

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

Α ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΛΑΪΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Θ. ΛΙΑΚΑΚΟΣ

**Η ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ ΑΝΟΣΙΑΣ, ΤΩΝ
ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ ΚΑΙ ΤΟΥ ΜΟΡΙΟΥ sCD40L ΣΕ
ΖΩΪΚΟ ΠΡΟΤΥΠΟ ΤΗΣ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗΣ ΜΕ
ΚΟΛΙΤΙΔΑ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗΣ ΤΟΥ ΠΑΧΕΟΣ
ΕΝΤΕΡΟΥ**

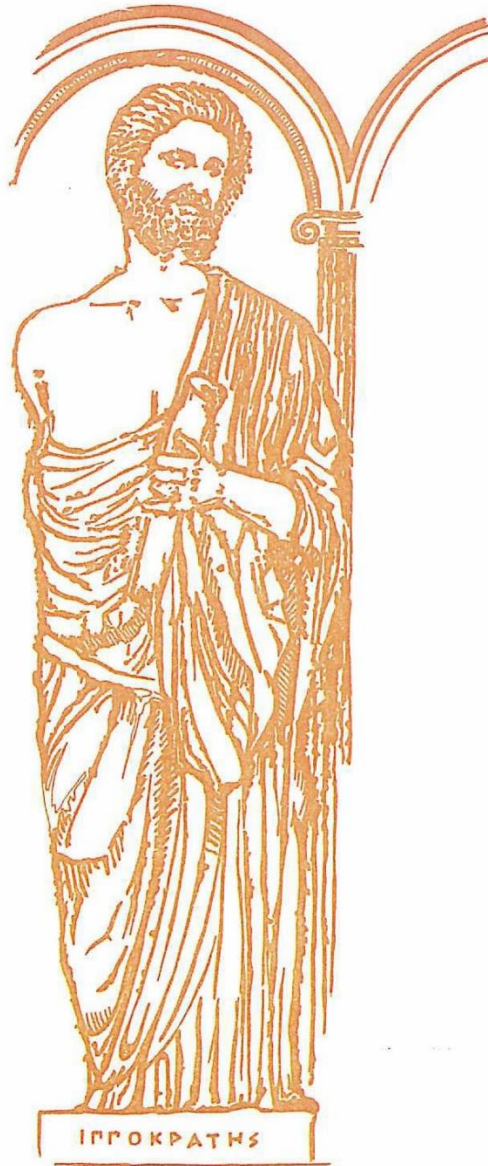
ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ
ΑΝΑΣΤΑΣΙΟΥ Δ. ΑΓΓΕΛΟΥ

ΧΕΙΡΟΥΡΓΟΥ

ΑΘΗΝΑ 2020

*Στους γονείς μου,
στη σύζυγο και στα παιδιά μου,
στους δασκάλους μου.*

ΕΘΝΙΚΟΝ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΝ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΝ ΑΘΗΝΩΝ



ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΟΡΚΟΣ

ΟΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ
ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ, ΙΣΤΟΡΑΣ
ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ
ΕΜΗΝ ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ· ΗΓΗΣΕΣΘΑΙ
ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗ;
ΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΕΣΘΑΙ ΚΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ
ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΕΣΘΑΙ, ΚΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΕΩΥΤΟΥ ΑΔΕΛ-
ΦΟΙΣ ΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝΕΣΙΝ ΑΡΡΕΣΙ ΚΑΙ ΔΙΔΑΣΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ
ΤΑΥΤΗΝ, ΗΝ ΧΡΗΣΩΣΙ ΜΑΘΑΣΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΞΥΓ-
ΓΡΑΦΗΣ, ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΛΟΙΠΗΣ
ΑΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΕΣΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣ
ΚΑΙ ΤΟΙΣ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΞΑΝΤΟΣ ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΗΣΙ ΞΥΓΓΕΓΡΑΜ-
ΜΕΝΟΙΣΙ ΤΕ ΚΑΙ ΟΡΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ ΙΗΤΡΙΚΩ, ΑΛΛΩ ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ.
ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ ΚΑΤΑ
ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗ, ΕΙΡΞΕΙΝ,
ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΞΙ-
ΜΟΝ ΟΥΔΕ ΥΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΣΥΜΒΟΥΛΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ· ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ
ΟΥΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ, ΑΓΝΩΣ ΔΕ ΚΑΙ ΟΞΙΩΣ
ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ, ΟΥ ΤΕΜΕΩ
ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΑΙΘΙΩΝΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙ
ΠΡΗΙΩΣ ΤΗΣΔΕ, ΕΞ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΙΩ, ΕΞΕΛΕΥΣΟΜΑΙ
ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΞΙ-
ΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΙΗΣ ΤΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ
ΤΕ ΓΥΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΤΕ ΚΑΙ
ΔΟΥΛΩΝ, Α ΔΕ ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ, Η ΙΔΩ Η ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ
ΘΕΡΑΠΕΙΗΣ ΚΑΤΑ ΒΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Α ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑ-
ΛΕΙΣΘΑΙ ΕΞΩ, ΞΙΓΗΣΟΜΑΙ, ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟΙ-
ΑΥΤΑ, ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΕΟΝΤΙ, ΚΑΙ
ΜΗ ΞΥΓΧΕΟΝΤΙ, ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ ΔΟΞΑ-
ΖΟΜΕΝΩ, ΠΑΡΑ ΠΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΙΣ ΤΟΝ ΑΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ·
ΙΠΠΟΚΡΑΤΗΣ
ΠΑΡΑΒΑΙΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΟΥΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.

ΟΡΚΟΣ

ΟΡΚΙΖΟΜΑΙ ΕΙΣ ΤΟΝ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΤΟΝ ΙΑΤΡΟΝ ΚΑΙ ΕΙΣ ΤΟΝ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ ΚΑΙ ΕΙΣ ΤΗΝ ΥΓΕΙΑΝ ΚΑΙ ΕΙΣ ΤΗΝ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ ΚΑΙ ΕΙΣ ΟΛΟΥΣ ΤΟΥΣ ΘΕΟΥΣ ΚΑΙ ΕΙΣ ΟΛΑΣ ΤΑΣ ΘΕΑΣ, ΕΠΗΚΑΛΟΥΜΕΝΟΣ ΑΥΤΟΥΣ ΩΣ ΜΑΡΤΥΡΑΣ, ΟΤΙ ΘΑ ΤΗΡΗΣΩ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΡΙΣΙΝ ΜΟΥ ΑΥΤΟΝ ΕΔΩ ΤΟΝ ΟΡΚΟΝ ΚΑΙ ΑΥΤΗΝ ΕΔΩ ΤΗΝ ΕΓΓΡΑΦΟΝ ΣΥΜΦΩΝΙΑΝ. ΘΑ ΘΕΩΡΩ ΜΕΝ ΕΚΕΙΝΟΝ, Ο ΟΠΟΙΟΣ ΜΕ ΕΔΙΔΑΞΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΑΥΤΗΝ, ΙΣΟΝ ΠΡΟΣ ΤΟΥΣ ΓΟΝΕΙΣ ΜΟΥ ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΝ ΚΑΜΩ ΚΟΙΝΩΝΟΝ ΤΟΥ ΒΙΟΥ ΜΟΥ ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΝ ΒΟΗΘΩ ΟΤΑΝ ΕΥΡΙΣΚΕΤΑΙ ΕΙΣ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗΝ ΑΝΑΓΚΗΝ, ΚΑΙ ΘΑ ΘΕΩΡΩ ΤΟΥΣ ΠΑΙΔΙΟΝΟΥΣ ΤΟΥ ΩΣ ΑΔΕΛΦΟΥΣ ΜΟΥ ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΥΣ ΔΙΔΑΞΩ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΑΥΤΗΝ. ΕΑΝ ΘΕΛΟΥΝ ΝΑ ΤΗΝ ΜΑΘΟΥΝ, ΧΩΡΙΣ ΑΜΟΙΒΗΝ ΚΑΙ ΕΓΓΡΑΦΟΝ ΣΥΜΦΩΝΙΑΝ, ΘΑ ΠΑΡΕΧΩ ΔΕ ΣΥΜΒΟΥΛΑΣ, ΕΙΔΙΚΑ ΠΡΟΦΟΡΙΚΑ ΜΑΘΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΟΛΑΣ ΤΑΣ ΥΠΟΛΟΙΠΟΥΣ ΓΝΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΑΙ ΕΙΣ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ ΜΟΥ ΚΑΙ ΕΙΣ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ ΤΟΥ ΔΙΔΑΣΚΑΛΟΥ ΜΟΥ ΚΑΙ ΕΙΣ ΤΟΥΣ ΜΑΘΗΤΑΣ, ΟΙ ΟΠΟΙΟΙ ΚΑΙ ΕΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙ ΕΙΝΑΙ ΚΑΙ ΕΧΟΥΝ ΔΩΣΕΙ ΟΡΚΟΝ ΣΥΜΦΩΝΩΣ ΠΡΟΣ ΤΟΝ ΙΑΤΡΙΚΟΝ ΝΟΜΟΝ, ΕΙΣ ΚΑΝΕΝΑ ΔΕ ΑΛΛΟΝ.

ΘΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΩ ΔΕ ΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΝ ΑΓΩΓΗΝ ΠΡΟΣ ΩΦΕΛΕΙΑΝ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΡΙΣΙΝ ΜΟΥ. ΘΑ ΠΡΟΛΑΜΒΑΝΩ ΔΕ ΒΛΑΒΗΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΔΑΔΙΚΙΑΝ, ΔΕΝ ΘΑ ΔΩΣΩ ΔΕ ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΘΑΝΑΤΗΦΟΡΟΝ ΕΙΣ ΚΑΝΕΝΑ, ΟΥΤΕ ΚΑΙ ΕΑΝ ΜΟΥ ΖΗΤΗΣΩ, ΚΑΙ ΟΥΤΕ ΘΑ ΔΩΣΩ ΤΟΙΑΥΤΗΝ ΣΥΜΒΟΥΛΗΝ ΩΣ ΑΥΤΟΣ, ΟΥΤΕ ΕΙΣ ΕΓΚΥΟΝ ΓΥΝΑΙΚΑ ΘΑ ΔΩΣΩ ΕΚΤΡΩΤΙΚΟΝ ΦΑΡΜΑΚΟΝ, ΘΑ ΔΙΑΤΗΡΩ ΔΕ ΤΟΝ ΒΙΟΝ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΜΟΥ ΚΑΤΑ ΤΡΟΠΟΝ ΑΓΝΟΝ ΚΑΙ ΣΥΜΦΩΝΟΝ ΠΡΟΣ ΤΟΝ ΘΕΙΟΝ ΝΟΜΟΝ. ΑΚΟΜΗ ΔΕ ΔΕΝ ΘΑ ΧΕΙΡΟΥΡΓΩ ΟΥΤΕ ΚΑΙ ΤΟΥΣ ΠΑΣΧΟΝΤΑΣ ΑΠΟ ΛΙΘΙΑΣΙΝ, ΑΛΛΑ ΘΑ ΤΟΥΣ ΠΑΡΑΠΕΜΠΩ ΕΙΣ ΑΝΔΡΑΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΟΥΣ, ΕΙΔΙΚΟΥΣ ΔΙΑ ΤΟ ΕΡΓΟΝ ΤΟΥΤΟ, ΕΙΣ ΘΕΑΣ ΔΕ ΟΙΚΙΑΣ ΜΕΤΑΒΑΙΝΩ, ΘΑ ΕΙΣΕΡΧΟΜΑΙ ΠΡΟΣ ΒΟΗΘΕΙΑΝ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ, ΑΠΕΧΩΝ ΠΑΣΗΣ ΕΚΟΥΣΙΑΣ ΑΔΙΚΙΑΣ ΚΑΙ ΑΛΛΗΣ ΔΙΑΦΘΟΡΑΣ ΚΑΙ ΣΑΤΚΙΚΩΝ ΣΧΕΣΕΩΝ ΜΕΤΑ ΓΥΝΑΙΚΩΝ Η ΑΝΔΡΩΝ ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ.

ΟΣΑ ΔΕ ΙΔΩ Η ΑΚΟΥΣΩ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑΝ Η ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΝ ΜΟΥ ΜΕΤΑ ΤΩΝ ΑΛΛΩΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ ΕΙΣ ΤΗΝ ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗΝ ΤΟΥΣ ΖΩΗΝ, ΤΑ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΠΡΕΠΕΙ ΠΟΤΕ ΝΑ ΑΝΑΚΟΙΝΩΘΟΥΝ ΕΙΣ ΤΟΥΣ ΑΛΛΟΥΣ, ΘΑ ΚΡΑΤΩ ΜΥΣΤΙΚΑ, ΠΙΣΤΕΥΩΝ ΟΤΙ ΤΑ ΤΟΙΑΥΤΑ ΕΙΝΑΙ ΑΠΟΡΡΗΤΑ. ΕΦ' ΟΣΟΝ ΜΕΝ ΛΟΙΠΟΝ ΤΗΡΩ ΑΥΤΟΝ ΕΔΩ ΤΟΝ ΟΡΚΟΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΤΟΝ ΠΑΡΑΒΑΙΝΩ, ΕΙΘΕ ΝΑ ΑΠΟΛΑΥΩ ΚΑΙ ΤΗΣ ΖΩΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΤΕΧΝΗΣ, ΕΚΤΙΜΩΜΕΝΟΣ ΕΞΑΕΙ ΑΠΟ ΟΛΟΥΣ ΤΟΥΣ ΑΝΘΡΩΠΟΥΣ· ΕΑΝ ΟΜΩΣ ΠΑΡΑΒΩ ΑΥΤΟΝ ΚΑΙ ΓΙΝΩ ΕΠΙΟΡΚΟΣ, ΝΑ ΠΑΘΩ ΤΑ ΑΝΤΙΘΕΤΑ ΤΟΥΤΩΝ.

ΙΓΓΟΚΡΑΤΗΣ

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΙΤΗΣΕΩΣ:3/2/2014

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΟΡΙΣΜΟΥ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗΣ

ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ:22/12/2014

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΟΡΙΣΜΟΥ ΘΕΜΑΤΟΣ:9/10/2015

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΚΑΤΑΘΕΣΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ:12/5/2020

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΟΡΙΣΜΟΥ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ

ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ:20/5/2020

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ: 18/06/2020

ΒΑΘΜΟΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ: ΑΡΙΣΤΑ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ ΠΙΚΟΥΛΗΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ (ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ)
2. ΕΥΣΤΑΘΙΟΣ ΑΝΤΩΝΙΟΥ, Av. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ-
ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗΣ ΟΡΓΑΝΩΝ
3. ΣΤΑΜΑΤΙΟΣ ΘΕΟΧΑΡΗΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ ΠΙΚΟΥΛΗΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ
2. ΣΤΑΜΑΤΙΟΣ ΘΕΟΧΑΡΗΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ
3. ΕΥΣΤΑΘΙΟΣ ΑΝΤΩΝΙΟΥ, Av. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ-
ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗΣ ΟΡΓΑΝΩΝ
4. ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ ΦΕΛΕΚΟΥΡΑΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ
5. ΠΑΥΛΟΣ ΠΑΤΑΠΗΣ, Av. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ
6. ΙΩΑΝΝΗΣ ΚΑΡΑΒΟΚΥΡΟΣ, Av. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ
7. ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΝΑΣΤΟΣ, Επ.ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	9
ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ	10
ΠΡΟΛΟΓΟΣ	25
A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	27
A.1 ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ.....	28
A.1.1 ΕΜΒΡΥΟΛΟΓΙΑ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ	28
A.1.2 ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ	28
A.1.3 ΙΣΤΟΛΟΓΙΑ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ.....	35
A.1.4 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ- ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ	37
A.1.5 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ	43
A.1.6 ΔΙΑΓΝΩΣΗ	45
A.1.7 ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ.....	49
A.1.8 ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ.....	50
A.1.9 ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΠΙΛΟΓΕΣ.....	55
A.1.9.1 ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ	55
A.1.9.2 ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ- ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	58
A.1.10 ΤΑΚΤΙΚΟΣ ΕΠΑΝΕΛΕΓΧΟΣ	61
A.2 ΦΥΣΙΚΗ ΑΝΟΣΙΑ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ.....	63
A.2.1 ΑΝΟΣΟΕΠΙΤΗΡΗΣΗ ΕΝΑΝΤΙΑ ΣΤΑ ΚΑΡΚΙΝΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ.....	63
A.2.2 ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΜΕΤΑΞΥ ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ.....	65
ΚΑΙ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΩΝ: ΑΝΟΣΟΕΠΑΓΩΓΗ ΟΓΚΩΝ.....	65
A.2.3 ΤΑ ΚΥΤΤΑΡΑ ΤΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ ΑΝΟΣΙΑΣ ΩΣ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΣ ΔΕΙΚΤΗΣ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΩΝ	66
A.3 ΤΑ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑ.....	67
A.4 ΤΟ ΣΥΣΤΗΜΑ CD40/CD40L.....	68
A.5 Ο ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ SCD40L	70
A.6 ΤΟ ΖΩΙΚΟ ΠΡΟΤΥΠΟ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗΣ.....	72
ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΜΕ ΚΟΛΙΤΙΔΑ	72
A.6.1 AZOXYMETHANE (AOM).....	74
A.6.2 DEXTRAN SULFATE SODIUM (DSS)	74
B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	76
B1. ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ.....	77
B.2 ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	77

B.3 ΣΚΟΠΟΣ	79
B.4 ΤΟΠΟΣ ΔΙΕΞΑΓΩΓΗΣ	79
B.5.1 ΔΕΙΓΜΑ	81
B.5.2 ΑΝΟΣΟΪΣΤΟΧΗΜΕΙΑ	91
B.5.3 ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ	92
B.5.4 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ.....	92
B.6 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	105
B.7 ΣΥΖΗΤΗΣΗ	109
B.8 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	113
B.9 ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	115
B.10 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	117

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Από την θέση αυτή θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά:

Τον κ. Γεώργιο- Αντώνιο Μαργώνη από το Memorial Sloan Kettering Cancer Center για την ανάθεση του θέματος, που ανήκει στο εξαιρετικά ενδιαφέρον πεδίο της διερεύνησης της νεοπλασίας του παχέος εντέρου σε έδαφος κολίτιδας. Θα ήθελα να ευχαριστήσω το φίλο μου Αντώνη για την εμπιστοσύνη, τη συνεχή υποστήριξη και την πολύτιμη βοήθειά του από την περίοδο που ήμασταν φοιτητές στο ΕΚΠΑ μέχρι σήμερα.

Τον κ. Εμμανουήλ Πικουλή τακτικό καθηγητή Χειρουργικής και Διευθυντή της Γ' Χειρουργικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών ως επιβλέπον μέλος της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής, για την καθοδήγηση και τη συνεχή υποστήριξη του κατά τη διάρκεια της διεξαγωγής της μελέτης αυτής.

Τον αναπληρωτή καθηγητή κύριο Ευστάθιο Αντωνίου της Β' Προπαιδευτικής Χειρουργικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών ως μέλος της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής, για τη συνεργασία του και τις πολύτιμες συμβουλές του στη διάρκεια της εκπόνησης της διδακτορικής μου διατριβής.

Τον κ. Σταμάτιο Θεοχάρη τακτικό καθηγητή Παθολογικής Ανατομικής ΕΚΠΑ ως μέλος της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής για τη συνεργασία του στη διάρκεια της εκπόνησης της διδακτορικής μου διατριβής. Η παθολογοανατομική αξιολόγηση των δειγμάτων συνέβαλε τα μέγιστα στην εξέλιξη του πειράματος, τη δημοσίευση των αποτελεσμάτων και την ολοκλήρωση της διδακτορικής διατριβής.

Τον Δρ. Απόστολο Παπαλόη Διευθυντή του πειραματικού ερευνητικού κέντρου της ΕΛΠΕΝ, ο οποίος παρείχε την υλικοτεχνική υποδομή για την εκτέλεση του πειραματικού σκέλους της διατριβής. Η αμέριστη ηθική υποστήριξη αλλά και η τεχνική βοήθεια χάρη στο εξαιρετικό ερευνητικό του υπόβαθρο συνετέλεσαν σημαντικά στην ολοκλήρωση του πειράματος.

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Προσωπικά Στοιχεία

Επώνυμο: Αγγέλου
Όνομα: Αναστάσιος
Ημ/νια Γέννησης: 30 Ιουνίου 1983
Τόπος Γέννησης: Κόρινθος Κορινθίας
Διεύθυνση:
Οικογενειακή κατάσταση: Έγγαμος, 2 τέκνα
e-mail: aangelou@med.uoa.gr
Κιν:

Εκπαίδευση:

Εγκύκλιες σπουδές: 1995-2001 Γυμνάσιο-Λύκειο Λυγουριού Αργολίδος

Προπτυχιακή εκπαίδευση:

2001-2003: Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κρήτης,
2003-2007: Εθνικό Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Βαθμός: Λίαν Καλώς
2007: Άδεια Ασκήσεως Ιατρικού Επαγγέλματος: (Νομαρχία Αργολίδος)
2011: ECFMG, United States Medical Licensing Examination Step 1 : 98/99,
United States Medical Licensing Examination Step 2CK : 99/99

Εργασιακή Εμπειρία ως Ιατρός-Ειδικευόμενος-Ειδικευμένος:

- 2007-2008:** Στρατιωτική θητεία στο 401 Στρατιωτικό Νοσοκομείο Αθηνών και στην 79 ΜΕΘ Σάμου
- 2009:** Τρίμηνη Εκπαίδευση στο Γ.Ν. Μολάων Λακωνίας
- 2009-2010:** Αγροτικός Ιατρός στο Π.Ι. Κάμπου Βοιών Λακωνίας
- 2011-2017:** Ειδικευόμενος Χειρουργός στην Α' Πανεπιστημιακή Χειρουργική Κλινική, ΓΝΑ Λαϊκό
- 2015:** Απόκτηση Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης (MSc.) «Ελάχιστα Επεμβατική Χειρουργική, Ρομποτική και Τηλεχειρουργική» Ιατρικής Σχολής Αθηνών
- 2017:** Χορήγηση τίτλου Ιατρικής Ειδικότητας
- 2017-2019:** Επικουρικός ιατρός, Γενικός Χειρουργός στην Μονάδα Υγείας ΑΛΕΞΑΝΔΡΑΣ
- 2019:** Training Fellowship- Cleveland Clinic, Lerner School of Medicine, Digestive Disease and Surgery Institute (Cleveland Clinic Foundation, Ohio), Με Υποτροφία της European Society of Surgical Oncology
- 2020:** Επιμελητής Β ΕΣΥ, ΝΟΜ.ΓΕΝ. ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΘΗΝΩΝ 'ΚΟΡΓΙΑΛΕΝΕΙΟ ΜΠΕΝΑΚΕΙΟ'

Σεμινάρια

- 2011:** ATLS Course for Doctors according to the standards established by the ACS Committee on Trauma
- 2012:** Ελληνική Χειρουργική Εταιρεία: “Τεχνική διατροφή του χειρουργικού ασθενή”
- 2013:** CERTIFICATE OF COMPLETION « LAPAROSCOPIC COLECTOMIES » EUROPEAN SURGICAL INSTITUTE AND THE ELPEN EXPERIMENTAL RESEARCH CENTER
- 2014:** Μαθήματα Χειρουργικής Παθολογίας Παχέος Εντέρου
- 2017:** Σεμινάριο Καρδιοαναπνευστικής Αναζωογόνησης και χρήση Αυτόματου Εξωτερικού Απινιδιστή / CPR/AED – BLS/AED
- 2018:** 2Ο ΠΡΟΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ ΙΑΤΡΩΝ-ΝΟΣΗΛΕΥΤΩΝ: ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΙ ΑΝΑΛΥΣΗΣ ΚΑΙ ΕΡΜΗΝΕΙΑΣ ΒΑΣΙΚΩΝ ΕΞΕΤΑΣΕΩΝ (ΕΚΠΑ)
- 2018:** Emergency Care-What every Provider should know (Stanford University, Online Course)
- 2018:** ESSO Meet the Expert Webinar: Laparoscopic Left Hepatectomy (ESSO)

PhD-Διατριβή:

Υποψήφιος διδάκτορας ΕΚΠΑ

Θέμα: Η αλληλεπίδραση της φυσικής ανοσίας, των αιμοπεταλίων και του μορίου sCD40L σε ζωικό πρότυπο της σχετιζόμενης με κολίτιδα καρκινογένεσης του παχέος εντέρου.

Διπλωματικές Εργασίες-Μαθήματα

2015: Διπλωματική εργασία με θέμα « Wernicke encephalopathy after sleeve gastrectomy» για το Μεταπτυχιακό Δίπλωμα Ειδίκευσης «Ελάχιστα Επεμβατική Χειρουργική, Ρομποτική και Τηλεχειρουργική» Ιατρικής Σχολής Αθηνών

2017: Εισηγητής στην 6η Ημερίδα της Ελληνικής Χειρουργικής Εταιρείας με θέμα «Νευροενδοκρινείς όγκοι : Κλινική εικόνα- Διάγνωση»

Δημοσιεύσεις:

- 1. Robotic single port cholecystectomy: current data and future perspectives.**
Angelou A, Skarmoutsos A, Margonis GA, Moris D, Tsigris C, Pikoulis E.
Minerva Chir. 2017 Apr;72(2):140-145. doi: 10.23736/S0026-4733.16.07179-0.
Epub 2016 Dec 16. PMID: 27981823
- 2. The TNBS-induced colitis animal model: An overview.**
Antoniou E, Margonis GA, Angelou A, Pikouli A, Argiri P, Karavokyros I, Papalois A, Pikoulis E.
Ann Med Surg (Lond). 2016 Aug 19;11:9-15. doi: 10.1016/j.amsu.2016.07.019.
eCollection 2016 Nov. Review. PMID: 27656280 Free PMC Article
- 3. Cytokine networks in animal models of colitis-associated cancer.**
Antoniou E, Margonis GA, Angelou A, Zografos GC, Pikoulis E.
Anticancer Res. 2015 Jan;35(1):19-24. Review. PMID: 25550530
- 4. Sorafenib as an adjuvant therapy for resectable hepatocellular carcinoma: A single center experience.**
Antoniou EA, Margonis GA, Amini N, Anastasiou M, Angelou A, Kim Y, Kouraklis G.
J BUON. 2016 Sept-Oct;21(5):1189-1194. PMID: 27837622
- 5. Wernicke's encephalopathy after sleeve gastrectomy. Where do we stand today? A reappraisal.**
Athanasίου A, Angelou A, Diamantis T.
Surg Obes Relat Dis. 2014 May-Jun;10(3):563. doi:
10.1016/j.soard.2014.01.028. Epub 2014 Jan 30. No abstract available. PMID:
24951071
- 6. Single-Incision Laparoscopic Sleeve Gastrectomy: Review and a Critical Appraisal.**
Dimitrokallis N, Alexandrou A, Schizas D, Angelou A, Pikoulis E, Liakakos T.
J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2017 Mar;27(3):217-226. doi:
10.1089/lap.2016.0591. Epub 2017 Feb 1. Review. PMID: 28146416

7. **Laparoscopic Approach in Colonic Diverticulitis: Dispelling Myths and Misperceptions.**
 Gralista P, Moris D, Vailas M, **Angelou A**, Petrou A, Felekouras E, Papalampros A.
 Surg Laparosc Endosc Percutan Tech. 2017 Apr;27(2):73-82. doi: 10.1097/SLE.0000000000000386. PMID: 28212260
8. **Incidence and Risk Factors for Organ/Space Infection after Radiofrequency-Assisted Hepatectomy or Ablation of Liver Tumors in a Single Center: More than Meets the Eye.**
 Karavokyros I, Orfanos S, **Angelou A**, Meropouli A, Schizas D, Griniatsos J, Pikoulis E.
 Front Surg. 2017 Apr 7;4:17. doi: 10.3389/fsurg.2017.00017. eCollection 2017. PMID: 28439517 Free PMC Article
9. **The devil hides in the details.**
 Karavokyros I, **Angelou A**, Pikoulis E.
 Int J Surg. 2016 Jun;30:175. doi: 10.1016/j.ijssu.2016.03.067. Epub 2016 Apr 6. No abstract available. PMID: 27060718
10. **Refugee crisis in Greece: The National and Kapodistrian University of Athens paves the way to meet the challenge.**
 Moris D, Karamagioli E, Karavokyros I, **Angelou A**, Pikoulis E.
 Ann Transl Med. 2017 Aug;5(15):316. doi: 10.21037/atm.2017.04.38. No abstract available. PMID: 28856156
11. **Vermiform Appendix within a Left Extraumbilical Port-site Hernia: Appendiceal Port-site Evisceration.**
 Moris D, Athanasiou A, Spartalis E, **Angelou A**, Sakarellos P, Mantonakis E, Diamantis T.
 Am Surg. 2016 Mar;82(3):E65-6. No abstract available. PMID: 27099048
12. **The value of calprotectin S100A8/A9 complex as a biomarker in colorectal cancer: A systematic review.**
 Moris D, Spartalis E, **Angelou A**, Margonis GA, Papalambros A, Petrou A, Athanasiou A, Schizas D, Dimitroulis D, Felekouras E.
 J BUON. 2016 Jul-Aug;21(4):859-866. Review. PMID: 27685906

13. **A safe and feasible "clock-face" duct-to-mucosa pancreaticojejunostomy with a very low incidence of anastomotic failure: A single center experience of 248 patients.**
 Papalampros A, Niehaus K, Moris D, Fard-Aghaie M, Stavrou G, Margonis AG, **Angelou A**, Oldhafer K.
 J Visc Surg. 2016 Dec;153(6):425-431. doi: 10.1016/j.jviscsurg.2016.05.004. Epub 2016 May 30. PMID: 27256902
14. **Prognostic Role of BRAF Mutations in Colorectal Cancer Liver Metastases.**
 Pikoulis E, Margonis GA, Andreatos N, Sasaki K, **Angelou A**, Polychronidis G, Pikouli A, Riza E, Pawlik TM, Antoniou E.
 Anticancer Res. 2016 Sep;36(9):4805-11. PMID: 27630332
15. **Statins in the chemoprevention of colorectal cancer in established animal models of sporadic and colitis-associated cancer.**
 Pikoulis E, Margonis GA, **Angelou A**, Zografos GC, Antoniou E.
 Eur J Cancer Prev. 2016 Mar;25(2):102-8. doi: 10.1097/CEJ.0000000000000152. Review. PMID: 25768976
16. **Assessing the clinical utility of Wnt pathway markers in colorectal cancer.**
 Veloudis G, Pappas A, Gourgiotis S, Falidas E, Dimitriou N, Karavokiros I, **Aggelou A**, Komborozos V, Petraki C, Menounos P, Bramis I, Bastounis E, Pikoulis E.
 J BUON. 2017 Mar-Apr;22(2):431-436. PMID: 28534366
17. **Weak stromal Caveolin-1 expression in colorectal liver metastases predicts poor prognosis after hepatectomy for liver-only colorectal metastases.**
 Neofytou K, Pikoulis E, Petrou A, Agrogiannis G, Petrides C, Papakonstandinou I, Papalambros A, **Aggelou A**, Kavatzas N, Liakakos T, Felekouras E.
 Sci Rep. 2017 May 17;7(1):2058. doi: 10.1038/s41598-017-02251-9. PMID: 28515480
18. **The crucial role of portal flow after major liver resection: the "small-for-flow" syndrome may solve the mystery.**
 Athanasiou A, Spartalis E, **Angelou T**, Pikoulis E.
 J Surg Res. 2017 Sep;217:235-236. doi: 10.1016/j.jss.2017.03.001. Epub 2017 Mar 6.

- 19. Damage Control for Vascular Trauma from the Prehospital to the Operating Room Setting.**
Pikoulis E, Salem KM, Avgerinos ED, Pikouli A, **Angelou A**, Pikoulis A, Georgopoulos S, Karavokyros I
Front Surg. 2017 Dec 19;4:73. doi: 10.3389/fsurg.2017.00073. eCollection 2017. Review.PMID: 29312951
- 20. Wernicke encephalopathy after sleeve gastrectomy. A review of the literature.**
Anastasios Angelou, Antonios Athanasiou , Theodoros Diamantis, Christos Tsigkris, Andreas Alexandrou
JOURNAL OF DIGESTIVE DISORDERS AND DIAGNOSIS ISSN NO: 2574-4526 DOI10.14302/issn.2574-4526.jddd-17-1792
- 21. The Effects of Sleeve Gastrectomy on Nonalcoholic Fatty Liver Disease. A Review of the Literature.**
Anastasios Angelou, Georgios-Antonios Margonis, Athanasios Skarmoutsos, Antonios Athanasiou, Nikolaos Dimitrokallis, Andreas Alexandrou
Int J Hepatol Gastroenterol. 2017;3(3): 060-063
- 22. Nutritional deficiencies in pregnancy after surgery for morbid obesity**
Andreas Alexandrou, George Tzikos, Sofia Chatzi, Areti Augoulea, **Anastasios Angelou**, Adamantios Michalinos, Irene Lambrinouadaki
JOURNAL OF DIGESTIVE DISORDERS AND DIAGNOSIS ISSN NO:2574-4526
DOI10.14302/issn.2574-4526.jddd-17-1776
- 23. Targeting histone deacetylases in endometrial cancer: a paradigm-shifting therapeutic strategy?**
Garmpis N, Damaskos C, Garmpi A, Spartalis E, Kalampokas E, Kalampokas T, Margonis GA, Schizas D, Andreatos N, **Angelou A**, Lavaris A, Athanasiou A, Apostolou KG, Spartalis M, Damaskou Z, Daskalopoulou A, Diamantis E, Tsivelekas K, Alavanos A, Valsami S, Moschos MM, Sampani A, Nonni A, Antoniou EA, Mantas D, Tsurouflis G, Markatos K, Kontzoglou K, Perrea D, Nikiteas N, Kostakis A, Dimitroulis D.
Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2018 Feb;22(4):950-960. doi: 10.26355/eurrev_201802_14376. PMID: 29509243

- 24. The Role of Soluble CD40L Ligand in Human Carcinogenesis.**
Angelou A, Antoniou E, Garmpis N, Damaskos C, Theocharis S, Margonis GA.
Anticancer Res. 2018 May;38(5):3199-3201. Review.PMID: 29715163
- 25. A Novel Modification of the AOM/DSS Model for Inducing Intestinal Adenomas in Mice.**
Angelou A, Andreatos N, Antoniou E, Zacharioudaki A, Theodoropoulos G, Damaskos C, Garmpis N, Yuan C, Xiao W, Theocharis S, Zografos G, Papalois A, Margonis GA.
Anticancer Res. 2018 Jun;38(6):3467-3470.
doi: 10.21873/anticanres.12616.PMID: 29848698
- 26. An analysis of the iatrogenic biliary injury after robotic cholecystectomy. Current data and future considerations.**
Angelou A, Damaskos C, Garmpis N, Margonis GA, Dimitroulis D, Antoniou EA.
Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2018 Sep;22(18):6072-6076.
doi: 10.26355/eurrev_201809_15945.PMID: 30280793
- 27. Detecting Novel Urine Biomarkers for the Early Diagnosis of Prostate Cancer: Platelet Derived Growth Factor-BB as a Possible New Target.**
Skarmoutsos A, Skarmoutsos I, Katafigiotis I, Tataki E, Giagini A, Alamanis C, Anastasiou I, Angelou A, Duvdevani M, Sitaras N, Constantinides C.
Curr Urol. 2018 Oct;12(1):13-19. doi: 10.1159/000447225. Epub 2018 Jun 30.
PMID: 30374275
- 28. Combined Hepatic Resection and Radio-frequency Ablation for Patients with Colorectal Cancer Liver Metastasis: A Viable Option for Patients with a Large Number of Tumors.**
Masuda T, Margonis GA, Andreatos N, Wang J, Warner S, Mirza MB, Angelou A, Damaskos C, Garmpis N, Sasaki K, He J, Imai K, Yamashita YI, Wolfgang CL, Baba H, Weiss MJ.
Anticancer Res. 2018 Nov;38(11):6353-6360. doi: 10.21873/anticanres.12993.
PMID: 30396957

29. KRAS mutational status impacts pathologic response to pre-hepatectomy chemotherapy: a study from the International Genetic Consortium for Liver Metastases.

Margonis GA, Amini N, Andreatos N, Sasaki K, McVey J, Mirza MB, Warner S, Buettner S, Barbon C, Wang J, Pulvirenti A, **Angelou A**, Kamphues C, Antoniou E, Pikoulis E, Pawlik TM, Kaczirek K, Poultsides G, Wagner D, Endo I, Imai K, Aucejo F, Kreis ME, Wolfgang CL, Weiss MJ.

HPB (Oxford). 2019 Apr 9. pii: S1365-182X(19)30493-9. doi: 10.1016/j.hpb.2019.03.368.

30. Platelet Depletion/Transfusion as a Lethal Factor in a Colitis-associated Cancer Mouse Model.

Angelou A, Antoniou E, Pikouli A, Wang J, Ventin M, Buettner S, Faateh M, Theodoropoulos G, Zografos GC, Theocharis S, Papalois AE, Pikoulis E, Margonis GA.

Anticancer Res. 2019 May;39(5):2443-2446. doi:10.21873/anticancer.13362. PMID: 31092437

31. Enhanced Recovery After Surgery: Is It Time to Change Our Strategy Regarding Laparoscopic Colectomy?

Garmpis N, Dimitroulis D, Garmpi A, Diamantis E, Spartalis E, Schizas D, **Angelou A**, Margonis GA, Farmaki P, Antoniou EA, Mantas D, Markatos K, Kontzoglou K, Damaskos C.

In Vivo. 2019 May-Jun;33(3):669-674. doi: 10.21873/invivo.11525. Review.PMID: 31028183

32. Intensive care unit outcomes following orthotopic liver transplantation: single-center experience and review of the literature.

Damaskos C, Kaskantamis A, Garmpis N, Dimitroulis D, Mantas D, Garmpi A, Sakellariou S, **Angelou A**, Syllaios A, Kostakis A, Lampadariou E, Floros I, Revenas K, Antoniou EA.

G Chir. 2019 Nov-Dec;40(6):463-480. PMID: 32007108

Συγγραφικό Έργο :

- 1) Συγγραφή κεφαλαίου στον Τιμητικό Τόμο Γ. Αραπάκη με τίτλο : ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΣΚΩΛΗΚΟΕΙΔΟΥΣ ΑΠΟΦΥΣΣΕΩΣ

Παρουσιάσεις σε Συνέδρια:

- 2014:** 29ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής

Abdominal wall Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). Should we operate on every abdominal mass?

Antonios Athanasiou, Anastasios Angelou, Adamantios Michalinos, Vaios Vasileios Kaminiotis, Panayiotis Sakarellos, Eleftherios D. Spartalis, Andreas Alexandrou, Theodoros Liakakos

- 2014:** 29ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής

WERNICKE ENCEPHALOPATHY AFTER ROBOTIC SLEEVE GASTRECTOMY Antonios Athanasiou, Anastasios Angelou, Panayiotis Sakarellos, Adamantios Michalinos, Nikolaos Dimitrokallis, Vaios Kaminiotis, Eleftherios Spartalis, Evangelos Felekouras, Theodoros Liakakos.

- 2015:** 11ο Πανελλήνιο συνέδριο Λαπαροενδοσκοπικής Χειρουργικής

Λαπαροσκοπική αντιμετώπιση συνδρόμου μέσου τοξοειδούς συνδέσμου. Παρουσίαση περιστατικού

Ορφανός Σ., Δημητροκάλλης Ν., Αγγέλου Α., Σχίζας Δ., Μπακογιάννης Χ., Διαμαντής Θ., Λιακάκος Θ.

- 2015:** 9ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής της Παχυσαρκίας

Σύγκριση εγχειρητικών χρόνων ενίσχυσης της γραμμής συρραφής σε λαπαροσκοπική επιμήκη γαστρεκτομή: δισδιάστατη όραση, τρισδιάστατη όραση ή όραση του Da Vinci;

Ορφανός Σ., Αγγέλου Α., Σακαρέλλος Π., Βάιλας Μ., Σίνος Γ., Σχίζας Δ., Αλεξάνδρου Α., Διαμαντής Θ., Λιακάκος Θ.

- 2016:** 30ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής
Single-Incision Laparoscopic Right Hemi-Colectomy:a Systematic Review
Orfanos S., Vailas M., Apostolou K., Davakis S., Angelou A., Michalinos A.,
Schizas D., Liakakos T., Karavokyros I.
- 2016:** 30ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής
Robotic sleeve gastrectomy for morbid obesity: REPORT OF A 5 YEAR
EXPERIENCE
ORFANOS S., VAILASM., DAVAKIS. S, ANGELOU A.,MICHALINOS
A.,DIMITROKALLIS N., SCHIZAS D., LIAKAKOS T., DIAMANTIS T.,
ALEXANDROU A.
- 2016:** 30ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής
Seatbelt sign in a case of blunt abdominal trauma. What lies beneath;
Vailas M, Orfanos S, Angelou A, Sakarellos P, Dimitrokallis N, Davakis S,
Schizas D, Liakakos T, Papalampros A
- 2017:** 6th SEERSS International Congress in Robotic Surgery
ROBOTIC SINGLE PORT CHOLECYSTECTOMY. CURRENT DATA
AND FUTURE PERSPECTIVES
Angelou Anastasios, Skarmoutsos Athanasios, Margonis Georgios-Antonios,
Orfanos Stamatios, , Niotis Athanasios, Ferfelis Marios, Niotis Theodoros,
Moris Demetrios, Tsigris Christos, Alexandrou Andreas
- 2017:** 6th SEERSS International Congress in Robotic Surgery
AN ANALYSIS OF THE IATROGENIC BILIARY INJURY AFTER
ROBOTIC CHOLECYSTECTOMY. CURRENT DATA AND FUTURE
CONSIDERATIONS
Angelou Anastasios, Skarmoutsos Athanasios, Margonis Georgios-Antonios,
Orfanos Stamatios, Ferfelis Marios, Niotis Athanasios, Niotis Theodoros,
Moris Demetrios, Tsigris Christos, Alexandrou Andreas
- 2018:** 12ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο Παχυσαρκίας ΕΓΚΕΦΑΛΟΠΑΘΕΙΑ
WERNICKE ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΕΠΕΜΒΑΣΗ ΕΠΙΜΗΚΟΥΣ ΓΑΣΤΡΕΚΤΟΜΗΣ
ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΝΟΣΟΓΟΝΟΥ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ
Α. Αγγέλου, Α. Σκαρμούτσος, Α. Νιώτης, Μ. Φερφέλης, Σ. Ορφανός, Α.
Αλεξάνδρου

- 2018:** 12ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο Παχυσαρκίας
 Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΕΠΙΜΗΚΟΥΣ ΓΑΣΤΡΕΚΤΟΜΗΣ ΣΤΗΝ
 ΥΠΟΣΤΡΟΦΗ ΤΗΣ ΜΗ ΑΛΚΟΟΛΙΚΗΣ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑΣ ΛΙΠΩΔΟΥΣ
 ΔΙΗΘΗΣΗΣ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ
 Α. Αγγέλου, Α. Σκαρμούτσος, Μ. Φερφέλης, Α. Νιώτης, Σ. Ορφανός, Α.
 Αλεξάνδρου
- 2018:** 31ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής & Χειρουργικό Φόρουμ 2018
 ΑΓΓΕΙΟΜΥΟΛΙΠΩΜΑ ΗΠΑΤΟΣ: ΕΝΑΣ ΣΠΑΝΙΟΣ ΟΓΚΟΣ ΠΟΥ
 ΕΞΑΙΡΕΘΗΚΕ ΓΙΑ ΠΡΩΤΗ ΦΟΡΑ ΛΑΠΑΡΟΣΚΟΠΙΚΑ
 Νικόλαος Γαρμπής, Χρήστος Δαμάσκος, Άννα Γαρμπή, Γεώργιος-Αντώνιος
 Μαργώνης, Αναστάσιος Αγγέλου, Αφροδίτη Νόννη, Ευστάθιος Αντωνίου
- 2018:** 31ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής & Χειρουργικό Φόρουμ 2018
 ΜΙΑ ΚΑΙΝΟΤΟΜΟΣ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ ΜΟΝΤΕΛΟΥ ΑΟΜ/DSS ΓΙΑ
 ΤΗΝ ΕΠΑΓΩΓΗ ΑΔΕΝΩΜΑΤΩΝ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ ΠΟΝΤΙΚΩΝ
 Α. Αγγέλου, Ν. Ανδρεάτος, Ε. Αντωνίου, Α. Ζαχαριουδάκη, Μ. Καραμπέρι,
 Ε. Καραμπέλα, Κ. Τσαρέα, Σ. Γεράκης, Γ. Θεοδωρόπουλος, Χ. Δαμάσκος, Ν.
 Γαρμπής, C. Yuan, W. Xiao, Σ. Θεοχάρης, Γ. Ζωγράφος, Ε. Πικουλής, Γ.Α
 Μαργώνης, Α. Παπαλόης
- 2019:** 13ο Πανελλήνιο Συνέδριο Λαπαροενδοσκοπικής Χειρουργικής και 11ο
 Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής της Παχυσαρκίας
 ΕΦΑΡΜΟΓΗ FAST-TRACK ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ ΣΤΙΣ
 ΛΑΠΑΡΟΣΚΟΠΙΚΕΣ ΚΟΛΕΚΤΟΜΕΣ: ΜΗΠΩΣ ΕΙΝΑΙ ΚΑΙΡΟΣ ΝΑ
 ΑΛΛΑΞΟΥΜΕ ΤΙΣ ΣΥΝΗΘΕΙΕΣ ΜΑΣ
 Χρήστος Δαμάσκος , Νικόλαος Γαρμπής , Άννα Γαρμπή, Αναστάσιος
 Αγγέλου, Ευάγγελος Διαμάντης, Παρασκευή Φαρμάκη, Ευστάθιος Αντωνίου ,
 Κωνσταντίνος Κόντζογλου , Δημήτριος Δημητρούλης

2019: 25ο Ελληνικό Συνέδριο Κλινικής Ογκολογίας

Η ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΧΕΤΙΖΕΤΑΙ ΜΕ ΒΕΛΤΙΩΜΕΝΗ ΕΠΙΒΙΩΣΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ ΥΠΟΒΛΗΘΗΚΑΝ ΣΕ ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΚΤΟΜΗ ΓΙΑ ΗΠΙΑΤΙΚΕΣ ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΙΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ ΜΕ ΑΡΙΣΤΕΡΗ ΚΑΙ ΟΧΙ ΔΕΞΙΑ ΕΝΤΟΠΙΣΗ ΤΟΥ ΠΡΩΤΟΠΑΘΟΥΣ ΟΓΚΟΥ

Margonis GA MD, PhD, Angelou A MD, Amini N MD; Buettner S MD; Wang J MD; Wagner D MD; Sasaki K MD; Kamphues, C MD; Løes IM MD, PhD; Pawlik TM MD, MPH, PhD; Kaczirek K MD; Lønning PE MD, PhD; Poultsides G MD; He J MD, PhD; Burkhart R MD; Mischinger HJ MD; Aucejo FN MD; Kreis ME MD; Pikoulis E MD, PhD; Wolfgang CL MD, PhD; Weiss MJ MD

2019: 17ο Πανελλήνιο Ηπατολογικό Συνέδριο

Η ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑ ΕΠΙΒΙΩΣΗΣ ΗΠΙΑΤΙΚΟΥ ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΟΣ ΑΠΟ ΔΟΤΗ

ΘΑΝΟΝΤΑ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΔΙΑΚΟΠΗ ΤΗΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΤΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ:

CONDITIONAL SURVIVAL ANALYSIS

Γ. Α. Μαργώνης, Α. Angelou, Κ. Sasaki, J. C. McVey, D. J. Firl, Α. Moro, Κ. Okubo, F. Fujiki, T. Diago Uso, F. Aucejo, Β. Eghetsad, C. Quintini, E. Antoniou, C. M. Miller, Κ. Hashimoto

2019: 17ο Πανελλήνιο Ηπατολογικό Συνέδριο

ΤΟ HALTΗCC ΣΚΟΡ ΠΡΟΒΛΕΠΕΙ ΠΙΟ ΑΞΙΟΠΙΣΤΑ ΤΟΝ ΚΙΝΔΥΝΟ ΕΞΟΔΟΥ ΑΠΟ ΤΗΝ ΛΙΣΤΑ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗΣ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΑΛΛΑ ΑΝΑΛΟΓΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ: ΜΙΑ SRTR ΑΝΑΛΥΣΗ

Γ. Α. Μαργώνης , Α. Angelou , J. C. McVey , Κ. Sasaki , D. J. Firl , C. M. Miller, E. Antoniou , Κ. Hashimoto , F. N. Aucejo

REVIEWER

- European Journal of Medical Research
- The International Journal of Medical Robotics and Computer Assisted Surgery

ΜΕΛΟΣ ΕΤΑΙΡΕΙΩΝ

- Τακτικό Μέλος Ελληνικής Χειρουργικής Εταιρείας
- Τακτικό Μέλος Ελληνικής Εταιρείας Χειρουργικής Ενδοκρινών Αδένων
- Τακτικό Μέλος European Society of Surgical Oncology (ESSO)

ΔΙΑΚΡΙΣΕΙΣ- ΒΡΑΒΕΙΑ

2018: Υποτροφία της European Society of Surgical Oncology: -Training Fellowship
(Cleveland Clinic, Ohio)

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Το sCD40L είναι ένα 18-kDa λειτουργικό τριμερές το οποίο περιέχεται σε ενεργοποιημένα T λεμφοκύτταρα και αιμοπετάλια. Σε ασθενείς με κακοήθεια, το sCD40L είναι πιθανότερο να προκύπτει από ενεργοποιημένα αιμοπετάλια παρά από τα T λεμφοκύτταρα, μια ιδέα στηριζόμενη στο γεγονός ότι οι ασθενείς με κακοήθεια παρουσιάζουν σημαντικότερη αύξηση ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων παρά T λεμφοκυττάρων. Παρομοίως αυξημένα επίπεδα ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων συμβαίνει σε ασθενείς με καρκίνο παχέος εντέρου.

Τα αιμοπετάλια επίσης εκφράζουν λειτουργικό TLR-4. Μια ομάδα Γάλλων ερευνητών έχει αποδείξει ότι ο παράγοντας TLR-4 (και όχι το TLR-2 ή το TLR-9) σηματοδοτεί την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων από προιόντα φλεγμονής βακτηριακής προέλευσης και την υπερπαραγωγή του διαλυτού sCD40L. Ο καρκίνος παχέος εντέρου που προκύπτει σε ασθενείς με Ελκώδη Κολίτιδα αναγνωρίζεται ως καρκίνος σχετιζόμενος με κολίτιδα (CAC). Επίσης έχει αναφερθεί ότι ο άξονας TLR-4 – COX2 – PGE2 συμμετέχει σημαντικά στην ανάπτυξη νεοπλασμάτων του γαστρεντερικού σε ζωικά μοντέλα ποντικών με CAC. Επιπροσθέτως έχει αποδειχθεί ότι TLR-4 deficient (knock-out) ποντικοί προστατεύονται από την ανάπτυξη νεοπλασμάτων σχετιζόμενα με κολίτιδα. Μια πρόσφατη εργασία από Αυστριακούς ερευνητές έχει αποδείξει ότι TLR2 και TLR4 αγωνιστές εκφράζονται και απελευθερώνουν CD40L σε ανθρώπινα αιμοπετάλια.

Δυο ερευνητικά πρωτόκολλα ανέδειξαν αύξηση του διαλυτού sCD40L στον ορό ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα και αδιαφοροποίητο καρκίνο του ρινοφάρυγγα. Σε μια πολύ πρόσφατη εργασία από το NIH αποδείχθηκε ότι τα επίπεδα του διαλυτού sCD40L σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη, του μαστού και του παχέος εντέρου ανευρέθηκαν σημαντικά υψηλότερα σε σύγκριση με υγιείς ανθρώπους. Ακολούθως παρέχουν αποδείξεις οι οποίες συσχετίζουν αυξημένα επίπεδα διαλυτού sCD40L στον ορό ασθενών με την ανοσοκαταστολή, με πιθανότερο μηχανισμό την σύνδεση του διαλυτού sCD40L με το CD40 συνδέτη στα καρκινικά κύτταρα. Ο διαλυτός sCD40L προάγει την αγγειογένεση και ενορχηστρώνει μια σειρά ανοσοκατασταλτικών απαντήσεων σε καρκινοπαθείς ενισχύοντας την καταστολή των MDSCs, αυξάνοντας των αριθμό των Treg κυττάρων, ενισχύοντας την έκφραση του PD-1 σε CD4 T κύτταρα, αυξάνοντας την παραγωγή κατασταλτικών κυτοκινών και αναστέλλοντας

την παραγωγή IL-12 από τα μονοκύτταρα. Ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα του διαλυτού sCD40L.

Η υπόθεσή μου είναι ότι η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων από TLR-4 αγωνιστές οδηγεί στην παραγωγή του διαλυτού sCD40L και ακολούθως στην αύξηση των επιπέδων του sCD40L στον ορό. Τα τελευταία δεδομένα καταδεικνύουν ότι ο διαλυτός sCD40L έχει ανοσοκατασταλτικό ρόλο και οδηγεί στη δημιουργία καρκίνου παχέος εντέρου. Επομένως προτείνω ότι υπάρχει ένας άξονας μεταξύ TLR-4 – sCD40L ο οποίος οδηγεί στην μείωση της ανοσοεπιτήρησης των πειραματοζώων.

A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

A.1 ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ

A.1.1 ΕΜΒΡΥΟΛΟΓΙΑ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ

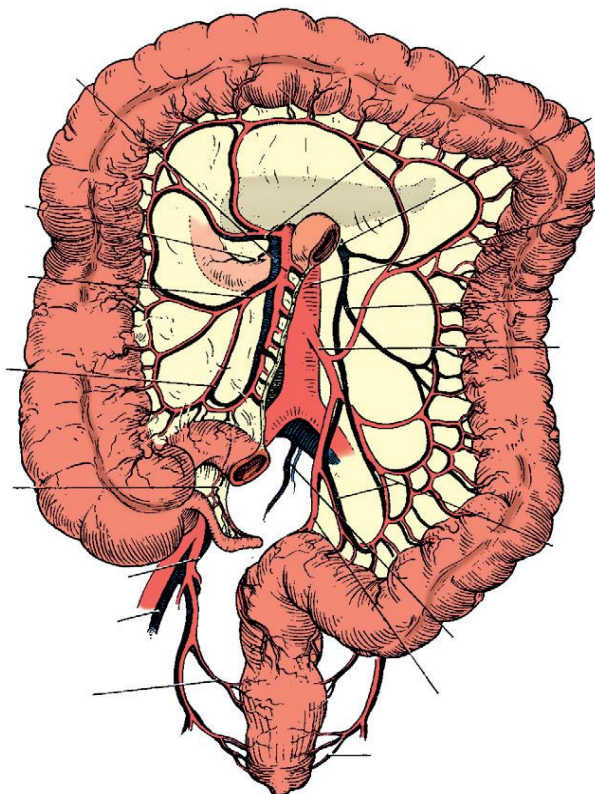
Το παχύ έντερο προέρχεται από το μέσο και το οπίσθιο έντερο. Από το μέσο έντερο προέρχεται το τυφλό, το ανιόν και τα εγγύς 2/3 του εγκαρσίου κόλου. Από το οπίσθιο έντερο προέρχεται το άπω 1/3 του εγκαρσίου, το κατιόν, το σιγμοειδές, το ορθό και το εγγύς τμήμα του πρωκτού. Η κεφαλουραία και πλάγια κάμψη του εμβρύου κατά την τρίτη εμβρυϊκή εβδομάδα, που οφείλονται στην ταχεία επιμήκη ανάπτυξη του κεντρικού νευρικού συστήματος και στο σχηματισμό των σωματιών, προκαλεί σταδιακά το σχηματισμό μιας κοιλότητας που επενδύεται από το ενδόδερμα και αποτελεί το αρχέγονο έντερο (1). Επομένως, ο σχηματισμός της κοιλότητας του εντέρου αρχίζει από το κεφαλικό και ουραίο άκρο με την ανάπτυξη του προσθίου και του οπισθίου εντέρου.

Στη συνέχεια αναπτύσσεται το μέσο έντερο, το οποίο βρίσκεται συνδεδεμένο με το λεκιθικό ασκό. Το ενδόδερμα σχηματίζει την επιθηλιακή επένδυση του εντέρου και άλλα όργανα του πεπτικού συστήματος (ήπαρ, πάγκρεας). Τα υπόλοιπα στοιχεία του τοιχώματος του εντέρου προέρχονται από το σπλαχνικό μεσόδερμα. Το παχύ έντερο προέρχεται από το μέσο και οπίσθιο έντερο. Στα πρώτα στάδια της ανάπτυξης του εντέρου, το μέσο έντερο επιμηκύνεται σημαντικά και σχηματίζει μία αγκύλη, την πρωτογενή εντερική αγκύλη, η κορυφή της οποίας αντιστοιχεί στο σημείο επικοινωνίας με το λεκιθικό ασκό. Το ουραίο τμήμα της αγκύλης θα σχηματίσει τον τελικό ειλεό και τμήμα του παχέος εντέρου από το τυφλό έως τα δύο πρώτα τριτημόρια του εγκαρσίου κόλου. Το υπόλοιπο τμήμα του παχέος εντέρου, από το τελικό τριτημόριο του εγκαρσίου κόλου έως και το ανώτερο τμήμα του πρωκτικού σχηματίζεται από το οπίσθιο έντερο. Το κατώτερο τμήμα του πρωκτικού σωλήνα σχηματίζεται από το εξώδερμα και καλύπτεται από πλακώδες επιθήλιο. Η συμβολή του ενδοδέρματος με το εξώδερμα αντιστοιχεί στην ορθοπρωκτική γραμμή, όπου το κυλινδρικό επιθήλιο μεταπίπτει σε πλακώδες(2).

A.1.2 ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ

Το κόλον εκτείνεται από το τελικό τμήμα του ειλεού έως τη συμβολή του σιγμοειδούς με το ορθό και περιλαμβάνει την ειλεοτυφλική βαλβίδα και τη

σκωληκοειδή απόφυση (3). Αποτελείται από το τυφλό, το οποίο οδηγεί στο ανιόν κόλον, το εγκάρσιο κόλον, το κατιόν κόλον και το σιγμοειδές. Μαζί με το ορθό και τον πρωκτό, όλα τα παραπάνω συνθέτουν το παχύ έντερο.



Εικόνα 1. Η ανατομία του παχέος εντέρου (3)

Η θέση του παχέος εντέρου στην περιτοναϊκή κοιλότητα ποικίλλει σε μεγάλο βαθμό με βάση το ανατομικό του σχήμα και την έκταση του μεσεντερίου. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η ηπατική καμπή βρίσκεται χαμηλότερα από την καμπή του σπληνός. Το μήκος του παχέος εντέρου είναι περίπου 150 εκ., αλλά αυτό κυμαίνεται μεταξύ 120 και 200 cm ανάλογα με το φύλο καθώς και τις ανατομικές παραλλαγές. Το μεγαλύτερο διαμέτρημα του, σημειώνεται στο τυφλό περίπου 7,5 εκ., από όπου σταδιακά ελαττώνεται στα 2,5 cm στο ορθό (4).

Τρία διακριτά βασικά μακροσκοπικά χαρακτηριστικά στο κόλον βοηθά να το διαφοροποιήσουμε από το λεπτό έντερο: η παρουσία των κολικών ταινιών, η παρουσία των κολικών κυψελών, και οι επιπλοϊκές αποφύσεις. Οι κολικές ταινίες είναι συμπυκνωμένες μυϊκές ίνες και περιλαμβάνουν τρεις δέσμες που είναι

μακροσκοπικά ορατές και ισότιμα κατανεμημένες. Οι κολικές κυψέλες εκτείνονται από το τυφλό έως το ορθό και έχουν πλάτος περίπου 6 mm.

Το μεγαλύτερο μέρος του παχέος εντέρου καλύπτεται με περιτόναιο εκτός από τη σκωληκοειδή απόφυση και το τυφλό. Επίσης χαρακτηριστικές είναι οι επιπλοϊκές αποφύσεις που βρίσκονται κατά μήκος των κολικών ταινιών. (5)

ΤΥΦΛΟ

Το τυφλό βρίσκεται στην αρχή του παχέος εντέρου και ξεκινάει αμέσως μετά την ειλεοτυφλική βαλβίδα. Ο τελικός ειλεός, η σκωληκοειδής απόφυση και το ανιόν κόλον βρίσκονται σε συνέχεια με το τυφλό. Η διάμετρος του περίπου είναι 6 εκ. Έρχεται σε επαφή με τον ψοίτη μυ και το μηροδερματικό νεύρο στην οπίσθια επιφάνεια. Στην πρόσθια επιφάνεια του έρχεται σε επαφή με το κοιλιακό τοίχωμα, αλλά μπορεί να επικαλύπτεται από μείζον επίπλουν ή έλικες λεπτού εντέρου.

Το τυφλό είναι ευκίνητο και καλύπτεται από περιτόναιο εκτός από το ανώτερο τμήμα της οπίσθιας επιφάνειας το οποίο διαχωρίζεται από την λαγόνια περιτονία με στρώμα λιπώδους ιστού. Παρόλο που το μεσόκολο είναι βραχύ, η κινητικότητα του τυφλού μπορεί να προκαλέσει συστροφή κατά τον μεσεντέριο άξονά του ή ακόμα και πρόπτωση αυτού στον βουβωνικό πόρο. (6)

ΣΚΩΛΗΚΟΕΙΔΗΣ ΑΠΟΦΥΣΗ

Η σκωληκοειδής απόφυση βρίσκεται σε συνέχεια με το τυφλό και περιβάλλεται από επιμήκεις μυικές ίνες, οι οποίες αποτελούν την φυσική συνέχεια των τριών κολικών ταινιών. Το μήκος της ποικίλλει από 2- 20 εκ. ενώ ο αυλός της είναι ευρύτερος στα παιδιά. Παρόλο που η θέση της βάσης είναι σταθερή, η σκωληκοειδής απόφυση μπορεί να ανευρίσκεται σε διάφορες θέσεις (οπισθοτυφλική, οπισθοκολική, εμπροσθοτυφλική, πυελική κτλ). Το σημείο McBurney ανευρίσκεται στο έξω τριτημόριο της νοητής γραμής που ενώνει την πρόσθια άνω λαγόνια άκανθα με τον ομφαλό. Η ειλεοτυφλική πτυχή του 'Treves' που ενώνει το τελικό τμήμα του ειλεού με το τυφλό μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την εντόπιση της βάσης της σκωληκοειδούς αποφύσεως. Το μεσεντέριο της σκωληκοειδούς απόφυσης είναι βραχύ, τριγωνικό και εκτείνεται σε όλο το μήκος της σκωληκοειδούς απόφυσης. Περιέχει την σκωληκοειδική αρτηρία που αποτελεί κλάδο της ειλεοκολικής αρτηρίας.

Η φλεβική επαναφορά γίνεται διαμέσου της ειλεοκολικής φλέβας και της δεξιάς κολικής φλέβας. Οι λεμφική απορροή γίνεται διαμέσου των ειλεοκολικών λεμφαδένων και εν συνεχεία με τους λεμφαδένες της άνω μεσεντερίου αρτηρίας.(7)

ΑΝΙΟΝ ΚΟΛΟΝ

Το ανιόν κόλον καταλαμβάνει το δεξιό μέρος της περιτοναϊκής κοιλότητας μπροστά από τον τετράγωνο οσφυϊκό μύ. Εκτείνεται από το τυφλό έως την δεξιά κολική καμπή και έχει μήκος 12-20 εκ. Το ανιόν κόλον έχει στενότερο αυλό σε σχέση με το τυφλό και εφάπτεται με τον δεξιό λοβό του ήπατος. Μετά την δεξιά κολική καμπή μεταπίπτει στο εγκάρσιο κόλον. Στην οπίσθια επιφάνεια έρχεται σε επαφή με το περινεφρικό λίπος και την περιτονία του Gerota. Στην πρόσθια επιφάνεια βρίσκεται το λεπτό έντερο, το μείζων επίπλουν και το πρόσθιο κοιλιακό τοίχωμα. Καλύπτεται πλήρως από περιτόναιο. Η ηπατική καμπή έρχεται σε επαφή με την δεύτερη μοίρα του δωδεκαδακτύλου στο κατώτερο τμήμα του δεξιού λοβού του ήπατος. (8)

ΕΓΚΑΡΣΙΟ ΚΟΛΟΝ

Το εγκάρσιο κόλο ξεκινά μετά την ηπατική καμπή και εκτείνεται έως το αριστερό άνω τεταρτημόριο της κοιλίας όπου μεταπίπτει μετά την σπληνική καμπή στο κατιόν κόλον. Έχει μήκος περίπου 50 εκ. και σχηματίζει μια τοξοειδή καμπύλη στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Καλύπτεται πλήρως με περιτόναιο και το μεσόκολο του επιτρέπει να είναι ιδιαίτερα ευκίνητο. Η ρίζα του εγκαρσίου μεσοκόλου βρίσκεται μπροστά από τον κάτω πόλο του δεξιού νεφρού και εκτείνεται έως την δεύτερη μοίρα του δωδεκαδακτύλου. Το μείζων επίπλουν καλύπτει το εγκάρσιο κόλο σε όλο το μήκος του, περιλαμβάνοντας τον γαστροκολικό σύνδεσμο που συνδέει το στόμαχο με το παχύ έντερο. Στην οπίσθια επιφάνεια του εγκαρσίου κόλου ανευρίσκονται το δωδεκαδάκτυλο, η κεφαλή του παγκρέατος, το αρχικό τμήμα της νήστιδας και ο σύνδεσμος του Treitz. Το εγκάρσιο κόλον μεταπίπτει στο κατιόν κόλον μετά την σπληνική καμπή, άνωθεν της οποίας βρίσκεται ο σπλήνας και η ουρά του παγκρέατος. (9)

ΚΑΤΙΟΝ ΚΟΛΟΝ

Το κατιόν κόλον έχει μήκος περίπου 25 εκ. και εκτείνεται από την σπληνική καμπή έως την είσοδο της πυέλου. Καλύπτεται από περιτόναιο και όπως το ανιόν κόλον έχει βραχύ μεσόκολο. Βρίσκεται καθλωμένο στο οπίσθιο περιτόναιο

σχηματίζοντας την περιτονία του Toldt. Στην οπίσθια επιφάνεια του, έρχεται σε επαφή με τον κάτω πόλο του αριστερού νεφρού, τον τετράγωνο οσφυϊκό μυ και τον μείζονα ψοϊτή. Στην πρόσθια επιφάνεια βρίσκονται έλικες λεπτού εντέρου και στο κατώτερο τμήμα του έρχεται σε επαφή με το πρόσθιο κοιλιακό τοίχωμα. Το κατιόν κόλον έχει στενότερο αυλό σε σχέση με το ανιόν και εντοπίζεται στην αριστερή οπισθοπλάγια κοιλιακή χώρα.(10)

ΣΙΓΜΟΕΙΔΕΣ ΚΟΛΟΝ

Το σιγμοειδές εντοπίζεται εντός της πυελικής χώρας και έχει μήκος περίπου 40 εκ. Η διάμετρος του σιγμοειδούς μειώνεται σταδιακά. Στην πύελο γειτνιάζει με το ορθό και την ουροδόχο κύστη ή την μήτρα στις γυναίκες καθώς και με το αριστερό πλάγιο κοιλιακό τοίχωμα. Το σιγμοειδές καλύπτεται πλήρως με περιτόναιο. Το μεσοσιγμοειδές εμφανίζει ένα σχήμα U και εκτείνεται από την αριστερή λαγόνια ακρολοφία έως την είσοδο της πύελου, περίπου στο επίπεδο I2-I3 σπονδύλου. Ο αριστερός ουρητήρας και η αριστερή κοινή λαγόνια αρτηρία βρίσκονται όπισθεν του σιγμοειδούς και αποτελούν χαρακτηριστικά στοιχεία κατά τη διάρκεια μιας κολεκτομής. Το μεσόκολο στην πορεία του σιγμοειδούς μειώνεται σε μήκος καθιστώντας το σιγμοειδές καθηλωμένο στην πύελο. Σε περίπτωση μεγαλύτερου σε μήκος μεσοκόλου υπάρχει ο κίνδυνος συστροφής του σιγμοειδούς. Στην οπίσθια επιφάνεια του, το σιγμοειδές έρχεται σε επαφή με τα αριστερά κοινά λαγόνια αγγεία, τον αριστερό ουρητήρα και το ιερό νευρικό πλέγμα. Στην αριστερή πλάγια επιφάνεια διακρίνονται : η αριστερή ωοθήκη στις γυναίκες και το αριστερό πλάγιο κοιλιακό τοίχωμα. Η ουροδόχος κύστη είναι στο κατώτερο επίπεδο καθώς και η μήτρα στις γυναίκες. (11, 12)

ΤΟ ΟΡΘΟ

Το ορθό είναι η μοίρα του πεπτικού σωλήνα μετά το σιγμοειδές κόλον και πριν τον πρωκτό, η οποία παρά το γεγονός ότι το όνομά της παραπέμπει σε μία μάλλον ευθεία δομή, ακολουθεί το καμπύλο σχήμα του ιερού οστού. Το ορθό μαζί με τον πρωκτικό σωλήνα επιτελούν την λειτουργία της αποθήκευσης και ελεγχόμενης αποβολής των κοπράνων μέσω μηχανισμών που μεσολαβούνται τόσο ακούσια όσο και εκούσια. Η μετάβαση από το σιγμοειδές στο ορθό σημειώνεται από τη σύμπτυξη των κολικών ταινιών και απώλεια των επιπλοϊκών αποφύσεων. Ρόλος του ορθού είναι η προσωρινή αποθήκευση κοπράνων έως ότου το άτομο κρίνει ότι οι συνθήκες του

επιτρέπουν να αφοδεύσει. Η διαδικασία αυτή της εγκράτειας επιτυγχάνεται με δύο μυϊκές ομάδες, τον έσω σφιγκτήρα του πρωκτού (ακούσια λειτουργία) και έξω σφιγκτήρα του πρωκτού (εκούσια λειτουργία).(12)

Ως ορθό χαρακτηρίζεται το τμήμα που αφορά τα τελευταία 12-15 cm του γαστρεντερικού σωλήνα, αλλά τα όριά του αποτελούν αμφιλεγόμενο θέμα συζήτησης μεταξύ χειρουργών και ανατόμων. το μεν κεντρικό όριο οριοθετείται στην ορθοσιγμοειδική καμπή στο ύψος του τρίτου ιερού σπονδύλου, ενώ το περιφερικό όριο κατά τους ανατόμους στην οδοντωτή γραμμή (pectinate line, dentate line). Το ορθό καταλαμβάνει την κυρτότητα του ιερού οστού και τερματίζει 2-3 cm προσθίως και κάτω από το άκρο του κόκκυγα. Στο σημείο αυτό εμφανίζει μια απότομη οπίσθια οξεία γωνία για να διέλθει μέσω των ανελκτήρων και να καταλήξει στον πρωκτικό σωλήνα (13). Το ορθό συνεχεται κατά την πρόσθια επιφάνειά του στις μεν γυναίκες με το οπίσθιο τοίχωμα του κόλπου και τον τράχηλο της μήτρας, στους δε άνδρες με το οπίσθιο τοίχωμα της ουροδόχου κύστης, τις σπερματοδόχες ληκύθους, τον προστάτη και το σπερματικό πόρο. Κατά την οπίσθια επιφάνειά του συνεχεται με τα μέσα ιερά αγγεία και τις ρίζες του ιερού πλέγματος.

Ο ΠΡΩΚΤΙΚΟΣ ΣΩΛΗΝΑΣ

Ως πρωκτικός σωλήνας (anal canal) ορίζεται το τελικό τμήμα του παχέος εντέρου το οποίο περιβάλλεται από τον έσω σφιγκτήρα μυ μέχρι το πρωκτικό χείλος (δηλαδή το σημείο όπου ο βλεννογόνος του πρωκτού μεταπίπτει σε πολύστοιβο πλακώδες επιθήλιο) (14). Το πρωκτικό χείλος (πρωκτικό στόμιο, πρωκτός, anal verge) είναι το περιφερικό άκρο του πρωκτικού σωλήνα, σχηματίζοντας μια μεταβατική ζώνη μεταξύ του επιθηλίου του πρωκτικού καναλιού και του περιπρωκτικού δέρματος (15).

Ο ανατομικός ή εμβρυολογικός πρωκτικός σωλήνας έχει μήκος περίπου 2 cm, εκτείνεται δε από τον πρωκτικό δακτύλιο μέχρι την οδοντωτή γραμμή, ενώ ο χειρουργικός ή λειτουργικός πρωκτικός σωλήνας είναι μακρύτερος (περίπου 4 cm) και εκτείνεται μέχρι τον ορθοπρωκτικό δακτύλιο (ανελκτήρες ορθού). Ο ορθοπρωκτικός δακτύλιος βρίσκεται περίπου στο απώτερο όριο της ληκύθου του ορθού και αποτελεί την περιοχή της υψηλότερης ενδοαυλικής πίεσης. Αυτό είναι χρήσιμο κατά τη δακτυλική, υπερηχογραφική και μανομετρική μελέτη της περιοχής (16).

Ο πρωκτικός σωλήνας συνέχεται προς τα πίσω με τον κόκκυγα και έμπροσθεν με το κατώτερο τμήμα του οπίσθιου τοιχώματος του κόλπου στις γυναίκες και της ουρήθρας στους άνδρες. Το ισχίο και ο ευθυϊσχιακός βόθρος βρίσκονται σε κάθε πλευρά. Ο ευθυϊσχιακός βόθρος περιέχει λίπος και τα κάτω ορθικά αγγεία και νεύρα, τα οποία τον διατρέχουν για να εισχωρήσουν στο τοίχωμα του πρωκτικού σωλήνα (17, 18).

Ως πρωκτικό όριο (anal margin), ορίζεται δερματική περιοχή ακτίνας 5 cm περίξ του πρωκτικού στομίου (19). Το πρωκτικό στόμιο αποτελεί μια προσθιοοπίσθια δερματική οπή η οποία μαζί με τον πρωκτικό σωλήνα παραμένουν κλειστοί σε κατάσταση ηρεμίας, ως αποτέλεσμα τονικών κυκλοτερών συσπάσεων των σφιγκτήρων.

Ο πρωκτικός δακτύλιος αποτελεί το ακροτελεύτιο όριο του πρωκτικού σωλήνα, οριοθετείται δε ισοϋψώς προς τη διασφιγκτηριακή εντομή (πρωκτοδερματική γραμμή του Hilton) (20, 21). Το επιθήλιο περιφερικά της γραμμής χαρακτηρίζεται από θύλακους τριχών, αδένες και άλλα φυσιολογικά χαρακτηριστικά του δέρματος που συχνά αποτελούν πηγή φλεγμονών (π.χ. ιδραδενίτιδα)(22). Ο ορθοπρωκτικός δακτύλιος αποτελεί ένα ισχυρό μυϊκό δακτύλιο φερόμενο κυκλοτερώς, αντίστοιχα προς το άνω όριο του έξω σφιγκτήρα και συγκεκριμένα στο όριο ηβοορθικού και έσω σφιγκτήρα μυός. Ο ορθοπρωκτικός δακτύλιος αποτελεί ένα εύκολα αναγνωρίσιμο ανατομικό όριο του πρωκτικού σωλήνα κατά τη φυσική εξέταση. Αυτό προσδίδει κλινική σημασία σε ότι αφορά την αποφυγή διατομής των ανατομικών αυτών στοιχείων κατά τη διάρκεια επεμβάσεων για περιεδρικά αποστήματα και συρίγγια, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε ακράτεια (23, 24). Η ορθοπρωκτική γωνία είναι το αποτέλεσμα της ανατομικής διαμόρφωσης του ηβοορθικού μυός γύρω από την ορθοπρωκτική συμβολή. Η γωνία αυτή φαίνεται να είναι υπεύθυνη για την εγκράτεια των κοπράνων, ενώ για την αντίστοιχη των αερίων και των υγρών το ρόλο αυτό επωμίζονται οι σφιγκτήρες (25, 26). Διάφοροι μηχανισμοί έχουν προταθεί για να εξηγήσουν τη λειτουργία αυτή της ορθοπρωκτικής γωνίας και του ηβοορθικού μυός αλλά φαίνεται πως τον κυριότερο ρόλο παίζει μια συνεχής σφιγκτηριακή δράση του ηβοορθικού μυός (27, 28).

A.1.3 ΙΣΤΟΛΟΓΙΑ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ

Το τοίχωμα του παχέος εντέρου όπως και του υπολοίπου γαστρεντερικού σωλήνα αποτελείται από τέσσερις χιτώνες:

Βλεννογόνος:

Το επιθήλιο του παχέος εντέρου είναι ένα απλό κυλινδρικό ή κυβικό επιθήλιο το οποίο λειτουργεί ως προστατευτική ασπίδα μεταξύ του εσωτερικού και του αυλού (29). Στο ενδοαυλικό τμήμα τους παρουσιάζουν ψυκτροειδή παρυφή λόγω της παρουσίας των μικρολαχνών. Τα καλυκοειδή κύτταρα συνθέτουν, αποθηκεύουν και εκκρίνουν κοκκία βλέννης. Το κυτταρόπλασμα τους είναι γεμάτο κοκκία βλέννης. Οι πυρήνες τους βρίσκονται στην βασική επιφάνεια και συνήθως βάζονται πιο πυκνά με αιματοξυλίνη σε σχέση με τους πυρήνες των απορροφητικών κυττάρων και γι αυτό δεν διακρίνονται πυρήνια (30).

Λεμφοκύτταρα και περιστασιακά ηωσινόφιλα μπορεί φυσιολογικά να βρίσκονται μεταξύ των επιφανειακών επιθηλιακών κυττάρων. Μια λεπτή βασική μεμβράνη η οποία αποτελείται από κολλαγόνο και άλλες πρωτεΐνες υποστηρίζει το επιθήλιο. Η δομή αυτή είναι διαπερατή σε απορροφηθέντα ή εκκριθέντα ιόντα, πρωτεΐνες και νερό και επιπλέον επιτρέπει την μετανάστευση λεμφοκυττάρων του χορίου προς την επιθηλιακή επιφάνεια.

Επιθήλιο των κροπτών (αδένων Lieberkuhn)

Το απλό κυλινδρικό επιθήλιο το οποίο καλύπτει τις κρύπτες του παχέος εντέρου αποτελείται από διαφορετικό πληθυσμό κυττάρων (29). Σε αντίθεση με τα ώριμα απορροφητικά και καλυκοειδή κύτταρα του επιθηλίου, στις κρύπτες βρίσκονται αδιαφοροποίητα πρώιμα κύτταρα καθώς και νευροενδοκρινικά κύτταρα (30). Τα απορροφητικά κύτταρα και καλυκοειδή κύτταρα έχουν δομές παρόμοιες με αυτές του επιφανειακού επιθηλίου, αλλά τα λιγότερο διαφοροποιημένα που βρίσκονται βαθύτερα στις κρύπτες, είναι πιο κυβοειδή από τα επιφανειακά κυλινδρικά (31). Τα λιγότερο διαφοροποιημένα κύτταρα περιέχουν ελάχιστη ή καθόλου βλέννη (20). Τα ηωσινόφιλα κοκκία τα οποία χαρακτηρίζουν τα νευροενδοκρινικά κύτταρα είναι μικρότερα σε μέγεθος από τα κοκκία των κυττάρων Paneth, μικρός αριθμός των οποίων μπορεί να βρεθεί στο τυφλό και στο ανιόν κόλον και βρίσκονται μεταξύ πυρήνια και βάσης του κυττάρου ενώ στα κύτταρα Paneth τα κοκκία βρίσκονται στην

κορυφαία (προς τον αυλό) επιφάνεια του κυττάρου. Ο αριθμός των νευροενδοκρινικών κυττάρων του παχέος εντέρου είναι σημαντικά μειωμένος σε σχέση με το λεπτό έντερο (32).

Χόριο (ινοσυνδετικό στρώμα – lamina propria)

Το χόριο αποτελεί το στρώμα που υποστηρίζει το βλεννογόνο του παχέος εντέρου και εκτείνεται από την βασική μεμβράνη μέχρι τη βλεννογόνια μυϊκή στιβάδα. Περιέχει ένα ποικίλο αριθμό κυττάρων ο οποίος βρίσκεται ανάμεσα σε σχετικά αραιές ίνες κολλαγόνου, λείες μυϊκές και νευρικές ίνες (33, 34). Τα πλασματοκύτταρα (B cells) αποτελούν τον κυρίαρχο πληθυσμό. Τα λεμφοκύτταρα είναι συνήθως παρόντα όχι μόνο στο χόριο αλλά και στο επιθήλιο και στον υποβλεννογόνο χιτώνα. Οι πυρήνες των λεμφοκυττάρων βάφονται πυκνά και ομοιόμορφα με αιματοξυλίνη και συνήθως μόνο μία λεπτή άλως κυτταροπλάσματος είναι ορατή (35). Η πλειοψηφία των λεμφοκυττάρων είναι helper/suppressor τα οποία συμμετέχουν σε περίπλοκες ανοσολογικές διεργασίες, ενώ μικρό μόνο ποσοστό είναι killer ή ανήκουν στην κατηγορία των natural killers (36).

Βλεννογόνια μυϊκή στιβάδα

Μια λεπτή στιβάδα από λείες μυϊκές ίνες , η βλεννογόνια μυϊκή στιβάδα , διαχωρίζει τον βλεννογόνο (επιθήλιο και χόριο) από τον υποβλεννογόνο χαλαρό συνδετικό ιστό. Το πάχος της βλεννογονίας μυϊκής στιβάδας ποικίλλει. Συσπάσεις της μυϊκής στιβάδας προκαλούν αλλαγές της μορφής του βλεννογόνου και αλλάζουν τις φυσιολογικές διεργασίες του επιθηλίου (απορροφητικές, εκκριτικές) (37).

Υποβλεννογόνιος χαλαρός συνδετικός ιστός

Πολλά από τα κυτταρικά στοιχεία του χορίου βρίσκονται και μέσα στον υποβλεννογόνο χιτώνα (λεμφοκύτταρα, πλασματοκύτταρα, ινοβλάστες, μακροφάγα). Δύο νευρικά πλέγματα καταλαμβάνουν τον υποβλεννογόνο. Το πρώτο πλέγμα βρίσκεται ακριβώς κάτω από την βλεννογόνια μυϊκή στιβάδα και είναι γνωστό ως υποβλεννογόνο πλέγμα του Meissner. Το δεύτερο πλέγμα βρίσκεται στο βάθος του υποβλεννογόνιου χιτώνα ακριβώς πάνω από τον εξωτερικό μυϊκό χιτώνα και είναι γνωστό ως εν τω βάθει υποβλεννογόνο πλέγμα. Εκτός από τους νευρώνες και τη γλοία τα πλέγματα περιέχουν και τα ενδιάμεσα κύτταρα του Cajal που είναι

ξεχωριστός κυτταρικός τύπος. Τα κύτταρα αυτά θεωρούνται ως βηματοδότες που ρυθμίζουν τις συσπάσεις του εντέρου (38).

Οι αγγειακοί σχηματισμοί του υποβλεννογόνιου χιτώνα περιλαμβάνουν αρτηριόλια, φλεβίδια και λεμφαγγεία. Τα αιμοφόρα αγγεία και τα λεμφαγγεία δεν περιβάλλονται φυσιολογικά από φλεγμονώδη κύτταρα αλλά μπορεί να περιέχουν ουδετερόφιλα (39).

Μυϊκός χιτώνας

Ο εξωτερικός μυϊκός χιτώνας του παχέος εντέρου αποτελείται από μια έσω κυκλοτερή στιβάδα και μία έξω επιμήκη στιβάδα. Ο νευρικός ιστός του μυεντερικού πλέγματος του Auerbach βρίσκεται μεταξύ των δύο μυϊκών στιβάδων και έχει παρόμοια ιστολογικά χαρακτηριστικά με το πλέγμα του Meissner. Το πλέγμα του Auerbach περιέχει τους νευρώνες που είναι υπεύθυνοι για την κινητικότητα του εντέρου και για την έκκριση ενζύμων από τα γειτονικά όργανα. Το μικρότερο πλέγμα του Meissner περιέχει αισθητικά κύτταρα που αλληλεπιδρούν με τους νευρώνες του μυεντερικού πλέγματος, και κινητικές ίνες που διεγείρουν την έκκριση ουσιών από τα επιθηλιακά κύτταρα των κρυπτών. Ο εξωτερικός μυϊκός χιτώνας διαπερνάται από αιμοφόρα αγγεία και λεμφαγγεία και υποστηρίζεται από την υπορογόνια ζώνη (40).

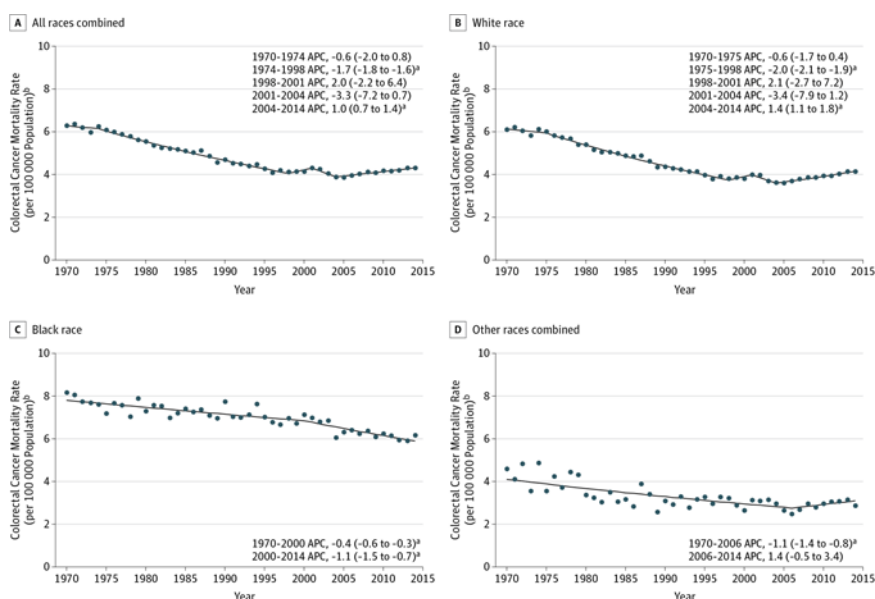
Επίσης διακρίνεται ορογόνος χιτώνας όπου το όργανο περιβάλλεται με περιτόναιο ή ινώδη χιτώνας από χαλαρό συνδετικό ιστό όταν το όργανο ή μέρος του βρίσκεται οπισθοπεριτοναϊκά.(41, 42)

A.1.4 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ- ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου αποτελεί την τρίτη σε συχνότητα κακοήθεια στις ΗΠΑ (μετά από τον καρκίνο του προστάτη και του πνεύμονα για τους άνδρες και πίσω από τον καρκίνο του μαστού και του πνεύμονα για τις γυναίκες) (43). Επίσης είναι η δεύτερη αιτία θνητότητας σχετιζόμενη με κακοήθεια. Περίπου 143.000 ασθενείς διαγιγνώσκονται ετησίως με κολο-ορθικό καρκίνο και 51.000 θάνατοι αποδίδονται σε αυτήν την ασθένεια κάθε έτος (44, 45). Η πιθανότητα να αναπτύξει κάποιος καρκίνο παχέος εντέρου υπολογίζεται ότι είναι περίπου 6% ετησίως. Ωστόσο, σε αντίθεση με τις προηγούμενες τρεις δεκαετίες η επίπτωση και η θνητότητα της νόσου έχει μειωθεί και για τα δυο φύλα (46). Η επίπτωση καθώς και η θνητότητα σχετίζονται με τη φυλή και την εθνικότητα αλλά και διαφορετικοί

παράγοντες όπως η οικονομική επιφάνεια και η κοινωνική θέση μπορούν να συμβάλουν στη διαφορετική βιολογία του όγκου(47).

Παγκοσμίως, περισσότεροι από 1 εκατομμύριο ασθενείς διαγιγνώσκονται με κολορρθικό καρκίνο και οι σχετιζόμενοι με την ασθένεια αυτή θάνατοι φτάνουν τις 500.000 (48). Τα υψηλότερα ποσοστά της νόσου παρατηρούνται στις βιομηχανοποιημένες χώρες. Χαμηλότερα ποσοστά απαντώνται στην Ανατολική Ευρώπη, Ασία, Αφρική και Νότια Αμερική. Οι μετανάστες από χώρες όπως η Ιαπωνία και η Ανατολική Ευρώπη προς την Αμερική, αποκτούν τα ίδια ποσοστά καρκίνου με τους γηγενείς πληθυσμούς (49). Πολλοί παράγοντες όπως οι περιβαλλοντικοί καθώς και διαιτητικοί διαμορφώνουν αυτήν την εικόνα(50).



Εικόνα 2. Θνητότητα ανά έτος για τον ορθοκολικό καρκίνο στις ΗΠΑ (51)

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου είναι τρεις φορές συχνότερος σε σχέση με τον καρκίνο του ορθού. Οι επιδημιολογικές μελέτες καταδεικνύουν μια αύξηση του ποσοστού του καρκίνου στο δεξιο κόλον. Αυτή η αύξηση ίσως σχετίζεται με περιβαλλοντικούς παράγοντες αλλά και στα πρώιμα μέτρα ανίχνευσης της νόσου (Screening results) (52, 53).

ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Η ανάπτυξη κακοήθειας του παχέος εντέρου περιλαμβάνει το συνδυασμό γενετικών και περιβαλλοντικών επιδράσεων. Η ηλικία άνω των 50 ετών αποτελεί τον πιο εύκολα αναγνωρίσιμο παράγοντα κινδύνου, όπως επίσης το οικογενειακό ιστορικό κολο-ορθικού καρκίνου ή αδενωμάτων και η συνύπαρξη ιδιοπαθών φλεγμονωδών νόσων του εντέρου (ΙΦΝΕ)(54). Ο κολο-ορθικός καρκίνος που αναπτύσσεται σε ασθενείς χωρίς ιδιαίτερους κληρονομικούς παράγοντες χαρακτηρίζεται ως σποραδικός και ευθύνεται για το 75% των καρκίνων του παχέος εντέρου. Η γενετική επίδραση είναι υπεύθυνη για το υπόλοιπο 25% των ασθενών και περιλαμβάνει περιπτώσεις με θετικό οικογενειακό ιστορικό (15% -20%), το σύνδρομο Lynch (5%) και ασθενείς με οικογενή αδενωματώδη πολυποδίαση (FAP- 1%) (55). Η ηλικία παραμένει ο πιο συχνός παράγοντας κινδύνου. Η επίπτωση της νόσου αυξάνει από την 4^η έως την 8^η δεκαετία (56). Οι περισσότεροι ασθενείς νοσούν μετά τα 60 έτη και μόνο 10% των νέων περιπτώσεων καρκίνου εμφανίζονται πριν τα 40 έτη. Το ατομικό ιστορικό εμφάνισης πολυπόδων αποτελεί επίσης προδιαθεσικό παράγοντα (57). Ο κίνδυνος ενός πολύποδα να υποκρύπτει διηθητικό καρκίνο σχετίζεται με το μέγεθος της βλάβης, την μορφολογία και την ιστολογική διάγνωση (58, 59). Οι πολύποδες ταξινομούνται με βάση την ιστολογία σε σωληνώδεις, λαχνωτούς και σωληνωδολαχνωτούς. Οι μεγάλοι λαχνωτοί πολύποδες είναι πιο πιθανό να υποκρύπτουν κακοήθεια (>1 εκ.). Περίπου το 40 % των ασθενών έχει ιστορικό πολλαπλών πολυπόδων παχέος εντέρου και παρουσιάζουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης διηθητικού καρκίνου στη διάρκεια της ζωής τους (60, 61). Περίπου 40% των ασθενών που θα αναπτύξουν σποραδικό κολο-ορθικό καρκίνο θα αναπτύξουν μετάχρονες βλάβες και 6% εξ αυτών θα αναπτύξουν διηθητικό καρκίνο ενώ βρίσκονται σε παρακολούθηση της νόσου (62).

Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Νόσοι του Εντέρου (ΙΦΝΕ)

Οι ασθενείς με ΙΦΝΕ έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης κολο-ορθικού καρκίνου και αυτός ο κίνδυνος είναι ανάλογος της έκτασης και της διάρκειας νόσου. Συγκεκριμένα, ο κίνδυνος έχει διαπιστωθεί σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα (ΕΚ), όπου η καρκινογένεση εμφανίζεται συνήθως 8-10 έτη μετά την έναρξη της νόσου και αυξάνεται σε ποσοστό 0.5-1% ανά έτος (63, 64). Πολλές μελέτες αναφέρουν ότι ο απόλυτος κίνδυνος είναι 2-5 % στα 10 έτη, 8-10% στα 20 έτη και 20-30% στα 30 έτη

(65, 66). Ο κίνδυνος είναι υψηλότερος σε ασθενείς με πανκολίτιδα, με έναρξη της φλεγμονώδους νόσου σε νεαρή ηλικία και σε κολίτιδα με συνοδό σκληρυντική χολαγγειίτιδα. Ο καρκίνος σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα μπορεί να εμφανιστεί σε οποιοδήποτε σημείο του παχέος εντέρου, εμφανίζεται κυρίως μετά την 4^η δεκαετία και διαφαίνεται να έχει την ίδια πρόγνωση με το αδενοκαρκίνωμα στο γενικό πληθυσμό (67, 68). Ωστόσο, σε αυτούς τους ασθενείς η νόσος εμφανίζεται σε προχωρημένα στάδια επειδή η ενδοσκοπική αναγνώριση καθίσταται πιο δύσκολη σε έδαφος ενεργούς κολίτιδας (69). Επειδή όλα τα τεστ ελέγχου (screening tests) παρουσιάζουν προβλήματα έγκαιρης αναγνώρισης, οι περισσότεροι ασθενείς με χρόνια κολίτιδα ίσως να επωφελούνται από μια προφυλακτική ολική πρωκτοκολεκτομή (70). Ο κίνδυνος καρκινογένεσης επίσης αυξάνεται σε ασθενείς με νόσο Crohn (NC), γεγονός το οποίο είχε υποεκτιμηθεί για πολλά χρόνια. Είναι πλέον διαπιστωμένο ότι ο κίνδυνος καρκινογένεσης σε ασθενείς με νόσο Crohn είναι παρόμοιος με τους ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα παρόμοιας έκτασης και διάρκειας νόσου (64, 71, 72).

Οικογενής Αδενωματώδης Πολυποδίαση (FAP)

Οικογενείς παράγοντες σχετίζονται με το 25% των περιπτώσεων κολο-ορθικού καρκίνου. Ασθενείς με πρώτου βαθμού συγγενείς με καρκίνο έχουν διπλάσιο κίνδυνο καρκινογένεσης. Ο κίνδυνος τριπλασιάζεται όταν νοσούν 2 ή περισσότεροι πρώτου βαθμού συγγενείς. Το θετικό οικογενειακό ιστορικό σχετίζεται με έναρξη της νόσου σε νεαρότερη ηλικία και αυτό υποκρύπτει και γενετική προδιάθεση (73). Το σύνολο των ασθενών με FAP και 80% των ασθενών με σύνδρομο Lynch θα αναπτύξουν καρκίνο στη διάρκεια της ζωής τους (74).

Οι ασθενείς με καρκίνο και FAP αποτελούν το 1% του συνόλου των κολο-ορθικών καρκίνων και χαρακτηρίζονται από την πρώιμη έναρξη εκατοντάδων ή και χιλιάδων πολυπόδων σε όλο το μήκος του παχέος εντέρου. Τα αδενώματα συνήθως εμφανίζονται την 2^η δεκαετία της ζωής των ασθενών και η ανάπτυξη καρκίνου ακολουθεί κατά την 4^η ή και 5^η δεκαετία εάν δεν προηγηθεί προφυλακτική κολεκτομή (75). Η νόσος κληρονομείται με αυτοσωμικό επικρατές γονίδιο ενώ 10-20% των ασθενών μπορεί να εμφανιστούν με νέες μεταλλάξεις χωρίς αναφερόμενο οικογενειακό ιστορικό. Το γονίδιο της νόσου εδράζεται στο χρωμόσωμα 5 (5q21) (76). Εκτός από τους πολύποδες του παχέος εντέρου, οι ασθενείς μπορούν να

αναπτύξουν περιληκτικούς καρκίνους, γαστρικούς πολύποδες και δεσμοειδείς όγκους ενδοκοιλιακά. Μια παραλλαγή της FAP είναι το σύνδρομο Gardner, το οποίο χαρακτηρίζεται από αδενώματα παχέος εντέρου, οστεώματα και όγκους μαλακών μορίων όπως λιπώματα, ινώματα και επιδερμοειδείς κύστεις. Επίσης μια άλλη παραλλαγή του συνδρόμου είναι το σύνδρομο Turcot, το οποίο περιλαμβάνει αδενώματα και όγκους εγκεφάλου (77).

Η ηπιότερη μορφή της FAP (Attenuated FAP) χαρακτηρίζεται από την ανάπτυξη λιγότερων πολυπόδων, οι οποίοι εμφανίζονται στο δεξιό κυρίως κόλον και σε μεγαλύτερη ηλικία του ασθενούς (78, 79).

Σύνδρομο LYNCH

Το σύνδρομο Lynch είναι μια οικογενής διαταραχή, η οποία χαρακτηρίζεται από υψηλά ποσοστά καρκίνου παχέος εντέρου χωρίς την ανάπτυξη υπερβολικά μεγάλου αριθμού πολυπόδων, όπως συμβαίνει στην κλασσική FAP. Το σύνδρομο Lynch ευθύνεται για το 5-6% του συνόλου των κολο-ορθικών καρκίνων(80). Φαινοτυπικά εμφανίζεται με πρώιμης έναρξης κολο-ορθικό αδενοκαρκίνωμα, σύγχρονους ή μετάγχρονους όγκους και νεοπλασμάτα κυρίως του δεξιού κόλου(81). Επίσης συσχετίζεται με πρώιμη έναρξη αδενοκαρκινώματος των ωθηκών, του παγκρέατος, του μαστού, του ενδομητρίου, του στομάχου, της ουρογεννητικής οδού και του λεπτού εντέρου(82). Το σύνδρομο Lynch I περιλαμβάνει μόνο κολο-ορθικό αδενοκαρκίνωμα ενώ το σύνδρομο Lynch II περιλαμβάνει κολο-ορθικό αδενοκαρκίνωμα σχετιζόμενο και με άλλα αδενοκαρκινώματα(83).

Η μικροδορυφορική αστάθεια είναι ο χαρακτηριστικός γενετικός δείκτης του συνδρόμου και οφείλεται σε μεταλλάξεις στο DNA των γονιδίων επιδιόρθωσης (mismatch repair genes hMSH2, hMLH1, hPMS1, and hPMS2). Τα διαγνωστικά κριτήρια καθιερώθηκαν στο Άμστερνταμ το 1991 και περιλαμβάνουν:1) τρεις συγγενείς με κολο-ορθικό καρκίνο, εκ των οποίων ο ένας να είναι πρώτου βαθμού σε σχέση με τους άλλους δυο, 2) δυο διαδοχικές γενιές με αδενοκαρκίνωμα παχέος εντέρου και 3) ένα μέλος να έχει αναπτύξει αδενοκαρκίνωμα πριν τα 50 έτη. Στην προσπάθεια αναθεώρησης των κριτηρίων καθιερώθηκαν τα κριτήρια Amsterdam II, τα οποία περιλαμβάνουν όγκους εκτός του παχέος εντέρου, όπως : ενδομητρίου, λεπτού εντέρου, ουρητήρα και νεφρού (84).

Μηχανισμοί επιδιόρθωσης βλαβών- mismatch repair (MMR)

Ορισμένοι όγκοι χαρακτηρίζονται από ανεπάρκεια στους μηχανισμούς επιδιόρθωσης βλαβών του γονιδιώματος, χωρίς ιδιαίτερη κληρονομικότητα ή γενετικές μεταλλάξεις (85, 86). Αυτοί οι σποραδικοί όγκοι παρουσιάζουν υπερμεθυλίωση του εκκινητή και στο φαινότυπό τους μια χαρακτηριστική ιστολογική εμφάνιση. Στα αδενώματα κυριαρχεί το θηλώδες στοιχείο και η δυσπλασία σε σχέση με τους σποραδικούς καρκίνους. Σε αντίθεση με την επιθετική ιστολογική εμφάνιση, η επιβίωση είναι καλύτερη σε σχέση με τους σποραδικούς καρκίνους (87).

Άλλα Γενετικά σύνδρομα

Υπάρχουν και άλλα γενετικά σύνδρομα, τα οποία σχετίζονται με αυξημένη επίπτωση κολο-ορθικού καρκίνου όπως: το σύνδρομο Peutz-Jeghers και το σύνδρομο οικογενούς νεανικής πολυποδίασης. Αυτά είναι αυτοσωμικά επικρατή σύνδρομα και χαρακτηρίζονται από την παρουσία αμαρτωμάτων. Η ιστολογία των αμαρτωμάτων αναδεικνύει την υπερ-ανάπτυξη κυττάρων τα οποία φυσιολογικά υπάρχουν στην περιοχή (88).

Το σύνδρομο Peutz-Jeghers χαρακτηρίζεται από την παρουσία πολλαπλών αμαρτωμάτων σε συνδυασμό με την ύπαρξη βλεννογονοδερματικής μελάγχρωσης. Οι ασθενείς παρουσιάζουν απόφραξη ή αναιμία λόγω απώλειας αίματος από το ορθό. Επίσης παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη εξωεντερικών κακοηθειών όπως : καρκίνο στο πάγκρεας, στον μαστό, στις ωοθήκες και στην μήτρα (89). Οι πολύποδες συνήθως αφαιρούνται ενδοσκοπικά και η χειρουργική αφαίρεση προτιμάται σε μεγάλους συμπτωματικούς όγκους (90).

Το σύνδρομο οικογενούς νεανικής πολυποδίασης χαρακτηρίζεται από την παρουσία πολυάριθμων πολυπόδων (50-200) σε όλο το μήκος του γαστρεντερικού σωλήνα και συχνά σχετίζεται και με άλλες σύγγενεις ανωμαλίες από το καρδιακό η ουρογεννητικό σύστημα. Οι ασθενείς από νεαρή ηλικία, συνήθως εμφανίζουν απώλεια αίματος από το ορθό, κοιλιακό άλγος και αυξημένη απώλεια πρωτεϊνών λόγω εντεροπάθειας. Επίσης εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη και άλλων καρκίνων του γαστρεντερικού συστήματος(91).

Νεότεροι παράγοντες κινδύνου

Πρόσφατες έρευνες έχουν αναδείξει γενετικούς παράγοντες κινδύνου, οι οποίοι σχετίζονται με την ανάπτυξη κολο-ορθικού καρκίνου. Ένας πολυμορφισμός στο γονίδιο APC σχετίζεται με την καρκινογένεση του παχέος εντέρου σε απογόνους της φυλής Ashkenazi στην Ανατολική Ευρώπη. Ο πληθυσμός που φέρει την μετάλλαξη I1307 K παρουσιάζει έως και 28% πιθανότητα να εμφανίσει κολο-ορθικό καρκίνο (92).

Ένα άλλο σύνδρομο, περιλαμβάνει μια μετάλλαξη του γονιδίου επιδιόρθωσης ΜΥΗ. Οι ασθενείς με τη συγκεκριμένη μετάλλαξη παρουσιάζουν φαινότυπο παρόμοιο με FAP ή σύνδρομο Lynch (93). Επίσης η παρουσία υπερπλαστικών πολυπόδων σε περιοχές του εντέρου εκτός του ορθοσιγμοειδούς, έχουν συσχετιστεί με την μεθυλίωση των γονιδίων MMR και HPP1 (94). Οι γενετικές αυτές μεταλλάξεις μπορούν να οδηγήσουν στην ανεύρεση στοχευμένων θεραπειών (95).

A.1.5 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Η κλινική εικόνα του καρκίνου του παχέος εντέρου περιλαμβάνει συμπτώματα όπως:

Αιμορραγία από το ορθό

Η αιμορραγία από το ορθό διακρίνεται σε αιμορραγία από τον πρωκτικό δακτύλιο, υποκλινική αιμορραγία και κατακλυσμιαία αιμορραγία από το ορθό. Η αιμορραγία του πρωκτικού δακτυλίου αφορά σε ζωνρό κόκκινο αίμα, το οποίο συχνά εμφανίζεται στο χαρτί ή στη λεκάνη της τουαλέτας. Η υποκλινική αιμορραγία περιλαμβάνει σκουρόχρωμο αίμα, αναμειγμένο με βλέννα ή κόπρανα και συσχετιζόμενο με αλλαγή στις συνήθειες του εντέρου. Η κατακλυσμιαία αιμορραγία περιλαμβάνει οξεία απώλεια μεγάλης ποσότητας αίματος (96, 97).

Περιπρωκτικό άλγος, κνησμός, οίδημα

Το περιπρωκτικό άλγος είναι πολύ κοινό σύμπτωμα και βασίζεται στην αυξημένη πίεση στο πρωκτικό κανάλι. Ο χαρακτήρας, η έναρξη και η διάρκεια του άλγους συμβάλλουν στη διαφορική διάγνωση της νόσου. Ο κνησμός στην περιπρωκτική χώρα έχει μια ευρεία διαφορική διάγνωση και αρκετά στοιχεία από το ιστορικό του ασθενούς μπορούν να θέσουν τη διάγνωση. Σε περιπτώσεις αδυναμίας εύρεσης

σαφούς αιτιολογίας ο κνησμός μπορεί να χαρακτηριστεί ως ιδιοπαθής (98). Περιπρωκτικό οίδημα μπορεί να αποδοθεί σε αιμορροειδοπάθεια, πρωκτικούς πολύποδες ή και ορθοκήλη. Οι προπίπτουσες αιμορροΐδες μπορούν να ανατάσσονται αυτόματα. Η καλή λήψη του ιστορικού καθώς και οι κατάλληλες διαγνωστικές εξετάσεις πχ ορθοσκόπηση, μπορούν να συμβάλλουν στη σωστή διάγνωση(99).

Κοιλιακό άλγος

Το κοιλιακό άλγος είναι ένα πολύ κοινό σύμπτωμα με ευρεία διαφορική διάγνωση. Η έναρξη, ο χαρακτήρας, η εντόπιση και ο τύπος του άλγους πρέπει να αναζητηθούν ώστε να προκύψει η σωστή διάγνωση (100). Ο οξύς πόνος μπορεί να αποδοθεί σε φλεγμονώδη διαδικασία ή ύπαρξη όγκου, ενώ ο κολικοειδής πόνος προκαλείται από απόφραξη ή σπασμό. Όταν ένας συνεχής πόνος επιδεινώνεται με τις αναπνευστικές κινήσεις μπορεί να υποδηλώνει περιτονιακό ερεθισμό. Ο πόνος σε συνδυασμό με διαρροϊκές κενώσεις μπορούν να αποδοθούν σε κολίτιδα, ευερέθιστο έντερο, εκκολπωματίτιδα ή και αποφρακτικό όγκο. Όταν η διάρροια είναι αιματηρή, η διάγνωση της κολίτιδας είναι πιο πιθανή (101). Ο πόνος που σχετίζεται με κοιλιακή διάταση και μείωση των εντερικών ήχων μπορεί να οφείλεται σε απόφραξη του παχέος εντέρου. Η οξεία έναρξη του άλγους υποδηλώνει κάποια σοβαρή κατάσταση όπως διάτρηση ή συστροφή εντέρου. Η ηλικία του ασθενούς, το φύλο και το προηγούμενο ιστορικό είναι χρήσιμα στοιχεία στη διαφορική διάγνωση(102).

Διαταραχές κενώσεων

Δυσκοιλιότητα

Με τον όρο δυσκοιλιότητα μπορεί να περιγραφεί από τον ασθενή η μικρή και ανεπαρκής κένωση, η επώδυνη κένωση, τα σκληρά κόπρανα όπως και η μειωμένη συχνότητα αφόδευσης. Αυτό που θα πρέπει να καθοριστεί κατά την λήψη του ιστορικού είναι η διαταραχή των κενώσεων καθώς και η αλλαγή των εντερικών συνηθειών (103).

Διαρροϊκές κενώσεις

Πολλές είναι οι αιτίες της διάρροιας και αυτές μπορούν να αφορούν είτε το λεπτό έντερο είτε το παχύ έντερο. Η διάρροια μπορεί να αποδοθεί σε λοιμώδη ή φλεγμονώδη αιτιολογία. Η μεταγευματική διαρροϊκή κένωση μπορεί να οφείλεται σε δυσαπορρόφηση ή και σε σύνδρομο βραχέος εντέρου. Το ευερέθιστο έντερο επίσης

μπορεί να εμφανιστεί με την συμπτωματολογία της διάρροιας. Η πρόσμειξη αίματος μπορεί να συμβεί σε λοιμώδη, ισχαιμική, ελκώδη ή άλλη φλεγμονώδη διεργασία. Το ιστορικό ενός πρόσφατου ταξιδιού στο εξωτερικό μπορεί να υποδηλώνει την έναρξη διαρροϊκού συνδρόμου λοιμώδους αιτιολογίας (104).

Ακράτεια κοπράνων

Η ακράτεια των κοπράνων μπορεί να οριστεί ως η ανικανότητα δαίτηρησης του σφιγκτηριακού μηχανισμού σε αποδεκτό χρόνο και τόπο. Το ιστορικό τραύματος ή ακτινοβολίας στην περιοχή υποδηλώνει διαταραχή της επάρκειας του σφιγκτηριακού μηχανισμού. Επίσης διάφορες νευρολογικές ασθένειες μπορούν να συμβάλλουν στην παθοφυσιολογία της ακράτειας όπως επίσης και χρόνιες φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου (99).

A.1.6 ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Εξέταση κοπράνων

Η εξέταση κοπράνων βοηθάει στην εκτίμηση πολλών παθήσεων του παχέος εντέρου. Πολλές φλεγμονώδεις αλλά και νεοπλασματικές παθήσεις μπορούν να αναδειχθούν από μια απλή εξέταση κοπράνων. Η ανίχνευση παρασίτων καθώς και άλλων παθογόνων μπορεί να θέσει τη διάγνωση λοιμώδους κολίτιδας (105). Κοινά παθογόνα είναι η *Giardia Sp.* και το *Clostridium Sp.* Η ανίχνευση του *Clostridium Sp.* είναι συχνή σε νοσηλεύμενους και ηλικιωμένους ασθενείς, οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε αντιβιοτική αγωγή(106). Η εκτίμηση ενός οξέος διαρροϊκού συνδρόμου περιλαμβάνει την ανίχνευση λευκοκυττάρων, την καλλιέργεια κοπράνων και διάφορα ειδικά τεστ για την απομόνωση στελεχών *Shigella Sp.* και *Salmonella Sp.*

Η εξέταση κοπράνων μπορεί επίσης να αναδείξει νεοπλάσματα του παχέος εντέρου. Η ανίχνευση αίματος στην εξέταση κοπράνων (FOBT) είναι ένα χρήσιμο εργαλείο στην πρόωμη διάγνωση του κολο-ορθικού καρκίνου (107). Σε σχέση βέβαια με την ενδοσκόπηση, η ανίχνευση αίματος στα κόπρανα (FOBT) έχει πού χαμηλότερη ευαισθησία (66%) ως διαγνωστική μέθοδος. Επίσης νέες μέθοδοι πρόωμης ανίχνευσης μεταλλάξεων του DNA έχουν χρησιμοποιηθεί (*K-ras*, *p53*, *APC*, *BAT-26*, “long” DNA) (106). Το μέλλον της πρόωμης ανίχνευσης νεοπλασμάτων του παχέος εντέρου θα αποτελέσουν οι μοριακοί βιοδείκτες.

Ωστόσο, κανένα νέο τεστ μέχρι σήμερα δεν έχει αυξημένη ευαισθησία και ειδικότητα και χαμηλό κόστος για να αποτελέσει αξιόπιστο βιοδείκτη (108, 109).

Ενδοσκόπηση

Η ασφαλέστερη εκτίμηση του γαστρεντερικού σωλήνα πραγματοποιείται με την ενδοσκόπηση. Η ενδοσκόπηση διακρίνεται σε ορθοσκόπηση, ορθοσιγμοειδοσκόπηση ή και ολική κολonosκόπηση(99) και αποτελεί βασικό εργαλείο στη διάγνωση καλοηθών αλλά και κακοηθών ασθενειών του παχέος εντέρου (110). Πραγματοποιείται σε ασυμπτωματικούς ασθενείς ως δοκιμασία ελέγχου (screening) αλλά και σε συμπτωματικούς ασθενείς για την διάγνωση καταστάσεων αναιμίας, αιμορραγίας ή φλεγμονωδών νόσων. Σε οξεία αιμορραγία, η επείγουσα κολonosκόπηση μπορεί να αναγνωρίσει την εστία σε ποσοστό 60-97%. Η περαιτέρω ενδοσκοπική αντιμετώπιση του περιστατικού μπορεί να επιτευχθεί με σύγχρονα μέσα διαθερμίας ή και έγχυσης ουσιών, οδηγώντας μόνο το 25% των ασθενών στη χειρουργική αίθουσα(111).

Ως δοκιμασία ελέγχου (screening), η διαγνωστική ενδοσκόπηση πραγματοποιείται σε ασθενείς με προετοιμασμένο γαστρεντερικό σωλήνα, με χρήση καθαρικών 24 ώρες πριν την εξέταση. Η διαδικασία της κολonosκόπησης είναι ανεκτή από τον ασθενή με ήπια χρήση αναλγητικών ή ήπιας καταστολής(112). Οι επιπλοκές της ενδοσκόπησης περιλαμβάνουν την διάτρηση και την αιμορραγία. Ο κίνδυνος της διάτρησης ανέρχεται στο 0.12%, με πιο συχνό τμήμα (74%) να αποτελεί το σιγμοειδές κόλον(113). Η αιμορραγία συμβαίνει στο 4% του συνολικού αριθμού των ενδοσκοπήσεων με τα ποσοστά να κυμαίνονται ανάλογα με την εμπειρία του εξεταστή. Η χειρουργική παρέμβαση είναι απαραίτητη όταν αποτύχουν οι συντηρητικές μέθοδοι ελέγχου της αιμορραγίας (114, 115).

ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Ακτινογραφία Κοιλίας

Η ακτινογραφία κοιλίας βασίζεται στη διαφορετική ακτινοσκίαση των οργάνων της περιτοναϊκής κοιλότητας. Η περιεκτικότητα σε αέρα, νερό και ασβέστιο διαφέρει στα σπλάγχνα της κοιλίας και αυτό προσδίδει διαφορετική ακτινολογική εικόνα.

Η ακτινογραφία κοιλίας σε συνδυασμό με την κλινική εικόνα, προσφέρει πληροφορίες στον έμπειρο κλινικό ιατρό, ιδιαίτερα σε επείγουσες καταστάσεις όπως

η απόφραξη του λεπτού εντέρου. Τα ευρήματα επιβεβαιώνονται από την αξονική τομογραφία κοιλίας (116, 117).

Βαριούχος υποκλυσμός (Single-Contrast Barium Enema)

Το βάριο είναι ένας ακτινοσκιερός παράγοντας, ο οποίος επιτρέπει τη λεπτομερή σκιαγράφιση δομών όπως το παχύ έντερο και ο βλεννογόνος του. Ο αυλός του εντέρου απεικονίζεται σε διαφορετικές προβολές και μικρές ανωμαλίες εντός αυτού είναι αξιολογήσιμες. Βλάβες μικρότερες του 1 εκ. μπορούν να διαφύγουν και απαραίτητη προϋπόθεση είναι η καλή προετοιμασία του εντέρου. Ηλικιωμένοι ασθενείς οι οποίοι δεν μπορούν να υποβληθούν σε κολονοσκόπηση, προσφεύγουν σε αυτή τη μέθοδο απεικόνισης. Επίσης σε περιπτώσεις συριγγίων, η απεικόνιση με βάριο είναι η εξέταση εκλογής εάν δεν υπάρχει η πιθανότητα διάτρησης. Η περιτονίτιδα μετά από λήψη βαρίου είναι εξαιρετικά βαριά κατάσταση και συμβαίνει μετά από εμφύσηση βαρίου σε πάσχον έντερο με λεπτό τοίχωμα (118).

Βαριούχος υποκλυσμός διπλής αντίθεσης (Double-Contrast Barium Enema)

Ο βαριούχος υποκλυσμός διπλής σκιαγραφικής αντίθεσης χρησιμοποιείται για την απεικόνιση μικρών βλαβών του παχέος εντέρου όπως και σε περιπτώσεις κολίτιδας. Είναι απαραίτητη η καλή προετοιμασία του εντέρου με χρήση καθαρικών από του στόματος και υποκλυσμών. Μετά την έγχυση του βαρίου, το έντερο γεμίζει με αέρα και ο ασθενής τοποθετείται σε διαφορετικές θέσεις.

Ο υποκλυσμός με βάριο είναι απλούστερη και φθηνότερη εξέταση σε σχέση με την ενδοσκόπηση του παχέος εντέρου, ωστόσο έχει μικρότερη ευαισθησία στην ανίχνευση μικρών πολυπόδων και νεοπλασμάτων (80%) (119).

Διορθικό υπερηχογράφημα

Το διορθικό υπερηχογράφημα προσφέρει μια άριστη εκτίμηση των παθήσεων του πρωκτικού δακτυλίου και του ορθού. Με ποσοστά ευαισθησίας παρόμοια με την μαγνητική τομογραφία, το διορθικό υπερηχογράφημα απεικονίζει λεπτομερώς την ανατομία του ορθού καθώς και διάφορες παθολογικές καταστάσεις. Η προετοιμασία του ορθού περιλαμβάνει έναν υποκλυσμό και η εξέταση γίνεται με την χρήση ενδοσκοπίου 10 – MHz. Η απεικόνιση συμβάλλει στη διάγνωση νεοπλασιών, ακράτειας κοπράνων αλλά και διάφορων φλεγμονωδών νόσων, όπως η περιπρωκτική νόσος Crohn (120).

Αξονική Τομογραφία

Η αξονική τομογραφία είναι χρήσιμο εργαλείο στη διάγνωση των καλοήθων και κακοήθων παθήσεων του παχέος εντέρου. Ο ρόλος της εξέτασης στη διάγνωση και διαχείριση της εκκολπωματίτιδας είναι अपαράμιλλος. Επίσης η συμβολή της στη διάγνωση των φλεγμονωδών παθήσεων του εντέρου είναι δεδομένη με τον χαρακτηρισμό των παχύνσεων του εντερικού τοιχώματος αλλά και εξωαυλικών εκδηλώσεων της νόσου. Επίσης η διάγνωση της σήψης στο περίνεο και η εκτίμηση κακοήθων εκδηλώσεων του πρωκτού γίνεται με μεγάλη ευαισθησία με τη χρήση της συμβατικής αξονικής τομογραφίας. Η χρήση της αξονικής τομογραφίας στον καρκίνο του παχέος εντέρου μπορεί να αλλάξει τη διαχείριση τόσο από πλευρά χειρουργικού σχεδιασμού όσο και ογκολογικής αντιμετώπισης του περιστατικού. Αδιαμφισβήτητος είναι και ο ρόλος της εξέτασης στην μετεγχειρητική αντιμετώπιση και πορεία του ασθενούς(106).

Η αξονική εντερογραφία αποτελεί μια ελάχιστα επεμβατική τεχνική και παρέχει πληροφορίες για το παχύ έντερο ειδικά σε παθολογικές καταστάσεις φλεγμονωδών νόσων και νεοπλασμάτων. Επίσης είναι χρήσιμο διαγνωστικό εργαλείο και σε νόσους του λεπτού εντέρου. Σε σχέση με την κλασική ενδοσκόπηση έχει το πλεονέκτημα της μη χρήσης καταστολής και της γρηγορότερης αποθεραπείας. Η δόση ακτινοβολίας κατά τη διάρκεια της εξέτασης είναι χαμηλή και οι δυνατότητες τρισδιάστατης ανακατασκευής του εντέρου με ειδικό λογισμικό αποτελεί καινοτόμο προσέγγιση στη διαγνωστική φαρέτρα(121).

Μαγνητική τομογραφία

Η μαγνητική τομογραφία αποτελεί ένα σύγχρονο μέσο διάγνωσης παθήσεων του παχέος εντέρου. Η ενδοφλέβια χρήση γαδολινίου ως μέσο αντίθεσης αναδεικνύει λεπτομερώς την αγγείωση στην περιοχή της βλάβης. Εικόνες υψηλής ευκρίνειας είναι δυνατόν να ληφθούν από διάφορες παθολογικές οντότητες και αυτή η χρήση προάγει την μαγνητική τομογραφία σε απαραίτητο διαγνωστικό εργαλείο (122).

Η μαγνητική τομογραφία απεικονίζει με ιδιαίτερη ευκρίνεια δομικές ανωμαλίες του πυελικού εδάφους καθώς και περιπρωκτικά συρίγγια, τα οποία δεν απεικονίζονται στην αξονική τομογραφία.

Επιπροσθέτως, η χρήση της μαγνητικής τομογραφίας είναι αναμφισβήτητη στη διάγνωση περιπρωκτικών αποστημάτων (123). Ο ρόλος της εξέτασης στη διάγνωση και σταδιοποίηση των νεοπλασμάτων του παχέος εντέρου είναι δεδομένος καθώς και

η επιλογή της κατάλληλης χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας με βάση τα ευρήματα (124). Η μεταστατική νόσος του ήπατος καθώς και η τοπική υποτροπή του κολοορθικού καρκίνου εκτιμάται με την μαγνητική τομογραφία (125). Η μαγνητική εντερογραφία αποτελεί μια εναλλακτική της αξονικής εντερογραφίας και είναι ιδιαίτερα διαδεδομένη σε νέους ασθενείς με νόσο Crohn, οι οποίοι χρήζουν δια βίου παρακολούθησης και θα πρέπει να αποφεύγουν την αυξημένη έκθεση σε ακτινοβολία (125).

Τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET)

Η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET) ενδείκνυται στην εκτίμηση ασθενών με υποτροπή του κολοορθικού καρκίνου. Η αύξηση του δείκτη CEA μετεγχειρητικά, επίσης αποτελεί ένδειξη διενέργειας PET και ο μόνος περιορισμός είναι το υψηλό κόστος της εξέτασης. Επιπροσθέτως, η εξέταση μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην διάγνωση και παρακολούθηση των φλεγμονωδών νόσων του εντέρου (126, 127).

A.1.7 ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Ο ιστολογικός τύπος των νεοπλασμάτων του παχέος εντέρου αναφέρεται στον τύπο των κυττάρων που συνθέτουν την βλάβη. Οι περισσότεροι από τους κολοορθικούς καρκίνους είναι αδenoκαρκινώματα ή υποτυπoι αδenoκαρκινωμάτων (βλενωδής ή δίκην σφαγιστήρος δακτυλίου). Άλλοι σπάνιοι τύποι κολοορθικών καρκίνων περιλαμβάνουν καρκινώματα εκ πλακωδών κυττάρων, αδenoπλακώδη καρκινώματα, αδιαφοροποίητα καρκινώματα και μυελώδη καρκινώματα.

Οι νευροενδοκρινείς όγκοι είναι νεοπλάσματα που αναπτύσσονται από νευροενδοκρινικά κύτταρα από το κόλον ή το ορθό. Αυτοί οι τύποι νεοπλασμάτων εκδηλώνουν διαφορετική συμπεριφορά κάνοντας την θεραπεία τους διαφορετική (128).

Μοριακό προφίλ

Ο κολοορθικός καρκίνος δημιουργείται όταν κάποια συγκεκριμένα γονίδια που έχουν ως λειτουργία τη ρύθμιση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού ή τη διαφοροποίηση του κυττάρου αλλάζουν μέσω μιας γενετικής αλλαγής (129). Μια τέτοια γενετική αλλαγή μπορεί για παράδειγμα να είναι μια μετάλλαξη στην αλληλουχία του DNA, αλλαγή στον αριθμό ή θραύση ενός χρωμοσώματος

(χρωμοσωμιακή αστάθεια) ή αλλαγή του αριθμού συγκεκριμένων επαναλαμβανόμενων νουκλεοτιδικών μη γονιδιακών αλληλουχιών (μικροδορυφορική αστάθεια) (130-132).

Η σύγκριση των μοριακών προφίλ διαφόρων καρκίνων και η συσχέτιση τους με την κλινική παρατήρηση βοηθάει τον κλινικό ιατρό να κατανοήσει την προέλευση του καρκίνου, τη δυνατότητα μετάστασης, την ανταπόκριση του στην ενδεδειγμένη θεραπεία καθώς και την πιθανότητα υποτροπής του.

Για τον κολορθικό καρκίνο συγκεκριμένα, έχουν περιγραφεί πολλαπλές γενετικές αλλαγές όπως μεταλλάξεις των γονιδίων KRAS, BRAF και MLH1, χρωμοσωμιακή και μικροδορυφορική αστάθεια. Η παρουσία ή μη αυτών των γενετικών αλλαγών επιτρέπει την ταξινόμηση των κολορθικών όγκων και τον καθορισμό της βέλτιστης θεραπευτικής προσέγγισης (133-135).

A.1.8 ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ

Η πρόγνωση των ασθενών με κολορθικό καρκίνο σχετίζεται με το στάδιο της νόσου τη στιγμή της διάγνωσης και την ιστολογική εικόνα της νόσου, που συμπεριλαμβάνει την ιστολογική διαφοροποίηση, την λεμφαγγειακή διήθηση και τα χειρουργικά όρια εκτομής (136-138). Στο μέλλον διάφοροι μοριακοί βιοδείκτες θα μπορούν να προσδιορίσουν καλύτερα το σύνολο των ασθενών, όσον αφορά την τοπική υποτροπή της νόσου και την ορθολογική χρήση της επικουρικής θεραπείας (139-141).

Το σύστημα σταδιοποίησης κατά TNM της 8ης αναθεώρησης που εξέδωσαν το 2018 η American Joint Committee on Cancer (AJCC) και International Union Against Cancer (UICC) είναι το κύριο σύστημα σταδιοποίησης του κολορθικού καρκίνου (141, 142). (βλ. Πιν. 1,2,3,4).

Πίνακας 1. Πρωτοπαθής όγκος (T)	
TX	Ο πρωτοπαθής όγκος δεν μπορεί να εκτιμηθεί
T0	Καμία ένδειξη όγκου
Tis	In situ καρκίνωμα: ενδοεπιθηλιακό καρκίνωμα ή διήθηση της βασικής μεμβράνης χωρίς επέκταση στη βλεννογόνια μυϊκή στοιβάδα
T1	Ο όγκος διηθεί μέχρι τη βλεννογόνια μυϊκή στοιβάδα ή και τον υποβλενογόνιο χιτώνα
T2	Ο όγκος διηθεί μέχρι τον ιδίως μυϊκό χιτώνα
T3	Ο όγκος διηθεί δια του μυϊκού χιτώνα το περικολικό ή περιορθικό λίπος
T4a	Ο όγκος διηθεί διαπερνώντας και την επιφάνεια του σπλαγγχνικού περιτοναίου
T4b	Ο όγκος διηθεί ή προσκολλάται σε παρακείμενα όργανα ή δομές

Πίνακας 2. Περιοχικοί λεμφαδένες (N)	
NX	Οι περιοχικοί λεμφαδένες δεν μπορούν να εκτιμηθούν
N0	Απουσία λεμφαδενικών μεταστάσεων
N1	Μετάσταση σε 1-3 λεμφαδένες
N1a	Μετάσταση σε ένα περιοχικό λεμφαδένα
N1c	Καρκινικές εναποθέσεις(TD) υπορογόνια, στο μεσεντέριο ή στους μη περιτοναιοποιημένους περικολικούς ή περιορθικούς ιστούς χωρίς μεταστάσεις στους περιοχικούς λεμφαδένες
N2	Μεταστάσεις σε 4 και πλέον περιοχικούς λεμφαδένες
N2a	Μεταστάσεις σε 4-6 περιοχικούς λεμφαδένες
N2b	Μεταστάσεις σε 7 και πλέον περιοχικούς λεμφαδένες

Πίνακας 3. Απομακρυσμένες μεταστάσεις (M)	
M0	Απουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων
M1	Παρουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων
M1a	Απομακρυσμένες μεταστάσεις περιορισμένες σε ένα όργανο ή μια θέση (π.χ. Ήπαρ, πνεύμονας, ωθήκη, μη περιοχικός λεμφαδένας)
M1b	Μετάσταση σε πέραν του ενός οργάνου ή θέσης

Πίνακας 4. Ανατομικό στάδιο/ Προγνωστικά Γκρουπ	
Στάδιο 0	Tis N0 M0
Στάδιο I	T1-T2 N0 M0
Στάδιο IIA	T3 N0 M0
Στάδιο IIB	T4a N0 M0
Στάδιο IIC	T4b N0 M0
Στάδιο IIIA	T1-T2 N1/N1c M0, T1 N2a M0
Στάδιο IIIB	T3-T4a N1/N1c M0, T2-T3 N2a M0, T1-T2 N2b M0
Στάδιο IIIC	T4a N2a M0, T3-T4a N2b M0, T4b N1-N2 M0
Στάδιο IVA	Any T Any N M1a
Στάδιο IVB	Any T Any N M1b
Στάδιο IVC	Any T Any N M1c

Για σκοπούς σύντμησης και κοινής γλώσσας επικοινωνίας χρησιμο-ποιούνται ευρέως κάποια σύμβολα-κλειδιά τα οποία και παρατίθενται πιο κάτω:

- c: Η προσθήκη του γράμματος “c” πριν το στάδιο χρησιμοποιείται όταν αναφερόμαστε στο κλινικό στάδιο της νόσου.
- p: Η προσθήκη του γράμματος “p” πριν το στάδιο χρησιμοποιείται όταν αναφερόμαστε στο παθολογοανατομικό στάδιο της νόσου.
- y: Η προσθήκη του γράμματος “y” πριν το στάδιο χρησιμοποιείται όταν αναφερόμαστε στο στάδιο της νόσου μετά τη χορήγηση χημειοθεραπείας ή/και ακτινοθεραπείας σε συνδυασμό με τα γράμματα “c” και “p” ανάλογα αν αναφερόμαστε στο κλινικό ή παθολογοανατομικό σταδιο της νόσου (143).
- T: Η κατά βάθος διήθηση του τοιχώματος του ορθού από τον πρωτοπαθή όγκο.
- N: Η λεμφαδενική διασπορά της νόσου.
- M: Η παρουσία ή μη απομακρυσμένων μεταστάσεων.
- R0: Εκτομή του όγκου σε υγιή μακροσκοπικά και μικροσκοπικά όρια.
- R1: Εκτομή του όγκου σε υγιή μακροσκοπικά, αλλά διηθημένα σε κάποιο/α σημεία μικροσκοπικά όρια.
- R2: Ατελής εκτομή του όγκου με παραμονή μακροσκοπικά νόσου.
- ITC (isolated tumor cells): Μεμονωμένα καρκινικά κύτταρα
- (i+): Παρουσία μεμονωμένων καρκινικών κυττάρων
- TD (Tumor Deposits): Εναποθέσεις όγκου υπορογόνια, στο μεσεντέριο ή στους μη περιτοναιοποιημένους περικολικούς ή περιορθικούς ιστούς

Σταδιοποίηση κατά Dukes

Ο Βρετανός παθολογοανατόμος Cuthbert Dukes (1890-1977) το 1932 ανέπτυξε τη διάσημη σταδιοποίηση του για τον κολοορθικό καρκίνο και έκτοτε το σύστημα έχει υποστεί διάφορες τροποποιήσεις με την ποιο διάσημη αυτή των Αμερικανών Astler-Coller το 1954. Εντούτοις, το σύστημα αυτό έχει αντικατασταθεί κατά ένα μεγάλο μέρος από το πιο λεπτομερές σύστημα TNM. Σύμφωνα με το σύστημα αυτό τα στάδια είναι 4 (144):

- A:** Ο όγκος περιορίζεται στο τοίχωμα του εντέρου και δεν επεκτείνεται σε εξωεντερικούς ιστούς και λεμφαδένες.
- B:** Ο όγκος περιορίζεται στους περικολικούς ιστούς χωρίς διήθηση των λεμφαδένων.
- C:** Υπάρχουν λεμφαδενικές μεταστάσεις.

D: Υπάρχουν απομακρυσμένες μεταστάσεις

Σταδιοποίηση κατά Astler-Coller

A: Ο όγκος περιορίζεται στον βλεννογόνο και υποβλεννογόνο χιτώνα.

B

B1: Ο όγκος διηθεί και τον μυϊκό χιτώνα.

B2: Ο όγκος διηθεί τον ορογόνο και το περικολικό λίπος.

B3: Επεκτείνεται σε γειτονικά όργανα.

C

C1: Όταν διηθεί τον μυϊκό χιτώνα αλλά και τους επιχώριους λεμφαδένες.

C2: Όταν διηθεί τον ορογόνο και το περικολικό λίπος αλλά και τους επιχώριους λεμφαδένες.

C3: Επεκτείνεται σε γειτονικά όργανα και προσβάλλει τους επιχώριους λεμφαδένες.

Η συσχέτιση του ιστολογικού σταδίου και της πρόγνωσης του ασθενούς εξαρτάται από τη διήθηση του εντερικού τοιχώματος σε βάθος καθώς και την λεμφαγγειακή διήθηση ή/και τις απομακρυσμένες μεταστάσεις. Η λεμφαγγειακή διήθηση αναγνωρίζεται ως ανεξάρτητος παράγοντας επιβίωσης (145-147).

A.1.9 ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΠΙΛΟΓΕΣ

A.1.9.1 ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η κύρια θεραπεία ελέγχου της τοπικο-περιοχικής νόσου του καρκίνου παχέος εντέρου και ορθού παραμένει η χειρουργική εξαίρεση (148). Η επικουρική χημειοθεραπεία χορηγείται με σκοπό την μείωση της πιθανότητας τοπικής υποτροπής της νόσου. Στον καρκίνο του ορθού χρησιμοποιείται η νέο-επικουρική θεραπεία, η οποία περιλαμβάνει κύκλους χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας με σκοπό την εξαιρεσιμότητα του όγκου, τη διατήρηση της σφιγκτηριακής λειτουργίας και την μείωση της τοπικής υποτροπής (149). Χρησιμοποιείται επίσης η επικουρική θεραπεία με σκοπό την μείωση του κινδύνου τοπικής ή απομακρυσμένης υποτροπής της νόσου (150-152).

Θεραπεύοντας τον κολοορθικό καρκίνο, είναι σημαντικό να κατανοηθεί ότι η χειρουργική θεραπεία περιορίζεται στους ασθενείς που ρεαλιστικά μπορεί να επιτευχθεί ή σε αυτούς που ο όγκος προκαλεί οξεία απόφραξη ή κλινικά σημαντική αιμορραγία (153). Σε ασθενείς που εμφανίζουν μεταστατική νόσο συγχρόνως με την εξεύρεση της πρωτοπαθούς εστίας, η χειρουργική αφαίρεση του πρωτοπαθούς όγκου πρωταρχικά δεν ενδείκνυται. Ο έλεγχος του όγκου με τη χορήγηση χημειοθεραπείας είναι εφικτός και αυξάνει την πιθανότητα μεγαλύτερης πενταετούς επιβίωσης του ασθενούς (154, 155). Σε μεταστατική νόσο, η πρωταρχική χειρουργική εξαίρεση της πρωτοπαθούς εστίας, αυξάνει σημαντικά την θνητότητα και νοσηρότητα των ασθενών(156).

Χειρουργική θεραπεία

Η βασική ιδέα της χειρουργικής θεραπείας του κολοορθικού καρκίνου είναι η αφαίρεση της πρωτοπαθούς εστίας με καλά όρια εκτομής και η αφαίρεση των περιοχικών λεμφαδένων (157-159). Ο ορισμός της έκτασης του λεμφαδενικού καθαρισμού βασίζεται στην κατανόηση της ανατομίας και στην λεμφαδενική διασπορά της νόσου και αποτελεί ίσως τον ακρογωνιαίο λίθο της χειρουργικής ογκολογίας (160, 161). Οι περιοχικοί λεμφαδένες του παχέος εντέρου έχουν σαφώς οριστεί καθώς και η περιγραφή των λεμφαγγείων του υποβλεννογονίου χιτώνα και η δημιουργία των απαγωγών λεμφαγγείων με το σχηματισμό της ροής της λέμφου προς το υποορογόνο δίκτυο (162).

Η ενδοτοιχωματική επέκταση της λέμφου γενικώς περιορίζεται στα 2 εκ., γεγονός που εξηγεί το γενικό κανόνα των 5 εκατοστών στα εγγύς και άπω όρια εκτομής. Η πλειοψηφία των υποορογονίων λεμφαγγείων περνά στο μεσεντέριο και ακολούθως στους παρακολικούς λεμφαδένες (163, 164). Σε φυσιολογικές συνθήκες η ροή της λέμφου στο μεσεντέριο προωθείται κεντρικά, από τα μικρότερα στα μεγαλύτερα λεμφαγγεία και προς τη ρίζα του μεσεντερίου. Τα λεμφαγγεία γειτνιάζουν με τα αγγειακά στελέχη και η ροή της λέμφου προωθείται προς το μεσεντέριο από την πιο σύντομη οδό. Συνεπώς, μπορούμε να καθορίσουμε τη λεμφική ροή ακολουθώντας την πορεία των αγγειακών κλάδων (165, 166).

Ενώ υπάρχουν πολλές παραλλαγές στη διάταξη των λεμφαδένων, τρία γκρουπ διακρίνονται κατά μήκος της λεμφικής ροής. Οι πρώτης γραμμής λεμφαδένες ή παρακολικοί σχετίζονται με την αρτηρία του Drummond. Αυτοί είναι πολυάριθμοι λεμφαδένες και πολύ σημαντικοί στη χειρουργική θεραπεία (167). Η δεύτερη γραμμή λεμφαδένων περιλαμβάνει τους ενδιάμεσους λεμφαδένες, οι οποίοι εδράζονται στο μεσεντέριο, στα σημεία διχασμού των κυρίων αγγειακών στελεχών σε περιφερικούς κλάδους (168). Οι λεμφαδένες τρίτης γραμμής χαρακτηρίζονται ως κεντρικοί ή κύριοι λεμφαδένες και βρίσκονται κοντά στη ρίζα του μεσεντερίου σε άμεση επαφή με τα κύρια αγγειακά στελέχη (169). Τα καρκινικά έμβολα γενικά ακολουθούν την πιο σύντομη διαδρομή προς τους περιοχικούς λεμφαδένες, συνεπώς μια διαδρομή από τους παρακολικούς λεμφαδένες (τους γειτονικούς προς τον όγκο) προς τους ενδιάμεσους και ακολούθως προς τους κύριους λεμφαδένες στη ρίζα του μεσεντερίου, ακολουθείται τις περισσότερες φορές (170). Ωστόσο πολλές παραλλαγές μπορούν να παρατηρηθούν, με τις λεγόμενες skip μεταστάσεις να αποτελούν μέρος αυτών. Αυτές οι μεταστάσεις αντιπροσωπεύουν παλίνδρομη ροή της λέμφου λόγω απόφραξης του απαγωγού λεμφικού δικτύου από καρκινικά κύτταρα. Άτυπες θέσεις μεταστάσεων αποτελούν το μείζων επίπλουν όπως επίσης και οι παρακολικοί λεμφαδένες μακριά από τον πρωτοπαθή όγκο. Είναι γενικά αποδεκτό ότι οι skip μεταστάσεις σχετίζονται με χειρότερη πρόγνωση του ασθενούς (171, 172).

Στο ορθό, περίπου 7-8 εκ. πάνω από τον πρωκτικό δακτύλιο, στην περιοχή της μεσαίας βαλβίδας του Houston, υπάρχει μια περιοχή με πολλά λεμφαγγεία που παροχετεύουν τη λέμφο προς τα άνω αιμορροϊδικά αγγεία. Κάτω από αυτή τη περιοχή, η λέμφος παροχετεύεται προς τα άνω και κάτω αιμορροϊδικά αγγεία (174, 175). Παρόλο που η ροή της λέμφου πραγματοποιείται προς τα άνω

αιμορροϊδικά αγγεία, μπορεί επίσης να γίνει και προς τα μέσα αιμορροϊδικά αγγεία, την αλυσίδα των έσω λαγόνιων αγγείων και από εκεί προς οπισθοπεριτοναϊκά αγγεία και παραορτικούς λεμφαδένες. Επίσης μπορεί να υπάρξει ροή προς περινεϊκούς λεμφαδένες και επιπολής βουβονικούς λεμφαδένες. Ανεξάρτητα από τη θέση του πρωτοπαθούς όγκου, ο στόχος της χειρουργικής εκτομής είναι η απομάκρυνση της πρωτοπαθούς εστίας σε υγιή όρια εκτομής και η en bloc εκτομή των περιοχικών λεμφαδένων (176). Το όριο των 5 εκ. εκατέρωθεν της βλάβης έχει καθιερωθεί όπως προαναφέραμε, λόγω της επιμήκους λεμφικής ροής έως τα 2 εκ. στο επίπεδο των παρακολικών λεμφαδένων. Υπάρχει η τάση πολλές φορές για εκτεταμένες λεμφαδενεκτομές με σκοπό τη βελτίωση της επιβίωσης των ασθενών. Αυτό έχει αποδειχθεί από πολλές μελέτες ότι είναι εσφαλμένο καθώς αυξάνει την νοσηρότητα του ασθενούς και δεν προσφέρει στη συνολική επιβίωση(177).

Ελάχιστα επεμβατικές τεχνικές στον κολοορθικό καρκίνο

Οι ελάχιστα επεμβατικές τεχνικές έχουν διαδοθεί ευρέως στην αντιμετώπιση του κολοορθικού καρκίνου (178). Σε προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες, η λαπαροσκοπική κολεκτομή για καρκίνο έχει επιδείξει παρόμοια ογκολογικά αποτελέσματα με την αντίστοιχη ανοικτή τεχνική, με τα πλεονεκτήματα της μικρότερης τομής και γρηγορότερης μετεγχειρητικής αποκατάστασης (179-181). Γενικά, τα δεδομένα υποστηρίζουν τη χρήση των ελάχιστα επεμβατικών τεχνικών στον καρκίνο του παχέος εντέρου. Ωστόσο, μπορεί να θεωρηθεί ότι όλες αυτές οι μελέτες περιλαμβάνουν χειρουργούς με μεγάλη εμπειρία στην λαπαροσκόπηση και αυτό οδηγεί σε σφάλματα στη διεξαγωγή των συμπερασμάτων (bias) (182, 183).

A.1.9.2 ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ- ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Χημειοθεραπεία

Έως τα τέλη της δεκαετίας του 1980, οι κλινικές δοκιμές επικουρικής θεραπείας για τον καρκίνο του παχέος εντέρου δεν είχαν ιδιαίτερη επιτυχία (183). Αυτό οφειλόταν στο γεγονός ότι σε κάθε σκέλος των μελετών περιλαμβάνονταν περίπου 30- 50 ασθενείς (184). Σε μια από τις πρώτες μεγάλες κλινικές μελέτες που σχεδιάστηκαν, περιλαμβάνονταν περίπου 900 ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν για ένα χρόνο 5-FU μαζί με λεβαμιζόλη και σημείωσαν 33% μείωση κινδύνου υποτροπής της νόσου σε σχέση με αυτούς που έκαναν μόνο χειρουργείο (185). Άλλες μελέτες κατέδειξαν ότι 6 μήνες χημειοθεραπείας έχουν το ίδιο όφελος με 12 μήνες θεραπείας καθώς και ότι η χρήση 5-FU και Leucovorin είναι εξίσου δραστική όπως η χρήση 5-FU και levamisole και Leucovorin (LV) (186-189). Έτσι καθιερώθηκε το πρωτόκολλο 5-FU/LV για 6 μήνες σε όσους ασθενείς με στάδιο III καρκίνου παχέος εντέρου, οι οποίοι δεν παρουσίαζαν κάποια απόλυτη αντένδειξη (190). Στα τέλη της δεκαετίας του 1990 και μετά το 2000 ένας μεγάλος αριθμός φαρμάκων εμφανίστηκε και παρουσίαζε ιδιαίτερη κλινική αξία στον μεταστατικό κολοορθικό καρκίνο. Από όλα τα φάρμακα, η οξαλιπλατίνη παρουσίασε μεγάλο όφελος στις κλινικές μελέτες (191).

Οξαλιπλατίνη:

Η οξαλιπλατίνη είναι ένα φάρμακο με αντινεοπλασματική δράση και χωρίς ιδιαίτερη νεφροτοξικότητα. Η νευροτοξικότητα, η καταστολή του μυελού, ο έμετος και η διάρροια είναι οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειές της. Η δράση της είναι μικρή όταν χορηγείται ως μονοθεραπεία αλλά σε συνδυασμό με 5-FU/leucovorin είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική (192). Στην μελέτη MOSAIC ((Multi-center International Study of Oxaliplatin/5-Fluorouracil/Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer) έλαβαν μέρος 2246 ασθενείς (60% με στάδιο III και 40% σταδίου II) και τυχαιοποιήθηκαν σε μετεγχειρητική λήψη 5-FU/LV κάθε δεύτερη εβδομάδα μαζί με ή χωρίς οξαλιπλατίνη (FOLFOX). Η πενταετής επιβίωση ήταν 73.3 % για το γκρουπ που έλαβε FOLFOX έναντι 67.4 % των ασθενών που δεν έλαβαν οξαλιπλατίνη. Η συνολική επιβίωση στα 6 έτη ήταν 72.9% για το γκρουπ που έλαβε FOLFOX έναντι 68.7 % για αυτούς που έλαβαν 5-FU/LV (P = 0.023) (193). Το αποτέλεσμα της μελέτης καθιέρωσε το FOLFOX ως αγωγή για τους ασθενείς με σταδίου III καρκίνο

παχέος εντέρου. Σε μια πιο πρόσφατη μελέτη, ο συνδυασμός από του στόματος capecitabine μαζί με παρεντερική χορήγηση οξαλιπλατίνης (CapeOx) χορηγήθηκε σε σχέση με το δεύτερο γκρουπ ασθενών, οι οποίοι έλαβαν παρεντερικά 5-FU/LV. Τα αποτελέσματα έδειξαν μικρή υπεροχή του σχήματος CapeOx όσον αφορά το διάστημα ελεύθερο νόσου για μια τριετία (194). Όσον αφορά τον τρόπο χορήγησης του θεραπευτικού σχήματος, η επιλογή έγκειται στον ασθενή και οι απόψεις διαφέρουν (195-197).

Ιρινοτεκάνη:

Στην μελέτη CALGB έγινε προσθήκη ιρινοτεκάνης στο κλασσικό σχήμα 5-FU/LV. Τα αποτελέσματα δεν παρουσίασαν κάποιο ιδιαίτερο κλινικό όφελος στο σκέλος των ασθενών που έλαβαν ιρινοτεκάνη, παρά μόνο σοβαρή ουδετεροπενία σε κάποιους ασθενείς και αυξημένη θνητότητα (198). Παρόμοια αποτελέσματα είχε και το σχήμα FOLFIRI (με προσθήκη ιρινοτεκάνης και 48ωρη έγχυση 5-FU/LV). Δυο μελέτες από την Ευρώπη που συνδύαζαν ιρινοτεκάνη και χορήγηση 5-FU επίσης δεν ανέδειξαν κάποιο όφελος (199, 200). Μια ακόμα μελέτη περιελάμβανε 5-FU/LV με την προσθήκη ή όχι ιρινοτεκάνης σε ασθενείς με ηπατικές μεταστάσεις, πάλι δεν ανέδειξε κλινικό όφελος (201).

Bevacizumab:

Μια κλινική μελέτη φάσης III χρησιμοποίησε ιρινοτεκάνη, 5-FU/leukovorin με προσθήκη ή όχι bevacizumab και είχε ως αποτέλεσμα μια αύξηση 4.7 μήνες στη συνολική επιβίωση των ασθενών που έλαβαν bevacizumab. Ακολούθως, η μελέτη NSABP συμπεριέλαβε 2700 ασθενείς, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος που έλαβαν FOLFOX και σε δεύτερο σκέλος που έλαβαν FOLFOX και bevacizumab. Τα αποτελέσματα δεν έχουν αναδείξει κάποιο όφελος όσον αφορά τα τρία χρόνια παρακολούθησης υποτροπής της νόσου (3-year DFS) (202).

Cetuximab:

Το National Cancer Institute (NCI) διεξήγαγε μια φάσης III κλινική μελέτη με προσθήκη FOLFOX +/- Cetuximab σε στάδιο III καρκίνο παχέος εντέρου. Στην μελέτη έγινε φανερό ότι οι ασθενείς με μετάλλαξη στο γονίδιο KRAS ήταν ανθεκτικοί στη θεραπεία με Cetuximab. Ακολούθως έγινε μια προσαρμογή και στη μελέτη συμμετείχαν μόνο ασθενείς με wild-type ή nonmutated KRAS. Τα

αποτελέσματα της μελέτης δεν ανέδειξαν κάποιο όφελος στη προσθήκη Cetuximab, μόνον αυξημένη τοξικότητα σε αυτό το σκέλος ασθενών (203). Συνεπώς το Cetuximab και πιθανά και το Panitumab δεν θα πρέπει να συγκαταλέγεται στη φαρέτρα της επικουρικής χημειοθεραπείας (204, 205).

Περίληψη χημειοθεραπευτικών σχημάτων

Το σχήμα FOLFOX παραμένει θεραπεία επιλογής για τους ασθενείς με στάδιο III και υψηλού κινδύνου σταδίου II ασθενείς με καρκίνο παχέος εντέρου. Εναλλακτικές του κλασσικού σχήματος είναι τα σχήματα CapeOx και FLOX. Οι κλινικές δοκιμές με irinotecan, bevacizumab και cetuximab δεν ανέδειξαν κάποιο κλινικό όφελος και αυτά τα φάρμακα δεν χρησιμοποιούνται ως επικουρική θεραπεία. Η επικουρική θεραπεία για στάδιο II καρκίνο παχέος εντέρου παραμένει σύνθετο θέμα με πολλές αντιπαραθέσεις. Το ογκολογικό συμβούλιο που απαρτίζεται από ιατρούς διαφόρων ειδικοτήτων σχετικών με τον καρκίνο του παχέος εντέρου, θα πρέπει να λαμβάνει τις αποφάσεις για εξατομικευμένη θεραπεία σε υψηλού κινδύνου περιστατικά (206, 207).

Επικουρική θεραπεία στον καρκίνο ορθού

Η διαχείριση της τοπικο-περιοχικής νόσου σε προχωρημένου σταδίου καρκίνο ορθού περιλαμβάνει την προσθήκη της ακτινοθεραπείας. Η εκτίμηση των ασθενών περιλαμβάνει ενδοορθικό υπερηχογράφημα ή μαγνητική τομογραφία πύελου, με σκοπό την εξακρίβωση του σταδίου T των ασθενών (208). Γενικά, εάν ο ασθενής έχει T1 ή T2 πρωτοπαθή όγκο χωρίς λεμφαδενικές μεταστάσεις, η χειρουργική εκτομή είναι η θεραπεία πρώτης εκλογής. Σε ασθενείς που είναι πιθανή η διαταραχή του σφιγκτηριακού μηχανισμού, προτιμάται η νεοεπικουρική χημειο-ακτινοθεραπεία με σκοπό την υποστρόφη του όγκου (209). Εάν ο ασθενής προσέλθει με T3 ή T4 πρωτοπαθή όγκο ή/και θετικούς λεμφαδένες προτιμάται η νεοεπικουρική χημειο-ακτινοθεραπεία. Η γερμανική κλινική μελέτη (German Rectal Trial) που δημοσιεύτηκε το 2004 υποστηρίζει την υπεροχή της προεγχειρητικής χημειο-ακτινοθεραπείας σε όλους τους πρωτοπαθείς όγκους εκτός T1 και T2 (210). Συγκεκριμένα, η μελέτη κατέδειξε βελτίωση του ελέγχου τοπικο-περιοχικά της νόσου και μειωμένη τοξικότητα όταν επιλέγεται η προεγχειρητική χημειο-ακτινοθεραπεία. Έως τώρα, καμία μελέτη δεν έχει δείξει κάποια υπεροχή χημειοθεραπευτικού σχήματος πέραν του σχήματος 5-FU σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία. Πολλές μελέτες έχουν χρησιμοποιήσει από του στόματος Capecitabine ως εναλλακτικό

σχήμα της παρεντερικής χορήγησης 5-FU, ωστόσο δεν υπάρχει κάποιο κλινικό όφελος από τις μελέτες αυτές (211).

Το θεραπευτικό πλάνο περιλαμβάνει προεγχειρητική ακτινοθεραπεία και χημειοθεραπεία, ακολουθούμενη από μετεγχειρητική χημειοθεραπεία, με έναρξη 4-6 εβδομάδες μετά τη χειρουργική αφαίρεση του όγκου. Η μετεγχειρητική χημειοθεραπεία περιλαμβάνει σχήματα όπως το FOLFOX παρόμοια όπως στον καρκίνο του παχέος εντέρου (212).

A.1.10 ΤΑΚΤΙΚΟΣ ΕΠΑΝΕΛΕΓΧΟΣ

Η μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών (80%) που παρουσιάζουν υποτροπή της νόσου μετά από χειρουργική εκτομή του πρωτοπαθούς όγκου, εμφανίζεται στα πρώτα τρία χρόνια (213). Είναι πολύ σημαντικό να σημειώσουμε ότι ο ρόλος του τακτικού επανελέγχου είναι η αναγνώριση της υποτροπής της νόσου με σκοπό τη βελτίωση της συνολικής επιβίωσης του ασθενούς. Σε γενικές γραμμές, στην τακτική παρακολούθηση του ασθενούς περιλαμβάνεται η μέτρηση του καρκινοεμβρυικού αντιγόνου (CEA) κάθε 3-6 μήνες για τα 2 πρώτα έτη μετά την εκτομή και κάθε 6 μήνες έως τα 5 έτη μετά την επέμβαση. Η αξονική τομογραφία θώρακος, άνω και κάτω κοιλίας συστήνεται σε ετήσια βάση για τα 3 πρώτα έτη μετά την εκτομή. Η εξέταση PET δεν χρησιμοποιείται στον έλεγχο ρουτίνας. Η κολonosκόπηση διενεργείται κάθε έτος ή κάθε 3-6 μήνες εάν δεν έχει προηγηθεί προεγχειρητική κολonosκόπηση (λόγω αποφρακτικού όγκου) για τα 3 πρώτα έτη και ακολούθως κάθε 5 έτη, εκτός εάν τα ευρήματα προάγουν την τακτικότερη παρακολούθηση. Ένα άλλο πολύ σημαντικό θέμα είναι η σωστή πληροφόρηση του ασθενούς (214, 215).

Η λεπτομερής λήψη του ιστορικού του ασθενούς, η φυσική εξέταση και οι απαραίτητες διαγνωστικές εξετάσεις συμβάλλουν στη έγκαιρη διάγνωση υποτροπής της νόσου. Ο τακτικός επανέλεγχος ρουτίνας συνήθως ολοκληρώνεται τα 5 πρώτα έτη μετά την αφαίρεση του πρωτοπαθούς όγκου και λοιπές διαγνωστικές εξετάσεις δεν συστήνονται πέραν αυτού του διαστήματος. Η κολonosκόπηση ωστόσο, συστήνεται να διενεργείται επ' αόριστον, διότι συμβάλλει στην αναγνώριση νέων βλαβών και όχι στην τακτική παρακολούθηση της υποτροπής της νόσου. Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε τακτικό επανέλεγχο με κολonosκόπηση, έχουν αυξημένες

πιθανότητες ανεύρεσης μετάγχρονων βλαβών στο παχύ έντερο (216-218). Ο ακριβής έλεγχος με σκοπό τον αποκλεισμό των σύγχρονων βλαβών τη στιγμή του χειρουργείου καθώς και ο τακτικός επανέλεγχος στα διαστήματα που ορίστηκαν παραπάνω συμβάλλουν στην λεπτομερή εξέταση του παχέος εντέρου και στη διασφάλιση της μετεγχειρητικής πορείας του ασθενούς (219, 220).

A.2 ΦΥΣΙΚΗ ΑΝΟΣΙΑ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ

Το ανοσοποιητικό σύστημα παίζει έναν πολύ σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της φυσικής ακεραιότητας του οργανισμού. Πέρα από την προφύλαξη ενάντια στα παθογόνα, εμπλέκεται ενεργά στην προφύλαξη, την ανάπτυξη και την άμυνα προς τα καρκινικά κύτταρα (221). Οι αλληλεπιδράσεις της φυσικής ανοσίας και της ανάπτυξης του καρκίνου είναι πολύ σύνθετες. Ως παράδειγμα η IFN- γ , η οποία αλληλεπιδρά μεταξύ ανοσοποιητικού συστήματος και καρκινικών κυττάρων, με την επαγωγή μιας διαρκούς ανοσοεπιτήρησης. Οι αντινεοπλασματικές ανοσιακές αποκρίσεις μπορούν να ενισχυθούν με διάφορες θεραπείες, στοχεύοντας στην επαγωγή κυτταρικού θανάτου των καρκινικών κυττάρων μέσω της ανοσίας και επιπρόσθετα ανοσοκαταστολή του μικροπεριβάλλοντος με σκοπό την καθυστέρηση ανάπτυξης του όγκου (222, 223).

A.2.1 Ανοσοεπιτήρηση ενάντια στα καρκινικά κύτταρα

Η ανάπτυξη του καρκίνου είναι μια σύνθετη διαδικασία και αποτελεί μέγιστη απειλή για τον οργανισμό. Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ ανοσολογικού συστήματος και της καρκινογένεσης αποτελούν το αντικείμενο μελέτης πολλών ερευνών που έχουν ως σκοπό την κατανόηση της καταστολής της ανάπτυξης των νεοπλασματικών όγκων (224). Σε πιο πρόσφατες μελέτες, έγινε σαφές ότι το ανοσοποιητικό σύστημα μπορεί να βοηθήσει στην εγκατάσταση και να προωθήσει την ανάπτυξη του νεοπλασματικού όγκου. Η θεωρία της ανοσοεπιτήρησης ενάντια στα καρκινικά κύτταρα, υποθέτει ότι το ανοσοποιητικό σύστημα δύναται να ελέγχει την ανάπτυξη παραλλαγμένων κυττάρων και αποτρέπει με αυτόν τον τρόπο την νεοπλασία. Τα πειράματα σε γενετικά τροποποιημένα ζωικά μοντέλα βοήθησαν στην κατανόηση της ανοσοεπιτήρησης (225).

Ο ρόλος της IFN- γ μελετήθηκε λόγω της αντιϊκής της δραστηριότητας και της ικανότητας της να αναστέλλει την ανάπτυξη των κυττάρων (226). Παράγεται κυρίως από τα T λεμφοκύτταρα και τα κύτταρα natural killer (NK), και ο υποδοχέας της διαφαίνεται να εκφράζεται σε ολόκληρο το σώμα. Η παρουσία IFN- γ αυξάνει την έκφραση μορίων MHC I και καταστέλλει την έκφραση μορίων MHC II στα κύτταρα στόχους, με αποτέλεσμα την αύξηση της ικανότητας του οργανισμού να παρουσιάζει αντιγόνα στα T λεμφοκύτταρα (227). Εάν τα συγκεκριμένα πεπτίδια προέρχονται από

καρκινικά κύτταρα, η IFN- γ αυξάνει τον αριθμό των CD8+ T λεμφοκυττάρων και προάγει τον κυτταρικό θάνατο. Επιπρόσθετα, η IFN- γ ενεργοποιεί τα κύτταρα του μυελού και επάγει την αντιμικροβιακή δραστηριότητα των μακροφάγων, ουδετερόφιλων και NK κυττάρων. Με αυτόν τον τρόπο, η IFN- γ παράγει ενεργοποιημένες ρίζες O₂, όπως επίσης και την έκκριση φλεγμονωδών κυτταροκινών ικανών να προάγουν περαιτέρω την ανοσολογική απόκριση (228). Συνεπώς, η IFN- γ δύναται να μεγιστοποιήσει την αντινεοπλασματική ανοσολογική απόκριση του οργανισμού και να διευρύνει την μη ειδική φλεγμονώδη αντίδραση ενάντια σε καρκινικά κύτταρα (229).

Σε πειραματικά μοντέλα, η θεραπεία των ποντικών με anti-IFN- γ αντισώματα έδειξε ότι τα ενδογενή επίπεδα κυτταροκινών ήταν ικανά να παρέχουν προστασία ενάντια στην ανάπτυξη των νεοπλασματικών όγκων (230). Αυτός ο μηχανισμός άμυνας ενάντια των καρκινικών κυττάρων απαιτεί τη συμμετοχή της φυσικής ανοσίας. Τα αποτελέσματα επιβεβαιώθηκαν κάποια χρόνια αργότερα, όταν σε άλλο πείραμα απενεργοποιήθηκε ο υποδοχέας IFN- γ σε ποντικούς και αυτό προκάλεσε την ανάπτυξη όγκων με χαμηλότερη δοσολογία χημικών (231). Επίσης σε άλλη μελέτη αποδείχθηκε ότι σε γενετικά τροποποιημένους μύες αναπτύχθηκαν διάφορων τύπων νεοπλάσματα με την απενεργοποίηση του ογκοκατασταλτικού γονιδίου p53 (232).

Η σημασία των T λεμφοκυττάρων στην ανοσοεπιτήρηση διερευνήθηκε σε RAG-2-/- μύες, οι οποίοι παρουσιάζουν έλλειψη T λεμφοκυττάρων εξαιτίας της ανικανότητάς τους να εκφράσουν τον υποδοχέα TCR (233). Αυτοί οι μύες παρουσιάζουν έλλειψη επίσης σε NKT κύτταρα. Στη διερεύνηση των κυττάρων που ευθύνονται για τον περιορισμό των νεοπλασματικών όγκων και τους μηχανισμούς δράσης, τα πειράματα επικεντρώθηκαν στο ρόλο των κυτταροτοξικών T λεμφοκυττάρων και των NK κυττάρων. Οι δυο αυτοί τύποι κυττάρων χρησιμοποιούν περφορίνες (prf) για να θανατώσουν τα κύτταρα στόχους (234). Η σύγκριση της ανοσολογικής άμυνας σε prf-deficient μύες και wt μύες καθιέρωσε τη σημασία του συγκεκριμένου μορίου στον έλεγχο της ανάπτυξης όγκων (235). Οι περφορίνες επίσης, αποδείχθηκε ότι συμμετέχουν στην πρόληψη των σποραδικών λεμφωμάτων σε ηλικιωμένους μύες, καθώς και ότι επιταχύνουν την ανάπτυξη λεμφωμάτων σε p53-mutated μύες (236). Συνεπώς, ο έλεγχος της καρκινογένεσης από το ανοσοποιητικό σύστημα εμπεριέχει μια πληθώρα μονοπατιών που εμπλέκονται στους διάφορους τύπους της φυσικής ή

επίκτητης ανοσίας με την ανάπτυξη διαφορετικών μηχανισμών. Σε μύες με μεταλλάξεις σε διάφορα τμήματα του ανοσοποιητικού συστήματος είναι δυνατή η ανάπτυξη διαφορετικών μορφών καρκίνου και διαφορετικών μεταστάσεων. Στους ανθρώπους, η απόδειξη για τη συμμετοχή του ανοσοποιητικού συστήματος στην προστασία από την καρκινογένεση κατέστη δυνατή στις επιδημιολογικές μελέτες, οι οποίες απέδειξαν ότι οι μεταμοσχευμένοι ασθενείς που λάμβαναν ανοσοκατασταλτική θεραπεία ήταν περισσότερο επιρρεπείς στην ανάπτυξη κακοηθειών από διάφορα συστήματα (237).

A.2.2 Αλληλεπιδράσεις μεταξύ ανοσοποιητικού συστήματος και νεοπλασμάτων: Ανοσοεπαγωγή όγκων

Παρά τα αποτελέσματα της προηγούμενης παραγράφου, η καρκινογένεση σε ανοσοεπαρκείς ανθρώπους διαμορφώνει ξεκάθαρα την έννοια της ανοσοεπιτήρησης. Ωστόσο, η διαδικασία της καρκινογένεσης είναι πιο περίπλοκη. Το ανοσοποιητικό σύστημα πραγματικά επηρεάζει την ανάπτυξη ή μη των όγκων. Από μελέτες που διεξήχθησαν σε μεταμοσχευμένους μύες, προέκυψε ότι οι όγκοι που αναπτύσσονται σε ανοσοκατασταλμένους ή ανοσοεπαρκείς μύες είναι διαφορετικοί. Με αυτό το σκεπτικό ανέκυψε το ζήτημα της ανοσοεπαγωγής των όγκων, το οποίο προτείνει ότι για την ανάπτυξη των όγκων παίζει ξεκάθαρο ρόλο το μικροπεριβάλλον καθώς και η φυσική ανοσία του ασθενούς (238). Τα νεοπλασματικά κύτταρα, τα οποία βρίθουν σε αντιγόνα αναγνωρίζονται επαρκώς και αντιμετωπίζονται από το ανοσοποιητικό σύστημα, σε αντίθεση με τα κύτταρα που δεν εκφράζουν αρκετά αντιγόνα, εξαιτίας χαμηλής έκφρασης MHC ή/και πτωχής αντιγονικής παρουσίας, τα οποία δεν μπορούν να ανιχνευτούν και διαφεύγουν. Με αυτόν τον τρόπο, το ανοσοποιητικό σύστημα αντιμετωπίζει τους όγκους ανάλογα με την αναγνώρισή τους. Επιπροσθέτως, τα νεοπλασματικά κύτταρα μπορούν να χρησιμοποιήσουν το ανοσοποιητικό σύστημα προς δικό τους όφελος. Παράδειγμα αποτελεί η διαδικασία της αγγειογένεσης από αγγειογενετικούς παράγοντες όπως ο VEGF, ο οποίος παράγεται στη φάση επούλωσης των τραυμάτων και εμμέσως προάγει την ανάπτυξη των όγκων, παρέχοντας επαρκώς O₂ και θρεπτικά συστατικά σε αυτούς αλλά και στις μεταστάσεις τους. Τα νεοπλασματικά κύτταρα όχι μόνο χρησιμοποιούν το πλεονέκτημα της φλεγμονώδους αντίδρασης, αλλά επίσης καταστέλλουν τις αντινεοπλασματικές απαντήσεις του ανοσοποιητικού συστήματος (239, 240).

A.2.3 Τα κύτταρα της φυσικής ανοσίας ως προγνωστικός δείκτης νεοπλασμάτων

Η υπόθεση της ανοσοεπιτήρησης διεύρυνε τους ορίζοντές μας όσον αφορά την προγνωστική και προβλεπτική αξία των κυττάρων της ανοσίας και τη συμπεριφορά τους απέναντι στους όγκους (241). Η ανοσία σηματοδοτεί και εκτιμά τον κίνδυνο κάθε ασθενούς για ανάπτυξη νεοπλάσματος αλλά και την ανταπόκριση σε θεραπευτικές επιλογές. Τα κύτταρα μιας φλεγμονώδους απάντησης, όπως τα μακροφάγα, τα ουδετερόφιλα και οι κυτταροκίνες έχουν ρόλο στη διαδικασία της καρκινογένεσης, στη διήθηση αλλά και στις μεταστάσεις (242).

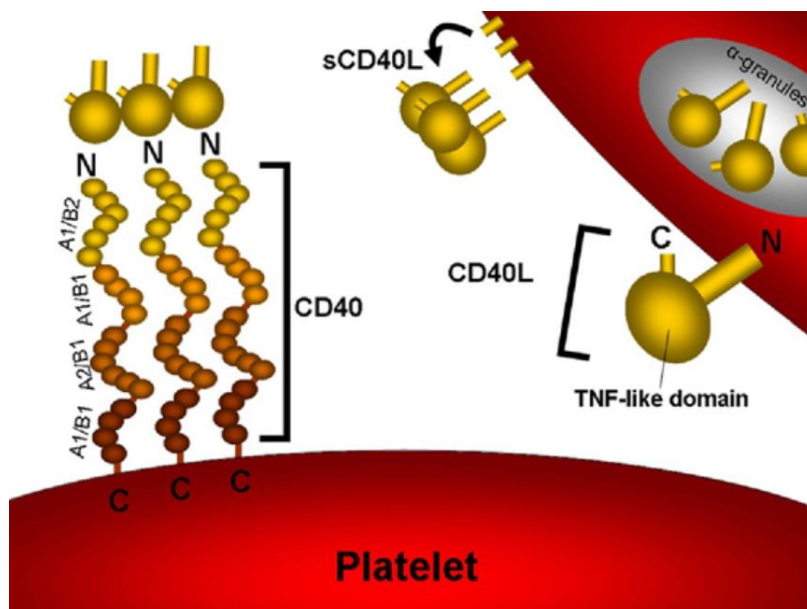
A.3 ΤΑ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑ

Τα αιμοπετάλια ανακαλύφθηκαν περίπου 150 χρόνια πριν από τον Ιταλό παθολογοανατόμο Giulio Bizzozzero και ανήκουν στα κύτταρα του αίματος που αποδεικνύεται να έχουν πολλές και σύνθετες δράσεις. Ο ρόλος τους είναι αδιαμφισβήτητος στην αιμόσταση, αλλά επίσης δρουν ως κύτταρα της φυσικής ανοσίας και συμμετέχουν στις φλεγμονές, στις αλλεργίες, στην αναδόμηση ιστών και στην λεμφαγγειογένεση (243, 244). Πρόκειται για μικρά απύρρηνα κύτταρα, με δισκοειδή μορφολογία και διάμετρο 2-4 μm. Προέρχονται από τα μεγακαρυοκύτταρα, τα οποία ανευρίσκονται στον μυελό των οστών και ενδαγγειακά στους πνεύμονες. Περίπου 10^{11} αιμοπετάλια παράγονται καθημερινά, με μέση διάρκεια ζωής 7-10 ημέρες (245, 246). Η συμμετοχή των αιμοπεταλίων στην ανάπτυξη των νεοπλασμάτων, τη διήθηση και τις μεταστάσεις έχει μελετηθεί από πολλούς ερευνητές, με τις ενδείξεις να καταδεικνύουν μια συνεισφορά των αιμοπεταλίων σε διάφορα στάδια της καρκινογένεσης (247-250). Η διάδραση καρκινικών κυττάρων με τα αιμοπετάλια οδηγεί στην ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και εν συνεχεία η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, με την απελευθέρωση αγγειογενετικών και άλλων αυξητικών παραγόντων, συνδέεται με προκαρκινικές και μεταστατικές δράσεις των αιμοπεταλίων (251-253). Επίσης, το ενδιαφέρον επικεντρώνεται τα τελευταία χρόνια στην πιθανή χημειοπροφυλακτική δράση των αιμοπεταλίων και των αντι-αιμοπεταλιακών φαρμάκων. Πολλές κλινικές μελέτες έχουν διεξαχθεί για την πιθανή συμμετοχή αυτών των φαρμάκων στην χημειοπροφύλαξη του καρκίνου, αλλά αναμένουμε περισσότερα αποτελέσματα στο μέλλον (254-256).

A.4 ΤΟ ΣΥΣΤΗΜΑ CD40/CD40L

Ένας αυξανόμενος αριθμός μελετών ανακλύπτει σχετικά με τις αλληλεπιδράσεις του ανοσοποιητικού συστήματος με τη φλεγμονή και την καρκινογένεση την τελευταία δεκαετία (257, 258). Ο παράγοντας CD40 καθώς και ο ανοσορυθμιστικός σύνδεσμος του CD40L ανήκουν στην υπερικογένεια του παράγοντα TNF και του υποδοχέα του αντίστοιχα. Οι παράγοντες αυτοί, εκφράζονται σε διάφορα κύτταρα όπως ενδοθηλιακά κύτταρα, κύτταρα λείων μυικών ινών και διάφορα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος (259, 260). Μετά τη σύνδεσή του με το CD40L, ο CD40 ενεργοποιείται και εν συνεχεία εισέρχεται στο κύτταρο, όπου ενεργοποιεί την έκφραση πολλών προφλεγμονωδών γονιδίων συμπεριλαμβανομένων των ιντερλευκινών IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IFN-, TNF- και MCP-1 (261, 262). Ο MCP-1 σχετίζεται με την αθηροσκλήρωση, διάφορες ανοσολογικές διαταραχές και την καρκινογένεση (263). Η αλληλεπίδραση CD40-CD40L επιταχύνει την προσκόλληση των μονοκυττάρων στο ενδοθήλιο, επιδεινώνει τον τραυματισμό του ενδοθηλίου με την απελευθέρωση ριζών ενεργοποιημένου οξυγόνου και ενισχύει την έκφραση των μεταλλοπρωτεϊνών (MMPs) (264-267).

Ο CD40 είναι ένας διαμεμβρανικός υποδοχέας τύπου I, ο οποίος υπάρχει ως τριμερές μόριο. Η εξωκυττάρια δομή του υποδοχέα είναι πλούσια σε κυστεΐνη. Ο CD40L είναι μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη τύπου II με ένα ενδοκυττάριο αμινο-τελικό άκρο και ένα εξωκυττάριο καρβοξυ-τελικό άκρο (268). Η εξωκυττάρια δομή ανήκει στα μόρια της οικογένειας TNF. Ο CD40L βρίσκεται αποθηκευμένος σε κοκκία στα μη ενεργοποιημένα αιμοπετάλια αλλά γρήγορα μεταφέρεται στην επιφάνεια αυτών όταν ενεργοποιηθούν (258, 269). Όταν ο CD40L απομακρυνθεί από την επιφάνεια των ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων, κυκλοφορεί με την διαλυτή μορφή του ως sCD40L. Το sCD40L κυκλοφορεί στη διαλυτή μορφή του στο αίμα και είναι ένας δείκτης ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (270).



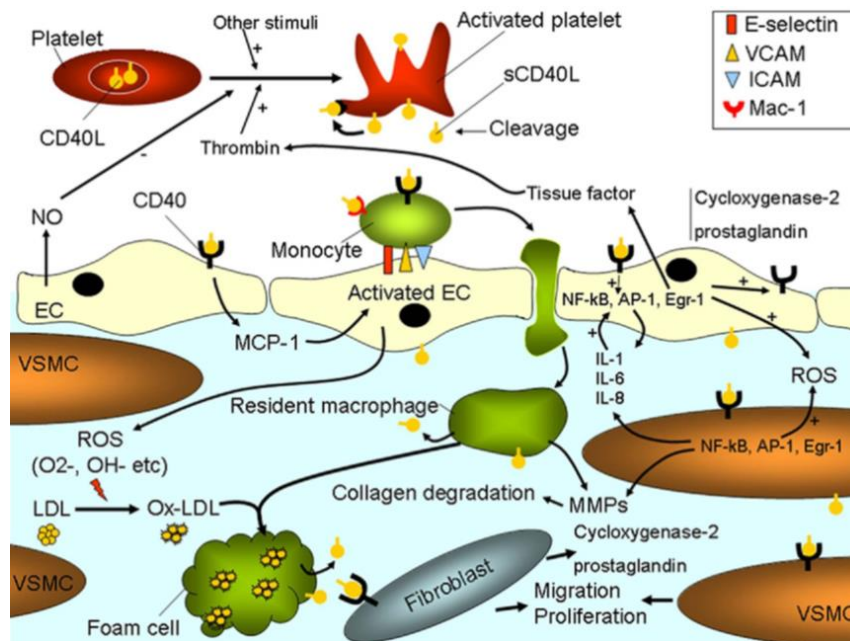
Εικόνα 3. Το σύστημα CD40/CD40L (271)

Πολλά είναι τα δεδομένα που συσχετίζουν την ύπαρξη της φλεγμονής με την δημιουργία όγκων σχετιζόμενων με φλεγμονή (272). Το CD40, ένα μόριο κλειδί της επίκτητης ανοσίας, μπορεί να είναι ο συνδετικός κρίκος μεταξύ ανοσοποιητικού συστήματος και καρκινογένεσης, όπως έχει αποδειχθεί σε πολλά ζωικά πρότυπα ανάπτυξης καρκίνου (273).

Η αλληλεπίδραση CD40/CD40L έχει μελετηθεί σε πολλά καρκινώματα, όπως της ουροδόχου κύστης, των ωοθηκών, του ήπατος, του προστάτη και των πνευμόνων (274). Σε συνέχεια των επιδράσεων της ανοσορύθμισης και της έναρξης της φλεγμονής, η αλληλεπίδραση CD40/CD40L μπορεί να επιφέρει προ- και αντι-αποπτωτικές δράσεις (261). Το σύστημα CD40/CD40L διαδραματίζει έναν πολύ σημαντικό ρόλο στην έναρξη και στην πρόοδο της καρκινογένεσης (275).

A.5 Ο ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ sCD40L

Το sCD40L είναι ένα λειτουργικό τριμερές (18-kDa), το οποίο περιέχεται σε ενεργοποιημένα T λεμφοκύτταρα και αιμοπετάλια (257). Ο CD40 είναι ένας διαμεμβρανικός υποδοχέας και μέλος της οικογενείας TNF και το γονίδιο του εδράζεται στο χρωμόσωμα 20 (q12-q13.2) (276). Τα B κύτταρα εκφράζουν στην επιφάνεια τους το CD40, αλλά επιπλέον ο παράγοντας εκφράζεται και σε άλλα κύτταρα της φυσικής ανοσίας, επιθηλιακά κύτταρα, ινοβλάστες, κύτταρα του ενδοθηλίου καθώς και στα αιμοπετάλια (277). Επιπρόσθετα σε αυτά τα κύτταρα εκφράζεται και ο CD40L υποδοχέας. Ο CD40L βρίσκεται αποθηκευμένος σε κοκκία στα μη ενεργοποιημένα αιμοπετάλια αλλά γρήγορα μεταφέρεται στην επιφάνεια αυτών όταν ενεργοποιηθούν (278-280). Όταν ο CD40L απομακρυνθεί από την επιφάνεια των ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων, κυκλοφορεί με την διαλυτή μορφή του ως sCD40L. Το sCD40L κυκλοφορεί στη διαλυτή μορφή του στο αίμα και είναι ένας δείκτης ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων(281).



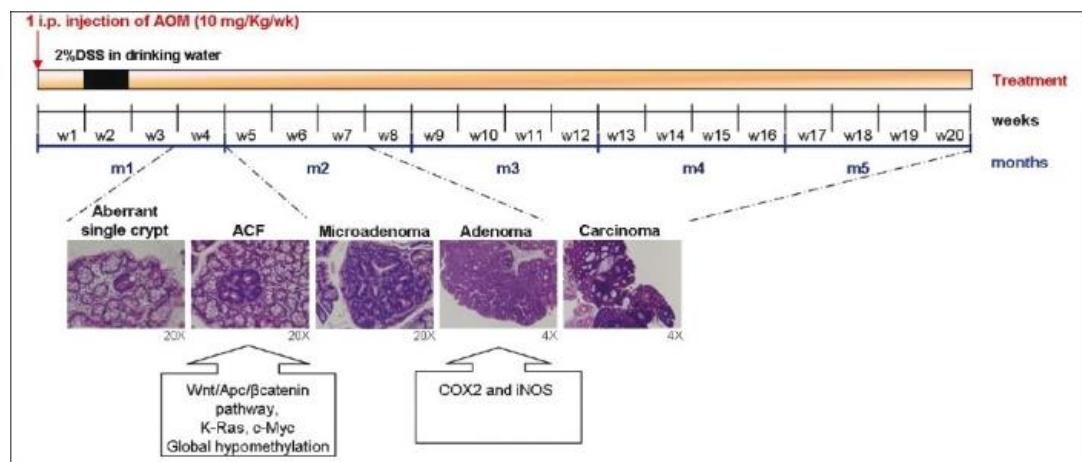
Εικόνα 4. Η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων (119)

Οι ακριβείς μηχανισμοί που συσχετίζουν το σύστημα CD40/CD40L και την διαλυτή τους μορφή, τον παράγοντα sCD40L με την καρκινογένεση είναι μια περιοχή εκτεταμένης έρευνας στις μέρες μας (271). Δυο ερευνητικά πρωτόκολλα ανέδειξαν αύξηση του διαλυτού sCD40L στον ορό ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα και αδιαφοροποίητο καρκίνο του ρινοφάρυγγα (282, 283). Σε μια πολύ πρόσφατη εργασία από το NIH αποδείχθηκε ότι τα επίπεδα του διαλυτού sCD40L σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη, του μαστού, του παγκρέατος και του παχέος εντέρου ανευρέθηκαν σημαντικά υψηλότερα σε σύγκριση με υγιείς ανθρώπους (284, 285). Ακολούθως παρέχονται αποδείξεις οι οποίες συσχετίζουν αυξημένα επίπεδα διαλυτού sCD40L στον ορό ασθενών με την ανοσοκαταστολή, με πιθανότερο μηχανισμό την σύνδεση του διαλυτού sCD40L με το CD40 συνδέτη στα καρκινικά κύτταρα. Ο διαλυτός sCD40L προάγει την αγγειογένεση και ενορχηστρώνει μια σειρά ανοσοκατασταλτικών απαντήσεων σε καρκινοπαθείς ενισχύοντας την καταστολή των MDSCs, αυξάνοντας τον αριθμό των Treg κυττάρων, ενισχύοντας την έκφραση του PD-1 σε CD4 T κύτταρα, αυξάνοντας την παραγωγή κατασταλτικών κυτοκινών και αναστέλλοντας την παραγωγή IL-12 από τα μονοκύτταρα (286). Επιπροσθέτως, ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα του διαλυτού sCD40L (270).

Ο CD40L και η διαλυτή του μορφή το sCD40L, είναι μόρια με προφλεγμονώδεις ιδιότητες και εκφράζονται σε κύτταρα της φυσικής ανοσίας, του ενδοθηλίου και κυρίως στα αιμοπετάλια (287). Ένας μεγάλος αριθμός ασθενών που πάσχουν από καρκίνο του πνεύμονα, του προστάτη και κολο-ορθικό καρκίνο παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα του sCD40L στο αίμα και πιθανώς αυτό το μόριο να βρεθεί ως προγνωστικός παράγοντας ή βιοδείκτης σε αυτές τις νεοπλασίες. Επίσης διάφορα φάρμακα που μειώνουν τα επίπεδα του sCD40L στο αίμα όπως οι στατίνες, ίσως αποδειχτεί ότι μπορούν να δράσουν στην χημειοπροφύλαξη του καρκίνου (288).

A.6 ΤΟ ΖΩΙΚΟ ΠΡΟΤΥΠΟ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗΣ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΜΕ ΚΟΛΙΤΙΔΑ

Ένα πολύ διαδεδομένο μοντέλο ανάπτυξης νεοπλασίας σχετιζόμενης με κολίτιδα στους μύες είναι το AOM/DSS. Πολλά ζωϊκά μοντέλα καρκινογένεσης έχουν αναπτυχθεί, τα οποία αφορούν το παχύ έντερο και στηρίζονται σε μοντέλα με χημικά επαγόμενη καρκινογένεση, γενετικά τροποποιημένα μοντέλα και μοντέλα με ετερόλογη μεταμόσχευση κυττάρων. Το μοντέλο AOM/DSS κατατάσσεται στη χημικά επαγόμενη νεοπλασία και στηρίζεται στην ενδοπεριτοναϊκή έγχυση της ουσίας Azoxymethane (AOM) (Sigma-Aldrich, St Louis, MO) κατά την έναρξη των πειραμάτων και ακολούθως τη χορήγηση Dextran Sulfate Sodium (DSS) (Sigma-Aldrich, St Louis, MO) δια του πόσιμου νερού με ενδιάμεσα μεσοδιαστήματα ανάρρωσης των μυών. Ο χρόνος ανάπτυξης νεοπλασίας με αυτόν τον τρόπο μειώνεται σε διάρκεια (περίπου 10-12 εβδομάδες) και ακολουθεί τη γνωστή αλληλουχία καρκινογένεσης με τη δημιουργία κρυπτών (aberrant crypt foci)-αδενωμάτων-αδενοκαρκινωμάτων, η οποία παρατηρείται και στις ανθρώπινες νεοπλασίες (289). Το αποτέλεσμα αναπαράγεται με εξαιρετική ευκολία και είναι πολύ απλό στην εφαρμογή του καθώς και οικονομικό όσον αφορά την αγορά χημικών ουσιών και πειραματόζωων. Προσφέρει στον ερευνητή ένα εξαιρετικό μοντέλο μελέτης της καρκινογένεσης του παχέος εντέρου και μια δυναμική πλατφόρμα για την εφαρμογή χημειοπροφυλακτικών μέτρων (290, 291). Επίσης ο χημικά επαγόμενος καρκίνος του παχέος εντέρου σε ζωϊκά μοντέλα, προσομοιάζει σε μεγάλο βαθμό τις διάφορες φάσεις της καρκινογένεσης στους ανθρώπους (292).



Εικόνα 5. Σχηματική αναπαράσταση της προόδου της νόσου σε ζωϊκό μοντέλο ανάπτυξης νεοπλασίας AOM/DSS (291).

Διμεθυλδραζίνη (Dimethylhydrazine) και μεταβολίτες:

Η 1,2 Dimethylhydrazine (DMH) και ο μεταβολίτης Azoxymethane (AOM) χρησιμοποιούνται ευρέως στην επαγωγή καρκίνου παχέος εντέρου σε πειραματόζωα (293). Το DMH και το AOM απαιτούν πολλαπλά στάδια ενεργοποίησης για να επάγουν καρκινογένεση. Η υδροξυλίωση του AOM παράγει τον ενεργό μεταβολίτη Methylazoxymethanol (MAM), ο οποίος προκαλεί μακρομόρια (αλκύλια) στο ήπαρ και στο παχύ έντερο και δημιουργούν πρόσθετες μεθυλ-ομάδες (O6-methyl-deoxyguanosine and N7-methyl-deoxyguanosine) στα μόρια του DNA. Η μεθυλίωση της γουανίνης έχει αποδειχθεί κύριος μεταλλαξιόγonos παράγοντας που σχετίζεται με τη δράση του AOM (294). Επίσης ο υπότυπος του κυτοχρώματος P-450, CYP2E1 διαδραματίζει ένα σημαντικό ρόλο στη μετατροπή του AOM σε MAM (295). Τα ζωικά μοντέλα καρκινογένεσης που στηρίζονται στο AOM, μοιράζονται πολλά κοινά χαρακτηριστικά με τον ανθρώπινο κολο-ορθικό καρκίνο και συχνά φέρουν μεταλλάξεις στο KRAS και στη β-κατενίνη. Επίσης παρουσιάζουν περιοχές με μικροδορυφορική αστάθεια (microsatellite instability) όπως επίσης και λάθη στο σύστημα επιδιόρθωσης (mismatch repair system- MMR). Οι μεταλλάξεις στο γονίδιο APC είναι πιο σπάνιες στα πειραματόζωα όπως επίσης και οι μεταλλάξεις στο ογκοκατασταλτικό γονίδιο p53. Οι μεταστάσεις σε αυτά τα μοντέλα είναι εξαιρετικά σπάνιες (296, 297).

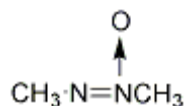
Ο συνδυασμός του AOM με τον παράγοντα φλεγμονής DSS, προάγει τον κολο-ορθικό καρκίνο στα πειραματόζωα, μειώνοντας δραματικά τον χρόνο επαγωγής της νεοπλασίας σε σχέση με άλλα μοντέλα καρκινογένεσης. Η χορήγηση AOM/DSS προκαλεί γρήγορη ανάπτυξη όγκων του παχέος εντέρου σε χρονικό διάστημα 10 εβδομάδων, σε αντίθεση με άλλα μοντέλα που απαιτούν 30 εβδομάδες για την επαγωγή της νόσου (298). Η εφαρμογή του μοντέλου AOM/DSS προτιμάται όταν η έρευνα της καρκινογένεσης εστιάζεται σε νεοπλασίες επαγόμενες από κολίτιδα (299). Το μοντέλο AOM/DSS αντιπροσωπεύει ένα ζωικό πρότυπο ανάπτυξης νεοπλασίας σχετιζόμενης με κολίτιδα, το οποίο απαιτεί πολλαπλούς κύκλους χορήγησης DSS πριν την πρόκληση της νεοπλασίας (300).

Στο μέλλον, η βελτίωση του AOM/DSS μοντέλου σε συνδυασμό με την ανάπτυξη νέων μοριακών τεχνικών και γενετικών μεθόδων, θα βοηθήσουν στη διερεύνηση διαφορετικών πτυχών του κολοορθικού καρκίνου. Η βοήθεια στην ανακάλυψη γενετικών και επιγενετικών γεγονότων, τα οποία δρουν στις πρώιμες

φάσεις τις καρκινογένεσης θα είναι θεμελιώδης για την ανάπτυξη του κολοορθικού καρκίνου (301, 302).

A.6.1 Azoxymethane (AOM)

Χημική ένωση



Τύπος: C₂H₆N₂O

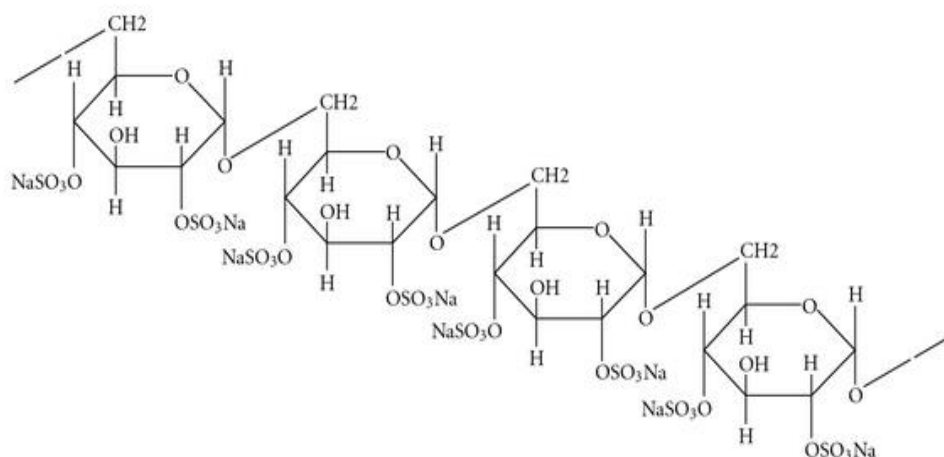
Πυκνότητα: 991 kg/m³

Σημείο βρασμού: 97 to 99°C (207 to 210°F; 370 to 372 K)

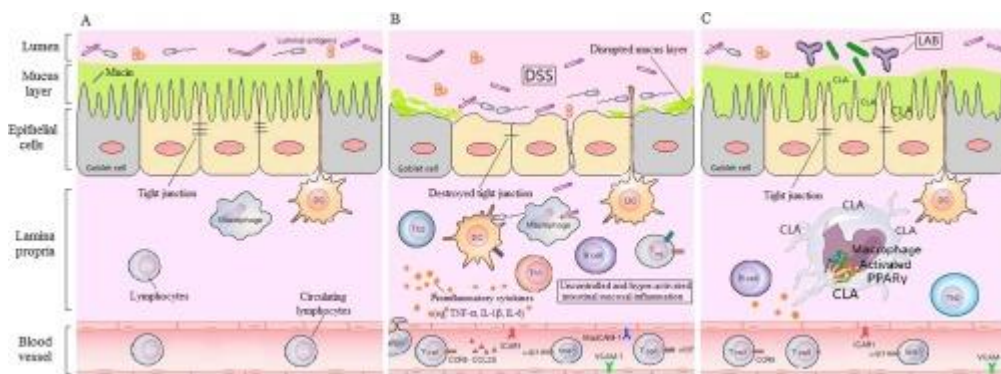
Η χημική ουσία Azoxymethane (AOM) διακρίνεται για την πιθανή καρκινογόνο δράση της σε μύες και επίμυες (303, 304). Τα πειραματικά μοντέλα που κάνουν χρήση της ουσίας βοηθούν στην εκτίμηση της καρκινογένεσης ως προσομοίωση της κατάστασης στο ανθρώπινο είδος. Η κύρια δράση του AOM εντοπίζεται σε αλλαγές στο σηματοδοτικό μονοπάτι του TGF-β (transforming growth factor beta) (305-307).

A.6.2 Dextran Sulfate Sodium (DSS)

Χημική δομή DSS



Το Dextran sulfate sodium (DSS) είναι ένας συνθετικός πολυσακχαρίτης αποτελούμενος από δεξτράνη και θειώδη ανυδρογλυκόζη που παρουσιάζει μεγάλη διαλυτότητα στο νερό. Η πιθανή δράση του DSS εξαρτάται από το μοριακό βάρος της χημικής ουσίας. Το προτιμώμενο μοριακό βάρος για την επαγωγή κολίτιδας είναι τα 36-50 kDa (308). Το DSS χρησιμοποιείται ευρέως στην μελέτη των φλεγμονωδών νόσων του εντέρου σε ζωικά πρότυπα ανάπτυξης (309, 310). Η χορήγηση του DSS προκαλεί κολίτιδα στα πειραματόζωα λόγω της τοξικότητας προς τα επιθηλιακά κύτταρα του εντέρου και την επακόλουθη κατάργηση του φυσικού φραγμού της βλέννης (311).



Εικόνα 6. Η πρόκληση κολίτιδας από το DSS (312).

B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

B1. ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ

Η αλληλεπίδραση της φυσικής ανοσίας, των αιμοπεταλίων και του μορίου sCD40L σε ζωικό πρότυπο της σχετιζόμενης με κολίτιδα καρκινογένεσης του παχέος εντέρου.

B.2 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου αποτελεί την τρίτη σε συχνότητα κακοήθη νεοπλασματική νόσο και την δεύτερη αιτία θανάτου από κακοήθη νεοπλασματική νόσο μετά τον καρκίνο του πνεύμονα. Η κρατούσα θεώρηση σε επίπεδο παθογένεσης του καρκίνου του παχέος εντέρου περιγράφει την εξαλλαγή ενός αδενωματώδους πολύποδα μέσα από μια σειρά αλλαγών σε μοριακό επίπεδο (όπως σημειακές μεταλλάξεις στο ογκογονίδιο K-ras, p-53, DNA hypomethylation, απώλεια του DNA στο ογκοκατασταλτικό γονίδιο APC). Ένας άλλος σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη καρκίνου του παχέος εντέρου είναι η Φλεγμονώδης Νόσος του Εντέρου (ΦΝΕ), δηλαδή η νόσος Crohn και η ελκώδης κολίτιδα (UC). Σε μοριακό επίπεδο ο σχετιζόμενος με κολίτιδα καρκίνος του παχέος εντέρου (CAC, colitis associated cancer) εμφανίζει ιδιαίτερα χαρακτηριστικά, όπως χρωμοσωμική αστάθεια (chromosomal instability), μικροδορυφορική αστάθεια (microsatellite instability) αλλά και ενεργοποίηση του Wnt/beta-catenin σηματοδοτικού μονοπατιού, ενώ οι μεταλλάξεις στο γονίδιο APC είναι πιο σπάνιες.

Διάφορα επίσης αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα, όπως Β λεμφοκύτταρα, ενεργοποιημένα μακροφάγα, ενδοθηλιακά κύτταρα αλλά και τα αιμοπετάλια που αποτελούν κύτταρα-κλειδιά στην παθογένεση του καρκίνου του παχέος εντέρου (313, 314) εκφράζουν τον υποδοχέα CD40, μέλος της οικογένειας των TNF υποδοχέων. Το μόριο soluble CD40L (sCD40L) είναι ένα λειτουργικό τριμερές (18-kDa), το οποίο απελευθερώνεται από ενεργοποιημένα Τ λεμφοκύτταρα και αιμοπετάλια (257). Αναλυτικότερα, το μόριο CD40L εκφράζεται στα αιμοπετάλια, όταν αυτά ενεργοποιηθούν και αποκτήσουν έναν προφλεγμονώδη φαινότυπο. Μετά τη συνενεργοποίηση του άξονα CD40- CD40L, μεταξύ άλλων, απελευθερώνεται η διαλυτή μορφή του CD40L, δηλαδή το sCD40L στην κυκλοφορία (315, 316). Σε ασθενείς με κακοήθεια, το sCD40L είναι πιθανότερο να απελευθερώνεται από ενεργοποιημένα αιμοπετάλια παρά από τα Τ λεμφοκύτταρα, με δεδομένο ότι οι

ασθενείς με κακοήθεια παρουσιάζουν σημαντικότερη αύξηση ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων παρά T λεμφοκυττάρων. Ανάλογη αύξηση των επιπέδων ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων παρατηρείται σε ασθενείς με καρκίνο παχέος εντέρου (317). Είναι γνωστό ότι τα αιμοπετάλια εκφράζουν στην επιφάνειά τους τον υποδοχέα της φυσικής ανοσίας (innate immunity) TLR-4 (318). Μια ερευνητική ομάδα από την Γαλλία έδειξε ότι η ενεργοποίηση του TLR-4 και μόνο οδηγεί στην απελευθέρωση του sCD40L (319, 320). Η σημασία της φυσικής ανοσίας και ειδικότερα του υποδοχέα TLR-4 αναδείχτηκε από μια σειρά πειραμάτων στο ζωικό μοντέλο καρκινογένεσης AOM/DSS. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι οι μύες που δεν εξέφραζαν το γονίδιο του TLR-4, δηλαδή οι TLR-4 KO μύες, ήταν προστατευμένοι από την ανάπτυξη κακοήθειας (321). Ομάδα ερευνητών του NIH “ενοχοποιεί” τον sCD40L ως κύριο παράγοντα καταστολής της ανοσολογικής επαγρύπνησης (tumor immunosurveillance) αλλά και γενικότερα της ανοσολογικής άμυνας (suppressing immune activation). In vitro πειράματα έδειξαν ότι η πρόσδεση του sCD40L στον υποδοχέα CD40 των καρκινικών κυττάρων προάγει την ανάπτυξη του όγκου, δρώντας ανταγωνιστικά στο μόριο CD40L του οποίου η πρόσδεση στον υποδοχέα προάγει την απόπτωση (tumor apoptosis) των καρκινικών κυττάρων. Ακόμη κατέδειξαν ότι το μόριο sCD40L ενορχηστρώνει την ανοσοκατασταλτική του δράση διαμέσου της αύξησης του πληθυσμού των Treg cells, της επαγωγής της έκφρασης του PD-1 στα CD4+ T cells, της ενίσχυσης της ανοσοκατασταλτικής δράσης των MDSC's και της αναστολής παραγωγής της κυτταροκίνης IL-12 από τα μονοκύτταρα. Ασθενείς που ανέπτυξαν μεταστατικό καρκίνο του μαστού και καρκίνο του προστάτη είχαν αυξημένα επίπεδα sCD40L στον ορό συγκριτικά με υγιείς μάρτυρες. Ο CD40L και η διαλυτή του μορφή το sCD40L, είναι μόρια με προφλεγμονώδεις ιδιότητες και εκφράζονται σε κύτταρα της φυσικής ανοσίας, του ενδοθηλίου και κυρίως στα αιμοπετάλια. Ένας μεγάλος αριθμός ασθενών που πάσχουν από καρκίνο του πνεύμονα, του προστάτη και κολο-ορθικό καρκίνο παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα του sCD40L στο αίμα και πιθανώς αυτό το μόριο να βρεθεί ως προγνωστικός παράγοντας ή βιοδείκτης σε αυτές τις νεοπλασίες. Επίσης διάφορα φάρμακα που μειώνουν τα επίπεδα του sCD40L στο αίμα όπως οι στατίνες, ίσως αποδειχτεί ότι μπορούν να δράσουν στην χημειοπροφύλαξη του καρκίνου. (286).

B.3 ΣΚΟΠΟΣ

Το γενικό μέρος αποτελεί την απαραίτητη καταγραφή των τεκμηριωμένων επιστημονικών δεδομένων κάθε πτυχής του θέματος (κλινική οντότητα, παθογένεση της νόσου, ανοσολογικό υπόβαθρο, κλινικό πρόβλημα, περιγραφή φαρμακευτικών ουσιών, κυτταροκινών και δεικτών που θα μελετηθούν καθώς και του πειραματικού μοντέλου που θα χρησιμοποιηθεί και ουσιαστικά βιβλιογραφική προσέγγιση του σημείου στο οποίο βρίσκεται η έρευνα αλλά και η κλινική πρακτική.

Στο ειδικό μέρος περιγράφεται ο σχεδιασμός των πειραμάτων, ο οποίος εκτείνεται σε διάφορα στάδια εκκινώντας από την αρχική ιδέα έως την πραγματοποίηση αυτής. Ακολουθεί αναφορά όλων των σημαντικών σταδίων με χρονολογική και ταυτόχρονα συλλογιστική σειρά. Στόχος είναι να αποτυπωθεί η επιστημονική σκέψη, η μέθοδος επίλυσης των τεχνικών προβλημάτων, οι αντικειμενικοί περιορισμοί κάθε ερευνητικής προσπάθειας, ώστε στο τέλος να αναδειχθεί ένας τρόπος σκέψης και δράσης πέραν της καταγραφής των πειραματικών δεδομένων που προέκυψαν και των πιθανών προεκτάσεών τους, χωρίς βέβαια να παραγνωρίζονται οι όποιοι περιορισμοί υπάρχουν, όπως άλλωστε σε κάθε επιστημονική μελέτη.

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να καθορίσουμε την συμβολή του μορίου sCD40L στην παθογένεση του καρκίνου του παχέος εντέρου, σε πειραματικά μοντέλα μυών (TLR-4 KO και WT) σε έδαφος φλεγμονώδους νόσου του εντέρου.

Στο κύριο πείραμα συγκρίνουμε τα επίπεδα του μορίου sCD40L στον ορό και στον ιστό, μεταξύ των TLR-4 KO μυών που προστατεύονται από την ανάπτυξη κακοήθειας και των TLR-4 WT μυών που είναι επιρρεπείς σε αυτή. Ελέγχουμε επίσης εάν η μετάγγιση TLR-4 WT αιμοπεταλίων στους TLR-4 KO μύες καταργεί την προστασία τους από την ανάπτυξη καρκίνου του παχέος εντέρου.

B.4 ΤΟΠΟΣ ΔΙΕΞΑΓΩΓΗΣ

Νομοθεσία και τόπος διεξαγωγής των πειραμάτων

Κατά την πραγματοποίηση του πειράματος τηρήθηκαν όλες οι απαιτούμενες από το νόμο διατάξεις και διαδικασίες, κατόπιν έγκρισης και λήψης της άδειας πειραματισμού από τον επιστημονικό υπεύθυνο του πειράματος Α. Αγγέλου. Την

άδεια πειραματισμού χορήγησε το Τμήμα Κτηνιατρικών Εφαρμογών και Προστασίας των ζώων (ΚΑΦΕ) της Διεύθυνσης Αγροτικής και Κτηνιατρικής Πολιτικής του Υπουργείου Αγροτικής Ανάπτυξης και Τροφίμων. Η μελέτη αυτή εγκρίθηκε επίσης από την επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας του ΛΑΪΚΟΥ Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών.

Κατά τη διάρκεια των πειραμάτων όλα τα πειραματόζωα βρίσκονταν υπό τακτική κτηνιατρική παρακολούθηση και ο πειραματισμός έγινε σύμφωνα με τις κείμενες διατάξεις και οδηγίες της Ευρωπαϊκής Ένωσης και τις διατάξεις της Ευρωπαϊκής Σύμβασης για την προστασία των σπονδυλωτών ζώων που χρησιμοποιούνται για πειραματικούς ή επιστημονικούς σκοπούς.

Οι πειραματικές διαδικασίες φιλοξενούνται στον Οίκο Ζωικών Προτύπων του Ερευνητικού Πειραματικού Κέντρου ELPEN (Λ.Μαραθώνος 95, Πικέρμι 19009, Αττική, Ελλάδα), Κωδικός εγκατάστασης: **EL 09 BIO 03** όπου υπάρχει ξεχωριστός χώρος για κάθε είδος ζώου που φιλοξενείται. Τα τρωκτικά διατηρούνται σε τυποποιημένους κλωβούς, κατά προτίμηση σε ομάδες. Τα ζώα καθαρίζονται καθημερινώς και ελέγχεται η παροχή νερού και τροφής. Ο χώρος κλιματίζεται κατάλληλα.

B.5 ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

B.5.1 ΔΕΙΓΜΑ

Πιλοτική μελέτη

Πριν το κύριο πείραμα προηγήθηκε πιλοτική μελέτη ώστε να επιβεβαιωθεί η δυνατότητα πρόκλησης καρκινογένεσης στις δικές μας συνθήκες (housing, microbiota) αλλά και να επιβεβαιωθεί η καταλληλότητα της συγκέντρωσης του DSS (2.5%) που ως προ-φλεγμονώδης ουσία προάγει και επιταχύνει την καρκινογένεση στο μοντέλο AOM/DSS (298).

Στην πιλοτική μελέτη χρησιμοποιήθηκαν συνολικά 4 WT μύες. Σε πρώτη φάση χρησιμοποιήσαμε 4 μύες, οι οποίοι έλαβαν μόνο DSS 2.5 % για 5 ημέρες (1 κύκλος) και παρακολούθησαν καθημερινά για τις επόμενες 10 ημέρες ως προς τις αλλαγές του σωματικού βάρους.

Στα πλαίσια του reduction και για εκπαιδευτικούς σκοπούς, μετά το πέρας των 15 ημερών οι 2 μύες μεταγγίστηκαν με αιμοπετάλια από τους άλλους 2 μύες σύμφωνα με τη διαδικασία που περιγράφεται λεπτομερώς στο πειραματικό πρωτόκολλο. Τα ζώα αυτά στο τέλος υπέστησαν ευθανασία.

Χρονοδιάγραμμα Πιλοτικού Πειράματος

Μέρος 1^ο : (18ημ.)

Ημερομηνία Έναρξης : 30/03/2015 Ημερομηνία Λήξης : 16/04/2015

Χρησιμοποιήθηκαν : 4WT C57BL6/J. Έλαβαν DSS 2,5% για 5 ημέρες και παρακολούθησαν για 10 ημέρες (ζύγιση καθημερινά, ευζωία).

Την ημέρα της ευθανασίας πραγματοποιήθηκε πιλοτικό πείραμα στην μετάγγιση.

Μεταβολή βάρους (gr) :				
Ημερομηνία	M0	MI	MII	MIII
30/3/2015	25	20	20	20
2/4/2015	25	20	20	20
6/4/2015	30	25	25	25
9/4/2015	25	20	25	20
14/4/2015	25	25	25	20

Μετά από τα παραπάνω δεδομένα αποφασίστηκε η συνέχιση του πειράματος καθώς η χορήγηση του DSS ήταν ασφαλής για την ευζωία των μυών. Επίσης παρατηρήθηκε ότι δεν μπορούσαμε να παρακολουθήσουμε την μεταβολή του βάρους με τον συγκεκριμένο ζυγό του εργαστηρίου και αποφασίστηκε η μέτρηση του σωματικού βάρους με την προσθήκη 2 δεκαδικών αριθμών και χρήση ηλεκτρονικής ζυγαριάς ακριβείας.

Εξάλειψη αιμοπεταλίων σε 2 μύες (με iv και ip χορήγηση Abs για plat. Depletion- μετά από 72 h αφαιμάξη στους έτερους 2 μύες- μετάγγιση στους 2 πρώτους μύες).

Τα δεδομένα από την χορήγηση του αντισώματος και την μετάγγιση ήταν τα παρακάτω:

16/04/2015	M0	M3	M1
WBC ($10^3/\mu\text{L}$)	2,1	2,2	1,5
RBC ($10^6/\mu\text{L}$)	6,85	10	8,96
HGB (g/dl)	10,9	15,6	14,1
HCT (%)	31,2	44,9	40,4
MCV (fl)	45,5	44,9	45,1
MCH (pg)	15,9	15,6	15,7
MCHC (g/dl)	34,9	34,7	34,9
PLT ($10^3/\mu\text{L}$)	30	667	15
LY %	85,9	84,6	
MO %	8,3	8	
GR %	5,8	7,4	
RDW %	14,7	14,7	14,5
PCT %	0,02	0,19	0,01
MPV fl	6,1	2,8	6,4
PDW %	16,9	16,5	16

Στο πειραματόζωο M0 είχε χορηγηθεί IV αντίσωμα και στον M1 ενδοπεριτοναϊκά μονοκλωνικό αντίσωμα. Αποφασίστηκε η ενδοπεριτοναϊκή έγχυση του αντισώματος στο κανονικό πείραμα.

Στη δεύτερη φάση χρησιμοποιήθηκαν 12 WT μύες οι οποίοι χωριστήκαν σε 2 ομάδες. Η μια ομάδα περιελάμβανε 6 υγιείς μύες ηλικίας 6-8 εβδομάδων, οι οποίοι χρησιμοποιήθηκαν ως negative control. Η δεύτερη ομάδα περιελάμβανε 6 μύες ίδιας ηλικίας στους οποίους χορηγήθηκε AOM/DSS σύμφωνα με το πρωτόκολλο πειραματισμού.

Μέρος 2^ο :

Ημερομηνία Έναρξης : 6/05/2015 Ημερομηνία Λήξης : 2/6/2015

12WT C57BL6/J σε 2 ομάδες (ομάδα Α, ομάδα Γ)

ομάδα Α → placebo NS (ημ.0) → κανονικό νερό → ευθανασία

ομάδα Γ → AOM (ημ.0) → 1 κύκλος DSS → ευθανασία

Λόγω της εφαρμογής του μέτρου ελέγχου κεφαλαίων (Capital Controls) ήταν αδύνατη η προμήθεια του DSS και αποφασίστηκε η λήξη της πειραματικής διαδικασίας.

Το δεύτερο μέρος της πιλοτικής μελέτης επαναλήφθηκε μετά την αγορά του DSS.

Μέρος 2^ο :

Ημερομηνία Έναρξης : 18/01/2016 Ημερομηνία Λήξης : 18/3/2016

Μέρος 2: (60ημ.)

12WT C57BL6/J σε 2 ομάδες (ομάδα Α, ομάδα Γ)

ομάδα Α → placebo NS (ημ.0) → κανονικό νερό → ευθανασία (ημ.60) → δειγματοληψία

ομάδα Γ → AOM (ημ.0) → 3 κύκλοι DSS (DSS*5d, break, DSS*5d, break, DSS*4d, break) → ευθανασία (ημ.60) → δειγματοληψία

Δειγματοληψία: λήψη τμήματος εντέρου → συντήρηση ½ σε υγρό άζωτο ½ σε φορμόλη, αιμοληψία → συντήρηση ορού

Κατά την ιστολογική εξέταση αλλά και την μακροσκοπική εικόνα, οι μύες δεν ανέπτυξαν νεοπλασία σε κανένα τμήμα του εντέρου.

Μετά από συζήτηση με την επιτροπή αξιολόγησης του πρωτοκόλλου, διαπιστώθηκε ότι η ουσία AOM που χρησιμοποιήθηκε ήταν η ίδια που είχε χρησιμοποιηθεί και στις 6/05/2015 με αποτέλεσμα να έχει χάσει την δραστικότητά της. Αποφασίστηκε η επανάληψη του πειράματος.

Μέρος 2^ο:

Ημερομηνία Έναρξης : 26/09/2016 Ημερομηνία Λήξης : 25/11/2016

Μέρος 2: (60ημ.)

12WT C57BL6/J σε 2 ομάδες (ομάδα Α, ομάδα Γ)

Ομάδα Α → placebo NS (ημ.0) → κανονικό νερό → ευθανασία (ημ.60) → δειγματοληψία

Ομάδα Γ → AOM (ημ.0) → 3 κύκλοι DSS (DSS*5d, break, DSS*5d, break, DSS*5d, break) → ευθανασία (ημ.60) → δειγματοληψία

- δειγματοληψία:

λήψη τμήματος εντέρου → συντήρηση ½ σε υγρό άζωτο ½ σε φορμόλη

αιμοληψία → συντήρηση ορού

Μεταβολή ΣΒ (gr) :

Date	M0	M1	M2	M3	M4	M5	
26-Σεπ	19	21,37	20,1	19,5	20,02	20,04	AOM
29-Σεπ	18,82	20,59	20,8	18,85	20,7	19,75	
3-Οκτ	19,34	21	20,8	19,83	20,65	20,58	DSS
6-Οκτ	19,61	22,05	21,2	19,9	20,5	20,77	
13-Οκτ	20,33	22,49	20,7	20,04	20,22	19,51	
17-Οκτ	20,18	23,52	21,64	21,89	21,12	22,24	
21-Οκτ	20,59	23,04	22,17	22,43	21,87	22,35	
24-Οκτ	20,48	22,3	22,76	22,9	22,08	22,22	DSS
27-Οκτ	20,46	22,58	22,33	21,69	21,66	21,71	
1-Νοε	20,8	24,68	23,11	21,99	21,86	22,39	
7-Νοε	20,62	25	22,32	21	21,48	22,17	
11-Νοε	20,61	22,9	21,01	21,7	21,78	22	
14-Νοε	20,69	23,85	22,3	22,3	21,7	21,9	DSS
17-Νοε	20,86	24,5	23,2	21,35	22,25	22,23	
22-Νοε	20,89	24,3	23,1	21,8	22	22,1	
25-Νοε	21,01	24,1	23,32	23,08	21,27	22,23	

Ιστολογική Εξέταση:

Η διάρκεια του πειράματος και η χορήγηση της ποσότητας του DSS προκάλεσαν αδενώματα στους μύες κατά την ιστολογική εξέταση. Τα αδενώματα είναι μια προκαρκινωματώδης κατάσταση και σε κανένα σημείο του εντέρου δεν αναπτύχθηκε νεοπλασία.

Επίσης διαπιστώθηκε ότι η ουσία DSS δεν ήταν η κατάλληλη για την πρόκληση της νεοπλασίας καθώς αφορούσε σε ουσία DSS με MW 400-600.000 Da και όχι με MW 36-50.000 Da όπως περιγράφεται στο πρωτόκολλο πειραματισμού.

Μέρος 2^ο :

Ημερομηνία Έναρξης : 29/05/2017 Ημερομηνία Λήξης : 21/08/2017

Μέρος 2: (84ημ.)

9WT C57BL6/J σε 3 ομάδες (ομάδα A, ομάδα B, ομάδα Γ)

Ομάδα A → AOM (ημ.0) → 3 κύκλοι DSS 3% (DSS*5d, break, DSS*5d, break, DSS*5d, break) → ευθανασία (ημ.84) → δειγματοληψία

Ομάδα B → AOM (ημ.0) → 3 κύκλοι DSS 2.5% (DSS*7d, break, DSS*7d, break, DSS*7d, break) → ευθανασία (ημ.84) → δειγματοληψία

Ομάδα Γ → AOM (ημ.0) → 3 κύκλοι DSS 2.5% (DSS*5d, break, DSS*5d, break, DSS*5d, break) → ευθανασία (ημ.60) → δειγματοληψία

- δειγματοληψία: λήψη τμήματος εντέρου → συντήρηση ½ σε υγρό άζωτο ½ σε φορμόλη, αιμοληψία → συντήρηση ορού

Στο πιλοτικό πείραμα διαπιστώθηκε μετά από παθολογοανατομική εξέταση ότι : Η ομάδα A ανέπτυξε αδενοκαρκινώματα σε όλο το μήκος του εντέρου (2 στα 3 mice). Το ζώο που δεν ανέπτυξε αδενοκαρκίνωμα παχέος είχε σε πολλαπλές θέσεις αδενώματα και υπερπλασία του επιθηλίου του εντέρου. Η ομάδα B ανέπτυξε αδενοκαρκινώματα σε όλο το μήκος του εντέρου (3 στα 3 mice). Η ομάδα Γ δεν ανέπτυξε αδενοκαρκίνωμα παχέος εντέρου παρά μόνο αδενώματα και υπερπλασία του επιθηλίου.

Μετά την αξιολόγηση των διαδικασιών αποφασίστηκε η επιλογή του σχήματος AOM/DSS που ακολουθήθηκε στην ομάδα B.

Κύριο πείραμα

Ημερομηνία Έναρξης : 14/09/2018 Ημερομηνία Λήξης : 10/12/2018

1 Στο κύριο πείραμα χρησιμοποιήθηκαν TLR-4 knock-out (KO) μύες και αντίστοιχα wild type (WT) μύες οι οποίοι υποβλήθηκαν σε έγχυση με azoxymethane (AOM) και 3 κύκλους dextran sodium sulphate (DSS) [3 κύκλοι DSS 2.5% (DSS*7d, break*14d, DSS*7d, break, DSS*7d, break)], επάγοντας σε αυτούς νεοπλασία σχετιζόμενη με κολίτιδα.

Στο πέρας της διαδικασίας καρκινογένεσης μετρήθηκαν τα επίπεδα του διαλυτού sCD40L σε ορό αίματος και παθολογικό ιστό χρησιμοποιώντας την μέθοδο ELISA. Τα επίπεδα του μορίου sCD40L στους KO μύες, στους WT μύες και φυσικά στις ομάδες ελέγχου (negative control) WT και KO μυών συγκρίθηκαν μεταξύ τους. Η σύγκριση αφορά τα επίπεδα sCD40L στον ορό του περιφερικού αίματος καθώς και στον ιστό.

Από την εργασία των Fukata et al. (321) διαφαίνεται διαφορά ως προς την ανάπτυξη όγκων και δυσπλασίας μεταξύ των ομάδων WT και TLR4 KO mice. Στο πείραμα μας αναμενόταν και επαληθεύτηκε η εμφάνιση νεοπλασίας σε όλα τα WT mice, ενώ τα TLR4 KO mice αποδείχτηκε ότι προστατεύονται από την διαδικασία καρκινογένεσης.

Ο αριθμός των μυών κάθε ομάδας είναι 6 ζώα.

Ομάδες Πειράματος

Ομάδα Α WT mice (negative control) → placebo NS (ημ.0) → κανονικό νερό → ευθανασία (ημ.84) → δειγματοληψία

Ομάδα Β TLR-4 KO mice (negative control) → placebo NS (ημ.0) → κανονικό νερό → ευθανασία (ημ.84) → δειγματοληψία

Ομάδα Γ WT mice AOM/DSS → AOM (ημ.0) → 3 κύκλοι DSS 2.5% (DSS*7d, break, DSS*7d, break, DSS*7d, break) → ευθανασία (ημ.84) → δειγματοληψία

Ομάδα Δ TLR-4 KO mice AOM/DSS → AOM (ημ.0) → 3 κύκλοι DSS 2.5% (DSS*7d, break, DSS*7d, break, DSS*7d, break) → ευθανασία (ημ.84) → δειγματοληψία

Ομάδα Ε TLR-4 KO mice AOM/DSS PLT WT → platelet depletion(ημ -3) → μετάγγιση PLTs + AOM (ημ.0) → 3 κύκλοι DSS 2.5% (DSS*7d, break, DSS*7d, break, DSS*7d, break) & χορήγηση αντισώματος για plt depletion 1φορά/εβδ. & μετάγγιση 1 φορά/εβδομάδα → ευθανασία (ημ.84) → δειγματοληψία

Ομάδα ΔΟΤΕΣ → ισάριθμα με ομάδα Ex12 φορές =72, (θα συλλέγεται το συνολικό αίμα του δότη)

Για την μετάγγιση των αιμοπεταλίων της ομάδας Ε χρειάζονται κάθε φορά 6 WT mice. Ολικό αίμα συλλέχτηκε, φυγοκεντρήθηκε, ώστε να μείνει το πλούσιο σε αιμοπετάλια πλάσμα και τελικά μεταγγίστηκε στα platelet depleted animals της ομάδας Ε. Οι μύες από τους οποίους συλλέχτηκε το αίμα, υπόκεινται σε ευθανασία στο τέλος της διαδικασίας. Το platelet depletion στους δέκτες πραγματοποιείται 3 ημέρες πριν από κάθε μετάγγιση, η οποία πραγματοποιείται κάθε εβδομάδα.

Η δοσολογία του αντισώματος για το platelet depletion είναι 4μg/g. Η χορήγηση του μονοκλωνικού αντισώματος πραγματοποιήθηκε ενδοπεριτοναικά ύστερα από τα αποτελέσματα του πιλοτικού πειράματος που προηγήθηκε (rat antimouse GPIIb/IIIa monoclonal antibody, Emfret Analytics, Eibelstadt, Germany). Το ολικό αίμα συλλέχθηκε σε σύριγγες (100 ml of 3.8% sodium citrate) μετά από παρακέντηση της καρδιάς.

Ακολούθως αραιώθηκε σε ίσο όγκο calcium/magnesium-free Tyrodes buffer (138

mMsodium chloride, 5.5 mM glucose, 12 mM sodium bicarbonate, 2.9 mM potassium chloride, and 0.36 mM sodium phosphate dibasic, pH 7.4). Το Platelet-rich plasma (PRP) συλλέγεται μετά από φυγοκέντρηση 68G για 10 λεπτά. Ο αριθμός των αιμοπεταλίων υπολογίζεται με HEMAVET HV950FS multispecies haematology analyser.

Για την μετάγγιση των αιμοπεταλίων, 1×10^9 αιμοπετάλια αναμιγνύονται με 0.2 ml φυσιολογικού ορού και εγχύονται σε φλέβα της ουράς του κάθε δέκτη ξεχωριστά άρα, σύμφωνα με τον όγκο, η έγχυση πραγματοποιείται αργά σε 10 λεπτά. Η χορήγηση αίματος γίνεται χωρίς αναισθησία, με καθετηριασμό της φλέβας της ουράς των ληπτών, σε ειδική συσκευή συγκράτησης.

Τεχνικά στοιχεία

Χρησιμοποιήθηκαν θηλυκά ζώα που ανήκουν στο strain C57BL/6J. Η επιλογή γίνεται επειδή τα θηλυκά παρουσιάζουν πιο συνεπή αποτελέσματα όσον αφορά την ανάπτυξη κακοήθειας στο μοντέλο AOM/DSS (322). Η επιλογή του strain καθορίζεται από την επιρρέπεια στην καρκινογένεση στο συγκεκριμένο μοντέλο (299), αλλά και στην διαθεσιμότητα μυών αυτού του strain με TLR-4 KO (Oriental Bioservice).

Η σχετιζόμενη με κολίτιδα νεοπλασία (colitis associated cancer) στους μύες προκλήθηκε όπως έχει προηγουμένως περιγραφεί. Εν συντομία, μύες ηλικίας 6-8 εβδομάδων έλαβαν ενδοπεριτοναικά 10 mg/kg AOM (Sigma-Aldrich, St Louis, MO) με την έναρξη του πειράματος (day 0). Μια εβδομάδα μετά την έγχυση με AOM, οι μύες έλαβαν τρεις κύκλους αγωγής με DSS. Σε κάθε κύκλο 2.5% DSS διαλύεται στο πόσιμο νερό τους για 7 ημέρες και ακολουθούν 14 ημέρες ανάρρωσης, κατά τις οποίες λαμβάνουν φυσικό νερό. Οι μύες θυσιάζονται την 84 ημέρα.

Η ιστολογική εξέταση (H&E) πραγματοποιήθηκε από ειδικό παθολογοανατόμο, ο οποίος δεν γνωρίζει (blinded) το γονότυπο και την αγωγή που έχει λάβει ο κάθε μυς.

Τα επίπεδα του sCD40L στον ορό μετρήθηκαν με τη χρήση της μεθόδου ELISA. Αναλυτικότερα, χρησιμοποιήθηκε το mouse sCD40L Platinum Elisa kit που αποκτήθηκε από την eBioscience. Τα επίπεδα του sCD40L στον ιστό μετρήθηκαν με τη χρήση της μεθόδου ELISA. Αναλυτικότερα, χρησιμοποιήθηκε το mouse sCD40L Elisa kit for mouse tissue homogenate, που αποκτήθηκε από την eBioscience.

Τα δείγματα φλεβικού αίματος φυγοκεντρήθηκαν άμεσα μετά τη λήψη και ο ορός καταψύχτηκε στους -80°C έως ότου διεξαχθεί η ELISA. Τα δείγματα από ιστό καταψύχτηκαν στους -80°C και προ της μέτρησης του μορίου ενδιαφέροντος ομογενοποιήθηκαν (sonication and homogenization) ώστε να προκύψει υπερδιήθημα (supernatant).

Ο αριθμός των μυών που απαιτούνται, ώστε να εξαχθούν με ασφάλεια στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα, προκύπτει μέσω μαθηματικών τύπων που προσφέρουν διάφορα λογισμικά. Το σκεπτικό όμως πίσω από τη χρήση του ενδεδειγμένου τύπου είναι καίριο συστατικό κάθε καλής επιστημονικής και ερευνητικής πρακτικής και μαρτυρεί σωστό σχεδιασμό του πειράματος. Αναλυτικότερα, καθορίζεται από τρεις βασικούς παράγοντες.

Επιθυμητό επίπεδο σημαντικότητας (π.χ $\alpha=5\%$)

Επιθυμητό επίπεδο ισχύος (πχ Power= $\gamma=1-\beta=95\%$)

Επιθυμητό effect size

Το επίπεδο σημαντικότητας α μεταφράζεται στην πιθανότητα η απόρριψη της μηδενικής υπόθεσης (null hypothesis) να μην οφείλεται σε πραγματική διαφορά ανάμεσα στις υπό εξέταση ομάδες αλλά σε κάποιον τυχαίο λόγο (type I error).

Το επίπεδο ισχύος (power) σχετίζεται με την πιθανότητα να μην απορρίψουμε τη μηδενική υπόθεση όταν αυτή όμως είναι εσφαλμένη, δηλαδή να μην εντοπίσουμε στατιστικά σημαντικές διαφορές, ενώ αυτές πράγματι υπάρχουν (type II error). Γενικά στη βιοϊατρική έρευνα τίθεται η ισχύς στο 90% και πάνω και όσο μεγαλύτερη επιθυμούμε να είναι, τόσο αυξάνει το μέγεθος του δείγματος που θα πρέπει να χρησιμοποιήσουμε (sample).

Τέλος, όσον αφορά το effect size, αυτό μεταφράζεται στην ελάχιστη αποδεκτή κλινική διαφορά που επιθυμούμε να παρατηρήσουμε ανάμεσα στις υπό σύγκριση ομάδες.

Γενικά, η επιλογή αυτή βασίζεται στην ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, ενώ στο ενδεχόμενο η ερευνητική υπόθεση να είναι τόσο πρωτότυπη ώστε να μην υφίσταται κατάλληλη βιβλιογραφική αναφορά, θα πρέπει να προβεί ο ερευνητής σε μια προκαταρκτική μελέτη (pilot study) ή, εάν αυτό δεν είναι εφικτό, απλώς να εκφράσει τις κλινικές του προσδοκίες.

Θα πρέπει να επισημανθεί ότι η βιοστατιστική δεν πρέπει να περιορίζεται σε ρόλο τελικού ελεγκτή των αποτελεσμάτων και πιστοποίησης ή μη διαφορών ανάμεσα σε συγκρινόμενες παραμέτρους. Είναι απαραίτητο να αποτελεί εργαλείο σχεδιασμού του πειράματος από την έναρξή του.

B.5.2 ΑΝΟΣΟΪΣΤΟΧΗΜΕΙΑ

Για την ανοσοϊστοχημεία χρησιμοποιήθηκε το Mouse soluble Cluster of differentiation 40 ligand (sCD40L) Elisa kit (Catalog Number:MBS732869). Το συγκεκριμένο Elisa kit σχεδιάστηκε για τον ποσοτικό καθορισμό του sCD40L των μυών. Το kit εφαρμόζει την ποσοτική τεχνική sandwich enzyme immunoassay. Ο δίσκος μικροδοσολογίας καλύπτεται με μονοκλωνικό αντίσωμα ειδικό για το sCD40L. Τα δείγματα ακολούθως προσθέτονται στο δίσκο και εάν υπάρχει ποσότητα sCD40L, ενώνεται με το ειδικό αντίσωμα. Για τον ποσοτικό καθορισμό του sCD40L στο δείγμα, μια ειδική Παρασκευή HRP- συζευγμένου πολυκλωνικού αντισώματος ειδικού για το sCD40L προστίθεται στο κάθε δισκίο. Το κάθε δισκίο επώάζεται, και ακολούθως ξεπλένονται ώστε να απομακρυνθούν τα ασύζευκτα μέρη. Το ένζυμο (HRP) και το διήθημα αντιδρούν για μια σύντομη περίοδο επώασης. Μόνο το συζευγμένο sCD40L με το ειδικό αντίσωμα θα επιδείξει μια αλλαγή του χρώματος. Ακολούθως προστίθεται σουλφουρικό οξύ και η χρωματική αλλαγή μετريέται φωτομετρικά σε ένα μήκος κύματος 450 nm. Μια καμπύλη διαγράφεται, η οποία σχετίζεται με την ένταση του χρώματος (O.D) και τη συγκέντρωση του sCD40L.

Ορός (Serum)

Ο ορός συλλέχθηκε με φυγοκέντρηση του ολικού αίματος (4500 rpm για 10 min) και διατηρήθηκε στους -80° C.

Ιστός (Tissue Homogenates)

Ομογενοποίηση δειγμάτων

Τα δείγματα ιστού, αμέσως μετά τη λήψη τους, τοποθετήθηκαν σε 1,5 ml microcentrifuge Eppendorf Tubes και αποθηκεύτηκαν αμέσως μετά στους -80° C. Αμέσως πριν από την ομογενοποίηση τους τα δείγματα τοποθετήθηκαν εκτός

κατάψυξης αλλά στον πάγο για περίπου μισή ώρα. Ακολουθεί περιγραφή των βημάτων της ομογενοποίησης των δειγμάτων.

Σε αυτήν την παρασκευή, οι ιστοί εμποτίστηκαν με PBS (0.02mol/L, pH 7.0-7.2), ώστε να απομακρυνθούν υπολείμματα αίματος και ζυγίστηκαν πριν την ομογενοποίηση. Μετά την ομογενοποίηση ακολούθησε φυγοκέντρηση για 15 min (5000 rpm). Το υπερδιήθημα διατηρήθηκε στους -80° C. Εν συνεχεία, όλα τα δείγματα έφτασαν σε θερμοκρασία δωματίου (20-25° C) πριν τη χρήση.

Η ευαισθησία της μεθόδου είναι 0.1 ng/ml. Ως προς την ειδικότητα δεν έχει παρατηρηθεί διασταυρούμενη αντίδραση του sCD40L και κάποιου άλλου αναλόγου.

B.5.3 ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

Η ιστολογική εξέταση (H&E) πραγματοποιήθηκε από ειδικό παθολογοανατόμο, ο οποίος δεν γνώριζε (blinded) το γονότυπο και την αγωγή που έχει λάβει ο κάθε μυς.

B.5.4 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Οι μέσες τιμές (mean), οι τυπικές αποκλίσεις (Standard Deviation=SD) και οι διάμεσοι (median) και τα ενδοτεταρτημοριακά εύρη (interquartile range) χρησιμοποιήθηκαν για την περιγραφή των ποσοτικών μεταβλητών. Οι απόλυτες (N) και οι σχετικές (%) συχνότητες χρησιμοποιήθηκαν για την περιγραφή των ποιοτικών μεταβλητών. Για τη σύγκριση αναλογιών χρησιμοποιήθηκε το Fisher's exact test. Για τη σύγκριση ποσοτικών μεταβλητών μεταξύ δυο ομάδων χρησιμοποιήθηκε το μη παραμετρικό κριτήριο Mann-Whitney. Για τη σύγκριση ποσοτικών μεταβλητών μεταξύ περισσότερων από δυο ομάδων χρησιμοποιήθηκε το μη παραμετρικό κριτήριο Kruskal-Wallis. Τα επίπεδα σημαντικότητας είναι αμφίπλευρα και η στατιστική σημαντικότητα τέθηκε στο 0,05. Για την ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πρόγραμμα SPSS 22.0.



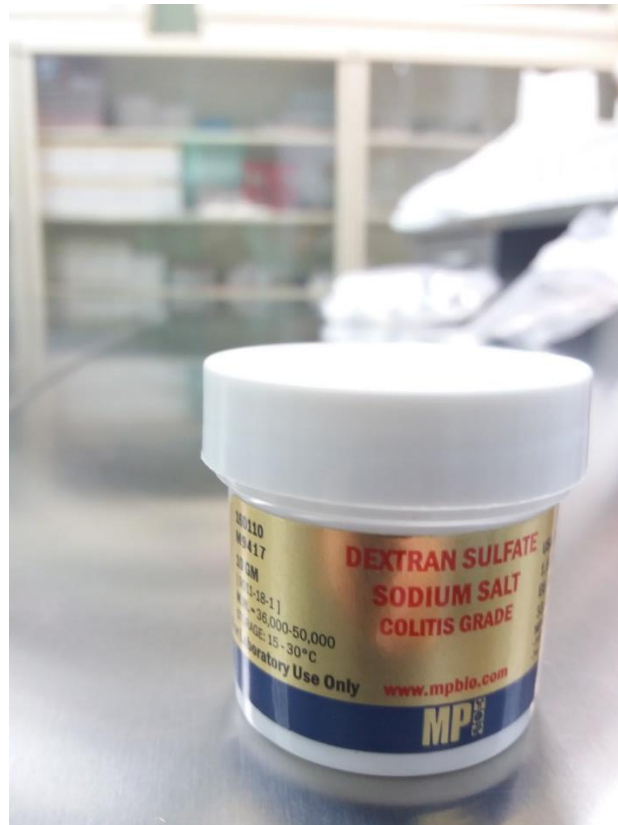
Εικόνα 7. Οι ομάδες πειρατισμού (C57BL/6J Female mice)



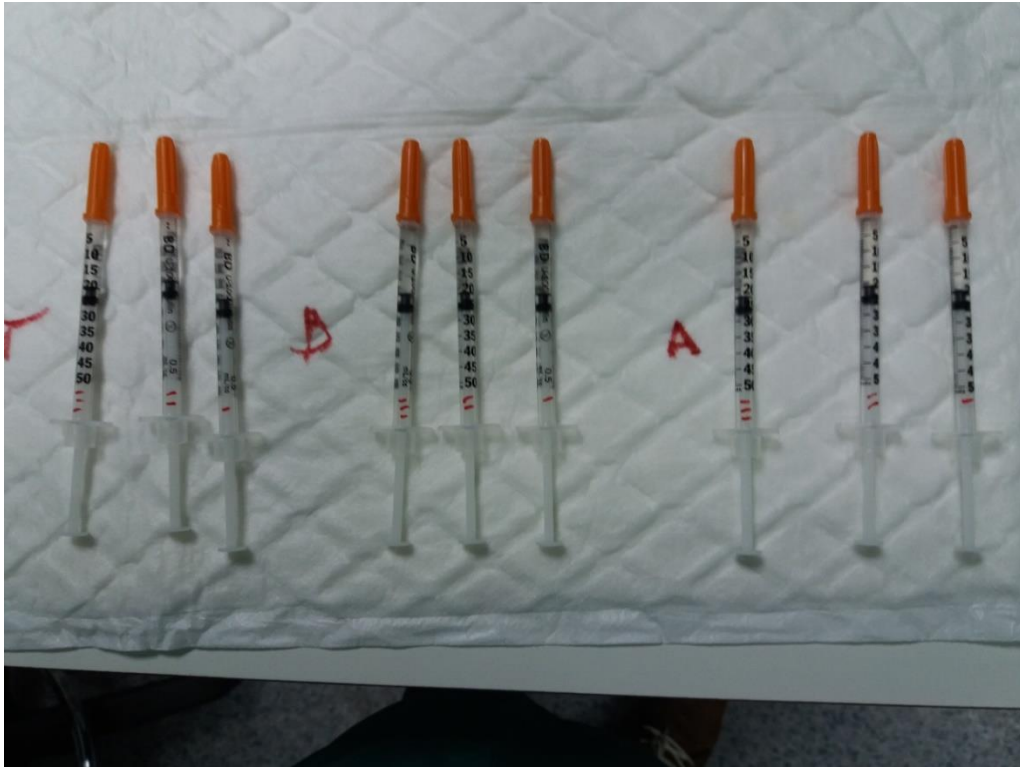
Εικόνα 8. Οι συνθήκες διαβίωσης των πειραματοζώων



Eικόνα 9. Azoxymethane (AOM)



Eικόνα 10. Dextran Sulfate Sodium (DSS)



Εικόνα 11. Προετοιμασία AOM (10 mg/kg)



Εικόνα 12. Ενδοπεριτοναϊκή Έγχυση AOM



Εικόνα 13. Προετοιμασία πόσιμου διαλύματος DSS



Εικόνα 14. Ζυγός μέτρησης σωματικού βάρους (με ακρίβεια δυο δεκαδικών ψηφίων)



Εικόνα 15. Ενδοπεριτοναϊκή έγχυση μονοκλωνικού αντισώματος εξάλειψης αιμοπεταλίων



Εικόνα 16. Μονοκλωνικό αντίσωμα εξάλειψης αιμοπεταλίων (rat anti mouse GPIIb/IIIa monoclonal antibody, Emfret Analytics, Eibelstadt, Germany)



Εικόνα 17. Η προετοιμασία για την αναισθησία των πειραματοζώων



Εικόνα 18. Η λήψη ολικού αίματος από την ομάδα Δότες



Εικόνα 19. Προετοιμασία θυσίας (84η ημέρα πειράματος)



Εικόνα 20. Προετοιμασία θυσίας (84η ημέρα πειράματος)



Εικόνα 21. Είσοδος στην περιτοναϊκή κοιλότητα



Εικόνα 22. Λήψη αίματος για μέτρηση sCD40L



Εικόνα 23. Λήψη παθολογικού παρασκευάσματος εντέρου (μακροσκοπική εικόνα όγκων)



Εικόνα 24. Μακροσκοπική εικόνα όγκου που σχεδόν αποφράσσει τον εντερικό αυλό



Εικόνα 25. Ανάπτυξη πολυάριθμων όγκων σε όλο το μήκος του εντέρου



Εικόνα 26. Ανάπτυξη όγκων στην ομάδα Γ



Εικόνα 27. Η λήψη του ολικού παρασκευάσματος



Εικόνα 28. Eppendorf Tubes για αποθήκευση του ιστού στους -80°C



Εικόνα 29. Η φυγοκέντρηση του ολικού αίματος αμέσως μετά την λήψη του

B.6 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Το δείγμα αποτελείται από 20 ποντίκια, χωρισμένα σε 4 ομάδες, οι οποίες δίνονται στον πίνακα που ακολουθεί.

Ομάδα	N	%
Wild type Control	6	30,0
TLR4KO Control	6	30,0
Wild type AOM/DSS	6	30,0
TLR4KO AOM/DSS	2	10,0

Το 30,0% των ποντικιών ήταν στην ομάδα Wild type Control, το 30% στην ομάδα TLR4KO Control, το 30,0% στην ομάδα Wild type AOM/DSS και το υπόλοιπο 10,0% στην ομάδα TLR4KO AOM/DSS.

Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται τα ποσοστά ανάπτυξης όγκων για κάθε μια ομάδα χωριστά.

Ομάδα	Ανάπτυξη όγκων			
	Όχι		Ναι	
	N	%	N	%
Wild type Control	6	100,0	0	0,0
TLR4KO Control	6	100,0	0	0,0
Wild type AOM/DSS	0	0,0	6	100,0
TLR4KO AOM/DSS	2	100,0	0	0,0

Διέφεραν σημαντικά τα ποσοστά ανάπτυξης όγκων μεταξύ των ομάδων ($p < 0,001$). Συγκεκριμένα, όλα τα ποντίκια της ομάδας Wild type AOM/DSS είχαν αναπτύξει όγκους ενώ στις υπόλοιπες ομάδες κανένα από τα ποντίκια δεν είχαν αναπτύξει

όγκους. Όταν έγιναν ανά δύο συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων, βρέθηκε ότι το ποσοστό της ομάδας Wild type AOM/DSS ήταν σημαντικά υψηλότερο από τα αντίστοιχα των ομάδων Wild type Control ($p=0,002$), TLR4KO Control ($p=0,002$) και TLR4KO AOM/DSS ($p=0,036$). Μεταξύ των υπολοίπων ομάδων δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές.

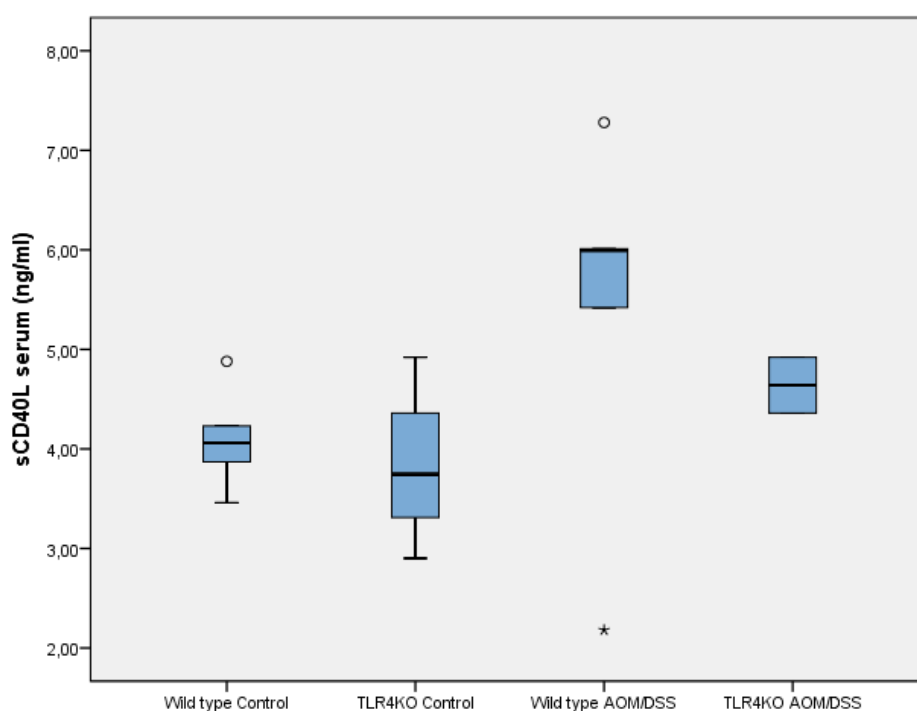
Οι τιμές sCD40L serum των ποντικών για κάθε ομάδα χωριστά δίνονται στον πίνακα που ακολουθεί.

Ομάδα	sCD40L serum (ng/ml)	
	Μέση τιμή (SD)	Διάμεσος (ενδ. εύρος)
Wild type Control	4,09 (0,47)	4,06 (3,87 – 4,23)
TLR4KO Control	3,83 (0,77)	3,75 (3,31 – 4,36)
Wild type AOM/DSS	5,48 (1,73)	6 (5,42 – 6,01)
TLR4KO AOM/DSS	4,64 (0,4)	4,64 (4,36 – 4,92)

Ενδεικτικές ήταν οι διαφορές στις τιμές του sCD40L serum μεταξύ των 4 ομάδων ($p=0,080$). Όταν έγιναν ανά δύο συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων, βρέθηκε ότι οι τιμές στην ομάδα Wild type Control έτειναν να είναι χαμηλότερες από αυτές των ομάδων Wild type AOM/DSS ($p=0,05$) και TLR4KO AOM/DSS ($p=0,10$). Επίσης, οι τιμές στην ομάδα TLR4KO Control έτειναν να είναι χαμηλότερες από αυτές των ομάδων Wild type AOM/DSS ($p=0,05$).

P value for comparison between groups				
sCD40L serum (ng/ml)	Group A	Group B	Group Γ	Group Δ
Group A	-	0.63	0.05	0.10
Group B	-	-	0.05	0.17
Group Γ	-	-	-	0.18

Οι τιμές sCD40L serum των ποντικών για κάθε ομάδα χωριστά δίνονται στο γράφημα που ακολουθεί.

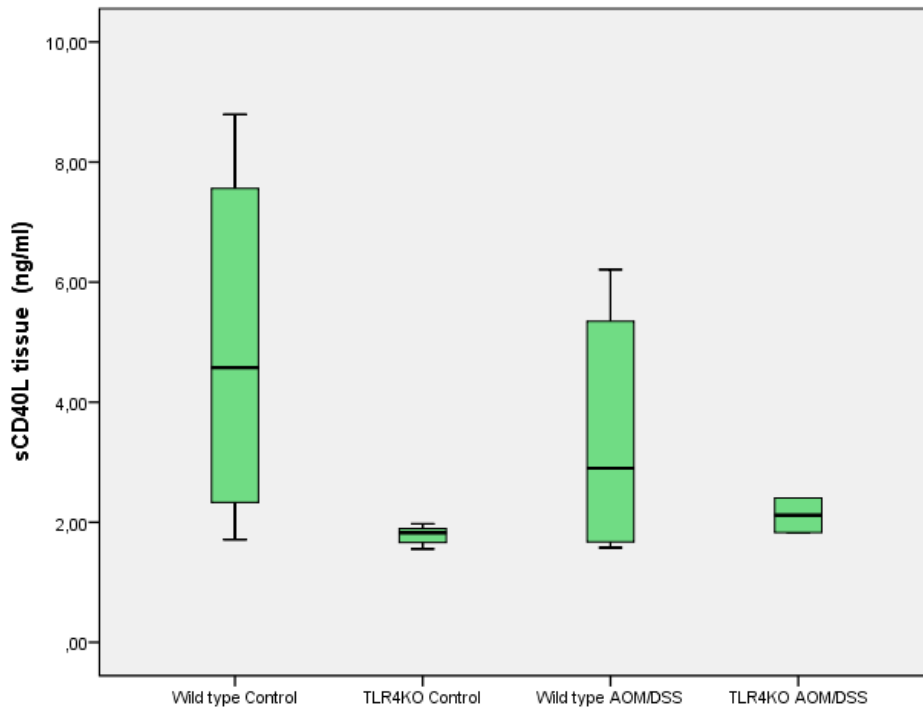


Οι τιμές sCD40L tissue των ποντικών για κάθε ομάδα χωριστά δίνονται στον πίνακα που ακολουθεί.

Ομάδα	sCD40L tissue (ng/ml)	
	Μέση τιμή (SD)	Διάμεσος (ενδ. εύρος)
Wild type Control	4,92 (3,09)	4,57 (2,33 – 7,56)
TLR4KO Control	1,79 (0,16)	1,83 (1,66 – 1,9)
Wild type AOM/DSS	3,44 (1,97)	2,9 (1,67 – 5,35)
TLR4KO AOM/DSS	2,12 (0,41)	2,12 (1,83 – 2,41)

Ενδεικτικές ήταν οι διαφορές στις τιμές του sCD40L tissue μεταξύ των 4 ομάδων ($p=0,100$). Όταν έγιναν ανά δύο συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων, βρέθηκε ότι οι τιμές στην ομάδα TLR4KO Control ήταν σημαντικά χαμηλότερες από αυτές της ομάδας Wild type Control ($p=0,03$).

Οι τιμές sCD40L tissue των ποντικών για κάθε ομάδα χωριστά δίνονται στο γράφημα που ακολουθεί.



P value for comparison between groups				
Tissue sCD40L (ng/ml)	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4
Group 1	-	0.03	0.20	0.32
Group 2	-	-	0.15	0.32
Group 3	-	-	-	0.74

B.7 ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το sCD40L είναι ένα 18-kDa λειτουργικό τριμερές το οποίο περιέχεται σε ενεργοποιημένα T λεμφοκύτταρα και **αιμοπετάλια** (257). Σε ασθενείς με κακοήθεια, το sCD40L είναι πιθανότερο να προκύπτει από ενεργοποιημένα αιμοπετάλια καθώς και από τα T λεμφοκύτταρα, μια ιδέα στηριζόμενη στο γεγονός ότι οι ασθενείς με κακοήθεια παρουσιάζουν σημαντική αύξηση ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων και T λεμφοκυττάρων. Παρομοίως αυξημένα επίπεδα ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων συμβαίνει σε ασθενείς με καρκίνο παχέος εντέρου (317).

Τα αιμοπετάλια επίσης εκφράζουν λειτουργικό TLR-4 (318). Μια ομάδα Γάλλων ερευνητών έχει αποδείξει ότι ο παράγοντας TLR-4 (και όχι το TLR-2 ή το TLR-9) σηματοδοτεί την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων από προϊόντα φλεγμονής βακτηριακής προέλευσης και την υπερπαραγωγή του διαλυτού sCD40L (319). Ο κολορθικός καρκίνος που προκύπτει σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα αναγνωρίζεται ως καρκίνος σχετιζόμενος με κολίτιδα (CAC). Επίσης έχει αναφερθεί ότι ο άξονας TLR-4 – COX2 – PGE2 συμμετέχει σημαντικά στην ανάπτυξη νεοπλασμάτων του γαστρεντερικού σε ζωικά μοντέλα ποντικών με CAC. Επιπροσθέτως έχει αποδειχθεί ότι TLR-4 deficient (knock-out) ποντικοί προστατεύονται από την ανάπτυξη νεοπλασμάτων σχετιζόμενα με κολίτιδα (323). Μια εργασία από Αυστριακούς ερευνητές έχει αποδείξει ότι TLR2 και TLR4 αγωνιστές εκφράζονται και απελευθερώνουν CD40L σε ανθρώπινα αιμοπετάλια (320).

Δυο ερευνητικά πρωτόκολλα ανέδειξαν αύξηση του διαλυτού sCD40L στον ορό ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα και αδιαφοροποίητο καρκίνο του ρινοφάρυγγα (282, 283). Σε μια εργασία από το NIH αποδείχθηκε ότι τα επίπεδα του διαλυτού sCD40L σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη, του μαστού και του παχέος εντέρου ανευρέθηκαν σημαντικά υψηλότερα σε σύγκριση με υγιείς ανθρώπους. Ακολούθως παρέχουν αποδείξεις οι οποίες συσχετίζουν αυξημένα επίπεδα διαλυτού sCD40L στον ορό ασθενών με την ανοσοκαταστολή, με πιθανότερο μηχανισμό την σύνδεση του διαλυτού sCD40L με το CD40 συνδέτη στα καρκινικά κύτταρα. Ο διαλυτός sCD40L προάγει την αγγειογένεση και ενορχηστρώνει μια σειρά ανοσοκατασταλτικών απαντήσεων σε καρκινοπαθείς ενισχύοντας την καταστολή των MDSCs, αυξάνοντας τον αριθμό των Treg κυττάρων, ενισχύοντας την έκφραση του PD-1 σε CD4 T κύτταρα, αυξάνοντας την παραγωγή κατασταλτικών κυτοκινών και αναστέλλοντας

την παραγωγή IL-12 από τα μονοκύτταρα (286). Επιπρόσθετα ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα του διαλυτού sCD40L (270).

Η υπόθεσή μας κατά την έναρξη των πειραματικών διαδικασιών ήταν ότι η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων καθώς και T λεμφοκυττάρων από TLR-4 αγωνιστές οδηγεί στην παραγωγή του διαλυτού sCD40L και ακολούθως στην αύξηση των επιπέδων του διαλυτού CD40L στον ορό. Τα τελευταία δεδομένα καταδεικνύουν ότι ο διαλυτός sCD40L έχει ανοσοκατασταλτικό ρόλο και οδηγεί στη δημιουργία κολοορθικού καρκίνου. Επομένως συμπεραίνουμε ότι υπάρχει ένας άξονας μεταξύ TLR-4 – sCD40L, ο οποίος οδηγεί στην μείωση της ανοσοεπιτήρησης.

Στο πρώτο μέρος των πειραμάτων χρησιμοποιήθηκαν TLR4 KO ποντικοί και αντίστοιχα WT ποντικοί, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε έγχυση με AOM (azoxymethane) και 3 κύκλους DSS, επάγοντας σε αυτά νεοπλασία σχετιζόμενη με κολίτιδα. Ακολούθως μετρήθηκαν τα επίπεδα του διαλυτού sCD40L σε αίμα και παθολογικό ιστό, χρησιμοποιώντας την τεχνική ELISA. Τα επίπεδα του διαλυτού sCD40L είναι στατιστικά σημαντικά χαμηλότερα στους WT ποντικούς σε σχέση με τα επίπεδα στους WT ποντικούς που ανέπτυξαν καρκίνο, ενώ όπως αναμενόταν από την υπόθεση τα TLR4 KO προστατεύθηκαν από την καρκινογένεση. Άρα μετά το πέρας των πειραματικών διαδικασιών υπάρχει ισχυρή ένδειξη ως προς την ύπαρξη του άξονα TLR-4 και διαλυτού sCD40L, ο οποίος οδηγεί στην μείωση της ανοσοεπιτήρησης.

Το γεγονός ότι ο διαλυτός sCD40L είναι αυξημένος σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα, όπου επίσης το TLR-4 διαδραματίζει σημαντικό ρόλο, συνηγορεί στην ύπαρξη διασύνδεσης μεταξύ των δυο. Ένα ακόμα σημαντικό στοιχείο στην απόδειξη της ύπαρξης του κοινού άξονα μεταξύ PLT, TLR-4 και sCD40L είναι ότι μπορούμε να διακρίνουμε ένα πιο εκλεκτικό τμήμα του καταρράκτη αντιδράσεων του άξονα και επομένως να αναστείλουμε μόνο το TLR-4 που εκφράζεται στα αιμοπετάλια και όχι αδιακρίτως σε όλες τις κυτταρικές σειρές. Για παράδειγμα έχει αποδειχθεί ότι ο TLR-4 απαιτείται για την επούλωση του βλεννογόνου μετά από την έναρξη επεισοδίου ελκώδους κολίτιδος σε ζωικό μοντέλο (324). Ένα στοιχείο που καταδεικνύει ότι το TLR-4 διαδραματίζει ρόλο κλειδί στην ύπαρξη ιδιοπαθών φλεγμονωδών νόσων του εντέρου (και στο αντίστοιχο ζωικό μοντέλο με επαγόμενη DSS κολίτιδα) είναι ότι τα TLR-4 KO ποντίκια παρουσιάζουν λιγότερα κύτταρα φλεγμονής από τα WT αλλά εμφανίζουν σημαντικότερες αιμορραγίες. Όσον αφορά την αιμορραγία ερευνητές

έχουν αποδείξει ότι ποντικοί που έλαβαν DSS είχαν σημαντικότερη αιμορραγία σε σύγκριση με τους ποντικούς με φυσιολογική χλωρίδα. Αυτά τα δεδομένα πιστοποιούν ότι η χλωρίδα ή η αναγνώριση στοιχείων της χλωρίδας από το TLR-4 μειώνει την σοβαρή αιμορραγία ίσως με την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων (325).

Η Ε ομάδα πειραματισμού περιελάμβανε την αφαίρεση των αιμοπεταλίων από τους TLR4 KO ποντικούς και ακολούθως την μετάγγιση αιμοπεταλίων από τα WT ποντίκια. Ύστερα ακολούθησε η δημιουργία κακοήθειας σχετιζόμενη με κολίτιδα εγχύοντας AOM και διαδοχικά τους κύκλους DSS. Εάν αποδεικνυόταν ότι τα TLR-4 KO ποντίκια όταν μεταγγισθούν με αιμοπετάλια από τα WT ποντίκια χάνουν την προστασία τους ενάντια στην νεοπλασία σχετιζόμενη με κολίτιδα, τότε θα είχαμε καταφέρει να συνδέσουμε ευθέως τα αιμοπετάλια με την παθογένεση της νεοπλασίας.

Επομένως στο τέλος θα μπορούσαμε να ελέγξουμε εάν το TLR-4 εκφραζόμενο στα αιμοπετάλια είναι ο υποδοχέας που μεσολαβεί στον αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης νεοπλασίας σχετιζόμενη με κολίτιδα μέσω του sCD40L όπως περιγράφηκε στην πρώτη σειρά προτεινόμενων πειραμάτων. Ακολούθως συνδυάζοντας τις δυο σειρές πειραμάτων μπορούμε να προτείνουμε ότι το TLR-4 εκφραζόμενο στα αιμοπετάλια και η ακόλουθη απελευθέρωση του διαλυτού sCD40L από τα ίδια αιμοπετάλια φέρουν έναν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης νεοπλασίας σχετιζόμενη με κολίτιδα, το οποίο συμφωνεί με τις κλινικές και εργαστηριακές παρατηρήσεις ότι αυξημένα επίπεδα διαλυτού sCD40L διαδραματίζει έναν ανοσοκατασταλτικό ρόλο οδηγώντας απόλυτα σε ανάπτυξη κολοορθικού καρκίνου.

Το σύνολο των 6 πειραματοζώων στην ομάδα Ε πειραματισμού κατέληξαν έως την 18^η ημέρα των πειραματικών διαδικασιών λόγω αθρόας αιμορραγίας και εντερικής φλεγμονής. Αναφέρουμε τα αποτελέσματα αυτής της ομάδας πειραματισμού για δυο λόγους. Ο πρώτος λόγος είναι η ενημέρωση των ερευνητών στο πεδίο της καρκινογένεσης και η γνωστοποίηση του αυξημένου κινδύνου θανάτου των πειραματοζώων στην εφαρμογή αυτού του μοντέλου. Ο δεύτερος λόγος είναι η αναφορά μιας πιθανής εξήγησης του γεγονότος. Στα συμπεράσματά μας, θεωρούμαι πιθανό ότι η διαδικασία εξάλειψης αιμοπεταλίων και μετάγγισης αποτελεί από μόνη της διαδικασία με αυξημένο στρες στον οργανισμό του πειραματοζώου. Επιπρόσθετα, το ιδιαίτερο γενετικό υπόβαθρο των πειραματοζώων (TLR4 KO) μπορεί να θεωρηθεί υπεύθυνο για αυτήν την θανατηφόρα επιπλοκή.

Πράγματι, από τα δεδομένα του κυρίως πειράματος, τα WT πειραματόζωα που έλαβαν AOM/DSS είχαν ελάχιστη θνητότητα σε αντίθεση με τα TLR4 KO πειραματόζωα, τα οποία είχαν πολλή σημαντική απώλεια βάρους και αιμορραγία. Στο τέλος της πειραματικής διαδικασίας μόνο δυο από τα έξι πειραματόζωα επέζησαν και αυτό μπορεί να αποδοθεί στο γενετικό υπόβαθρο των ζώων (TLR4 KO) (326).

Το γεγονός ότι η χορήγηση του DSS επιδείνωσε την κατάσταση της υγείας και των Wild Type καθώς και των TLR4 KO ποντικών είναι συμβατό και με άλλες εργασίες από τη βιβλιογραφία. Ο Yu et al.(327) χαρακτηριστικά αναφέρει ότι η εξάλειψη των αιμοπεταλίων σε WT ποντικούς μείωσε τις ιστικές βλάβες καθώς και τους δείκτες φλεγμονής (Disease Activity Index) μετά την χορήγηση 5% DSS για 5 ημέρες (female Balb/c mice). Στην ιστολογική εξέταση των δειγμάτων αυτής της σειράς παρατηρήθηκε βελτίωση της κολίτιδας στα ζώα με την εξάλειψη των αιμοπεταλίων. Σε συμφωνία με το παραπάνω δεδομένο, ο Sato et al. (328) προκάλεσε κολίτιδα με 3% DSS για 6 ημέρες σε C57BL/6J ποντικούς και επίσης αναφέρει βελτίωση της κολίτιδας με την εξάλειψη των αιμοπεταλίων.

Η αναφορά του παραπάνω δεδομένου είναι πολλή σημαντική καθώς είναι η πρώτη πειραματική διαδικασία που επιχείρησε εξάλειψη και μετάγγιση αιμοπεταλίων σε TLR4 KO πειραματόζωα με θανατηφόρα όμως έκβαση.

Στους περιορισμούς της παραπάνω διαδικασίας είναι: 1) Ο μικρός αριθμός πειραματοζώων, παρόλο που η θανατηφόρος έκβαση ήταν καθολική. 2) Δεν επιχειρήθηκε εξάλειψη αιμοπεταλίων σε WT ποντικούς με μετάγγιση από TLR4 KO για παρατήρηση της έκβασης διότι ήταν εκτός του σκοπού της συγκεκριμένης πειραματικής διαδικασίας.

B.8 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

* Για πρώτη φορά περιγράφεται στη διεθνή βιβλιογραφία, πειραματική μελέτη που διερευνά τη συσχέτιση μεταξύ επιπέδων sCD40L και ορθοκολικού καρκίνου. Για τη διερεύνηση της παραπάνω υπόθεσης χρησιμοποιήσαμε το καθιερωμένο πρωτόκολλο AOM/DSS, το οποίο είναι ένα πολύ χρήσιμο εργαλείο στη διερεύνηση της αιτιοπαθογένειας του καρκίνου που σχετίζεται με κολίτιδα (colitis associated cancer).

*Σε απόλυτη επιβεβαίωση της υπόθεσής μας, τα επίπεδα του sCD40L στον ορό είναι σημαντικά υψηλότερα στα WT πειραματόζωα που ανέπτυξαν αδενοκαρκίνωμα σε σύγκριση με τα υγιή πειραματόζωα στην ομάδα ελέγχου.

*Τα επίπεδα sCD40L στον ορό των TLR4KO πειραματοζώων που προστατεύονταν από την καρκινογένεση ήταν παρόμοια με τα αντίστοιχα επίπεδα sCD40L της ομάδας ελέγχου (TLR4KO). Αυτό επιβεβαιώνει την υπόθεση ότι τουλάχιστον στα ζωικά πρότυπα ανάπτυξης καρκίνου, τα επίπεδα sCD40L στον ορό των TLR4KO παραμένουν μειωμένα.

*Τα επίπεδα sCD40L στον παθολογικό ιστό δεν συσχετίστηκαν με καρκινογένεση. Αξίζει να σημειωθεί εδώ, ότι όλες οι μελέτες οι οποίες συσχέτισαν το sCD40L με καρκινογένεση αναφέρονται σε δεδομένα από τον ορό και όχι σε παθολογικό ιστό. Τα δεδομένα μας έρχονται σε απόλυτη συμφωνία με τις υπόλοιπες μελέτες. Ωστόσο θα πρέπει να αναφέρουμε ότι ο αριθμός των πειραματοζώων (γκρουπ Δ) αποτελεί ένα περιοριστικό παράγοντα στην έρευνά μας.

*Τα αποτελέσματα του πειράματος αναζωπυρώνουν το ερώτημα, εάν από τη συσχέτιση των αυξημένων επιπέδων sCD40L και καρκινογένεσης προκύπτει και αιτιότητα. Για να απαντηθεί το παραπάνω ερώτημα απαιτείται μελέτη των δεδομένων από τα κλινικά πρωτόκολλα σε ανθρώπους. Επίσης με αυτά τα δεδομένα μπορεί να συσχετιστούν τα επίπεδα sCD40L ανάλογα του σταδίου της νόσου (πχ χαμηλότερα επίπεδα sCD40L σε αρχικά στάδια της νόσου).

*Ο πιθανός μηχανισμός που συσχετίζει τα υψηλά επίπεδα sCD40L με την καρκινογένεση είναι η μείωση της ανοσολογικής απάντησης και ανοσοεπιτήρησης μέσω του μορίου. Η ακριβής δράση του sCD40L περιλαμβάνει την αύξηση της κατασταλτικής δραστηριότητας των κυττάρων που προέρχονται από τον μυελό (myeloid-derived suppressor cells), την αύξηση των Treg κυττάρων, την υψηλή

έκφραση PD-1 στα T λεμφοκύτταρα, την αύξηση των κατασταλτικών κυτταροκινών και την αναστολή της παραγωγής IL-12.

*Μετά τη συσχέτιση μεταξύ sCD40L και καρκίνου σχετιζόμενου με κολίτιδα, το επόμενο βήμα είναι ο έλεγχος της δράσης φαρμακολογικών ουσιών που επιβραδύνουν την καρκινογένεση. Οι στατίνες αποτελούν ένα καλά μελετημένο φάρμακο στις καρδιαγγειακές παθήσεις και μειώνουν δραστικά τα επίπεδα sCD40L στον ορό. Υπάρχουν πολλές ενδείξεις ότι μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως χημειοπροφύλαξη ενάντια στον ορθοκολικό καρκίνο. Μελλοντικές κλινικές μελέτες απαιτούνται για την επιβεβαίωση του ρόλου των στατινών.

*Η διαδικασία εξάλειψης αιμοπεταλίων και μετάγγισης αποτελεί από μόνη της διαδικασία με αυξημένο στρες στον οργανισμό του πειραματοζώου. Επιπρόσθετα, το ιδιαίτερο γενετικό υπόβαθρο των πειραματοζώων (TLR4 KO) μπορεί να θεωρηθεί υπεύθυνο για τον θάνατο των πειραματοζώων. Η αναφορά του παραπάνω δεδομένου είναι πολλή σημαντική καθώς είναι η πρώτη πειραματική διαδικασία που επιχείρησε εξάλειψη και μετάγγιση αιμοπεταλίων σε TLR4 KO πειραματόζωα με θανατηφόρα όμως έκβαση.

*Η ύπαρξη σύνδεσης μεταξύ TLR-4 και sCD40L, προκαλεί μείωση της ανοσοεπιτήρησης και επακόλουθη ανάπτυξη νεοπλασιών. Τα αυξημένα επίπεδα sCD40L στον ορό συσχετίστηκαν με ανάπτυξη καρκίνου σχετιζόμενου με κολίτιδα. Μελλοντικές κλινικές μελέτες απαιτούνται για να επιβεβαιώσουν τα δεδομένα καθώς και να ερευνηθεί εάν προκύπτει δόσοεξαρτώμενη συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων sCD40L και των διαφορετικών σταδίων του καρκίνου.

B.9 ΠΕΡΙΛΗΨΗ

The interplay between innate immunity (TLR-4) and sCD40L in the context of an animal model of colitis associated cancer

Background/Aim: We aimed to develop an animal model of colitis-associated colorectal cancer and determine the possible role of sCD40L in carcinogenesis by using the well-established azoxymethane/dextran sulfate sodium (AOM/DSS) protocol.

Material and methods: Twelve Wild type (WT) and twelve TLR4 Knock out (KO) female C57BL6 mice were divided into 4 experimental groups. Six female C57BL6 WT and six female C57BL6 TLR4 KO mice were treated with a single intraperitoneal dose (10 mg/kg of body weight) of AOM followed by three 7-day cycles of oral 2.5 % DSS, with each cycle interrupted by a 2-week rest period. The other two groups included 6 WT and 6 TLR4 KO mice that received only water and characterized as the control groups. The mice of each group were sacrificed at 84 days.

Results: All 6 animals of the WT group developed adenocarcinomas and from the TLR4 KO group 4 animals succumbed before the end of the procedures and the other 2 animals were protected from colorectal cancer. We measured the serum and pathologic tissue levels of sCD40L with quantitative sandwich enzyme-linked immunoassay (ELISA) and we aimed to check the hypothesis of a possible increased level of sCD40L in colitis associated cancer group.

Conclusion: Higher levels of sCD40L in serum were associated with colitis associated cancer.

Η ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ ΑΝΟΣΙΑΣ, ΤΩΝ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ ΚΑΙ ΤΟΥ ΜΟΡΙΟΥ SCD40L ΣΕ ΖΩΪΚΟ ΠΡΟΤΥΠΟ ΤΗΣ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗΣ ΜΕ ΚΟΛΙΤΙΔΑ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗΣ ΤΟΥ ΠΑΧΕΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ

Σκοπός: Σχεδιάσαμε την ανάπτυξη καρκίνου σχετιζόμενου με κολίτιδα και καθορίσαμε την πιθανή συμβολή του sCD40L στην καρκινογένεση, χρησιμοποιώντας το καθιερωμένο πρωτόκολλο AOM/DSS.

Υλικά και μέθοδος: Δώδεκα Wild Type (WT) και δώδεκα TLR4 Knock Out (KO) θηλυκά C57BL6 πειραματόζωα χωρίστηκαν σε τέσσερις ομάδες πειραματισμού. Έξι C57BL6 WT και έξι C57BL6 TLR4 KO πειραματόζωα έλαβαν ενδοπεριτοναϊκή έγχυση AOM (10 mg/kg) ακολουθούμενη από τρεις κύκλους των 7 ημερών DSS 2.5% w/v, σε κάθε κύκλο να μεσολαβεί μια περίοδος 14 ημερών ξεκούρασης με λήψη ύδατος. Οι άλλες δυο ομάδες πειραματισμού αποτέλεσαν τις ομάδες ελέγχου (control group), λαμβάνοντας μόνο πόσιμο ύδωρ. Τα πειραματόζωα θυσιάστηκαν μόλις ολοκλήρωσαν 84 ημέρες πειραματισμού.

Αποτελέσματα: Το σύνολο των 6 WT πειραματοζώων ανέπτυξαν αδενοκαρκίνωμα παχέος εντέρου, ενώ από την ομάδα των TLR4 KO υπήρχε θανατηφόρος έκβαση για 4 πειραματόζωα και επέζησαν από τις διαδικασίες 2 πειραματόζωα τα οποία επέδειξαν προστασία στην καρκινογένεση. Η μέτρηση του sCD40L σε ορό και παθολογικό ιστό έγινε με την μέθοδο ELISA (quantitative sandwich enzyme-linked immunoassay) και προσπαθήσαμε να ελέγξουμε την κύρια υπόθεση της πιθανής αύξησης του sCD40L στο γκρουπ που ανέπτυξε καρκίνο.

Συμπέρασμα: Υψηλότερα επίπεδα sCD40L στον ορό των πειραματοζώων συσχετίστηκαν με ανάπτυξη καρκίνου σχετιζόμενου με κολίτιδα.

B.10 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Soffers JH, Hikspoors JP, Mekonen HK, Koehler SE, Lamers WH. The growth pattern of the human intestine and its mesentery. *BMC Dev Biol.* 2015;15:31.
2. Drew M, Noden RB. *Human Embryology & Teratology*. Third Edition. By Ronan O’Rahilly and Fabiola Müller. *The Quarterly Review of Biology.* 2003;78(1):94-5.
3. Hounnou G, Destrieux C, Desme J, Bertrand P, Velut S. Anatomical study of the length of the human intestine. *Surg Radiol Anat.* 2002;24(5):290-4.
4. Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA, Ahnen DJ, Meester RGS, Barzi A, et al. Colorectal cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(3):177-93.
5. Schumpelick V, Dreuw B, Ophoff K, Prescher A. Appendix and cecum. Embryology, anatomy, and surgical applications. *Surg Clin North Am.* 2000;80(1):295-318.
6. Treves F. Lectures on the Anatomy of the Intestinal Canal and Peritoneum in Man. *Br Med J.* 1885;1(1264):580-3.
7. Wakeley CP. The Position of the Vermiform Appendix as Ascertained by an Analysis of 10,000 Cases. *J Anat.* 1933;67(Pt 2):277-83.
8. Garcia-Ruiz A, Milsom JW, Ludwig KA, Marchesa P. Right colonic arterial anatomy. Implications for laparoscopic surgery. *Dis Colon Rectum.* 1996;39(8):906-11.
9. Faure JP, Richer JP, Chansigaud JP, Scepi M, Irani J, Ferrie JC, et al. A prospective radiological anatomical study of the variations of the position of the colon in the left pararenal space. *Surg Radiol Anat.* 2001;23(5):335-9.
10. Madiba TE, Haffajee MR. Anatomical variations in the level of origin of the sigmoid colon from the descending colon and the attachment of the sigmoid mesocolon. *Clin Anat.* 2010;23(2):179-85.
11. Shafik AA, Asaad S, Loka MM, Wahdan M, Shafik A. Colosigmoid junction: morphohistologic, morphometric, and endoscopic study with identification of colosigmoid canal with sphincter. *Clin Anat.* 2009;22(2):243-9.
12. Shafik A, Asaad S, Doss S. Identification of a sphincter at the sigmoidorectal canal in humans: histomorphologic and morphometric studies. *Clin Anat.* 2003;16(2):138-43.

13. Fleming M, Ravula S, Tatishchev SF, Wang HL. Colorectal carcinoma: Pathologic aspects. *J Gastrointest Oncol.* 2012;3(3):153-73.
14. Lunniss PJ, Phillips RK. Anatomy and function of the anal longitudinal muscle. *Br J Surg.* 1992;79(9):882-4.
15. Hardcastle JD, Mann CV. Study of large bowel peristalsis. *Gut.* 1968;9(5):512-20.
16. Engel BT, Nikoomanesh P, Schuster MM. Operant conditioning of rectosphincteric responses in the treatment of fecal incontinence. *N Engl J Med.* 1974;290(12):646-9.
17. Nguyen H, Loustaunau C, Facista A, Ramsey L, Hassounah N, Taylor H, et al. Deficient Pms2, ERCC1, Ku86, CcOI in field defects during progression to colon cancer. *J Vis Exp.* 2010(41).
18. Abrams P, Andersson KE, Birder L, Brubaker L, Cardozo L, Chapple C, et al. Fourth International Consultation on Incontinence Recommendations of the International Scientific Committee: Evaluation and treatment of urinary incontinence, pelvic organ prolapse, and fecal incontinence. *Neurourol Urodyn.* 2010;29(1):213-40.
19. Bharucha AE, Wald A, Enck P, Rao S. Functional anorectal disorders. *Gastroenterology.* 2006;130(5):1510-8.
20. Gremel G, Wanders A, Cedernaes J, Fagerberg L, Hallstrom B, Edlund K, et al. The human gastrointestinal tract-specific transcriptome and proteome as defined by RNA sequencing and antibody-based profiling. *J Gastroenterol.* 2015;50(1):46-57.
21. Reginelli A, Di Grezia G, Gatta G, Iacobellis F, Rossi C, Giganti M, et al. Role of conventional radiology and MRi defecography of pelvic floor hernias. *BMC Surg.* 2013;13 Suppl 2:S53.
22. Kang JG, Park CY. Anti-Obesity Drugs: A Review about Their Effects and Safety. *Diabetes Metab J.* 2012;36(1):13-25.
23. Rodrigues ML, Motta ME. Mechanisms and factors associated with gastrointestinal symptoms in patients with diabetes mellitus. *J Pediatr (Rio J).* 2012;88(1):17-24.
24. Rao SS, Ozturk R, Stessman M. Investigation of the pathophysiology of fecal seepage. *Am J Gastroenterol.* 2004;99(11):2204-9.

25. Hoffmann BA, Timmcke AE, Gathright JB, Jr., Hicks TC, Opelka FG, Beck DE. Fecal seepage and soiling: a problem of rectal sensation. *Dis Colon Rectum*. 1995;38(7):746-8.
26. Rao SS. Pathophysiology of adult fecal incontinence. *Gastroenterology*. 2004;126(1 Suppl 1):S14-22.
27. van Tonder JJ, Boon JM, Becker JH, van Schoor AN. Anatomical considerations on Sudeck's critical point and its relevance to colorectal surgery. *Clin Anat*. 2007;20(4):424-7.
28. Burgell RE, Scott SM. Rectal hyposensitivity. *J Neurogastroenterol Motil*. 2012;18(4):373-84.
29. Bernstein C, Facista A, Nguyen H, Zaitlin B, Hassounah N, Loustaunau C, et al. Cancer and age related colonic crypt deficiencies in cytochrome c oxidase I. *World J Gastrointest Oncol*. 2010;2(12):429-42.
30. Baker AM, Cereser B, Melton S, Fletcher AG, Rodriguez-Justo M, Tadrous PJ, et al. Quantification of crypt and stem cell evolution in the normal and neoplastic human colon. *Cell Rep*. 2014;8(4):940-7.
31. Nooteboom M, Johnson R, Taylor RW, Wright NA, Lightowlers RN, Kirkwood TB, et al. Age-associated mitochondrial DNA mutations lead to small but significant changes in cell proliferation and apoptosis in human colonic crypts. *Aging Cell*. 2010;9(1):96-9.
32. Pastula A, Middelhoff M, Brandtner A, Tobiasch M, Hohl B, Nuber AH, et al. Three-Dimensional Gastrointestinal Organoid Culture in Combination with Nerves or Fibroblasts: A Method to Characterize the Gastrointestinal Stem Cell Niche. *Stem Cells Int*. 2016;2016:3710836.
33. McNeil NI. The contribution of the large intestine to energy supplies in man. *Am J Clin Nutr*. 1984;39(2):338-42.
34. Cannataro VL, McKinley SA, St Mary CM. The evolutionary trade-off between stem cell niche size, aging, and tumorigenesis. *Evol Appl*. 2017;10(6):590-602.
35. Yatsunencko T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, Contreras M, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*. 2012;486(7402):222-7.
36. O'Hara AM, Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep*. 2006;7(7):688-93.

37. Human Microbiome Project C. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012;486(7402):207-14.
38. Murdoch TB, Detsky AS. Time to recognize our fellow travellers. *J Gen Intern Med*. 2012;27(12):1704-6.
39. Johansson ME, Sjovall H, Hansson GC. The gastrointestinal mucus system in health and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10(6):352-61.
40. Remo A, Fassan M, Vanoli A, Bonetti LR, Barresi V, Tatangelo F, et al. Morphology and Molecular Features of Rare Colorectal Carcinoma Histotypes. *Cancers (Basel)*. 2019;11(7).
41. Pace JL. The anatomy of the haustra of the human colon. *Proc R Soc Med*. 1968;61(9):934-5.
42. Sirinukunwattana K, Ahmed Raza SE, Yee-Wah T, Snead DR, Cree IA, Rajpoot NM. Locality Sensitive Deep Learning for Detection and Classification of Nuclei in Routine Colon Cancer Histology Images. *IEEE Trans Med Imaging*. 2016;35(5):1196-206.
43. Theodoratou E, Timofeeva M, Li X, Meng X, Ioannidis JPA. Nature, Nurture, and Cancer Risks: Genetic and Nutritional Contributions to Cancer. *Annu Rev Nutr*. 2017;37:293-320.
44. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin*. 2010;60(5):277-300.
45. Force USPST, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Davidson KW, Epling JW, Jr., et al. Screening for Colorectal Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2016;315(23):2564-75.
46. Disease GBD, Injury I, Prevalence C. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1545-602.
47. Akerley WL, 3rd, Moritz TE, Ryan LS, Henderson WG, Zacharski LR. Racial comparison of outcomes of male Department of Veterans Affairs patients with lung and colon cancer. *Arch Intern Med*. 1993;153(14):1681-8.
48. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424.

49. Cunningham D, Atkin W, Lenz HJ, Lynch HT, Minsky B, Nordlinger B, et al. Colorectal cancer. *Lancet*. 2010;375(9719):1030-47.
50. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*. 2005;55(2):74-108.
51. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Colorectal Cancer Mortality Rates in Adults Aged 20 to 54 Years in the United States, 1970-2014. *JAMA*. 2017;318(6):572-4.
52. Jessup JM, McGinnis LS, Steele GD, Jr., Menck HR, Winchester DP. The National Cancer Data Base. Report on colon cancer. *Cancer*. 1996;78(4):918-26.
53. Triantafyllidis JK, Nasioulas G, Kosmidis PA. Colorectal cancer and inflammatory bowel disease: epidemiology, risk factors, mechanisms of carcinogenesis and prevention strategies. *Anticancer Res*. 2009;29(7):2727-37.
54. Bye WA, Nguyen TM, Parker CE, Jairath V, East JE. Strategies for detecting colon cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;9:CD000279.
55. Half E, Bercovich D, Rozen P. Familial adenomatous polyposis. *Orphanet J Rare Dis*. 2009;4:22.
56. Sandler RS. Epidemiology and risk factors for colorectal cancer. *Gastroenterol Clin North Am*. 1996;25(4):717-35.
57. Schuebel KE, Chen W, Cope L, Glockner SC, Suzuki H, Yi JM, et al. Comparing the DNA hypermethylome with gene mutations in human colorectal cancer. *PLoS Genet*. 2007;3(9):1709-23.
58. Moslein G, Pistorius S, Saeger HD, Schackert HK. Preventive surgery for colon cancer in familial adenomatous polyposis and hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. *Langenbecks Arch Surg*. 2003;388(1):9-16.
59. Abdul Khalek FJ, Gallicano GI, Mishra L. Colon cancer stem cells. *Gastrointest Cancer Res*. 2010(Suppl 1):S16-23.
60. Atkin WS, Morson BC, Cuzick J. Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas. *N Engl J Med*. 1992;326(10):658-62.
61. Markowitz SD, Bertagnolli MM. Molecular origins of cancer: Molecular basis of colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2009;361(25):2449-60.
62. Heald RJ. Synchronous and metachronous carcinoma of the colon and rectum. *Ann R Coll Surg Engl*. 1990;72(3):172-4.

63. Polese L, Angriman I, Cecchetto A, Norberto L, Scarpa M, Ruffolo C, et al. The role of CD40 in ulcerative colitis: histochemical analysis and clinical correlation. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2002;14(3):237-41.
64. Battaglia E, Biancone L, Resegotti A, Emanuelli G, Fronda GR, Camussi G. Expression of CD40 and its ligand, CD40L, in intestinal lesions of Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 1999;94(11):3279-84.
65. Solomon MJ, Schnitzler M. Cancer and inflammatory bowel disease: bias, epidemiology, surveillance, and treatment. *World J Surg.* 1998;22(4):352-8.
66. Mehlen P, Fearon ER. Role of the dependence receptor DCC in colorectal cancer pathogenesis. *J Clin Oncol.* 2004;22(16):3420-8.
67. Lavery IC, Chiulli RA, Jagelman DG, Fazio VW, Weakley FL. Survival with carcinoma arising in mucosal ulcerative colitis. *Ann Surg.* 1982;195(4):508-12.
68. Gatalica Z, Vranic S, Xiu J, Swensen J, Reddy S. High microsatellite instability (MSI-H) colorectal carcinoma: a brief review of predictive biomarkers in the era of personalized medicine. *Fam Cancer.* 2016;15(3):405-12.
69. Liu Z, Colpaert S, D'Haens GR, Kasran A, de Boer M, Rutgeerts P, et al. Hyperexpression of CD40 ligand (CD154) in inflammatory bowel disease and its contribution to pathogenic cytokine production. *J Immunol.* 1999;163(7):4049-57.
70. Ryan E, Sheahan K, Creavin B, Mohan HM, Winter DC. The current value of determining the mismatch repair status of colorectal cancer: A rationale for routine testing. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2017;116:38-57.
71. Sachar DB. Cancer in Crohn's disease: dispelling the myths. *Gut.* 1994;35(11):1507-8.
72. Senhaji N, Kojok K, Darif Y, Fadainia C, Zaid Y. The Contribution of CD40/CD40L Axis in Inflammatory Bowel Disease: An Update. *Front Immunol.* 2015;6:529.
73. Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, Hunter DJ, Speizer FE, Willett WC. A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med.* 1994;331(25):1669-74.
74. Nieuwenhuis MH, Vasen HF. Correlations between mutation site in APC and phenotype of familial adenomatous polyposis (FAP): a review of the literature. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2007;61(2):153-61.

75. Galiatsatos P, Foulkes WD. Familial adenomatous polyposis. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(2):385-98.
76. Powell SM, Petersen GM, Krush AJ, Booker S, Jen J, Giardiello FM, et al. Molecular diagnosis of familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med.* 1993;329(27):1982-7.
77. Dinarvand P, Davaro EP, Doan JV, Ising ME, Evans NR, Phillips NJ, et al. Familial Adenomatous Polyposis Syndrome: An Update and Review of Extraintestinal Manifestations. *Arch Pathol Lab Med.* 2019;143(11):1382-98.
78. Brensinger JD, Laken SJ, Luce MC, Powell SM, Vance GH, Ahnen DJ, et al. Variable phenotype of familial adenomatous polyposis in pedigrees with 3' mutation in the APC gene. *Gut.* 1998;43(4):548-52.
79. Soravia C, Bapat B, Cohen Z. Familial adenomatous polyposis (FAP) and hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC): a review of clinical, genetic and therapeutic aspects. *Schweiz Med Wochenschr.* 1997;127(16):682-90.
80. Lynch HT, Smyrk TC, Watson P, Lanspa SJ, Lynch JF, Lynch PM, et al. Genetics, natural history, tumor spectrum, and pathology of hereditary nonpolyposis colorectal cancer: an updated review. *Gastroenterology.* 1993;104(5):1535-49.
81. Vasen HF, Mecklin JP, Watson P, Utsunomiya J, Bertario L, Lynch P, et al. Surveillance in hereditary nonpolyposis colorectal cancer: an international cooperative study of 165 families. The International Collaborative Group on HNPCC. *Dis Colon Rectum.* 1993;36(1):1-4.
82. Aarnio M, Sankila R, Pukkala E, Salovaara R, Aaltonen LA, de la Chapelle A, et al. Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. *Int J Cancer.* 1999;81(2):214-8.
83. Lindor NM, Rabe K, Petersen GM, Haile R, Casey G, Baron J, et al. Lower cancer incidence in Amsterdam-I criteria families without mismatch repair deficiency: familial colorectal cancer type X. *JAMA.* 2005;293(16):1979-85.
84. Scott RJ, McPhillips M, Meldrum CJ, Fitzgerald PE, Adams K, Spigelman AD, et al. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer in 95 families: differences and similarities between mutation-positive and mutation-negative kindreds. *Am J Hum Genet.* 2001;68(1):118-27.

85. Hissong E, Crowe EP, Yantiss RK, Chen YT. Assessing colorectal cancer mismatch repair status in the modern era: a survey of current practices and re-evaluation of the role of microsatellite instability testing. *Mod Pathol.* 2018;31(11):1756-66.
86. Grady WM, Markowitz SD. The molecular pathogenesis of colorectal cancer and its potential application to colorectal cancer screening. *Dig Dis Sci.* 2015;60(3):762-72.
87. Shashidharan M, Smyrk T, Lin KM, Ternent CA, Thorson AG, Blatchford GJ, et al. Histologic comparison of hereditary nonpolyposis colorectal cancer associated with MSH2 and MLH1 and colorectal cancer from the general population. *Dis Colon Rectum.* 1999;42(6):722-6.
88. Haggitt RC, Reid BJ. Hereditary gastrointestinal polyposis syndromes. *Am J Surg Pathol.* 1986;10(12):871-87.
89. Giardiello FM, Welsh SB, Hamilton SR, Offerhaus GJ, Gittelsohn AM, Booker SV, et al. Increased risk of cancer in the Peutz-Jeghers syndrome. *N Engl J Med.* 1987;316(24):1511-4.
90. Sengupta S, Bose S. Peutz-Jeghers Syndrome. *N Engl J Med.* 2019;380(5):472.
91. Jass JR, Williams CB, Bussey HJ, Morson BC. Juvenile polyposis--a precancerous condition. *Histopathology.* 1988;13(6):619-30.
92. Laken SJ, Petersen GM, Gruber SB, Oddoux C, Ostrer H, Giardiello FM, et al. Familial colorectal cancer in Ashkenazim due to a hypermutable tract in APC. *Nat Genet.* 1997;17(1):79-83.
93. Sieber OM, Lipton L, Crabtree M, Heinimann K, Fidalgo P, Phillips RK, et al. Multiple colorectal adenomas, classic adenomatous polyposis, and germ-line mutations in MYH. *N Engl J Med.* 2003;348(9):791-9.
94. Hyman NH, Anderson P, Blasyk H. Hyperplastic polyposis and the risk of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2004;47(12):2101-4.
95. Bernstein C, Bernstein H, Payne CM, Dvorak K, Garewal H. Field defects in progression to gastrointestinal tract cancers. *Cancer Lett.* 2008;260(1-2):1-10.
96. Ahlquist DA, Sargent DJ, Loprinzi CL, Levin TR, Rex DK, Ahnen DJ, et al. Stool DNA and occult blood testing for screen detection of colorectal neoplasia. *Ann Intern Med.* 2008;149(7):441-50, W81.

97. Lochhead P, Chan AT, Nishihara R, Fuchs CS, Beck AH, Giovannucci E, et al. Etiologic field effect: reappraisal of the field effect concept in cancer predisposition and progression. *Mod Pathol*. 2015;28(1):14-29.
98. Harriss DJ, Atkinson G, Batterham A, George K, Cable NT, Reilly T, et al. Lifestyle factors and colorectal cancer risk (2): a systematic review and meta-analysis of associations with leisure-time physical activity. *Colorectal Dis*. 2009;11(7):689-701.
99. Cappell MS, Friedel D. The role of sigmoidoscopy and colonoscopy in the diagnosis and management of lower gastrointestinal disorders: endoscopic findings, therapy, and complications. *Med Clin North Am*. 2002;86(6):1253-88.
100. Biswas A, Oh PI, Faulkner GE, Bajaj RR, Silver MA, Mitchell MS, et al. Sedentary time and its association with risk for disease incidence, mortality, and hospitalization in adults: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015;162(2):123-32.
101. Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Trends in colorectal cancer incidence rates in the United States by tumor location and stage, 1992-2008. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012;21(3):411-6.
102. Rex DK, Johnson DA, Anderson JC, Schoenfeld PS, Burke CA, Inadomi JM, et al. American College of Gastroenterology guidelines for colorectal cancer screening 2009 [corrected]. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(3):739-50.
103. Swartz AW, Eberth JM, Josey MJ, Strayer SM. Reanalysis of All-Cause Mortality in the U.S. Preventive Services Task Force 2016 Evidence Report on Colorectal Cancer Screening. *Ann Intern Med*. 2017;167(8):602-3.
104. Hewitson P, Glasziou P, Watson E, Towler B, Irwig L. Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the fecal occult blood test (hemoccult): an update. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(6):1541-9.
105. Lee JK, Liles EG, Bent S, Levin TR, Corley DA. Accuracy of fecal immunochemical tests for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014;160(3):171.
106. Neerinx M, Terhaar sive Droste JS, Mulder CJ, Rakers M, Bartelsman JF, Loffeld RJ, et al. Colonic work-up after incomplete colonoscopy: significant new findings during follow-up. *Endoscopy*. 2010;42(9):730-5.
107. Qaseem A, Crandall CJ, Mustafa RA, Hicks LA, Wilt TJ, Clinical Guidelines Committee of the American College of P. Screening for Colorectal Cancer in

- Asymptomatic Average-Risk Adults: A Guidance Statement From the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2019;171(9):643-54.
108. Soreide K, Nedrebo BS, Knapp JC, Glomsaker TB, Soreide JA, Korner H. Evolving molecular classification by genomic and proteomic biomarkers in colorectal cancer: potential implications for the surgical oncologist. *Surg Oncol.* 2009;18(1):31-50.
 109. Wolf AMD, Fontham ETH, Church TR, Flowers CR, Guerra CE, LaMonte SJ, et al. Colorectal cancer screening for average-risk adults: 2018 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(4):250-81.
 110. Brenner H, Stock C, Hoffmeister M. Effect of screening sigmoidoscopy and screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *BMJ.* 2014;348:g2467.
 111. Lee J, Costantini TW, Coimbra R. Acute lower GI bleeding for the acute care surgeon: current diagnosis and management. *Scand J Surg.* 2009;98(3):135-42.
 112. Eckardt VF, Kanzler G, Schmitt T, Eckardt AJ, Bernhard G. Complications and adverse effects of colonoscopy with selective sedation. *Gastrointest Endosc.* 1999;49(5):560-5.
 113. Iqbal CW, Cullinane DC, Schiller HJ, Sawyer MD, Zietlow SP, Farley DR. Surgical management and outcomes of 165 colonoscopic perforations from a single institution. *Arch Surg.* 2008;143(7):701-6; discussion 6-7.
 114. Singh H, Penfold RB, DeCoster C, Kaita L, Proulx C, Taylor G, et al. Colonoscopy and its complications across a Canadian regional health authority. *Gastrointest Endosc.* 2009;69(3 Pt 2):665-71.
 115. Winawer S, Fletcher R, Rex D, Bond J, Burt R, Ferrucci J, et al. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-Update based on new evidence. *Gastroenterology.* 2003;124(2):544-60.
 116. van Randen A, Lameris W, Luitse JS, Gorzeman M, Hesselink EJ, Dolmans DE, et al. The role of plain radiographs in patients with acute abdominal pain at the ED. *Am J Emerg Med.* 2011;29(6):582-9 e2.
 117. Tang V, Boscardin WJ, Stijacic-Cenzer I, Lee SJ. Time to benefit for colorectal cancer screening: survival meta-analysis of flexible sigmoidoscopy trials. *BMJ.* 2015;350:h1662.

118. Rex DK, Johnson DA, Lieberman DA, Burt RW, Sonnenberg A. Colorectal cancer prevention 2000: screening recommendations of the American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(4):868-77.
119. Ott DJ. Accuracy of double-contrast barium enema in diagnosing colorectal polyps and cancer. *Semin Roentgenol.* 2000;35(4):333-41.
120. Assenat E, Thezenas S, Samalin E, Bibeau F, Portales F, Azria D, et al. The value of endoscopic rectal ultrasound in predicting the lateral clearance and outcome in patients with lower-third rectal adenocarcinoma. *Endoscopy.* 2007;39(4):309-13.
121. Yee J, Kim DH, Rosen MP, Lalani T, Carucci LR, Cash BD, et al. ACR Appropriateness Criteria colorectal cancer screening. *J Am Coll Radiol.* 2014;11(6):543-51.
122. Buchanan GN, Halligan S, Bartram CI, Williams AB, Tarroni D, Cohen CR. Clinical examination, endosonography, and MR imaging in preoperative assessment of fistula in ano: comparison with outcome-based reference standard. *Radiology.* 2004;233(3):674-81.
123. Maruyama R, Noguchi T, Takano M, Takagi K, Morita N, Kikuchi R, et al. Usefulness of magnetic resonance imaging for diagnosing deep anorectal abscesses. *Dis Colon Rectum.* 2000;43(10 Suppl):S2-5.
124. Beets-Tan RG, Lettinga T, Beets GL. Pre-operative imaging of rectal cancer and its impact on surgical performance and treatment outcome. *Eur J Surg Oncol.* 2005;31(6):681-8.
125. Group MS. Diagnostic accuracy of preoperative magnetic resonance imaging in predicting curative resection of rectal cancer: prospective observational study. *BMJ.* 2006;333(7572):779.
126. Spier BJ, Perlman SB, Jaskowiak CJ, Reichelderfer M. PET/CT in the evaluation of inflammatory bowel disease: studies in patients before and after treatment. *Mol Imaging Biol.* 2010;12(1):85-8.
127. Lapp RT, Spier BJ, Perlman SB, Jaskowiak CJ, Reichelderfer M. Clinical utility of positron emission tomography/computed tomography in inflammatory bowel disease. *Mol Imaging Biol.* 2011;13(3):573-6.
128. Shen C, Yin Y, Chen H, Tang S, Yin X, Zhou Z, et al. Neuroendocrine tumors of colon and rectum: validation of clinical and prognostic values of the World

- Health Organization 2010 grading classifications and European Neuroendocrine Tumor Society staging systems. *Oncotarget*. 2017;8(13):22123-34.
129. Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, Zhou S, Diaz LA, Jr., Kinzler KW. Cancer genome landscapes. *Science*. 2013;339(6127):1546-58.
130. Vasaikar S, Huang C, Wang X, Petyuk VA, Savage SR, Wen B, et al. Proteogenomic Analysis of Human Colon Cancer Reveals New Therapeutic Opportunities. *Cell*. 2019;177(4):1035-49 e19.
131. Zaanani A, Taieb J. [Predictive and prognostic value of MSI phenotype in adjuvant colon cancer: Who and how to treat?]. *Bull Cancer*. 2019;106(2):129-36.
132. Liu X, Lukowski JK, Flinders C, Kim S, Georgiadis RA, Mumenthaler SM, et al. MALDI-MSI of Immunotherapy: Mapping the EGFR-Targeting Antibody Cetuximab in 3D Colon-Cancer Cell Cultures. *Anal Chem*. 2018;90(24):14156-64.
133. Arnold D, Lueza B, Douillard JY, Peeters M, Lenz HJ, Venook A, et al. Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomized trials. *Ann Oncol*. 2017;28(8):1713-29.
134. Song Y, Wang L, Ran W, Li G, Xiao Y, Wang X, et al. Effect of Tumor Location on Clinicopathological and Molecular Markers in Colorectal Cancer in Eastern China Patients: An Analysis of 2,356 Cases. *Front Genet*. 2020;11:96.
135. Ahmed M. Colon Cancer: A Clinician's Perspective in 2019. *Gastroenterology Res*. 2020;13(1):1-10.
136. Abdel-Rahman O. Challenging a dogma: five-year survival does not equal cure in all colorectal cancer patients. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2018;18(2):187-92.
137. Henson DE, Hueman MT, Chen D, Patel JA, Wang H, Schwartz AM. The anatomy of the TNM for colon cancer. *J Gastrointest Oncol*. 2017;8(1):12-9.
138. Rao A, Dadras M, Razzak MA, Ahmad K, Vijayasekar C. Effect of Lymph Node Retrieval and Ratio on the Long-Term Survival and Recurrence of Colon Cancer. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2016;26(6):467-70.
139. Jen J, Kim H, Piantadosi S, Liu ZF, Levitt RC, Sistonen P, et al. Allelic loss of chromosome 18q and prognosis in colorectal cancer. *N Engl J Med*. 1994;331(4):213-21.

140. Shibata D, Reale MA, Lavin P, Silverman M, Fearon ER, Steele G, Jr., et al. The DCC protein and prognosis in colorectal cancer. *N Engl J Med.* 1996;335(23):1727-32.
141. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Cederquist L, Chen YJ, Ciombor KK, et al. NCCN Guidelines Insights: Colon Cancer, Version 2.2018. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018;16(4):359-69.
142. Dienstmann R, Salazar R, Tabernero J. Personalizing colon cancer adjuvant therapy: selecting optimal treatments for individual patients. *J Clin Oncol.* 2015;33(16):1787-96.
143. Ros-Martinez S, Navas-Carrillo D, Alonso-Romero JL, Orenes-Pinero E. Immunoscore: a novel prognostic tool. Association with clinical outcome, response to treatment and survival in several malignancies. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2020:1-12.
144. Abdel-Rahman O. Revisiting Dukes' paradigm; some node positive colon cancer patients have better prognosis than some node negative patients. *Clin Transl Oncol.* 2018;20(6):794-800.
145. Lan YT, Yang SH, Chang SC, Liang WY, Li AF, Wang HS, et al. Analysis of the seventh edition of American Joint Committee on colon cancer staging. *Int J Colorectal Dis.* 2012;27(5):657-63.
146. Ramos-Esquivel A, Juarez M, Gonzalez I, Porras J, Rodriguez L. Prognosis impact of the lymph node ratio in patients with colon adenocarcinoma: a single-centre experience. *J Gastrointest Cancer.* 2014;45(2):133-6.
147. Li Destri G, Rinzivillo C, Vasquez E, Di Cataldo A, Puleo S, Licata A. Evaluation of the prognostic accuracy of Astler-Coller's and Jass' classifications of colorectal cancer. *Tumori.* 2001;87(3):127-9.
148. Rosen AW, Degett TH, Gogenur I. [Individualized treatment of colon cancer]. *Ugeskr Laeger.* 2016;178(31).
149. Banerjee A, Pathak S, Subramaniam VD, G D, Murugesan R, Verma RS. Strategies for targeted drug delivery in treatment of colon cancer: current trends and future perspectives. *Drug Discov Today.* 2017;22(8):1224-32.
150. Temple LK, Hsieh L, Wong WD, Saltz L, Schrag D. Use of surgery among elderly patients with stage IV colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2004;22(17):3475-84.

151. Miyamoto Y, Hiyoshi Y, Tokunaga R, Akiyama T, Daitoku N, Sakamoto Y, et al. Postoperative complications are associated with poor survival outcome after curative resection for colorectal cancer: A propensity-score analysis. *J Surg Oncol*. 2020.
152. Matsuoka H, Ogata Y, Nakamura M, Shibata Y, Munemoto Y, Bando H, et al. An Observational Study of Team Management Approach for CapeOX Therapy in Patients with Advanced and Recurrent Colorectal Cancer: SMILE Study (The Study of Metastatic colorectal cancer to investigate the Impact of Learning Effect). *J Anus Rectum Colon*. 2020;4(2):79-84.
153. Lewandowski M, Lipinski P, Bednarski I, Mik M, Dziki A. Knowledge and Awareness of Colorectal Cancer. *Pol Przegl Chir*. 2020;92(2):34-41.
154. Li ZP, Liu XY, Kao XM, Chen YT, Han SQ, Huang MX, et al. Clinicopathological characteristics and prognosis of colorectal mucinous adenocarcinoma and nonmucinous adenocarcinoma: a surveillance, epidemiology, and end results (SEER) population-based study. *Ann Transl Med*. 2020;8(5):205.
155. Biscond M, Guimbaud R, Digue L, Cirilo-Cassaigne I, Bousser V, Oum-Sack E, et al. How does comorbidity affect colon cancer patients' care trajectory? Results from the French EvaCCoR cohort study. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2020.
156. Cetin B, Bilgetekin I, Cengiz M, Ozet A. Managing Synchronous Liver Metastases in Colorectal Cancer. *Indian J Surg Oncol*. 2018;9(4):461-71.
157. Cappell MS. Pathophysiology, clinical presentation, and management of colon cancer. *Gastroenterol Clin North Am*. 2008;37(1):1-24, v.
158. Klaver CEL, Kappen TM, Borstlap WAA, Bemelman WA, Tanis PJ. Laparoscopic surgery for T4 colon cancer: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc*. 2017;31(12):4902-12.
159. Otani K, Kawai K, Hata K, Tanaka T, Nishikawa T, Sasaki K, et al. Colon cancer with perforation. *Surg Today*. 2019;49(1):15-20.
160. Hewitt RE, Powe DG, Griffin NR, Turner DR. Relationships between epithelial basement membrane staining patterns in primary colorectal carcinomas and the extent of tumour spread. *Int J Cancer*. 1991;48(6):855-60.

161. Kim NK, Kim YW, Han YD, Cho MS, Hur H, Min BS, et al. Complete mesocolic excision and central vascular ligation for colon cancer: Principle, anatomy, surgical technique, and outcomes. *Surg Oncol*. 2016;25(3):252-62.
162. Dehal A, Graff-Baker AN, Vuong B, Fischer T, Klempner SJ, Chang SC, et al. Neoadjuvant Chemotherapy Improves Survival in Patients with Clinical T4b Colon Cancer. *J Gastrointest Surg*. 2018;22(2):242-9.
163. Moghadamyeghaneh Z, Hanna MH, Hwang G, Mills S, Pigazzi A, Stamos MJ, et al. Outcomes of colon resection in patients with metastatic colon cancer. *Am J Surg*. 2016;212(2):264-71.
164. Okuno K. Surgical treatment for digestive cancer. Current issues - colon cancer. *Dig Surg*. 2007;24(2):108-14.
165. Bademci R, Bollo J, Martinez Sanchez C, Hernandez P, Targarona EM. Is Segmental Colon Resection an Alternative Treatment for Splenic Flexure Cancer? *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2019;29(5):621-6.
166. Rossi H, Rothenberger DA. Surgical treatment of colon cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2006;15(1):109-27, vii.
167. Egi H, Nakashima I, Hattori M, Mukai S, Kochi M, Taguchi K, et al. Surgical techniques for advanced transverse colon cancer using the pincer approach of the transverse mesocolon. *Surg Endosc*. 2019;33(2):639-43.
168. Gouvas N, Agalianos C, Papaparaskeva K, Perrakis A, Hohenberger W, Xynos E. Surgery along the embryological planes for colon cancer: a systematic review of complete mesocolic excision. *Int J Colorectal Dis*. 2016;31(9):1577-94.
169. Hiranyakas A, Ho YH. Surgical treatment for colorectal cancer. *Int Surg*. 2011;96(2):120-6.
170. Aarons CB, Shanmugan S, Bleier JI. Management of malignant colon polyps: current status and controversies. *World J Gastroenterol*. 2014;20(43):16178-83.
171. Lo Gerfo P, Herter FP. Carcinoembryonic antigen and prognosis in patients with colon cancer. *Ann Surg*. 1975;181(1):81-4.
172. West NP, Quirke P. Colon cancer surgery: pathological quality control is essential for optimal outcomes. *Colorectal Dis*. 2018;20 Suppl 1:34-5.
173. Maurer CA. Colon cancer: resection standards. *Tech Coloproctol*. 2004;8 Suppl 1:s29-32.

174. Pedrazzani C, Lauka L, Sforza S, Ruzzenente A, Nifosi F, Delaini G, et al. Management of nodal disease from colon cancer in the laparoscopic era. *Int J Colorectal Dis.* 2015;30(3):303-14.
175. Lavery IC, Lopez-Kostner F, Pelley RJ, Fine RM. Treatment of colon and rectal cancer. *Surg Clin North Am.* 2000;80(2):535-69, ix.
176. Lacaine F. [Lymphadenectomy in the treatment of colon cancer]. *J Chir (Paris).* 2008;145 Spec no. 4:12S36-12S39.
177. Zeng J, Su G. High ligation of the inferior mesenteric artery during sigmoid colon and rectal cancer surgery increases the risk of anastomotic leakage: a meta-analysis. *World J Surg Oncol.* 2018;16(1):157.
178. Ozben V, de Muijnck C, Esen E, Aytac E, Baca B, Karahasanoglu T, et al. Is Robotic Complete Mesocolic Excision Feasible for Transverse Colon Cancer? *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2018;28(12):1443-50.
179. Jayne DG, Guillou PJ, Thorpe H, Quirke P, Copeland J, Smith AM, et al. Randomized trial of laparoscopic-assisted resection of colorectal carcinoma: 3-year results of the UK MRC CLASICC Trial Group. *J Clin Oncol.* 2007;25(21):3061-8.
180. Lee SD, Park SC, Park JW, Kim DY, Choi HS, Oh JH. Laparoscopic versus open surgery for stage I rectal cancer: long-term oncologic outcomes. *World J Surg.* 2013;37(3):646-51.
181. Tong G, Zhang G, Liu J, Zheng Z, Chen Y, Cui E. A meta-analysis of short-term outcome of laparoscopic surgery versus conventional open surgery on colorectal carcinoma. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(48):e8957.
182. Yao HW, Liu YH. [Second thoughts on standardized surgery of colon cancer]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi.* 2012;15(10):1000-4.
183. Kannarkatt J, Joseph J, Kurniali PC, Al-Janadi A, Hrinczenko B. Adjuvant Chemotherapy for Stage II Colon Cancer: A Clinical Dilemma. *J Oncol Pract.* 2017;13(4):233-41.
184. Meyers BM, Cosby R, Quereshy F, Jonker D. Adjuvant Chemotherapy for Stage II and III Colon Cancer Following Complete Resection: A Cancer Care Ontario Systematic Review. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2017;29(7):459-65.
185. Laurie JA, Moertel CG, Fleming TR, Wieand HS, Leigh JE, Rubin J, et al. Surgical adjuvant therapy of large-bowel carcinoma: an evaluation of levamisole and the combination of levamisole and fluorouracil. *The North*

- Central Cancer Treatment Group and the Mayo Clinic. *J Clin Oncol.* 1989;7(10):1447-56.
186. Gelibter AJ, Caponnetto S, Urbano F, Emiliani A, Scagnoli S, Sirgiovanni G, et al. Adjuvant chemotherapy in resected colon cancer: When, how and how long? *Surg Oncol.* 2019;30:100-7.
187. Wu C. Systemic Therapy for Colon Cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2018;27(2):235-42.
188. Tsuji Y, Sugihara K. Adjuvant chemotherapy for colon cancer: the difference between Japanese and western strategies. *Expert Opin Pharmacother.* 2016;17(6):783-90.
189. Gunjur A. Short vs long course adjuvant chemotherapy for colon cancer. *Lancet Oncol.* 2018;19(5):e236.
190. Haller DG, Catalano PJ, Macdonald JS, O'Rourke MA, Frontiera MS, Jackson DV, et al. Phase III study of fluorouracil, leucovorin, and levamisole in high-risk stage II and III colon cancer: final report of Intergroup 0089. *J Clin Oncol.* 2005;23(34):8671-8.
191. Tournigand C, Andre T, Bonnetain F, Chibaudel B, Lledo G, Hickish T, et al. Adjuvant therapy with fluorouracil and oxaliplatin in stage II and elderly patients (between ages 70 and 75 years) with colon cancer: subgroup analyses of the Multicenter International Study of Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer trial. *J Clin Oncol.* 2012;30(27):3353-60.
192. Andre T, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol.* 2009;27(19):3109-16.
193. Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, Smith RE, Colangelo LH, Yothers G, et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *J Clin Oncol.* 2007;25(16):2198-204.
194. Schmoll HJ, Twelves C, Sun W, O'Connell MJ, Cartwright T, McKenna E, et al. Effect of adjuvant capecitabine or fluorouracil, with or without oxaliplatin, on survival outcomes in stage III colon cancer and the effect of oxaliplatin on

- post-relapse survival: a pooled analysis of individual patient data from four randomised controlled trials. *Lancet Oncol.* 2014;15(13):1481-92.
195. Paolo MCJ, George CPC, Min Kim K, Wan Kim Y. Adjuvant chemotherapy for high-risk stage II and stage III colon cancer: timing of initiation and optimal duration. *J BUON.* 2018;23(3):568-73.
 196. Hoehn RS, Smith JJ. Adjuvant Chemotherapy for Colon Cancer. *Dis Colon Rectum.* 2019;62(3):274-8.
 197. Fujinaka R, Otowa Y, Yokoo H, Arai K, Murata K, Mii Y, et al. [Adjuvant Chemotherapy for High-Risk Stage Colon Cancer]. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2019;46(8):1327-9.
 198. Saltz LB, Niedzwiecki D, Hollis D, Goldberg RM, Hantel A, Thomas JP, et al. Irinotecan fluorouracil plus leucovorin is not superior to fluorouracil plus leucovorin alone as adjuvant treatment for stage III colon cancer: results of CALGB 89803. *J Clin Oncol.* 2007;25(23):3456-61.
 199. Ychou M, Raoul JL, Douillard JY, Gourgou-Bourgade S, Bugat R, Mineur L, et al. A phase III randomised trial of LV5FU2 + irinotecan versus LV5FU2 alone in adjuvant high-risk colon cancer (FNCLCC Accord02/FFCD9802). *Ann Oncol.* 2009;20(4):674-80.
 200. Van Cutsem E, Labianca R, Bodoky G, Barone C, Aranda E, Nordlinger B, et al. Randomized phase III trial comparing biweekly infusional fluorouracil/leucovorin alone or with irinotecan in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: PETACC-3. *J Clin Oncol.* 2009;27(19):3117-25.
 201. Ychou M, Hohenberger W, Thezenas S, Navarro M, Maurel J, Bokemeyer C, et al. A randomized phase III study comparing adjuvant 5-fluorouracil/folinic acid with FOLFIRI in patients following complete resection of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2009;20(12):1964-70.
 202. Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, Sharif S, Petrelli NJ, Colangelo LH, et al. Phase III trial assessing bevacizumab in stages II and III carcinoma of the colon: results of NSABP protocol C-08. *J Clin Oncol.* 2011;29(1):11-6.
 203. Alberts SR, Sargent DJ, Nair S, Mahoney MR, Mooney M, Thibodeau SN, et al. Effect of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without cetuximab on survival among patients with resected stage III colon cancer: a randomized trial. *JAMA.* 2012;307(13):1383-93.

204. Taieb J, Andre T, Auclin E. Refining adjuvant therapy for non-metastatic colon cancer, new standards and perspectives. *Cancer Treat Rev.* 2019;75:1-11.
205. Manjelienskaia J, Brown D, McGlynn KA, Anderson W, Shriver CD, Zhu K. Chemotherapy Use and Survival Among Young and Middle-Aged Patients With Colon Cancer. *JAMA Surg.* 2017;152(5):452-9.
206. Pellino G, Warren O, Mills S, Rasheed S, Tekkis PP, Kontovounisios C. Comparison of Western and Asian Guidelines Concerning the Management of Colon Cancer. *Dis Colon Rectum.* 2018;61(2):250-9.
207. Green SL, Dawe DE, Nugent Z, Cheung WY, Czaykowski PM. The use of chemotherapy in older patients with stage II and III colon cancer: Variation by age and era of diagnosis. *J Geriatr Oncol.* 2019;10(1):132-7.
208. Lombardi L, Morelli F, Cinieri S, Santini D, Silvestris N, Fazio N, et al. Adjuvant colon cancer chemotherapy: where we are and where we'll go. *Cancer Treat Rev.* 2010;36 Suppl 3:S34-41.
209. Pallis AG, Mouzas IA. Adjuvant chemotherapy for colon cancer. *Anticancer Res.* 2006;26(6C):4809-15.
210. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rodel C, Wittekind C, Fietkau R, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med.* 2004;351(17):1731-40.
211. McCleary NJ, Dotan E, Browner I. Refining the chemotherapy approach for older patients with colon cancer. *J Clin Oncol.* 2014;32(24):2570-80.
212. Gerard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, Martel-Laffay I, Hennequin C, Etienne PL, et al. Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: results of the phase III trial ACCORD 12/0405-Prodige 2. *J Clin Oncol.* 2010;28(10):1638-44.
213. Iqbal A, George TJ. Randomized Clinical Trials in Colon and Rectal Cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2017;26(4):689-704.
214. Osterman E, Glimelius B. Recurrence Risk After Up-to-Date Colon Cancer Staging, Surgery, and Pathology: Analysis of the Entire Swedish Population. *Dis Colon Rectum.* 2018;61(9):1016-25.
215. Konishi T, Shimada Y, Hsu M, Tufts L, Jimenez-Rodriguez R, Cercek A, et al. Association of Preoperative and Postoperative Serum Carcinoembryonic Antigen and Colon Cancer Outcome. *JAMA Oncol.* 2018;4(3):309-15.

216. Nava HR, Pagana TJ. Postoperative surveillance of colorectal carcinoma. *Cancer*. 1982;49(5):1043-7.
217. Nivatvongs S, Fryd DS. How far does the proctosigmoidoscope reach? A prospective study of 1000 patients. *N Engl J Med*. 1980;303(7):380-2.
218. Reasbeck PG. Colorectal cancer: the case for endoscopic screening. *Br J Surg*. 1987;74(1):12-7.
219. Oh HK, Ihn MH, Son IT, Park JT, Lee J, Kim DW, et al. Factors associated with failure of enhanced recovery programs after laparoscopic colon cancer surgery: a single-center retrospective study. *Surg Endosc*. 2016;30(3):1086-93.
220. Aquina CT, Mohile SG, Tejani MA, Becerra AZ, Xu Z, Hensley BJ, et al. The impact of age on complications, survival, and cause of death following colon cancer surgery. *Br J Cancer*. 2017;116(3):389-97.
221. Berraondo P, Teijeira A, Melero I. Cancer Immun-surveillance Caught in the Act. *Immunity*. 2016;44(3):525-6.
222. Candeias SM, Gaipal US. The Immune System in Cancer Prevention, Development and Therapy. *Anticancer Agents Med Chem*. 2016;16(1):101-7.
223. Fletcher R, Wang YJ, Schoen RE, Finn OJ, Yu J, Zhang L. Colorectal cancer prevention: Immune modulation taking the stage. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2018;1869(2):138-48.
224. Boileve A, Senovilla L, Vitale I, Lissa D, Martins I, Metivier D, et al. Immun-surveillance against tetraploidization-induced colon tumorigenesis. *Cell Cycle*. 2013;12(3):473-9.
225. Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD. Cancer immunoeediting: from immun-surveillance to tumor escape. *Nat Immunol*. 2002;3(11):991-8.
226. Trinchieri G, Perussia B. Immune interferon: a pleiotropic lymphokine with multiple effects. *Immunol Today*. 1985;6(4):131-6.
227. Farrar MA, Schreiber RD. The molecular cell biology of interferon-gamma and its receptor. *Annu Rev Immunol*. 1993;11:571-611.
228. Ding AH, Nathan CF, Stuehr DJ. Release of reactive nitrogen intermediates and reactive oxygen intermediates from mouse peritoneal macrophages. Comparison of activating cytokines and evidence for independent production. *J Immunol*. 1988;141(7):2407-12.

229. Kesselring R, Jauch D, Fichtner-Feigl S. Interleukin 21 impairs tumor immunosurveillance of colitis-associated colorectal cancer. *Oncoimmunology*. 2012;1(4):537-8.
230. Dighe AS, Richards E, Old LJ, Schreiber RD. Enhanced in vivo growth and resistance to rejection of tumor cells expressing dominant negative IFN gamma receptors. *Immunity*. 1994;1(6):447-56.
231. Kaplan DH, Shankaran V, Dighe AS, Stockert E, Aguet M, Old LJ, et al. Demonstration of an interferon gamma-dependent tumor surveillance system in immunocompetent mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(13):7556-61.
232. Donehower LA, Harvey M, Slagle BL, McArthur MJ, Montgomery CA, Jr., Butel JS, et al. Mice deficient for p53 are developmentally normal but susceptible to spontaneous tumours. *Nature*. 1992;356(6366):215-21.
233. Shinkai Y, Rathbun G, Lam KP, Oltz EM, Stewart V, Mendelsohn M, et al. RAG-2-deficient mice lack mature lymphocytes owing to inability to initiate V(D)J rearrangement. *Cell*. 1992;68(5):855-67.
234. Kawasaki A, Shinkai Y, Yagita H, Okumura K. Expression of perforin in murine natural killer cells and cytotoxic T lymphocytes in vivo. *Eur J Immunol*. 1992;22(5):1215-9.
235. van den Broek ME, Kagi D, Ossendorp F, Toes R, Vamvakas S, Lutz WK, et al. Decreased tumor surveillance in perforin-deficient mice. *J Exp Med*. 1996;184(5):1781-90.
236. Smyth MJ, Thia KY, Street SE, MacGregor D, Godfrey DI, Trapani JA. Perforin-mediated cytotoxicity is critical for surveillance of spontaneous lymphoma. *J Exp Med*. 2000;192(5):755-60.
237. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The three Es of cancer immunoediting. *Annu Rev Immunol*. 2004;22:329-60.
238. Shankaran V, Ikeda H, Bruce AT, White JM, Swanson PE, Old LJ, et al. Pillars Article: IFN γ and Lymphocytes Prevent Primary Tumour Development and Shape Tumour Immunogenicity. *Nature*. 2001. 410: 1107-1111. *J Immunol*. 2018;201(3):827-31.
239. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646-74.
240. Monteleone G, Pallone F, Stolfi C. The dual role of inflammation in colon carcinogenesis. *Int J Mol Sci*. 2012;13(9):11071-84.

241. Mittal D, Gubin MM, Schreiber RD, Smyth MJ. New insights into cancer immunoediting and its three component phases--elimination, equilibrium and escape. *Curr Opin Immunol*. 2014;27:16-25.
242. Fridman WH, Remark R, Goc J, Giraldo NA, Becht E, Hammond SA, et al. The immune microenvironment: a major player in human cancers. *Int Arch Allergy Immunol*. 2014;164(1):13-26.
243. Wagner DD. New links between inflammation and thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(7):1321-4.
244. Tisato V, Romani A, Tavanti E, Melloni E, Milani D, Bonaccorsi G, et al. Crosstalk Between Adipokines and Paraoxonase 1: A New Potential Axis Linking Oxidative Stress and Inflammation. *Antioxidants (Basel)*. 2019;8(8).
245. Gresele P, Momi S, Malvestiti M, Sebastiano M. Platelet-targeted pharmacologic treatments as anti-cancer therapy. *Cancer Metastasis Rev*. 2017;36(2):331-55.
246. Tjon-Kon-Fat LA, Sol N, Wurdinger T, Nilsson RJA. Platelet RNA in Cancer Diagnostics. *Semin Thromb Hemost*. 2018;44(2):135-41.
247. Li J, Ai Y, Wang L, Bu P, Sharkey CC, Wu Q, et al. Targeted drug delivery to circulating tumor cells via platelet membrane-functionalized particles. *Biomaterials*. 2016;76:52-65.
248. Viles-Gonzalez JF, Fuster V, Badimon JJ. Links between inflammation and thrombogenicity in atherosclerosis. *Curr Mol Med*. 2006;6(5):489-99.
249. Unlu B, van Es N, Arindrarto W, Kielbasa SM, Mei H, Westerga J, et al. Genes associated with venous thromboembolism in colorectal cancer patients. *J Thromb Haemost*. 2018;16(2):293-302.
250. Henn V, Slupsky JR, Grafe M, Anagnostopoulos I, Forster R, Muller-Berghaus G, et al. CD40 ligand on activated platelets triggers an inflammatory reaction of endothelial cells. *Nature*. 1998;391(6667):591-4.
251. Ordinas A, Diaz-Ricart M, Almirall L, Bastida E. The role of platelets in cancer metastasis. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1990;1(6):707-11.
252. Morrell CN, Aggrey AA, Chapman LM, Modjeski KL. Emerging roles for platelets as immune and inflammatory cells. *Blood*. 2014;123(18):2759-67.
253. Shishehbor MH, Bhatt DL. Inflammation and atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep*. 2004;6(2):131-9.

254. Tian Y, Ye Y, Gao W, Chen H, Song T, Wang D, et al. Aspirin promotes apoptosis in a murine model of colorectal cancer by mechanisms involving downregulation of IL-6-STAT3 signaling pathway. *Int J Colorectal Dis.* 2011;26(1):13-22.
255. Kerbirou-Nabias D. [Platelet polyphosphates: new mediators linking thrombosis with inflammation]. *Med Sci (Paris).* 2010;26(4):343-6.
256. Lam M, Roszik J, Kanikarla-Marie P, Davis JS, Morris J, Kopetz S, et al. The potential role of platelets in the consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2017;36(2):273-88.
257. Bergmann S, Pandolfi PP. Giving blood: a new role for CD40 in tumorigenesis. *J Exp Med.* 2006;203(11):2409-12.
258. Delmas Y, Viallard JF, Villeneuve J, Grosset C, Pasquet JM, Dechanet-Merville J, et al. [Platelet-associated CD154: a new interface in haemostasis and in the inflammatory reaction]. *Med Sci (Paris).* 2005;21(10):825-31.
259. Anand SX, Viles-Gonzalez JF, Badimon JJ, Cavusoglu E, Marmur JD. Membrane-associated CD40L and sCD40L in atherothrombotic disease. *Thromb Haemost.* 2003;90(3):377-84.
260. Mosheimer BA, Kaneider NC, Feistritz C, Djanani A, Sturn DH, Patsch JR, et al. CD40-ligand-dependent induction of COX-2 gene expression in endothelial cells by activated platelets: inhibitory effects of atorvastatin. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2005;16(2):105-10.
261. May AE, Kalsch T, Massberg S, Herouy Y, Schmidt R, Gawaz M. Engagement of glycoprotein IIb/IIIa (alpha(IIb)beta3) on platelets upregulates CD40L and triggers CD40L-dependent matrix degradation by endothelial cells. *Circulation.* 2002;106(16):2111-7.
262. Moller K, Adolph O, Grunow J, Elrod J, Popa M, Ghosh S, et al. Mechanism and functional impact of CD40 ligand-induced von Willebrand factor release from endothelial cells. *Thromb Haemost.* 2015;113(5):1095-108.
263. Chen Y, Chen J, Xiong Y, Da Q, Xu Y, Jiang X, et al. Internalization of CD40 regulates its signal transduction in vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006;345(1):106-17.
264. Chakrabarti S, Rizvi M, Pathak D, Kirber MT, Freedman JE. Hypoxia influences CD40-CD40L mediated inflammation in endothelial and monocytic cells. *Immunol Lett.* 2009;122(2):170-84.

265. Aggarwal A, Blum A, Schneider DJ, Sobel BE, Dauerman HL. Soluble CD40 ligand is an early initiator of inflammation after coronary intervention. *Coron Artery Dis.* 2004;15(8):471-5.
266. Cipollone F, Chiarelli F, Davi G, Ferri C, Desideri G, Fazia M, et al. Enhanced soluble CD40 ligand contributes to endothelial cell dysfunction in vitro and monocyte activation in patients with diabetes mellitus: effect of improved metabolic control. *Diabetologia.* 2005;48(6):1216-24.
267. Oviedo-Orta E, Bermudez-Fajardo A, Karanam S, Benbow U, Newby AC. Comparison of MMP-2 and MMP-9 secretion from T helper 0, 1 and 2 lymphocytes alone and in coculture with macrophages. *Immunology.* 2008;124(1):42-50.
268. Danese S, de la Motte C, Reyes BM, Sans M, Levine AD, Fiocchi C. Cutting edge: T cells trigger CD40-dependent platelet activation and granular RANTES release: a novel pathway for immune response amplification. *J Immunol.* 2004;172(4):2011-5.
269. Blumberg N, Spinelli SL, Francis CW, Taubman MB, Phipps RP. The platelet as an immune cell-CD40 ligand and transfusion immunomodulation. *Immunol Res.* 2009;45(2-3):251-60.
270. Danese S, Katz JA, Saibeni S, Papa A, Gasbarrini A, Vecchi M, et al. Activated platelets are the source of elevated levels of soluble CD40 ligand in the circulation of inflammatory bowel disease patients. *Gut.* 2003;52(10):1435-41.
271. Angelou A, Antoniou E, Garpis N, Damaskos C, Theocharis S, Margonis GA. The Role of Soluble CD40L Ligand in Human Carcinogenesis. *Anticancer Res.* 2018;38(5):3199-201.
272. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature.* 2002;420(6917):860-7.
273. de Visser KE, Korets LV, Coussens LM. De novo carcinogenesis promoted by chronic inflammation is B lymphocyte dependent. *Cancer Cell.* 2005;7(5):411-23.
274. Eliopoulos AG, Young LS. The role of the CD40 pathway in the pathogenesis and treatment of cancer. *Curr Opin Pharmacol.* 2004;4(4):360-7.
275. Elmetwali T, Young LS, Palmer DH. CD40 Ligand-Induced Carcinoma Cell Death: A Balance between Activation of TNFR-Associated Factor (TRAF) 3-

- Dependent Death Signals and Suppression of TRAF6-Dependent Survival Signals. *The Journal of Immunology*. 2010;184(2):1111-20.
276. Mach F, Schonbeck U, Sukhova GK, Bourcier T, Bonnefoy JY, Pober JS, et al. Functional CD40 ligand is expressed on human vascular endothelial cells, smooth muscle cells, and macrophages: implications for CD40-CD40 ligand signaling in atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94(5):1931-6.
277. Schonbeck U, Mach F, Sukhova GK, Atkinson E, Levesque E, Herman M, et al. Expression of stromelysin-3 in atherosclerotic lesions: regulation via CD40-CD40 ligand signaling in vitro and in vivo. *J Exp Med*. 1999;189(5):843-53.
278. Loskog A, Totterman TH. CD40L - a multipotent molecule for tumor therapy. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2007;7(1):23-8.
279. Grau-Vorster M, Rodriguez L, Torrents-Zapata S, Vivas D, Codinach M, Blanco M, et al. Levels of IL-17F and IL-33 correlate with HLA-DR activation in clinical-grade human bone marrow-derived multipotent mesenchymal stromal cell expansion cultures. *Cytotherapy*. 2019;21(1):32-40.
280. Dymicka-Piekarska V, Guzinska-Ustymowicz K, Kuklinski A, Kemonia H. Prognostic significance of adhesion molecules (sICAM-1, sVCAM-1) and VEGF in colorectal cancer patients. *Thromb Res*. 2012;129(4):e47-50.
281. Aloui C, Prigent A, Sut C, Tariket S, Hamzeh-Cognasse H, Pozzetto B, et al. The signaling role of CD40 ligand in platelet biology and in platelet component transfusion. *Int J Mol Sci*. 2014;15(12):22342-64.
282. Caggiari L, Guidoboni M, Vaccher E, Barzan L, Franchin G, Gloghini A, et al. High serum levels of soluble CD40-L in patients with undifferentiated nasopharyngeal carcinoma: pathogenic and clinical relevance. *Infect Agent Cancer*. 2007;2:5.
283. Roselli M, Mineo TC, Basili S, Martini F, Mariotti S, Aloe S, et al. Soluble CD40 ligand plasma levels in lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2004;10(2):610-4.
284. Azzariti A, Brunetti O, Porcelli L, Graziano G, Iacobazzi RM, Signorile M, et al. Potential predictive role of chemotherapy-induced changes of soluble CD40 ligand in untreated advanced pancreatic ductal adenocarcinoma. *Onco Targets Ther*. 2016;9:4681-6.
285. Kawano T, Yanoma S, Nakamura Y, Shiono O, Kokatu T, Kubota A, et al. Evaluation of soluble adhesion molecules CD44 (CD44st, CD44v5, CD44v6),

- ICAM-1, and VCAM-1 as tumor markers in head and neck cancer. *Am J Otolaryngol.* 2005;26(5):308-13.
286. Huang J, Jochems C, Talaie T, Anderson A, Jales A, Tsang KY, et al. Elevated serum soluble CD40 ligand in cancer patients may play an immunosuppressive role. *Blood.* 2012;120(15):3030-8.
287. Ivandic BT, Spanuth E, Haase D, Lestin HG, Katus HA. Increased plasma concentrations of soluble CD40 ligand in acute coronary syndrome depend on in vitro platelet activation. *Clin Chem.* 2007;53(7):1231-4.
288. Pikoulis E, Margonis GA, Angelou A, Zografos GC, Antoniou E. Statins in the chemoprevention of colorectal cancer in established animal models of sporadic and colitis-associated cancer. *Eur J Cancer Prev.* 2016;25(2):102-8.
289. Suzuki R, Miyamoto S, Yasui Y, Sugie S, Tanaka T. Global gene expression analysis of the mouse colonic mucosa treated with azoxymethane and dextran sodium sulfate. *BMC Cancer.* 2007;7:84.
290. Gao Y, Li X, Yang M, Zhao Q, Liu X, Wang G, et al. Colitis-accelerated colorectal cancer and metabolic dysregulation in a mouse model. *Carcinogenesis.* 2013;34(8):1861-9.
291. De Robertis M, Massi E, Poeta ML, Carotti S, Morini S, Cecchetelli L, et al. The AOM/DSS murine model for the study of colon carcinogenesis: From pathways to diagnosis and therapy studies. *J Carcinog.* 2011;10:9.
292. Rosenberg DW, Giardina C, Tanaka T. Mouse models for the study of colon carcinogenesis. *Carcinogenesis.* 2009;30(2):183-96.
293. Laqueur GL. Carcinogenic Effects of Cycad Meal and Cycasin, Methylazoxymethanol Glycoside, in Rats and Effects of Cycasin in Germfree Rats. *Fed Proc.* 1964;23:1386-8.
294. Delker DA, McKnight SJ, 3rd, Rosenberg DW. The role of alcohol dehydrogenase in the metabolism of the colon carcinogen methylazoxymethanol. *Toxicol Sci.* 1998;45(1):66-71.
295. Sohn OS, Fiala ES, Requeijo SP, Weisburger JH, Gonzalez FJ. Differential effects of CYP2E1 status on the metabolic activation of the colon carcinogens azoxymethane and methylazoxymethanol. *Cancer Res.* 2001;61(23):8435-40.
296. Deschner EE, Long FC. Colonic neoplasms in mice produced with six injections of 1,2-dimethylhydrazine. *Oncology.* 1977;34(6):255-7.

297. Kobaek-Larsen M, Thorup I, Diederichsen A, Fenger C, Hoitinga MR. Review of colorectal cancer and its metastases in rodent models: comparative aspects with those in humans. *Comp Med*. 2000;50(1):16-26.
298. Neufert C, Becker C, Neurath MF. An inducible mouse model of colon carcinogenesis for the analysis of sporadic and inflammation-driven tumor progression. *Nat Protoc*. 2007;2(8):1998-2004.
299. Suzuki R, Kohno H, Sugie S, Nakagama H, Tanaka T. Strain differences in the susceptibility to azoxymethane and dextran sodium sulfate-induced colon carcinogenesis in mice. *Carcinogenesis*. 2006;27(1):162-9.
300. Okayasu I, Yamada M, Mikami T, Yoshida T, Kanno J, Ohkusa T. Dysplasia and carcinoma development in a repeated dextran sulfate sodium-induced colitis model. *J Gastroenterol Hepatol*. 2002;17(10):1078-83.
301. Snider AJ, Bialkowska AB, Ghaleb AM, Yang VW, Obeid LM, Hannun YA. Murine Model for Colitis-Associated Cancer of the Colon. *Methods Mol Biol*. 2016;1438:245-54.
302. Clapper ML, Cooper HS, Chang WC. Dextran sulfate sodium-induced colitis-associated neoplasia: a promising model for the development of chemopreventive interventions. *Acta Pharmacol Sin*. 2007;28(9):1450-9.
303. Marotta F, Naito Y, Minelli E, Tajiri H, Bertuccelli J, Wu CC, et al. Chemopreventive effect of a probiotic preparation on the development of preneoplastic and neoplastic colonic lesions: an experimental study. *Hepatology*. 2003;50(54):1914-8.
304. Escribano M, Molero L, Lopez-Farre A, Abarrategui C, Carrasco C, Garcia-Mendez A, et al. Aspirin inhibits endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and Flk-1 (vascular endothelial growth factor receptor-2) prior to rat colon tumour development. *Clin Sci (Lond)*. 2004;106(1):83-91.
305. Orii S, Yamaguchi T, Anzai H, Saito S, Chiba T, Suzuki K. Chemoprevention for colorectal tumorigenesis associated with chronic colitis in mice via apoptosis. *J Exp Clin Cancer Res*. 2003;22(1):41-6.
306. Metz N, Lobstein A, Schneider Y, Gosse F, Schleiffer R, Anton R, et al. Suppression of azoxymethane-induced preneoplastic lesions and inhibition of cyclooxygenase-2 activity in the colonic mucosa of rats drinking a crude green tea extract. *Nutr Cancer*. 2000;38(1):60-4.

307. Corpet DE, Pierre F. Point: From animal models to prevention of colon cancer. Systematic review of chemoprevention in min mice and choice of the model system. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2003;12(5):391-400.
308. Chassaing B, Aitken JD, Malleshappa M, Vijay-Kumar M. Dextran sulfate sodium (DSS)-induced colitis in mice. *Curr Protoc Immunol.* 2014;104:15 25 1-15 25 14.
309. Li H, Feng C, Fan C, Yang Y, Yang X, Lu H, et al. Intervention of oncostatin M-driven mucosal inflammation by berberine exerts therapeutic property in chronic ulcerative colitis. *Cell Death Dis.* 2020;11(4):271.
310. Pedersen G. Development, validation and implementation of an in vitro model for the study of metabolic and immune function in normal and inflamed human colonic epithelium. *Dan Med J.* 2015;62(1):B4973.
311. Eichele DD, Kharbanda KK. Dextran sodium sulfate colitis murine model: An indispensable tool for advancing our understanding of inflammatory bowel diseases pathogenesis. *World J Gastroenterol.* 2017;23(33):6016-29.
312. Matsuoka K, Uemura Y, Kanai T, Kunisaki R, Suzuki Y, Yokoyama K, et al. Efficacy of Bifidobacterium breve Fermented Milk in Maintaining Remission of Ulcerative Colitis. *Dig Dis Sci.* 2018;63(7):1910-9.
313. Elzey BD, Tian J, Jensen RJ, Swanson AK, Lees JR, Lentz SR, et al. Platelet-mediated modulation of adaptive immunity. A communication link between innate and adaptive immune compartments. *Immunity.* 2003;19(1):9-19.
314. Dole VS, Bergmeier W, Patten IS, Hirahashi J, Mayadas TN, Wagner DD. PSGL-1 regulates platelet P-selectin-mediated endothelial activation and shedding of P-selectin from activated platelets. *Thromb Haemost.* 2007;98(4):806-12.
315. Rendu F, Brohard-Bohn B. The platelet release reaction: granules' constituents, secretion and functions. *Platelets.* 2001;12(5):261-73.
316. Lapchak PH, Ioannou A, Kannan L, Rani P, Dalle Lucca JJ, Tsokos GC. Platelet-associated CD40/CD154 mediates remote tissue damage after mesenteric ischemia/reperfusion injury. *PLoS One.* 2012;7(2):e32260.
317. Sciulli MG, Filabozzi P, Tacconelli S, Padovano R, Ricciotti E, Capone ML, et al. Platelet activation in patients with colorectal cancer. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2005;72(2):79-83.

318. Andonegui G, Kerfoot SM, McNagny K, Ebbert KV, Patel KD, Kubes P. Platelets express functional Toll-like receptor-4. *Blood*. 2005;106(7):2417-23.
319. Cognasse F, Lafarge S, Chavarin P, Acquart S, Garraud O. Lipopolysaccharide induces sCD40L release through human platelets TLR4, but not TLR2 and TLR9. *Intensive Care Med*. 2007;33(2):382-4.
320. Assinger A, Laky M, Badrnya S, Esfandeyari A, Volf I. Periodontopathogens induce expression of CD40L on human platelets via TLR2 and TLR4. *Thromb Res*. 2012;130(3):e73-8.
321. Fukata M, Chen A, Vamadevan AS, Cohen J, Breglio K, Krishnareddy S, et al. Toll-like receptor-4 promotes the development of colitis-associated colorectal tumors. *Gastroenterology*. 2007;133(6):1869-81.
322. Thaker AI, Shaker A, Rao MS, Ciorba MA. Modeling colitis-associated cancer with azoxymethane (AOM) and dextran sulfate sodium (DSS). *J Vis Exp*. 2012(67).
323. Hernandez Y, Sotolongo J, Breglio K, Conduah D, Chen A, Xu R, et al. The role of prostaglandin E2 (PGE 2) in toll-like receptor 4 (TLR4)-mediated colitis-associated neoplasia. *BMC Gastroenterol*. 2010;10:82.
324. Ungaro R, Fukata M, Hsu D, Hernandez Y, Breglio K, Chen A, et al. A novel Toll-like receptor 4 antagonist antibody ameliorates inflammation but impairs mucosal healing in murine colitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2009;296(6):G1167-79.
325. Tanaka T, Kohno H, Suzuki R, Yamada Y, Sugie S, Mori H. A novel inflammation-related mouse colon carcinogenesis model induced by azoxymethane and dextran sodium sulfate. *Cancer Sci*. 2003;94(11):965-73.
326. Angelou A, Antoniou E, Pikouli A, Wang J, Ventin M, Buettner S, et al. Platelet Depletion/Transfusion as a Lethal Factor in a Colitis-associated Cancer Mouse Model. *Anticancer Res*. 2019;39(5):2443-6.
327. Yu C, Zhang S, Wang Y, Zhang S, Luo L, Thorlacius H. Platelet-Derived CCL5 Regulates CXC Chemokine Formation and Neutrophil Recruitment in Acute Experimental Colitis. *J Cell Physiol*. 2016;231(2):370-6.
328. Sato H, Higashiyama M, Hozumi H, Sato S, Furuhashi H, Takajo T, et al. Platelet interaction with lymphatics aggravates intestinal inflammation by suppressing lymphangiogenesis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2016;311(2):G276-85.