

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

- Το μελάνωμα του ραγοειδούς χιτώνα αποτελεί τη συχνότερη ενδοφθάλμια κακοήθεια των ενηλίκων και χαρακτηρίζεται από αυξημένο μεταστατικό δυναμικό και πτωχή πρόγνωση
 - Οι αποακετυλάσες των ιστονών (HDACs) αποτελούν μια ομάδα 18 ενζύμων που ταξινομούνται σε τέσσερις κατηγορίες βάσει της ομοιότητάς τους με πρωτεΐνες του *Saccharomyces cerevisiae*
 - Οι HDACs, μέσω αποακετυλίωσης των ιστονών και ποικίλων άλλων πρωτεϊνών, συμμετέχουν στη ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης και πολλαπλών κυτταρικών διεργασιών (κυτταρικός κύκλος, απόπτωση, απόκριση στη βλάβη του DNA, μετάσταση, αγγειογένεση και αυτοφαγία), οι οποίες εμπλέκονται στην καρκινογένεση
 - Οι αναστολείς των HDAC (HDACIs) μελετώνται σε προκλινικό και κλινικό επίπεδο σε διάφορους καρκίνους
 - Ορισμένοι rap-HDACIs έχουν ήδη εγκριθεί από τον FDA για τη θεραπεία του δερματικού και περιφερικού T-λεμφώματος και του πολλαπλού μυελώματος
- ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣ ΜΕΛΕΤΗΣ** είναι η αξιολόγηση της κλινικής σημασίας της έκφρασης HDAC-2 στο μελάνωμα του ραγοειδούς χιτώνα

ΜΕΘΟΔΟΙ

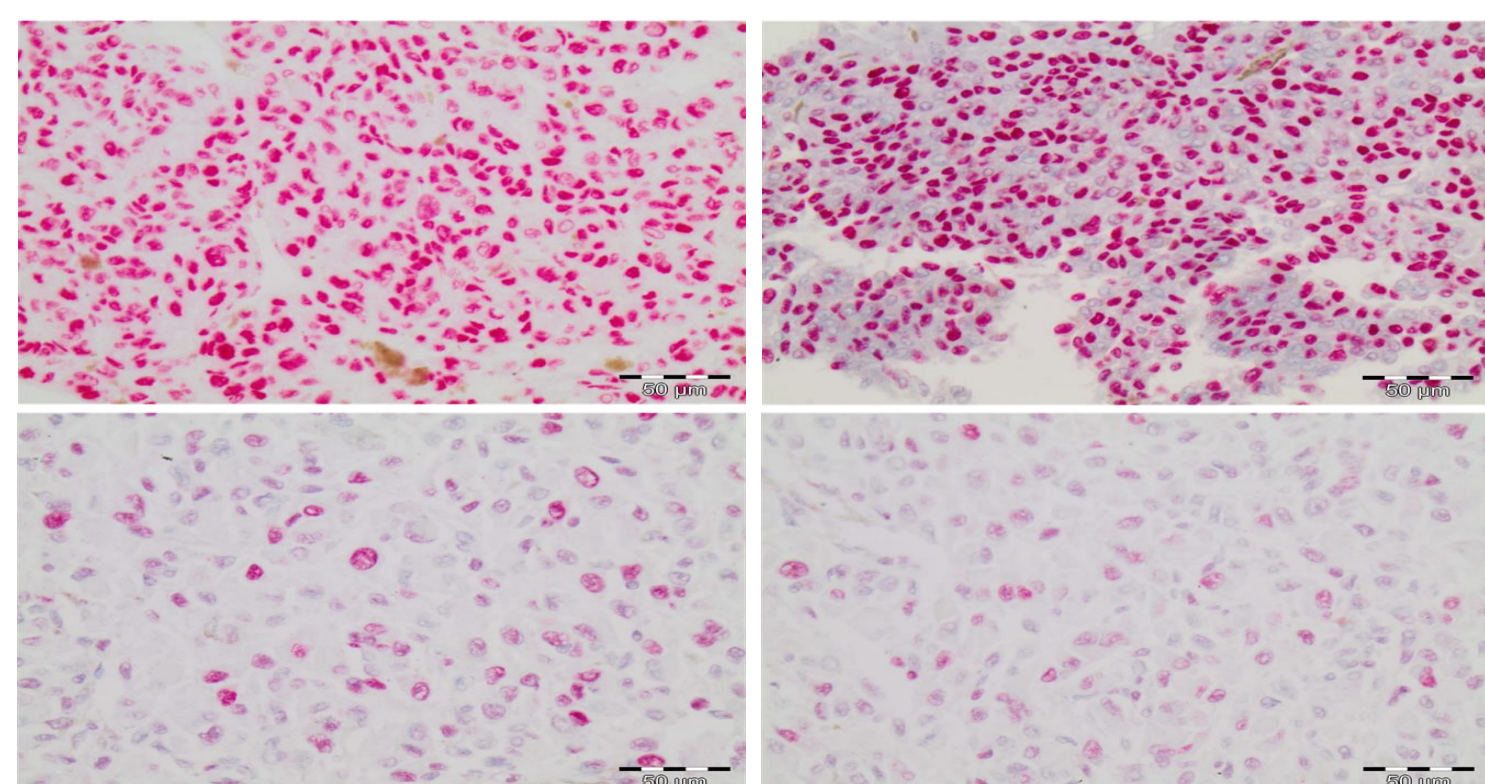
- Η έκφραση HDAC-2 (ποσοστό και ένταση χρώσης ως κατηγορικές μεταβλητές και το γινόμενο τους IRS, κατηγοριοποιημένο σε 4 επίπεδα: αρνητικό, χαμηλό, μέτριο και υψηλό) εκτιμήθηκε ανοσοϊστοχημικά σε 74 μελανώματα του ραγοειδούς χιτώνα και συσχετίστηκε με κλινικοπαθολογοανατομικά χαρακτηριστικά, την παρουσία λεμφοκυτταρικής αντίδρασης στον όγκο (TILS), την ολική επιβίωση (OS) και την επιβίωση ελεύθερη νόσου (DFS)
- Οι 43/75 (57.33%) ασθενείς απεβίωσαν λόγω του μελανώματος εντός 29 (μέση τιμή) μηνών (εύρος 9-99 μήνες)
- Οι λοιποί 32 ασθενείς παρακολούθηθηκαν κατά μέσο όρο για 65 μήνες (εύρος 5-115 μήνες)
- 7 ασθενείς υποτροπίασαν με μέση παρακολούθηση 53 μηνών (13-109 μήνες)

Κλινικοπαθολογοανατομικές παράμετροι	Αριθμός (%)
Σύνολο ασθενών	75 (100)
Ηλικία σε έτη	
Εύρος: 14 — 94	
Μέση τιμή: 65	
Φύλο	
Ανδρες	31 (41.33)
Γυναίκες	44 (58.67)
Μέγεθος όγκου σε mm	
Εύρος: 7 — 25	
Μέση τιμή: 15	
Εντόπιση όγκου	
Πρόσθιος πόλος	18 (26.00)
Ακτινωτό σώμα	32 (42.67)
Ίριδα	6 (8.00)
Γωνία προσθίου θαλάμου	7 (9.33)
Λοιπά χαρακτηριστικά	
Αποκόλληση αμφιβληστροειδούς	32 (42.67)
Αιμορραγία	10 (13.33)
Ενδοσκληρίδια εντόπιση	64 (85.33)
Εξωσκληρίδια εντόπιση	8 (10.67)
Ιστολογικός υπότυπος	
Επιθηλιοειδής	18 (24.00)
Μικτός	36 (48.00)
Ατρακτοκυτταρικός	21 (28.00)
G1	21 (28.00)
G2/3	54 (72.00)
Μπιώσεις / ΟΠκ40	
Εύρος: 0-25	
Μέση τιμή: 3	
Απώλεια χρωμοσώματος 3	
Όχι	44 (77.2%)
Ναι	13 (22.8%)
Ενίσχυση χρωμοσωμικού σκέλους 8q	
Όχι	5 (17%)
Ναι	25 (83%)
Μεταστάσεις	
Όχι	35 (46.67)
Ναι	40 (53.33)

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

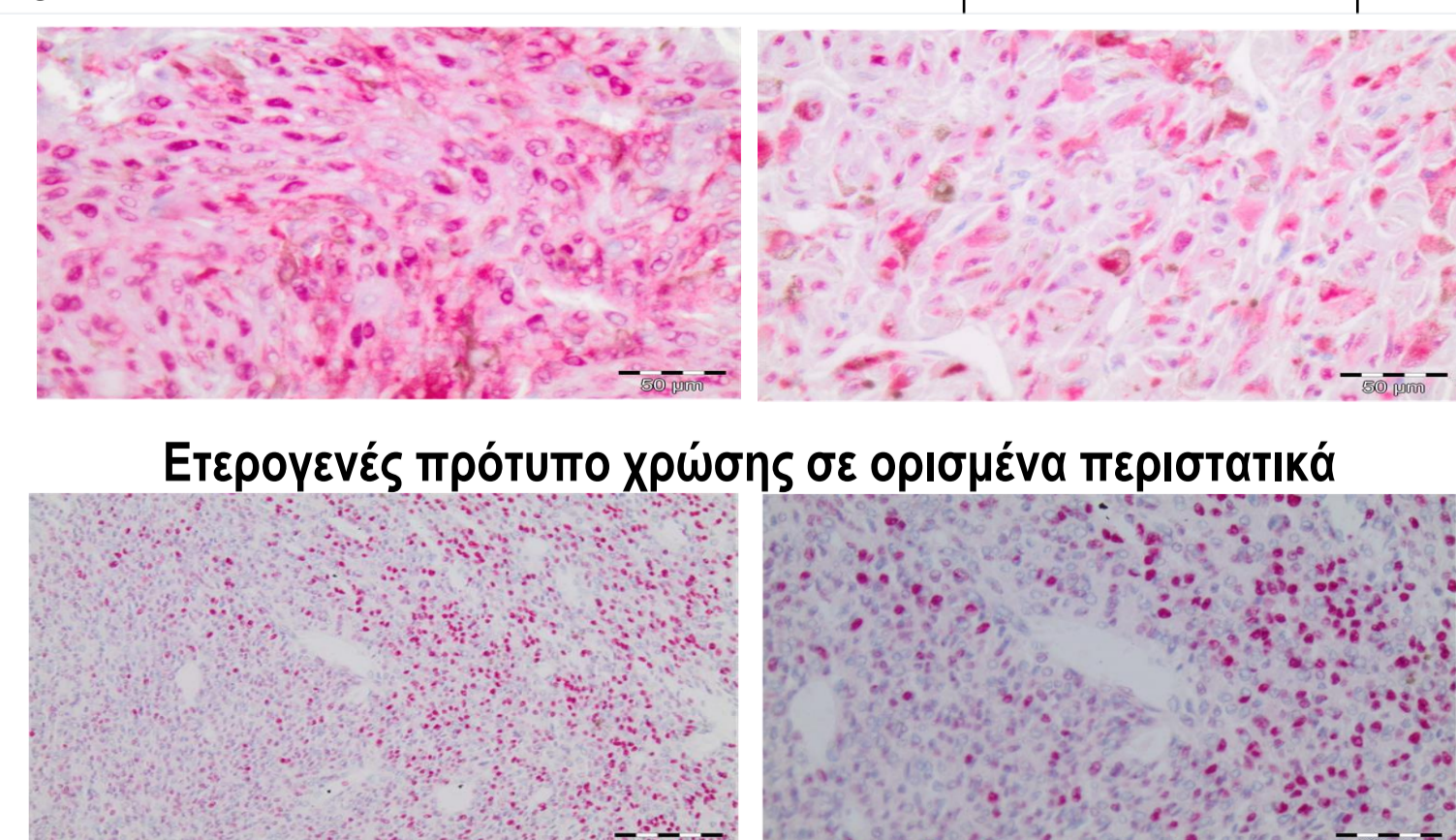
52/74 περιστατικά (70.27%) εμφάνισαν πυρηνική ανοσοαντίδραση

Πυρηνικό HDAC2 IRS	Απόλυτος αριθμός	Ποσοστό
Αρνητικό	25	33,78
Χαμηλό	19	25,68
Μέτριο	23	31,08
Υψηλό	7	9,46
Σύνολο	74	100



7/74 περιστατικά (9.46%) εμφάνισαν κυτταροπλασματική ανοσοαντίδραση

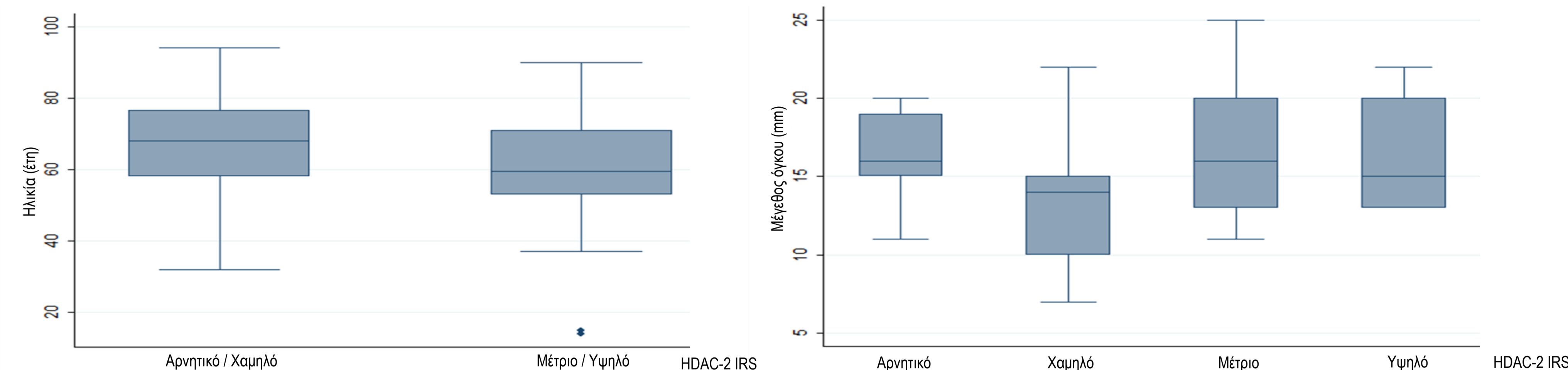
Κυτταροπλασματικό HDAC-2 IRS	Απόλυτος αριθμός	Ποσοστό
Αρνητικό	67	90,54
Χαμηλό	3	4,05
Μέτριο	4	5,41
Σύνολο	74	100



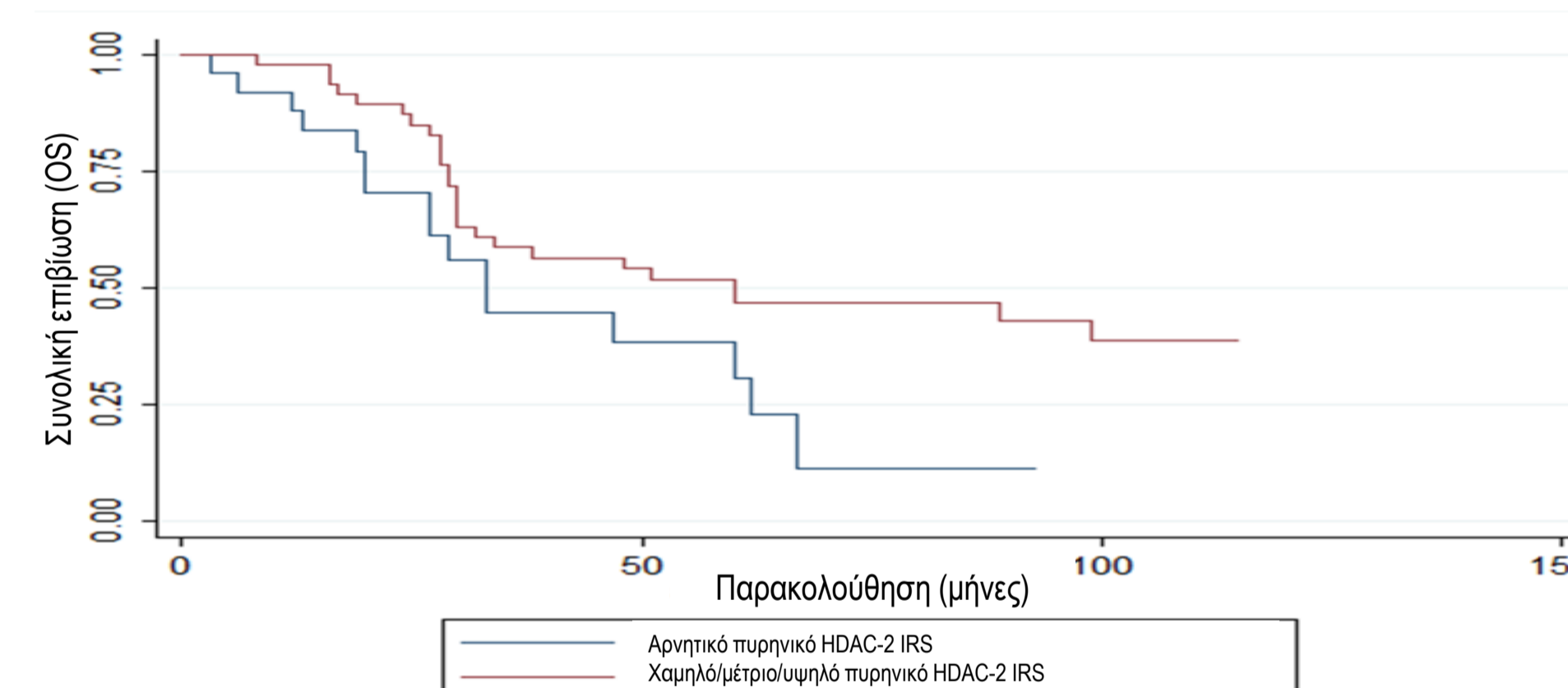
Ετερογενές πρότυπο χρώσης σε ορισμένα περιστατικά

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Οι ασθενείς με αρνητικό/χαμηλό HDAC-2 IRS είχαν μεγαλύτερη ηλικία από αυτούς με μέτριο/υψηλό HDAC-2 IRS ($p=0.05$), ενώ ο μέγεθος του όγκου διέφερε σε βαθμό στατιστικά σημαντικό μεταξύ των τεσσάρων επιπέδων πυρηνικού HDAC-2 IRS ($p=0.0132$).



- Το πυρηνικό HDAC-2 IRS διέφερε σε βαθμό στατιστικά σημαντικό μεταξύ περιστατικών με διαφορετικό ιστολογικό υπότυπο, όντας υψηλότερο στον επιθηλιοειδή υπότυπο ($p=0.034$).
- Το πυρηνικό HDAC-2 IRS ήταν συχνά υψηλότερο σε περιστατικά με έντονη λεμφοκυτταρική αντίδραση ($p=0.037$).
- Αυξημένο πυρηνικό HDAC-2 IRS συσχετίστηκε με καλύτερη OS ($p=0.0415$).



Λοιπές στατιστικά σημαντικές παράμετροι:

- Εντόπιση στην ίριδα, $p=0,0253$ (δυσμενής πρόγνωση)
- Εντόπιση στο ακτινωτό σώμα, $p=0,0194$ (δυσμενής πρόγνωση)
- Εντόπιση στον σκληρό, $p=0,0194$ (ευνοϊκή πρόγνωση)
- Εντόπιση εκτός σκληρού, $p=0,0853$ (οριακά δυσμενής πρόγνωση)
- Ιστολογικός υπότυπος, $p=0,0086$ (χειρότερη πρόγνωση στον επιθηλιοειδή υπότυπο)
- Μετάσταση, $p<0,0001$ (δυσμενής πρόγνωση)
- Μέγεθος όγκου, $p=0,0129$ (δυσμενής πρόγνωση)

- Στην πολυπαραγοντική ανάλυση το πυρηνικό HDAC-2 IRS παρέμεινε στατιστικά σημαντικό ($p=0.001$).
- Το ετερογενές πρότυπο έκφρασης HDAC-2 (μεμονωμένες αθροίσεις θετικών νεοπλασματικών κυττάρων vs πολλαπλές αθροίσεις και εκτεταμένη έκφραση καθ' όλη την έκταση του όγκου) συσχετίστηκε επίσης με την OS ($p=0.0012$).
- Το πυρηνικό HDAC-2 IRS δεν συσχετίστηκε με την DFS.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η πυρηνική έκφραση HDAC-2 συσχετίστηκε με κλινικοπαθολογοανατομικές μεταβλητές και θεωρείται ανεξάρτητος ευνοϊκός προγνωστικός παράγοντας για τους ασθενείς με μελάνωμα του ραγοειδούς χιτώνα

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Jovanovic P, et al. (2013) Ocular melanoma: an overview of the current status. *Int J Clin Exp Pathol* 6:1230
- Li Y and Seto E (2016) HDACs and HDAC Inhibitors in Cancer Development and Therapy. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine* 6 (10). doi:10.1101/cshperspect.a026831
- Wawruszak A, et al. (2019) Histone Deacetylase Inhibitors and Phenotypical Transformation of Cancer Cells. *Cancers* 11 (2):148
- Theocharis S, et al. (2011) Histone deacetylase-1 and -2 expression in mobile tongue squamous cell carcinoma: associations with clinicopathological parameters and patients survival. *Journal of Oral Pathology & Medicine* 40 (9):706

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα θέλαμε να ευχαριστήσουμε τους συναδέλφους μας από το Ινστιτούτο Curie Dr Sophie Gardrat (Παθολογοανατομικό Εργαστήριο), Dr Nathalie Cassoux (Οφθαλμολογική Κλινική) και Dr Pascal Mariani (Χειρουργική Κλινική)