

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟΥ: ΜΟΡΙΑΚΑ ΜΟΝΟΠΑΤΙΑ, ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΚΑΙ ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Νικόλαος Μαχαίρωτης
Ειδικευόμενος Ιατρός στη Μαιευτική-Γυναικολογία

Επιβλέπουσα
Χατζάκη Αικατερίνη
Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Φαρμακολογίας

Διατμηματικό πρόγραμμα μεταπτυχιακών σπουδών
«ΚΛΙΝΙΚΗ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ –ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ»

Ανατομία μήτρας

- Απιοειδές κοίλο μυϊκό όργανο
- Εντόπιση: Ανάμεσα στην ουροδόχο κύστη και στο παχύ έντερο
- Διαστάσεις :
 - Μήκος :6-8 εκατοστά
 - Πλάτος: μέχρι 5 εκατοστά.
- Αποτελείται από δύο μέρη:
 - Σώμα
 - Τράχηλος
- Το τοίχωμά της αποτελείται από τρία στρώματα:
 - Ενδομήτριο
 - Μυομήτριο
 - Περιμήτριο

Ανατομία μήτρας



Ανατομία της μήτρας (<http://www.drmitsos.gr/page4.php>)

Καρκίνος ενδομητρίου-Επιδημιολογία

- Η τέταρτη πιο συχνή κακοήθεια στις γυναίκες (Evans et al. 2011)
- Η συχνότητα της ασθένειας αυτής αυξάνεται τα τελευταία χρόνια και είναι υψηλότερη στις αναπτυγμένες χώρες σε σχέση με τις αναπτυσσόμενες
- Οι καρκίνοι του ενδομητρίου εμφανίζονται κυρίως σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (μέγιστη συχνότητα είναι 55 έως τα 65 έτη)
- Παράγοντες κινδύνου (Smith et al. 2001, McCormick et al 2011, Denschlag et al. 2010)
 - Αλλαγές στην αναπαραγωγική συμπεριφορά
 - Η παχυσαρκία
 - Η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης
 - Σακχαρώδης διαβήτης (παθολογική ανοχή στη γλυκόζη, ανευρίσκεται σε >60% των ασθενών),
 - Υπέρταση
 - Υπογονιμότητα

Καρκίνος Ενδομητρίου- Παθολογοανατομική προσέγγιση

- Τύπος I ή ενδομητριοειδές ενδομητρικό καρκίνωμα
- Τύπος II ή μη-ενδομητριοειδές ενδομητρικό καρκίνωμα
 - το ορώδες καρκίνωμα
 - το καρκίνωμα εκ διαυγών κυττάρων
 - το καρκινοσάρκωμα
 - άλλα ανάμεικτα

Καρκίνος Ενδομητρίου- Σταδιοποίηση

- **Στάδιο I:** Το καρκίνωμα περιορίζεται στο σώμα της μήτρας.
- **Στάδιο II:** Το καρκίνωμα έχει διηθήσει το σώμα και τον τράχηλο.
- **Στάδιο III:** Το καρκίνωμα έχει επεκταθεί εκτός της μήτρας, αλλά όχι εκτός της αληθούς πυέλου.
- **Στάδιο IV:** Το καρκίνωμα επεκτείνεται εκτός της αληθούς πυέλου ή έχει εμφανώς προσβάλλει το βλεννογόνο της ουροδόχου κύστης ή του ορθού.

Καρκίνος ενδομητρίου-κλινική εικόνα

- Ασυμπτωματικό για μεγάλα χρονικά διαστήματα
- Παθολογική κοιλιακή αιμόρροια με εκτεταμένη λευκόρροια
- Διόγκωση της μήτρας

Καρκίνος ενδομητρίου- Χειρουργική Θεραπεία

- Χαμηλού κινδύνου ασθένεια (Τύπου I καρκίνωμα, βαθμού 1 ή 2 χωρίς άλλους παράγοντες κινδύνου ή υποτροπής, περιορισμένο στο ενδομήτριο):
 - Η κοιλιακή ολική υστερεκτομή με τα των εξαρτημάτων με ταυτόχρονο πυελικό και παραορτικό λεμφαδενικό καθαρισμό σε συνδυασμό με έκπλυση της περιτοναϊκής κοιλότητας αποτελεί την θεραπεία εκλογής.
- Μεταστατική νόσος κατά τη διάρκεια της εγχείρησης: κυτταρομείωση
- Επιλογή λεμφαδένων προς αφαίρεση

Καρκίνος ενδομητρίου- Συστηματική θεραπεία

- Ασθενείς με μεσαίου ή υψηλού κινδύνου ενδομητρικό καρκίνωμα.
- Ακτινοθεραπεία:
 - Κολπική βραχυθεραπεία
 - Πυελική ακτινοθεραπεία
 - Ραδιοθεραπεία με ραδιονουκλίδια
- Κυτταροτοξική θεραπεία:
 - μεταστατικός καρκίνος του ενδομητρίου ανθρακυκλίνες, πλατίνια, και ταξάνια.
 - δοξορουβικίνη και σισπλατίνη (CAS)
 - παράγωγα της πλατίνας με συνδυασμούς
 - καρβοπλατίνης+πλαξίταξέλης
 - Δοξορουβικίνη+σισπλατίνη+πλαξίταξέλη (TAP)

Καρκίνος ενδομητρίου- Συστηματική θεραπεία

- Ενδοκρινική θεραπεία :
 - Θεωρείται ως η πιο λογική εναλλακτική στη χημειοθεραπεία, διότι είναι πιο στοχευμένη
 - Καλύτερα ανεκτή από τη χημειοθεραπεία
 - Χρήση προγεστίνων (μεδροξυπρογεστερόνη)
 - Όγκοι που εκφράζουν υποδοχείς οιστρογόνων είναι ευαίσθητοι στη ταμοξιφαίνη
 - Οι αναστολείς της αρωματάσης δε φαίνεται να έχουν ικανοποιητική επίδραση στους ενδομητρικούς όγκους της οξείκης μεγεστρόλης+ταμοξιφαίνης
 - Η ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία εξαρτάται από την έκφραση των ορμονικών υποδοχέων της επιφάνειας του όγκου και είναι σημαντική και πιο συχνή σε χαμηλής διαφοροποίησης όγκους
 - Ενδείξεις της ορμονικής θεραπείας:
 - Τα grade 1 ή 2 ενδομητρικά καρκινώματα
 - Όγκοι θετικοί σε υποδοχείς οιστρογόνων ή προγεστερόνης
 - Ασυμπτωματική νόσος

Σκοπός μελέτης

- Ανασκόπηση και παρουσίαση όλων των ερευνητικών μελετών της σύγχρονης βιβλιογραφίας για
 - στοχευμένη φαρμακευτική θεραπεία έναντι των μοριακών σηματοδοτικών μονοπατιών που οδηγούν σε καρκινογένεση του ενδομητρίου
 - βιοδείκτες που είναι ενδεικτικοί για κάθε μονοπάτι
 - Αξιολόγηση της κλινικής τους δυναμικής

Μέθοδοι Αναζήτησης

- Ηλεκτρονική αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων του PubMed, Google scholar, Medscape και του Scopus χρησιμοποιώντας συνδυασμούς από τις ακόλουθες λέξεις-κλειδιά:
 - «καρκίνος ενδομητρίου-παθογένεση»
 - «καρκίνος ενδομητρίου-μοριακά μονοπάτια»
 - «καρκίνος ενδομητρίου-στοχευμένη θεραπεία»
 - «κλινική μελέτη-αναστολέας mTor»
 - «κλινική μελέτη- αναστολέας EGFR»
 - «κλινική μελέτη- αναστολέας FGFR»
 - «καρκίνος ενδομητρίου-βιολογικοί δείκτες»
- Όλα τα είδη των άρθρων (τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές, κλινικές δοκιμές, μελέτες παρατήρησης, άρθρα ανασκόπησης, ενδιαφέρουσες κλινικές περιπτώσεις) συμπεριελήφθησαν.

Αποτελέσματα

- Αναγνώριση και καταγραφή των μοριακών μονοπατιών και των βιοδεικτών στον καρκίνο του ενδομητρίου
- Καταγραφή και παρουσίαση κλινικών μελετών σχετικά με στοχευμένη θεραπεία του καρκίνου του ενδομητρίου
 - Η κατανόηση της μοριακής και γενετικής βάσης του καρκίνου οδήγησε στην ανάπτυξη στοχευμένων θεραπειών που αναστέλλουν την αγγειογένεση και την κυτταρική σηματοδότηση
 - Οι παράγοντες που χρησιμοποιούνται για τη στοχευμένη θεραπεία επεμβαίνουν στα σηματοδοτικά μονοπάτια που είναι υπεύθυνα για ζωτικές λειτουργίες των κυττάρων
 - ο πολλαπλασιασμός
 - η απόπτωση
 - Η αγγειογένεση

Βιοδείκτες-Ορισμός

- Σύμφωνα με την ομάδα «Biomarkers Definitions»
 - Ένα χαρακτηριστικό που μετρείται αντικειμενικά και αξιολογείται ως δείκτης ομαλών βιολογικών διαδικασιών, παθολογικών διαδικασιών ή φαρμακευτικών αντιδράσεων σε θεραπευτικές παρεμβάσεις (2001).
 - κλινικά
 - εργαστηριακά γνωρίσματα (ιστολογικά, μοριακά και απεικονιστικά)
- Η παρούσα εργασία επικεντρώνεται στα ιστολογικά και μοριακά χαρακτηριστικά που χρησιμοποιούνται στην αξιολόγηση της θεραπείας του καρκίνου του ενδομητρίου
 - Ορμονικοί υποδοχείς
 - προϊόντα ανευλοειδίας του DNA
 - προϊόντα γονιδιακής υπερέκφρασης
 - μόρια σηματοδοτικών μονοπατιών

Η κατάσταση των ορμονικών δεικτών χρησιμοποιείται πολλές φορές ως προγνωστικός παράγοντας και μπορεί να χρησιμοποιηθεί και ως ένδειξη θεραπείας μεταστατικών καρκίνων του ενδομητρίου (Iversen 1986, Salvesen et al 2012).

Οι ορμονικοί υποδοχείς έχουν πολύ καλή επαναληψιμότητα στην εκτίμηση χρώσης (Oda et al 2012, Salvesen et al 2012).

Καρκίνος ενδομητρίου-Μοριακά μονοπάτια

- KRAS (Kirsten Rat Sarcoma) και BRAF (B Rapidly Accelerated Fibrosarcoma)
- Κινάση της 3,4,5 τριφωσφορικής ινοσιτόλης (PI3K)/πρωτεϊνική κινάση Β(AKT) /μηχανιστικός στόχος της ραπαμυκίνης (mTOR) PI3K/AKT/mTOR
- Υποδοχέας του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (HER)
- Υποδοχέας αυξητικού παράγοντα ινοβλαστών 2/FGFR2
- β-κατενίνη/ WNT (Wingless iNTegration)
- Ογκοκατασταλτικό γονίδιο p53 (TP53)
- Μικροδορυφορική αστάθεια

Καρκίνος Ενδομητρίου-Στοχευμένη θεραπεία



Καρκίνος Ενδομητρίου- Στοχευμένη θεραπεία

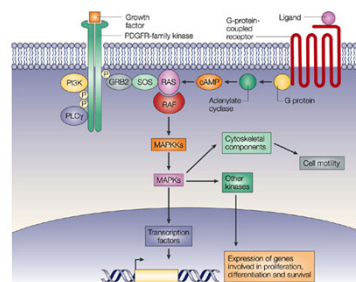
- Πρόσδος στην κατανόηση της μοριακής και γενετικής βάσης του καρκίνου
- Ανάπτυξη στοχευμένων θεραπειών που αναστέλλουν την αγγειογένεση και την ενδοκυττάρια σηματοδότηση μονοπατιών που εμπλέκονται στην ανάπτυξη των κυττάρων και τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό
- Έχουν λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Καρκίνος ενδομητρίου- KRAS/BRAF

- KRAS (Kirsten Rat Sarcoma) και BRAF (B Rapidly Accelerated Fibrosarcoma)
- Θεωρείται το πιο σημαντικό μοριακό μονοπάτι που εμπλέκεται στη γένεση του ενδομητρικού καρκινώματος
- Μονοπάτι ERK-MAPK (Extracellular-Regulated Kinase-Mitogen- Activated Protein Kinase)
 - Ενεργοποιείται από τη μεσολάβηση μιτωτικών ερεθισμάτων, από υποδοχείς τυροσινικής κινάσης και υποδοχείς συζευμένους με G-πρωτεΐνες
 - Η ενεργοποίηση αμφότερων των υποδοχών οδηγεί σε διαδοχική φωσφορύλιωση των Ras, Raf, MAP-ERK κινάση (MEK) και ERK1/2.
 - Η φωσφορυλιωμένη ERK1/2 μεταφέρεται στον πυρήνα του κυττάρου και ενεργοποιεί ένα μεγάλο εύρος υποστρωμάτων συμπεραλαμβανομένου και του συμπλόκου των Ets και της πρωτεΐνης-ενεργοποιητή: της μεταγραφής (Ap1/ATF)
- ✓ Τα μόρια αυτά προάγουν τον πολλαπλασιασμό, την κινητικότητα, τη διαφοροποίηση και την επιβίωση των κυττάρων
- ✓ το p-ERK1/2 εκφράζεται συχνά στον καρκίνο του ενδομητρίου, χωρίς να εξαρτάται από τα *kras* και *braf* (Imamura et al 1992, Mizuchi et al 1992)

ΚΙ ΕΠΕΙΔΗ ΜΙΑ ΕΙΚΟΝΑ
ΕΙΝΑΙ ΧΙΛΙΕΣ ΛΕΞΕΙΣ...

Καρκίνος ενδομητρίου- KRAS/BRAF



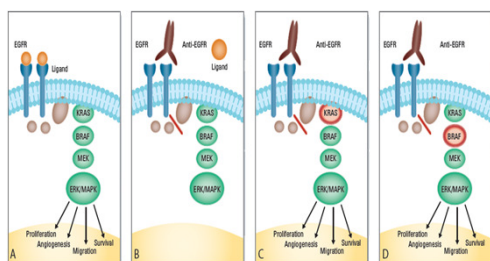
Καρκίνος ενδομητρίου-HER/EGFR

- Ο υποδοχέας του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (HER) είναι μία μοριακή σύνθεση με ογκογενετική δραστηριότητα σε μεγάλο εύρος καρκίνων
- Η συμμετοχή του EGFR στην καρκινογένεση έγκειται στο γεγονός ότι υπερέκφράζεται με αποτέλεσμα την υπερενεργοποίηση του ενδοκυττάριου σηματοδοτικού μηχανισμού των KRAS και BRAF τα οποία ενεργοποιούνται μετά τη σύνδεση του EGF με τον υποδοχέα του.
- Συσγγέτιση με καρκινώματα εκ διαγώνυ κυττάρων και με ορώδη καρκινώματα (Diaz-Montes et al 2006)
- Μονοπάτι HER/EGFR
 - Σύνδεση EGF/ EGFR
 - Ενεργοποίηση μονοπατιού της MAPK μέσω KRAS και BRAF

Καρκίνος ενδομητρίου-HER/EGFR

- Το ογκογονίδιο *c-erbB-2* εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 17
- Κωδικοποιεί μια διαμεμβρανική φωσφογλυκοπρωτεΐνη με δράση τυροσινικής κινάσης, η οποία εμφανίζει 40% ομολογία με τον υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGF)
- Η υπερέκφρασή της οφείλεται σε γονιδιακή επέκταση.
- Στην περίπτωση του ενδομητρίου, υπερέκφραση του *c-erbB2* παρατηρείται σε αδενοκαρκινώματα όπου συνδυάζεται με αυξημένη θνησιμότητα (Berchuck et al, 1991)
- Επιπρόσθετα, η έκφραση του μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για τον καρκίνο του ενδομητρίου (Lambropoulou et al 2007, Lambropoulou et al 2010).
- Το HER αποτελεί μέλος της ευρύτερης οικογένειας των EGFR.

Καρκίνος ενδομητρίου-HER/EGFR Υπόθεση στοχευμένης θεραπείας



Στοχευμένη θεραπεία- Αναστολείς HER 2

- Δε φαίνεται να είναι αποτελεσματικοί στη θεραπεία του καρκίνου του ενδομητρίου
- Η κλινική δοκιμή φάσης II που δοκίμασε την αποτελεσματικότητα του trastuzumab σε *her2 neu* θετικούς καρκίνους του ενδομητρίου, δεν είχε θετικά αποτελέσματα (Fleming et al 2010).

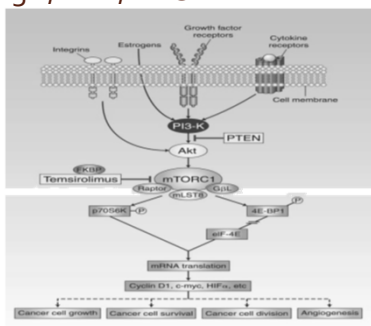
Στοχευμένη Θεραπεία- Αναστολείς EGFR

- Gefitinib, Erlotinib οι αναστολείς EGFR υπό δοκιμή
- Erlotinib
 - μελέτη φάσης II της σε πρωτοεκτεθειμένους στη χημειοθεραπεία ασθενείς, στους οποίους χορηγήθηκε erlotinib, η οποία έδειξε γενικά δεικτική ανταπόκρισης στη θεραπεία της τάξεως του 12.5% Oza et al. 2008
 - Δεν υπήρξε αναστέση της ανταπόκρισης με γονιδιακή ενίσχυση και η μοριακή ανάλυση δε μπορούσε να αναγνωρίσει μεταλλάξεις του EGFR στους ασθενείς που ανταποκρίθηκαν. Oza et al. 2008
- Gefitinib
 - έχει σημαντική ανασταλτική της ανάπτυξης και επαγωγική της απόπτωσης δράση σε αρκετές in vitro και in vivo μελέτες που έγιναν, χρησιμοποιώντας κυτταρικές σειρές του όγκου και αλλομοσχέματα Leslie et al 2013.
 - μελέτη φάσης II της gefitinib σε 29 ασθενείς που έλαβαν πρώτα χημειοθεραπεία: μόνο μία ασθενής ανταποκρίθηκε στη θεραπεία. Leslie et al 2013.
 - Τα αποτελέσματα αυτά είναι συγκρίσιμα με εκείνα της erlotinib, με την erlotinib να παρέχει καλύτερη ανταπόκριση Leslie et al 2013.

Καρκίνος ενδομητρίου- PTEN και μονοπάτι PI3K/AKT/mTOR

- Διαφοροποιήσεις σε αυτό το μονοπάτι είναι παρούσες σε παραπάνω από το 80% των ενδομητρικών καρκινωμάτων(Cheung, Hennessy et al. 2011; Rudd, Price et al. 2011)
- Το μονοπάτι αυτό είναι ιδιαίτερος σημαντικό για την αύξηση και την επιβίωση των κυττάρων.
- Μονοπάτι PI3K/AKT/mTOR
 - Το ογκοκατασταλτικό γονίδιο PTEN κωδικοποιεί ένα λιπίδιο και την πρωτεϊνική φωσφατάση
 - Αυτά αποφωσφορυλιώνουν την 3,4,5 τριφωσφορική φωσφατιδυλο-ινσοιτόλη στην πλασματική μεμβράνη
 - Με τον τρόπον αυτόν ρυθμίζει αρνητικά τα σήματα του AKT

Καρκίνος ενδομητρίου- PI3K/AKT/mTOR



Καρκίνος ενδομητρίου- Αξιολόγηση PI3K/AKT/mTOR

- Ανagnώριση της μετάλλαξης του γονιδίου *pi3k*
- Έκφραση της πρωτεΐνης σταθμίνης
 - η σταθμίνη επηρεάζει τον κυτταρικό σκελετό
 - η σταθμίνη προκαλεί αποσταθεροποίηση των μικροσωληνίσκων και οδηγεί σε αντίσταση στην αντιμικροσωληνιακή θεραπεία
 - Ενισχύει τη γρήγορη αύξηση των καρκινικών κυττάρων και την κινητικότητα, καθιστώντας τον όγκο πιο επιρρεπή στη μετάσταση (Rubin et al.2004, Wik et al 2013)
 - Μεταλλάξεις στο PI3K/AKT/mTOR επηρεάζουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, ο οποίος στηρίζεται στις μεταβολές του κυτταροσκελετού και είναι μετρήσιμες με τη σταθμίνη.

Στοχευμένη θεραπεία-Αναστολείς PI3K/AKT/mTOR

- Τα PTEN-ελαττωματικά κύτταρα είναι ευαίσθητα ως στόχοι των αναστολέων της ραπαμυκίνης (mTOR) σε θηλαστικά, in vitro, δεδομένου ότι η απώλεια του PTEN οδηγεί σε ενεργοποίηση της Akt, η οποία με τη σειρά της αναστέλλει την mTOR δραστηριότητα.
- Temsirolimus, ridafrolimus και everolimus είναι αναστολείς mTOR υπό δοκιμή
- Everolimus
 - Μελέτη φάσης II σε ασθενείς με καρκίνο ενδομητρίου που έλαβαν έναν ή δύο κύκλους συστηματικής θεραπείας. Η μελέτη αυτή έδειξε σταθεροποίηση της ασθένειας σε περίοδο 20 εβδομάδων στο 22% των ασθενών, αλλά καμία κλινική βελτίωση. (Smonce et al 2010)
- Ridafrolimus
 - προκαταρκτικά αποτελέσματα του ridafrolimus είναι επίσης ενδεικτικά κάποιες δραστηριότητες (Oza et al 2011, Wason 2011)
 - Τυχασιοποιημένη μελέτη φάσης II, η ομάδα των ασθενών που δέχτηκαν θεραπεία με ridafrolimus είχαν σημαντικά μεγαλύτερα διαστήματα ελεύθερα νόσου, συγκρινόμενοι με το δείγμα ελέγχου (προγεστίνες ή χημειοθεραπεία) (5,6 vs 3,2 μήνες). (Oza et al 2011)
- Temsirolimus (ενδοφλέβιος αλλοστερικός αναστολέας του mTOR)
 - Μελέτες φάσης II που συγκρίνουν τις επιπτώσεις σε γυναίκες με καρκίνο του ενδομητρίου, που είναι είτε πρωτοκαταβλημένες σε χημειοθεραπεία ή μετά από υποτροπή
 - Οι μελέτες αυτές έδειξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην ανταπόκριση πρωτοκαταβλημένων ασθενών στη χημειοθεραπεία (μερική ανταπόκριση 14%, σταθεροποιημένη ασθένεια 69%) σε σύγκριση με εκείνους που είχαν πρωτοκαταβληθεί σε χημειοθεραπεία (μερική ανταπόκριση 4%, σταθεροποιημένη ασθένεια 48%) (Oza, Eli et al. 2011)
 - Η αποτελεσματικότητα του temsirolimus φαίνεται να είναι ανεξάρτητη των καταστάσεων των μεταλλάξεων PTEN, καθώς και των πρωτεϊνικών παραγόντων των γονιδίων PTEN, AKT, mTOR και p53 (Oza et al. 2011)

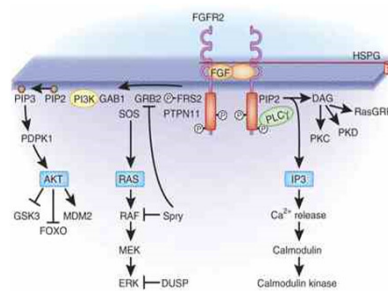
Καρκίνος ενδομητρίου- β κατενίνη/WNT

- Η σύνθεση β-κατενίνης και E-κατχερίνης και η προσκόλληση αυτών, για το σχηματισμό συμπλόκου έχει σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της ακεραιότητας του επιθηλίου.
- Η β-κατενίνη συμπεριφέρεται ως ένας αρνητικός ρυθμιστικός μεταγραφικός παράγοντας στο Wnt-σηματοδοτικό μονοπάτι που αναστέλλει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό.
- Υπάρχει ένα σχέδιο παραποιημένης έκφρασης, το οποίο βρίσκεται, κατά προτίμηση, στις περιφερειακές θέσεις του καρκινώματος, το οποίο είναι αντιστρόφως ανάλογο της έκφρασης της E-κατχερίνης Kyo et al. 2006
- Πέραν τούτου, το Snail (αποσιωπητής της έκφρασης του γονιδίου της E-κατχερίνης) θεωρείται σημαντικό στην πρόοδο του καρκίνου του ενδομητρίου και είχε συσχετιστεί με ελαττωμένη έκφραση των οιστρογονικών υποδοχών τύπου a (Bleichschmidt et al 2007)

Καρκίνος ενδομητρίου- FGFR 2

- Οι υποδοχείς αυτοί εκφράζονται σε σχεδόν όλους τους τύπους ιστού και είναι εξαιρετικά σημαντικοί για τα κανονικά και νεοπλασματικά κύτταρα, καθώς αυτοί ρυθμίζουν τις λειτουργίες των κυττάρων, όπως η εξέλιξη, η επιδιόρθωση τραυμάτων και η αγγειογένεση
- Η λειτουργία των FGF διαμεσολαβείται μέσω τεσσάρων υποδοχών τυροσινικής κινάσης (FGFR₁, FGFR₂, FGFR₃ and FGFR₄).
- Μοριακό μονοπάτι FGFR 2
 - Ενεργοποίηση με δέσμευση των FGF/FGFR
 - Η πρόσδεση έχει ως αποτέλεσμα το διαμερισμό και την αναδιάρθρωση της δομής του υποδοχέα, η οποία οδηγεί στην ενεργοποίηση των ενδοκυτταρικών περιοχών της κινάσης και την ακόλουθη αυτοφωσφορύλωση των τυροσινικών δομών της κινάσης
 - Η ενδοκυττάρια μετάδοση σήματος επιτυγχάνεται μέσω του μονοπατιού της φωσφολιπάσης C (PLC), PI3K, MAPK και STAT
- Οι μεταλλάξεις του *fgfr2* φαίνεται να είναι σημαντικές στη διαδικασία της καρκινογένεσης στον καρκίνο του ενδομητρίου και έχουν αναφερθεί σε έως και 10%-12% των ενδομητρίων καρκινωμάτων ενώ είναι πανομοιότητες με αυτές που βρίσκονται σε συγγενείς κраниοπροσωπικές δυσμορφίες (Gatus et al. 2011)

Καρκίνος ενδομητρίου- FGFR 2



Αναστολείς FGFR 2

- **Ponitinib**
 - αναστολέας της τυροσινικής κινάσης που αναστέλλει και τις τέσσερις FGFR υπομονάδες
 - Μια προκλινική δοκιμή του συνδυασμού *ridafrolimus* (αναστολέας mTOR) και της *ponitinib* έδειξε ενθαρρυντικά αποτελέσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με τους παράγοντες αυτούς, λόγω της συνεργικής τους δράσης (Gozgit, Squillace et al. 2013)
- **Dovitinib**
 - FGFR αναστολέαυπο δοκιμή
 - Δοκιμάστηκε για την αποτελεσματικότητά του στη θεραπεία του καρκίνου του ενδομητρίου και συγκρίθηκε με την αποτελεσματικότητά ενός FGFR2 αναστολέα του NVP-BGJ398.
 - Βρέθηκε ικανοποιητική ανταπόκριση των ασθενών στη θεραπεία
 - Η δοκιμή αυτή ενίσχυσε την παρούσα άποψη σχετικά με την πιθανή χρήση της *dovitinib* στη θεραπεία του καρκίνου του ενδομητρίου, λόγω της καλής ανταπόκρισης των ασθενών (Kononchik et al. 2013).

Στοχευμένη Θεραπεία- Αναστολείς VEGF

- Πρόκειται για τον αγγειακό ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα.
- Οι αναστολείς των προσδετών και των υποδοχέων του VEGF, είναι αποτελεσματικοί στη μείωση του μεγέθους διάφορων κακοηθειών (παγκρεατικές, οι νεφρικές, οι κολοορθικές, οι νευροενδοκρινικές και οι ωθηθικές)
- Μια κλινική δοκιμή φάσης II της θαλιδομίδης δεν έδειξε στατιστικώς σημαντική δραστηριότητα του φαρμάκου αυτού στον χημειοανθεκτικό καρκίνο του ενδομητρίου (McMeekin 2007)
- Ένα άλλο πρόβλημα που προέκυψε μετά τη χρήση των αναστολέων VEGF είναι η τοξικότητα που προκαλούν τα φάρμακα αυτά.
- Παρενέργειες:
 - η πρωτεϊνουρία
 - η υπέρταση
 - η διάρρηξη
 - η αιμορραγία

Καρκίνος Ενδομητρίου- p53

- Η ενεργοποίηση του γονιδίου αυτού προκαλεί πάυση του κυτταρικού κύκλου και απόπτωση
- Το ογκοκατασταλτικό γονίδιο p53 εκφράζεται στο 75% των ορώδων ενδομητρικών διεπιθηλιακών καρκινωμάτων (Jia et al 2008)
- Οι μεταλλάξεις στα ογκογονίδια p53, *pik3ca*, *pik3r1*, *kras* και *pten* δεν είναι ειδικές για τον κάθε τύπο καρκίνου του ενδομητρίου, ενώ έχουν περιγραφεί διάφορες μεταλλαγές συνύπαρξης μεταξύ των ογκογονιδίων. (Banno et al 2012)

Καρκίνος ενδομητρίου- Νευροπεπτίδια

- ✓ Πληθώρα δεδομένων δείχνουν ότι η έκφραση νευροπεπτιδίων τόσο στο φυσιολογικό όσο και στο καρκινικό ενδομήτριο εμπλέκεται σε αυτοκρινικούς και παρακρινικούς μηχανισμούς ρύθμισης του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, της διαφοροποίησης και της απόπτωσης (Chatzaki et al. 1996)

Καρκίνος ενδομητρίου- Νευροπεπτίδια

- Τα κύτταρα του φυσιολογικού ενδομητρίου και η κυτταρική σειρά καρκινικών κυττάρων του ενδομητρίου, Ishikawa εκφράζουν ορμονοεξαρτώμενα τα οποιοειδή β-ενδορφίνη και δυνορφίνη καθώς και τους υποδοχείς τους που ρυθμίζουν την έκφραση του TGFβ1 και την απόπτωση μέσω Fas/FasL (Chatzaki et al, 2001, Chatzaki et al 2003).
- Έχει βρεθεί αυξημένη έκφραση του εκλυτικού παράγοντα κορτικοτροπίνης (CRF), που φαίνεται να εμπλέκεται σε φαινόμενα κυτταρικής διαφοροποίησης και ανοσίας (Zoumakis et al, 2000, Taliouri et al 2013).
- Ο εκλυτικός παράγοντας των γοναδοτροπινών, GnRH, και οι υποδοχείς γοναδοτροπινών εικάζεται ότι λειτουργούν ως διαμεσολαβητές σε αντιμιτωτικές δράσεις στον καρκίνο του ενδομητρίου (Bax et al 1996, Chatzaki et al 1996, Davies et al 2000, Engel et al 2012)

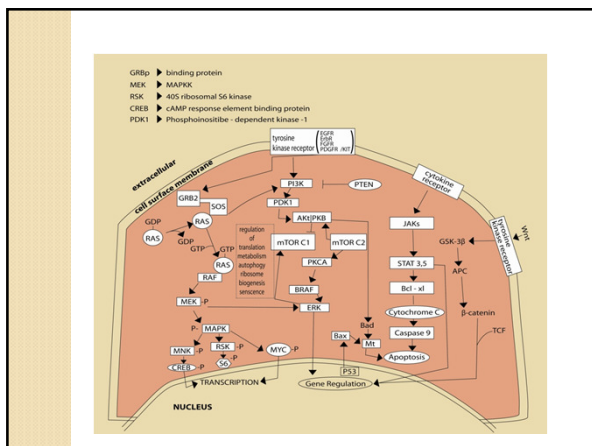
Καρκίνος ενδομητρίου-άλλοι βιοδείκτες

- Η *survivin* είναι πρωτεΐνη της ευρύτερης πρωτεϊνικής οικογένειας των αναστολέων της απόπτωσης (IAP). Δρα αναστέλλοντας την ενεργοποίηση των κασπασών και οδηγεί σε αρνητική ρύθμιση της απόπτωσης και του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου.
 - Αποτελεί ειδικό δείκτη του καρκίνου του ενδομητρίου που συσχετίζεται με το στάδιο, το βαθμό και τη μωμυτρική διήθηση.
 - είναι ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας κακής προγνώσεως.
 - ενώ η ίδια μελέτη καταδεικνύει και την αυξημένη έκφραση της COX2 στον καρκίνο του ενδομητρίου και την πιθανή θεραπευτική σημασία που θα είχε η μείωση της (Lamproulou et al 2010).
- Πιθανή σημασία των ορεξίνων A και B (νευροπεπτίδια σχετιζόμενα με τον μεταβολισμό των λιπιδίων) στην παθογένεση του καρκίνου του ενδομητρίου (Dehan et al 2013)
- *klk6* γονίδιο της καλικρεΐνης 6
 - Το γονίδιο αυτό εκφράζεται σε διαφορετικά πεπτιδια σε θηλυδες οριδες καρκίνο μητρας (UPSC), σε σύγκριση με άλλους υπότυπους του καρκίνου του ενδομητρίου ή/και του υγιούς ιστού
 - τόσο το KLK6 και το KLK10 παρουσιάζουν αυξημένη έκφραση στον ορό των ασθενών με UPSC
 - η έκφραση του *klk6* έχει αποδειχθεί να είναι υψηλότερη σε καρκινώματα του ενδομητρίου, τόσο σε επίπεδο mRNA, όσο και σε επίπεδο πρωτεΐνης (Kopos et al, 2012)

Καρκίνος ενδομητρίου- μικροδορυφορική αστάθεια

- Επαναλαμβανόμενες νουκλεοτιδικές ακολουθίες, οι οποίες βρίσκονται σε κωδικοποιητικές και μη-κωδικοποιητικές ακολουθίες του DNA.
- Οι βλάβες αυτές είναι αποτέλεσμα μεταλλάξεων που επηρεάζουν τα γονίδια MMR MLH1, MSH2, MSH6 και PMS2 και είναι υπεύθυνα για τη διόρθωση των λαθών που παράγονται κατά τη διάρκεια της αντιγραφής του DNA (Vilar et al. 2010)
- Μικροδορυφορική αστάθεια έχει αναφερθεί στο 20%-45% του Τύπου I καρκίνου του ενδομητρίου (Goodfellow et al.2013, Colas et al. 2012)
- Λιγότερο συχνή στους όγκους Τύπου II (0%-14%) (Goodfellow et al.2013, Colas et al. 2012)





Συμπεράσματα

- Η κατανόηση των μοριακών μονοπατιών που συμμετέχουν στην γένεση του ενδομητρικού καρκινώματος είναι θεμελιώδης για τη θεραπεία της νόσου.
- Η χρήση βιοδεικτών μας βοηθά να ποσοτικοποιήσουμε την έκφραση των μοριακών μονοπατιών και να εφαρμόσουμε στην κλινική πράξη τη γνώση που έχει αποκτηθεί για όλους αυτούς τους μοριακούς μηχανισμούς.
- Η στοχευμένη θεραπεία αποτελεί πολλά υποσχόμενη θεραπευτική επιλογή και πιθανόν να αντικαταστήσει τις ήδη υπάρχουσες και εφαρμοζόμενες θεραπευτικές επιλογές.

Σας ευχαριστώ

