

ΒΡΑΧΕΙΕΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ SHORT COMMUNICATIONS

Πρώιμη ανάδειξη νεοπλασίας πεπτικού μετά από χορήγηση 2-χλωροδεοξυαδενοσίνης σε ασθενή με χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία

Κ.Χ. Κατσάνος, Π. Καϊιάφας, Κ.Λ. Μπουραντάς

.....
Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων

Early diagnosis of colon cancer after administration of 2-chlorodeoxyadenosine in a patient with chronic lymphocytic leukemia

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρητηρίου: Αδενοκαρκίνωμα παχέος εντέρου, Απόπτωση, 2-χλωροδεοξυαδενοσίνη, Χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία

Τα πουργινακικά ανάλογα fludarabine και 2-χλωροδεοξυαδενοσίνη (2-CdA) είναι ειδικοί αναστολείς του κυτταρικού κύκλου και απαιτούν σύνθεση DNA για να εκδηλώσουν την κυτταροτοξική τους δράση με επαγωγή του κυτταρικού θανάτου μέσω απόπτωσης.¹⁻⁵ Η ενδοκυττάρια προσπέλασή τους επιτυγχάνεται με μια ειδική νουκλεοσιδική πρωτεΐνη-μεταφορέα (NST).⁶ Η κυτταροτοξική δράση του 2-CdA απαιτεί την ενδοκυττάρια άθροιση 2-CdA νουκλεοτιδίων.

In vitro έρευνες έδειξαν ότι (α) η έκφραση της πρωτεΐνης-μεταφορέα (NST) στα λεμφοκύτταρα της χρόνιας λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας (ΧΛΛ) είναι χαμηλή, (β) η έκθεση στα νουκλεοσιδικά ανάλογα αυξάνει τα επίπεδα έκφρασης της NST-πρωτεΐνης και το εκατοστιαίο ποσοστό των κυττάρων στην S-φάση, (γ) η ύπαρξη νουκλεοσιδικών αναλόγων ρυθμίζει αντίστροφα (μειώνει) την έκφραση του bcl-2-εναρκτή και αυξάνει την απόπτωση.^{7,8} Είναι γνωστό ότι η έκφραση της ογκογόνου

πρωτεΐνης bcl-2 διαδραματίζει πρωταρχικό ρόλο στην παρεμπόδιση του μηχανισμού απόπτωσης.^{9,10}

Παρά την επίδραση όμως του 2-CdA στη ρύθμιση της bcl-2, δεν έχει αποδειχθεί ότι η έκφραση της παραπάνω πρωτεΐνης μπορεί να αποτελέσει δείκτη της *in vitro* ανταπόκρισης στα χημειοθεραπευτικά σκευάσματα ούτε και στην περαιτέρω πρόγνωση του ασθενούς.¹¹

Στην παρούσα εργασία περιγράφουμε ασθενή με ΧΛΛ, που εξελίχθηκε σε προλεμφοκυτταρική λευχαιμία και ο οποίος εμφάνισε νεοπλασία στο εγκάρσιο κόλο δύο μήνες μετά τη θεραπευτική χορήγηση 2-CdA. Συζητείται η φαρμακολογική και παθοφυσιολογική δράση του 2-CdA, καθώς και η πιθανή επίδρασή του στην εμφάνιση νεοπλασίας.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΣ

Περιγράφεται η περίπτωση ασθενούς 72 ετών με ΧΛΛ, ο οποίος εισήχθη λόγω αιματοχεσίας δύο μήνες μετά τη χορήγηση 2-χλωροδεοξυαδενοσίνης και στον οποίο διαπιστώθηκε νεοπλασία εγκαρσίου κόλου.

Ο ασθενής είχε αρνητικό κληρονομικό αναμνηστικό, ήταν καπνιστής επί 40 έτη, μέτριος πότης και ανέφερε χολοκυστεκτομή προ 30ετίας και αρτηριακή υπέρταση από 10ετίας. Επίσης, είχε ιστορικό εκκολπωμάτωσης κατιόντος κόλου διαπιστωμένης ενδοσκοπικά και αντιμετωπιζόμενης με υπακτικά.

Προ διετίας διαγνώστηκε χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία σταδίου III κατά Rai, που αντιμετωπιζόταν θεραπευτικά με μεθυλπρεδνιζολόνη και χλωραμβουκίλη, ενώ δύο μήνες πριν από την εισαγωγή του ασθενούς είχε τεθεί η διάγνωση της εκτροπής της ΧΛΛ σε προλεμφοκυτταρική λευχαιμία, με 40% διήθηση του μυελού των οστών από προλεμφοκύτταρα, και είχε χορηγηθεί χημειοθεραπευτικό σχήμα με 2-CdA. Δύο μήνες πριν από την εισαγωγή του ο ασθενής είχε υποβληθεί σε κολοσκόπηση λόγω κοιλιακού άλγους, με διάγνωση εκκολπωματίτιδας κατιόντος κόλου, ενώ βρισκόταν σε πλήρη ύφεση από την αιματολογική του νόσο.

Κατά την εισαγωγή του λόγω αιματοχεσίας ο ασθενής ήταν πάσχων, με σημεία ορθοστατικής υπότασης, ηπατοσπληνομεγαλία και διογκωμένους λεμφαδένες

μασχαλιάας και βουβωνικής χώρας, ενώ η δακτυλική εξέταση ήταν θετική για απώλεια ερυθρού αίματος.

Ο εργαστηριακός έλεγχος ανέδειξε αιματοκρίτη (Ht) 23%, λευκά αιμοσφαίρια 12.600/μL, αιμοπετάλια 120.000/μL, ενώ υπήρχε αύξηση της LDH (1030 U/l/mL) και του ουρικού οξέος (11,8 mg/dL).

Η επείγουσα κολοσκόπηση που ακολούθησε ανέδειξε μόρφωμα του εγκάρσιου κόλου, το οποίο διαπιστώθηκε ότι ήταν αδενοκαρκίνωμα σταδίου I κατά Dukes.

Ο ασθενής χειρουργήθηκε με απόλυτη επιτυχία και εξήλθε, σε πλήρη ύφεση από το αιματολογικό του νόσημα, με Ht 34%, λευκά αιμοσφαίρια 9.800/μL, αιμοπετάλια 150.000/μL και φυσιολογικό βιοχημικό έλεγχο.

ΣΧΟΛΙΟ

Η εμφάνιση καρκίνου του παχέος εντέρου στον ασθενή μας με προλεμφοκυτταρική λευχαιμία μετά την επιτυχή χορήγηση 2-CdA για την αιματολογική του νόσο, θέτει το ερώτημα της πιθανής ανάπτυξης νεοπλασίας μετά τη χορήγηση 2-CdA. Η πιθανότητα να υπήρχε ήδη μια *in situ* νεοπλασία ή μια περιοχική με σοβαρού βαθμού δυσπλασία στο εγκάρσιο κόλο, η οποία να ήταν αδύνατο να αναγνωριστεί οπτικά κατά την ενδοσκόπηση, είναι κάτι που δεν μπορεί να αποκλειστεί, παρά το γεγονός ότι στο εγκάρσιο κόλο δεν είχε περιγραφεί κανενός είδους βλάβη ή πιθανή νεοπλασματική αλλοίωση κατά την αρχική ενδοσκόπηση. Η φυσική ιστορία δημιουργίας και ανάπτυξης του αδενοκαρκινώματος του παχέος εντέρου, εξάλλου, ποικίλλει εξαρτώμενη από παράγοντες όπως η κληρονομικότητα, οι προκαρκινωματώδεις αλλοιώσεις και η κατάσταση του ανοσοποιητικού συστήματος του οργανισμού.¹² Με αυτά τα δεδομένα, είναι πολύ πιθανό αντινεοπλασματικά φάρμακα να τροποποιούν εξελικτικά και χρονικά (επιτάχυνση) μια διαδικασία ογκογένεσης στα αρχέγονα κύτταρα του γαστρεντερικού επιθηλίου.¹³

Σε μελέτες *in vitro* έχει δειχθεί ότι η ύπαρξη νουκλεοσιδικών αναλόγων ρυθμίζει αντίστροφα (μειώνει) την έκφραση του bcl-2-εναρκτη και, επομένως, το τελικό ποσό της ογκογόνου bcl-2-πρωτεΐνης, αυξάνοντας την απόπτωση, γεγονός όμως που δεν έχει δειχθεί ή αποδειχθεί στην καθημερινή κλινική πράξη.¹ Είναι γνωστό ότι η έκφραση της ογκογόνου πρωτεΐνης bcl-2 διαδραματίζει πρωταρχικό ρόλο στην παρεμπόδιση του μηχανισμού της απόπτωσης.

Εάν δεχθούμε ότι η νεοπλασία του παχέος εντέρου στον ασθενή μας δεν διαγνώστηκε συμπτωματικά 2 μήνες μετά από τη χορήγηση του 2-CdA και με δεδομένο το γεγονός ότι οι αιματολογικές νεοπλασίες συνδυάζονται με νεοπλασίες συμπαγών οργάνων, θα μπορούσαμε να

θεωρήσουμε, με κάθε επιφύλαξη, την περίπτωση του ασθενούς μας ως μοντέλο για την ερμηνεία της πιθανής *in vivo* δράσης των νουκλεοσιδικών αναλόγων, και κυρίως του 2-CdA, στην πρόωπη ανάδειξη άλλων νεοπλασιών με την αύξηση ή τη μη μείωση της απόπτωσης, που αποτελεί και μια από τις σύγχρονες αιτιολογικές προσεγγίσεις για το αδενοκαρκίνωμα του παχέος εντέρου.

Αυτή η τροποποίηση της απόπτωσης σε κύτταρα του βλεννογόνου του παχέος εντέρου ίσως είναι διαφορετική από την τροποποίηση της απόπτωσης στα κύτταρα του αιμοποιητικού συστήματος, με σημείο εκκίνησης το διαφορετικό τρόπο λειτουργίας και το διαφορετικό χρόνο ζωής αυτών των κυττάρων. Στο σημείο αυτό θα πρέπει να τονιστεί πως, με βάση το σκεπτικό που αναπτύχθηκε, γίνεται μια έμμεση, ωστόσο σημαντική, επισήμανση ότι ο συγκεκριμένος ασθενής, αλλά και όλοι οι ασθενείς με αιματολογικές και άλλες νεοπλασίες, έχουν αυξημένο, σε σχέση με το γενικό πληθυσμό, κίνδυνο ανάπτυξης δεύτερης νεοπλασίας. Αυτό μπορεί να συμβεί είτε ως γεγονός ανοσοκαταστολής και μείωσης των μηχανισμών επιδιόρθωσης/απόπτωσης, είτε ως τμήμα της κορηγούμενης αντινεοπλασματικής θεραπείας, η οποία, με το δεδομένο μηχανισμό δράσης που κάθε φορά έχει, μπορεί να ευνοεί ή να αποτρέπει έναν ιστό (εκτός του ιστού-στόχου) για νεοπλασματική εκτροπή. Ως προς το φαινόμενο αυτό στο έντερο, έχουν αναπτυχθεί διάφορες υποθέσεις και πειραματικά μοντέλα πρόληψης^{14,15} ή επαγωγής της καρκινογένεσης.^{16,17}

Το εάν και κατά πόσο σε μια *in situ* νεοπλασία ή σε μια μη καλά διαφοροποιημένη δυσπλαστική βλάβη του εντερικού βλεννογόνου τα νουκλεοσιδικά ανάλογα μπορεί να επιδράσουν και με ποιο μηχανισμό, παραμένει αναπάντητο ερώτημα. Εκείνο που επίσης πρέπει να συζητηθεί εκτενέστερα είναι το διάστημα που μεσολαβεί από τη χορήγηση του νουκλεοσιδικού αναλόγου μέχρι την εκδήλωση μιας προϋπάρχουσας νεοπλασίας ή, πολύ περισσότερο, την *de novo* ανάδειξη μιας νέας.

Η μεγάλη ωφέλεια που προκύπτει από τη χρήση των νουκλεοσιδικών αναλόγων στα αιματολογικά νοσήματα ίσως αυξηθεί ακόμη περισσότερο, εάν η χρήση των φαρμάκων αυτών μας βοηθήσει να κατανοήσουμε τους μηχανισμούς ογκογένεσης ή επιτάχυνσης μιας ήδη προϋπάρχουσας δυσπλαστικής ή *in situ* νεοπλασματικής βλάβης.

ABSTRACT

Early diagnosis of colon cancer after administration of 2-chlorodeoxyadenosine in a patient with chronic lymphocytic leukemia

K.H. KATSANOS, P. KAIAFAS, K.L. BOURANTAS
University Hospital of Ioannina, Greece

Archives of Hellenic Medicine 1999, 16(6):604-606

The case is presented of a 72 year old male patient with chronic lymphocytic leukemia (CLL) diagnosed 2 years earlier and treated with methylprednisolone and chlorambucil. Colon diverticulosis had been diagnosed ten years previously. Two months before admission he was started on, and responded to, 2-chlorodeoxyadenosine (2-CdA) because of a CLL aberration of polymorphocytic (PL) leukemia, and he achieved complete remission. Two months later the patient was admitted because of lower gastrointestinal tract bleeding. Colonoscopy revealed a transverse colon adenocarcinoma, Dukes stage I. A routine colonoscopy performed 2 months before 2-CdA administration had been negative. Surgical intervention was successful and the patient is living in hematologic remission. If it is accepted that the diagnosis of colon cancer in this patient 2 months after 2-CdA administration was not a simple coincidence, and bearing in mind that hematologic malignancies often coexist with other malignancies, it could be considered, with reservations, that this case is a model explaining the possible *in vivo* action of nucleoside analogues and specifically of 2-CdA. This hypothetical *in vivo* mechanism could be based on the contribution of nucleoside analogues and nucleoside transporters in increasing or in not down-regulating apoptosis of the bowel epithelium. However the central theory that one malignancy in this case (CLL) can trigger another (colon cancer) remains.

Key words: Apoptosis, Bowel cancer, Chronic lymphocytic leukemia, 2-deoxychloroadenosine

Βιβλιογραφία

1. ZINZANI PL, TOSI P, VISANI G, MARTINELLI G, FARABEGOLI P, BUZZI M ET AL. Apoptosis induction with three nucleoside analogues on freshly isolated B-chronic lymphocytic leukemia cells. *Am J Hematol* 1994, 47:301-306
2. ROBERTSON LE, CHUBB S, MEYN RE. Induction of apoptotic cell death in chronic lymphocytic leukemia by 2-chloro-2'-deoxyadenosine and g-β-D-arabinosyl-2-fluoradenine. *Blood* 1993, 81:143-150
3. ZINZANI PL, BUZZI M, FARABEGOLI P, TOSI P, FORTUNA A, VISANI G ET AL. Induction of *in vitro* apoptosis by fludarabine in freshly iso-

- lated B-chronic lymphocytic leukemia cells. *Leuk Lymphoma* 1994, 13:95-98
4. CARRERA CJ, TERAJ C, PIRO L, SAVEN A, BEUTLER E, CARSON D. 2-CdA chemotherapy triggers programmed cell death in normal and malignant lymphocytes. *Int J Purine Pyrimidine Res* 1991, 2:38
5. SHENKERMANN G, KLAPER R, NESS-ABRAMOF R, VISHLITZKY V, ZEMER R, ELLIS M ET AL. Induction of apoptosis by chlorodeoxyadenosine and dexamethasone in B-chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 1997, 28:153-157
6. POTT C, HIDDEMANN W. Purine analogs in the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 1997, 11(Suppl 2):S25-S28
7. KAWASAKI H, CARRERA CJ, PIRO LD, SAVEN A, KIPPS TJ, CARSON DA ET AL. Relationship of detoxycytidine kinase and cytoplasmic 5'-nucleotidase to the chemotherapeutic efficacy of 2-chlorodeoxyadenosine. *Blood* 1993, 81:597-601
8. PETERSEN AJ, BROWN RD, GIBSON J, POPE B, LUO XF, SCHUTZ L ET AL. Nucleoside transporters, bcl-2 and apoptosis in CLL cells exposed to nucleoside analogues *in vitro*. *Eur J Haematol* 1996, 56:213-220
9. BISSONNETTE RP, ECHEVERRI F, MAHBOUBI A, GREEN DR. Apoptotic cell death induced by c-myc is inhibited by bcl-2. *Nature* 1992, 359:554-556
10. ARRENDTS MS, MORRIS RJ, WYLLIE AH. Apoptosis, the role of the endonuclease. *Am J Pathol* 1990, 136:593-595
11. MORABITO F, FILANGERI M, CALLEA J, SCULLI G, CALLEA V, FRACCHIOLLO NS ET AL. Bcl-2 protein expression and p53 gene mutation in chronic lymphocytic leukemia: correlation with *in vitro* sensitivity to chlorambucil and purine analogues. *Haematologica* 1997, 82:16-20
12. RAFTER J, CLINGHAMMAR B. Interactions between the environment and genes in the colon. *Eur J Cancer Prev* 1988, 7(Suppl 2):S69-S74
13. POTTEN CS. Stem cells in gastrointestinal epithelium: numbers, characteristics and death. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1988, 353:821-830
14. MORI H, TANAKA T, SUGIE S, YOSHIMI N, KAWAMORI T, HIROSE Y ET AL. Chemoprevention by naturally occurring and synthetic agents in oral, liver and large bowel carcinogenesis. *J Cell Biochem* 1997, 27(Suppl):35-41
15. HAGUE A, MANNING AM, VAN DER STAPPEN JW, PARASKEVA C. Escape from negative regulation of growth by transforming growth factor beta and from the induction of apoptosis by the dietary agent sodium butyrate may be important in colorectal carcinogenesis. *Cancer Metast Rev* 1993, 12:227-237
16. HIROSE Y, SUGIE S, YOSHIMI N, MATSUNOGA K, HARE A, MORI H. Induction of apoptosis in colonic epithelium treated with 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo [4,5-b] pyridine (PhIP) and its modulation by a P4501A2 inducer, beta-naphthoflavone in male F344 rats. *Cancer Lett* 1988, 123:167-172
17. POTTEN CS, LI YQ, O'CONNOR PJ, WINTON DI. A possible explanation for the differential cancer incidence in the intestine, based on distribution of the cytotoxic effects of carcinogens in the murine large bowel. *Carcinogenesis* 1992, 13:2305-2312

Corresponding author:

K.H. Bourantas, 1 Kyprou street, GR-455 00 Anatoli, Ioannina, Greece