minna JD: The biology of lung cancer including potential clinical applications. *Chest Surg Clin N Am* 2000; 10: 691-708.
270. Wright GS, Gruidl ME: Early detection and prevention of lung cancer. *Curr Opin Oncol* 2000; 12: 143-148.
271. Gruidl ME, Shaw Wright GL: Potential biomarkers for the early detection of lung cancer. *J Thorac Imaging* 2000; 15: 13-20.
272. Pina TC, Zapata IT, Lopez JB, Perez JL, Paricio PP, Hernandez PM: Tumor markers in lung cancer: does the method of obtaining the cut-off point and reference population influence diagnostic yield? *Clin Biochem* 1999; 32: 467-472.
- 273.** Watine J: Laboratory variables as additional staging parameters in patients with small-cell lung carcinoma. A systematic review. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37: 931-938.