

# ΚΑΡΚΙΝΙΚΟ ΚΥΤΤΑΡΟ

## – ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗ

## – ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΙΣ

### 1 Βασικές έννοιες βιολογίας του καρκινικού κυττάρου

Εισαγωγή

Κυτταρικός κύκλος

Κυτταρική κινητική

Κυτταρική κινητική και ανάπτυξη χημειοθεραπευτικών φαρμάκων

### 2 Καρκινογένεση και ιστολογικοί παράμετροι ενδοεπιθηλιακών (in Situ) – μη διηθητικών όγκων

Απόπτωση και νεοπλασματική εξαήλαση

Δείκτες πρόγνωσης

Μέθοδοι προσδιορισμού των προγνωστικών δεικτών

Ιστολογικός βαθμός κακοήθειας (Grade)

Μη διηθητικές (in situ) κακοήθειες

### 3 Διασπορά του καρκίνου (Μεταστάσεις)

# 1 ΒΑΣΙΚΕΣ ΕΝΝΟΙΕΣ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΙΚΟΥ ΚΥΤΤΑΡΟΥ

## Εισαγωγή

Τα βασικά χαρακτηριστικά του κάθε κυττάρου είναι ο πολλαπλασιασμός και η ικανότητα για σύνθεση πρωτεϊνών. Το πρώτο επιτυγχάνεται με την κυτταρική διαίρεση και το δεύτερο με εντολές του πυρηνικού DNA μέσω του RNA για πρωτεϊνοσύνθεση στα ριβοσώματα.

Στους μονοκύτταρους οργανισμούς, με την κυτταρική διαίρεση επιτυγχάνεται πολλαπλασιασμός μέσω αύξησης του αριθμού των κυττάρων. Στους πολυκύτταρους οργανισμούς, με την κυτταρική διαίρεση αυξάνεται ο αριθμός των κυττάρων του οργανισμού και αντικαθίστανται τα κύτταρα που καταστρέφονται.

Ενώ τα φυσιολογικά κύτταρα πολλαπλασιάζονται, υπακούοντας στον έλεγχο διαφόρων παραγόντων του οργανισμού, τα κακοήθη κύτταρα εμφανίζουν ανώμαλο και ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό, ενώ παράλληλα διηθούν και τους γύρω ιστούς (τοπικο-περιοχική επέκταση) και δίνουν απομακρυσμένες μεταστάσεις. Δεν πρέπει, επίσης, να διαφεύγει της προσοχής ότι ενώ τα φυσιολογικά κύτταρα επιτελούν ένα ορισμένο αριθμό κυτταρικών διαιρέσεων και ύστερα αποπίπτουν, τα καρκινικά κύτταρα, εφόσον τους εξασφαλιστούν κατάλληλες συνθήκες, είναι αθάνατα, δηλαδή μπορούν να πολλαπλασιάζονται συνεχώς.

Βασική προϋπόθεση για την ανάπτυξη ενός νεοπλασματος είναι η διαταραχή της ισορροπίας ανάμεσα στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και την κυτταρική καταστροφή. Η κυτταρική κινητική βρίσκεται στο επίκεντρο της ιατρικής έρευνας για πολλούς λόγους:

1. Έχει παρατηρηθεί διαφορά στην ευαισθησία του κυττάρου, τόσο στην ακτινοβολία όσο και στη χημειοθεραπεία ανάλογα με τη φάση του κυτταρικού κύκλου, στην οποία βρίσκεται.
2. Ο ρυθμός ανάπτυξης του όγκου (η ταχύτητα πολλαπλασιασμού του καρκινικού κυττάρου) παρουσιάζει σημαντική συσχέτιση με τη βιολογική επιθετικότητα και το μεταστατικό δυναμικό του όγκου.
3. Η κινητική των νεοπλασματικών κυττάρων έχει σχέση με τη φυσική πορεία του όγκου.
4. Έχει παρατηρηθεί ότι στην καρκινογένεση παίζει ρόλο η διαταραχή ρυθμιστικών μηχανισμών, όπως η μεγάλη παραγωγή αυξητικών παραγόντων και η έλλειψη κατασταλτικών παραγόντων. Η μελέτη σε μοριακό επίπεδο των παραπάνω μηχανισμών θεωρείται ότι θα οδηγήσει σε νέες ανακαλύψεις στη θεραπευτική του καρκίνου.

Η γνώση της κυτταρικής κινητικής τού όγκου είναι προϋπόθεση για την κατανόηση της δράσης της χημειοθεραπείας.

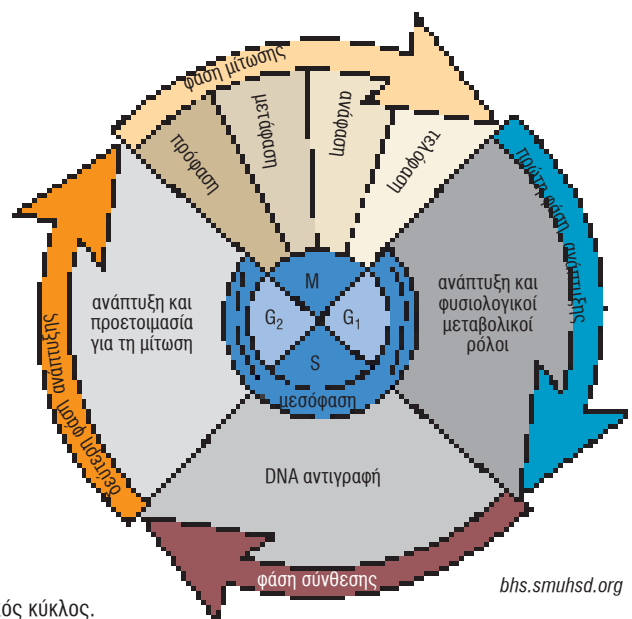
## Κυτταρικός κύκλος

Η χρονική περίοδος που διαρκεί από το τέλος μιας κυτταρικής διαίρεσης μέχρι το τέλος της επόμενης ονομάζεται κυτταρικός κύκλος. Ο κυτταρικός κύκλος περιλαμβάνει τη μεσόφαση και τη μίτωση.

Η μεσόφαση περιλαμβάνει τη φάση G<sub>1</sub>, που προηγείται της συνθέσεως του DNA, την S φάση, κατά την οποία συντίθεται DNA, και την G<sub>2</sub> φάση που αρχίζει με το τέλος της S φάσης και διαρκεί μέχρι να αρχίσει η κυτταρική διαίρεση. Η διάρκεια των φάσεων S και G<sub>2</sub> στα θηλαστικά κυμαίνεται περίπου σε σταθερά όρια μεταξύ 6 – 10 και 2 – 5 ωρών, αντίστοιχα. Η μίτωση διαρκεί περίπου 1 ώρα. Αντίθετα, η G<sub>1</sub> επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες και κυμαίνεται από ώρες έως ημέρες, μήνες ή και χρόνια. Αν το κύτταρο μετά τη μίτωση δεν οδηγηθεί στη σύνθεση DNA, αλλά στην ηρεμία, τότε λέγεται ότι βρίσκεται στη φάση G<sub>0</sub>. Τα κύτταρα έχουν τη δυνατότητα να μεταπέσουν από τη φάση G<sub>0</sub> στην G<sub>1</sub> οποιαδήποτε χρονική στιγμή, αν δεχθούν τα κατάλληλα ερεθίσματα, (Εικόνα 1-1).

Μελέτες έχουν καταδείξει διάφορους παράγοντες ελέγχου της κυτταρικής διαίρεσης.

**Διαταραχή σε οποιοδήποτε επίπεδο ελέγχου της κυτταρικής διαίρεσης μπορεί να οδηγήσει στην καρκινογένεση.**



Εικόνα 1-1. Ο κυτταρικός κύκλος.

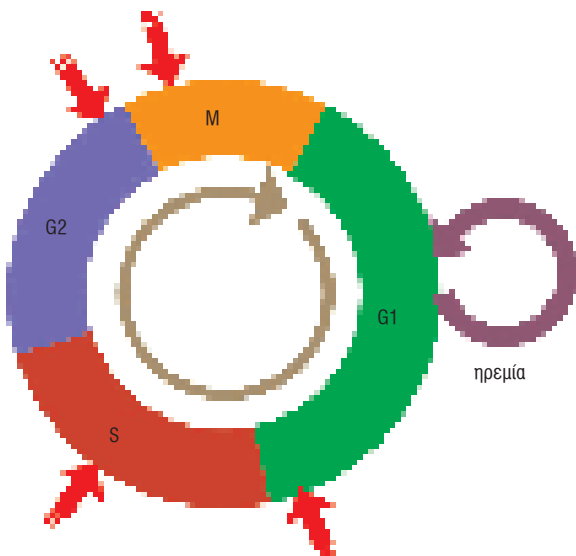
Οι ακόλουθοι παράγοντες ελέγχου του κύκλου έχουν διαπιστωθεί ως σήμερα:

1. Εξωγενείς αυξητικοί (G-CSF, GM-CSF).
2. Εξωγενείς ανασταλτικοί.
3. Υποδοχείς αυξητικών παραγόντων.
4. Κινάσες,
5. Κυκλίνες.
6. Ογκοκατασταλτικά γονίδια.

Τα σημεία, στα οποία λαμβάνει χώρα ο έλεγχος της κυτταρικής διαίρεσης, παρουσιάζουν ποικιλομορφία, αφού εντοπίζονται σε κάθε θέση του κυτταρικού κύκλου (Εικόνα 1-2).

- Η μετάβαση από τη φάση G1 στην S μπορεί να διακοπεί από μεταλλάξεις ογκογονιδίων, όπως είναι το p53. Το ίδιο γονίδιο μπορεί να οδηγήσει το κύτταρο σε προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο ή απόπτωση.
- Η αναστολή της φάσης S έχει επίσης μελετηθεί, αλλά δεν έχει κατανοηθεί επαρκώς. Το γονίδιο ATM είναι ένα από αυτά που φαίνεται να συμμετέχουν στη ρύθμιση αυτή.
- Η αναστολή του κυτταρικού κύκλου στη φάση G2 έχει μελετηθεί και η φωσφατάση cdc25 είναι το κεντρικό μόριο στη διαδικασία αυτή. Ωστόσο, τα γονίδια που συμμετέχουν στη ρύθμιση αυτή δεν έχουν διευκρινιστεί.
- Τέλος, διάφορα γονίδια έχουν βρεθεί να αναστέλλουν τη φάση της μίτωσης, εφόσον ο μηχανισμός της ευθυγράμμισης των χρωματίδων ή των μικροσωληνάρων έχει υποστεί βλάβη.

Το ποσοστό ραδιοσημασμένων μιτώσεων και η κυτταρομετρία ροής είναι μέθοδοι που έχουν χρησιμοποιηθεί με επιτυχία στη μελέτη της κυτταρικής κινητικής κατά την φάση S (διπλασιασμός του DNA).



Εικόνα 1-2. Σημεία ελέγχου του κυτταρικού κύκλου.

## Κυτταρική κινητική

Η κινητική του όγκου μελετάται ερευνητικά με διάφορα μαθηματικά μοντέλα και μεθόδους. Μία από τις πιο χρήσιμες μεθόδους είναι ο υπολογισμός του **κλάσματος ανάπτυξης** (Growth Fraction - GF). Με τη μέθοδο αυτή μπορεί να υπολογιστεί το κλάσμα των κυττάρων ενός πληθυσμού που βρίσκεται σε φάση πολλαπλασιασμού. Ο υπολογισμός γίνεται με τη μέθοδο της αυτοραδιογραφίας με  $^3\text{H-Th}$ .

Αρχικά, υπολογίζεται ο δείκτης TLI (δείκτης σήμανσης με θυμιδίνη), ο οποίος εκφράζει τον λόγο των σημασμένων κυττάρων προς τον συνολικό αριθμό κυττάρων. Το κλάσμα ανάπτυξης χρησιμοποιεί τον TLI για να υπολογίσει το συνολικό ποσοστό κυττάρων που βρίσκονται σε φάση πολλαπλασιασμού με τον τύπο:

$$GF = TLI \times T_c / T_s \times \lambda$$

Στον τύπο αυτό, οι δείκτες  $T_c$  και  $T_s$  αντιπροσωπεύουν τη **διάρκεια του συνολικού κυτταρικού κύκλου** και της φάσης S, αντίστοιχα, και υπολογίζονται με συγκεκριμένη μέθοδο, ενώ ο δείκτης  $\lambda$  είναι η σταθερά της εξίσωσης ( $=/-1$ ).

Εκτός από το κλάσμα ανάπτυξης και τη διάρκεια του κυτταρικού κύκλου, ο τρίτος παράγοντας που καθορίζει το ρυθμό ανάπτυξης ενός όγκου είναι η **κυτταρική απώλεια**. Η κυτταρική απώλεια συμβαίνει τόσο σε φυσιολογικά όσο και σε καρκινικά κύτταρα και καθορίζεται από το ρυθμό θανάτου ή καταστροφής-απόπτωσης των κυττάρων.

Η ανάπτυξη του όγκου φαίνεται να ακολουθεί την καμπύλη ανάπτυξης κατά Gompertz. Σύμφωνα με αυτήν, η αύξηση του πληθυσμού των καρκινικών κυττάρων ακολουθεί, αρχικά, λογαριθμική αύξηση, η οποία, στη συνέχεια, μεταβαίνει σε σταθεροποίηση του αριθμού των κυττάρων σε plateau. Οι μηχανισμοί που διαμορφώνουν τη μορφολογία της καμπύλης είναι οι ακόλουθοι:

- α. Υποξία,
- β. μειωμένη θρέψη των καρκινικών κυττάρων,
- γ. συσσώρευση τοξικών μεταβολιτών, και
- δ. μεταλλάξεις που οδηγούν σε αυξημένη κυτταρική απόπτωση.

## Κυτταρική κινητική και ανάπτυξη χημειοθεραπευτικών φαρμάκων

Η γνώση της κυτταρικής κινητικής βρίσκει τη σημαντικότερη της εφαρμογή στη δράση της χημειοθεραπευτικής αγωγής επί των καρκινικών κυττάρων. Η βασική θεωρία δράσης των κυτταροτοξικών φαρμάκων είναι η **θεωρία του λογαριθμικού θανάτου**, σύμφωνα με την οποία: το

χημειοθεραπευτικό φάρμακο θανατώνει κάθε φορά το ίδιο ποσοστό κυττάρων του όγκου, ενώ τα κύτταρα που επιβιώνουν κάθε φορά είναι ίδια ποιοτικά με τα αρχικά.

Συνεπώς, με συγκεκριμένο αριθμό χημειοθεραπευτικών κύκλων, που εξαρτάται από τον αρχικό αριθμό των κυττάρων και την ευαισθησία τους στο φάρμακο, επέρχεται θεωρητικά η θανάτωση του συνόλου των καρκινικών κυττάρων. Στην πράξη, όμως, παρατηρείται απόκλιση από το θεωρητικό μοντέλο που προαναφέρθηκε, η οποία οφείλεται σε δύο κυρίως λόγους:

1. Το κλάσμα ανάπτυξης του όγκου ελαττώνεται με την πρόοδο της νόσου. Τα κύτταρα που πολλαπλασιάζονται βραδύτερα είναι λιγότερο ευαίσθητα στη χημειοθεραπεία.
2. Στα τελικά στάδια της νεοπλασίας παρουσιάζονται καρκινικά κύτταρα, γενετικά αλλοιωμένα (λόγω με-

ταλλάξεων), τα οποία έχουν την ικανότητα να προβάλλουν αντίσταση στα χημειοθεραπευτικά φάρμακα.

Τα παραπάνω θεωρητικά μοντέλα έχουν περιγραφεί εκτενώς στη σχετική βιβλιογραφία με πλήρη μαθηματική έκφραση, ωστόσο εξακολουθεί να μην υπάρχει μοντέλο, το οποίο να προβλέπει επακριβώς τη συμπεριφορά του όγκου.

Συμπερασματικά, η γνώση της κινητικής των καρκινικών κυττάρων και των μηχανισμών ελέγχου της κυτταρικής διαίρεσης αποτελεί τη βασική επιστημονική γνώση, πάνω στην οποία στηρίζεται η εξέλιξη των φαρμακευτικών θεραπειών για τις κακοήθεις νόσους. Ωστόσο, η έρευνα βρίσκεται σε πλήρη εξέλιξη για να αποκαλύψει άγνωστες ή λιγότερο κατανοητές ακόμα πτυχές της συμπεριφοράς των νοσημάτων αυτών, όπως μηχανισμούς αντοχής, μηχανισμούς αποφυγής της ανοσολογικής επίτηρησης και καταφυγής κυττάρων σε ιστούς, δυσπρόσιτους στα φάρμακα.

### Προτεινόμενη βιβλιογραφία και πηγές αναφορών

1. Alberts et al., Molecular Biology of the Cell, 4<sup>th</sup> edition, Garland Science, 2002.
2. De Vita Vincent et al., Cancer Principles and Practice of Oncology, 7<sup>th</sup> edition, Lippincott, Williams and Wilkins, 2004.
3. Φούντζηλας Γ., Μπαρμπουνής Β., Βασικές Αρχές Θεραπείας του Καρκίνου, 2<sup>η</sup> έκδοση, University Studio press, 2006.

## 2 ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗ ΚΑΙ ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΕΝΔΟΕΠΙΘΗΛΙΑΚΩΝ (IN SITU) – ΜΗ ΔΙΗΘΗΤΙΚΩΝ ΟΓΚΩΝ

### Απόπτωση και νεοπλασματική εξαλλαγή

Η διατήρηση φυσιολογικού αριθμού κυττάρων σε έναν ιστό είναι το αποτέλεσμα της ισορροπίας μεταξύ κυτταρικού πολλαπλασιασμού και απόπτωσης.

Η **απόπτωση** είναι ο προγραμματισμένος φυσιολογικός κυτταρικός θάνατος που συμβαίνει σε μεμονωμένα κύτταρα με ελεγχόμενο μηχανισμό, χωρίς απώλεια της ακεραιότητας του κυττάρου και χωρίς φλεγμονή. Η απόπτωση ρυθμίζεται από πολλά γονίδια, τα οποία χωρίζονται σε δύο ομάδες:

- α. Εκείνα που καταστέλλουν τον κυτταρικό θάνατο (bcl-2, Bcl-XL, MCL-1), και
- β. εκείνα που προάγουν τον κυτταρικό θάνατο (bax- Bcl-Xs, Bak και Bad).

Η **δημιουργία των νεοπλασμάτων** πιστεύεται ότι προκύπτει είτε από την αύξηση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού είτε από την ελάττωση του ρυθμού απόπτωσης ή τον συνδυασμό και των δύο.

Η **κακοήθης εξαλλαγή** οφείλεται σε σταδιακή συσσώρευση μεταλλάξεων σε κρίσιμα γονίδια, υπεύθυνα για την αύξηση και την επιβίωση του κυττάρου.

Όταν μια μετάλλαξη δεν μπορεί να επιδιορθωθεί, το κύτταρο ενεργοποιεί το μηχανισμό της αυτοκαταστροφής του, ώστε να εμποδίσει τη μετάδοση των γονιδιακών διαταραχών στα θυγατρικά κύτταρα. Όταν, όμως, το πρόγραμμα του κυτταρικού θανάτου (απόπτωση) εμφανίζει διαταραχή, τότε αρχίζει ο πολλαπλασιασμός κυττάρων με σταδιακά συσσωρευόμενες γονιδιακές ανωμαλίες που δημιουργούν κακοήθεις κυτταρικούς κλώνους.

Τα νεοπλασματικά κύτταρα παρουσιάζουν ελάττωση της ικανότητάς τους να υφίστανται απόπτωση και, αντίθετα με τα φυσιολογικά, μπορούν να ξεπερνούν τους τοπικούς ομοιοστατικούς μηχανισμούς και να επιβιώνουν σε θέσεις μακράν του οργάνου, από το οποίο προέρχονται, με αποτέλεσμα να δημιουργούν μεταστατικές εστίες.

Η απόπτωση αποτελεί μηχανισμό για τη συνεχή ελάττωση του αριθμού των κυττάρων και, μαζί με τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, αποτελούν τις σημαντικότερες αλ-

ληλο-αντιρροπούμενες παραμέτρους που καθορίζουν την κινητική των όγκων.

Από έναν μεγάλο αριθμό επιδημιολογικών μελετών υπάρχουν σοβαρές ενδείξεις ότι μια πληθώρα ετερογενών παραγόντων, όπως χημικές ουσίες, διάφορες μορφές υπερϊώδους ή ιονίζουσας ακτινοβολίας, καθώς και μερικοί ιοί, είναι υπεύθυνοι για την πρόκληση διαφόρων μορφών καρκίνου, μέσω ποικίλων μηχανισμών, οι οποίοι τις περισσότερες φορές δρουν συνεργικά. Ένας σημαντικός αριθμός καρκινογόνων ουσιών απαιτούνται για την άσκηση της καρκινογόνου δράσης τους μέσω των ενζυμικών μεταβολικών συστημάτων του ξενιστή οργανισμού. Ο κύριος βιολογικός στόχος των καρκινογόνων ουσιών είναι το DNA του κυττάρου, το οποίο υφίσταται χημική αλλοίωση, που αν δεν επιδιορθωθεί, οδηγεί στην καρκινογένεση.

Από όσα αναφέρθηκαν παραπάνω, γίνεται κατανοητό ότι, η καρκινογένεση είναι ένα πολύπλοκο πολυσταδιακό φαινόμενο, πολλαπλής αιτιολογίας, στο οποίο εμπλέκονται ενζυμικά συστήματα που σχετίζονται με το μεταβολισμό χημικών ουσιών, τη ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου, την επιδιόρθωση του DNA και τη ρύθμιση του κυτταρικού θανάτου.

Γονοτοξικές αλλοιώσεις (μεταλλάξεις) και γονίδια των πρωτεϊνών ή επιγενετικές αλλοιώσεις στη δομή αυτών των πρωτεϊνών αποτελούν το έναυσμα για να οδηγηθεί προοδευτικά ένα φυσιολογικό κύτταρο στην καρκινική εξαλλαγή.

Τα κακοήγη νεοπλάσματα παρουσιάζουν μεγάλη ετερογένεια στη βιολογική τους συμπεριφορά, η οποία σε μεγάλο βαθμό εξαρτάται από τις γενετικές αλλοιώσεις που έχουν συσσωρευθεί στο πυρηνικό DNA.

## Δείκτες πρόγνωσης

Πολύτιμες πληροφορίες, όσον αφορά την πρόγνωση, προσφέρουν οι *κλασικοί δείκτες*, όπως το στάδιο της νόσου, ο ιστολογικός τύπος και ο βαθμός κακοήθειας του νεοπλάσματος. Αρκετές φορές, όμως, αυτοί δεν είναι αρκετοί για να προβλέψουν τη βιολογική συμπεριφορά των κακοήθων νεοπλασμάτων.

Στους *νεότερους προγνωστικούς δείκτες* συμπεριλαμβάνονται:

- 1. Ορμονικοί υποδοχείς και αυξητικοί παράγοντες.** Για παράδειγμα, οι οιστρογονικοί και προγεστερονικοί υποδοχείς θεωρούνται σημαντικοί προγνωστικοί δείκτες στα καρκινώματα του μαστού.
- 2. Ογκογονίδια και ογκοκατασταλτικά γονίδια.** Η υπερέκφραση διαφόρων ογκογονιδίων στα κακοήγη νεοπλάσματα έχει συσχετισθεί με τη βιολογική τους συμπεριφορά. Τα ογκοκατασταλτικά γονίδια είναι γονίδια που ρυθμίζουν και ελέγχουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και εμποδίζουν τη νεοπλασματική μετατροπή των κυττάρων. Οι ελλείψεις ή μεταλλάξεις αυτών οδηγούν σε ανεξέλεγκτο κυτταρικό πολλαπλασια-

σμό και, τελικά, σε νεοπλασία. Τα γνωστότερα ογκοκατασταλτικά γονίδια είναι το p53, το Rb1 (του ρετινοβλαστώματος), το NM23, το DCC, APC κ.ά.

- 3. Δείκτες υπερπλασίας ή κυτταρικού πολλαπλασιασμού.**
- 4. Δείκτες που σχετίζονται με τη διηθητική ικανότητα, τη νεοαγγειογένεση** (δηλαδή τη διαδικασία δημιουργίας νεόπλαστων αιμοφόρων αγγείων εντός του όγκου) **και τις μικρομεταστάσεις.** Τέτοιοι δείκτες είναι οι πρωτεΐνες που στα κακοήγη νεοπλάσματα προκαλούν διαταραχή της πρωτεόλυσης, με αποτέλεσμα να ευνοείται η διήθηση και η μετάσταση. Οι κυριότερες είναι: οι μεταλλοπρωτεϊνάσες, οι πρωτεϊνάσες της σερίνης και οι πρωτεϊνάσες της κυστεΐνης.

## Μέθοδοι προσδιορισμού των προγνωστικών δεικτών

Ο προσδιορισμός των δεικτών αυτών γίνεται με ανοσοϊστοχημικές μεθόδους από τους παθολογοανατόμους (π.χ. οιστρογονικοί, προγεστερονικοί υποδοχείς στον καρκίνο του μαστού) ή με μοριακές μεθόδους από μοριακούς βιολόγους που προσδιορίζουν τις μεταβολές του DNA ή του RNA του γονιδιώματος [(π.χ. in situ υβριδισμός, φθορίζων in situ υβριδισμός (FISH), τεχνική της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR) κ.ά.).]

Η κυτταροφωτομετρία του DNA αποτελεί μια ποσοτική μέθοδο προσδιορισμού των μεταβολών του συνολικού κυτταρικού DNA. Τα συστήματα κυτταροφωτομετρίας που χρησιμοποιούνται, είναι δύο:

- Το σύστημα κυτταρομετρίας ροής (flow cytometry), και
- το στατικό σύστημα ή σύστημα ανάλυσης εικόνας (image analysis system).

Πλεονέκτημα του α' συστήματος αποτελεί η υψηλή ταχύτητα επεξεργασίας μεγάλου αριθμού κυττάρων έως 10.000/sec, σημαντικό, όμως, μειονέκτημα είναι ότι η όλη διαδικασία εκτελείται τυφλά χωρίς την παρέμβαση του ιατρού παθολογοανατόμου.

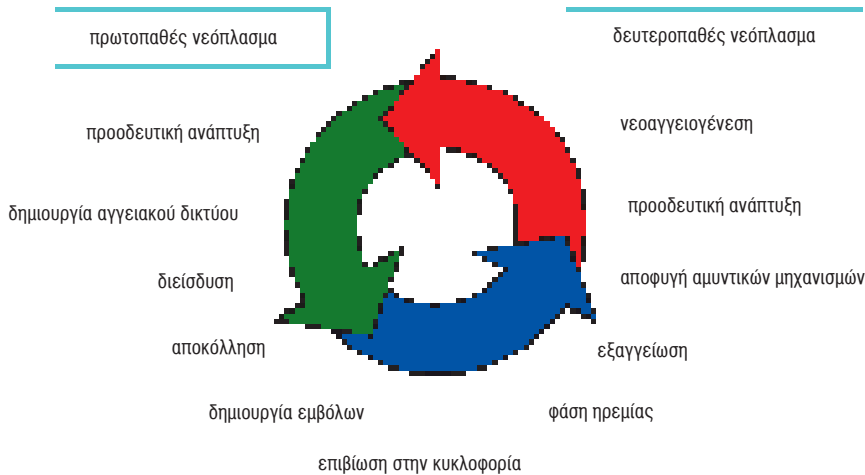
Στο β' σύστημα το πλεονέκτημα είναι ότι ο ιατρός παθολογοανατόμος ελέγχει τα αναλυόμενα κύτταρα, αν και ο αριθμός αυτών είναι μικρός σε σχέση με την 1η μέθοδο. Η μέθοδος μπορεί να γίνει σε φρέσκο ιστό ή σε κύβο παραφίνης που περιέχει τομή του όγκου.

Με βάση τον **δείκτη DNA (DNA index - D.I.)** χωρίζουμε τα νεοπλάσματα σε:

- Υποδιπλοειδή DI < 1
- Διπλοειδή DI = 1
- Υπερδιπλοειδή DI < 2
- Τετραπλοειδή DI = 2
- Υπερτετραπλοειδή DI > 2

Γενικά θεωρούμε ότι τα κύτταρα των καλοήθων όγκων έχουν περιεχόμενο DNA και γενετική σταθερότητα, παρόμοια με τα ευπλοειδή κύτταρα. Εν αντιθέσει, με τα κακοήγη κύτταρα που έχουν είτε ευπλοειδές είτε ανευπλοειδές

### Μεταστατική ακολουθία



Εικόνα 1-5. Ανάπτυξη μετάστασης.

βώς έγινε και στην περίπτωση του πρωτοπαθούς όγκου.

Συμπερασματικά, λοιπόν, για να ολοκληρωθεί ο σχηματισμός της δευτεροπαθούς εστίας πρέπει να γίνουν

όλα τα βήματα αυτής της μεταστατικής ακολουθίας (Εικόνα 1-5).

Τα όργανα που δέχονται πρώτα τις μεταστάσεις σε σχέση με την αρχική θέση του καρκίνου φαίνονται στον Πίνακα 1-1.

Πίνακας 1-1.

Πρωτοπαθής εστία καρκίνου	Συχνότητα απομακρυσμένων μεταστάσεων	Όργανα υποψήφια για μετάσταση
Εγκέφαλος	Σχεδόν ποτέ	Τοπική επέκταση της νόσου
Κεφαλή – τράχηλος	Σπάνια	Τοπική επέκταση της νόσου, λεμφαδένες
Θυρεοειδής αδένας	Σπάνια	Λεμφαδένες, πνεύμονες, οστά
Μη μικροκυτταρικός κ.* πνεύμονα	Συχνά	Λεμφαδένες, εγκέφαλος, οστά, ήπαρ, μετάσταση στον άλλον πνεύμονα
Μικροκυτταρικός κ.* πνεύμονα	Πολύ συχνά	Λεμφαδένες, εγκέφαλος, ήπαρ, οστά, πνεύμονας
Οισοφάγος	Συχνά	Λεμφαδένες, ήπαρ, πνεύμονες
Στόμαχος	Συχνά	Τοπική επέκταση της νόσου, λεμφαδένες, ήπαρ, πνεύμονας, περιτόναιο
Παχύ έντερο	Συχνά	Λεμφαδένες, ήπαρ, πνεύμονες, περιτοναϊκή κοιλότητα, οστά, εγκέφαλος
Πρωκτός	Πολύ σπάνια	Λεμφαδένες, οστά, πνεύμονες, ήπαρ
Πάγκρεας	Συχνά	Ήπαρ, πνεύμονες, οστά, περιτοναϊκή κοιλότητα
Ήπαρ	Σπάνια	Τοπική επέκταση της νόσου, πνεύμονας
Χοληφόρα	Συχνά	Ήπαρ, γειτονικά όργανα, λεμφαδένες, περιτόναιο
Νεφροί	Συχνά	Πνεύμονες, οστά, ήπαρ
Ουροδόχος κύστη	Συχνά	Τοπική επέκταση, λεμφαδένες, οστά, ήπαρ, πνεύμονας
Ωοθήκες	Πολύ συχνά	Περιτόναιο, λεμφαδένες, πνεύμονας, ήπαρ
Ενδομήτριο	Σπάνια	Τοπική επέκταση της νόσου, λεμφαδένες, πνεύμονας, περιτοναϊκή κοιλότητα
Τράχηλος μήτρας	Σπάνια	Τοπική επέκταση της νόσου, λεμφαδένες, πνεύμονας, ήπαρ, οστά
Κόλπος	Σπάνια	Τοπική επέκταση της νόσου, λεμφαδένες, πνεύμονας, ήπαρ, οστά
Αιδοίο	Σπάνια	Τοπική επέκταση της νόσου, λεμφαδένες
Μαστός	Πολύ συχνά	Λεμφαδένες, δέρμα, οστά, ήπαρ, πνεύμονας, εγκέφαλος
Προστάτης	Συχνά	Οστά, ήπαρ, εγκέφαλος, πνεύμονας
Όρχεις	Πολύ συχνά	Λεμφαδένες, οστά, πνεύμονας
Πέος	Σπάνια	Λεμφαδένες, πνεύμονας, οστά
Δέρμα	Σπάνια	Τοπική επέκταση της νόσου, λεμφαδένες

\*κ: καρκίνος

## 1 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

### Εισαγωγή

Ο καρκίνος συνήθως είναι ασυμπτωματικός στα αρχικά στάδια. Όταν, όμως, βρίσκεται σε προχωρημένο στάδιο μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα που μπορούν να ταξινομηθούν σε μία από τις παρακάτω κατηγορίες:

- γενικά συμπτώματα,
- συμπτώματα εκ της πρωτοπαθούς εστίας και, τέλος,
- συμπτώματα προερχόμενα εξαρχής εκ των δευτεροπαθών εστιών (μεταστάσεις).

### Γενικά συμπτώματα

Τα γενικά (μη ειδικά) συμπτώματα που μπορούν να εμφανιστούν σε όλες τις κακοήθειες προχωρημένου σταδίου, αλλά ακόμα και στα πρώιμα στάδια κάποιων, είναι: αδικοιολόγητη απώλεια βάρους, καταβολή – αδυναμία, ανορεξία, καχεξία, πυρετός (συνήθως δεκατική πυρετική κίνηση) και νυχτερινές εφιδρώσεις.

### Συμπτώματα εκ της πρωτοπαθούς εστίας

Τα συμπτώματα εκ της πρωτοπαθούς εστίας είναι τα συμπτώματα που προκαλούνται από τον πρωτοπαθή όγκο. Για παράδειγμα, ένας κακοήθης όγκος εγκεφάλου μπορεί να εκδηλωθεί κλινικά με κεφαλαλγία, επιληπτικές κρίσεις, ναυτία, έμετο ή με νευρολογικά ελλείμματα.

### Συμπτώματα προερχόμενα εκ των δευτεροπαθών εστιών

Τα συμπτώματα προερχόμενα εξαρχής εκ των δευτεροπαθών εστιών είναι τα συμπτώματα που οφείλονται στις μεταστατικές εστίες και όχι στην πρωτοπαθή νόσο. Για παράδειγμα, υπάρχουν περιπτώσεις που: ο καρκίνος του πνεύμονα πρωτοεμφανίζεται με νευρολογικά σημεία (λόγω της ύπαρξης εγκεφαλικών μεταστάσεων), ο καρκίνος των όρχεων πρωτο-εκδηλώνεται κλινικά με τραχηλική λεμφαδενοπάθεια (λόγω λεμφαδενικών μεταστάσεων)

ή με οσφυαλγία (λόγω πίεσης της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης) και, τέλος, περιπτώσεις που ο καρκίνος του μαστού προκαλεί πρωτίστως οστικά άλγη λόγω της παρουσίας οστικών μεταστάσεων.

### Προειδοποιητικά σημεία καρκίνου αρχικού σταδίου

Παρά, όμως, το γεγονός ότι όλα τα ανωτέρω συμπτώματα εκδηλώνονται σε προχωρημένες μορφές κακοήθειας, υπάρχουν και μερικά προειδοποιητικά σημεία καρκίνου αρχικού σταδίου, που όταν εμφανίζονται πρέπει να θέτουν υποψίες στον ιατρό και να διερευνώνται μέχρι αποκλεισμού της πιθανής ύπαρξης κάποιας κακοήθειας.

Αυτά είναι:

1. Επίμονος βήχας ή αιμόφυρτα πτύελα.
2. Αλλαγές στις συνήθειες του εντέρου.
3. Αιματέμεση, μέλαινα κένωση ή αιματοχεσία.
4. Ψηλάφηση κάποιου ογκιδίου στο μαστό, έκκριση από τη θηλή ή εξέλκωση.
5. Ψηλάφηση ογκιδίου στους όρχεις, ανεύρεση διόγκωσης στον έναν εκ των δύο όρχεων ή αιμοσπερμία.
6. Συμπτώματα εκ του ουροποιητικού συστήματος (αιματουρία, συχουρία ή οποιαδήποτε διαταραχή στην ούρηση).
7. Βράγχος φωνής που επιμένει για 3-4 εβδομάδες.
8. Επίμονα (πάνω από 3-4 εβδομάδες) διογκωμένοι λεμφαδένες, με ειδικούς χαρακτήρες συνήθως (δηλ. σκληροί, ανώδυνοι, συμπυκνωμένοι μεταξύ τους ή με τους γύρω ιστούς).
9. Αλλαγή της μορφής, του χρώματος, των ορίων ή ακόμη και αιμορραγία ενός σπίλου.
10. Επίμονη δυσπεψία ή δυσκαταποσία.
11. Ασυνήθιστη (είτε ποσοτικά είτε ποιοτικά είτε χρονικά) κοιλιακή αιμορραγία μεταξύ των περιόδων ή αιματηρές εκκρίσεις από τον κόλπο μετά την εμμηνοπαυση.
12. Επίμονος κνησμός στην πρωκτική ή στην ουροποιητική περιοχή.
13. Πληγές που δεν επούλωνονται στην περιοχή του στόματος ή στο δέρμα.
14. Επίμονη και ασυνήθιστη κεφαλαλγία.
15. Επίμονο άλγος σε οποιαδήποτε περιοχή του σώματος.
16. Ανορεξία, σαρκοφοβία, αδικαιολόγητη απώλεια βάρους.

## 2 ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

### 1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Σε αρκετές περιπτώσεις, μια απλή επίσκεψη στο γιατρό μπορεί να αποδειχτεί πολύ ωφέλιμη για την *έγκαιρη διάγνωση κάποιου κακοήθους όγκου*.

Η διαγνωστική προσέγγιση του ασθενούς ξεκινά με την προσεκτική και λεπτομερή λήψη του ιατρικού ιστορικού του ασθενούς. Ο ασθενής αναφέρει τα συμπτώματά του (επίμονο άλγος, αλλαγή του χαρακτήρα κάποιου παλαιού άλγους, παρουσία αίματος στις κενώσεις ή στα ούρα, αιμόπτυση, αιματέμεση, αλλαγή των συνηθειών του εντέρου, αδικαιολόγητη απώλεια βάρους, επίμονος βήχας ή αλλαγή του χαρακτήρα του βήχα π.χ. στους καπνιστές, καταβολή δυνάμεων, δύσπνοια, αλλαγή του χαρακτήρα της φωνής - βράγχος φωνής, μη επουλώσιμη δερματική βλάβη), τις συνοδές παθήσεις του, τις διάφορες συνήθειές του (ποσότητα και χρονικό διάστημα καπνίσματος, κατάχρηση αλκοόλ), τη λαμβανόμενη φαρμακευτική αγωγή, το επάγγελμά του, την πιθανή έκθεσή του σε κάποιον επιβλαβή παράγοντα στο χώρο εργασίας του, την κληρονομική προδιάθεση κ.ά.

Σε υποψία πιθανής κακοήθειας, ο ιατρός χρησιμοποιεί τα **σύγχρονα εργαστηριακά και απεικονιστικά μέσα** που διαθέτει η επιστήμη σήμερα για την έγκυρη και έγκαιρη διάγνωση κάποιου κακοήθους νεοπλασματος.

Απλές εξετάσεις στην αρχή, όπως η γενική αίματος, οι βασικές βιοχημικές εξετάσεις, η γενική εξέταση ούρων, η απλή ακτινογραφία θώρακος, το υπερηχογράφη-

μα, καθοδηγούν πολλές φορές τον ιατρό για περαιτέρω έρευνα με πιο εξειδικευμένες εξετάσεις. Οι καρκινικοί δείκτες, η αξονική τομογραφία, η πνευμογραφία, το τεστ Παπανικολάου, η μαστογραφία, η ενδοσκόπηση (γαστροσκόπηση, κολοноσκόπηση, λαρυγγοσκόπηση κ.α.), ο έλεγχος οργάνων με ανίχνευση ραδιοϊσοτόπων (σπινθηρογράφημα), η μαγνητική τομογραφία, η ψηφιακή αγγειογραφία, η μαγνητική φασματοσκοπία και το PET CT είναι εξετάσεις που μπορούν να επιβεβαιώσουν την ύπαρξη κάποιας κακοήθειας, να οριοθετήσουν την έκταση του προβλήματος και να βοηθήσουν στην κλινική σταδιοποίηση του καρκίνου. Τέλος, η λήψη βιοψίας από τον πρωτοπαθή όγκο ή τη μεταστατική εστία για κυτταρολογική ή ιστολογική εξέταση είναι οι εξετάσεις που σφραγίζουν οριστικά τη διάγνωση.

Επειδή, όμως, η πλειοψηφία των προαναφερθέντων διαγνωστικών μεθόδων είναι γνωστή στον ευρύ ιατρικό κόσμο, σε αυτό το κεφάλαιο θα αναλυθούν μόνο οι *καρκινικοί δείκτες*, που βοηθούν πρακτικά τον ιατρό στη διάγνωση του καρκίνου και στην παρακολούθησή του, καθώς και η *Τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET CT)* και η *Μαγνητική Φασματοσκοπία*, εξετάσεις που αποτελούν σταθμό για την επιστήμη της ογκολογίας, αφού για πρώτη φορά στην ιστορία της ογκολογίας παρέχεται όχι μόνο εικόνα του κακοήθους όγκου, αλλά συγχρόνως και της ενεργητικής λειτουργίας του.

### 2 ΚΑΡΚΙΝΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ

#### Εισαγωγή

Οι καρκινικοί δείκτες είναι βιοχημικές ουσίες που κυκλοφορούν στο αίμα σε αμελητέες συγκεντρώσεις φυσιολογικά. Η αθρόα αύξηση της συγκέντρωσής τους στην κυκλοφορία υποδηλώνει τις περισσότερες φορές την παρουσία κακοήθους νεοπλασματος, πλην κάποιων εξαιρέσεων όπως είναι οι έγκυες γυναίκες και οι καπνιστές. Η ανίχνευση των καρκινικών δεικτών συνήθως γίνεται στο αίμα, αλλά μπορεί να προσδιοριστούν και σε άλλα σωματικά υγρά, όπως είναι το γαστρικό υγρό, το παγκρεατικό υγρό, η χολή, καθώς και σε άλλους ιστούς.

Η χρησιμοποίηση ενός καρκινικού δείκτη βοηθά στα εξής:

- διάγνωση ενός νεοπλασματος,
- πρόβλεψη της έκβασης του καρκινοπαθούς,

- αξιολόγηση του θεραπευτικού αποτελέσματος,
- έγκαιρη διάγνωση των υποτροπών,
- παρακολούθηση της πορείας του καρκινοπαθούς.

#### Ανάλυση των σημαντικότερων καρκινικών δεικτών

Οι καρκινικοί δείκτες που συνήθως χρησιμοποιούνται είναι οι ακόλουθοι.

#### Το καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο CEA

Αποτελείται από μια ομάδα 19 γλυκοπρωτεϊνών και βρίσκεται στις επιφάνειες των κυττάρων. Παράγεται στον εμβρυϊκό γαστρεντερικό σωλήνα, στο πάγκρεας και στο

ήπαρ. Οι φυσιολογικές τιμές του είναι  $<5$  ng/ml. Αυξημένες τιμές είναι δυνατόν να βρεθούν σε:

- καρκίνο παχέος εντέρου,
  - καρκίνο στομάχου,
  - καρκίνο παγκρέατος, χοληφόρων,
  - καρκίνο μαστού,
  - καρκίνο πνεύμονα και
  - σε γυναικολογικούς καρκίνους.
- Παρ' όλα αυτά, αυξημένες τιμές (όμως μικρότερες των 10 ng/ml) κατά κανόνα μπορεί να ανιχνευτούν και σε μη νεοπλασματικές παθήσεις όπως:
- Ελκώδης κολίτιδα, εκκολπωματίτιδα, έλκος, παγκρεατίτιδα, χολολιθίαση,
  - νοσήματα ήπατος: κίρρωση, ηπατίτιδα, αποφρακτικός ίκτερος,
  - νεφρική ανεπάρκεια,
  - ινοκυστική μαστοπάθεια,
  - εμφύσημα, χρόνια βρογχίτιδα και
  - σε καπνιστές.

Από τα ανωτέρω συνάγεται ότι η υψηλή τιμή του CEA θέτει την υποψία, αλλά όχι τη διάγνωση καρκίνου του παχέος εντέρου. Ιδιαίτερα σημαντικό είναι το γεγονός ότι ο δείκτης αυτός αποτελεί προεγχειρητικά ανεξάρτητο δυσμενή προγνωστικό παράγοντα. Επιπλέον, αυξημένες μετεγχειρητικές τιμές στο ίδιο επίπεδο με τις προεγχειρητικές υποδηλώνουν ότι δεν έγινε ριζική εκτομή του όγκου ή ότι υπάρχει μη ανιχνεύσιμη μικρομεταστατική νόσος. Αντιθέτως, 6-12 εβδομάδες μετά από ολοκληρωτική αφαίρεση όγκου του παχέος εντέρου, ο δείκτης πρέπει να επανέλθει σε φυσιολογικά επίπεδα.

### Καρκινικός δείκτης CA 15-3

Πρόκειται για βλεννοπρωτεΐνη που εκφράζεται σε ποικίλα καρκινώματα και της οποίας οι φυσιολογικές τιμές είναι έως 30 U/ml. Εκτός από τον καρκίνο του μαστού, ο δείκτης CA 15-3 αυξάνει και στον καρκίνο παγκρέατος, ωθηκών, παχέος εντέρου, πνεύμονα, στομάχου, μήτρας και ήπατος. Αύξηση των τιμών του παρατηρείται κυρίως σε προχωρημένα στάδια. Αυξημένος βρίσκεται στο 20% των ασθενών σταδίου I ή II και στο 70-80% των ασθενών με μεταστατική νόσο ή με υποτροπή του καρκίνου του μαστού. Όταν η νόσος δεν έχει μεταστάσεις, η ευαισθησία του είναι πολύ χαμηλή.

Παρ' όλα αυτά, άτομα με καλοήθεις παθήσεις του μαστού και του ήπατος καθώς και ένα ποσοστό 5-6% του υγιούς πληθυσμού εμφανίζουν επίσης αυξημένες τιμές του δείκτη.

### A-φετοπρωτεΐνη (AFP)

Αύξηση του δείκτη αυτού αναμένεται στο 80% των ασθενών με ηπάτωμα, στο 60% των ασθενών με μη σεμινωμάτωδες όγκους εκ γεννητικών κυττάρων και περιστασιακά σε άλλους καρκίνους.

Η συσχέτισή του με τον ηπατοκυτταρικό καρκίνο είναι χαρακτηριστική. Το 90% των ασθενών με ηπάτωμα έχουν

τιμές AFP  $>200$  και το 70%  $>400$ . Τιμές  $>1.000$  ng/ml συνήθως υποδηλώνουν όγκο  $>3$  cm και ανευρίσκονται στο 50% των περιπτώσεων. Οι τιμές αυτές μειώνονται στα φυσιολογικά όρια μετά από πλήρη χειρουργική εξαίρεση του όγκου. Σε αντίθετη περίπτωση, υποδηλώνεται ότι η χειρουργική επέμβαση δεν ήταν ριζική ή ότι υπάρχουν μη ανιχνεύσιμες μικρομεταστάσεις.

Πέραν του ηπατοκυτταρικού, η AFP αυξάνεται και σε άλλα είδη καρκίνου όπως:

1. Το τερατοκαρκίνωμα όρχεων (75%),
2. του παγκρέατος (23%),
3. του στομάχου (18%),
4. του βρογχογενούς (7%),
5. του παχέος εντέρου (5%), καθώς και σε ηπατικές μεταστάσεις από καρκίνο στομάχου ή παγκρέατος.

Επίσης, σε καλοήθεις νόσους του ήπατος:

1. Ιογενής ηπατίτις (27%),
2. μετανεκρωτική κίρρωση,
3. κίρρωση Laennec (15%),
4. πρωτοπαθής χολική κίρρωση (5%).

Σπανιότερα σε άλλες καλοήθεις παθήσεις:

- Αταξία – τηλεαγγειεκτασία.
- Οικογενή τυροσιναιμία.
- Οικογενή παραμονή του AFP.

Τέλος, είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι η AFP χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με κάποια απεικονιστική εξέταση (screening test) σε ασθενείς με χρόνια ενεργό ηπατίτιδα ή αλκοολική κίρρωση, προκειμένου να γίνει πρώιμη διάγνωση κάποιου αναπτυσσόμενου ηπατοκυτταρικού καρκίνου.

### Ειδικό προστατικό αντιγόνο PSA

Πρόκειται για αντιγόνο που παράγεται από τον προστατικό ιστό και αυξάνει σε καρκίνο του προστάτη, σε καλοήθεις παθήσεις του όπως προστατίτιδα, καλοήγη υπερτροφία, καθώς και μετά από μαλάξεις του, χειρουργικούς χειρισμούς και κυστεοσκόπηση.

Είναι χρήσιμος δείκτης:

- Για τη διάγνωση του καρκίνου του προστάτη,
- για την αξιολόγηση του θεραπευτικού αποτελέσματος,
- για τη διάγνωση των οστικών μεταστάσεων (ειδικότητα 100%).

Η ειδικότητα του PSA στον καρκίνο του προστάτη είναι 30-50% και η ευαισθησία του 92%. Βελτιώνεται δε με τη χρήση κλασμάτων του δείκτη.

### NSE, Neuron-Specific Enolase

Αυξάνει σε:

- Νευροενδοκρινείς όγκους:
  - ειδικά στο μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα ανευρίσκεται στο 68% των ασθενών με εντοπισμένη νόσο και στο 87% των ασθενών με γενικευμένη νόσο
  - νευροβλάστωμα και καρκινοειδές
- Όγκο του Wilms

των φυσιολογικών κυττάρων σε καρκινικά, τα κύτταρα παρουσιάζουν γενετικές διαταραχές, οι οποίες τροποποιούν δραστικά το μεταβολισμό τους. Αυτές οι διαταραχές αποτελούν το μεταβολικό φαινόμενο της κακοήθειας (3). Είναι γενικά γνωστό ότι οι κακοήθεις όγκοι τείνουν να έχουν υψηλότερες μεταβολικές απαιτήσεις από τους φυσιολογικούς ιστούς (4). Είναι, επίσης, γενικά γνωστό ότι οι όγκοι παρουσιάζουν αυξημένη σύνθεση DNA, αυξημένη χρήση αμινοξέων και αυξημένη γλυκόλυση, φαινόμενα τα οποία θεωρήθηκαν ότι θα αποτελέσουν την βάση για την απεικόνιση και την κλινική μελέτη τους. Είναι γνωστό από παλιά ότι οι κακοήθεις όγκοι έχουν αυξημένο ρυθμό γλυκόλυσης. Ο Warburg ήδη το 1930 και 1931 ανακάλυψε ότι τα καρκινικά κύτταρα παρουσιάζουν υψηλό ρυθμό αναερόβιας γλυκόλυσης με αποδόμηση της γλυκόζης σε γαλακτικό οξύ (5, 6). Τόσο η γλυκόζη όσο και η δεσοξυγλυκόζη μετά από ενδοφλέβια χορήγηση κατανέμονται στο διαμέρισμα του αίματος και στη συνέχεια διαπερνούν την φωσφολιπιδική και υδρόφοβο κυτταρική μεμβράνη με έναν μηχανισμό που βασίζεται στους μεταφορείς της γλυκόζης (glucose transporters: Glut). Οι μεταφορείς γλυκόζης είναι κωδικοποιημένοι από διάφορα γονίδια και πρόκειται για γλυκοπρωτεΐνες της κυτταρικής μεμβράνης (7). Η καθήλωση της γλυκόζης στην εξωκυτάρια πλευρά της κυτταρικής μεμβράνης προκαλεί μεταβολή της στερεοσκοπικής δομής της πρωτεΐνης, πράγμα που προκαλεί τη δίοδο της γλυκόζης στην εσωτερική πλευρά της μεμβράνης όπου και απελευθερώνεται (8). Οι μεταφορείς της γλυκόζης εκφράζονται ανάλογα με τους τύπους των κυττάρων και διακρίνονται μεταξύ τους από το συντελεστή μεταφοράς της γλυκόζης και προεχόντως φαίνεται να ενέχονται στην καθήλωση της FDG στους κακοήθεις όγκους οι μεταφορείς Glut1 που απαντώνται κυρίως στα ερυθρά αιμοσφαίρια (9).

Η γλυκόζη όπως και η δεσοξυγλυκόζη στο κυτταρόπλασμα φωσφορυλιώνονται με τη δράση της εξοκινάσης και της γλυκοκινάσης, με δαπάνη ενεργείας που προέρχεται από την υδρόλυση του ATP σε ADP. Στη συνέχεια, η μεν φωσφορυλιωμένη γλυκόζη (G-6-P) μετατρέπεται σε φωσφορυλιωμένη φρουκτόζη (F-6-P), ενώ η φωσφορυλιωμένη δεσοξυγλυκόζη (FDG-6-P) δεν μεταβολίζεται περαιτέρω και αθροίζεται στα κύτταρα (10,11) βλέπε Εικόνα 3-2.

Είναι λογικά αναμενόμενο ότι η καθήλωση της F-18-DG δεν εξαρτάται μόνο από το ποσό έκφρασης του Glut 1, αλλά και από την εξοκινάση 1 και ιδιαίτερα την εξοκινάση 2, που ρυθμίζουν το μεταβολισμό της γλυκόζης στα κύτταρα. Μεταβολές της μεταφοράς γλυκόζης σε καρκινικά κύτταρα έχουν σαφώς αποδειχτεί και σχετίζονται με

αυξημένο μεταβολισμό και με αυξημένο αριθμό μεταφορέων γλυκόζης (7).

Οι εφαρμογές της PET στην ογκολογία αφορούν τα εξής:

- τη διάγνωση του πρωτοπαθούς καρκίνου,
- τη σταδιοποίηση,
- την ανταπόκριση του καρκίνου στη θεραπεία και
- την επανασταδιοποίηση.

## Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα

Με το PET scan είναι δυνατή η ταυτοποίηση της κακοήθειας ενός πνευμονικού όζου με ευαισθησία της τάξης του 95% και άνω (12,13).

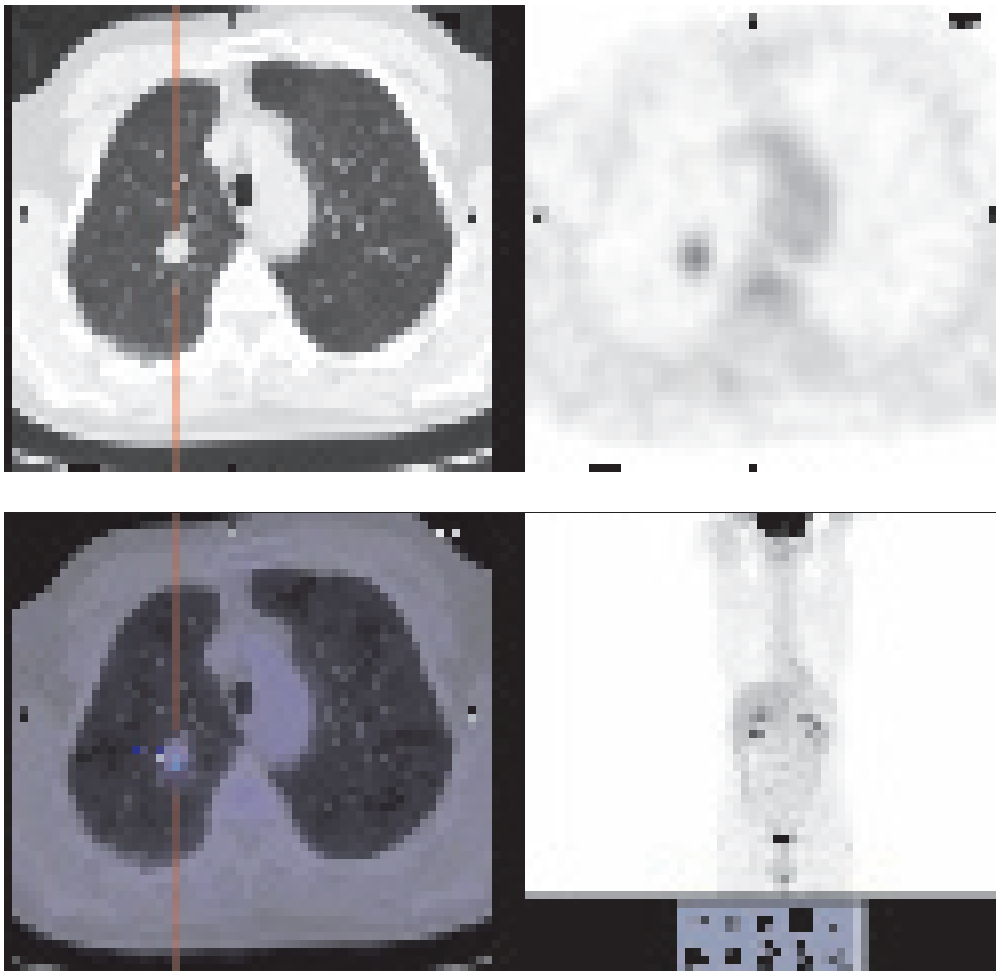
1. Επομένως, όταν σε έναν πνευμονικό όζο η εξέταση PET είναι αρνητική, ουσιαστικά αποκλείεται η κακοήθεια, ο ασθενής τίθεται υπό κλινική παρακολούθηση και αναζητάται άλλη παθολογία του όζου.
2. Όταν, όμως, η εξέταση PET είναι θετική, η κακοήθης φύση του όζου, εφόσον αποκλείεται η φλεγμονή, είναι αδιαμφισβήτητη και, κατά συνέπεια, αναζητούνται στοιχεία επέκτασης της νόσου ιδίως στο μεσοθωράκιο:
  - α. Όταν διαπιστωθεί η μη ύπαρξη προσβεβλημένων λεμφαδένων στο μεσοθωράκιο ή απομακρυσμένων μεταστάσεων, ο ασθενής ασφαλώς μπορεί να υποβληθεί σε πνευμονεκτομή.
  - β. Όταν έχουν ανιχνευτεί στο μεσοθωράκιο λεμφαδένες με αυξημένη καθήλωση FDG, η νόσος έχει επεκταθεί και δεν ενδείκνυται χειρουργική θεραπεία, αλλά άλλη θεραπεία.

Ο ρόλος όμως της PET δεν περιορίζεται εδώ. Με την ίδια εξέταση ολοκλήρου του σώματος αναδεικνύονται με υψηλή ευαισθησία μεταστάσεις σε απομακρυσμένα όργανα και παρέχεται η δυνατότητα πλήρους σταδιοποίησης της νόσου. Επίσης, η PET είναι ένα πολύ αποτελεσματικό μέσον για την εκτίμηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία (14). Είναι σημαντικό να ειπωθεί, ότι ο συνδυασμός της PET με τον αξονικό τομογράφο (PET/CT) έδωσε μια νέα διάσταση στην PET επιτρέποντας την καλύτερη εντόπιση των βλαβών που ανιχνεύονται με την PET (15) (Εικόνα 3-3).

Είναι όμως εξίσου σημαντικό να λεχθεί ότι το συνδυασμένο σύστημα PET/CT, ιδιαίτερα στον πνεύμονα, δημιουργεί ψευδή ευρήματα στα οποία σχετίζονται με τις αναπνευστικές κινήσεις, την πυκνότητα και τον μέσο ατομικό αριθμό των στοιχείων των παθολογικών βλαβών στα πνευμονικά πεδία. Αυτό προϋποθέτει εμπειρία και ιδιαίτερη προσοχή στην ερμηνεία των δεδομένων της PET/CT, καθώς βεβαίως και βελτίωση των συστημάτων, τόσο προς την κατεύθυνση συγχρονισμού της καταγραφής των δεδομένων PET και ιδιαίτερα της CT με την αναπνοή όσο και της ορθής χρήσης των δεδομένων της CT για τη διόρθωση της εξασθένησης της ακτινοβολίας της PET (15,16) (Εικόνα 3-4).



Εικόνα 3-2.

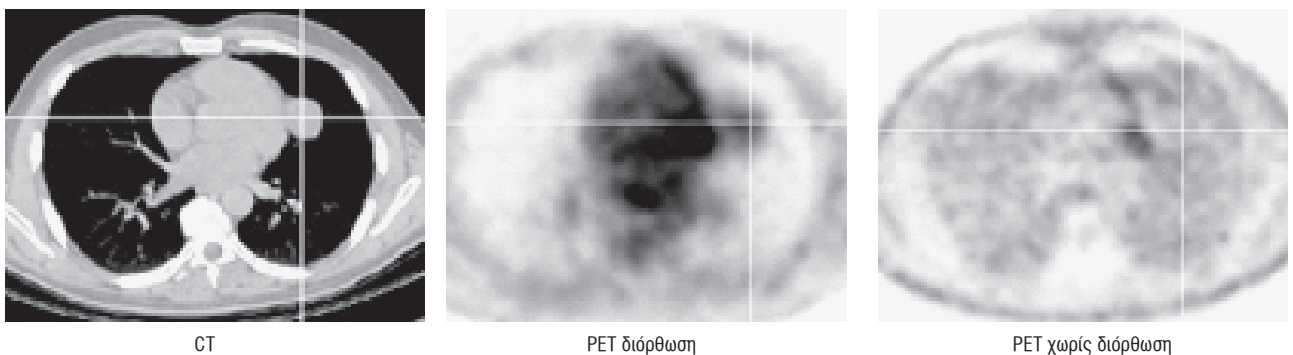


**Εικόνα 3-3.** CT μονήρης όζος αριστερού πνεύμονα. PET αυξημένη καθήλωση της FDG αντίστοιχα προς τη βλάβη. Μετά από την αφαίρεση διαπιστώθηκε αδενοκαρκίνωμα.

### Καρκίνος του παχέος εντέρου

Στον καρκίνο του παχέος εντέρου, αν και ο ρόλος της PET στην προεγχειρητική διάγνωση και σταδιοποίηση είναι συζητήσιμος, μετεγχειρητικά αποτελεί την πλέον

ευαίσθητη και ακριβή μέθοδο για την ανίχνευση της τοπικής υποτροπής (ευαισθησία 97%, ειδικότητα 76%), τη σταδιοποίηση της νόσου και την ανταπόκριση στη θεραπεία (17, 18). Σε ένα ποσοστό της τάξης του 29%, η PET τροποποίησε τη διαχείριση των ασθενών (17). Η ακρίβεια



CT

PET διόρθωση

PET χωρίς διόρθωση

**Εικόνα 3-4.** Ψευδώς θετική καθήλωση της 18-FDG σε καλοήγη μάζα του αριστερού πνεύμονα στην εικόνα PET/CT, με διόρθωση της εξασθένησης με βάση τα δεδομένα της CT.

της PET στην ανίχνευση ηπατικών μεταστάσεων είναι πολύ υψηλή, της τάξης του 98%, ενώ υπολείπονται σημαντικά η CT και η υπερηχογραφία (19) (Εικόνα 3-5).

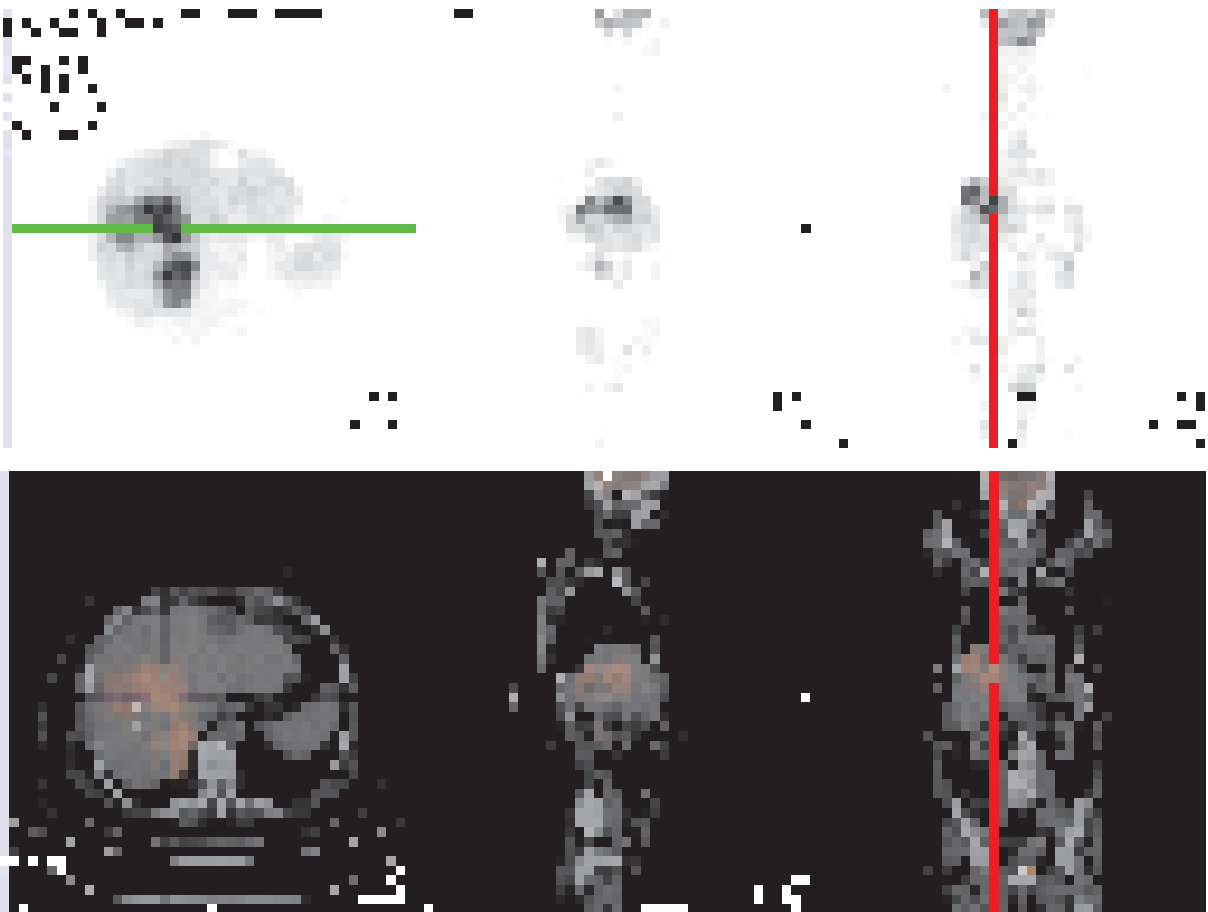
## Λεμφώματα

Στα λεμφώματα Hodgkin και non Hodgkin ο ρόλος της PET είναι σήμερα πολύ σημαντικός και γενικά αποδεκτός. Οι περιορισμοί των απεικονιστικών μεθόδων της ανατομίας είναι γνωστοί. Η PET αποτελεί σήμερα την καλύτερη διαθέσιμη μέθοδο για την αρχική σταδιοποίηση της νόσου, με ευαισθησία της τάξης του 95% (20). Επιπλέον η PET προσφέρεται στην ανίχνευση μεταστάσεων στον σπλήνα και στον γαστρεντερικό σωλήνα, με ευαισθησία της τάξης του 75%, καθώς και στη διαφορική διάγνωση μεταξύ εγκεφαλικής εντόπισης του λεμφώματος και της τοξοπλάσμωσης, (21). Είναι φυσική συνέπεια, λοιπόν, κατόπιν των ανωτέρω να αποτελεί η PET και ιδιαίτερα η PET/CT το πιο αποτελεσματικό μέσο σταδιοποίησης των λεμφωμάτων (22) και ελέγχου της ανταπόκρισης στη θεραπεία (23) (Εικόνα 3-6).

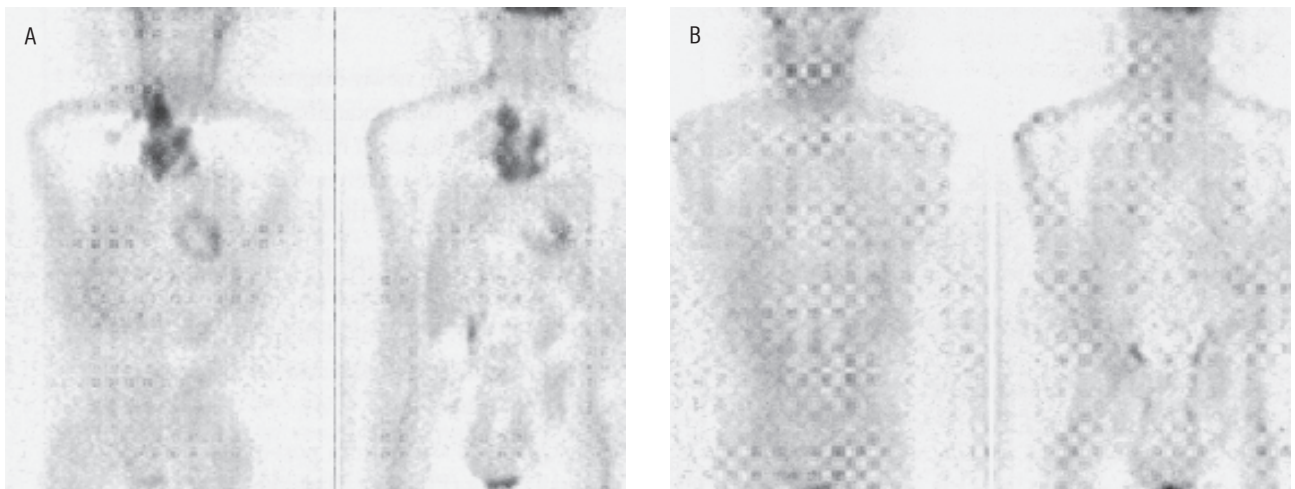
## Καρκίνος κεφαλής και τραχήλου

Η αρχική διάγνωση είναι θέμα κλινικής εξέτασης, καθώς η πλειονότητα των όγκων είναι προσιτή με την επισκόπηση και την ψηλάφηση. Επιπλέον, προσφέρονται και οι δομικές απεικονιστικές μέθοδοι CT και MRI. Όμως, η PET παρουσιάζει ορισμένα πλεονεκτήματα στην ανίχνευση της επιφανειακής και της υποβλεννογόνιας διήθησης από τους πρωτοπαθείς όγκους που δεν προκαλούν ανατομικές ανωμαλίες και δεν ανιχνεύονται με τις απεικονιστικές μεθόδους της δομής. Έτσι:

1. Η PET μπορεί να αναδείξει την διήθηση λεμφαδένων που έχουν φυσιολογικό μέγεθος και περνούν απαρατήρητοι στη CT και στην MRI (24-26). Ο ρόλος της PET εν προκειμένω είναι αδιαφιλονίκητος.
2. Η PET φαίνεται να αποτελεί την ιδεατή μέθοδο στον προσδιορισμό του υπολειμματικού ιστού ή της υποτροπής μετά από ακτινοθεραπεία και χειρουργική επέμβαση, γιατί η διάκριση ανάμεσα στις μετεγχειρητικές συμφύσεις, στη μετακτινική ίνωση και στις φυ-



**Εικόνα 3-5.** Ασθενής χειρουργηθείς με καρκίνο του ορθού. Ηπατικές μεταστάσεις εμφανείς στις εικόνες PET και στις εικόνες σύντηξης με τις εικόνες CT.



**Εικόνα 3-6.** Α. Η PET εμφανίζει παθολογική καθήλωση στο ανώτερο μεσοθωράκιο. Β. Μετά από δύο σχήματα χημειοθεραπείας, η PET είναι φυσιολογική.

σιολογικές δομές δεν είναι εύκολη με τις δομικές απεικονιστικές μεθόδους.

Η παθολογική καθήλωση FDG λύνει το πρόβλημα, ιδιαίτερα όταν συνδυάζεται με μείξη της εικόνας με τις εικόνες CT ή MRI (27, 28). Πρέπει όμως να λεχθεί ότι κάθε εστία αυξημένης συγκέντρωσης της FDG δεν σημαίνει κακοήθεια και υπάρχουν πολλές παραλλαγές αυξημένης καθήλωσης του ραδιοφαρμάκου αυτού στις φυσιολογικές δομές (Εικόνα 3-7).

## Καρκίνος μαστού

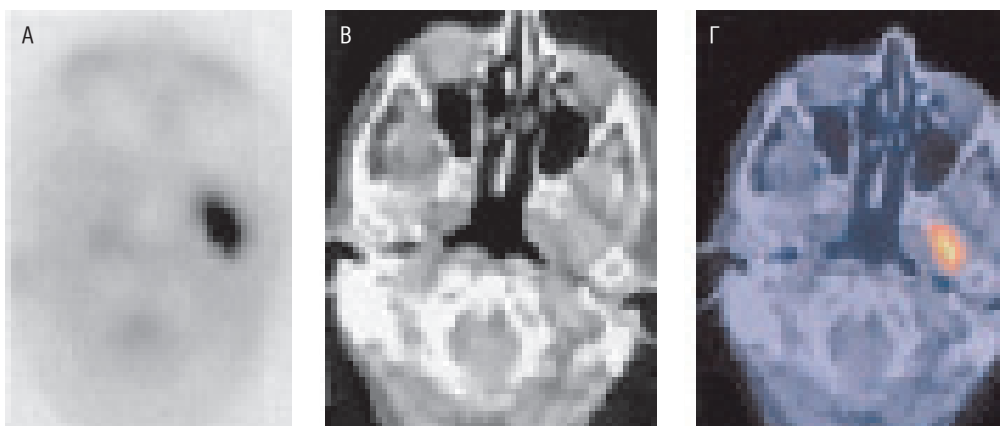
Η PET μπορεί να προσφέρει στη διάγνωση της πρωτοπαθούς εστίας (29), στη σταδιοποίηση (30-33) και στην ανταπόκριση στη θεραπεία (34).

Στη διάγνωση, η PET έχει να προσφέρει σε συγκεκριμένες περιπτώσεις όπου οι κλασικές μέθοδοι ανεπαρκούν

(πυκνοί μαστοί, μετά από χειρουργική επέμβαση ή ακτινοθεραπεία). Προς την κατεύθυνση αυτή, είναι υπό ανάπτυξη ειδικά συστήματα microPET ή συστήματα ποζιτρονικής μαστογραφίας (PEM), τα οποία χαρακτηρίζονται από υψηλή ευαισθησία, αφενός με ελάττωση της χορηγούμενης ποσότητας ραδιοφαρμάκου και αφετέρου με αύξηση της ανιχνευτικής ικανότητας της πρωτοπαθούς εστίας του καρκίνου του μαστού (35). Οι συμβατικές PET camera ολοκλήρου του σώματος προσφέρονται κυρίως για τη σταδιοποίηση της νόσου και την απάντηση στη θεραπεία (Εικόνες 3-8, 3-9).

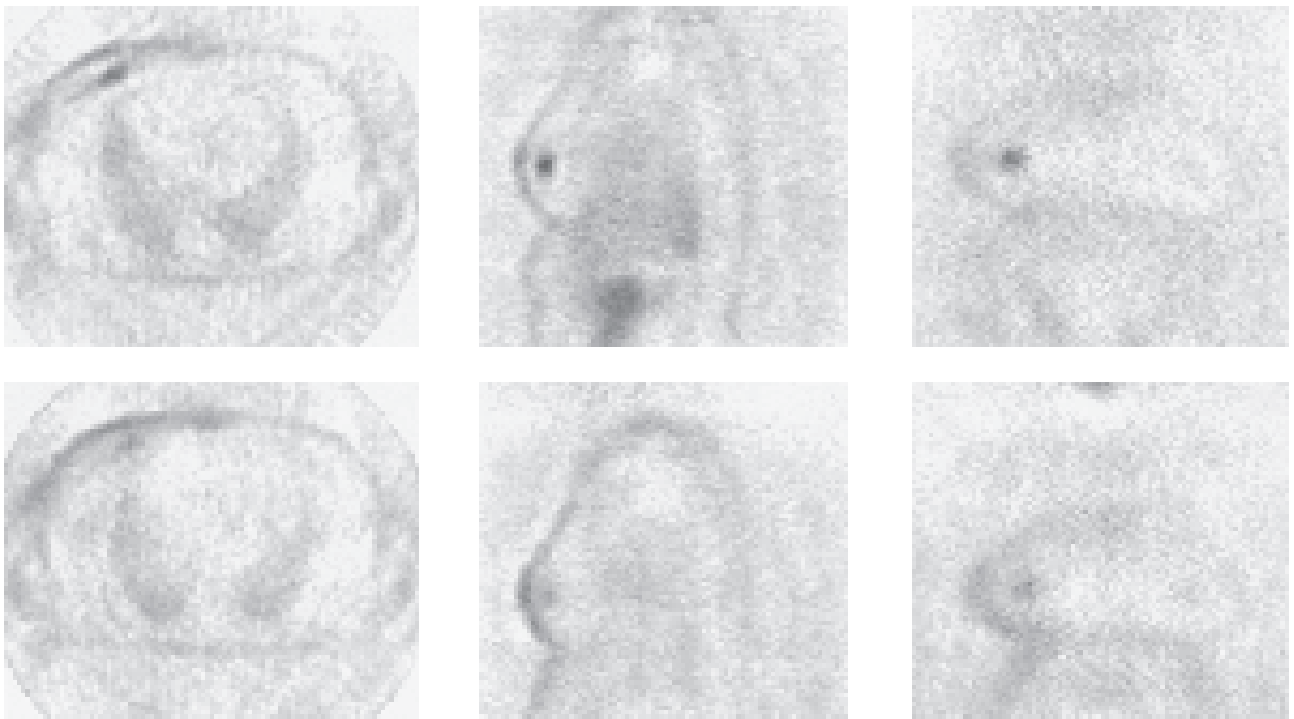
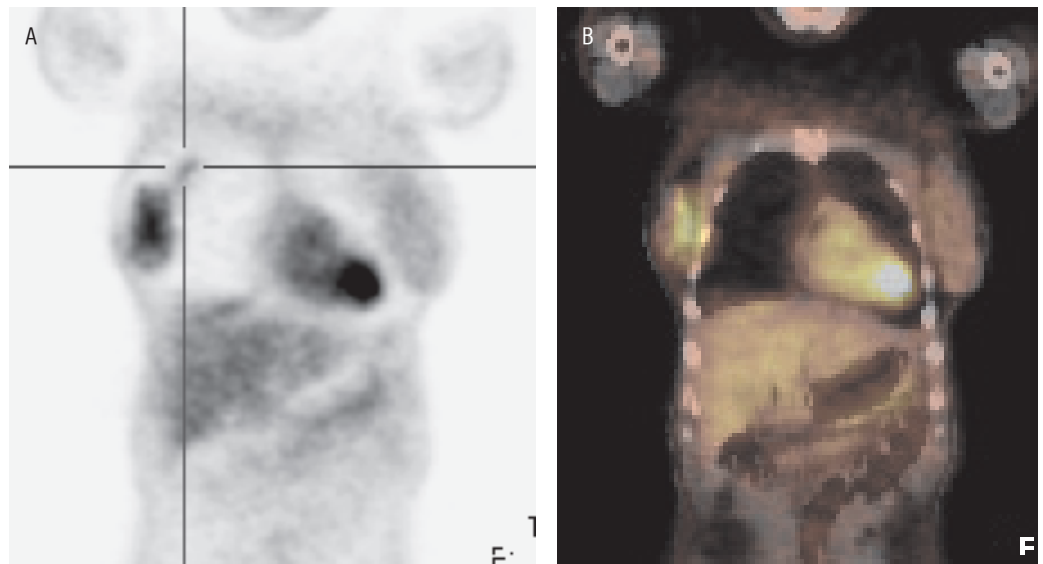
## Μελάνωμα

Η PET ενδείκνυται στην αρχική σταδιοποίηση τη νόσου (37). Είναι χρήσιμη στην ανίχνευση μεταστάσεων στους λεμφαδένες (38), στα εσωτερικά όργανα και στο δέρμα.



**Εικόνα 3-7.** Α. PET. Β. CT. Γ. PET/CT. Η σύντηξη εικόνων PET και CT επιτρέπει την καλύτερη εντόπιση της βλάβης. Νεοπλασία παρά τη δεξιά κάτω γνάθο.

**Εικόνα 3-8.** Καρκίνος μαστού δεξιά, ανίχνευση πρωτοπαθούς εστίας και δορυφόρου λεμφαδένα κατά μήκος της έσω μαστικής.

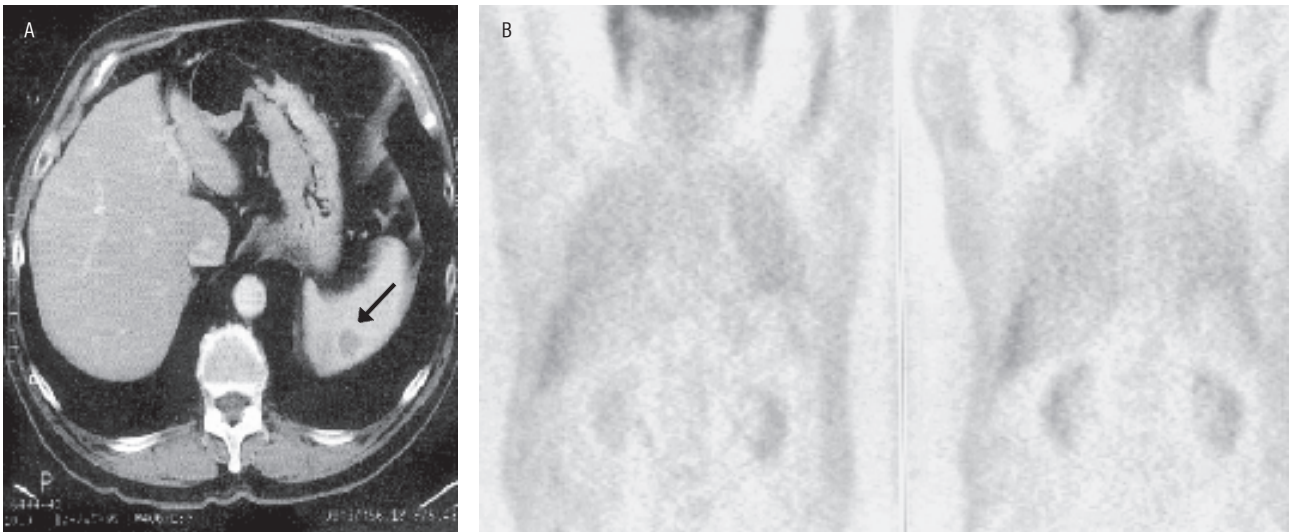


**Εικόνα 3-9.** Πρωτοπαθής εστία του καρκίνου του μαστού με αυξημένη καθήλωση FDG. Μετά την εφαρμογή δύο θεραπευτικών σχημάτων χημειοθεραπείας, η καθήλωση της FDG έχει ελαττωθεί σημαντικά.

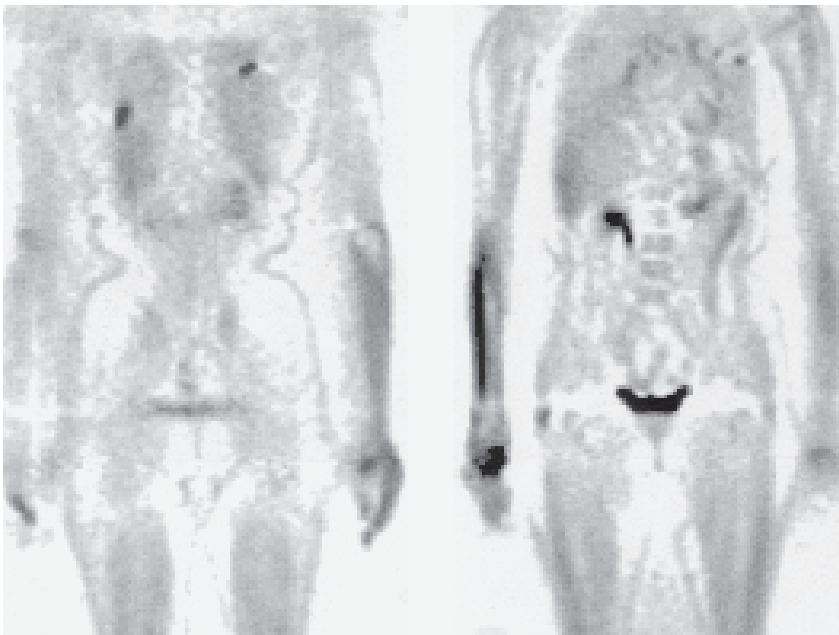
Παρ' όλα αυτά, μικρές μεταστάσεις στο δέρμα είναι δυνατόν να μην ανιχνευτούν (39). Η PET είναι πιο ευαίσθητη από τη CT και την MRI στην ανίχνευση μεταστάσεων και σύμφωνα με τα αποτελέσματα πολλών μελετών, σε ένα ποσοστό της τάξης του 36%, η PET άλλαξε την αντιμετώ-

πιση των ασθενών και οδήγησε στην αποφυγή χειρουργικών επεμβάσεων στους ασθενείς αυτούς. Είναι ενδεχόμενο η PET να χρησιμοποιηθεί στην εκτίμηση του θεραπευτικού αποτελέσματος (39-40) (Εικόνες 3-10, 3-11).

Πέραν των ανωτέρω τύπων καρκίνου όπου οι εφαρμο-



**Εικόνα 3-10.** Α. Σε ασθενή με μελάνωμα αριστερού ωτός, η MRI έδειξε μεταστατικές εστίες στον σπλήνα. Β. Η PET ήταν αρνητική. Μετά από επέμβαση διαπιστώθηκε απουσία μεταστατικής νόσου στον σπλήνα.



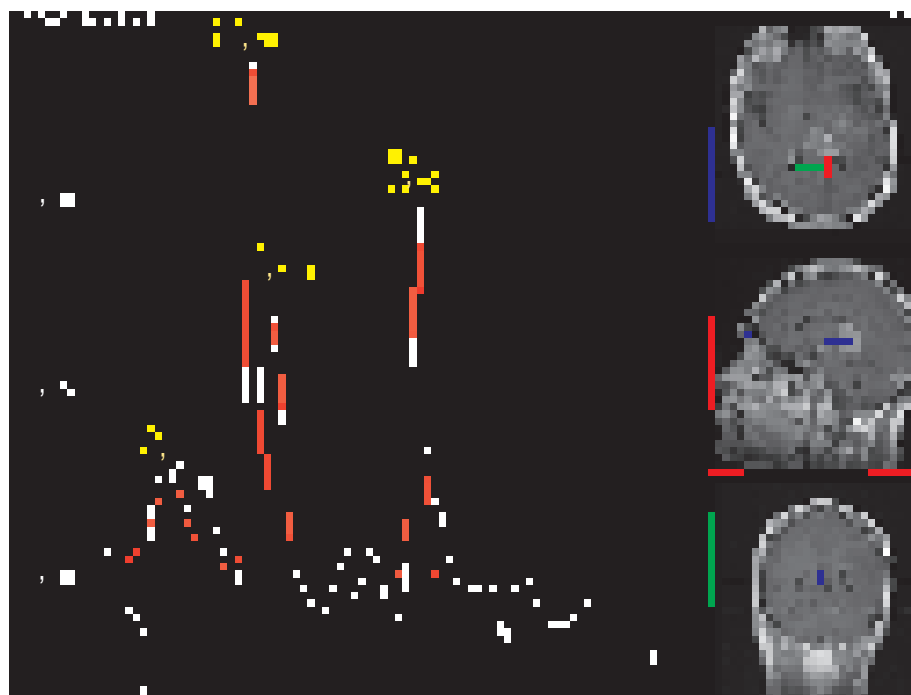
**Εικόνα 3-11.** Περίπτωση μελάνωματος με πνευμονικές μεταστάσεις στην εξέταση PET.

γές της PET έγιναν πρώιμα αποδεκτές, σήμερα οι εφαρμογές της διευρύνονται και σε άλλες μορφές καρκίνου όπως ο καρκίνος του θυρεοειδούς (41), οι όγκοι του μυοσκελετικού συστήματος (42), οι νευροενδοκρινείς όγκοι κ.λπ.

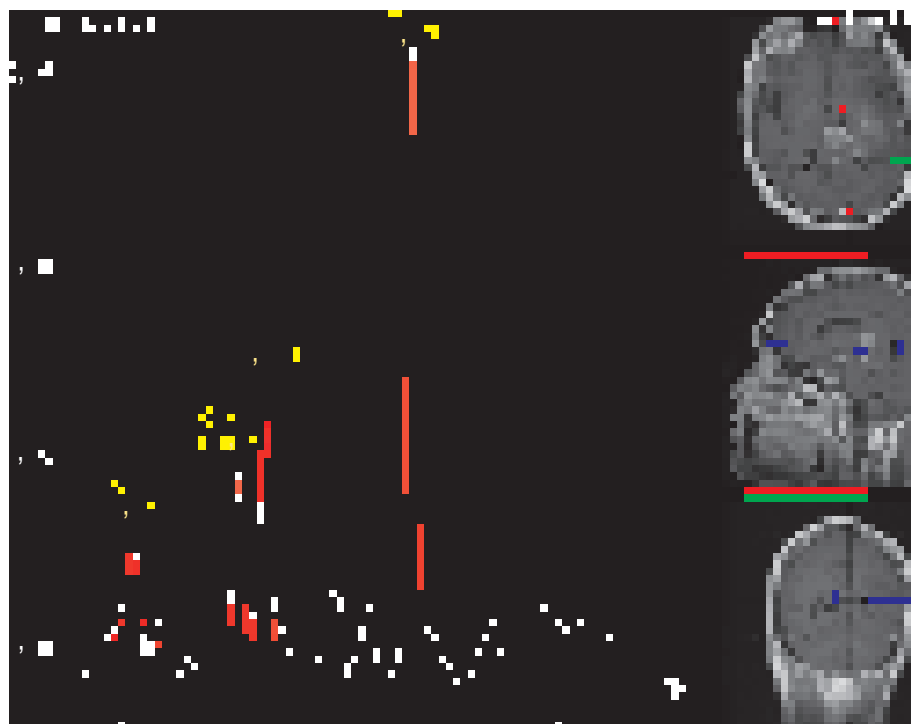
Οι νευροενδοκρινείς όγκοι δεν είναι τόσο συνηθισμένοι, παρουσιάζουν όμως διαγνωστικά προβλήματα. Παρότι η 18-FDG χρησιμοποιείται ευρέως και επιτυχώς στην ογκολογία, δεν έχει αποδειχτεί η χρησιμότητά της στους καλώς διαφοροποιημένους νευροενδοκρινείς όγκους. Αντι-

θέτως, άλλοι ιχνηθέτες που εκπέμπουν ποζιτρόνια, όπως η 5-ύδροξυ-τρυπτοφάνη επισημασμένη με 11-C, έδειξαν αξιόλογη καθήλωση στο καρκινοειδές. Η L-DOPA επισημασμένη με 11-C φαίνεται να είναι χρήσιμη στην ανίχνευση νευροενδοκρινικών όγκων του παγκρέατος (43). Με την έλευση των υβριδικών συστημάτων PRT/C που συνδυάζουν την PET με τη CT, αυξάνονται οι δυνατότητες καλύτερης εντόπισης των παθολογικών εστιών στα σταθερά όργανα και στους ιστούς, ενώ παράλληλα περιορίζεται ο χρόνος εκτέλεσης των εξετάσεων. Όμως, στα όργανα-

**Εικόνα 3-13.** Η φασματοσκοπική ανάλυση δείχνει σημαντική αύξηση της χολίνης (Cho), συστατικό της κυτταρικής μεμβράνης και σημείο κυτταροβρίθειας. Επίσης, ελέγχεται η μείωση του N-ακετυλικού-ασπαρτικού (NAA), σημείο απώλειας φυσιολογικών νευρικών κυττάρων.



**Εικόνα 3-14.** Φυσιολογικό συγκριτικό φάσμα υγιούς περιοχής.



# ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

---

Διαμόρφωση της επιβίωσης από καρκίνο στις χώρες  
της Ευρωπαϊκής Ένωσης

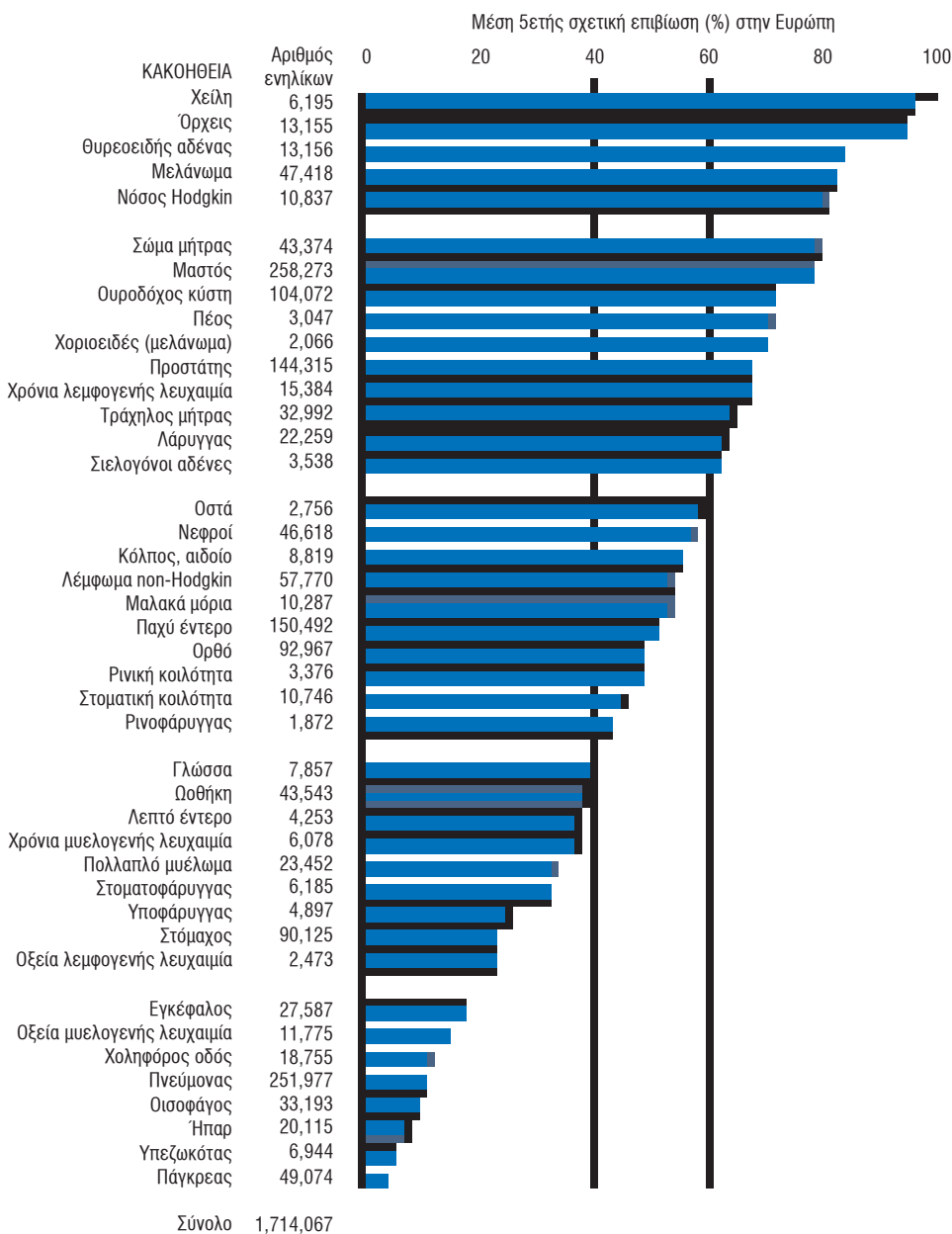
## Διαμόρφωση της επιβίωσης από καρκίνο στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης

Στις αρχές του 21ου αιώνα ανακοινώθηκε για πρώτη φορά στην ιστορία της ογκολογίας ότι το ποσοστό θνησιμότητας από καρκίνο αρχίζει να μειώνεται. Βάσει μελέτης που έλαβε χώρα το χρονικό διάστημα 1988-1997 και της οποίας τα αποτελέσματα ανακοινώθηκαν το 2003, το ποσοστό (%) θνησιμότητας από τον καρκίνο στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης μειώθηκε κατά 9% περίπου και στα δύο φύλα. Από πρόσφατα στατιστικά στοιχεία και πληρο-

φορίες υπολογίζεται μάλιστα ότι η θνησιμότητα από καρκίνο θα παρουσιάσει επιπρόσθετη πτώση κατά 11% το χρονικό διάστημα από το 2000 έως το 2015.

Σήμερα η επιστημονική κοινότητα της ογκολογίας ανακοινώνει ότι άνω του 60% των κακοηθειών στους ενήλικες και άνω του 75% των κακοηθειών στα παιδιά θεραπεύονται ολοκληρωτικά.

Σε μια στατιστική μελέτη του Eurocare 2003 που συμπεριέλαβε 1,8 εκατομμύρια ενήλικες και 24.000 παιδιά που διαγνώστηκαν με καρκίνο τη χρονική περίοδο 1990-1994 (και παρακολούθηθηκαν μέχρι το 1999) στην Ευρώπη, βρέθηκε η μέση πενταετής σχετική επιβίωση (%) για τους 42 πιο γνωστούς τύπους καρκίνου (Εικόνα 5-1).



**Εικόνα 5-1.** Μέση 5ετής σχετική επιβίωση (%) για 42 τύπους καρκίνου, σε ασθενείς (ηλικίας 15-99 ετών) που διαγνώστηκαν τη χρονική περίοδο 1990-1994 και παρακολούθηθηκαν μέχρι το 1999 (*Cancer survival in Europe at the end of the 20<sup>th</sup> century. Annals of oncology 14, 2003*).

Τα συμπεράσματα που εξαγονται από τη μελέτη αυτή είναι τα εξής:

- Για το 50% των 42 τύπων καρκίνου που περιλαμβάνονται στον πίνακα, η πενταετής επιβίωση είναι άνω του 50%.
- Για καρκίνους όπως των χειλέων, των όρχεων, του θυρεοειδούς και του κακοήθους μελανώματος, η πενταετής επιβίωση είναι άνω του 80%.
- Για τους καρκίνους του μαστού, του προστάτη, της ουροδόχου κύστης, του τραχήλου της μήτρας κ.α., η πενταετής επιβίωση είναι μεταξύ 60-79%.
- Οι καρκίνοι με τη χειρότερη πρόγνωση (με μέση πενταετή επιβίωση κάτω του 20%) είναι ο καρκίνος του πνεύμονα, του παγκρέατος, του οισοφάγου, του εγκεφάλου, του ήπατος.

Είναι σημαντικό δε να τονιστεί ότι ένας από τους πιο σημαντικούς παράγοντες που διαμορφώνουν την % 5ετή επιβίωση είναι η ηλικία διάγνωσης του καρκίνου (Εικόνα 5-2).

Όπως προκύπτει από τη μελέτη της Εικόνας 10-2, η % πενταετής επιβίωση ασθενών με καρκίνο είναι χαμηλή όταν η ηλικία του ασθενούς κατά τη στιγμή της διάγνωσης του είναι προχωρημένη. Αυτό οφείλεται σε βιολογικούς παράγοντες που σχετίζονται με την προοδευτική αύξηση της ηλικίας, όπως η συν-νοσηρότητα με άλλες παθήσεις, η πτώση του ανοσολογικού συστήματος, η πτώση του ποσοστού ανταπόκρισης στη θεραπεία καθώς και της προσαρμογής του ασθενούς σε αυτήν. Απεναντίας, ο καρκίνος του μαστού παρουσιάζει την καλύτερη πενταετή επιβίωση σε γυναίκες ηλικίας 45-54 ετών, και ο καρκίνος προστάτη σε άνδρες ηλικίας 55-64 ετών.

Όσον αφορά στα παιδιά, αυτή η αντιστρόφως ανάλογη σχέση μεταξύ της πρόγνωσης του καρκίνου και της ηλικίας διάγνωσης του δεν ισχύει. Η πρόγνωση για τους

καρκίνους της παιδικής ηλικίας είναι γενικά πολύ καλή, με πενταετή επιβίωση σε άνω του 75% των ασθενών.

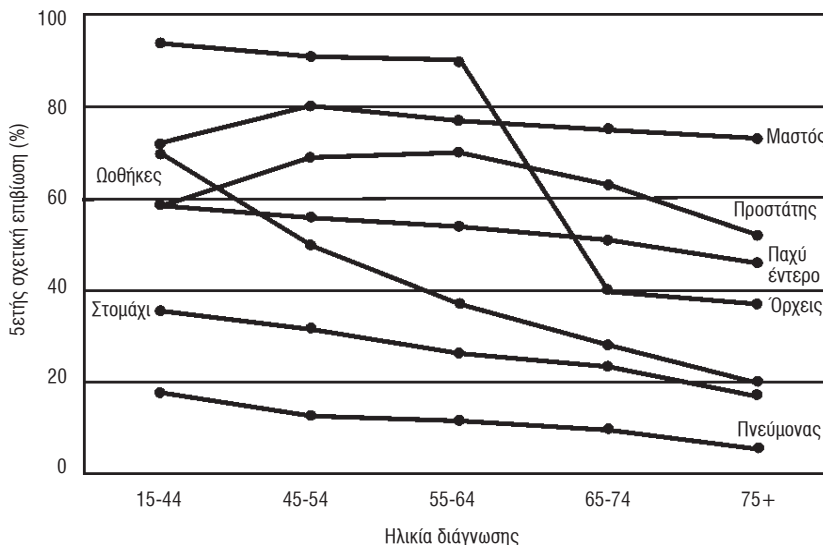
Επίσης, ένας άλλος σημαντικός παράγοντας που συμβάλλει στη διαμόρφωση της ποσοστιαίας 5ετούς επιβίωσης είναι το φύλο του ασθενούς (Εικόνα 5-3).

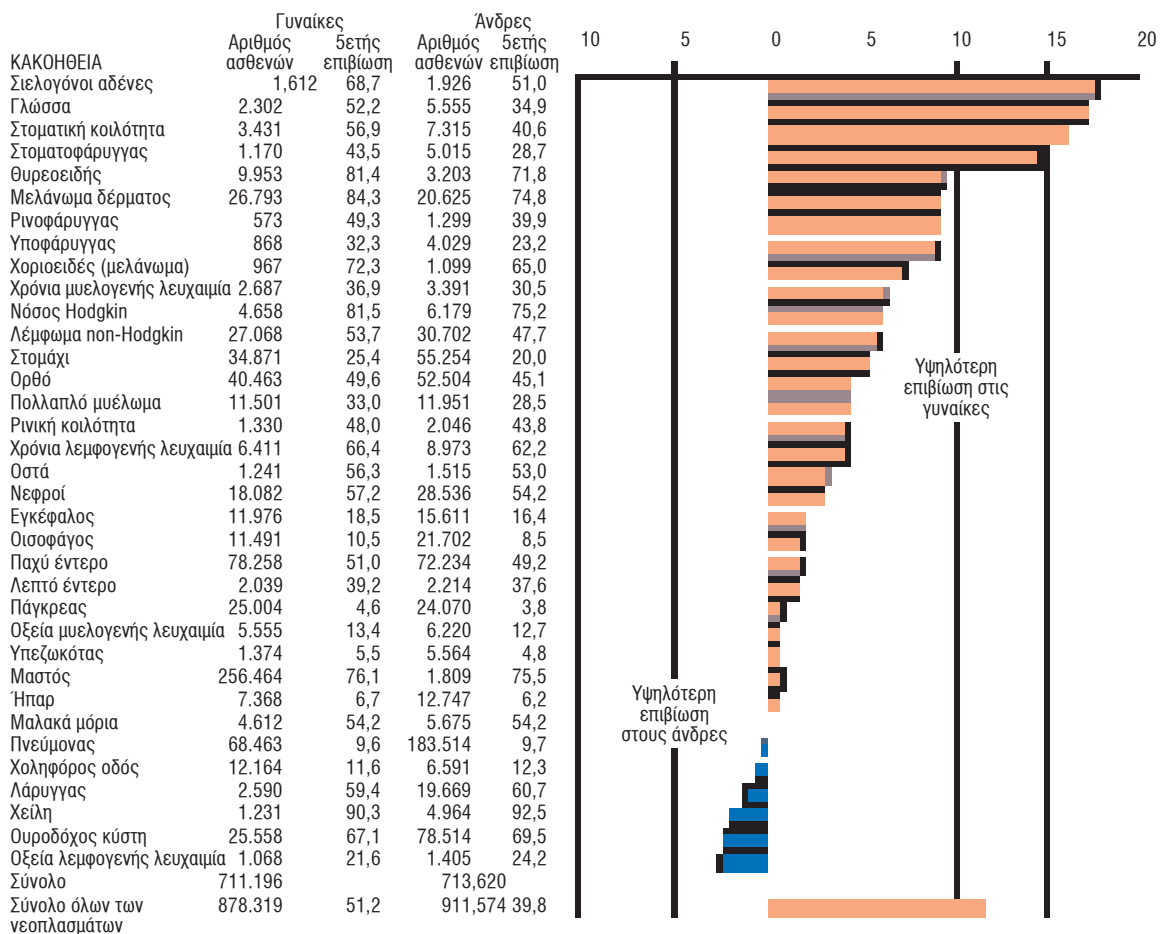
Τα συμπεράσματα που εξαγονται από τη μελέτη αυτή είναι τα εξής:

- Η πενταετής επιβίωση στις γυναίκες είναι υψηλότερη αυτής των ανδρών για τους 30 εκ των 35 τύπων καρκίνου που συμπεριελήφθησαν στη μελέτη.
- Οι άνδρες υπερτερούν σε σχέση με τις γυναίκες μόνο στην πρόγνωση του καρκίνου του πνεύμονος, των χοληφόρων αγγείων, του λάρυγγα, των χειλέων της ουροδόχου κύστης και της οξείας λεμφογενούς λευχαιμίας.
- Η μεγαλύτερη διαφορά ( $\geq 15\%$ ) στην πρόγνωση καρκίνου υπέρ του γυναικείου φύλου παρατηρήθηκε για τον καρκίνο κεφαλής - τραχήλου γενικά (σιελογόνοι αδένες, γλώσσα, κοιλότητα στόματος, οροφάρυγγας).

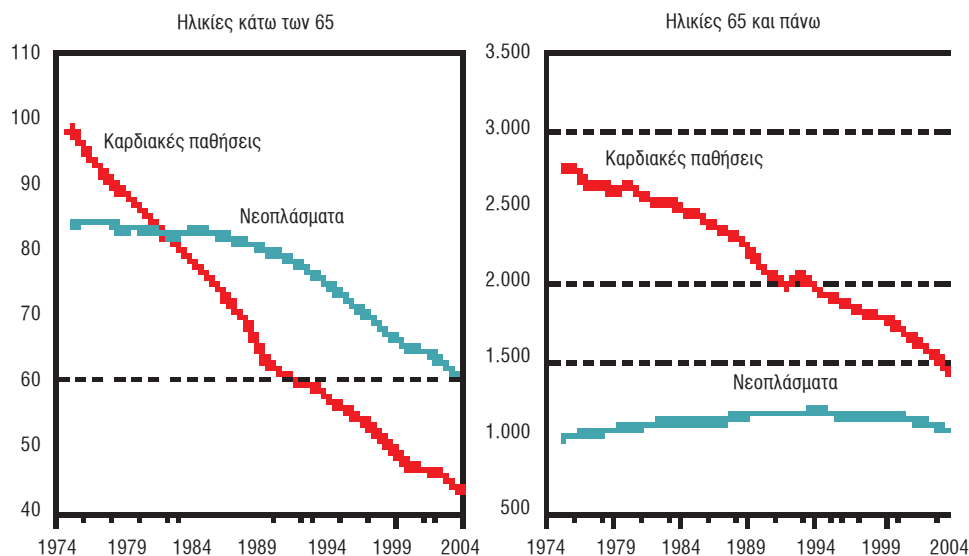
Στη στατιστική μελέτη (Εικόνα 5-4) που έλαβε χώρα στην Αμερική τη χρονική περίοδο 1975-2004, ερευνήθηκε το ποσοστό θανάτων από τις δύο κυριότερες αιτίες θανάτου, τη στεφανιαία νόσο και τον καρκίνο, σε δυο ηλικιακές ομάδες ασθενών, κάτω των 65 ετών και άνω των 65 ετών. Μέσα στις τρεις αυτές δεκαετίες και στις δύο ηλικιακές κατηγορίες παρουσιάζεται σαφέστατη μείωση των θανάτων από στεφανιαία νόσο. Για τον δε καρκίνο παρατηρείται μείωση του ποσοστού θνησιμότητας μέσα σε αυτές τις τρεις δεκαετίες σε άτομα <65 ετών, ενώ σε άτομα >65 ετών παρατηρείται μια πολύ μικρή αύξηση του ποσοστού θανάτων τη δεκαετία του 1990 και καθοδική πορεία μετά από αυτήν.

**Εικόνα 5-2.** Μέση 5ετής σχετική επιβίωση (%) για επιλεγμένους τύπους καρκίνου, με βάση την ηλικία διάγνωσης (Μελετήθηκαν ενήλικες που διαγνώστηκαν στην Ευρώπη τη χρονική περίοδο 1990-1994 και παρακολούθηθηκαν μέχρι το 1999) (*Cancer survival in Europe at the end of the 20<sup>th</sup> century. Annals of oncology 14, 2003*).





**Εικόνα 5-3.** Διαφορά της 5ετούς σχετικής επιβίωσης (%) μεταξύ ανδρών και γυναικών στην Ευρώπη για 35 τύπους καρκίνου που προσβάλλουν και τα δύο φύλα (*Cancer survival in Europe at the end of the 20<sup>th</sup> century. Annals of oncology 14, 2003*).



**Εικόνα 5-4.** Συγκριτικό σχεδιάγραμμα ποσοστών θανάτου από καρδιακές παθήσεις σε σχέση με των αντιστοίχων από νεοπλάσματα κατά τη χρονική περίοδο 1974-2004.