

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**

**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**Α΄ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ**

**ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: Α.ΛΑΖΑΡΗΣ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**«ΚΛΙΝΙΚΟΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΕΣ ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΚΑΙ  
ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ ΜΕΤΑΞΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΔΕΞΙΟΥ ΚΑΙ  
ΑΡΙΣΤΕΡΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΤΟΥ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ»**

Καλαντζής Ιωάννης

Ειδικευόμενος Γαστρεντερολογίας

ΑΘΗΝΑ 2020

## **ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΚΑΙ ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

### **ΕΠΙΒΛΕΠΟΝ ΜΕΛΟΣ ΔΕΠ**

Κα. Παυλάκη Αικατερίνη, Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομικής Ιατρικής Σχολής  
Πανεπιστημίου Αθηνών

### **ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

1) Κα. Παυλάκη Αικατερίνη, Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομικής Ιατρικής Σχολής  
Πανεπιστημίου Αθηνών

2) Κα. Γακιοπούλου Χαρίκλεια, Αν. Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομικής Ιατρικής  
Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών

3) Κα. Νόννη Αφροδίτη, Αν. Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομικής Ιατρικής Σχολής  
Πανεπιστημίου Αθηνών

### **ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:**

1) Κα. Παυλάκη Αικατερίνη, Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομικής Ιατρικής Σχολής  
Πανεπιστημίου Αθηνών

2) Κα. Γακιοπούλου Χαρίκλεια, Αν. Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομικής Ιατρικής  
Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών

3) Κα. Νόννη Αφροδίτη, Αν. Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομικής Ιατρικής Σχολής  
Πανεπιστημίου Αθηνών

4) Κος. Λάζαρης Ανδρέας, Καθηγητής Παθολογικής Ανατομικής Ιατρικής Σχολής  
Πανεπιστημίου Αθηνών

5) Κος. Καβαντζάς Νικόλαος, Καθηγητής Παθολογικής Ανατομικής Ιατρικής Σχολής  
Πανεπιστημίου Αθηνών

6) Κα. Κορκολοπούλου Πηνελόπη, Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομικής Ιατρικής  
Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών

7) Κα. Τσελένη Σοφία, Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομικής Ιατρικής Σχολής  
Πανεπιστημίου Αθηνών

## **ΧΡΟΝΟΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ**

- Ορισμός τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής: 25/01/2017
- Κατάθεση 1<sup>ης</sup> προόδου: 31/1/2018
- Κατάθεση 2<sup>ης</sup> προόδου: 23/1/2019
- Κατάθεση 3<sup>ης</sup> προόδου: 31/1/2020
- Ημερομηνία κατάθεσης της διδακτορικής διατριβής: 10/6/2020
- Ημερομηνία ορισμού της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής: 25/6/2020
- Ημερομηνία κρίσης της διδακτορικής διατριβής: 27/7/2020

## **ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ**

### **Σπουδές**

**2017-** :Υποψήφιος διδάκτορας Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών. Θέμα διατριβής: " Κλινικοπαθολογοανατομικές διαφορές και συσχετίσεις μεταξύ καρκίνου του δεξιού και αριστερού τμήματος του παχέος εντέρου"

**2015-2017:** Φοιτητής στο διετές Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Ειδίκευσης “Νεοπλασματική Νόσος στον Άνθρωπο: Διάγνωση, Σύγχρονη Θεραπεία και Έρευνα” του Εθνικού κ Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών. Τμήμα Παθολογικής Ανατομικής-Ιατρική Σχολή Αθηνών (Βαθμός Μεταπτυχιακού: Άριστα 9,1)

**2004-2010:** Φοιτητής της Ιατρικής Σχολής του Δημοκρίτειου Πανεπιστημίου Θράκης (Βαθμός Πτυχίου: Λίαν Καλώς 8,15).

**2004:** Εισαγωγή με πανελλήνιες εξετάσεις στην Ιατρική Σχολή του Δημοκρίτειου Πανεπιστημίου Θράκης

**2001-2004:** Φοιτητής της Ιατρικής Σχολής "La Sapienza" Πανεπιστημίου Ρώμης (Μ.Ο: 25/30)

**2000:** Εισαγωγή με Πανελλήνιες Εξετάσεις στο Τμήμα Βιολογίας Πανεπιστημίου Πατρών

**2000:** Απολυτήριο Λυκείου,4ο Λύκειο Ηρακλείου Αττικής (Βαθμός Απολυτηρίου: Άριστα 18<sup>5/10</sup>)

### **Επαγγελματική Εμπειρία**

**02/2017-** : Ειδικευόμενος Γαστρεντερολογίας στο Γαστρεντερολογικό Τμήμα "Κοργιαλένιο-Μπενάκειο" Νοσοκομείο Ε.Ε.Σ

**09/2013-09/2016** : Ειδικευόμενος Παθολογίας στο Παθολογικό Ογκολογικό Τμήμα του Ε.Α.Ν.Π "Μεταξά"

**04/2012-08/2013:** Ιατρός Υπόχρεος Υπηρεσίας Υπαίθρου στο Π.Ι Πρασίνου-Κ.Υ Τροπαίων (Γ.Ν Τρίπολης)

**11/2010-5/2011** : Οπλίτης Ιατρός-Εσωτερικός βοηθός της Παθολογικής Κλινικής του 492 Γενικού Στρατιωτικού Νοσοκομείου Αλεξανδρούπολης

## Ξένες Γλώσσες

-Αγγλικά: First Certificate in English(Lower),University of Cambridge, Ιούνιος 1996

Certificate of Proficiency in English, University of Michigan,Μάρτιος 2006

-Γερμανικά: Zertifikat Deutsch als Fremdsprache, Goethe Institut, Ιούνιος 1997

-Ιταλικά: Certificato di conoscenza della lingua italiana livello 3-Celi 3, Università di Perugia, Ιούνιος 2001

## Υποτροφίες

-Τιμητική υποτροφία προγράμματος 2006-2007 από το Ίδρυμα Κρατικών Υποτροφιών για τη διάκριση στις σπουδές και το ήθος κατά το ακαδημαϊκό έτος 2005-2006 (2<sup>ο</sup> έτος) στο Τμήμα Ιατρικής Δημοκρίτειου Πανεπιστημίου Θράκης (Αλεξανδρούπολη)

-Τιμητική υποτροφία προγράμματος 2009-2010 από το Ίδρυμα Κρατικών Υποτροφιών για τη διάκριση στις σπουδές και το ήθος κατά το ακαδημαϊκό έτος 2008-2009 (5<sup>ο</sup> έτος) στο Τμήμα Ιατρικής Δημοκρίτειου Πανεπιστημίου Θράκης (Αλεξανδρούπολη)

## Γνώσεις Η/Υ

-Πιστοποίηση ECDL (Microsoft Word 2007,Microsoft Excel 2007,Microsoft PowerPoint 2007,Microsoft Internet Explorer 7 & Outlook 2007), 02-04/2012, Αθήνα

-Πιστοποίηση βασικών γνώσεων Η/Υ, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, 19 Οκτωβρίου 2007, Αλεξανδρούπολη

## Ανακοινώσεις

1. "Rectal versus intramuscular diclofenac in the prevention of post ERCP pancreatitis. The experience of a Greek tertiary referral center" **I.Kalantzis**, A.Poulou, A.Paratheodorou, K.Goumas. 27<sup>ο</sup> Πανευρωπαϊκό Συνέδριο Γαστρεντερολογίας (UEGW), 21-23 Οκτωβρίου 2019, Βαρκελώνη, Ισπανία

2. "Comparative study of Greek patients with cancer of the left and right colon based on clinical presentation, co-morbidity, histopathology and molecular biomarkers". **I.Kalantzis**, X.Gakiopoulou, A.Nonni, N.Ziras, K.Goumas, A.Paulaki. 27<sup>ο</sup> Πανευρωπαϊκό Συνέδριο Γαστρεντερολογίας (UEGW), 21-23 Οκτωβρίου 2019, Βαρκελώνη, Ισπανία

3. " Διορθική έναντι ενδομυϊκής χορήγησης δικλοφαινάκης στην πρόληψη της μετά ERCP παγκρεατίτιδας. Η εμπειρία ενός κέντρου αναφοράς ". **Καλαντζής Ι**, Πούλου

A, Αργυρόπουλος Θ, Ζαμπέλης Κ, Αγγελόπουλος Θ, Χασκώνη Β, Γκούμας Κ. 39<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Γαστρεντερολογίας, 10-13 Οκτωβρίου 2019, Αλεξανδρούπολη

4. "Gastric Metastasis Mimicking Linitis Plastica in a Patient with Metastatic Bilateral Lobular Breast Cancer". S.Lanitis, E.Georgopoulos, S.Peristeraki, P.Chortis, V.Gkanis, G.Sourtse, T.Paizis, I.Papanikolaou, D.Katsogiannos, V.Samaras, **I.Kalantzis**, I.Staurakis. 39th Congress of the European Society of Surgical Oncology, 9-11 October 2019, Rotterdam, The Netherlands

5. "Ιστοπαθολογικές και μοριακές διαφορές μεταξύ καρκίνου του δεξιού και αριστερού τμήματος του παχέος εντέρου". **Ιωάννης Καλαντζής**, Χαρίκλεια Γακιοπούλου, Αφροδίτη Νόννη, Νικόλαος Ζήρας, Αικατερίνη Παυλάκη. 38<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Γαστρεντερολογίας, 6-9 Δεκεμβρίου 2018, Αθήνα

6. "Κρυπτογενής οργανούμενη πνευμονία σε ασθενή με ελκώδη κολίτιδα υπό αγωγή με Vedolizumab και 5-ASA". **Ιωάννης Καλαντζής**, Εμμανουήλ Τελάκης, Ανδρονίκη Πούλου, Αφροδίτη Βάγια, Θεόδωρος Αργυρόπουλος, Γεώργιος Ραβάνης, Θεόδωρος Αγγελόπουλος, Κωνσταντίνος Γκούμας. 38<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Γαστρεντερολογίας, 6-9 Δεκεμβρίου 2018, Αθήνα

7."Ενδοσκοπική αντιμετώπιση συγκεκαλυμμένης διάτρησης στομάχου από ξένο σώμα". **Ιωάννης Καλαντζής**, Ευδοκία Κατσάνου, Ευστάθιος Γεωργόπουλος, Φυγαλία Νίκα, Γεώργιος Γκενεράλης, Κωνσταντίνος Ζαμπέλης, Θεόδωρος Αργυρόπουλος, Ανδρονίκη Πούλου. 38<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Γαστρεντερολογίας, 6-9 Δεκεμβρίου 2018, Αθήνα

8. "Συλλοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό και ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού σε ανοσοεπαρκή ενήλικα με ατροφική γαστρίτιδα". **Ιωάννης Καλαντζής** Μαρία Μπομπολή, Μαρία Καραμπέλη, Αθηνά Λιονή, Βασίλης Σαμαράς, Λάμπρος Λαμπρόπουλος, Εμμανουήλ Τελάκης, Κωνσταντίνος Γκούμας. 38<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Γαστρεντερολογίας, 6-9 Δεκεμβρίου 2018, Αθήνα

9. "Συντηρητική αντιμετώπιση διάτρησης 12δακτύλου από κατάποση ξένου σώματος". Ευστάθιος Γεωργόπουλος, Φυγαλία Νίκα, Κωνσταντίνος Δασκαλάκης, Βασίλειος Γκάνης, Γιονούς Σούρτσε, Στυλιανή Περιστεράκη, Παναγιώτης Χόρτης, Κωνσταντίνος Γκούμας, **Ιωάννης Καλαντζής**, Ευδοκία Κατσάνου. 31<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής, 21-24 Νοεμβρίου 2018, Αθήνα

10. "Πολυποειδή μορφώματα στομάχου σχετιζόμενα με Λοίμωξη από CMV και μιμούμενα νεόπλασμα σε ανοσοεπαρκή άνδρα". Μ.Μπομπολή, Μ. Καραμπέλη, Α. Λιονή,**I.Καλαντζής**,Κ.Γκούμας,Β.Σαμαράς,Λ.Λαμπρόπουλος. 18<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Λοιμώξεων. 2-4 Μαρτίου 2018. Αθήνα

11. "Οξεία κολίτιδα μετά από κολονοσκόπηση". **Καλαντζής Ι**, Πούλου Α., Αργυρόπουλος Θ., Ραβάνης Γ., Βάγια Α., Γκούμας Κ. 37<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Γαστρεντερολογικό Συνέδριο. 5-7 Οκτωβρίου 2017. Θεσσαλονίκη

12. "Αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της ενδοσκοπικής βλεννογονεκτομής (EMR) στην αντιμετώπιση των σποραδικών μη-ληκυθικών αδενωμάτων του 12/λου". Τελάκης Ε., **Καλαντζής Ι.**, Ραβάνης Γ., Αργυρόπουλος Θ., Πούλου Α., Γκούμας Κ. 37<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Γαστρεντερολογικό Συνέδριο. 5-7 Οκτωβρίου 2017. Θεσσαλονίκη

13. "Κοκκιοκυτταρικοί όγκοι οισοφάγου". Βάγια Α, Αργυρόπουλος Θ, **Καλαντζής Ι**, Ραβάνης Γ, Τελάκης Ε, Γκούμας Κ. 37<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Γαστρεντερολογικό Συνέδριο. 5-7 Οκτωβρίου 2017. Θεσσαλονίκη

14. "Συγκριτική μελέτη ελλήνων ασθενών με καρκίνο του αριστερού και του δεξιού κόλου βάσει δημογραφικών στοιχείων, κλινικής εικόνας, συννοσηρότητας και διατροφικών συνηθειών". **Καλαντζής Ι**, Γακιοπούλου Χ, Σταμουλάκη Ε, Τελάκης Ε, Γκούμας Κ, Ζήρας Ν. 37<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Γαστρεντερολογικό Συνέδριο. 5-7 Οκτωβρίου 2017. Θεσσαλονίκη

15. "Εξωπνευμονική φυματίωση με πρωτοπαθή εντόπιση στο γαστρεντερικό σύστημα". Μ.Παπαζιάν, Ν.Νόβοκοβιτς, Ε.Παλιούρη, Δ.Παπαγιαννοπούλου, **Ι.Καλαντζής**, Ε.Μανωλουδάκη. 15<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Παθολογικής Ανατομικής. 8-11 Ιουνίου 2016. Ιωάννινα

16. "Εκτίμηση επιπέδου γνώσεων νοσηλευτών ογκολογικού νοσοκομείου αναφορικά με την μετάγγιση αίματος". Ε. Πέτρακα , Μ. Κριτσιώτη , Σ. Βαλσάμη , **Ι. Καλαντζής** , Α. Τραυλού , Ε. Γρουζή. 25<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο. 13-15 Νοεμβρίου 2014. Θεσσαλονίκη

#### Δημοσιεύσεις:

##### **Εθνικά περιοδικά:**

1.Συλλοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό και ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού σε ανοσοεπαρκή ενήλικα με ατροφική γαστρίτιδα. **Ι. Καλαντζής**, Μ. Μπομπολή, Μ. Καραμπέλη, Α. Λιονή, Β. Σαμαράς, Κ. Γκούμας, Λ. Λαμπρόπουλος. Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής 2019, 36(5):703–706

2. Συγκριτική μελέτη Ελλήνων ασθενών με καρκίνο του αριστερού και δεξιού κόλου. **Ι. Καλαντζής** , Α. Παυλάκη , Χ. Γακιοπούλου , Α. Νόννη , Ε. Σταμουλάκη , Κ. Γκούμας , Ν. Ζήρας. ΓΑΛΗΝΟΣ Τόμος 58ος, Τεύχος 3<sup>ο</sup>-4<sup>ο</sup>, 2017

3. Εκτίμηση επιπέδου γνώσεων νοσηλευτών ογκολογικού νοσοκομείου αναφορικά με την μετάγγιση αίματος. Ε. Πέτρακα , Μ. Κριτσιώτη , Σ. Βαλσάμη , **Ι. Καλαντζής** , Α. Τραυλού , Ε. Γρουζή. Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής 2016, 33(5):661-670

##### **Διεθνή Περιοδικά:**

1. Rectal versus intramuscular diclofenac in prevention of post ERCP pancreatitis. The experience of a Greek tertiary referral center. **I. Kalantzis**, A. Poulou, A. Papatheodorou, K. Gkoumas. Annals of Gastroenterology. In press

2. Clinicopathological differences and correlations between right and left colon cancer. **Kalantzis I**, Nonni A, Pavlakis K, Delicha EM, Miltiadou K, Kosmas C, Ziras N, Gkoumas K, Gakiopoulou H. World J Clin Cases. 2020 Apr 26;8(8):1424-1443. doi: 10.12998/wjcc.v8.i8.1424.

3. Endoscopic management of gastric perforation caused by a foreign body . **Ioannis Kalantzis**. Eustathios Georgopoulos. Eudokia Katsanou. Konstantinos Goumas. Annals of Gastroenterology (2019) 32, 422. DOI: <https://doi.org/10.20524/aog.2019.0361>

4. Metabolic syndrome and Cancer: Do they share common molecular pathways?. E. Veniou, I. Sofatzis, **I. Kalantzis**, M. Karakosta, M. Logothetis, E. Lianos, N. Ziras. Forum of Clinical Oncology. Published Online: 2016-12-30 DOI: <https://doi.org/10.1515/fco-2016-0006>

5. Malignant myoepithelioma of the breast: a case report and review of the literature. Maria Papazian, **Ioannis Kalantzis**, Georgios Galanopoulos, Iliana Mani, Olympia Tzaida, Ioanna Iacovidou, Nikolaos Ziras. Molecular and Clinical Oncology. Volume 4 Issue 5. May 2016. DOI:10.3892/mco.2016.808.

### **Κλινικές Μελέτες**

-Phase IV: ENTYVIO Outcomes in Real-World Bio-Naive Ulcerative Colitis and Crohn's Disease Patients. EVOLVE STUDY VDZ-5036. (Sub Investigator 04/2018-09/2018)

-Phase III: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Long-term Safety and Efficacy of XXXX Administered at 500 mg Once-Every-3-Weeks (Q3W) in Anemic Subjects With Advanced Stage Non-small Cell Lung Cancer Receiving Multi-cycle Chemotherapy. (Sub Investigator: 03/2015-9/2016).

- Phase IV: A Prospective Observational Study to Evaluate the Persistence to XXXX for Prevention of Skeletal Related Events (SREs) in Patients with Bone Metastases and Solid Tumors in Routine Clinical Practice. (Sub Investigator: 03/2015-09/2016).

- Phase IV: A Prospective observational study of 1st and 2nd line XXXX use in KRAS/NRAS-wt mCRC patients to evaluate pattern of use and overall response rates. (Sub Investigator: 03/2015-09/2016).

-Cardiac Oncology Toxicity (ESC-COT) EACVI/HFA Pilot Registry. A Prospective, multicenter, observational study of patients presenting to imaging labs and followed by cardiology or oncology centers in European countries. (Co-Investigator 08/2014-08/2016).



## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα πρωτίστως να ευχαριστήσω την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομικής Κα. Γακιοπούλου Χαρίκλεια για την εμπιστοσύνη στο πρόσωπο μου και την ευκαιρία για την διενέργεια και ολοκλήρωση της διατριβής,

την Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομικής Κα. Παυλάκη Αικατερίνη και την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομικής Κα. Νόννη Αφροδίτη για την τιμή να συμμετέχουν ενεργά στην τριμελή επιτροπή της διδακτορικής αυτής εργασίας,

τους Διευθυντές του Ογκολογικού Τμήματος του Ε.Α.Ν.Π "Μεταξά" Ζήρα Νικόλαο και Κοσμά Χρήστο για τις πολύτιμες συμβουλές και την καθοδήγηση κατά τη διάρκεια υλοποίησης της μελέτης,

την Κα. Δεληγά Εύη για την συνεργασία και την υπομονή στην στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων,

τον καλό φίλο και συνάδελφο Μιλτιάδου Κωνσταντίνο για την συμμετοχή του στον σχεδιασμό και στην υλοποίηση της μελέτης αυτής και την συνάδελφο Σταμουλάκη Ελένη για την ανεκτίμητη βοήθεια στη συλλογή δεδομένων,

τον Συντονιστή Διευθυντή του Γαστρεντερολογικού Τμήματος του Νοσοκομείου Ερυθρός Σταυρός Γκούμα Κωνσταντίνο για την ενθάρρυνση και την υποστήριξη,

το προσωπικό του Αρχείου του Ε.Α.Ν.Π "Μεταξά" για την τεχνική υποστήριξη στην ανεύρεση και παροχή φακέλων των ασθενών,

και τέλος τους 144 ασθενείς που δέχτηκαν να συμμετάσχουν στη μελέτη αυτή νιώθοντας ότι συμβάλλουν στην προαγωγή της έρευνας της νεοπλασματικής νόσου του παχέος εντέρου.

## ΑΦΙΕΡΩΣΕΙΣ

Στους γονείς μου και τον αδερφό μου

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Τριμελής και Επταμελής επιτροπή .....	2
Χρονοδιάγραμμα διδακτορικής διατριβής .....	3
Βιογραφικό σημείωμα .....	4
Ευχαριστίες .....	9
Αφιερώσεις .....	10
A. Γενικό μέρος .....	14
1.Ανατομία-Εμβρυολογία-Αγγείωση .....	14
2.Προκαρκινικές βλάβες- Αδενώματα .....	16
3.Μοντέλο καρκινογένεσης .....	17
3.1 Μονοπάτια μεταγωγής σήματος RAS-RAF-MEK-ERK και PI3K-AKT	19
3.2 Οικογένεια γονιδίων RAS .....	23
3.3 Οικογένεια κινασών RAF .....	27
3.4 Ογκοκατασταλτικό γονίδιο APC .....	29
3.5 Ογκοκατασταλτικό γονίδιο DCC .....	31
3.6 Ογκοκατασταλτικό γονίδιο p53 .....	32
4. Μοριακές οδοί καρκινογένεσης .....	33
4.1 Οδός χρωμοσωμικής αστάθειας .....	33
4.2 Οδός μικροδορυφορικής αστάθειας .....	35
4.3 Φαινότυπος μεθυλίωσης νησιδίων CpG .....	38
4.4 Μοριακοί υπότυποι .....	39
4.5 MicroRNAs .....	42
5. Ιστολογία .....	43
5.1 Μακροσκοπικά .....	43

5.2 Μικροσκοπικά .....	44
5.2.1 Αδενοκαρκίνωμα παχέος εντέρου .....	44
5.2.2 Βλεννώδες αδενοκαρκίνωμα .....	46
5.2.3 Αδενοκαρκίνωμα δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου .....	46
6. Διαφοροποίηση .....	47
7. Ταξινόμηση .....	49
8. Επιδημιολογία .....	51
9. Προδιαθεσικοί παράγοντες .....	54
10. Κληρονομικότητα .....	55
10.1. FAP .....	56
10.2 Σύνδρομο Lynch .....	57
11. Κλινική εικόνα .....	60
12. Πρόγνωση .....	61
13. Διαγνωστικές μέθοδοι .....	66
14. Μεταστατικό φορτίο .....	67
15. Θεραπεία .....	70
15.1 Χειρουργική αφαίρεση πρωτοπαθούς εστίας .....	70
15.2 Χειρουργική αφαίρεση δευτεροπαθών εστιών .....	73
15.3 Άκτινοθεραπεία .....	75
15.4 Ενδοσκοπική θεραπεία .....	77
15.5 Follow-up .....	77
15.6 Χημειοθεραπεία .....	79
15.6.1 Επικουρική Χημειοθεραπεία .....	79
15.6.2 Χημειοθεραπεία 1ης γραμμής .....	85
15.6.3 Χημειοθεραπεία 2ης γραμμής .....	90
15.6.4 Ανταπόκριση βάση της εντόπισης της πρωτοπαθούς εστίας και του στοχευτικού παράγοντα .....	93
15.6.5 Θεραπεία συντήρησης .....	95
15.6.6 Νεοεπικουρική χημειοθεραπεία πρωτοπαθούς εστίας .....	96
15.6.7 Νεοεπικουρική χημειοθεραπεία μεταστατικής νόσου .....	96
15.6.8 Νεότερα θεραπευτικά σκευάσματα .....	99

B. Ειδικό μέρος .....	101
16. Εισαγωγή .....	101
17. Σκοπός .....	102
18. Υλικό και μέθοδος .....	102
18.1 Υλικό .....	102
18.2 Μέθοδος .....	103
18.3 Στατιστική Ανάλυση .....	103
19. Αποτελέσματα .....	105
19.1 Επιδημιολογικά δεδομένα .....	105
19.2 Κλινική συμπτωματολογία .....	107
19.3 Συννοσηρότητα .....	108
19.4 Σταδιοποίηση .....	109
19.5 Ιστολογία .....	111
19.6 Μοριακή βιολογία .....	112
19.7 Επικουρική και Περιεγχειρητική θεραπεία .....	113
19.8 Υποτροπή .....	113
19.9 1η γραμμή χημειοθεραπείας .....	116
19.10 2η γραμμή χημειοθεραπείας .....	121
19.11 Επιβίωση .....	123
20. Συζήτηση .....	127
21. Βιβλιογραφία .....	133
22. Δημοσίευση .....	161
23. Περίληψη .....	181
24. Abstract .....	184

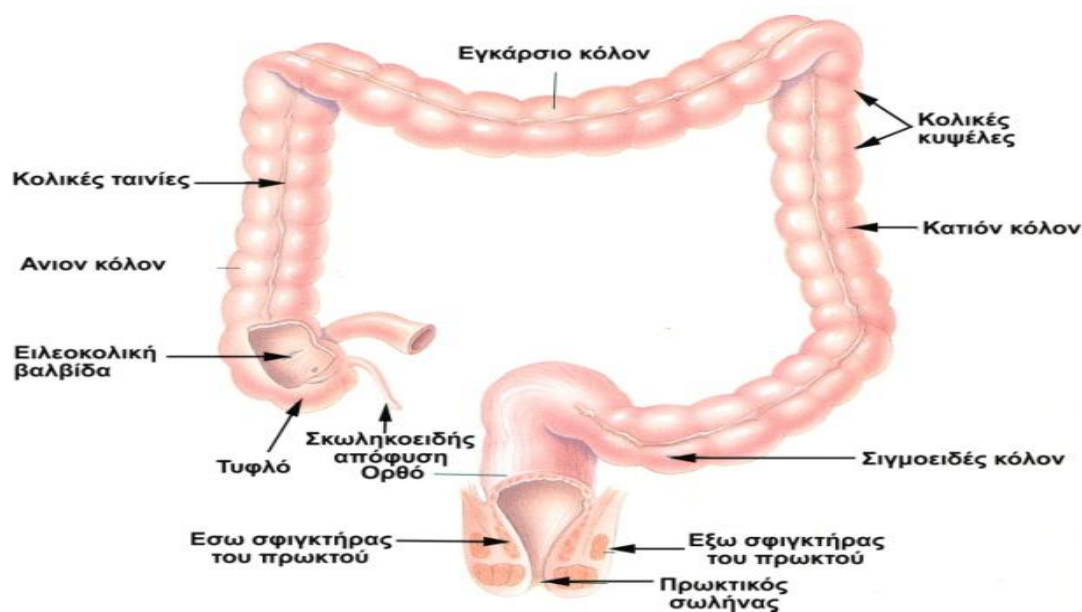
## A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### 1. Ανατομία-Εμβρυολογία-Αγγείωση

Το παχύ έντερο έχει μια σωληνώδη μορφή περίπου 30 με 40 εκ. μήκος στην γέννηση φτάνοντας τα 150 εκ. στον ενήλικα ή περίπου το ένα τέταρτο του μήκους του λεπτού εντέρου. Εκτείνεται από την ειλεοτυφλική βαλβίδα έως το πρωκτικό χείλος. Αποτελείται από 4 κύρια μέρη: τυφλό και σκωληκοειδής απόφυση, κόλον (ανιόν, εγκάρσιο, κατιόν, σιγμοειδές), ορθό και πρωκτικό κανάλι.

Η διάμετρος του κόλου είναι μεγαλύτερη στο τυφλό (7,5 εκ) και μικρότερη στο σιγμοειδές (2,5 εκ). Το τυφλό αποτελεί το πρώτο τμήμα του κόλου. Είναι περίπου 6 με 8 εκ. σε μήκος και βρίσκεται στην δεξιά λαγόνια αύλακα. η μεγάλη του διάμετρος το καθιστά επιρρεπές σε ρήξη με συνοδό απόφραξη κ επιτρέπει σε όγκους να φτάνουν σε μεγάλο μέγεθος πριν την εμφάνιση συμπτωμάτων απόφραξης. Η σκωληκοειδής απόφυση έχει μήκος περίπου 9 εκ. με την θέση της να εξαρτάται από διάφορους παράγοντες. Το ανιόν είναι πιο στενό σε διάμετρο από το τυφλό και εκτείνεται περίπου 12 με 20 εκ. έως την επιφάνεια του ήπατος όπου και αλλάζει κατεύθυνση προς τα αριστερά δημιουργώντας την ηπατική καμπή. Το εγκάρσιο είναι το πιο επίμηκες τμήμα του κόλου (40 με 50 εκ.) καθώς και το πιο κινητό. Βρίσκεται ανάμεσα στην ηπατική και την σπληνική καμπή έμπροσθεν του στομάχου. Το κατιόν έχει μήκος 25 με 45 εκ. και μεταπίπτει στο σιγμοειδές κατά την είσοδο του στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Το τελευταίο έχει σχήμα S, είναι διαφόρου μεγέθους και μήκους και επειδή είναι πιο στενό τμήμα του κόλου οι όγκοι σ' αυτό το σημείο συνήθως προκαλούν αποφρακτικά συμπτώματα πιο νωρίς στην διάρκεια της νόσου. Το ορθό είναι περίπου 10 με 12 εκ. σε μήκος, βρίσκεται στενή επαφή με τις λοιπές ανατομικές δομές της πυέλου και καταλήγει στο πρωκτικό κανάλι, με την

ορθοπρωκτική σύνδεση να τοποθετείται 2-3 εκ. μπροστά από τον κόκκυγα. Τέλος, το πρωκτικό κανάλι μήκους 4-5 εκ. αποτελεί το τελικό μέρος του γαστρεντερικού σωλήνα, περιβάλλεται από μύες του πυελικού διαφράγματος και από σφιγκτήρες που συμβάλλουν στην διαδικασία της αφόδευσης (Εικόνα 1).



Εικόνα 1. Ανατομική ταξινόμηση παχέος εντέρου

Το ανιόν και τα δύο τρίτα του εγκαρσίου αιματώνονται από την άνω μεσεντέρια αρτηρία ενώ κλάδοι κάτω μεσεντέριας αρτηρίας παρέχουν αρτηριακό αίμα στο υπόλοιπο κόλον. Οι φλέβες ακολουθούν την αρτηριακή παροχή με την άνω και κάτω μεσεντέρια φλέβα και εκβάλλουν στην πυλαία. Η λεμφική παροχή επίσης ακολουθεί την αντίστοιχη αιματική παροχή στους λεμφαδένες στη λαγόνια και την άνω και κάτω προαορτική περιοχή. Η λεμφική παροχέτευση καταλήγει στην χυλώδη δεξαμενή και μέσω του θωρακικού πόρου στην αριστερή υποκλείδιο φλέβα (1).

Το αρχέγονο έντερο σχηματίζεται κατά τη διάρκεια της τέταρτης εβδομάδας της κύησης από το τμήμα του λεκιθικού ασκού που ενσωματώνεται στο έμβρυο. Χωρίζεται σε τρία μέρη, το πρόσθιο, το μέσο και το οπίσθιο έντερο. Κατά την

διάρκεια της εμβρυογένεσης το τυφλό, η σκωληκοειδής απόφυση, το ανιόν και τα εγγύς δύο τρίτα του εγκαρσίου προέρχονται από το μέσο έντερο ενώ το άπω ένα τρίτο του εγκαρσίου, το κατιόν, το σιγμοειδές και το ορθό προέρχονται από το οπίσθιο έντερο (2).

## **2. Προκαρκινικές βλάβες- Αδενώματα**

Σύγχρονα δεδομένα υποστηρίζουν σθεναρά ότι τα περισσότερα κολορθικά νεοπλάσματα αναπτύσσονται σε έδαφος προϋπαρχόντων αδενωμάτων. Τα τελευταία χαρακτηρίζονται ιστοπαθολογικά από μεγάλους υπερχρωματικούς πυρήνες, διαφόρου βαθμού πυρηνικές τροποποιήσεις και από απώλεια της πολικότητας. Η δυσπλασία μπορεί να είναι χαμηλού ή υψηλού βαθμού ανάλογα με τον βαθμό της αρχιτεκτονικής πολυπλοκότητας, τον βαθμό της πυρηνικής διαστρωμάτωσης και από την σοβαρότητα της ανώμαλης πυρηνικής μορφολογίας.

Μακροσκοπικά τα περισσότερα αδενώματα είναι είτε πολυποειδή προβάλλοντα στον αυλό του εντέρου, είτε άμισχα, ενώ ένας μικρότερος αριθμός είναι επίπεδα. Συνήθως είναι μικρότερα από 1 εκ. σε μέγεθος και ταξινομούνται σε σωληνώδη, λαχνωτά ή μεικτά σωληνολαχνωτά αδενώματα (3). Κατά την διάρκεια αύξησης του μεγέθους τους, σταδιακά διαφοροποιούνται, αποκτούν αρχικά δυσπλαστικό και στη συνέχεια κακοήθη φαινότυπο. Ο κίνδυνος κολορθικού καρκίνου αυξάνεται με τον αριθμό των αδενωμάτων με το πιο χαρακτηριστικό παράδειγμα την οικογενή αδενωματώδη πολυποδίαση.

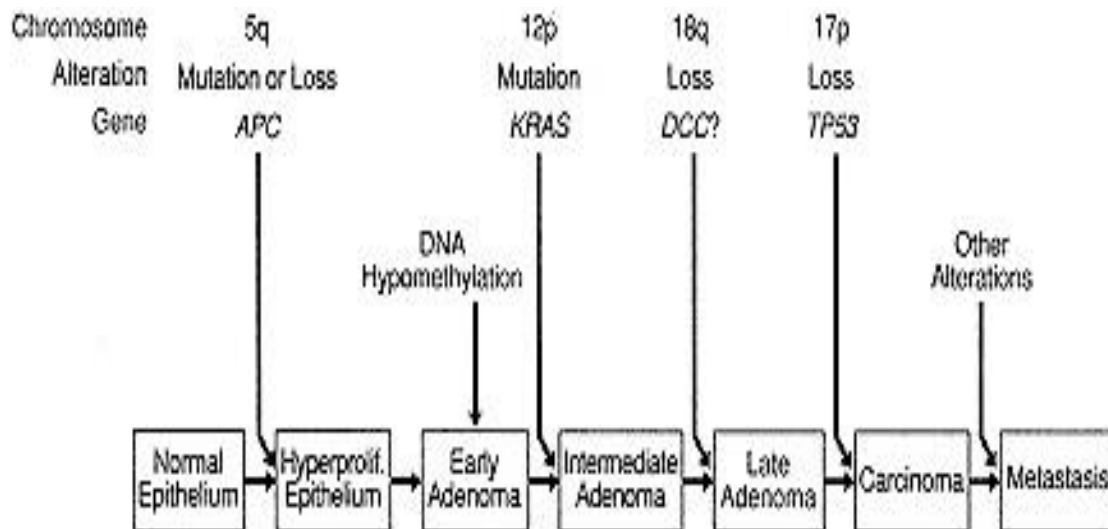
Αδενωματώδεις πολύποδες είναι συχνοί ειδικά μετά την ηλικία των 50 ετών σε πληθυσμούς που ακολουθούν τον δυτικό τρόπο διατροφής. Υπολογίζεται ότι το 29% των εν ζωή Νορβηγών άνω των 35 ετών έχουν κολορθικά αδενώματα με την



ετήσια αναλογία μετατροπής των αδενωμάτων σε καρκινώματα να υπολογίζεται στο 0,25. Περισσότερο κακόηθες δυναμικό θεωρείται ότι κατέχουν τα μεγάλα αδενώματα με λαχνωτή αρχιτεκτονική και κυτταρική πυρηνική ατυπία ή δυσπλασία. Το ετήσιο ποσοστό μετατροπής σε καρκίνο ατόμων με αδενώματα μεγαλύτερα από 1 εκ., λαχνωτή διαμόρφωση ή σοβαρή δυσπλασία υπολογίζεται σε 3%, 17% και 37% αντίστοιχα. Δεδομένα από την εθνική βάση δεδομένων κολονοσκόπησης της Γερμανίας υποστηρίζουν επίσης ότι το ετήσιο ποσοστό μετατροπής από αδένωμα σε καρκίνωμα αυξάνεται με την ηλικία (4). Άτομα που παρουσιάζουν είτε ένα αδένωμα 20 χιλ. ή περισσότερο με λαχνωτή ή σωληνολαχνωτή αρχιτεκτονική σε μία εγγύς τοποθεσία στο κόλον, είτε πολλαπλά αδενώματα (5 ή περισσότερα), ή είναι αρσενικού φύλου, παρουσιάζουν πιο συχνά μετάχρονη ανάπτυξη προχωρημένου αδενώματος ή καρκινώματος (5).

### **3. Μοντέλο καρκινογένεσης**

Τα καρκινικά κύτταρα στο παχύ έντερο, όπως και οπουδήποτε αλλού, χαρακτηρίζονται από κληρονομικές φαινοτυπικές αλλαγές οι οποίες καταλήγουν σε ποσοτικές ή ποιοτικές αλλαγές στην γονιδιακή έκφραση. Ο κολοορθικός καρκίνος θεωρείται ότι οφείλεται σε συσσώρευση τέτοιων γενετικών διαφοροποιήσεων οι οποίες παραδοσιακά κατηγοριοποιούνται σε τρεις μεγάλες ομάδες: αλλαγές σε πρωτοογκογονίδια, απώλεια δραστηριότητας ογκοκατασταλτικών γονιδίων και ανωμαλίες σε γονίδια που εμπλέκονται στην επιδιόρθωση του DNA (MMR) (6) (7). Το μοντέλο που επικρατεί έως και σήμερα, όσον αφορά τα μεταλλακτικά γεγονότα που απαιτούνται για την κακοήθη εξαλλαγή, περιγράφηκε το 1990 από τον Vogelstein (Εικόνα 2) (8).



Εικόνα 2. Μοντέλο καρκινογένεσης παχέος εντέρου κατά Vogelstein

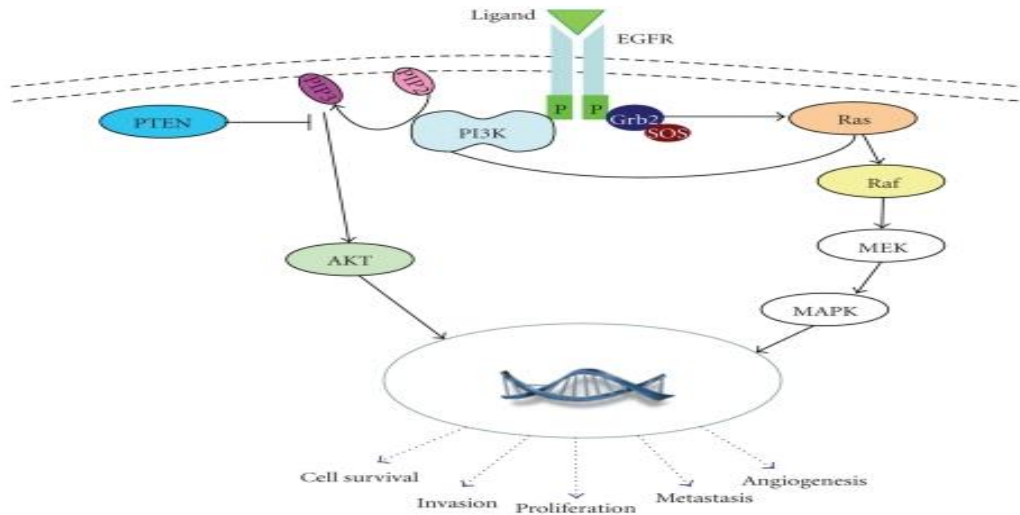
Το πρώτο στάδιο στη διαδικασία της καρκινογένεσης του παχέος εντέρου είναι η μεταλλαγή του ογκοκατασταλτικού γονιδίου APC, η οποία ενοχοποιείται για την εμφάνιση του πολλαπλασιαζόμενου επιθηλίου του παχέος εντέρου και την ανάπτυξη πρώιμου αδενώματος. Σχετικά πρώιμα στην πορεία της καρκινογένεσης εντάσσονται και οι μεταλλαγές των ογκογονιδίων RAS και ιδιαίτερα του γονιδίου KRAS. Η απώλεια των αλληλομόρφων στα χρωμοσώματα 18q και 17p, όπου εδράζονται τα ογκοκατασταλτικά γονίδια DCC και p53 αντίστοιχα, συμβαίνει συνήθως σε πιο προχωρημένα στάδια της καρκινογένεσης και προκαλούν τον κακοήγη μετασχηματισμό των αδενωμάτων σε διηθητικά καρκινώματα. Η συσσώρευση επιπλέον γενετικών αλλοιώσεων και η ενεργοποίηση ή απενεργοποίηση άλλων ογκογονιδίων και ογκοκατασταλτικών γονιδίων αντίστοιχα αυξάνουν το βαθμό κακοήθειας των όγκων και την ικανότητά τους να δίνουν μεταστάσεις. Θεωρείται πλέον αποδεκτό ότι η συνολική συσσώρευση των γενετικών αλλαγών και όχι η χρονολογική σειρά εμφάνισής τους είναι υπεύθυνη για τον καθορισμό των βιολογικών ιδιοτήτων του όγκου.

### 3.1 Μονοπάτια μεταγωγής σήματος RAS-RAF-MEK-ERK και PI3K-AKT

Ο EGFR είναι ένας διαμεμβρανικός υποδοχέας τυροσινικής κινάσης 170 kDa που ανήκει στην οικογένεια των διαμεμβρανικών υποδοχέων ErbB. Εκτός του EGFR (γνωστός και ως HER1 και ErbB-1), στην οικογένεια αυτή ανήκουν και οι υποδοχείς HER2/c-neu (ErbB-2), Her 3 (ErbB-3) και Her 4 (ErbB-4). Όλοι αυτοί οι υποδοχείς διαθέτουν ένα εξωκυττάριο τμήμα σύνδεσης του παράγοντα, μία περιοχή που διαπερνά την μεμβράνη και ένα ενδοκυττάριο τμήμα με δραστηριότητα τυροσινικής κινάσης.

Στα φυσιολογικά κύτταρα, η ενεργοποίηση του καταρράκτη του EGFR ξεκινά με την σύνδεση του προσδέτη στον υποδοχέα. Έως έντεκα προσδέτες μπορούν να συνδεθούν στους υποδοχείς της οικογένειας ErbB, συμπεριλαμβανομένου του EGF και του TGF $\alpha$ . Η σύνδεση αυτή επάγει τον διμερισμό του υποδοχέα και την δημιουργία ομο- και έτεροδιμερών, με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση τυροσινικών κινασών. Οι ενδοκυττάριας τυροσινικές κινάσες υπόκεινται σε αυτοφωσφοριλίωση και ενεργοποιούν πολλαπλά μονοπάτια μεταγωγής σήματος.

Τα δύο κυριότερα ενδοκυττάρια μονοπάτια που ενεργοποιούνται από τον EGFR είναι το μονοπάτι των πρωτεϊνικών κινασών που ενεργοποιείται από μιτογόνα (MAPK-mitogen-activated protein kinase) και το μονοπάτι της κινάσης φωσφατιδυλινωσιτόλης-3 (PI3K-phosphatidylinositol 3-kinase) και της πρωτεϊνικής κινάσης B (AKT). Τα μονοπάτια αυτά οδηγούν σε ενεργοποίηση διαφόρων μεταγραφικών παραγόντων που επιδρούν στον πολλαπλασιασμό, την διαφοροποίηση, την μετανάστευση και απόπτωση των κυττάρων (Εικόνα 3) (9).



Εικόνα 3. Σηματοδοτικό μονοπάτι μεταγωγής σήματος RAS-RAF-MEK-MAPK και PI3K-AKT

Στον άξονα του μονοπατιού RAS-RAF-MEK-MAPK, μετά την σύνδεση του προσδέτη-παράγοντα στον υποδοχέα, τον διμερισμό του και κατ' επέκταση την ενεργοποίησή του, πραγματοποιείται σύνδεση του ενδοκυττάριου τμήματος του υποδοχέα με την συνδετική πρωτεΐνη Grb2. Η πρωτεΐνη αυτή διαθέτει ειδικές περιοχές σύνδεσης για την κυταροπλασματική πρωτεΐνη SOS, με την οποία και συνδέεται και την ενεργοποιεί. Η πρωτεΐνη SOS με την σειρά της, δρώντας ως παράγοντας ανταλλαγής νουκλεοτιδίων γουανίνης, συνδέεται με την πρωτεΐνη RAS οδηγώντας στην ενεργοποίησή της μέσω της σύνδεσής της με ένα μόριο GTP. Το ενεργοποιημένο σύμπλοκο RAS-GTP αλληλεπιδρά και ενεργοποιεί την κινάση σερίνης-θρεονίνης RAF, η οποία με τη σειρά της ενεργοποιεί, μέσω φωσφορυλίωσης, την MEK κινάση. Η τελευταία οδηγεί στην ενεργοποίηση της MAP κινάσης σερίνης-θρεονίνης (MAPK/ERK), η οποία μετά την ενεργοποίησή της, εισέρχεται στον πυρήνα του κυττάρου και μέσω φωσφορυλίωσης διαφορετικών υποστρωμάτων και μεταγραφικών παραγόντων, διαδραματίζει έναν κομβικό ρόλο στις διάφορες

κυτταρικές λειτουργίες. Το μονοπάτι αυτό θεωρείται ότι εμπλέκεται στον έλεγχο της κυτταρικής αύξησης, διαφοροποίησης και επιβίωσης.

Στον άξονα του μονοπατιού PI3K-AKT, από την στιγμή της φωσφορυλίωσης του ενδοκυττάριου τμήματος του EGFR, η PI3K μεταφέρεται στην κυτταρική μεμβράνη και συνδέεται με φωσφορική τυροσίνη. Η σύνδεση οδηγεί στην παραγωγή 3,4,5-τριφωσφορικής φωσφατυδιλο-ινοσιτόλης (PIP3) από την καταλυτική υπομονάδα p110 της PI3K, με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση της AKT (p-AKT). Η ενεργοποιημένη AKT με την σειρά της, η οποία βρίσκεται στο κυτταρόπλασμα, ενεργοποιεί ποικίλους στόχους που σχετίζονται με την κυτταρική αύξηση, τον πολλαπλασιασμό και την επιβίωση. Στο μονοπάτι αυτό αρνητικό ρυθμιστικό ρόλο παίζει η φωσφατάση PTEN (phosphatase and tensin homolog) καθώς μετατρέπει την τριφωσφορική φωσφατυδιλο-ινοσιτόλη (PIP3) σε διφωσφορική φωσφατυδιλο-ινοσιτόλη (PIP2), αναστέλλοντας κατ' αυτόν τον τρόπο το μονοπάτι PI3K-AKT.

Είναι εξαιρετικά ενδιαφέρον το γεγονός ότι τα δύο μονοπάτια εμπλέκονται σε παρόμοιους μηχανισμούς αλλά και το ότι μπορούν επίσης να επικαλύπτονται. Για παράδειγμα η υπομονάδα p110 της PI3K μπορεί να ενεργοποιηθεί μέσω αλληλεπίδρασης με την RAS πρωτεΐνη. Επίσης μεταλλάξεις της PI3K κινάσης τείνουν να συνυπάρχουν με μεταλλάξεις του KRAS. Ο υποδοχέας του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR-epidermal growth factor) υπερεκφράζεται σε ποσοστό από 49% έως 82% στον κολοορθικό καρκίνο και καθώς εντοπίζεται στην επιφάνεια του κυττάρου αποτελεί έναν ελκυστικό στόχο για τις σύγχρονες στοχευτικές θεραπείες (10).

Η δεύτερη κυριότερη ομάδα υποδοχέων που έχει μελετηθεί στον κολοορθικό καρκίνο είναι οι υποδοχείς του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα

(VEGFR-vascular endothelial growth factor receptor). Θεωρούνται οι κύριοι μεσολαβητές του μονοπατιού μεταγωγής σήματος στην αγγειογένεση. Ανήκουν στην ομάδα των υποδοχέων τυροσινικής κινάσης διαθέτοντας ένα εξωκυττάριο τμήμα που συνδέεται με τον προσδέτη, ένα διαμεμβρανικό τμήμα και ένα ενδοκυττάριο τμήμα με δραστικότητα τυροσινικής κινάσης. Οι κυριότεροι υποδοχείς της κατηγορίας αυτής είναι ο VEGFR-1, VEGFR-2 και ο VEGFR-3 (11). Οι προσδέτες των υποδοχέων αυτών ανήκουν στην οικογένεια του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF). Ο τελευταίος είναι μία κυττοκίνη που ρυθμίζει την αγγειογένεση και η έκφρασή του θεωρείται δείκτης κακής πρόγνωσης. Περιλαμβάνουν πέντε γλυκοπρωτεΐνες (VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D και VEGF-E) και τον πλακουντιακό αυξητικό παράγοντα 1 και 2 (PDGF1 και PDGF2). Το υπόστρωμα δράσης των VEGF, οι οποίοι παράγονται από τα καρκινικά κύτταρα, είναι τα ενδοθηλιακά κύτταρα με σκοπό την προαγωγή της αγγειογένεσης στον όγκο. Η αυξημένη παραγωγή του VEGF επάγεται από τον PDGF και από τον επαγόμενο από την υποξία παράγοντα (HIF-hypoxia inducible factor). Επίσης, η έκκρισή του μπορεί να γίνει και στο εξωκυττάριο στρώμα, από την μεταλλοπρωτεϊνάση-9 του στρώματος, η οποία προωθεί την αγγειογένεση και κατ' επέκταση και την αύξηση του όγκου.

Η στόχευση της αγγειακής άρδευσης του όγκου αποτελεί μια ενδιαφέρουσα στρατηγική καθώς μπορεί να απορυθμίσει την υποτιθέμενη γενετική σταθερότητα που χαρακτηρίζει τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Ο VEGF-A και ο υποδοχέας του VEGFR-2 αποτελούν τους κύριους στόχους των αντιαγγειογενετικών θεραπειών. Η έκφραση του VEGF εκτιμάται περίπου στο 50% των κολορθικών καρκινωμάτων με ελάχιστη ή μηδενική έκφραση στον φυσιολογικό βλεννογόνο και στα αδενώματα του εντέρου. Η αλληλουχία των γεγονότων δεν είναι τόσο ξεκάθαρη όσο στην

περίπτωση του EGFR, αλλά οι μηχανισμοί μετάδοσης σημάτων και στην περίπτωση του VEGFR θεωρούνται οι ίδιοι, δηλαδή μέσω των μονοπατιών RAS-RAF-MEK-ERK και PI3K-AKT. Εδώ και αρκετά χρόνια χρησιμοποιούνται στην καθημερινή ιατρική πρακτική αντιαγγειογενετικοί παράγοντες που αναστέλλουν την δράση του VEGFR στον κολοορθικό καρκίνο, με πιο γνωστό και ευρέως διαδεδομένο και σε άλλες κακοήθειες (όπως του πνεύμονα, του μαστού, του νεφρού και των ωοθηκών) το μονοκλωνικό αντίσωμα bevacizumab, αλλά και τα νεότερα θεραπευτικά φάρμακα όπως το regorafenib και το ramucirumab. Από την άλλη μεριά, εδώ και μερικά χρόνια σχεδιάστηκε και πήρε έγκριση έναντι του καρκίνου του παχέος εντέρου μία ανασυνδυασμένη πρωτεΐνη, η ziv-aflibercept, η οποία λειτουργεί παγιδεύοντας τον VEGF, αποτρέποντας την σύνδεσή του με τον VEGFR και κατ' επέκταση αναστέλλοντας την αγγειογένεση.

### 3.2 Οικογένεια γονιδίων RAS

Τα πρωτοογκογονίδια είναι εξελικτικά διατηρημένα ανθρώπινα γονίδια που περιέχουν αλληλουχίες DNA ομόλογες σε μετασχηματισμένους ρετροϊούς. Πολλά από αυτά τα γονίδια παίζουν σημαντικό ρόλο στην μετάδοση σημάτων και στην κυτταρική αύξηση. Ακατάλληλη ενεργοποίησή τους οδηγεί σε λανθασμένη μετάδοση ρυθμιστικών μηνυμάτων από την κυτταρική επιφάνεια στον πυρήνα με αποτέλεσμα ανώμαλο πολλαπλασιασμό και τελικά ανάπτυξη νεοπλασίας. Τρία ανθρώπινα γονίδια RAS (KRAS, NRAS, HRAS) κωδικοποιούν πρωτεΐνες που ενεργοποιούνται με την σύνδεση νουκλεοτιδίων γουανίνης (GTPάσες) και ρυθμίζουν τα ενδοκυττάρια σηματοδοτικά μονοπάτια. Οι πρωτεΐνες G δηλαδή δρουν ως μοριακοί διακόπτες και φέρουν σε πέρας τη λειτουργία τους αυτή συνδέοντας υποδοχείς της επιφάνειας του κυττάρου με μόρια-τελεστές (effectors) στο κυτταρόπλασμα. Ενεργοποιούνται από

την σύνδεσή τους με GTP και απενεργοποιούνται από την υδρόλυση του GTP σε GDP. Η υδρόλυση αυτή επιτυγχάνεται από το ίδιο το μόριο της πρωτεΐνης, αφού αυτό διαθέτει ενδογενή δραστικότητα GTPάσης. Συμμετέχουν στην μεταγωγή κυτταρικών σημάτων, από μια ποικιλία υποδοχέων που ανήκουν στην οικογένεια των κινασών της τυροσίνης, σε μια σειρά από κινάσες σερίνης-θρεονίνης (σηματοδοτικό μονοπάτι MAPK-mitogen activated protein kinases). Όταν συνδέεται με τον επιδερμικό αυξητικό παράγοντα EGF ενεργοποιεί τον καταρράκτη μεταγωγής σήματος RAS-RAF-MEK-ERK, το οποίο με αλληλουχία αλυσιδωτών φωσφορυλιώσεων προωθεί την κυτταρική διαίρεση και την έκφραση πρωτεϊνών.

Η κυριότερη δομική διαφορά μεταξύ της φυσιολογικής και μεταλλαγμένης RAS πρωτεΐνης είναι ότι στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη η φουρκέτα όπου προσδένεται ο β'-φώσφορος του νουκλεοτιδίου της γουανίνης διευρύνεται. Η μειωμένη δραστικότητα (ενεργότητα-activity) GTPάσης που παρουσιάζει η μεταλλαγμένη πρωτεΐνη θα πρέπει να οφείλεται σ αυτήν την αλλαγή στην στερεοδιάταξη της καταλυτικής θέσης, αποτέλεσμα της οποίας είναι να παραμένει η μεταλλαγμένη πρωτεΐνη RAS σε κατάσταση διαρκούς ενεργοποίησης για μακρύ χρονικό διάστημα. Το τελικό αποτέλεσμα του σήματος είναι μεταβολές στην έκφραση γονιδίων που ρυθμίζουν την αρχιτεκτονική του κυτταροσκελετού, την κυτταρική αλληλεπίδραση, το μεταβολισμό και τον πολλαπλασιασμό του κυττάρου.

Οι μεταλλάξεις του KRAS συναντώνται συχνά σε καρκίνους του παχέος εντέρου, του πνεύμονα και του παγκρέατος, εκείνες του NRAS απαντώνται συχνότερα σε μελανώματα, ηπατοκυτταρικά καρκινώματα και σε λευχαιμίες, και τέλος οι μεταλλάξεις του HRAS είναι συχνές σε καρκίνους του νεφρού, της ουροδόχου κύστης και του θυρεοειδούς. Περίπου το 65% όλων των σποραδικών



καρκινωμάτων παρουσιάζουν μεταλλάξεις σε ένα γονίδιο RAS, τα περισσότερα στο KRAS, με τις περισσότερες από αυτές τις μεταλλάξεις να συμβαίνουν στα ενδιάμεσα στάδια ανάπτυξης του αδενώματος. Οι μεταλλάξεις του γονιδίου RAS παρατηρούνται στο 47% των καρκινωμάτων (58% σε αδενώματα πάνω από 1 εκ. αλλά μόνο 10% των αδενωμάτων κάτω από 1 εκ.) υποθέτοντας ότι γεγονότα που λαμβάνουν χώρα νωρίτερα πρέπει να συμβάλλουν στην ανάπτυξη των νεοπλασμάτων.

Το γονίδιο KRAS το οποίο εδράζεται στο χρωμόσωμα 12, κωδικοποιεί μία πρωτεΐνη 188 αμινοξέων και μπορεί να μεταλλαχθεί σε οποιοδήποτε από τα προβλεπόμενα σημεία (δηλ. στα κωδικόνια 12/13, 61, 63 και 146) με πάνω από 54 μεταλλάξεις του KRAS να επηρεάζουν τα κωδικόνια 12 και 13 του εξωνίου 2 ( 80% και 20% , αντιστοίχως) (12). Πράγματι το 90% των μεταλλάξεων του KRAS γονιδίου παρατηρείται στα κωδικόνια 12 και 13 του εξωνίου 2 με τις υπόλοιπες μεταλλάξεις να αφορούν τα κωδικόνια 61 και 146 (περίπου 5% το καθένα) και η G12D αποτελεί την πιο κοινή αλλαγή αμινοξέος που προκύπτει από τέτοιες μεταλλάξεις (13). Η συχνότερη εντόπιση των όγκων με KRAS μεταλλαγμένο φαινότυπο αφορά το δεξιό συγκριτικά με το αριστερό κόλον και τις γυναίκες περισσότερο από τους άντρες, σύμφωνα με πρόσφατα δημοσιευμένες μελέτες (14). Περίπου το 40% των κολοορθικών καρκίνων παρουσιάζουν μεταλλάξεις στα κωδικόνια 12 και 13 του εξωνίου 2 της κωδικής περιοχής του KRAS γονιδίου (15) και ένα άλλο 10 % των ασθενών φέρουν μεταλλάξεις σε άλλες περιοχές των γονιδίων KRAS (εξώνια 3 και 4) και NRAS (εξώνια 2, 3 και 4).

Η συχνότητα των μεταλλάξεων του NRAS γονιδίου υπολογίζεται περίπου στο 15% για όλους τους ανθρώπινους όγκους, ενώ στο παχύ έντερο αναφέρεται ένα ποσοστό περίπου στο 3%. Οι συχνότερες μεταλλάξεις αφορούν τα κωδικόνια 12, 13

και 61 στον σποραδικό καρκίνο του παχέος εντέρου. Σε μία μελέτη με μικρό σχετικά δείγμα ασθενών, αναφέρεται ότι οι μεταλλάξεις αυτές πιθανότατα αλληλοαποκλείονται με μεταλλάξεις των γονιδίων BRAF, KRAS και PI3KCA, ότι εντοπίζονται στο αριστερό κόλον και στην πλειοψηφία τους αφορούν γυναίκες (16).

Διαφορετικός φαίνεται να είναι και ο ρόλος των KRAS και NRAS στην κολοορθική καρκινογένεση καθώς η ενεργοποιημένη KRAS διαθέτει μοναδική ικανότητα στην προαγωγή του πολλαπλασιασμού του όγκου και στην καταστολή της διαφοροποίησης, ενώ η ενεργοποιημένη NRAS αναστέλλει την απόπτωση σε έναν αναπτυσσόμενο όγκο. Ως εκ τούτου, οι μεταλλάξεις του KRAS λαμβάνουν χώρα νωρίς στην ανάπτυξη του όγκου, ενώ εκείνες του NRAS αργότερα στην πορεία της εξέλιξης. Αλλαγές στην μετάδοση σημάτων μπορούν να οδηγήσουν σε μη φυσιολογική κυτταρική αύξηση και επομένως να συμμετέχουν στον νεοπλασματικό μετασχηματισμό, αλλά η ενεργοποίηση του RAS από μόνου του δεν είναι ικανή να οδηγήσει σε εμφάνιση καρκινώματος. Η ακριβής λειτουργική σχέση μεταξύ μεταλλάξεων RAS και καρκινογένεσης μένει να ξεκαθαριστεί, αλλά η κατανόηση του ρόλου των μεταλλάξεων του RAS στην προώθηση του πολλαπλασιασμού μπορεί να βοηθήσει στην ανάπτυξη αντικαρκινικών θεραπειών στοχευμένες στην διακοπή σημάτων που αλλάζουν την κυτταρική αύξηση.

Μονοκλωνικά anti-EGFR αντισώματα, όπως το cetuximab και το panitumumab χρησιμοποιούνται στην σύγχρονη ογκολογική πρακτική, τα οποία μπλοκάρουν την σύνδεση του EGFR με τον EGF με αποτέλεσμα την διακοπή της ενεργοποιημένης οδού σηματοδότησης RAS-RAF-MEK-ERK, δίνοντας εξαιρετικά αποτελέσματα σε κάποιες περιπτώσεις. Παρόλα αυτά, όταν το γονίδιο KRAS είναι μεταλλαγμένο και κατ' επέκταση μονίμως ενεργοποιημένο, καθιστά τους όγκους μη

ευαίσθητους στην αναστολή τους από anti-EGFR αντισώματα, καθώς τα τελευταία εκδηλώνουν την ανασταλτική δράση τους ένα βήμα πιο πριν στην μεταγωγή σήματος (17).

Στην κλινική μελέτη FIRE-3 οι ασθενείς με μεταλλάξεις στο KRAS ή NRAS γονίδιο είχαν χειρότερη επιβίωση χωρίς εξέλιξη νόσου (PFS-period free survival : 6,1 μήνες) όταν έλαβαν χημειοθεραπεία με anti-EGFR (cetuximab) αγωγή συγκριτικά με την ίδια χημειοθεραπευτική αγωγή (FOLFIRI) με αντιαγγειογενετικό (anti-VEGF/bevacizumab) παράγοντα (PFS : 12,2 μήνες) (18). Επομένως, διερεύνηση μεταλλάξεων των KRAS/NRAS, το οποίο θεωρείται προβλεπτικός μοριακός δείκτης από την στιγμή που είναι ικανό να προκαταβάλει την ανταπόκριση των όγκων σε συγκεκριμένα χημειοθεραπευτικά, πρέπει να πραγματοποιείται πριν την χρήση αυτών των αντισωμάτων σε όλους τους ασθενείς με καρκίνο παχέος εντέρου σταδίου IV.

### 3.3 Οικογένεια κινασών Raf

Παρόλο που μεταλλάξεις του KRAS οδηγούν σε έλλειψη ανταπόκρισης σε αναστολείς EGFR, πολλοί από τους όγκους με φυσιολογικό γονίδιο (wild type) KRAS εξακολουθούν να μην ανταποκρίνονται σε anti-EGFR αγωγή. Για τον λόγο αυτό μελέτες διερεύνησαν τον ρόλο επιπρόσθετων μοριακών δεικτών που πιθανόν θα μπορούσαν να προβλέψουν την ανταπόκριση σε anti-EGFR αντισώματα. Μεταλλάξεις του γονιδίου BRAF έχουν συσχετιστεί με την κολοορθική καρκινογένεση και είναι παρούσες στο 40-50% σποραδικών MSI-H καρκινωμάτων (19) έναντι ενός μόλις 5% με επαρκή λειτουργία του συστήματος επιδιόρθωσης. Από την άλλη μεριά η επίπτωση του MSI φαινοτύπου σε BRAF μεταλλαγμένους όγκους υπολογίζεται περίπου στο 76%, ενώ σε όγκους με φυσιολογικό (wild-type) BRAF γονιδίου μεταξύ 9.5% και 16% (20).

Το γονίδιο BRAF εδράζεται στο χρωμόσωμα 7q34 και το προϊόν του είναι μία κινάση σερίνης θρεονίνης. Υπάρχουν τρεις οικογένειες κινασών RAF, η A-RAF, η B-RAF και η C-RAF. Η πρωτεΐνη BRAF αποτελείται από 766 αμινοξέα και εκφράζεται σε πολλούς ανθρώπινους ιστούς. Μεταλλάξεις του γονιδίου BRAF έχουν ανακαλυφθεί στον καρκίνο του παχέος εντέρου, του θυρεοειδούς και των ωοθηκών αλλά και στο μελάνωμα. Περίπου 5% με 9% των κολοορθικών καρκινωμάτων παρουσιάζει μια ειδική μετάλλαξη στο εξόνιο 15 του γονιδίου BRAF (V600E) που κωδικοποιεί την αντικατάσταση της βαλίνης από γλουταμικό οξύ στην θέση 600 (21).

Έχει περιγραφεί μια γραμμική συσχέτιση μεταξύ μετάλλαξης του γονιδίου BRAF και της εντόπισης του όγκου με την επίπτωση της μετάλλαξης να μειώνεται σταδιακά όσο η πρωτοπαθής εντόπιση μετατοπίζεται από το ανιόν στο ορθό (22). Διαδραματίζει ένα σημαντικό ρόλο στο μονοπάτι μεταγωγής σήματος RAS-RAF-MEK-ERK μέσω της φωσφορυλίωσης της MEK κινάσης με απώτερο στόχο την ενεργοποίηση μεταγραφικών παραγόντων στον πυρήνα του κυττάρου. Η μεταλλαγμένη πρωτεΐνη BRAF θεωρείται ότι είναι μονίμως ενεργοποιημένη, ανεξάρτητα από την επίδραση της RAS πρωτεΐνης, με αποτέλεσμα να μπορεί υποθετικά να παρακάμπτει την αναστολή του EGFR από τα μονοκλωνικά αντισώματα cetuximab και panitumumab, ενώ ταυτόχρονη μετάλλαξη του BRAF και του NRAS δεν είναι δυνατή (23). Παρόλα αυτά περιορισμένα δεδομένα από αναδρομικές μελέτες αναφέρουν ότι η χρήση του μονοκλωνικού αντισώματος cetuximab σε BRAF μεταλλαγμένους όγκους, μπορεί να οδηγήσει σε μικρό όφελος στην πρώτη γραμμή θεραπείας (24).

Πρόσφατες όμως μετά-αναλύσεις αναφέρουν ότι δεν προκύπτει κανένα όφελος στην ολική επιβίωση ή στην επιβίωση χωρίς εξέλιξη νόσου με την προσθήκη

anti-EGFR αντισώματος σε BRAF μεταλλαγμένους όγκους είτε στην πρώτη είτε στην δεύτερη γραμμή θεραπείας (25). Παρά την αβεβαιότητα όσον αφορά την προβλεπτική ισχύ του BRAF, υποστηρίζεται από πολλές μελέτες ότι αποτελεί έναν ισχυρό προγνωστικό παράγοντα, καθώς ασθενείς με μετάλλαξη του γονιδίου BRAF έχουν χειρότερη πρόγνωση από εκείνους με φυσιολογικό (wild type) γονίδιο (24), χωρίς να είναι ξεκάθαρο εάν αυτή η συσχέτιση είναι ανεξάρτητη της θεραπείας. Τέλος, μία πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετά-ανάλυση 21 μελετών που περιέλαβαν 98.885 ασθενείς, υποστηρίζει ότι οι μεταλλάξεις του BRAF συνδέονται με ειδικά υψηλού κινδύνου κλινικοπαθολογικά χαρακτηριστικά περιπτώσεων. Ειδικότερα παρατηρήθηκε συσχέτιση με εντόπιση στο εγγύς κόλον, T4 όγκους και πτωχή διαφοροποίηση (21). Η ανίχνευση της μεταλλαγής του BRAF συνιστάται να πραγματοποιείται πλέον σε όλους τους ασθενείς με κολορθικό καρκίνο σταδίου IV, είτε στον πρωτοπαθή όγκο είτε σε μεταστατική εστία.

#### 3.4 Ογκοκατασταλτικό γονίδιο APC

Άφθονες μελέτες υποστηρίζουν ότι η απώλεια αλληλόμορφων, ειδικά σε θέσεις των χρωμοσωμάτων 5q, 17p, 18q, διαδραματίζουν σημαντικό αιτιολογικό ρόλο στην κολοορθική καρκινογένεση (6) (7). Ένα έλλειμμα στο χρωμόσωμα 5 σε ασθενείς με FAP οδήγησε στην εξακρίβωση του γονιδίου APC στο μακρύ σκέλος του ανθρώπινου χρωμοσώματος 5 (5q21), όπου παρατηρούνται οι γαμετικές μεταλλαγές ασθενών FAP, αλλά και σωματικές μεταλλαγές σποραδικών όγκων παχέος εντέρου (26).

Το γονίδιο APC περιλαμβάνει 15 εξόνια (8535 bp). Το μεγαλύτερο εξ αυτών, το 15<sup>ο</sup>, αποτελεί το 75% της κωδικής αλληλουχίας και εκεί παρατηρούνται οι περισσότερες γαμετικές μεταλλαγές ασθενών FAP, αλλά και σωματικές μεταλλαγές

σποραδικών όγκων παχέος εντέρου. Η πρωτεΐνη που κωδικοποιείται από το γονίδιο APC αποτελείται από 2.843 αμινοξέα και βρίσκεται στην πλαγιοβασική μεμβράνη των επιθηλιακών κυττάρων του παχέος εντέρου. Σωματικές μεταλλάξεις συμβαίνουν στο 60% με 80% των σποραδικών καρκινωμάτων και αδενωμάτων, συμπεριλαμβανομένων των μικρότερων δυσπλαστικών αλλοιώσεων. Οι εν λόγω μεταλλάξεις προκαλούν αλλαγή στο πλαίσιο ανάγνωσης (frameshift mutations) και οδηγούν σε πρόωμο τερματισμό της συντιθέμενης αλυσίδας και σε παραγωγή μικρότερου μεγέθους πρωτεΐνης APC (κολοβής πρωτεΐνης) στο 98% των περιπτώσεων, μία ανακάλυψη που οδήγησε στην ανάπτυξη χρήσιμων κλινικών εξετάσεων για τον προσυμπτωματικό έλεγχο οικογενειών με FAP. Η απενεργοποίηση και των δύο αντιγράφων του γονιδίου APC φαίνεται να αποτελεί το πρωταρχικό γεγονός στην έναρξη της κολοορθικής νεοπλασίας.

Το προϊόν του γονιδίου APC αλληλεπιδρά με τουλάχιστον άλλες έξι πρωτεΐνες, συμπεριλαμβανομένων της συνθετάσης του κυτταροπλασματικού γλυκογόνου (GSK3-β) και της αξίνης. Η απενεργοποίηση αυτού του γονιδίου απαιτείται για τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και την έναρξη της καρκινογένεσης. Η πρωτεΐνη APC συμβάλλει στην ρύθμιση εξωκυττάρων σημάτων που μεταδίδονται στον πυρήνα μέσω της πρωτεΐνης του κυτταροσκελετού β-κατενίνης, αποτελώντας τμήμα του Wnt σηματοδοτικού μονοπατιού. Η πυρηνική β-κατενίνη συνδέεται με μεταγραφικούς παράγοντες στον πυρήνα που είναι μέλη της οικογένειας του παράγοντα LEF/TCF (lymphoid enhancer factor/T-cell factor), συμπεριλαμβανομένου του Tcf-4, οι οποίοι με τη σειρά τους ενεργοποιούν διάφορα γονίδια στόχους (πχ c-myc, κυκλίνη D1) που επηρεάζουν τον κυτταρικό κύκλο και την ανάπτυξη του κυττάρου (27).

Το APC είναι ένα ογκοκατασταλτικό γονίδιο που συνδέεται με την β-κατενίνη και προκαλεί την αποδόμησή της μέσω φωσφορυλίωσης. Απώλεια λοιπόν της λειτουργίας του APC οδηγεί σε συσσώρευση β-κατενίνης και σε ανεξέλεγκτη ενεργοποίηση, μέσω του Wnt-Tcf μονοπατιού, το οποίο με τη σειρά του καταλήγει σε αυξημένο και απορρυθμισμένο πολλαπλασιασμό καθώς και σε μείωση του ρυθμού προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου (απόπτωση). Επίσης μεταλλάξεις του γονιδίου APC μπορούν να οδηγήσουν σε διάσπαση της φυσιολογικής προσκόλλησης των κυττάρων μέσω του μορίου προσκόλλησης E-καδερίνη. Η αναστολή της-μεσολαβούμενης από το APC-μεταγραφικής ενεργοποίησης είναι μεγάλης σημασίας για την κολοορθική καρκινογένεση και επιτυγχάνεται μέσω μεταλλάξεων και των δύο αλληλόμορφων του APC. Αναστολή της παραπάνω διαδικασίας μπορεί επίσης να συμβεί μέσω μεταλλάξεων του γονιδίου της β-κατενίνης που καθιστά την, ρυθμιζόμενη από το σύμπλεγμα β-κατενίνη-Tcf μεταγραφή, ανεξάρτητη από τις ρυθμιστικές επιδράσεις του φυσιολογικού APC γονιδίου.

### 3.5 Ογκοκατασταλτικό γονίδιο DCC

Η σταδιακή εξέλιξη της καρκινογένεσης σχετίζεται σε πάνω από 75% των περιπτώσεων με απώλεια ογκοκατασταλτικής δραστηριότητας στο χρωμόσωμα 18q. Πολλά υποψήφια γονίδια εδράζονται στο χρωμόσωμα 18, η απώλεια του οποίου σχετίζεται με πτωχή πρόγνωση (28). Ένα γονίδιο, το DCC, θεωρήθηκε αρχικά σημαντικό λόγω του ότι η απώλεια του από τους όγκους σταδίου II συσχετίστηκε με χειρότερη πρόγνωση σε κάποιες μελέτες. Φυσιολογικά κωδικοποιεί μία 190-kD πρωτεΐνη της κυτταρικής μεμβράνης, η οποία εμπλέκεται στη διακυτταρική πρόσφυση και στην αλληλεπίδραση των κυττάρων με το στρώμα. Επιπλέον,

πιστεύεται ότι υπεισέρχεται και στη διαδικασία διαφοροποίησης του κυττάρου. Πρόσφατα ο ρόλος του ως σημαντικό ογκοκατασταλτικό γονίδιο αμφισβητείται.

### 3.6 Ογκοκατασταλτικό γονίδιο p53

Σήμερα γνωρίζουμε ότι οι μεταλλαγές του p53 αποτελούν μάλλον την πιο συχνή γενετική αλλαγή που παρατηρείται στους ανθρώπινους όγκους. Το p53 είναι ένα ογκοκατασταλτικό γονίδιο το οποίο ρυθμίζει αρνητικά τον κυτταρικό κύκλο και για τον κυτταρικό μετασχηματισμό απαιτούνται μεταλλαγμένες μορφές του, που έχουν χάσει τη λειτουργικότητά τους. Εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 17 και ανευρίσκεται μεταλλαγμένο σε πάνω από τους μισούς ανθρώπινους κακοήθεις όγκους, ενώ στον καρκίνο του παχέος εντέρου παρατηρείται περίπου στο 50% των περιπτώσεων και σχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση. Υποστηρίζεται ότι οι μεταλλάξεις του p53 είναι συχνότερες στο αριστερό συγκριτικά με το δεξιό κόλον (29).

Παράγει μια πρωτεΐνη, η οποία εδράζεται στον πυρήνα του κυττάρου και αποτελείται από 393 αμινοξέα. Η παραγόμενη από το γονίδιο πρωτεΐνη p53 περιλαμβάνει πολλαπλές λειτουργίες. Η διακοπή του κυτταρικού κύκλου στη φάση G1 προφυλάσσει το κύτταρο από την αντιγραφή DNA που έχει υποστεί βλάβη. Τα κύτταρα των οποίων το DNA έχει κάποιο ελάττωμα αυξάνουν γρήγορα τα επίπεδα συγκέντρωσης της p53 με μετα-μεταγραφικό μηχανισμό. Η υπερέκφραση της p53 προκαλεί προσωρινή διακοπή της κυτταρικής διαίρεσης, ώστε το DNA να προλάβει να επιδιορθωθεί προτού αντιγραφεί. Ακόμα έχει την ικανότητα να επάγει την απόπτωση μετά από βλάβη του DNA και να αναστέλλει την αύξηση των καρκινικών κυττάρων εξασφαλίζοντας με αυτό τον τρόπο γενετική σταθερότητα. Η απενεργοποίηση του γονιδίου p53 ενοχοποιείται στην μετατροπή του αδενώματος σε



καρκίνωμα, ένα από τα τελευταία και σημαντικά γεγονότα στην κολορθική καρκινογένεση. Τέλος οι απομακρυσμένες μεταστάσεις έχουν συνδεθεί στενά με υψηλά ποσοστά ελλείψεων και διαγραφών αλληλόμορφων των χρωμοσωμάτων 17p και 18q.

#### **4. Μοριακές οδοί καρκινογένεσης**

Τα αδενώματα και τα καρκινώματα αναπτύσσονται στο πλαίσιο γονιδιωματικής αστάθειας κατά την οποία επιθηλιακά κύτταρα αποκτούν τον απαιτούμενο αριθμό μεταλλάξεων για την ανάπτυξη νεοπλασματικής διαδικασίας. Η αποσταθεροποίηση του γονιδιώματος αποτελεί προϋπόθεση για την ανάπτυξη του όγκου και συχνότερα εμπλέκεται η χρωμοσωμική αστάθεια (CIN-Chromosomal Instability), η οποία ανευρίσκεται στο 80% με 85% των καρκίνων του εντέρου με συνεπακόλουθη απώλεια αλληλόμορφων ή χρωμοσωμικών διπλασιασμών και διαμεταθέσεων. Αυξημένο ποσοστό μεταλλάξεων σε διαδοχικά επαναλαμβανόμενες αλληλουχίες DNA, γνωστές ως μικροδορυφόροι (microsatellite instability-MSI) είναι χαρακτηριστικό περίπου του 15% των σποραδικών καρκινωμάτων. Τα τελευταία χαρακτηρίζονται από την παρουσία τουλάχιστον 30% ασταθών θέσεων σε ένα πάνελ μόνο- και δινουκλεοτιδικών τμημάτων (6). Περίπου το 15% των κολορθικών καρκινωμάτων δεν δημιουργούνται μέσω των κλασσικών οδών γονιδιωματικής αστάθειας, καθώς δεν παρατηρείται ούτε χρωμοσωμική ούτε μικροδορυφορική αστάθεια.

##### 4.1 Οδός χρωμοσωμικής αστάθειας

Περιλαμβάνει το μεγαλύτερο ποσοστό σποραδικών καρκίνων του εντέρου σε ανεπτυγμένες χώρες και τα περισσότερα κληρονομικά σύνδρομα εκτός από το

σύνδρομο Lynch. Η χρωμοσωμική αστάθεια (CIN-Chromosomal Instability) πιθανόν να δημιουργείται από γονίδια υπεύθυνα για το σημείο ελέγχου της μιτωτικής ατράκτου (hBUB1, hBUBR1), γονίδια που εμπλέκονται στο σημείο ελέγχου βλάβης του DNA (ATM, BRCA1, BRCA2, TP53, hRad17) και από γονίδια που ρυθμίζουν τον αριθμό των κεντροσωμάτων. Αυτοί οι όγκοι χαρακτηρίζονται από μεγάλες χρωμοσωμικές ανωμαλίες, όπως ανευπλοειδικό καρυότυπο, ελλείμματα και διπλασιασμούς μεγάλων τμημάτων χρωμοσωμάτων, μεγάλο περιεχόμενο DNA του όγκου, που οδηγούν σε ενεργοποίηση ογκογονιδίων και σε απενεργοποίηση ογκοκατασταλτικών γονιδίων. Συνηθέστερα εντοπίζονται στο αριστερό κόλον και συμβάλλουν στην ανάπτυξη του 75% των καρκινωμάτων του αριστερού και του 30% των καρκινωμάτων του δεξιού κόλου.

Το μονοπάτι της χρωμοσωμικής αστάθειας χαρακτηρίζεται από κλασσική ιστολογία σωληνώδους αδενώματος, πρώιμη μετάλλαξη του APC γονιδίου (>90%), συχνή ενεργοποίηση μεταλλάξεων του KRAS γονιδίου (περίπου 50%), απώλεια ετεροζυγωτίας σε προχωρημένα αδενώματα και μετάλλαξη της TP53 σε ένα ποσοστό γύρω στο 70%, που διευκολύνει την κακοήθη εξαλλαγή. Μερικοί όγκοι παρουσιάζουν μετάλλαξη του BRAF ως εναλλακτική της μετάλλαξης του KRAS (30). Σε ορισμένους υπότυπους κολοορθικών καρκίνων έχει παρατηρηθεί απενεργοποίηση γονιδίων που εμπλέκονται στην επιδιόρθωση βάσεων (BER-base excision repair), προκαλούμενη από οξειδωτική βλάβη. Η απενεργοποίηση ενός BER γονιδίου (MYH) αποτελεί αιτία εμφάνισης αυτοσωμικής υπολειπόμενης μορφής της FAP. Παρόλο που όγκοι που προκαλούνται από MYH γαμετικές μεταλλάξεις παρουσιάζουν χρωμοσωμική αστάθεια, φαίνεται να έχουν ίδιο παθογενετικό μονοπάτι με τα σποραδικά καρκινώματα. Τα μοριακά χαρακτηριστικά των κολοορθικών καρκινωμάτων σχετίζονται με τον βαθμό μεθυλίωσης του DNA, όπου

και οφείλουν τις γονιδιωματικές και επιγενετικές αλληλεπιδράσεις. Μεταλλάξεις του PIK3CA αναφέρονται στο 25% των όγκων και θεωρούνται γεγονότα που συμβαίνουν σε προχωρημένα στάδια του μονοπατιού, όπως και οι μεταλλάξεις του FBXW7/CDC4 οι οποίες θεωρούνται υπεύθυνες της ανευπλοειδίας, από την στιγμή που τα αδενώματα σπανίως είναι ανευπλοειδικά (31)

#### 4.2 Οδός μικροδορυφορικής αστάθειας

Περίπου το 15% των σποραδικών καρκινωμάτων και σχεδόν όλες οι περιπτώσεις κληρονομικού μη πολυποδιασικού καρκίνου του παχέος εντέρου αναπτύσσονται μέσω αυτής της οδού (32). Οι όγκοι αυτοί έχουν απολέσει την λειτουργία επιδιόρθωσης αταίριαστων βάσεων του DNA. Οι μικροδορυφόροι είναι νουκλεοτιδικές επαναλαμβανόμενες αλληλουχίες του DNA επιρρεπείς στην δημιουργία αγκυλών εισαγωγής/διαγραφής βάσεων κατά την διάρκεια του πολλαπλασιασμού του DNA. Η επιδιόρθωση βάσεων συνήθως αποκαθιστά τις αγκύλες αυτές και διατηρεί τις μικροδορυφορικές αλληλουχίες στο αρχικό τους μήκος, ενώ ελαττωματικό σύστημα επιδιόρθωσης επιτρέπει σε αυτές τις αλληλουχίες να παραμένουν. Μετά από επαναλαμβανόμενους κύκλους διπλασιασμού, πολλά αλληλόμορφα διαφόρου μήκους αναπτύσσονται τα οποία αποκαλούνται MSI-H, παλαιότερα γνωστά ως σωματικές μεταλλάξεις (USM) και λάθη διπλασιασμού του DNA (RER) (33).

Σε σποραδικούς όγκους, ο MSI-H φαινότυπος και η απώλεια του συστήματος επιδιόρθωσης κυρίως συμβαίνει λόγω μεθυλίωσης του υποκινητή του γονιδίου MLH1 με αποτέλεσμα επιγενετική απώλεια έκφρασης της πρωτεΐνης MLH1 και της συνδεόμενης με αυτήν PMS2. Σποραδικά MSI-H καρκινώματα συνήθως χαρακτηρίζονται από εκτεταμένη μεθυλίωση (δηλ. φαινότυπος μεθυλίωσης νησιδίων

CpG-CIMP). Στο σύνδρομο Lynch η απώλεια της επιδιορθωτικής ικανότητας συνήθως συμβαίνει λόγω γαμετικών μεταλλάξεων σε ένα από τα τέσσερα γονίδια επιδιόρθωσης λανθασμένα ζευγαρωμένων βάσεων (MSH2, MLH1, MSH6, PMS2) ή του ρυθμιστικού γονιδίου TACSTD1 (34). Συνήθως προκαλείται απώλεια έκφρασης του προϊόντος του γονιδίου στις περιπτώσεις των MSH2 ή MLH1 και των συνδεδεμένων με αυτά MSH6 και PMS2, αντίστοιχα. Η πρωτεΐνη MSH6 μπορεί επίσης να χαθεί είτε ως αποτέλεσμα ελαττωματικού συστήματος επιδιόρθωσης, καθώς το γονίδιο MSH6 από μόνο του περιέχει μία μικροδορυφορική αλληλουχία, είτε ως αποτέλεσμα γαμετικής μετάλλαξης.

Η ταξινόμηση της μικροδορυφορικής αστάθειας εξαρτάται από το αλλοιωμένο μέγεθος διάφορων μονο- και δινουκλεοτιδικών αλληλουχιών (πχ BAT25, BAT26, D5S346, D2S123, D17S250, γνωστό ως πάνελ της Βηθεσδά) (35). Ο MSI-H φαινότυπος καθορίζεται από το αλλοιωμένο μέγεθος τουλάχιστον δύο από τους πέντε (40%) μικροδορυφορικούς δείκτες. Σποραδικά καρκινώματα έχουν πιο εκτεταμένες αλλαγές από τα καρκινώματα του συνδρόμου Lynch. Οι περισσότεροι MSI-H όγκοι είναι διπλοειδικοί ή σχεδόν διπλοειδικοί και η συχνότητα απώλειας ετεροζυγωτίας είναι χαμηλή, συμπεριλαμβανομένου του 5q χρωμοσώματος. Όγκοι με έναν από τους πέντε μη φυσιολογικό δείκτη χαρακτηρίζεται MSI-L. Η ταξινόμηση και κατ' επέκταση η κλινική σημασία του MSI-L φαινοτύπου είναι αμφιλεγόμενη εν μέρει λόγω έλλειψης καθορισμού του αριθμού και του είδους των δεικτών με αποτέλεσμα αυτή η μικρή υποομάδα των όγκων να ομαδοποιείται συχνά μαζί με τους μικροδορυφορικά σταθερούς όγκους.

Έμμεση διάγνωση του MSI-H φαινοτύπου μπορεί να γίνει μέσω ανοσοϊστοχημικής διερεύνησης απώλειας των πρωτεϊνών επιδιόρθωσης,

επιτυγχάνοντας μεγαλύτερη ακρίβεια για τις σποραδικές από ότι για τις κληρονομικές περιπτώσεις (36). Υπάρχουν αρκετές μελέτες που εξετάζουν το εάν η ανοσοϊστοχημεία (ICH) ή ο έλεγχος της μικροδορυφορικής αστάθειας (MSI) με το πάνελ της Βηθεσδά έχει τη μεγαλύτερη ακρίβεια στην γρηγορότερη και σωστότερη πρόβλεψη ύπαρξης μεταλλάξεων στα γονίδια επιδιόρθωσης του DNA (MMR). Η μέθοδος της ανοσοϊστοχημείας φαίνεται να πλεονεκτεί διότι έχει μεγαλύτερη δυνατότητα ακριβούς υπόδειξης της γονιδιακής βλάβης. Απ' ότι φαίνεται όμως οι δύο μέθοδοι είναι ισοδύναμες και εξίσου αποτελεσματικές για την περαιτέρω επιλογή των ασθενών που θα υποβληθούν σε διερεύνηση μεταλλάξεων των γονιδίων MLH1/MSH2 (37).

Οι σποραδικοί όγκοι με MSI-H φαινότυπο παρουσιάζουν μεταλλάξεις στα γονίδια APC, BRAF (περίπου 50%) αλλά σπάνια του KRAS και του p53. Αντιθέτως όγκοι που αναπτύσσονται σε έδαφος συνδρόμου Lynch δεν παρουσιάζουν ποτέ μεταλλάξεις του BRAF παρέχοντας κατ' αυτόν τον τρόπο έναν χρήσιμο δείκτη εξακρίβωσης σποραδικών περιπτώσεων σε όγκους που έχουν απολέσει το MLH1 γονίδιο (38). Μικροδορυφορικές αλληλουχίες έχουν ανακαλυφθεί σε πολλά σημαντικά γονίδια που εμπλέκονται στην διατήρηση φυσιολογικής κυτταρικής λειτουργίας. Ο υποδοχέας του TGF- $\beta$  για παράδειγμα συχνά είναι μεταλλαγμένος ως αποτέλεσμα μικροδορυφορικής αστάθειας και θεωρείται ότι συμμετέχει σε ένα σημαντικό ογκοκατασταλτικό μονοπάτι της κολοορθικής καρκινογένεσης. Λιγότερο συχνά εμπλέκεται ο υποδοχέας του IGF-2, οι πρωτεΐνες bax και κασπάση 5 που ελέγχουν την απόπτωση και ο E2F μεταγραφικός παράγοντας. Οι μεταλλάξεις της  $\beta$ -κατενίνης παρατηρούνται έως και στο 25% των MSI καρκίνων. Η μικροδορυφορική αστάθεια λοιπόν οδηγεί σε συσσώρευση μεταλλάξεων ευαίσθητων γονιδίων και τελικά στην απόκτηση κακοήθους φαινοτύπου.

Οι όγκοι με MSI-H φαινότυπο, είτε σποραδικοί είτε στα πλαίσια συνδρόμου Lynch, παρουσιάζουν μορφολογικές διαφορές από τους όγκους χωρίς μικροδορυφορική αστάθεια. Συνήθως εντοπίζονται στο δεξιό κόλον, είναι βλεννώδη ή περιστασιακά μυελώδη, και σχετίζονται με λεμφοκυτταρική διήθηση που μοιάζει με την νόσο του Crohn καθώς και με λεμφοκυτταρική διήθηση εντός του ίδιου του όγκου. Στερούνται νεκρώσεων, ανευρίσκονται σε μικρότερο στάδιο, έχουν επεκτατικό πρότυπο ανάπτυξης και καλύτερη πρόγνωση ανάλογα με το στάδιο (39) (40). Τέλος οι MSI-H όγκοι ίσως ανταποκρίνονται λιγότερο σε ορισμένα χημειοθεραπευτικά φάρμακα, όπως οι αντιμεταβολίτες (5FU) (41), ενώ είναι πιο ευαίσθητα σε άλλα, όπως η ιρινοτεκάνη (42)

#### 4.3 Φαινότυπος μεθυλίωσης νησιδίων CpG

Η επιγενετική "σιγή" έχει αναγνωριστεί ως ένας σημαντικός μηχανισμός στην εξέλιξη ενός υπότυπου του κολορθικού καρκίνου (43). Η μεθυλίωση των υποκινητών του DNA και αλλαγές στην διαμόρφωση των ιστονών φαίνεται να αποτελούν τους κυριότερους μεσολαβητές των επιγενετικών αλλαγών στα καρκινικά κύτταρα, οι οποίες περιλαμβάνουν αναστολή γονιδιακής έκφρασης και μετατροπές σε χρωμοσωμικές δομές, με την υπερμεθυλίωση του hMLH1 υποδοχέα να παρατηρείται στο 70% των σποραδικών MSI-H καρκίνων. Στο παχύ έντερο η ανώμαλη μεθυλίωση ίσως αποτελεί ένα πρώιμο γεγονός στην πορεία της ηλικιοεξαρτώμενης καρκινογένεσης, ενώ συμβάλλει και στην ανάπτυξη του όγκου μέσω ενός υπερμεθυλιωμένου φαινοτύπου (CIMP-CpG island methylator phenotype) που είναι υπεύθυνο για τις περισσότερες περιπτώσεις μικροδορυφορικής αστάθειας σχετικές με την απενεργοποίηση του hMLH1 (15% σποραδικών καρκινωμάτων). Κατά αυτόν

τρόπο όγκοι με CIMP είναι συχνά MSI-H αν και πάνω από το 50% των CIMP καρκινωμάτων χαρακτηρίζονται από μικροδορυφορική σταθερότητα.

Το ποσοστό του υπερμεθυλιωμένου φαινότυπου στον καρκίνο του παχέος εντέρου περιλαμβάνει ένα μεγαλύτερο φάσμα από τους MSI-H όγκους και υπολογίζεται από 5% έως 40%. Από την στιγμή της ανακάλυψης του, το 1999, αναπτύχθηκε ένας μεγάλος αριθμός αναλυτικών πάνελ με σκοπό τον καθορισμό της μεθυλιωμένης κατάστασης του κολοορθικού καρκίνου. Παρά την αδυναμία καθορισμού μίας gold standard αναλυτικής τεχνικής, είναι αποδεκτό σήμερα ότι ο CIMP φαινότυπος σχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση. Ενώ θεωρείτο ότι παρουσιάζει καλή ανταπόκριση στην φθοριοουρακίλη, νεότερα δεδομένα υποστηρίζουν καλύτερη ανταπόκριση στους όγκους αυτούς όταν χρησιμοποιούνται χημειοθεραπευτικά σχήματα περιέχοντα ιρινοτεκάνη. Ο μεθυλιωμένος φαινότυπος παρατηρείται πιο συχνά στο δεξιό συγκριτικά με το αριστερό κόλον και εκτός του MSI φαινότυπου συνδέεται και με μεταλλάξεις του BRAF (44). Φαίνεται λοιπόν να αποτελεί έναν ισχυρό προγνωστικό δείκτη για τον κολοορθικό καρκίνο, αλλά η προβλεπτική ισχύς του στην συμβατική χημειοθεραπεία χρήζει περαιτέρω έρευνας (45).

#### 4.4 Μοριακοί υπότυποι

Με βάση τα όσα προαναφέρθηκαν, οι όγκοι του παχέος εντέρου ταξινομούνταν έως πρόσφατα σε τρεις βασικούς υπότυπους. Ως CIMP1 αναφέρονταν οι CIMP θετικοί όγκοι με MSI-H φαινότυπο και BRAF μεταλλάξεις, με συχνότερη εντόπιση το δεξιό κόλον και καλύτερη πρόγνωση. CIMP θετικοί, CIN αρνητικοί όγκοι, με MSS φαινότυπο και μεταλλάξεις του KRAS καλούνταν CIMP2 και παρουσιάζουν χαμηλή ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία και κακή πρόγνωση. Τέλος CIMP αρνητικοί, CIN θετικοί όγκοι, παρουσιάζουν μεταλλάξεις της TP53 και της

APC αλλά στερούνται μικροδορυφορικής αστάθειας και εντοπίζονται συχνότερα στο αριστερό κόλον (46).

Προσφάτως έγινε μία απόπειρα νέας μοριακής ταξινόμησης του καρκίνου το παχέος εντέρου, με σκοπό την εξακρίβωση των κυρίων βιολογικών χαρακτηριστικών των υποτύπων, ενσωματώνοντας και συγκρίνοντας τις έως τώρα υπάρχουσες πηγές δεδομένων (μεταλλάξεις, αριθμός αντιγράφων, μεθυλίωση, microRNA και πρωτεωμική). Επιπλέον, στόχος της ταξινόμησης αυτής ήταν να εκτιμήσει την πιθανή συσχέτιση του κάθε υπότυπου με το κλινικό αποτέλεσμα του ασθενή επιτρέποντας την "μετάφραση" των μοριακών υποτύπων στην κλινική πρακτική (47). Οι υπότυποι (consensus molecular subtypes-CMS) ταξινομήθηκαν σε τέσσερις κατηγορίες:

Ο CMS1 υπότυπος αναφέρεται ως MSI "Άνοσος" και αποτελεί το 14% των περιπτώσεων κολοορθικού καρκίνου. Χαρακτηρίζεται από μεγάλο αριθμό μεταλλάξεων (ειδικά BRAF μεταλλάξεις) και ισχυρή ανοσολογική ενεργοποίηση, κυρίως μεσολαβούμενη μέσω των Th1 και των κυτταροτοξικών T λεμφοκυττάρων. Περιλαμβάνει την πλειοψηφία των MSI όγκων με υπερέκφραση πρωτεϊνών που εμπλέκονται στους μηχανισμούς επιδιόρθωσης του DNA. Όπως αναμενόταν, η ανάλυση του προφίλ μεθυλίωσης ανέδειξε ότι οι CMS1 όγκοι παρουσιάζουν μια υπερμεθυλιωμένη κατάσταση. Είναι συχνότερος σε γυναίκες με όγκους του δεξιού κόλου, παρουσιάζεται με χαμηλού βαθμού διαφοροποίηση και έχει πτωχή επιβίωση μετά την υποτροπή.

Ο CMS2 υπότυπος αναφέρεται ως "Κανονικός" και αντιστοιχεί στο 37% των περιπτώσεων. Διαθέτει επιθηλιακή διαφοροποίηση, μικροδορυφορική σταθερότητα και χαρακτηρίζεται από αξιοσημείωτη ενεργοποίηση μέσω των WNT και MYC και μεγάλο αριθμό αλλαγών σε σωματικά αντίγραφα (SCNA-somatic copy number



alterations). Πράγματι, στον CMS2 υπότυπο ανιχνεύθηκαν οι πιο συχνές προσθήκες σε ογκογονίδια και απώλειες σε ογκοκατασταλτικά γονίδια, κάτι που εξηγεί την ογκογένεση μέσω της οδού της χρωμοσωμικής αστάθειας στον υπότυπο αυτόν. Εντοπίζονται κυρίως στο αριστερό κόλον και εμφανίζουν υψηλά ποσοστά επιβίωσης μετά από υποτροπή.

Ο CMS3 υπότυπος αναφέρεται ως "Μεταβολικός" και καταλαμβάνει το 13% επί του συνόλου των καρκινωμάτων του παχέος εντέρου. Το χαρακτηριστικό του είναι η εμφανής μεταβολική του απορύθμιση. Χαρακτηρίζεται από επιθηλιακή διαφοροποίηση και διαθέτει ένα ξεχωριστό γενωμικό και επιγενωμικό προφίλ το οποίο συνίσταται σε σημαντικά λιγότερα SCNA, σε υπερμεθυλίωση περίπου στο 30% επικαλυπτόμενη με MSI φαινότυπο και υψηλή επίπτωση φαινοτύπου μεθυλίωσης νησιδίων CpG. Ακόμα, μεγάλος αριθμός μεταλλάξεων του KRAS παρατηρήθηκε σε αυτόν τον υπότυπο.

Τέλος, ο CMS4 υπότυπος αναφέρεται ως "Μεσεγχυματικός" και αφορά το 23% των περιπτώσεων. Ο χαρακτηρισμός του προέρχεται από την διαπίστωση ότι σε αυτόν τον υπότυπο ενεργοποιούνται γονίδια που εμπλέκονται στην επιθηλιομεσεγχυματική μετατροπή (EMT-epithelial mesenchymal transition). Χαρακτηρίζεται από έντονη ενεργοποίηση του TGF- $\beta$  (transforming growth factor  $\beta$ ), από διήθηση του στρώματος και αγγειογένεση. Οι όγκοι που ανήκουν στον υπότυπο αυτό τείνουν να διαγιγνώσκονται σε πιο προχωρημένα στάδια (III και IV), σε μικρότερη ηλικία και αποτελούν την υποομάδα με την χειρότερη επιβίωση και την χειρότερη επιβίωση χωρίς εξέλιξη νόσου.

Παρόλο που οι ανωτέρω CMS υπότυποι έχουν εμπλουτιστεί με γονιδιακούς και επιγενετικούς δείκτες, οι συσχετίσεις είναι ακόμα περιορισμένης ισχύος και δεν

επιτρέπουν την κατηγοριοποίηση βάσει της γονιδιακής έκφρασης, ενισχύοντας την άποψη ότι οι μεταγραφικές υπογραφές επιτρέπουν την περαιτέρω βελτίωση στην ταξινόμηση της νόσου συγκριτικά με την έως τώρα χρησιμότητα των βιοδεικτών. Για παράδειγμα, ενώ οι όγκοι με φυσιολογικά RAS γονίδια (wild-type) θεωρούνται μία ομοιογενής οντότητα στην λήψη θεραπευτικών αποφάσεων σε προχωρημένα στάδια, βρέθηκαν να ανήκουν σε διαφορετικές ομάδες μοριακών υποτύπων με βαθιές βιολογικές διαφορές μεταξύ τους. Το γεγονός αυτό αναμένεται να οδηγήσει σε ετερογενείς ανταποκρίσεις στην φαρμακευτική αγωγή.

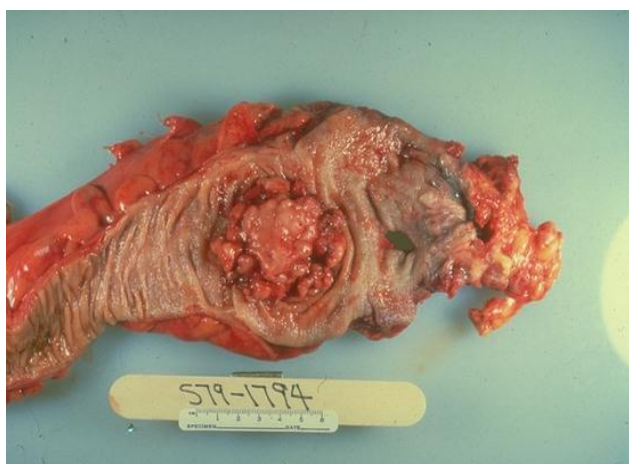
#### 4.5 MicroRNAs

Πρόκειται για μόρια RNA μήκους 18 έως 25 νουκλεοτιδίων, που δεν περιέχουν κωδικές πληροφορίες αλλά ρυθμίζουν την μετάφραση πολλών γονιδίων. Η λειτουργία τους τις περισσότερες περιπτώσεις έγκειται στην καταστολή της δραστηριότητας ειδικών mRNA μορίων, είτε μέσω αποδόμησής τους είτε μέσω αποτροπής της μετάφρασης τους σε πρωτεΐνες. Μοντέλα έκφρασης των micro-RNAs παρουσιάζονται αλλοιωμένα και στον κολοορθικό καρκίνο και πιθανόν να σχετίζονται με την επιβίωση και με θεραπευτικά αποτελέσματα (48). Τα σημαντικότερα μόρια που έχουν ανακαλυφθεί έως τώρα είναι το miRNA-31, το οποίο συνδέεται με δεξιά εντόπιση, μεταλλάξεις του KRAS και του BRAF και μεγαλύτερη θνησιμότητα σχετιζόμενη με την νόσο (49) και τα miRNA-146a και 147b που θεωρούνται δείκτες των καρκινωμάτων του αριστερού κόλου (50).

## 5. Ιστολογία

### 5.1 Μακροσκοπικά

Τα μορφολογικά χαρακτηριστικά των καρκινωμάτων του εντέρου εξαρτώνται από την εντόπιση του όγκου. Όγκοι του εγγύς κόλου και ιδιαίτερα του τυφλού και του ανιόντος τείνουν να είναι μεγάλοι και ογκώδεις και συχνά υφίστανται νεκρώσεις. Η μορφολογία αυτή έχει βρεθεί και σε όγκους του λοιπού κόλου και του ορθού. Όσον αφορά το άπω κόλον, τα νεοπλάσματα συνήθως καταλαμβάνουν μεγαλύτερη διάμετρο του εντέρου και δημιουργούν μία δακτυλιοειδή στένωση, μπορούν να εξελκωθούν, ενώ περιστασιακά εμφανίζονται επίπεδα με ενδοτοιχωματική επέκταση, συχνό φαινόμενο ειδικά σε περιπτώσεις ΙΦΝΕ (Εικόνα 4). Επικαλύψεις των ανωτέρω μορφών είναι συχνές. Στις διατομές οι περισσότεροι όγκοι παρουσιάζουν μια σχετικά ομοιογενή γκρι/λευκή εμφάνιση, ενώ στα βλενώδη καρκινώματα μπορεί να παρατηρηθεί μία ζελατινώδης υφή. Τα μορφολογικά αυτά γνωρίσματα του κολοορθικού καρκίνου έχουν κλινικές, διαγνωστικές και προγνωστικές προεκτάσεις.



Εικόνα 4.Εξωφυτική κακοήθης βλάβη του παχέος εντέρου

Οι όγκοι του παχέος εντέρου μπορούν να επεκταθούν κατά συνέχεια ιστού στους περικολικούς και περιορθικούς μαλακούς ιστούς διηθώντας γειτονικές ανατομικές δομές. Οι επιπτώσεις εξαρτώνται από την ανατομική θέση του

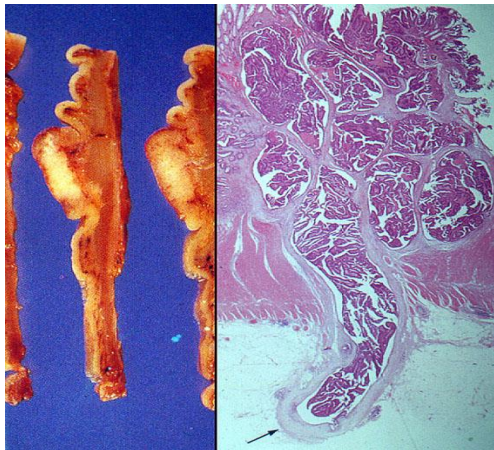
νεοπλάσματος. Εκτεταμένα ορθικά νεοπλάσματα μπορούν να επεκταθούν έως τις πυελικές δομές όπως η μήτρα και η ουροδόχος κύστη, αλλά δεν μπορούν να αποκτήσουν πρόσβαση στην περιτοναϊκή κοιλότητα όταν βρίσκονται μακριά από την ανάκαμψή του. Αντιθέτως οι καρκίνοι του κόλου δύνανται να επεκταθούν στην ορογόνο επιφάνεια με συνοδό εξάπλωση στην περιτοναϊκή κοιλότητα οδηγώντας σε περιτοναϊκή καρκινωμάτωση και/ή σε διάτρηση. Από την στιγμή που το περιτόναιο, διηθημένο από κακοήγη κύτταρα, μπορεί να έρθει σε επαφή με γειτονικές δομές γίνεται αντιληπτό ότι μπορεί επίσης να συμβεί απ' ευθείας επέκταση και σε άλλα όργανα.

Διασπορά μέσω λεμφικής οδού ή αιματογενής διασπορά μπορεί να συμβεί νωρίς στην φυσική ιστορία της νόσου και να οδηγήσει σε συστηματική νόσο. Παρά την παρουσία λεμφαγγείων στον βλεννογόνο του εντέρου, λεμφική διασπορά δεν πραγματοποιείται εάν δεν διηθηθεί ο υποβλεννογόνιος χιτώνας. Τέλος οι κλάδοι της πυλαίας φλέβας που παροχετεύουν φλεβικό αίμα από τον πεπτικό σωλήνα μπορούν να οδηγήσουν σε αιματογενή διασπορά (51).

## 5.2 Μικροσκοπικά

### 5.2.1 Αδενοκαρκίνωμα παχέος εντέρου

Το χαρακτηριστικό στον κολοορθικό καρκίνο είναι η διήθηση, μέσω της βλεννογόνιου μυϊκής στοιβάδας, του υποβλεννογόνιο χιτώνα (Εικόνα 5). Περισσότερο από το 90% των καρκινωμάτων του εντέρου είναι αδενοκαρκινώματα (52.)



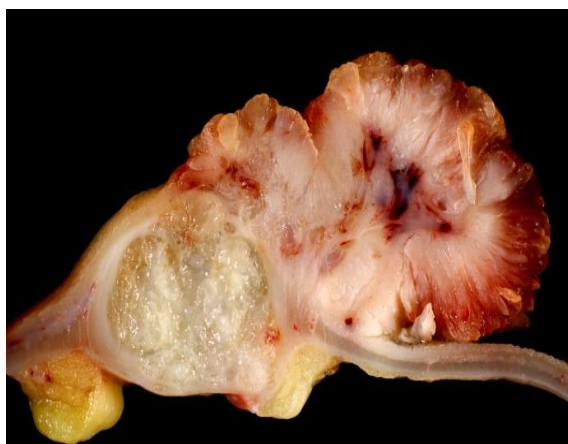
Εικόνα 5. Διήθηση της μυϊκής στοιβάδας  
(μακροσκοπική/μικροσκοπική)

Βλάβες με ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά αδενοκαρκινώματος που περιορίζονται στον βλεννογόνο και εξαιρούνται πλήρως δεν διατρέχουν κίνδυνο μετάστασης ακόμα και σε παρουσία ενδοβλεννογόνιας διήθησης. Επειδή αυτές οι βλάβες θεωρούνται θεαθείσες όταν αφαιρούνται, οι όροι υψηλόβαθμη δυσπλασία ή ενδοβλεννογόνιο καρκίνωμα χρησιμοποιούνται συχνά προς αποφυγή ακατάλληλης θεραπευτικής επέμβασης (πχ χειρουργική εξαίρεση) (53).

Τα περισσότερα αδενοκαρκινώματα είναι αρνητικά στην κερατίνη 7 και θετικά στην κερατίνη 20 στην ανοσοϊστοχημεία ενώ εκφράζουν τον CDX2 μεταγραφικό παράγοντα. Ένα ποσοστό των όγκων είναι αρνητικό στην κερατίνη 20 και τείνει να είναι MSI-H (54), ενώ η έκφραση του CDX2 δεν σχετίζεται με την μικροδορυφορική αστάθεια (55). Έτερες ιστολογικές παραλλαγές αδενοκαρκινώματος του παχέος εντέρου περιλαμβάνουν το βλεννώδες αδενοκαρκίνωμα, το αδενοκαρκίνωμα δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου, τον ηθμοειδή τύπο-τύπου comedo, το μυελώδες αδενοκαρκίνωμα, το μικροθηλωματώδες αδενοκαρκίνωμα και το οδοντωτό αδενοκαρκίνωμα. Λοιποί ιστολογικοί τύποι αφορούν το αδενοπλακώδες αδενοκαρκίνωμα, το ατρακτοειδές καρκίνωμα, το πλακώδες καρκίνωμα, το αδιαφοροποίητο καρκίνωμα καθώς και νεοπλάσματα με νευροενδοκρινική διαφοροποίηση (51).

### 5.2.2 Βλεννώδες αδеноκαρκίνωμα

Ο όρος αυτός χρησιμοποιείται μόνο εάν πάνω από το 50% της βλάβης αποτελείται από λίμνες εξωκυττάριας βλέννης που περιέχουν κακώθες επιθήλιο με αδενοκυψελιδική μορφή, στρώματα κακοήθων κυττάρων ή ανεξάρτητα καρκινικά κύτταρα που περιλαμβάνουν κύτταρα δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου (Εικόνα 6).

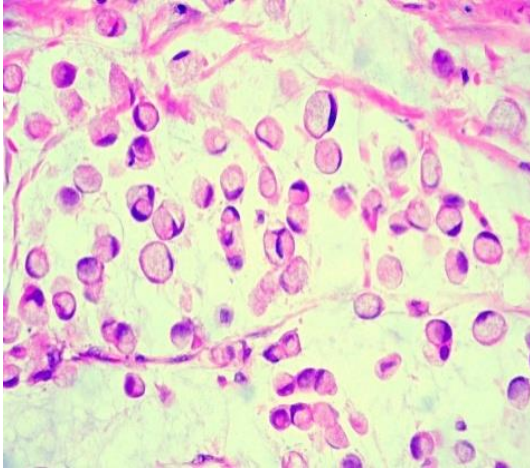


Εικόνα 6. Διηθητικό βλεννώδες καρκίνωμα του παχέος εντέρου

Το επίπεδο ωρίμανσης του επιθηλίου καθορίζει την διαφοροποίηση, αλλά πολλά βλεννώδη αδενοκαρκινώματα είναι MSI-H και κατ' επέκταση χαμηλού βαθμού κακοήθειας (56). Βλεννώδη νεοπλάσματα που είναι MSS ή έχουν χαμηλά επίπεδα μικροδορυφορικής αστάθειας (MSI-L) συμπεριφέρονται ως υψηλής κακοήθειας βλάβες. Καρκινώματα με βλεννώδεις περιοχές λιγότερες από 50% χαρακτηρίζονται ως έχοντα βλεννώδη συνιστώσα.

### 5.2.3 Αδενοκαρκίνωμα δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου

Η παραλλαγή αυτή του αδενοκαρκινώματος ορίζεται όταν πάνω από το 50% των καρκινικών κυττάρων παρουσιάζονται με προεξάρχουσα ενδοκυττάρια βλέννη που παρεκτοπίζει και περιχαράκωνει τον πυρήνα (Εικόνα 7).

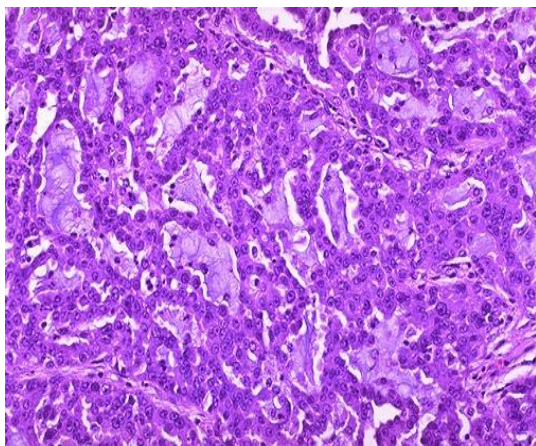


Εικόνα 7. Ιστολογική εικόνα αδενοκαρκινώματος δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου

Τα κύτταρα αυτά μπορούν να εμφανιστούν σε λίμνες βλεννώδους αδενοκαρκινώματος ή σε ένα διάχυτο διηθητικό πρότυπο πλαστικής λινίτιδας με ελάχιστη εξωκυττάρια βλέννη. Μερικά είναι MSI-H καρκινώματα και άρα χαμηλής κακοήθειας, ενώ εκείνα που δεν χαρακτηρίζονται από μικροδορυφορική αστάθεια είναι πολύ επιθετικά (57). Εάν το ποσοστό των κυττάρων είναι λιγότερο από 50%, τότε χαρακτηρίζεται ως έχων μέρος δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου.

## 6. Διαφοροποίηση

Το αδενοκαρκίνωμα του παχέος εντέρου είχε ταξινομηθεί ως καλά, μέτρια, πτωχά διαφοροποιημένο και αδιαφοροποίητο βάση του ποσοστού παρουσίας αδενίων (Εικόνα 8) (Πίνακας 1). Αδιαφοροποίητο αδενοκαρκίνωμα είναι ένας οξύμωρος όρος. Ο όρος αδιαφοροποίητο καρκίνωμα (grade 4) αποτελεί τώρα έναν εξ αποκλεισμού όρο που χρησιμοποιείται για κακοήθεις επιθηλιακούς όγκους οι οποίοι δεν παρουσιάζουν αδενική μορφολογία, δεν παράγουν βλέννη αλλά ούτε και νευροενδοκρινική, πλακώδη ή σαρκοματώδη διαφοροποίηση.



Εικόνα 8. Ιστολογική εικόνα μέτριας διαφοροποίησης καρκινώματος του παχέος εντέρου

Οι όροι χαμηλού βαθμού και υψηλού βαθμού διαφοροποίηση χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη σε αντιστοιχία με τους όρους καλή και μέτρια διαφοροποίηση με μεγαλύτερη συχνότητα και αναπαραγωγιμότητα. Τα καρκινώματα συχνά παρουσιάζουν ετερογένεια και ο βαθμός διαφοροποίησης καθορίζεται από το λιγότερο διαφοροποιημένο στοιχείο. Τα αδενοκαρκινώματα και τα αδιαφοροποίητα καρκινώματα με MSI-H φαινότυπο συμπεριφέρονται ως χαμηλής κακοήθειας νεοπλάσματα. Η ταξινόμηση των μορφολογικών παραλλαγών και των λοιπών καρκινωμάτων του παχέος εντέρου εκτός των αδενοκαρκινωμάτων, όπως πχ το NEC, απαιτεί να λαμβάνονται υπόψη ειδικά κριτήρια διαφορετικά από των αδενοκαρκινωμάτων (51).

<b>Κριτήριο</b>	<b>Κατηγορία διαφοροποίησης</b>
>95% αδενική διαμόρφωση	Καλά διαφοροποιημένο
50-95% αδενική διαμόρφωση	Μέτρια διαφοροποιημένο
>0-49% αδενική διαφοροποίηση	Πτωχά διαφοροποιημένο
Υψηλό επίπεδο μικροδορυφορικής αστάθειας	Μεταβλητή

Πίνακας 1. Κριτήρια ιστολογικής βαθμολόγησης των κολοορθικών καρκίνων



## 7. Ταξινόμηση

Οι ταξινομήσεις που προτάθηκαν από τον Cuthbert Dukes μεταξύ 1929 και 1935 για τον καρκίνο του ορθού αποτελούν την βάση για πολλά συστήματα ταξινόμησης του κολοορθικού καρκίνου, συμπεριλαμβανομένου του τρέχοντος TNM. Τα δύο κυριότερα ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά που λαμβάνονται υπόψη σε αυτή την ομάδα ταξινομήσεων είναι το βάθος διήθησης της μυϊκής στοιβάδας και παρουσία ή η απουσία μεταστάσεων σε περιοχικούς λεμφαδένες. Η ταξινόμηση κατά TNM έχει πλέον αντικαταστήσει άλλες ταξινομήσεις λόγω της μεγάλης χρησιμότητας και τυποποίησής της. Η ταξινόμηση υπέστη λίγες σημαντικές διαφοροποιήσεις μεταξύ έκτης (2002) και έβδομης (2009) έκδοσης (Πίνακας 2), έτσι ώστε οι βασικές κατηγορίες T, N και M και τα στάδια I έως IV να συγκρίνονται εύκολα. Όλες οι υποδιαιρέσεις των T, N και M εκφράζονται σε υποδιαιρέσεις των σταδίων, δημιουργώντας τρεις υποδιαιρέσεις για τα στάδια II και III και δύο για το στάδιο IV, αντίστοιχα με τα προηγούμενα συστήματα ταξινόμησης TNM τα τελευταία 30 χρόνια. (51)

ΣΤΑΔΙΟ	T	N	M
Στάδιο 0	Tis	N0	M0
Στάδιο I	T1, T2	N0	M0
Στάδιο II	T3, T4	N0	M0
Στάδιο IIA	T3	N0	M0
Στάδιο IIB	T4a	N0	M0
Στάδιο IIC	T4b	N0	M0
Στάδιο III	Οποιοδήποτε T	N1, N2	M0

Στάδιο IIIA	T1, T2	N1	M0
	T1	N2a	M0
Στάδιο IIIB	T3, T4a	N1	M0
	T2, T3	N2a	M0
	T1, T2	N2b	M0
Στάδιο IIIC	T4a	N2a	M0
	T3, T4a	N2b	M0
	T4b	N1, N2	M0
Στάδιο IVA	Οποιοδήποτε T	Οποιοδήποτε N	M1a
Στάδιο IVB	Οποιοδήποτε T	Οποιοδήποτε N	M1b

Πίνακας 2. TNM ταξινόμηση καρκίνου παχέος εντέρου (7<sup>η</sup> έκδοση)

#### T-Πρωτοπαθής όγκος

Tx Ο πρωτοπαθής όγκος δεν μπορεί να εκτιμηθεί

T0 Καμία ένδειξη πρωτοπαθούς όγκου

Tis Καρκίνωμα in situ

T1 Ο όγκος διηθεί την υποβλεννογόνιο στοιβάδα

T2 Ο όγκος διηθεί την μυϊκή στοιβάδα

T3 Ο όγκος διηθεί τον υποορογόνιο χιτώνα ή περικολικούς/περιορθικούς ιστούς

T4 Ο όγκος διηθεί απευθείας άλλα όργανα ή δομές και/ή το σπλαχνικό περιτόναιο

T4a Ο όγκος διηθεί το σπλαχνικό περιτόναιο

T4b Ο όγκος διηθεί απευθείας άλλα όργανα ή δομές

N-Περιοχικοί λεμφαδένες

Nx Οι περιοχικοί λεμφαδένες δεν μπορούν να εκτιμηθούν

N0 Καμία ένδειξη μετάστασης σε περιοχικούς λεμφαδένες

N1 Μετάσταση σε 1 έως 3 περιοχικούς λεμφαδένες

N1a Μετάσταση σε 1 περιοχικό λεμφαδένα

N1b Μετάσταση σε 2 έως 3 περιοχικούς λεμφαδένες

N1c Τμήματα όγκου, δηλ δορυφόροι, στον υποορογόνιο ή σε περικολικό/περιορθικό μαλακό ιστό χωρίς μετάσταση σε περιοχικούς λεμφαδένες

N2 Μετάσταση σε 4 ή περισσότερους περιοχικούς λεμφαδένες

N2a Μετάσταση σε 4 έως 6 περιοχικούς λεμφαδένες

N2b Μετάσταση σε 7 ή περισσότερους περιοχικούς λεμφαδένες

M-Απομακρυσμένη μετάσταση

M0 Καμία ένδειξη απομακρυσμένης μετάστασης

M1 Απομακρυσμένη μετάσταση

M1a Μετάσταση σε ένα όργανο

M1b Μεταστάσεις σε περισσότερα από ένα όργανο ή στο περιτόναιο

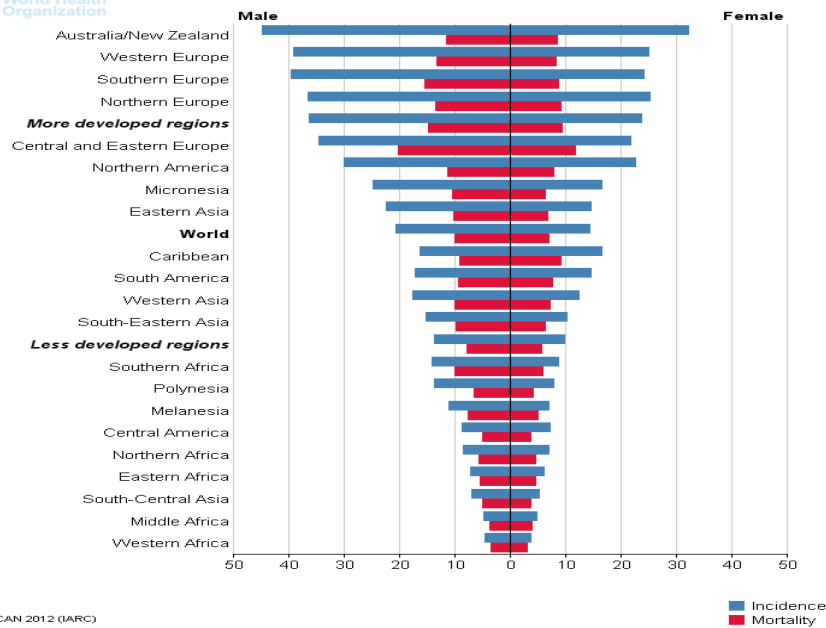
## **8. Επιδημιολογία**

Σε παγκόσμιο επίπεδο ο καρκίνος του παχέος εντέρου είναι η δεύτερη συχνότερη κακοήθεια στις γυναίκες (13,1%), μετά τον καρκίνο του μαστού και η τρίτη στους άντρες (12,8%), μετά από τον καρκίνο του πνεύμονα και του προστάτη (58). Σύμφωνα με την Αμερικάνικη Εταιρία Γαστρεντερολογίας η μέση επίπτωση του καρκίνου του παχέος εντέρου παγκοσμίως είναι 16,6 περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμό για τους άνδρες και 14,7 περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμό για τις

γυναίκες. Για τον καρκίνο του ορθού οι αντίστοιχοι αριθμοί είναι 11,7 και 7,7 περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμό (59). Η αντίστοιχη επίπτωση στην Ελλάδα ανέρχεται σε 15,2 και η θνητότητα σε 8,4 περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμό καταλαμβάνοντας τη χαμηλότερη θέση στην επίπτωση και θνητότητα μεταξύ των χωρών μελών της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Στις ΗΠΑ αποτελεί την τέταρτη πιο συχνή νεοδιαγνωσθήσα κακοήθεια μετά από αυτές του προστάτη, του μαστού και του πνεύμονα αποτελώντας το 9% όλων των νέων περιπτώσεων καρκίνου. Εκτιμάται ότι το 2014 έλαβαν χώρα 136.830 νέες περιπτώσεις και 51.520 θάνατοι (60).

Η συχνότητα του καρκίνου του παχέος εντέρου διαφέρει εντυπωσιακά ανάμεσα σε διαφορετικούς πληθυσμούς (61). Σε διεθνές επίπεδο η επίπτωση του διαφέρει έως και 90 φορές ανάμεσα σε περιοχές με τα υψηλότερα και χαμηλότερα ποσοστά. Τα ποσοστά επίπτωσης είναι υψηλότερα σε ανεπτυγμένες χώρες στην Ευρώπη, Βόρεια Αμερική, Αυστραλία και Νέα Ζηλανδία και χαμηλότερα στην νότια και κεντρική Ασία όπως και στην υποσαχάρεια Αφρική. Αυτές οι διαφορές πιθανότατα εξηγούνται από διαφορές σε περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως πχ οι διατροφικές συνήθειες και ο τρόπος ζωής καθώς ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του εντέρου αυξάνεται ταχύτατα σε πληθυσμούς που μεταναστεύουν από περιοχές χαμηλής σε περιοχές υψηλής επίπτωσης.

Διαφορετικός είναι και ο ρυθμός 5ετούς επιβίωσης ανάλογα με την περιοχή και υπολογίζεται σε 60% σε Βόρεια Αμερική, Ιαπωνία, Αυστραλία και μερικές δυτικοευρωπαϊκές χώρες και σε 40% ή λιγότερο σε Βραζιλία, Αλγερία και άλλες ευρωπαϊκές χώρες (Εικόνα 9) (62).



GLOBOCAN 2012 (IARC)

Incidence  
Mortality

Εικόνα 9. Επίπτωση και θνητότητα καρκίνου παχέος εντέρου ανά γεωγραφικές ζώνες

Επί του παρόντος στις Η.Π.Α η επίπτωση στους λευκούς είναι υψηλότερη στο τυφλό και ανιόν κόλον (22% στους άνδρες και 27% στις γυναίκες) και στο σιγμοειδές (25% στους άνδρες και 23% στις γυναίκες) από οποιοδήποτε άλλο σημείο του εντέρου. Αναλυτικότερα, το τυφλό και το ανιόν αποτελούν το 25% των περιπτώσεων και το εγκάρσιο άλλο ένα 15% επί του συνόλου των καρκίνων του παχέος εντέρου. Από την άλλη μεριά το κατιόν περιλαμβάνει μόλις ένα 5% των περιπτώσεων, το σιγμοειδές ένα ποσοστό γύρω στο 25% και το υπόλοιπο 20% αντιστοιχεί στα ορθικά νεοπλάσματα, αν και ο διαχωρισμός μεταξύ των δύο τελευταίων ανατομικών δομών δεν είναι πάντα εύκολος. Αρκετές είναι πλέον οι αναφορές στη βιβλιογραφία που σημειώνουν την αύξηση της επίπτωσης του καρκίνου του δεξιού κόλου συγκριτικά με τον καρκίνο του αριστερού κόλου, γεγονός που αποδίδεται σε καλύτερες διαγνωστικές μεθόδους αλλά και σε γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες (63).

## 9. Προδιαθεσικοί παράγοντες

Στις Η.Π.Α η μέση ηλικία εμφάνισης της νόσου είναι περίπου τα 71 έτη. Οι ασθενείς άνω των 50 ετών αποτελούν το 90% των περιπτώσεων, ενώ η πιθανότητα ανάπτυξης νεοπλασία του παχέος εντέρου υπολογίζεται περίπου στο 5% σε άτομα που θα ζήσουν έως τα 80 έτη. Το γυναικείο φύλο φαίνεται να σχετίζεται με υψηλότερα ποσοστά εμφάνισης καρκίνου του δεξιού κόλου αλλά και μεγαλύτερη επίπτωση της νεοπλασίας σε ηλικίες άνω των 65 ετών (64).

Ο κολορθικός καρκίνος αποτελεί την νεοπλασία που σχετίζεται περισσότερο από οποιαδήποτε άλλη με την διατροφή. Πιστεύεται ότι έως το 95% των περιπτώσεων καρκίνου του παχέος εντέρου μπορεί να αποδοθεί στις διατροφικές συνήθειες. Δίαιτα υψηλή σε λιπαρά, κατανάλωση κόκκινου και επεξεργασμένου κρέατος και σακχαρώδεις τροφές θεωρούνται πιθανοί σχετιζόμενοι παράγοντες ενώ αντίθετα η κατανάλωση φρέσκων φρούτων, λαχανικών και σιτηρών θεωρούνται προστατευτικοί παράγοντες εμφάνισης της νόσου (65) (66).

Ο υψηλός δείκτης μάζας σώματος και η κοιλιακή παχυσαρκία έχουν αποδειχθεί ότι σχετίζονται στενά με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου. Έχει υπολογιστεί ότι αύξηση σωματικού βάρους κατά 5 kg ισοδυναμεί με αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου κατά 6% (67). Οι ασθενείς που πάσχουν από μεταβολικό σύνδρομο και σακχαρώδη διαβήτη βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο αρκετών νεοπλασιών, συμπεριλαμβανομένου του κολορθικού καρκίνου. Η υπερινσουλιναίμια, η υπεργλυκαιμία και η αντίσταση στην ινσουλίνη θεωρούνται υπεύθυνοι παθογενετικοί οδοί παραγωγής κυττοκινών και δημιουργίας ογκογενετικού περιβάλλοντος (68), ενώ η έλλειψη φυσικής άσκησης και η καθιστική

ζωή συμβάλλουν στην καρκινογένεση μέσω μειωμένης αποδοτικότητας του μεταβολισμού και αυξημένων επιπέδων φλεγμονής (69).

Αρκετές αναφορές στη βιβλιογραφία συσχετίζουν τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του παχέος εντέρου και κατανάλωσης αλκοόλ >1 πότο ημερησίως (70), ενώ η σύνδεση του καπνίσματος με τον κολοορθικό καρκίνο φαίνεται να είναι πιο ισχυρή για το ορθό συγκριτικά με το κόλον (71). Από την άλλη μεριά η αιτιοπαθολογική συσχέτιση του καρκίνου του παχέος εντέρου με λοιμώδεις παράγοντες (HPV και HP) (72) (73) και με επαγγελματική έκθεση (βιομηχανικός κλάδος) σε περιβαλλοντικούς παράγοντες παραμένει ασαφής και ασθενώς τεκμηριωμένη (74).

Μία ακόμα ομάδα ασθενών που βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη καρκίνου του παχέος εντέρου είναι οι ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου (νόσος του Crohn και ελκώδης κολίτιδα). Η θνησιμότητα από κολοορθικό καρκίνο είναι 4,4 φορές μεγαλύτερη σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό με τον συνολικό κίνδυνο εμφάνισης της νόσου να φτάνει στο 18% στα 30 χρόνια, ενώ και στη νόσο του Crohn ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου έχει υπολογιστεί ότι είναι 4 με 20 φορές μεγαλύτερο από τον γενικό πληθυσμό (75)

## **10. Κληρονομικότητα**

Επιδημιολογικές μελέτες αναφέρουν ότι έως το 30% των περιστατικών με κολοορθικό καρκίνο είναι οικογενείς. Ο κίνδυνος ανάπτυξης της νεοπλασίας σε συγγενή πρώτου βαθμού υπολογίζεται δύο με τρεις φορές μεγαλύτερος σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Οι δύο μεγάλες κατηγορίες με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης της νόσου περιλαμβάνουν της οικογενή αδενωματώδη πολυποδίαση (FAP-Familial

Adenomatous Polyposis) και τον κληρονομικό μη πολυποδισιακό καρκίνο του παχέος εντέρου (HNPCC-Hereditary NonPolyposis Colorectal Cancer) ή Σύνδρομο Lynch.

### 10.1 FAP

Ο όρος πολυποδίαση αναφέρεται στην παρουσία πολλαπλών πολυπόδων κατά μήκος του γαστρεντερικού σωλήνα. Τα περισσότερα από αυτά είναι κληρονομικά και έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης κολοορθικού καρκίνου και περιλαμβάνουν το σύνδρομο οικογενούς πολυποδίασης, το σύνδρομο Gardner, το σύνδρομο Turcot, το σύνδρομο Oldfield, το σύνδρομο Zanca, το σύνδρομο Peutz-Jeghers και το σύνδρομο νεανικής πολυποδίασης.

Το πιο συχνό από αυτά είναι το σύνδρομο της οικογενούς αδενωματώδους πολυποδίασης (Familial adenomatous polyposis-FAP). Κληρονομείται με αυτοσωμικό επικρατή τρόπο με 80-100% διεισδυτικότητα με εκτιμώμενη επίπτωση 1 στις 5000 με 7500 γεννήσεις και δημιουργείται όταν το άτομο κληρονομεί ένα μεταλλαγμένο αλληλόμορφο του γονιδίου APC από τον νοσούντα γονέα και το δεύτερο μεταλλάσσεται ή χάνεται (76). Η πρωτεΐνη APC είναι ένας πολύπλευρος ρυθμιστής της ομοιόστασης του βλεννογόνου του παχέος εντέρου και συμμετέχει σε διαδικασίες κυτταρικού πολλαπλασιασμού, διαφοροποίησης, μετανάστευσης, απόπτωσης και χρωμοσωμικού διαχωρισμού (77). Στην κλασσική του μορφή, εκατοντάδες έως χιλιάδες αδενωματώδεις πολύποδες αναπτύσσονται στο παχύ έντερο, με μέση ηλικία εμφάνισης τα 25 έτη και των συμπτωμάτων στην ηλικία των 33 ετών. Το 90% των περιπτώσεων έχει διαγνωσθεί έως την ηλικία των 50 ετών (78).

Ο κολοορθικός καρκίνος μπορεί να θεωρηθεί μία αναπόφευκτη συνέπεια της FAP, κάνοντας την εμφάνισή του περίπου 10 με 15 έτη από την στιγμή εμφάνισης



της πολυποδίασης. Η διάγνωση κακοήθειας είναι σπάνια στην εφηβεία αν και έχει πραγματοποιηθεί σε ηλικία 9 ετών (79). Οι όγκοι παρουσιάζουν τον ίδιο βαθμό διαφοροποίησης και την ίδια κατανομή όπως και στον γενικό πληθυσμό, εκτός από το γεγονός ότι πιο συχνές είναι οι περιπτώσεις σύγχρονων νεοπλασμάτων (48% των περιστατικών) (80). Παρά την στενή παρακολούθηση αυτής της υποομάδας ασθενών, το 25% με οικογενή πολυποδίαση πάσχουν από καρκίνου του εντέρου την στιγμή της κολεκτομής (81).

### 10.2 Σύνδρομο Lynch

Πρόκειται για μία κληρονομική νόσο στην οποία καρκινώματα αναπτύσσονται σε έδαφος αδενωμάτων του παχέος εντέρου, χωρίς όμως την παρουσία πολυπόδων. Ο αλλιώς αποκαλούμενος κληρονομούμενος μη πολυποδιασιακός καρκίνος του παχέος εντέρου (HNPCC) αποτελεί περίπου το 6% των αδενοκαρκινωμάτων του παχέος εντέρου και μεταφέρεται με αυτοσωμικό επικρατές τρόπο με υψηλή διεισδυτικότητα. Το σύνδρομο Lynch τύπου I (HNPCC type a) αφορά οικογένειες των οποίων οι περιπτώσεις κληρονομικού καρκίνου περιορίζονται στον κόλον και στο ορθό ενώ στον τύπου II περιλαμβάνονται και κακοήθειες του γυναικείου γεννητικού συστήματος και άλλων ανατομικών δομών. Περίπου το 80% οφείλεται σε μεταλλάξεις γονιδίων υπεύθυνων για την διόρθωση λαθών του DNA, τα οποία συμβαίνουν κατά τον πολλαπλασιασμό του DNA και πιο συγκεκριμένα όταν η DNA πολυμεράση δημιουργεί μία αναντιστοιχία βάσεων με αποτέλεσμα δομικές ανωμαλίες με αταίριαστες βάσεις. Τα συγκεκριμένα λάθη τείνουν να συμβαίνουν σε επαναλαμβανόμενες αλληλουχίες του DNA, αποκαλούμενες μικροδορυφόρους, οι οποίες διορθώνονται από ένζυμα που κωδικοποιούνται από τα γονίδια MMR.

Η πλειοψηφία των καταγεγραμμένων μεταλλάξεων στα γονίδια MMR έχει συσχετιστεί με το hMSH2 γονίδιο στο χρωμόσωμα 2 (40-50%) και με το γονίδιο hMLH1 στο χρωμόσωμα 3 (20-30%). Μεταλλάξεις έχουν καταγραφεί σε μικρό ποσοστό και στα γονίδια hMSH6, hPMS1 και hPMS2 σε ασθενείς με σύνδρομο Lynch. Το τελευταίο καθορίστηκε αυστηρά από κλινικά διαγνωστικά κριτήρια (Amsterdam criteria I) τα οποία αναθεωρήθηκαν στην συνέχεια από τα κριτήρια Άμστερνταμ II λόγω του ότι τα πρώτα δεν συμπεριέλαβαν την συχνή επίπτωση νεοπλασιών εκτός του παχέος εντέρου σε αυτές τις οικογένειες. Σήμερα χρησιμοποιούνται τα αναθεωρημένα κριτήρια της Bethesda, τα οποία λαμβάνουν υπόψη τους και νέα άτομα, χωρίς βεβαρημένο οικογενειακό κληρονομικό ιστορικό (82).

#### Κριτήρια Άμστερνταμ I (1991):

1. Τουλάχιστον τρεις συγγενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου, δύο εξ' αυτών θα πρέπει να συνδέονται με συγγένεια πρώτου βαθμού.
2. Διάγνωση καρκίνου του παχέος εντέρου σε τουλάχιστον δύο διαδοχικές γενιές.
3. Τουλάχιστον ένας από τους συγγενείς πρέπει να έχει εμφανίσει καρκίνο του παχέος εντέρου σε ηλικία <50 ετών.
4. Αρνητική διάγνωση του συνδρόμου της οικογενούς πολυποδίασης

#### Κριτήρια Άμστερνταμ II (1999):

Όμοια με τα AMS I με τη διαφορά ότι λαμβάνεται υπόψη η εκδήλωση καρκίνου και σε άλλες ανατομικές θέσεις εκτός του παχέος εντέρου. (στομάχι, ενδομήτριο, δέρμα, ωοθήκες, ουρητήρα/νεφρική πύελο, , λεπτό έντερο, στον ηπατοχοληφόρο άξονα και στον εγκέφαλο.

### Αναθεωρημένα κριτήρια Bethesda:

1. Διάγνωση κολοορθικού καρκίνου σε άτομο κάτω των 50 ετών
2. Παρουσία σύγχρονου ή μετάχρονου κολοορθικού καρκίνου ή καρκίνου που σχετίζεται με το σύνδρομο Lynch\*, ανεξαρτήτως ηλικίας
3. Διάγνωση κολοορθικού καρκίνου με MSI-H φαινότυπο σε άτομο κάτω των 60 ετών
4. Άτομο με κολοορθικό καρκίνο και συγγενή πρώτου βαθμού με καρκίνο που σχετίζεται με το σύνδρομο Lynch, με μία από τις κακοήθειες να διαγιγνώσκεται σε ηλικία μικρότερη των 50 ετών
5. Άτομα με κολοορθικό καρκίνο και δύο ή περισσότερους πρώτου ή δεύτερου βαθμού συγγενείς με καρκίνο που σχετίζεται με το σύνδρομο Lynch, ανεξαρτήτως ηλικίας.

(\*ενδομήτριο, στόμαχος, ωοθήκες, ουρητήρας/νεφρική πύελος, πάγκρεας, εγκέφαλος, ηπατοχοληφόρο σύστημα, πολλαπλά λιπώδη αδενώματα και καρκινώματα και κερατοακανθώματα στον υπότυπο Muir-Torres του συνδρόμου Lynch)

Οι εν λόγω όγκοι τείνουν να αναπτύσσονται στο εγγύς κόλον και να είναι πολλαπλοί (σύγχρονοι και μετάχρονοι), με υψηλότερη επίπτωση βλεννωδών καρκινωμάτων. Συνήθως εμφανίζονται μεταξύ 40 και 50 ετών, 2 δεκαετίες νωρίτερα από τον γενικό πληθυσμό. Το γονιδιακό ελάττωμα στις περιπτώσεις συνδρόμου Lynch έγκειται στην απώλεια των hMSH2, hMLH1 και άλλων γονιδίων, με αποτέλεσμα την αυξημένη προδιάθεση για μεταλλάξεις λόγω αποτυχίας διόρθωσης αταίριαστων ζευγών βάσεων (83).

## 11.Κλινική εικόνα

Η συμπτωματολογία στον κολοορθικό καρκίνο είναι θορυβώδης στα προχωρημένα στάδια αλλά λιγότερο εμφανής στα πρώιμα στάδια της νόσου. Συχνά συμπτώματα περιλαμβάνουν το κοιλιακό άλγος, την αλλαγή στις συνήθειες των κενώσεων, την αιματοχεσία/μέλαινες κενώσεις, την αδυναμία/καταβολή και την απώλεια βάρους. Παρά το γεγονός ότι ο καρκίνος του παχέος εντέρου μπορεί να εμφανιστεί είτε με διάρροια είτε με δυσκοιλιότητα, η πρόσφατης έναρξης αλλαγή στις συνήθειες του εντέρου είναι πιθανό να σχετίζεται με νεόπλασμα του παχέος εντέρου παρά με χρόνιες παθολογικές συνήθειες του εντέρου.

Τα συμπτώματα εξαρτώνται από την εντόπιση της πρωτοπαθούς εστίας, το μέγεθος του όγκου και την παρουσία μεταστάσεων. Τα νεοπλάσματα του αριστερού τμήματος του παχέος εντέρου είναι πιο πιθανό να προκαλέσουν μερική ή ολική απόφραξη καθώς ο εντερικός αυλός του αριστερού κόλου έχει μικρότερη διάμετρο καθώς και πιο σχηματισμένα κόπρανα λόγω της απορρόφησης του νερού στο εγγύς κόλον. Μεγάλοι εξωφυτικοί όγκοι επίσης είναι δυνατόν να αποφράσουν τον αυλό του παχέος εντέρου. Η μερική απόφραξη προκαλεί συνήθως επεισόδια διαλείπουσας διάρροιας. Οι όγκοι του άπω τμήματος του παχέος εντέρου μπορούν να προκαλέσουν αιμορραγία εν αντιθέσει με εκείνους του εγγύς κόλου οι οποίοι σπάνια εμφανίζουν κλινικά εμφανή απώλεια αίματος από το ορθό, ενώ συνηθέστερα οδηγούν σε σιδηροπενική αναιμία λόγω μικροσκοπικής απώλειας αίματος. Η αδυναμία, η καταβολή, η δύσπνοια και η ταχυκαρδία οφείλονται στην αναιμία. Σε περιπτώσεις προχωρημένου σταδίου η καχεξία είναι εμφανής και χαρακτηρίζεται από ακούσια απώλεια βάρους, ανορεξία, μυϊκή αδυναμία και αίσθημα κακής γενικής κατάστασης (84).

## 12. Πρόγνωση

Κλινικές και παθολογοανατομικές μεταβλητές μπορούν να επηρεάσουν την πρόγνωση σε ασθενή με καρκίνο του παχέος εντέρου και είναι σημαντικές όχι μόνο για το κλινικό αποτέλεσμα αλλά και για τον σχεδιασμό βέλτιστων θεραπευτικών και προληπτικών στρατηγικών (Πίνακας 3).

Το βάθος διείσδυσης του τοιχώματος του εντέρου από τον όγκο και η επέκταση σε περιοχικούς λεμφαδένες αποτελούν τους σημαντικότερους παράγοντες στην πρόγνωση του κολοορθικού καρκίνου. Ο βαθμός διήθησης του εντερικού τοιχώματος επηρεάζει την πρόγνωση, ανεξάρτητα από τους λεμφαδένες, και συνδέεται στενά με τον αριθμό των διηθημένων λεμφαδένων όπως και με την τοπικοπεριοχική υποτροπή μετά την χειρουργική εκτομή. Ο αριθμός των διηθημένων λεμφαδένων επίσης σχετίζεται ανεξάρτητα με την πρόγνωση. Μετάσταση σε μεγάλο αριθμό λεμφαδένων, περιοχικών ή μη, καθώς και η εξέταση μικρού αριθμού λεμφαδένων (πχ 12-18) στο χειρουργικό παρασκεύασμα έχει συσχετιστεί με χειρότερη πρόγνωση (85). Αρκετές μελέτες έχουν καταλήξει στο συμπέρασμα ότι το μέγεθος του όγκου στον καρκίνο του παχέος εντέρου δεν σχετίζεται άμεσα με την πρόγνωση, αποτελώντας μία εξαίρεση συγκριτικά με τις υπόλοιπες νεοπλασίες. Ασθενείς με εξωφυτικούς ή πολυποειδείς όγκους φαίνεται να έχουν καλύτερη πρόγνωση από εκείνους που παρουσιάζονται με διηθητικούς ή εξελκωμένους όγκους.

Η εντόπιση του πρωτοπαθούς όγκου μπορεί να επηρεάσει την πρόγνωση. Η επιβίωση ελεύθερης νόσου φαίνεται να είναι από 2% έως 14% υψηλότερη μετά από χειρουργική επέμβαση όγκων του αριστερού από εκείνων του δεξιού κόλου. Ορισμένες μελέτες υποστηρίζουν ένα πλεονέκτημα στην επιβίωση για τους ασθενείς με καρκίνο του κόλου συγκριτικά με του ορθού. Η επίπτωση στην επιβίωση, της

εντόπισης του πρωτοπαθούς όγκου σε συνδυασμό με το μέγεθος του, δεν είναι ακόμα ξεκάθαρη. Σε μία μεγάλη αναδρομική μελέτη που διεξήχθη στις Η.Π.Α φάνηκε ότι σε όγκους σταδίου II και δεξιά εντόπιση, η επιβίωση ήταν μεγαλύτερη συγκριτικά με όγκους του αριστερού κόλου. Αντίθετα όμως ήταν τα αποτελέσματα για τους ασθενείς σταδίου III και IV, με τους όγκους του αριστερού να παρουσιάζουν μεγαλύτερα ποσοστά επιβίωσης συγκριτικά με τα νεοπλάσματα που αναπτύσσονται στο δεξιό κόλον (86).

Ο βαθμός διαφοροποίησης επίσης παίζει ρόλο στην πρόγνωση με τα πτωχά διαφοροποιημένα νεοπλάσματα να έχουν χειρότερη πορεία από τα καλής διαφοροποίησης. Ακόμα, βλεννώδη και σκιρρώδη καρκινώματα παρουσιάζονται με πιο επιθετική βιολογική συμπεριφορά συγκριτικά με τους υπόλοιπους τύπους αδενοκαρκινωμάτων. Τα καρκινώματα δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου επίσης παρουσιάζονται σε προχωρημένο στάδιο και θεωρούνται πολύ διηθητικοί όγκοι.

Τα χειρουργικά όρια εκτομής του όγκου θεωρείται ότι διαδραματίζουν πρωτεύοντα ρόλο στην πρόγνωση της κολορθικής νεοπλασίας. Χειρουργικό όριο εκτομής κατά τον επιμήκη άξονα, απόστασης 2εκ. έως 5 εκ. έχει συσχετιστεί με πτωχή πρόγνωση. Στον ορθικό καρκίνο η απόσταση από το χειρουργικό όριο είναι επίσης ιδιαίτερης σημασίας καθώς παρέχει μία εκτίμηση της κατάστασης των γειτονικών πυελικών δομών (87).

Η διήθηση αγγείων από τον όγκο συνήθως σχετίζεται με τοπικοπεριοχική υποτροπή μετά το χειρουργείο, με σπλαχνικές μεταστάσεις και μειωμένη επιβίωση, αλλά μπορεί να μην έχει ανεξάρτητη προγνωστική αξία για όγκους που περιορίζονται στο τοίχωμα του εντέρου. Παρόλο που η λεμφική διήθηση σχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση, δεν είναι ξεκάθαρο εάν αυτή η μεταβλητή είναι ανεξάρτητη από το βάθος

διήθησης του όγκου και τους διηθημένους περιοχικούς λεμφαδένες, ενώ η διήθηση φλεβών έχει πλέον συνδεθεί με χειρότερη πρόγνωση (88).

Επίσης και η περινευρική διήθηση έχει συνδεθεί στενά με τοπική υποτροπή και μειωμένη επιβίωση. Εξωλεμφαδενικές ή περίξ του όγκου διηθήσεις (δορυφόροι λεμφαδένες) βρίσκονται στο περικολικό ή περιορθικό λίπος χωρίς στοιχεία υπολειπόμενου λεμφαδενικού ιστού και θεωρείται ότι οφείλονται σε λεμφαγγειακή ή περινευρική διήθηση οδηγώντας σε πτωχή πρόγνωση. Αντιθέτως, αυξημένη φλεγμονώδης απάντηση και ανοσολογική (λεμφοκυτταρική) αντίδραση φαίνεται να σχετίζονται με καλύτερη πρόγνωση και συχνά πρόκειται για MSI-H όγκους (89).

Δεδομένα από διάφορες πρόσφατες έρευνες υποστηρίζουν ότι οι όγκοι που ανευρίσκονται σε ασυμπτωματικούς ασθενείς είναι σε λιγότερο προχωρημένο στάδιο και επομένως έχουν καλύτερη πρόγνωση από τους όγκους σε συμπτωματικούς ασθενείς. Οι περιπτώσεις απόφραξης-ειλεού ή διάτρησης έχουν συνδεθεί με χειρότερη πρόγνωση, με υψηλότερη ποσοστά περιεγχειρητικής νοσηρότητας και θνησιμότητας καθώς και με υψηλότερα ποσοστά υποτροπής.

Περίπου το 3% των περιπτώσεων κολοορθικού καρκίνου αναπτύσσεται πριν την ηλικία των 30 ετών και μόνο το 11% αυτών των ατόμων έχουν προδιαθεσικούς παράγοντες όπως FAP ή Ελκώδης Κολίτιδα. Η πρόγνωση είναι χειρότερη για αυτή την ομάδα ατόμων συγκριτικά με τους ηλικιωμένους, με την ομάδα που ανήκει στο παιδιατρικό ηλικιακό γκρουπ να είναι ιδιαίτερα πτωχή. Από την άλλη μεριά, ασθενείς με όγκους που παρουσιάζουν μικροδορυφορική αστάθεια έχουν καλύτερη πρόγνωση ανεξαρτήτου ηλικίας (6). Επομένως, ενώ ο κολοορθικός καρκίνος εμφανίζεται σε μικρή ηλικία σε ασθενείς με σύνδρομο Lynch, αυτοί οι ασθενείς έχουν καλύτερη πρόγνωση από εκείνους με όγκους χωρίς μικροδορυφορική αστάθεια.

Πίνακας 3. Παθολογοανατομικά, μοριακά και κλινικά χαρακτηριστικά που επηρεάζουν την πρόγνωση σε ασθενείς με κολοορθικό καρκίνο

Χαρακτηριστικό	Επίδραση στην πρόγνωση
<b>Παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά</b>	
Βάθος διήθησης εντερικού τοιχώματος	Αυξημένη διήθηση επιδεινώνει την πρόγνωση
Αριθμός εμπλεκόμενων από τον όγκο λεμφαδένων	Μεγαλύτερος αριθμός εμπλεκόμενων λεμφαδένων επιδεινώνει την πρόγνωση
Θετικά χειρουργικά όρια	Μειώνει την πρόγνωση
Υπολειπόμενος όγκος μετά την εκτομή	Μειώνει την πρόγνωση
Μεμονωμένα μικροσκοπικά κύτταρα του όγκου σε περιοχικούς λεμφαδένες	Πιθανόν μειώνει την πρόγνωση
Βαθμός διαφοροποίησης	Καλά διαφοροποιημένα νεοπλάσματα έχουν καλύτερη πρόγνωση από τα χαμηλής διαφοροποίησης
Βλενώδες ή δίκην σγραγιστήρος δακτυλίου καρκίνωμα	Μειώνει την πρόγνωση
Σκιρρώδης ιστολογία	Μειώνει την πρόγνωση
Φλεβική διήθηση	Μειώνει την πρόγνωση
Λεμφαγγειακή διήθηση	Μειώνει την πρόγνωση
Περινευρική διήθηση	Μειώνει την πρόγνωση
Τοπική φλεγμονή και ανοσολογική αντίδραση	Βελτιώνει την πρόγνωση
Μορφολογία όγκου	Πολυποειδική/εξωφυτική καλύτερη πρόγνωση από ελκωτική διηθητική
DNA περιεχόμενο όγκου	Το αυξημένο περιεχόμενο DNA (ανευπλοειδία) χειροτερεύει την πρόγνωση
Μέγεθος όγκου	Καμία επίδραση στις περισσότερες μελέτες



<b>Μοριακά Χαρακτηριστικά</b>	
Απώλεια ετεροζυγωτίας στο χρωμόσωμα 18q (DCC, DPC4)	Μειώνει την πρόγνωση
Απώλεια ετεροζυγωτίας στο χρωμόσωμα 17p (TP53)	Μειώνει την πρόγνωση
Απώλεια ετεροζυγωτίας στο χρωμόσωμα 8p	Μειώνει την πρόγνωση
Μικροδορυφορική αστάθεια	Βελτιώνει την πρόγνωση
Μετάλλαξη γονιδίου BAX	Μειώνει την πρόγνωση
Αυξημένος δείκτης σήμανσης της πρωτεΐνης p21WAF/CIP1	Βελτιώνει την πρόγνωση
Μετάλλαξη γονιδίου KRAS στο κωδικόνιο 12 ή 13	Μη ανταπόκριση σε αντί-EGFR αγωγή
<b>Κλινικά Χαρακτηριστικά</b>	
Διάγνωση σε ασυμπτωματικούς ασθενείς	Πιθανόν βελτιώνει την πρόγνωση
Διάρκεια συμπτωμάτων	Καμία αποδεδειγμένη επίδραση
Ορθική αιμορραγία ως σύμπτωμα εκδήλωσης	Βελτιώνει την πρόγνωση
Εντερική απόφραξη	Μειώνει την πρόγνωση
Εντερική διάτρηση	Μειώνει την πρόγνωση
Εντόπιση του όγκου	Καλύτερη πρόγνωση για όγκους του κόλου συγκριτικά με του ορθού και του αριστερού συγκριτικά με το δεξιό κόλον
Ηλικία κάτω των 30 ετών	Μειώνει την πρόγνωση
Υψηλά προεγχειρητικά επίπεδα CEA	Μειώνει την πρόγνωση
Απομακρυσμένες μεταστάσεις	Σημαντική μείωση πρόγνωσης
Βαθμός ανταπόκρισης του όγκου	Πλήρης εξαίρεση του όγκου μετά από προεγχειρητική θεραπεία πιθανόν βελτιώνει την πρόγνωση

### 13. Διαγνωστικές μέθοδοι

Η πιο συχνή και ταυτόχρονα αποτελεσματική μέθοδος για την διάγνωση του καρκίνου του παχέος εντέρου είναι ενδοσκόπηση κατώτερου πεπτικού, η οποία περιλαμβάνει την σιγμοειδοσκόπηση και την κολονοσκόπηση. Επιτρέπουν την εντόπιση του όγκου και την λήψη βιοπτικού υλικού για ιστολογική ταυτοποίηση. Η ευαισθησία και ειδικότητα της σιγμοειδοσκοπησης και της κολονοσκόπησης στην αναγνώριση πολυπόδων και νεοπλασμάτων του παχέος εντέρου φτάνει έως 92-97%. Συγκριτικά με άλλες διαγνωστικές εξετάσεις η κολονοσκόπηση παρουσιάζει αρκετά πλεονεκτήματα: πραγματοποιείται σε σύντομο χρονικό διάστημα με αποδεκτή ανοχή σε ασθενείς που βρίσκονται σε ήπια καταστολή, αναγνωρίζει και επιτρέπει την αφαίρεση αδενωμάτων ενώ συμβάλλει και στο σχεδιασμό της χειρουργικής αντιμετώπισης. Ασθενείς που υπεβλήθησαν σε κολονοσκόπηση εμφάνισαν μειωμένη νοσηρότητα και θνησιμότητα από κολοορθικό καρκίνο κατά 67% και 65% αντίστοιχα συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου ενώ η θνησιμότητα από την συγκεκριμένη νεοπλασία φαίνεται ότι μειώνεται κατά 53% λόγω των πολυποδεκτομών που πραγματοποιούνται κατά τη διάρκεια της ενδοσκόπησης. Λόγω της επεμβατικής φύσης της ενδοσκόπησης και των κινδύνων που αυτή επιφέρει, τα τελευταία χρόνια εφαρμόζεται όλο και περισσότερο η αξονική κολονοσκόπηση η οποία επιτρέπει με μεγάλη ακρίβεια τον εντοπισμό αδενωμάτων, είναι πιο ασφαλής για τον ασθενή αλλά δεν επιτρέπει την ταυτόχρονη εφαρμογή ενδοσκοπικών πράξεων (90).

Οι απεικονιστικές εξετάσεις όπως η αξονική τομογραφία και η μαγνητική τομογραφία μπορούν να συμβάλλουν στην αρχική διάγνωση σε περιπτώσεις μεγάλων εστιακών αλλοιώσεων. Ο ρόλος τους όμως είναι πιο σημαντικός στην σταδιοποίηση του νεοπλασματος, όπως και αυτός του ενδοσκοπικού υπερηχογραφήματος (EUS-Endoscopic Ultrasound), αλλά και στην ανταπόκριση της μεταστατικής νόσου στη

χημειοθεραπευτική αγωγή. Ακόμα, το PET/CT μπορεί να αναδείξει ολιγομεταστατική νόσο, να εκτιμήσει την αποτελεσματικότητα της νεοεπικουρικής θεραπείας και να τροποποιήσει την χειρουργική αντιμετώπιση της πρωτοπαθούς εστίας και των μεταστατικών εστιών (91).

Η δοκιμασία λανθάνουσας αιμορραγίας κοπράνων (FOBT- Fecal Occult Blood Test) είναι μία απλή, φτηνή και απλή διαγνωστική μέθοδος που επιτρέπει την αναγνώριση απώλειας αίματος από το πεπτικό σύστημα. Παρά το γεγονός ότι δεν είναι ειδική για τον κολοορθικό καρκίνο, τα επαναλαμβανόμενα θετικά αποτελέσματα αυξάνουν την ευαισθησία της μεθόδου στο 90%. Η ετήσια εξέταση οδηγεί σε μείωση του ποσοστού θνησιμότητας από καρκίνο του παχέος εντέρου κατά 33%, αλλά μόνο κατά 5% με την κάθε δύο χρόνια εξέταση (92).

Τέλος, καρκινικοί δείκτες που έχουν χρησιμοποιηθεί στην διάγνωση και παρακολούθηση της κολοορθικής νεοπλασίας περιλαμβάνουν το καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο CEA (carcinoembryonic antigen), το αντιγόνο CA-19-9 (cancer antigen 19-9), το καρκινικό αντιγόνο του κολοορθικού καρκίνου (TAG-72- tumor-associated glycoprotein 72) και το ειδικό ιστικό πολυπεπτιδικό αντιγόνο TPS (tissue polypeptide specific antigen). Λόγω της χαμηλής ευαισθησίας και ειδικότητάς τους στον καρκίνο του παχέος εντέρου, η χρήση τους περιορίζεται κυρίως στην ανίχνευση υποτροπών - ιδιαίτερα στο ήπαρ- με το καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο να προτείνεται από τις περισσότερες επιστημονικές εταιρίες ως ο μοναδικός και πιο αξιόπιστος δείκτης (93).

#### **14. Μεταστατικό φορτίο**

Η φλεβική παροχέτευση του παχέος εντέρου γίνεται μέσω της πυλαίας φλέβας, με αποτέλεσμα οι συνήθεις εστίες αιματογενούς διασποράς να είναι το ήπαρ,

οι πνεύμονες, η περιτοναϊκή κοιλότητα, τα οστά και η λεμφαδενική, ενδοκοιλιακή κυρίως, νόσος. Λιγότερο συνήθεις θέσεις μεταστατικών εστιών αποτελούν τα επινεφρίδια, ο υπεζωκότας, το πάγκρεας, ο σπλήνας, τα νεφρά, οι ωθήκες και η καρδιά.

Έχουν γίνει προσπάθειες κατηγοριοποίησης της εντόπισης του μεταστατικού φορτίου των ασθενών με κολορθικό καρκίνο βάσει της διαφορετικής ιστολογικής τους μορφολογίας αλλά και της εντόπισης του πρωτοπαθούς όγκου. Σε μία μεγάλη μελέτη που περιέλαβε 1.675 νεκροψίες ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του παχέος εντέρου φάνηκε ότι ιστολογικοί τύποι του βλεννώδους και του καρκινώματος δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου παρουσιάζουν συχνότερα μεταστάσεις σε πολλαπλές θέσεις συγκριτικά με το αδενοκαρκίνωμα (58,6%, 70,7% και 49,9% αντίστοιχα) (94).

Όσον αφορά την εντόπιση των δευτεροπαθών εστιών, το αδενοκαρκίνωμα φάνηκε να μεθίσταται πιο συχνά στο ήπαρ (73%) συγκριτικά με το βλεννώδες (52,2%) και το δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου καρκίνωμα (31,7%), τα οποία με τη σειρά τους παρουσιάζουν υψηλότερα ποσοστά μεταστάσεων στην περιτοναϊκή κοιλότητα (48,2% για το βλεννώδες και 51,2% για το δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου καρκίνωμα) έναντι του αδενοκαρκινώματος (20,1%). Η λεμφαδενική συμμετοχή αποδείχθηκε μεγαλύτερη για το δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου καρκίνωμα (43,9%) συγκριτικά με το βλεννώδες καρκίνωμα (22,3%) και το αδενοκαρκίνωμα (19,9%). Οι πνευμονικές μεταστάσεις φάνηκε να μην διαφέρουν μεταξύ των ιστολογικών τύπων, ενώ οι πιο σπάνιες εντοπίσεις (πάγκρεας, καρδιά, οστά) ήταν πιο συχνές στο δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου συγκριτικά με τους άλλους δύο ιστολογικούς τύπους.

Εκτός από το ήπαρ που αποτελεί την συνηθέστερη εστία μεταστάσεων μεταξύ του καρκίνου του κόλου (69,6%) και του ορθού (67,4%), διαφορές παρατηρούνται

όσον αφορά την συχνότητα εντόπισης των λοιπών δευτεροπαθών εστιών. Φάνηκε λοιπόν ότι τα καρκινώματα που αναπτύσσονται στο κόλον, συγκριτικά με τα νεοπλάσματα του ορθού, αναπτύσσονται πιο συχνά στην περιτοναϊκή κοιλότητα, με την μορφή περιτοναϊκών μεταστάσεων (28,8% για το κόλον έναντι 16,1% για το ορθό), επιπλοϊκών μεταστάσεων (9,1% έναντι 2,9%) και ωοθηκικών μεταστάσεων (3,2% έναντι 1.1%). Από την άλλη μεριά, οι όγκοι του ορθού συχνότερα αναπτύσσουν δευτεροπαθείς εστίες εκτός της κοιλιακής χώρας, όπως στους πνεύμονες (42% για το ορθό έναντι 30,7% για το κόλον) και τον εγκέφαλο (5% έναντι 2,6%). Μία παλαιότερη ανάλυση 1.578 ασθενών με κολοορθικό καρκίνο υπολόγισε ότι το ποσοστό πνευμονικών μεταστάσεων ανήλθε στο 11,5% για τα ορθικά νεοπλάσματα έναντι μόλις 3,5% για τα καρκινώματα που εντοπίστηκαν στο κόλον (95). Η πιθανότερη εξήγηση της διαφοράς αυτής οφείλεται στο γεγονός ότι το η κάτω αιμορροϊδική φλέβα παροχετεύει το περιεχόμενο της στην κάτω κοίλη φλέβα παρά στην πυλαία κυκλοφορία.

Τα ποσοστά ήταν παρόμοια και σε μία άλλη ανάλυση που αναφέρει ποσοστά ηπατικών μεταστάσεων στο 78% των νεοπλασμάτων του κόλου και 71% σε εκείνα του ορθού, ποσοστά πνευμονικών μεταστάσεων στο 20% στο κόλον έναντι 33% στο ορθό και μεταστατικές εστίες εντός της κοιλιακής χώρας στο 29% για τους όγκους του κόλου έναντι 11% για τους όγκους του ορθού. Εκτός από την μικρή διαφορά των ποσοστών που αφορούσαν τις ηπατικές δευτεροπαθείς εντοπίσεις, σχετικά μικρή ήταν και η διαφορά όσον αφορά την συμμετοχή των μεταστατικών λεμφαδένων του εντέρου με το ποσοστό να υπολογίζεται περίπου στο 52% για τα νεοπλάσματα του κόλου και στο 42% για τα νεοπλάσματα του ορθού (96).

## 15. Θεραπεία

### 15.1 Χειρουργική αφαίρεση πρωτοπαθούς εστίας

Η χειρουργική αφαίρεση του πρωτοπαθούς όγκου αποτελεί την θεραπεία εκλογής σε ασθενείς με διηθητικό μη μεταστατικό κολορθικό καρκίνο. Η προεγχειρητική κολonosκόπηση είναι υποχρεωτική καθώς θα πρέπει να αποκλειστούν σύγχρονες βλάβες, ενώ η μέτρηση των επιπέδων του καρκινοεμβρυϊκού αντιγόνου περιλαμβάνεται στην σταδιοποίηση αλλά και στην μετεγχειρητική παρακολούθηση. Ακόμα, προεγχειρητική σταδιοποίηση με αξονική τομογραφία θώρακος, κοιλίας και πυέλου καθορίζει το κλινικό στάδιο και συμβάλλει στην λήψη αποφάσεων σχετικά με την διενέργεια μερικών ηπατεκτομών, μεταστασεκτομών πνευμονικών εστιών ή την χορήγηση χημειοθεραπευτικών σκευασμάτων. Η διενέργεια PET-CT δεν συνιστάται σαν μέθοδος ρουτίνας για την αρχική εκτίμηση ή την παρακολούθηση (follow-up) του ασθενή. Θεωρείται καθιερωμένη πρακτική η χορήγηση δοκιμαστικών κύκλων συστηματικής χημειοθεραπείας πριν την αφαίρεση της πρωτοπαθούς εστίας σε ασθενείς με ηπατικές δευτεροπαθείς εστίες, καθώς μη ανταπόκριση στην χημειοθεραπεία υποδηλώνει ότι η χειρουργική εκτομή του πρωτοπαθούς όγκου δεν θα είναι θεραπευτική.

Όσον αφορά την κλινική εκτίμηση και σταδιοποίηση ασθενών με ορθικό καρκίνο, συνιστάται πλέον στην καθημερινή πρακτική η διενέργεια διορθικού υπερηχογραφήματος (EUS) και μαγνητικής τομογραφίας πυέλου (MRI), καθώς και οι δύο αυτές μέθοδοι έχουν υψηλή ευαισθησία στην εκτίμηση του βάθους διείσδυσης του όγκου στον μυϊκό χιτώνα (περίπου 94%), με το EUS να είναι πιο ειδικό για την τοπική διήθηση από τον όγκο (86% έναντι 69%) (97). Επίσης, η λεμφαδενική

συμμετοχή μπορεί να αξιολογηθεί με διορθικό υπερηχογράφημα, αξονική και μαγνητική τομογραφία, αν και μόνο οι δύο τελευταίες μέθοδοι επιτρέπουν την εκτίμηση λαγόνιων, μεσεντέριων και οπισθοπεριτοναϊκών λεμφαδένων.

Ο σκοπός του χειρουργείου είναι η ευρεία εκτομή του πάσχοντος τμήματος του εντέρου μαζί με την λεμφική του παροχέτευση. Η έκταση της εκτομής καθορίζεται από την αγγείωση και την κατανομή των περιοχικών λεμφαδένων. Το χειρουργικό παρασκεύασμα θα πρέπει να περιλαμβάνει τμήμα παχέος εντέρου μήκους 5 εκ. εκατέρωθεν του όγκου, αν και συχνά μεγαλύτερα τμήματα αφαιρούνται λόγω υποχρεωτικής απολίνωσης της αρτηριακής παροχής.

Ο αριθμός των λεμφαδένων θεωρείται ένας σημαντικός ποιοτικός παράγοντας στην φροντίδα έναντι του καρκίνου. Μία ανασκόπηση 17 μελετών ανέδειξε ότι ο αριθμός των λεμφαδένων που εξετάζονται μετά την χειρουργική εκτομή σχετίζεται με την επιβίωση ασθενών σταδίου II και III (98). Η AJCC και το Αμερικανικό Κολλέγιο Παθολογοανατόμων προτείνουν την εξέταση τουλάχιστον 12 λεμφαδένων για την ακριβή διάγνωση σταδίου II (99). Επίσης, διάφορες μελέτες υποστηρίζουν ότι ίσως είναι απαραίτητος ένας μεγαλύτερος αριθμός λεμφαδένων σε κάποιες περιπτώσεις, ειδικά σε T4 όγκους, ώστε να παρέχεται κατάλληλη εκτίμηση του σταδίου της νόσου (100).

Η ελάχιστη επεμβατική λαπαροσκοπική αφαίρεση του όγκου μπορεί να θεωρηθεί μια αποδεκτή εναλλακτική σε επιλεγμένους ασθενείς με τις περισσότερες μελέτες να παρουσιάζουν παρόμοια ποσοστά υποτροπής και επιβίωσης με την κλασσική χειρουργική μέθοδο (101). Η προσέγγιση των ορθικών νεοπλασμάτων εξαρτάται από την εντόπιση του όγκου. Διορθική εκτομή πραγματοποιείται σε επιλεγμένους T1, N0 πρώιμους όγκους οι οποίοι βρίσκονται έως 8 εκ. από τον

πρωκτικό δακτύλιο, είναι μικροί σε μέγεθος (<3 εκ.), καταλαμβάνουν λιγότερο από το 30% της περιφέρειας του ορθού, είναι καλά διαφοροποιημένοι και δεν παρατηρείται λεμφαδενική συμμετοχή. Οι υπόλοιποι πρέπει να αφαιρούνται με συνοδό ολική εκτομή του μεσοορθού, η οποία συνδέεται με χαμηλότερα ποσοστά τοπικής υποτροπής. Για τους όγκους του σιγμοειδούς και του ανώτερου τμήματος του ορθού προτείνεται η χαμηλή πρόσθια εκτομή με συνοδό πρωτογενή αναστόμωση.

Ακόμα και για τους όγκους που εντοπίζονται στο κατώτερο τμήμα του ορθού, μπορεί να επιχειρηθεί μία επέμβαση διατήρησης του σφιγκτήρα εάν είναι δυνατή η αφαίρεση ενός τμήματος 2 εκ. κάτωθεν του όγκου, ένας στόχος που διευκολύνεται τώρα πια με νέες τεχνικές συρραφής. Η επιβίωση και τα ποσοστά υποτροπής είναι παρόμοια σε αυτού του είδους επεμβάσεις διατήρησης του σφιγκτήρα και σε κοιλιοπεριτοναϊκές εκτομές (102). Η αδυναμία επίτευξης ενός χειρουργικού ορίου τουλάχιστον 2 εκ, η παρουσία μίας ογκώδους μάζας στην πύελο και εκτεταμένη τοπική επέκταση του όγκου υπαγορεύουν την διενέργεια κοιλιοπεριτοναϊκής εκτομής κατά την διάρκεια της οποίας αφαιρούνται το άπω σιγμοειδές, το ορθό και ο πρωκτός μέσω κοιλιακής και περινεϊκής προσπέλασης, με αποτέλεσμα την δημιουργία μόνιμης κολοστομίας.

Διάφορες μελέτες υποστηρίζουν ότι παρόλο που η ηλικία και η γενική κατάσταση του ατόμου μπορούν να επηρεάσουν την χειρουργική θνησιμότητα, η προχωρημένη ηλικία από μόνη της δεν επηρεάζει την σχετιζόμενη με τον όγκο μετεγχειρητική θνησιμότητα. Για τον λόγο αυτό η χειρουργική αφαίρεση δεν θα πρέπει να περιορίζεται ή να αρνείται μόνο λόγω ηλικίας (103).



## 15.2 Χειρουργική αφαίρεση δευτεροπαθών εστιών

Το ήπαρ αποτελεί την πιο συχνή θέση απομακρυσμένων μεταστάσεων στον κολορθικό καρκίνο. Σύγχρονες μεταστατικές εστίες ήπατος παρατηρούνται στο 10% έως 25% των ασθενών κατά τη διάγνωση και στο 40% έως 70% αυτών που η νόσος τους έχει εμφανίσει διασπορά. Από την στιγμή της χειρουργικής αφαίρεσης της πρωτοπαθούς εστίας, το 70% έως 80% των ηπατικών δευτεροπαθών εστιών εμφανίζεται μέσα στη διαίτη. Όταν ένας ασθενής παρουσιάζεται με σύγχρονες εστίες ήπατος κατά την διάγνωση, είναι δυνατή η ταυτόχρονη αφαίρεση της πρωτοπαθούς και των δευτεροπαθών εστιών ή να επιλεγθεί μια σταδιακή προσέγγιση (104). Παραδοσιακά πρώτα αφαιρείτο η πρωτοπαθής εστία, ενώ τώρα θεωρείται αποδεκτή η διενέργεια ηπατεκτομής πριν την αφαίρεση της πρωτοπαθούς εστίας, ακολουθούμενη από επικουρική αγωγή (105). Επίσης, νεότερα δεδομένα συνιστούν την χορήγηση χημειοθεραπείας πρώτα και ακολούθως την διενέργεια ηπατεκτομής, πριν την αφαίρεση της πρωτοπαθούς εστίας (106).

Όταν ένας ασθενής με δυνητικά εξαιρεσιμη μεταστατική ηπατική ή πνευμονική νόσο είναι κατάλληλος για χειρουργική επέμβαση υπάρχουν οι εξής επιλογές:

α) Σύγχρονη ή σταδιακή (σε δύο χρόνους) κολεκτομή με αφαίρεση ηπατικών ή πνευμονικών εστιών, ακολουθούμενη από επικουρική χημειοθεραπεία (προτιμώμενα σχήματα είναι τα FOLFOX και CapeOx)

β) Νεοεπικουρική-εισαγωγική χημειοθεραπεία διάρκειας 2 έως 3 μήνες ( δηλ. FOLFOX, FOLFIRI ή CapeOx μόνα τους ή σε συνδυασμό με bevacizumab, FOLFIRI ή FOLFOX με panitumumab, FOLFIRI με cetuximab),

ακολουθούμενη από σύγχρονη ή σε δύο χρόνους κολεκτομή και εκτομή των ηπατικών ή πνευμονικών εστιών

γ) Κολεκτομή ακολουθούμενη από επικουρική θεραπεία και σταδιακή αφαίρεση των μεταστατικών εστιών.

Συνολικά η συνδυαστική νεοεπικουρική και επικουρική θεραπεία δεν πρέπει να υπερβαίνει τους 6 μήνες. Υπολογίζεται ότι τα ποσοστά 5ετούς επιβίωσης χωρίς εξέλιξη νόσου σε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε μεταστασεκτομή ήπατος είναι περίπου 20%, ενώ μία πρόσφατη μετά-ανάλυση ανεβάζει το ποσοστό αυτό στο 38% (107). Ακόμα, ασθενείς με μονήρεις βλάβες ήπατος που υποβάλλονται σε εκτομές εμφανίζουν 5ετή επιβίωση έως 71% (108). Η διατήρηση του 25% του ηπατικού παρεγχύματος θεωρείται ικανοποιητική για την αποφυγή μετεγχειρητικής ηπατικής ανεπάρκειας.

Οι περισσότερες από τις κατευθυντήριες οδηγίες για την μεταστατική νόσο του ήπατος μπορούν να εφαρμοστούν και για την αντιμετώπιση πνευμονικών μεταστάσεων που προέρχονται από κολοορθικό καρκίνο. Ασθενείς με έως 3 πνευμονικές δευτεροπαθείς εστίες μπορούν να θεωρηθούν κατάλληλοι για μεταστασεκτομή. Συνδυαστικές εκτομές πνευμονικών και ηπατικών μεταστατικών εστιών έχουν πραγματοποιηθεί σε πολύ επιλεγμένες περιπτώσεις. Είναι περιορισμένος ο αριθμός των δεδομένων που αφορούν μεταστασεκτομές εξωηπατικών εστιών. Σε μία αναδρομική μελέτη ασθενών που υπεβλήθησαν σε ταυτόχρονη αφαίρεση ηπατικής και εξωηπατικής μεταστατικής νόσου, η 5ετής επιβίωση ήταν χαμηλότερη από ότι σε ασθενείς χωρίς εξωηπατική νόσο, ενώ πρακτικά όλοι οι ασθενείς που υπεβλήθησαν σε εκτομή εξωηπατικής νόσου παρουσίασαν υποτροπή της νόσου (109). Παρόλα αυτά μία πρόσφατη διεθνής

ανάλυση 1629 ασθενών με μεταστατική νόσο του παχέος εντέρου αναφέρει ότι το 10,4% των ασθενών που υπεβλήθησαν σε ταυτόχρονη εκτομή ηπατικών και εξωηπατικών μεταστατικών εστιών, παρέμεινε ελεύθερο νόσου για μία χρονική περίοδο παρακολούθησης 26 μηνών (110). Φαίνεται από την μελέτη αυτή, αλλά και από άλλες αναλύσεις, ότι προσεκτικά επιλεγμένοι ασθενείς (δηλ. εκείνοι με μικρότερο συνολικό αριθμό μεταστάσεων) μπορεί να ωφεληθούν από μία τέτοια χειρουργική προσέγγιση.

Τέλος, τα δεδομένα όσον αφορά την χειρουργική αντιμετώπιση υποτροπιάζουσας ηπατικής νόσου είναι ασαφή. Ενώ θεωρείται ασφαλής πρακτική, υπάρχουν αναδρομικές αναλύσεις που υποστηρίζουν μείωση της 5ετούς επιβίωσης μετά από κάθε χειρουργική επέμβαση (111). Σε μία άλλη μελέτη, τα ποσοστά 5ετούς ολικής επιβίωσης και επιβίωσης χωρίς εξέλιξη νόσου, μετά από ηπατεκτομή, υπολογίζονται 73% και 22% αντίστοιχα (112). Μία μετά-ανάλυση 27 μελετών αναφέρει ότι οι ασθενείς με τα μεγαλύτερα χρονικά διαστήματα επιβίωσης χωρίς υποτροπή, εκείνοι με μονήρεις, μικρές ή εντοπισμένες σε ένα λοβό βλάβες καθώς και εκείνοι χωρίς εξωηπατική νόσο παρουσίασαν μεγαλύτερο όφελος από επαναλαμβανόμενες ηπατεκτομές (113). Σε ασθενείς με ανεγχείρητη μεταστατική νόσο και πρωτοπαθή εστία η οποία δεν προκαλεί απόφραξη σπάνια προτείνεται η παρηγορητική αφαίρεση της πρωτοπαθούς εστίας. Η χορήγηση συστηματικής χημειοθεραπείας είναι ο προτιμώμενος αρχικός χειρισμός.

### 15.3 Ακτινοθεραπεία

Ασθενείς με ορθικό νεόπλασμα το οποίο έχει διηθήσει το εντερικό τοίχωμα ή περιλαμβάνει διηθημένους περιοχικούς λεμφαδένες έχουν κίνδυνο υποτροπής 40% έως 50% μετά την χειρουργική αφαίρεση της πρωτοπαθούς εστίας. Η ακτινοθεραπεία

χρησιμοποιείται προεγχειρητικά ή μετεγχειρητικά για να περιορίσει το ποσοστό υποτροπών σε αυτές τις υψηλού κινδύνου περιπτώσεις ορθικών και ορθοσιγμοειδικών καρκινωμάτων (στάδια II και III) ή και σε συνδυασμό προ και μετεγχειρητικά (τεχνική "sandwich"). Η προσέγγιση αυτή χρησιμοποιείται στην μετατροπή ευμεγεθών ανεγχείρητων όγκων που συμφύονται σε πυελικά όργανα σε δυνητικά εξαιρεσίμους όγκους. Ακόμα, η ακτινοθεραπεία μπορεί να συμβάλλει περιστασιακά ως παρηγορητική θεραπεία σε περιπτώσεις αιμορραγίας ή πόνου από καρκίνους της περιοχής του ορθού, αλλά και σε ασθενείς προχωρημένου σταδίου με συνοδά ιατρικά νοσήματα οι οποίοι θεωρούνται υψηλού κινδύνου για να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση. Τα πιθανά πλεονεκτήματα της μεθόδου θα πρέπει να ζυγίζονται έναντι των παρενεργειών που αφορούν την πρωκτίτιδα και τον ερεθισμό του εντέρου.

Η προεγχειρητική ακτινοθεραπεία από μόνη της μειώνει την τοπική υποτροπή σε ορθικούς και ορθοσιγμοειδικούς όγκους, αλλά δεν υπάρχουν πειστικά δεδομένα ότι αυξάνει την επιβίωση. Η μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία συνήθως περιορίζεται σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για τοπική υποτροπή. Έχει αποδειχθεί μία σημαντική μείωση των ποσοστών τοπικής υποτροπής σε ασθενείς που έλαβαν ακτινοθεραπεία μετεγχειρητικά (6% έως 8% για όσους έλαβαν ακτινοθεραπεία έναντι 40% έως 50% που υπεβλήθησαν μόνο σε χειρουργική επέμβαση) (114). Δεδομένης της μείωσης των ποσοστών υποτροπής και πιθανόν και της αύξησης της επιβίωσης σε ασθενείς με ορθικό νεόπλασμα που έλαβαν προεγχειρητική ή μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, θεωρείται πλέον θεραπευτική αντιμετώπιση εκλογής για ασθενείς σε υψηλού κινδύνου ασθενείς με διατοιχωματική επέκταση του όγκου ή λεμφαδενική συμμετοχή.

#### 15.4 Ενδοσκοπική θεραπεία

Ενδοσκοπικές μέθοδοι με την χρήση Nd:YAG λέιζερ ή Argon plasma coagulation (APC) χρησιμοποιούνται ως παρηγορητικοί τρόποι αντιμετώπισης σε ασθενείς με όγκους που προκαλούν απόφραξη, ειδικά στην περιοχή του ορθού, και έχουν υψηλό κίνδυνο χειρουργικής αντιμετώπισης ή σε ασθενείς που παρουσιάζονται σε προχωρημένο στάδιο νόσου. Τα αποτελέσματα έχουν θεωρηθεί ικανοποιητικά (115). Αναφερόμενες επιπλοκές περιλαμβάνουν την αιμορραγία και την διάτρηση αλλά σε μικρότερο ποσοστό από το αναμενόμενο μετά από χειρουργική επέμβαση. Ο ηλεκτροκαυτηριασμός με την χρήση ενός θερμού καθετήρα επίσης έχει χρησιμοποιηθεί, όπως και η φωτοδυναμική θεραπεία (PDT-Photodynamic therapy). Η τελευταία έχει λάβει έγκριση από τον FDA για αντιμετώπιση οισοφαγικών καρκίνων αλλά στην περίπτωση του παχέος εντέρου έχει περιορισμένη αξία λόγω της ύπαρξης των υπολοίπων επιλογών αλλά και του υψηλού κόστους και του ερεθισμού του δέρματος. Τέλος, παρηγορητική αντιμετώπιση απόφραξης από κολοορθικούς όγκους μπορεί να επιτευχθεί με την χρήση ενδοπροθέσεων (stent) οι οποίοι έχουν την ικανότητα να διατείνονται ανάλογα την διάμετρο του αυλού (116). Η μέθοδος αυτή χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο για την ανακούφιση από αποφρακτικά φαινόμενα προεγχειρητικά και προλαμβάνει τις επαναλαμβανόμενες συνεδρίες εφαρμογής argon plasma (APC) ή φωτοδυναμικής θεραπείας (PDT).

#### 15.5 Follow-up

Η επίπτωση υποτροπής μετά από χειρουργική αφαίρεση κολοορθικού καρκίνου είναι υψηλή σε ασθενείς με διήθηση του ορογόνου ή λεμφαδενική συμμετοχή. Η επίπτωση μετάγγρονου όγκου υπολογίζεται από 1,1% έως 4,7% (117). Ο καλύτερος τρόπος μετεγχειρητικής παρακολούθησης παραμένει ακόμα αβέβαιος,

αφού δεν έχει ξεκαθαριστεί πόσο συχνά και με ποία μέσα πρέπει να γίνεται να γίνεται η εκτίμηση του ασθενή μετά το χειρουργείο. Η παρακολούθηση πρέπει να είναι πιο εντατική σε ασθενείς σταδίου II και III και λιγότερο σε ασθενείς σταδίου I, καθώς οι τελευταίοι έχουν μικρή πιθανότητα υποτροπής.

Η κολονοσκόπηση θεωρείται χρήσιμη για την ανεύρεση και την αφαίρεση σύγχρονων και μετάχρονων αδενωματωδών πολυπόδων σε άτομα υψηλού κινδύνου και προτείνεται 1 χρόνο μετά την εκτομή του όγκου για πρώτη φορά, κατόπιν μετά 3 χρόνια και στη συνέχεια κάθε 5 χρόνια (118). Η λήψη ιστορικού και η φυσική εξέταση σε συνδυασμό μετρήσεις της τιμής του CEA κάθε 3 με 6 μήνες για τα πρώτα δύο χρόνια και στη συνέχεια κάθε 6 μήνες για συνολικά 5 χρόνια παρέχουν έναν cost-effective τρόπο ανίχνευσης υποτροπών (119). Η ευαισθησία ανίχνευσης υποτροπών είναι περίπου 61% είτε με μέτρηση επιπέδων CEA είτε με αξονική τομογραφία, αλλά η τελευταία είναι ιδιαίτερα χρήσιμη σε ανίχνευση πυελικών υποτροπών μετά από αφαίρεση ορθοσιγμοειδικών όγκων, με την διενέργειά της να συνιστάται κάθε χρόνο για τα πρώτα 5 χρόνια μετά την χειρουργική επέμβαση, καθώς υπολογίζεται ότι το 10% των ασθενών θα παρουσιάσει υποτροπή εντός 3ετίας (120).

Παρόμοιοι τρόποι παρακολούθησης προτείνονται και για ασθενείς σταδίου IV οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε θεραπευτικές μεταστασεκτομές και θεωρούνται ελεύθεροι νόσου. Η μόνη ουσιαστική διαφοροποίηση αφορά στην διενέργεια αξονικών τομογραφιών θώρακος, κοιλίας και πυέλου κάθε 6 μήνες τα πρώτα 2 χρόνια μετά από επικουρική θεραπεία και στη συνέχεια κάθε 6 έως 12 μήνες για συνολικά 5 χρόνια. Η μαγνητική τομογραφία ίσως παρέχει την καλύτερη απεικόνιση των ηπατικών μεταστάσεων και προτείνεται όταν προκύπτουν διαγνωστικές αμφιβολίες στην αξονική τομογραφία, ενώ η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων δεν συνιστάται

στα πλαίσια παρακολούθησης. Κατευθυντήριες οδηγίες για παρακολούθηση μετά από εκτομή κολορθικού καρκίνου έχουν προταθεί από πολλές έρευνες. Όλες υπογραμμίζουν την σημασία της παρακολούθησης του εντέρου με κολονοσκόπηση προεγχειρητικά, μετεγχειρητικά και σε επόμενα χρονικά διαστήματα.

## 15.6 Χημειοθεραπεία

### 15.6.1 Επικουρική χημειοθεραπεία

Ο όρος επικουρική θεραπεία αναφέρεται στην χρήση χημειοθεραπείας ή ακτινοθεραπείας συμπληρωματικά του χειρουργείου ενώ ο όρος νεοεπικουρική θεραπεία αναφέρεται στην χρήση χημειοθεραπευτικών σκευασμάτων ή ακτινοθεραπευτικών συνεδριών πριν την διενέργεια χειρουργείου σε ασθενείς με προχωρημένη αλλά τοπικά περιορισμένη νόσο. Η πρόγνωση των ασθενών με κολοορθικό νεόπλασμα που υποβάλλονται σε θεραπευτική εκτομή εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από το στάδιο του πρωτοπαθούς όγκου. Ο κίνδυνος υποτροπής κυμαίνεται από 20% έως 30% στο στάδιο II και 50% έως 80% στο στάδιο III. Ασθενείς που υποβάλλονται σε επιθετικές χειρουργικές επεμβάσεις αφαίρεσης μεμονωμένων ηπατικών ή πνευμονικών μεταστάσεων επίσης παρουσιάζουν υψηλά ποσοστά υποτροπών. Είναι εμφανής λοιπόν η σπουδαιότητα ενός αποτελεσματικού επικουρικού πλάνου για αυτούς τους ασθενείς ο αριθμός των οποίων φτάνει τα 200.000 άτομα παγκοσμίως (121).

Η 5-φθοριοουρακίλη (5FU) είναι μία φθοριοπυριμιδίνη η οποία αποτελεί τον στυλοβάτη της συστηματικής χημειοθεραπείας από το 1970. Ασκεί την αντινεοπλασματική της αναστέλλοντας την σύνθεση του DNA μέσω της αλληλεπίδρασης της με την θυμιδυλική συνθετάση με σκοπό την αναστολή μεθυλίωσης του δεοξυουριδικού οξέος σε θυμιδυλικό οξύ, και μπορεί να χορηγηθεί

είτε από του στόματος (per os), είτε ενδοφλεβίως σε bolus ή σε συνεχή έγχυση. Όταν χορηγείται ως μονοθεραπεία έχει συσχετιστεί με ποσοστά ανταπόκρισης 15% έως 20% στις περισσότερες μελέτες. Η τοξικότητα από την 5FU περιλαμβάνει μυελοκαταστολή, έμεση, διάρροια και στοματίτιδα και ποικίλει ανάλογα με την δόση και την οδό χορήγησης.

Διάφορα θεραπευτικά σχήματα συνδυάζουν την 5FU με υψηλές δόσεις λευκοβορίνης (τετραυδροφυλικό-LV), καθώς η τελευταία ενισχύει την δράση της 5FU μέσω ενίσχυσης της σύνδεσής της με την θυμιδυλική συνθετάση, με τα ποσοστά ανταπόκρισης να διπλασιάζονται στις μελέτες που προστέθηκε η LV (23% έναντι 12%) όπως και μια μικρή αύξηση στην επιβίωση. Οι βέλτιστες δόσεις και η βέλτιστη οδός χορήγησης παραμένουν ασαφή αλλά η συνεχής ενδοφλέβια έγχυση της 5FU φαίνεται να υπερτερεί των bolus σχημάτων όσον αφορά τα ποσοστά ανταπόκρισης, την τοξικότητα και την επιβίωση (122). Η καπεσιταμπίνη αποτελεί πρόδρομο μόριο της 5-φθοριουρακίλης και έχει αποδειχθεί εξίσου αποτελεσματική με το σχήμα 5FU/LV στην επικουρική θεραπεία του κολορθικού καρκίνου, επιτυγχάνοντας παρόμοια ποσοστά ολικής επιβίωσης και επιβίωσης χωρίς υποτροπή της νόσου (123).

Η οξαλιπλατίνη είναι μία πλατινούχα χημική ουσία που αντίθετα με τις υπόλοιπες πλατίνες δεν προκαλεί νεφρική βλάβη και διαθέτει αποτελεσματικότητα απέναντι στον κολορθικό καρκίνο. Ο συνδυασμός φθοριουρακίλης (5FU), λευκοβορίνης (LV) και οξαλιπλατίνης (OX) (σχήμα που αποκαλείται FOLFOX και χορηγείται κάθε 15 ημέρες) έχει αποδειχθεί αποτελεσματικός στην επικουρική θεραπεία του καρκίνου του παχέος εντέρου, καθώς η προσθήκη οξαλιπλατίνης στο σχήμα 5FU/LV αύξησε τα ποσοστά επιβίωσης χωρίς υποτροπή (66.4% έναντι 58,9%) και την 10ετή ολική επιβίωση (67.1% έναντι 59.0%) στους ασθενείς σταδίου



III (124). Ο συνδυασμός οξαλιπλατίνης με καπεσιταμπίνη, αντί ενδοφλέβιας χορήγησης 5FU, γνωστός και ως CapeOx ή XelOx έχει αποδειχτεί εξίσου αποτελεσματικός με το σχήμα FOLFOX στην επικουρική θεραπεία του καρκίνου του παχέος εντέρου και θεωρείται επίσης μία από τις πρώτες επιλογές (125). Ο εν λόγω συνδυασμός περιλαμβάνει την ενδοφλέβια χορήγηση οξαλιπλατίνης κάθε 21 ημέρες και την λήψη per os ταμπλετών καπεσιταμπίνης για τις πρώτες 14 ημέρες του κύκλου, ανάλογα πάντα με τον επιφάνεια σώματος του ασθενή. Μία ακόμα επιλογή στην επικουρική αγωγή αποτελεί το σχήμα FLOX, δηλαδή εβδομαδιαίες εγχύσεις 5FU, LV και οξαλιπλατίνης εναλλάξ. Η αποτελεσματικότητά του με όρους επιβίωσης χωρίς υποτροπή νόσου έχει αποδειχθεί καλύτερη συγκριτικά με το σχήμα 5FU/LV, αλλά παρουσιάζει υψηλότερα ποσοστά τοξικότητας συγκριτικά με το σχήμα FOLFOX (126).

Οι ασθενείς σταδίου I κινδύνου δεν χρήζουν επικουρικής χημειοθεραπείας, όπως και οι ασθενείς χαμηλού κινδύνου σταδίου II με MSI-H φαινότυπο. Οι τελευταίοι μπορούν να συμπεριληφθούν σε μία κλινική μελέτη παρακολούθησης ή να θεωρηθούν κατάλληλοι για λήψη καπεσιταμπίνης (capecitabine) ή 5-φθοριοουρακίλης (5FU) με λευκοβορίνη (LV). Βάση της κλινικής μελέτης MOSAIC δεν παρατηρείται όφελος από την προσθήκη οξαλιπλατίνης στους χαμηλού κινδύνου ασθενείς σταδίου II και για αυτό δεν συνιστάται η χορήγηση της (127).

Ως ασθενείς υψηλού κινδύνου σταδίου II αναφέρονται όσοι παρουσιάζουν πτωχά προγνωστικά χαρακτηριστικά, όπως T4 όγκους, πτωχή διαφοροποίηση με εξαίρεση τους MSI-H όγκους, λεμφαγγειακή διήθηση, περινευρική διήθηση, εντερική απόφραξη ή διάτρηση, θετικά χειρουργικά όρια ή μικρό αριθμό λεμφαδένων (<12). Οι εν λόγω ασθενείς μπορούν να λάβουν επικουρική χημειοθεραπεία με 5FU/LV, ή

καπεσιταμπίνη ή FOLFOX ή CapeOx (capecitabine/oxaliplatin) ή bolus έγχυση 5FU/LV/Oxaliplatin (FLOX) (128). Παρακολούθηση χωρίς την χορήγηση χημειοθεραπείας είναι μία ακόμα εναλλακτική σε αυτούς τους ασθενείς. Η μικροδορυφορική αστάθεια του όγκου αποτελεί μια σημαντική πληροφορία που πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν τίθεται το ερώτημα χορήγησης ή όχι επικουρικής χημειοθεραπευτικής αγωγής σε ασθενείς σταδίου II. Κλινικές μελέτες υποστηρίζουν ότι οι MSI-H όγκοι είναι πιο συχνόι σε ασθενείς σταδίου II σε σχέση με εκείνους σταδίου III (22% έναντι 12% αντίστοιχα) (15) καθώς και ότι το ποσοστό των όγκων σταδίου IV που είναι MSI-H είναι μόνο 3,5% (129).

Τα δεδομένα αυτά αναδεικνύουν ότι οι MSI-H όγκοι έχουν μειωμένο μεταστατικό δυναμικό. Όσον αφορά τους όγκους σταδίου II υπάρχουν ουσιώδη δεδομένα που θεωρούν την ύπαρξη μικροδορυφορικής αστάθειας ευνοϊκό προγνωστικό δείκτη (130), ενώ στους ασθενείς σταδίου III έχει πιο περιορισμένη προγνωστική αξία και ποικίλει ανάλογα με την εντόπιση (131). Κάποιες από αυτές τις μελέτες έδειξαν ότι ο φαινότυπος MSI-H μπορεί να αποτελεί και έναν προγνωστικό δείκτη μειωμένου οφέλους από την επικουρική θεραπεία μόνο με φθοριοπυριμιδίνη σε ασθενείς σταδίου II, με αποτέλεσμα να θεωρείται πλέον αποδεκτή πρακτική η μη χορήγηση επικουρικής θεραπείας σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου σταδίου II με MSI-H φαινότυπο (132).

Για τους ασθενείς σταδίου III προτείνεται μια εξάμηνης διάρκειας επικουρική χημειοθεραπευτική αγωγή μετά την χειρουργική επέμβαση. Οι θεραπευτικές επιλογές περιλαμβάνουν κυρίως την χορήγηση είτε FOLFOX είτε CapeOx, ή και FLOX. Μονοθεραπεία με καπεσιταμπίνη ή χορήγηση 5FU/LV χορηγείται σε αυτούς που είναι ακατάλληλοι για λήψη οξαλιπλατίνης (98). Η Ευρωπαϊκή μελέτη MOSAIC

υποστήριξε σημαντικό όφελος στην 3ετή επιβίωση ελεύθερης νόσου από την προσθήκη της οξαλιπλατίνας στο σχήμα 5FU/LV για τους ασθενείς σταδίου II και III. Δεδομένα μετά από follow-up διάρκειας 6 ετών αναφέρουν σημαντικά ποσοστά ολικής επιβίωσης σε ασθενείς σταδίου III (72,9% έναντι 68,7%) (127). Η χορήγηση των αντισωμάτων bevacizumab, cetuximab και erbitux αλλά και της ιρινοτεκάνης σε επικουρική θεραπεία για μη μεταστατική νόσο του παχέος εντέρου δεν συνιστάται.

Μία συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση υπολόγισε ότι για κάθε μηνιαία καθυστέρηση στην έναρξη επικουρικής χημειοθεραπευτικής αγωγής έχει ως αποτέλεσμα μία 14% μείωση στην ολική επιβίωση, επισημαίνοντας την σημασία έναρξης επικουρικής αγωγής έγκαιρα μετά την χειρουργική επέμβαση (περίπου εντός 8 εβδομάδων από την επέμβαση) (133).

Η προσέγγιση των ασθενών που πάσχουν από ορθικό καρκίνωμα είναι διαφορετική καθώς τα ποσοστά τοπικής υποτροπής μετά από την χειρουργική εκτομή κυμαίνονται μεταξύ 25% και 30% για τους όγκους σταδίου II μέχρι και 50% ή περισσότερο στους όγκους σταδίου III (134). Μελέτες από το 1980 κ μετά έδειξαν σημαντική μείωση τοπικής υποτροπής σε ορθικούς καρκίνους που έλαβαν μέτριες έως υψηλές δόσεις προεγχειρητικής και/ή μετεγχειρητικής ακτινοβολίας (40 έως 50 Gy σε 25 έως 28 κλάσματα στην πύελο), με μικρή όμως επίπτωση στην συστηματική υποτροπή και την επιβίωση. Συνδυασμένη χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία χρησιμοποιείται για την μείωση των ποσοστών τοπική και συστηματικής υποτροπής, με έναν μεγάλο αριθμό μελετών να υποστηρίζουν την αύξηση της επιβίωσης και της περιόδου ελεύθερης νόσου με την προσθήκη χημειοθεραπείας με βάση την φθοριοουρακίλη μετά την χειρουργική επέμβαση (135).

Στην πλειοψηφία ασθενών με ορθικό νεόπλασμα σταδίου II και III συνιστάται χειρουργική αφαίρεση, ακτινοβολία (κατά προτίμηση προεγχειρητικά) και χημειοθεραπεία. Τρέχοντες κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν ταυτόχρονη χημειοθεραπεία βασισμένη στην φθοριουρακίλη με ακτινοβολία στην πύελο προεγχειρητικά (5FU/RT ή καπεσιταμπίνη/RT) και χημειοθεραπεία μετεγχειρητικά, με την συνολική διάρκεια περιεγχειρητικής χημειοθεραπείας να φτάνει τους 6 μήνες (114). Τα συνήθη σχήματα που επιλέγονται στην επικουρική χημειοθεραπευτική αγωγή του καρκίνου του ορθού περιλαμβάνουν τα ίδια όπως και στην περίπτωση των καρκίνων του κόλου, δηλαδή FOLFOX, CapeOx, FLOX, 5FU/LV ή μονοθεραπεία με καπεσιταμπίνη. Η νεοεπικουρική θεραπεία στα ορθικά νεοπλάσματα έχει ως αποτέλεσμα την υποσταδιοποίηση του 50% με 60% των ασθενών και πλήρους ανταπόκρισης στο 20% καθώς και την μείωση των μετεγχειρητικών επιπλοκών. Η προεγχειρητική συνδυαστική χημειο-ακτινοθεραπεία συνδέεται με σημαντική μείωση των ποσοστών τοπικής υποτροπής καθώς και με λιγότερη τοξικότητα συγκριτικά με την ίδια συνδυαστική θεραπεία μετεγχειρητικά (136).

Επίσης, ασθενείς που υποβάλλονται σε εκτομή μεμονωμένων ηπατικών ή πνευμονικών μεταστάσεων θα πρέπει να υποβάλλονται σε νεοεπικουρική ή επικουρική χημειοθεραπεία με την διάρκεια της περιεγχειρητικής θεραπείας να κυμαίνεται περίπου στους 6 μήνες (114). Η βέλτιστη ακολουθία χημειοθεραπείας και χειρουργείου παραμένει ακόμα ασαφής. Πρόσφατη μετά-ανάλυση ανέδειξε όφελος στην επιβίωση στην ομάδα ασθενών που υπεβλήθησαν σε χειρουργική επέμβαση και έλαβαν συστηματική χημειοθεραπεία συγκριτικά με εκείνους που υπεβλήθησαν σε χειρουργική αφαίρεση της εστίας χωρίς την λήψη νέο- ή επικουρικής θεραπείας.

### 15.6.2 Χημειοθεραπεία 1<sup>ης</sup> γραμμής

Περίπου το 30% με 40% των ασθενών με κολοορθικό καρκίνο παρουσιάζονται με τοπικά προχωρημένη ή μεταστατική νόσο κατά την διάγνωση (20% έως 34% με σύγχρονες μεταστατικές εστίες ήπατος). Συνολικά το 50% έως 60% των ασθενών με νεοπλασία του παχέος εντέρου θα αναπτύξει μεταστάσεις, με το 80% έως 90% αυτών να αφορά ανεγχείρητη ηπατική μεταστατική νόσο. Επιπλέον η 5ετής επιβίωση για τους ασθενείς σταδίου II και III (82% και 57% αντίστοιχα) αναδεικνύει ότι ένας σημαντικός αριθμός αυτών των ασθενών θα παρουσιάσουν μετεγχειρητικές υποτροπές και σχετιζόμενη θνησιμότητα. Επομένως η συστηματική χημειοθεραπεία απευθύνεται σε μεγάλο αριθμό ασθενών με προχωρημένο κολοορθικό καρκίνο.

Η ανακάλυψη νέων χημειοθεραπευτικών φαρμάκων όπως η ιρινοτεκάνη, η οξαλιπλατίνη και η καπεσιταμίνη αλλά και στοχευτικών παραγόντων όπως το erbitux, το panitumumab, το bevacizumb και το aflibercept, οδήγησαν στην ταχεία εξέλιξη της συστηματικής χημειοθεραπείας στον κολοορθικό καρκίνο. Αποτελεί πλέον καθιερωμένη πρακτική η χορήγηση δεύτερης αλλά και τρίτης γραμμής χημειοθεραπεία σε ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν στην πρώτη γραμμή. Η επιλογή του θεραπευτικού σχήματος εξαρτάται από την κλινική κατάσταση του ασθενή (performance status-PS), το είδος και την χρονική στιγμή προηγούμενων θεραπειών, το διαφορετικό προφίλ τοξικότητας του εκάστοτε φαρμάκου σε κάθε σχήμα αλλά και τα μοριακά χαρακτηριστικά του όγκου, αφού τα αντισώματα cetuximab και panitumumab μπορούν να χορηγηθούν αποκλειστικά σε ασθενείς με φυσιολογικό-μη μεταλλαγμένο (wild type)- γονίδιο KRAS.

Μία ευρωπαϊκή μελέτη φάσης III απέδειξε ότι η περιεγχειρητική χορήγηση FOLFOX βελτιώνει την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) όταν η χημειοθεραπεία συνδυάζεται με την χειρουργική επέμβαση συγκριτικά με την χειρουργική αντιμετώπιση μόνη της (137).

Η χρήση της οξαλιπλατίνης έχει συσχετιστεί με περιφερική νευροπάθεια, γεγονός που μπορεί να απαιτήσει αναπροσαρμογή των δόσεων (138). Στην πρώτη γραμμή θεραπείας ο συνδυασμός καπεσιταμπίνης και οξαλιπλατίνης (CapeOx) θεωρείται ισοδύναμος με το σχήμα FOLFOX επιτυγχάνοντας παρόμοια ποσοστά επιβίωσης χωρίς εξέλιξη νόσου (8 μήνες και 8,5 μήνες αντίστοιχα (139).

Η ιρινοτεκάνη είναι ένας ισχυρός αναστολέας της τοποισομεράσης 1, ενός πυρηνικού ενζύμου που εμπλέκεται στην διαδικασία "ξετυλίγματος" του DNA κατά τη διάρκεια του πολλαπλασιασμού. Εβδομαδιαίες χορηγήσεις ιρινοτεκάνης μαζί με 5FU και LV (IFL) απέδωσαν καλύτερα ποσοστά ανταπόκρισης (39% έναντι 21%), PFS (7 μήνες έναντι 4,3 μήνες) και ολικής επιβίωσης (14,4 έναντι 12 μήνες) συγκριτικά με την χορήγηση 5FU/LV μόνο (140). Οι κάθε δύο εβδομάδες χορήγηση 5FU, LV και ιρινοτεκάνης, σχήμα γνωστό ως FOLFIRI, αντικατέστησε τις εβδομαδιαίες χορηγήσεις του IFL (δεν συνιστάται πλέον) λόγω περισσότερων παρενεργειών του τελευταίου, οφειλόμενες ειδικά στην bolus χορήγηση της 5FU. Η τοξικότητα της ιρινοτεκάνης περιλαμβάνει επεισόδια διάρροιας, αφυδάτωσης και ουδετεροπενίας.

Τα σχήματα FOLFOX και FOLFIRI φαίνεται να είναι το ίδιο αποτελεσματικά στην πρώτη γραμμή του μεταστατικού καρκίνου του παχέος εντέρου. Μία τυχαιοποιημένη μελέτη, σχεδιασμένη να εκτιμήσει το αποτέλεσμα από την χρήση διαδοχικών σχημάτων μετά την πρώτη πρόοδο νόσου, απέδειξε ότι τα αποτελέσματα

αναφορικά με την ολική επιβίωση (overall survival-OS) και την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (period free survival-PFS) ήταν παρόμοια με την χορήγηση FOLFOX και FOLFIRI (141). Δεδομένα από αυτές τις μελέτες υποστηρίζουν ότι είναι μικρή η διαφορά στην αποτελεσματικότητα είτε εάν χορηγηθεί εντατική θεραπεία στην πρώτη γραμμή είτε εάν χορηγηθεί λιγότερο εντατική θεραπεία στην αρχή ακολουθούμενη από πιο εντατικούς συνδυασμούς.

Ο συνδυασμός 5-φθοριουρακίλης, λευκοβορίνης, οξαλιπλατίνης και ιρινοτεκάνης αποκαλείται FOLFOXIRI ή FOLFIRINOX και χορηγείται κάθε 15 ημέρες. Αποτελεί μια ακόμα επιλογή για ανεγχείρητη μεταστατική νόσο του παχέος εντέρου και σε μία μελέτη παρουσίασε καλύτερα αποτελέσματα από το σχήμα FOLFIRI αναφορικά με την ολική επιβίωση (22,6 μήνες έναντι 16,7 μήνες) και την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (9,8 μήνες έναντι 6,9 μήνες) (142). Σε συνδυασμό με ή χωρίς στοχευτικό παράγοντα το σχήμα FOLFOXIRI πολύ συχνά χρησιμοποιείται ως εισαγωγική-νεοεπικουρική χημειοθεραπεία για πολύ επιλεγμένες περιπτώσεις που εν δυνάμει μπορούν να μετατραπούν σε χειρουργήσιμες. Ανωτερότητα του σχήματος με προσθήκη στοχευτικού παράγοντα έχει αποδειχθεί έναντι του σχήματος FOLFIRI με στοχευτικό παράγοντα αναφορικά με την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (143) αλλά και έναντι του σχήματος FOLFOX με στοχευτικό παράγοντα αναφορικά με την επίτευξη R0 ηπατεκτομών (144).

Το bevacizumab είναι ένα ανασυνδυασμένο ανθρώπινο μονοκλώνικό IgG αντίσωμα το οποίο δρα μέσω σύνδεσης του με όλες τις ισομορφές του κυκλοφορούντος αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα A (VEGF-A:vascular endothelial growth factor A). Αυτή η σύνδεση έχει ως αποτέλεσμα την αναστολή της εξαρτώμενης από τον VEGF-A αγγειογένεσης αλλά και της αγγειακής

διαπερατότητας. Σε μία μελέτη φάσης III απεδείχθη ότι η προσθήκη bevacizumab στο σχήμα IFL αύξησε τα ποσοστά ανταπόκρισης από 35% σε 45% και την ολική επιβίωση από 15,6 σε 20,3 μήνες (145). Το αντίσωμα bevacizumab σήμερα έχει πάρει έγκριση για χρήση σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, βασισμένη στην 5-φθοριουρακίλη, ως πρώτη γραμμή θεραπείας στους ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του παχέος εντέρου. Η χρήση του έχει συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο υπέρτασης, εγκεφαλικού επεισοδίου, θρομβοεμβολικών συμβαμάτων, γαστρεντερικής διάτρησης και καθυστέρησης στην επούλωση τραυμάτων. Για τον λόγο αυτό συνιστάται να μεσολαβεί ένα διάστημα έξι εβδομάδων μεταξύ της τελευταίας χορήγησής του και της διενέργειας χειρουργικής επέμβασης.

Τα μονοκλωνικά αντισώματα cetuximab και panitumumab στοχεύουν στον υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR) αναστέλλοντας το μονοπάτι μεταγωγής του σήματος του. Το panitumumab είναι πλήρως ανθρώπινο αντίσωμα ενώ το cetuximab είναι ένα χμιαϊκό μονοκλωνικό αντίσωμα. Έχουν μελετηθεί σε συνδυασμό με FOLFOX (146) και FOLFIRI (147) ως αρχικές θεραπευτικές επιλογές στην θεραπεία του μεταστατικού κολορθητικού καρκίνου. Πρόσφατες μετά-αναλύσεις κατέληξαν ότι οι αναστολείς του EGFR παρέχουν ένα ξεκάθαρο κλινικό όφελος στην θεραπεία των ασθενών με φυσιολογικά (wild type) RAS γονίδια (148). Η δερματική τοξικότητα είναι μία παρενέργεια και των δύο αυτών αντισωμάτων, η παρουσία και η σοβαρότητα της οποίας είναι παρόμοια για τα δύο αντισώματα και σχετίζεται με την αυξημένη ανταπόκριση (149).

Σε όλους τους ασθενείς θεωρείται πλέον επιβεβλημένη η γονιδιακή ανάλυση για ανίχνευση μεταλλάξεων των γονιδίων RAS, είτε στην πρωτοπαθή εστία είτε σε μεταστατική εστία. Ασθενείς με γνωστές μεταλλάξεις στο γονίδιο KRAS ή στο



NRAS γονίδιο δεν θα πρέπει να λαμβάνουν κανένα από τα δύο αυτά αντισώματα είτε μόνα τους είτε σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία καθώς πρακτικά δεν έχουν κανένα όφελος, ενώ η τοξικότητα και το κόστος δεν μπορούν να δικαιολογηθούν. Η επιλογή του στοχευτικού παράγοντα στην πρώτη γραμμή χημειοθεραπείας εξαρτάται πρωτίστως από την μετάλλαξη των γονιδίων KRAS/NRAS, καθώς οι ασθενείς με φυσιολογικά (wild-type) KRAS/NRAS γονίδια έχουν την δυνατότητα να λάβουν anti-EGFR και anti-VEGF αγωγή, ενώ οι ασθενείς που παρουσιάζουν μετάλλαξη των γονιδίων αυτών είναι κατάλληλοι μόνο για αντιαγγειογενετική αγωγή.

Πολλές κλινικές μελέτες έχουν προσπαθήσει να αποδείξουν την υπεροχή της μίας ομάδας αντισωμάτων έναντι της άλλης. Μία μελέτη κατέληξε σε παρόμοια επιβίωση μεταξύ ασθενών με φυσιολογικά RAS γονίδια που έλαβαν χημειοθεραπεία (FOLFOX ή FOLFIRI) σε συνδυασμό είτε με cetuximab (29,9 μήνες) είτε με bevacizumab (29 μήνες) (150). Μία άλλη μελέτη συνέκρινε KRAS wild-type ασθενείς που έλαβαν στην πρώτη γραμμή FOLFOX με panitumumab ή FOLFOX με bevacizumab καταλήγοντας σε καλύτερη επιβίωση χωρίς εξέλιξη νόσου (PFS) στους ασθενείς που έλαβαν panitumumab (13 μήνες έναντι 9,5 μήνες) αλλά και σε υψηλότερα ποσοστά επιβίωσης (41,3 μήνες έναντι 28,9 μήνες) (151).

Παρόλο που τα δεδομένα είναι εξαιρετικά ενδιαφέροντα, οριστικά συμπεράσματα δεν μπορούν να εξαχθούν λόγω του μικρού μεγέθους του δείγματος και των περιορισμών στην ανάλυση των υποσυνόλων. Αυτή τη στιγμή η προσθήκη cetuximab, panitumumab ή bevacizumab στα χημειοθεραπευτικά σκευάσματα θεωρείται ισάξια επιλογή στην πρώτη γραμμή θεραπείας KRAS wild-type ασθενών σταδίου IV. Επί του παρόντος το NCCN (National Comprehensive Cancer Network) συνιστά μία επιλογή από 5 θεραπευτικά σχήματα για τους ασθενείς που μπορούν να

ανεχθούν εντατική θεραπεία: FOLFOX, FOLFIRI, CapeOx, 5FU/LV ή καπεσιταμπίνη, ή FOLFOXIRI. Οι βιολογικοί παράγοντες που μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε συνδυασμό στα πλαίσια της αρχικής θεραπείας είναι τρεις: bevacizumab, cetuximab, panitumumab (99).

### 15.6.3 Χημειοθεραπεία 2<sup>ης</sup> γραμμής

Η Ziv-Aflibercept είναι μία ανασυνδυασμένη πρωτεΐνη που διαθέτει τμήμα των ανθρώπινων VEGF υποδοχέων 1 και 2 συνδεδεμένο με το τμήμα Fc της ανθρώπινης IgG1. Είναι σχεδιασμένη να λειτουργεί σαν μία παγίδα του VEGF ώστε να αποτρέπει την ενεργοποίηση του VEGF υποδοχέα και κατά αυτό τον τρόπο να αναστέλλει την αγγειογένεση. Φαίνεται ότι παρέχει μία ήπια αλλά σημαντική βελτίωση στην επιβίωση σε συνδυασμό με FOLFIRI, σε ασθενείς που παρουσιάζουν πρόοδο νόσου μετά την πρώτη γραμμή χημειοθεραπείας στην οποία δεν έλαβαν ιρινοτεκάνη (FOLFIRI naïve) (152). Ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με την χρήση του περιλαμβάνουν την κόπωση, τις λοιμώξεις, την διάρροια, την υπέρταση και τα θρομβοεμβολικά επεισόδια.

Οι θεραπευτικές επιλογές μετά από πρόοδο νόσου (disease progression-PD) εξαρτώνται από τις επιλογές των σχημάτων στην πρώτη γραμμή θεραπείας (99). Οι συνιστώμενες θεραπευτικές επιλογές μετά από πρόοδο νόσου σε ασθενείς που έχουν λάβει χημειοθεραπεία βασισμένη σε 5FU/LV ή καπεσιταμπίνη είναι:

α) Σε ασθενείς που έλαβαν FOLFOX ή CapeOx ως αρχική θεραπεία συνιστάται η λήψη FOLFIRI ή ιρινοτεκάνης με ή χωρίς cetuximab ή panitumumab για RAS wild-type όγκους και bevacizumab ή ziv-aflibercept για KRAS μεταλλαγμένους όγκους.

β) Σε ασθενείς που έλαβαν FOLFIRI ως αρχική θεραπεία, οι θεραπευτικές επιλογές περιλαμβάνουν είτε την λήψη FOLFOX ή CapeOx μόνο (153) ή με bevacizumab, είτε cetuximab ή panitumumab με ιρινοτεκάνη, είτε μονοθεραπεία με cetuximab ή panitumumab για όσους δεν είναι κατάλληλοι για λήψη συνδυασμού με ιρινοτεκάνη.

γ) Σε ασθενείς που έλαβαν 5FU/LV ή καπεσιταμπίνη χωρίς να έχουν λάβει οξαλιπλατίνη ή ιρινοτεκάνη στην πρώτη γραμμή θεραπείας οι επιλογές μετά πρόοδο νόσου περιλαμβάνουν FOLFOX, CapeOx, FOLFIRI, ιρινοτεκάνη ή ιρινοτεκάνη με οξαλιπλατίνη (IROX) σε συνδυασμό με bevacizumab ή ziv-aflibercept, με το πρώτο να αποτελεί την προτιμώμενο αντιαγγειογενετικό παράγοντα.

δ) Σε RAS wild-type ασθενείς που έλαβαν FOLFOXIRI ως πρώτη γραμμή θεραπείας συνιστάται η χορήγηση είτε cetuximab ή panitumumab ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με ιρινοτεκάνη.

Σε RAS wild-type ασθενείς που εμφάνισαν πρόοδο νόσου μετά από θεραπεία που δεν περιελάμβανε αναστολέα του EGFR, συνιστάται η χορήγηση είτε cetuximab ή panitumumab σε συνδυασμό με ιρινοτεκάνη, είτε cetuximab ή panitumumab σε συνδυασμό με FOLFIRI είτε μονοθεραπεία anti-EGFR αντισώματος (154). Αντίθετα, σε RAS wild-type ασθενείς που παρουσίασαν πρόοδο νόσου μετά από θεραπεία που εμπειρείχε αναστολείς του EGFR δεν συνιστάται σε επόμενες γραμμές θεραπείας, καθώς δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν την εναλλαγή μεταξύ cetuximab ή panitumumab μετά από αποτυχία ενός εκ των δύο στην πρώτη γραμμή.

Όσον αφορά την χρήση του μονοκλωνικού αντισώματος bevacizumab μετά την πρώτη γραμμή θεραπείας υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν ότι η συνέχιση

αναστολής του VEGF στην δεύτερη γραμμή θεραπείας παρέχει ένα πολύ ήπιο αλλά σημαντικό όφελος στην επιβίωση για αυτό και υποστηρίζεται η συνέχιση της χορήγησης του μετά από πρώτη γραμμή θεραπείας στην οποία είχε επίσης χρησιμοποιηθεί (155). Στην μελέτη αυτή οι επιμέρους αναλύσεις υποομάδων έδειξαν ότι τα θεραπευτικά αποτελέσματα ήταν ανεξάρτητα της μεταλλαγής του KRAS (156). Μπορεί να προστεθεί σε κάθε σχήμα που δεν περιέχει άλλο στοχευτικό παράγοντα και προτιμάται έναντι άλλου αντιαγγειογενετικού παράγοντα (ziv-aflibercept) βάση κόστους και τοξικότητας (157). Μπορεί επίσης να θεωρηθεί κατάλληλη η προσθήκη του bevacizumab σε χημειοθεραπευτικά σκευάσματα μετά από πρόοδο νόσου στην πρώτη γραμμή στην οποία δεν είχε χρησιμοποιηθεί. Η προσθήκη του στο σχήμα FOLFOX στην δεύτερη γραμμή θεραπείας, ενώ δεν είχε χορηγηθεί στην αρχική θεραπεία, οδήγησε σε ήπια αύξηση της επιβίωσης από 10,8 μήνες σε 12,9 μήνες. Η μονοθεραπεία με bevacizumab δεν συνιστάται καθώς έδειξε χαμηλότερη αποτελεσματικότητα συγκριτικά με την λήψη FOLFIRI ή FOLFIRI με bevacizumab (158).

Όσον αφορά την επιλογή μεταξύ bevacizumab και panitumumab ή cetuximab στην δεύτερη γραμμή θεραπείας ασθενών με RAS wild-type όγκους, φάνηκε σε μία μελέτη να μην υπάρχει διαφορά μεταξύ των δύο στην επιβίωση χωρίς εξέλιξη νόσου. Οι ασθενείς της μελέτης παρουσίασαν πρόοδο νόσου μετά από πρώτης γραμμής θεραπεία βασισμένη στον συνδυασμό οξαλιπλατίνης και bevacizumab. Στην δεύτερη γραμμή τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε FOLFIRI-bevacizumab είτε FOLFIRI-panitumumab επιτυγχάνοντας παρόμοιες επιβιώσεις χωρίς εξέλιξη νόσου (9,2 μήνες και 7,7 μήνες αντίστοιχα) (159).

#### 15.6.4 Ανταπόκριση βάση της εντόπισης της πρωτοπαθούς εστίας και του στοχευτικού παράγοντα

Η πλειοψηφία των έως σήμερα δημοσιευμένων μελετών κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι όγκοι του δεξιού εντέρου παρουσιάζουν χειρότερη ολική επιβίωση από εκείνους του αριστερού κόλου. Τα τελευταία χρόνια όμως, η προσοχή της επιστημονικής κοινότητας έχει στραφεί στην διαφορετικά ποσοστά ανταπόκρισης που παρουσιάζουν οι ασθενείς στα χημειοθεραπευτικά σκευάσματα, ανάλογα με την εντόπιση της πρωτοπαθούς εστίας.

Στο συνέδριο της Αμερικανικής Εταιρίας Κλινικής Ογκολογίας (ASCO) του 2016 παρουσιάστηκε μία αναδρομική μελέτη που συνέκρινε 239 ασθενείς με νεόπλασμα στο δεξιό και 732 ασθενείς με νεόπλασμα στο αριστερό κόλον, βάση της διαφορετικής ανταπόκρισής τους στα μονοκλωνικά αντισώματα cetuximab και bevacizumab αλλά και της ολικής επιβίωσης μεταξύ τους. Όλοι οι ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στην μελέτη είχαν φυσιολογικό (wild-type) KRAS γονίδιο. Τα αποτελέσματα της ανάλυσης ανέδειξαν ότι η ολική μέση επιβίωση για τους όγκους του αριστερού εντέρου ήταν 33,3 μήνες ενώ για εκείνους του δεξιού εντέρου 19,4 μήνες. Ιδιαίτερα ενδιαφέροντα όμως ήταν τα αποτελέσματα αναφορικά με τα ποσοστά επιβίωσης ανάλογα την στοχευμένη θεραπεία που χρησιμοποιήθηκε. Φάνηκε λοιπόν ότι οι όγκοι που αναπτύσσονται στο δεξιό τμήμα του εντέρου παρουσιάζουν μεγαλύτερη ολική επιβίωση με την λήψη bevacizumab από ότι cetuximab (24,2 μήνες έναντι 16,7 μήνες), ενώ αντιθέτως οι όγκοι του αριστερού εντέρου παρουσίασαν μεγαλύτερη επιβίωση με την λήψη cetuximab από ότι με την λήψη bevacizumab (36 μήνες έναντι 31,4 μήνες) (160).

Επίσης στην μελέτη των Brule et al. φάνηκε ότι οι ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του παχέος εντέρου και wild-type KRAS γονίδιο παρουσιάζουν όφελος από την λήψη cetuximab συγκριτικά με παρηγορητική φροντίδα (BSC-best supportive care), όταν η πρωτοπαθής εστία εντοπίζεται στο αριστερό κόλον (PFS: 5,4 μήνες για όσους έλαβαν ceuximab έναντι PFS: 1,8 μήνες για όσους έλαβαν BSC). Αντίθετα όμως ήταν τα αποτελέσματα για τους ασθενείς με δεξιά εντόπιση και wild-type KRAS γονίδιο, αφού η επιβίωση χωρίς εξέλιξη νόσου ήταν παρόμοια και για όσους έλαβαν το αντίσωμα και για όσους έλαβαν παρηγορητική φροντίδα (PFS: 1,9 μήνες και στις δύο ομάδες) (161). Μία άλλη έρευνα των von Einem et al. υπολόγισε την διαφορά στην επιβίωση χωρίς εξέλιξη νόσου μεταξύ δεξιού και αριστερού τμήματος του παχέος εντέρου σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του παχέος εντέρου και wild-type KRAS γονίδιο, στην πρώτη γραμμή χημειοθεραπείας με προσθήκη anti-EGFR αντισώματος (cetuximab). Η επιβίωση χωρίς εξέλιξη νόσου για τους όγκους του δεξιού κόλου ήταν 4,6 μήνες έναντι 8,4 μηνών για εκείνους του αριστερού κόλου, ενώ και η ολική επιβίωση υπολογίστηκε στους 13 μήνες, έναντι 29 μηνών αντίστοιχα (162).

Αναφορικά με την ανταπόκριση του αριστερού τμήματος του παχέος εντέρου σε anti-EGFR αγωγή, μία ακόμα μελέτη των Missiaglia et al. συνηγορεί στο γεγονός αυτό. Στην μελέτη αυτή υπολογίστηκε ότι η επιβίωση χωρίς εξέλιξη νόσου είναι 30 εβδομάδες για wild-type KRAS ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του αριστερού τμήματος του εντέρου που έλαβαν χημειοθεραπεία με anti-EGFR αγωγή, έναντι 18 εβδομάδων για ασθενείς με δεξιά εντόπιση της πρωτοπαθούς εστίας (163).

Αντιθέτως περιορισμένα είναι τα δεδομένα όσον αφορά την ανταπόκριση των όγκων του παχέος εντέρου στο μονοκλωνικό αντίσωμα bevacizumab, ανάλογα με την

εντόπιση. Η μελέτη των Boisen et al. ανέδειξε ότι σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του παχέος εντέρου που έλαβαν πρώτη γραμμή χημειοθεραπείας με το σχήμα CAPEOX/bevacizumab, η επιβίωση χωρίς εξέλιξη νόσου ήταν μεγαλύτερη για όγκους του σιγμοειδούς και του ορθού (PFS: 9,3 μήνες), έναντι των όγκων του τυφλού και του ανιόντος (PFS: 7,2 μήνες). Αντιστοίχως και η ολική επιβίωση ήταν καλύτερη για όγκους του αριστερού κόλου (OS: 23,5 μήνες), έναντι του δεξιού (OS: 13 μήνες). Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι δεν παρατηρήθηκε διαφορές μεταξύ δεξιάς και αριστερής εντόπισης για τους ασθενείς που έλαβαν χημειοθεραπευτική αγωγή (CAPEOX), χωρίς την προσθήκη στοχευτικού παράγοντα (164). Τέλος, μία ακόμα μελέτη μεταξύ ασθενών με καρκίνο του ορθού και καρκίνο του κόλου υποστήριξε ότι η προσθήκη bevacizumab στην πρώτη γραμμή χημειοθεραπείας οδήγησε με μεγαλύτερα ποσοστά μέσης επιβίωσης στους ασθενείς με όγκο του ορθού (OS: 29,2 μήνες) συγκριτικά με τους ασθενείς με όγκο στο κόλον (OS: 21,9 μήνες) (165).

#### 15.6.5 Θεραπεία συντήρησης

Το ενδιαφέρον αυξάνεται για την χρήση της θεραπείας συντήρησης μετά την πρώτη γραμμή θεραπείας στην αντιμετώπιση ανεγγείρητου μεταστατικού κολοορθικού καρκίνου. Σε γενικές γραμμές περιλαμβάνει εντατική θεραπεία ακολουθούμενη από λιγότερο εντατική θεραπεία έως την πρόοδο νόσου, σε ασθενείς που έδειξαν καλή ανταπόκριση στην αρχική θεραπεία.

Σε μία μελέτη οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν είτε να λάβουν θεραπεία συντήρησης με καπεσιταμίνη και bevacizumab είτε να απλώς να παρακολουθούνται μετά από ύφεση ή σταθεροποίηση της νόσου τους αφού έλαβαν CapeOx/bevacizumab στην πρώτη γραμμή θεραπείας. Στην πρώτη υποτροπή έλαβαν

εκ νέου CapeOx/bevacizumab με την ομάδα ασθενών που είχε λάβει θεραπεία συντήρησης να παρουσιάζει υψηλότερα ποσοστά επιβίωσης χωρίς εξέλιξη νόσου (11,7 έναντι 8,5 μήνες) αλλά και ολική επιβίωση (21,6 μήνες έναντι 18,1 μήνες) (166). Σε άλλη μελέτη η μονοθεραπεία με bevacizumab ως θεραπεία συντήρησης, δεν απεδείχθη κατώτερη του συνδυασμού καπεσιταμπίνης/bevacizumab (167).

#### 15.6.6 Νεοεπικουρική χημειοθεραπεία πρωτοπαθούς εστίας

Συστηματική χημειοθεραπεία μπορεί να χορηγηθεί προεγχειρητικά σε ασθενείς που έχουν σταδιοποιηθεί κλινικά ως cT4b. Οι επιλογές περιλαμβάνουν οποιοδήποτε από τα σχήματα που χρησιμοποιούνται στην μεταστατική νόσο. Σε μία πρόσφατη μελέτη 150 ασθενείς σταδίου T3 ή T4 έλαβαν είτε 3 κύκλους προεγχειρητικής χημειοθεραπείας με FOLFOX και άλλους 9 μετεγχειρητικά, είτε 12 κύκλους μετά το χειρουργείο. Η υποομάδα προεγχειρητική θεραπεία οδήγησε σε αξιοσημείωτη υποσταδιοποίηση συγκριτικά με την υποομάδα που έλαβε επικουρική θεραπεία, με αποδεκτή τοξικότητα (168).

#### 15.6.7 Νεοεπικουρική χημειοθεραπεία μεταστατικής νόσου

Σε ασθενείς σταδίου IV που υποβάλλονται σε εκτομές ηπατικών ή πνευμονικών δευτεροπαθών εντοπίσεων, συνιστάται μια συνολική περιεγχειρητική χημειοθεραπευτική αγωγή διάρκειας περίπου 6 μηνών με σκοπό την εξάλειψη μικροσκοπικής υπολειπόμενης νόσου. Παρόλο που η συστηματική θεραπεία μπορεί να δοθεί πριν, ενδιάμεσα ή μετά από τις μεταστασεκτομές, η διάρκεια της συνολικής περιεγχειρητικής περιόδου δεν πρέπει να ξεπερνά τους 6 μήνες. Η επιλογή του θεραπευτικού σχήματος εξαρτάται από διάφορους παράγοντες, όπως το χημειοθεραπευτικό ιστορικό του ασθενή, τα ποσοστά ανταπόκρισης και το προφίλ ασφάλειας/τοξικότητας της αγωγής. Τα σχήματα που χορηγούνται στην επικουρική



και νεοεπικουρική χημειοθεραπεία είναι ίδια, αλλά εάν ο όγκος αυξηθεί υπό νεοεπικουρική αγωγή, συνιστάται ένα πιο δραστικό σχήμα για προχωρημένη νόσο. Η καλύτερη ακολουθία χημειοθεραπείας και χειρουργείου παραμένει ασαφής. Οι ασθενείς με εξαιρεσιμη ηπατική νόσο μπορούν να υποβληθούν σε ηπατεκτομή πρώτα και ακολούθως να λάβουν επικουρική αγωγή. Εναλλακτικά μπορεί να χορηγηθεί περιεγχειρητική (νεοεπικουρική και μετεγχειρητική) χημειοθεραπεία (169).

Πιθανά πλεονεκτήματα της προεγχειρητικής χημειοθεραπείας είναι : η πρόιμη θεραπεία της μικρομεταστατικής νόσου, ο προσδιορισμός της ανταπόκρισης στην χημειοθεραπεία και η αποφυγή τοπικών χειρισμών σε ασθενείς με πρόιμη πρόοδο νόσου. Αντιθέτως, πιθανά μειονεκτήματα είναι: η απώλεια του "παραθύρου" για εκτομή λόγω προόδου νόσου, η πλήρης ανταπόκριση (complete response-CR) η οποία καθιστά δυσχερή τον προσδιορισμό του όγκου (170) και η φαρμακευτικά επαγόμενη ηπατοτοξικότητα. Σε δύο μετά-αναλύσεις φάνηκε ότι οι ασθενείς που έλαβαν περιεγχειρητική χημειοθεραπεία και ηπατεκτομή συγκριτικά με εκείνους που υπεβλήθησαν σε ηπατεκτομή μόνο, είχαν καλύτερη επιβίωση χωρίς εξέλιξη νόσου αλλά όχι ολική επιβίωση (171) (172).

Η αντιμετώπιση δυνητικά εξαιρεσιμων δευτεροπαθών εστιών αποτελεί μια πρόκληση για την σύγχρονη ιατρική επιστήμη. Είναι απαραίτητη κατά την διάρκεια της προεγχειρητικής χημειοθεραπείας η συχνή παρακολούθηση και εκτίμηση του ασθενή καθώς και στενή επικοινωνία μεταξύ ογκολόγων, ακτινολόγων και χειρουργών ώστε να σχεδιαστεί μια θεραπευτική στρατηγική η οποία βελτιστοποιεί την έκθεση στα χημειοθεραπευτικά σχήματα και συμβάλλει στην διενέργεια της χειρουργικής επέμβασης την κατάλληλη χρονική στιγμή (173). Τα κριτήρια για τον καθορισμό της καταλληλότητας του ασθενή για εκτομή μεταστατικής ηπατικής

νόσου περιλαμβάνουν την πιθανότητα επίτευξης πλήρους εκτομής (R0) με ελεύθερα χειρουργικά όρια και την διατήρηση ικανού ηπατικού παρεγχύματος, με το τελευταίο σπάνια να αποτελεί αντένδειξη από μόνο του (174).

Απόπειρα μεταστασεκτομής δεν θα πρέπει να επιχειρείται αν δεν θεωρείται ρεαλιστική η αφαίρεση όλων των ορατών εστιών, αφού ατελής εκτομή ή αφαίρεση τμημάτων από μεγάλες εστίες (debulking) δεν θεωρούνται ωφέλιμες (175). Οποιοδήποτε χημειοθεραπευτικό σχήμα που χρησιμοποιείται για την μεταστατική νόσο μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την μετατροπή ενός ασθενή από την ανεγχείρητη στην χειρουργήσιμη-εξαιρέσιμη νόσο. Μία μελέτη υποστήριξε την μετατροπή του 32,5% των ασθενών σε δυνητικά χειρουργήσιμη νόσο με την χορήγηση FOLFIRI (176), ενώ μία άλλη αναφέρει ένα ποσοστό γύρω στο 40% με την χορήγηση FOLFOX (177). Ακόμα, η ανωτερότητα του FOLFOXIRI απεδείχθη λόγω της αποτελεσματικότητας στην επίτευξη μεγαλύτερου ποσοστού R0 εκτομών συγκριτικά με το σχήμα FOLFIRI (178).

Πιο πρόσφατα αποτελέσματα από τυχαιοποιημένες μελέτες αναφέρουν ότι ποσοστό των ασθενών που κατέστη δυνατό να υποβληθεί σε μεταστασεκτομή ανήλθε από το 32% στο 60% με την προσθήκη του anti-EGFR αντισώματος cetuximab στα χημειοθεραπευτικά σχήματα FOLFOX και FOLFIRI (179). Ο ρόλος του αντι-αγγειογενετικού αντισώματος bevacizumab στην νεοεπικουρική χημειοθεραπεία έχει επίσης μελετηθεί. Τα αποτελέσματα των ερευνών αναφέρουν ήπια αύξηση των ποσοστών εξαιρεσιμότητας μετά την προσθήκη του αντισώματος σε χημειοθεραπευτικά σκευάσματα με βάση την ιρινοτεκάνη (180), αλλά σχεδόν κανένα όφελος όταν συνδυάστηκε με χημειοθεραπεία βασισμένη στην οξαλιπλατίνη (FOLFOX ή CapeOx) (181), χωρίς όμως αυτό να σημαίνει ότι δεν θεωρείται

αποδεκτή πρακτική. Χειρουργική επανεκτίμηση των ασθενών με ανεγχείρητη νόσο, που υποβάλλονται σε εισαγωγική χημειοθεραπεία, πρέπει να πραγματοποιείται κάθε 2 μήνες. Οι αναφερόμενοι κίνδυνοι που σχετίζονται με την λήψη οξαλιπλατίνης ή ιρινοτεκάνης περιλαμβάνουν την στεάτωση του ήπατος και την στεατοηπατίτιδα (182). Για τον λόγο αυτό, με σκοπό τον περιορισμό της ηπατοτοξικότητας, συνιστάται η διενέργεια χειρουργικής επέμβασης το συντομότερο δυνατό από την στιγμή που η νόσος θεωρηθεί εξαιρέσιμη.

#### 15.6.8 Νεότερα θεραπευτικά σκευάσματα

Προσφάτως τρία νέα θεραπευτικά σκευάσματα χρησιμοποιούνται στην δεύτερη και τρίτη γραμμή χημειοθεραπείας έναντι του μεταστατικού καρκίνου του παχέος εντέρου. Το πρώτο είναι ένας ακόμα αντιαγγειογενετικός παράγοντας, ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα ονόματι ramucirumab, το οποίο στοχεύει το εξωκυττάριο τμήμα του VEGF υποδοχέα, με σκοπό την αναστολή της σηματοδότησης της αγγειογένεσης μέσω του VEGF. Σε μία κλινική μελέτη φάσης III, ασθενείς που παρουσίασαν πρόοδο νόσου μετά από πρώτη γραμμής θεραπεία με 5FU/Oxaliplatin/bevacizumab, κλήθηκαν να λάβουν είτε FOLFIRI με ramucirumab, είτε FOLFIRI με placebo. Η υποομάδα που έλαβε ramucirumab παρουσίασε καλύτερη επιβίωση χωρίς εξέλιξη νόσου (5,7 μήνες έναντι 4,5 μήνες) αλλά και ολική επιβίωση (13,3 έναντι 11,7 μήνες). Οι πιο συχνές του παρενέργειες είναι η υπέρταση, η διάρροια, η ουδετεροπενία και η κόπωση. Συνιστάται η χορήγηση του στην δεύτερη γραμμή θεραπείας σε συνδυασμό με FOLFIRI ή ιρινοτεκάνη μετά από πρόοδο νόσου στην πρώτη γραμμή με σχήμα που δεν περιελάμβανε ιρινοτεκάνη (183).

Το δεύτερο είναι επίσης ένας αντιαγγειογενετικός παράγοντας που χορηγείται από του στόματος. Το regorafenib είναι ένα μικρό μόριο αναστολέας πολλών

κινασών, όπως του υποδοχέα του VEGF, των υποδοχέων του ινοβλαστικού αυξητικού παράγοντα (FGF), των υποδοχέων του αιμοπεταλιακού αυξητικού παράγοντα (PDGF) και των BRAF, KIT και RET, οι οποίες με την σειρά τους εμπλέκονται σε διάφορες διαδικασίες νεοπλασματικής εξέλιξης και αγγειογένεσης. Στην κλινική μελέτη φάσης III CORRECT, 760 ασθενείς που είχαν εμφανίσει πρόοδο νόσου με όλα τα υπόλοιπα χημειοθεραπευτικά σκευάσματα, τυχαιοποιήθηκαν είτε να λάβουν regorafenib είτε υποστηρικτική φροντίδα με placebo. Οι ασθενείς που έλαβαν regorafenib παρουσίασαν ολική επιβίωση 6,4 μήνες έναντι 5,0 μηνών για εκείνους που έλαβαν placebo (184). Η χορήγηση του συνιστάται μόνο σε ασθενείς που παρουσίασαν πρόοδο νόσου με όλα τα συνήθη χημειοθεραπευτικά σκευάσματα που χρησιμοποιούνται στον κολορθικό καρκίνο και οι πιο συνήθεις παρενέργειες του περιλαμβάνουν την εμφάνιση συνδρόμου hand-foot (παλαμοπελματιαία ερυθροδυσαισθησία), την κόπωση, την διάρροια και την κόπωση.

Τέλος, ένα ακόμα από του στόματος χημειοθεραπευτικό σκευάσμα πήρε έγκριση στην θεραπεία του μεταστατικού κολορθικού καρκίνου. Το trifluridine-tipiracil (TAS-102) είναι ένα συνδυαστικό φάρμακο που χορηγείται από το στόμα. Αποτελείται από ένα κυτταροτοξικό ανάλογο της θυμιδίνης (trifluridine) και από έναν αναστολέα της φωσφορυλάσης της θυμιδίνης (tipiracil), η οποία προλαμβάνει την αποδόμηση της πρώτης. Αποτελέσματα από την διπλή τυφλή μελέτη φάσης III RECURSE έδειξαν ότι η χορήγηση του, έναντι placebo, συνδέεται με μεγαλύτερη ολική επιβίωση (7,1 μήνες έναντι 5,3 μήνες) και με μεγαλύτερη επιβίωση χωρίς εξέλιξη νόσου (2 μήνες έναντι 1,7 μήνες) (185). Θεωρείται μία επιπλέον θεραπευτική αγωγή για ασθενείς οι οποίοι έχουν εμφανίσει πρόοδο νόσου με τα συνήθη σχήματα. Μπορεί να χορηγηθεί πριν ή μετά το regorafenib.

## **B. Ειδικό μέρος**

### **16. Εισαγωγή**

Ο πρώτος που αναφέρθηκε στις βιολογικές, επιδημιολογικές παθολογοανατομικές, κυτταρογεννητικές και μοριακές διαφορές μεταξύ δεξιού και αριστερού εντέρου ήταν ο Buzell το 1990. Ανέφερε για πρώτη φορά ότι αναπτυξιακές και βιολογικές διαφορές μεταξύ εγγύς και άπω κόλου μπορεί να αντανακλούν σε διαφορετική επιδεκτικότητα στην νεοπλασματική μετατροπή και ότι οι διαφορές αυτές πιθανόν να εξηγούν τους διαφορετικούς παθογενετικούς μηχανισμούς μεταξύ τους.

Υποστήριξε ότι οι όγκοι του δεξιού κόλου παρουσιάζουν ένα πιο σταθερό γενετικό μοντέλο το οποίο πιθανόν να μοιράζεται τους ίδιους μηχανισμούς με τον κληρονομούμενο μη πολυποδισιακό καρκίνο του παχέος εντέρου. Από την άλλη μεριά υποστήριξε ότι οι όγκοι του αριστερού κόλου διαθέτουν μεγαλύτερη γονιδιακή αστάθεια και ότι πιθανόν αναπτύσσονται μέσω των μηχανισμών που ενοχοποιούνται για τα σύνδρομα των σχετιζόμενων με πολυποδίαση κολοορθικών καρκινωμάτων (186).

Έκτοτε, αρκετές μελέτες από διαφορετικές χώρες έχουν προσπαθήσει να εμβαθύνουν και να εξηγήσουν τους λόγους της διαφορετικής συμπεριφοράς μεταξύ δεξιού και αριστερού εντέρου με βάση επιδημιολογικές, ιστοπαθολογικές και κλινικές παραμέτρους. Διαφορετικά ποσοστά στην πρόγνωση και στην επιβίωση μεταξύ των δύο υποτύπων αναφέρονται στις περισσότερες από αυτές (187).

## **17. Σκοπός εργασίας**

Η παρούσα εργασία διέπεται από διατομεακή (παθολογοανατομική-γαστρεντερολογική-ογκολογική) συσχέτιση παραγόντων που εμπλέκονται στην διαφορετικότητα του παχέος εντέρου ανάλογα με την εντόπιση του. Σκοπός της εργασίας αυτής είναι η διερεύνηση στατιστικά σημαντικών διαφορών μεταξύ Ελλήνων ασθενών με νεοπλασία του δεξιού και αριστερού τμήματος του παχέος εντέρου βάσει επιδημιολογικών, κλινικών, ιστολογικών και μοριακών δεδομένων, βάσει συννοσηρότητας καθώς και η διερεύνηση διαφορών μεταξύ τους στις χρονικές περιόδους προόδου νόσου στην πρώτη και δεύτερη γραμμή θεραπείας αλλά και στην ολική επιβίωση, λαμβάνοντας υπόψη την χορηγούμενη στοχευμένη θεραπεία.

## **18. Υλικό και μέθοδος**

### **18.1 Υλικό**

Κατόπιν εκπόνησης του ερευνητικού πρωτοκόλλου ζητήθηκε και εγκρίθηκε η άδεια διενέργειας της εν λόγω εργασίας από το Επιστημονικό Συμβούλιο του Ογκολογικού Νοσοκομείου του Πειραιά Ε.Α.Ν.Π "Μεταξά". Για ένα χρονικό διάστημα που διήρκησε 2.5 έτη (1/2017-6/2019) απευθύναμε πρόσκληση για συμμετοχή στη μελέτη μας σε όλους τους ασθενείς με καρκίνο παχέος εντέρου που έλαβαν χημειοθεραπευτική αγωγή στο Ογκολογικό Νοσοκομείο Ε.Α.Ν.Π "Μεταξά". Όσοι ασθενείς πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης έλαβαν μέρος στη μελέτη. Κριτήρια ένταξης στη μελέτη ήταν η ύπαρξη ιστολογικά επιβεβαιωμένου καρκίνου του παχέος εντέρου, η ενυπόγραφη συγκατάθεση του ασθενή για τη συμμετοχή του στην μελέτη και η παρουσία ενημερωμένων στοιχείων στον ιατρικό του φάκελο.

## 18.2 Μέθοδος

Η τρέχουσα εργασία χαρακτηρίζεται από έναν συνδυασμό αναδρομικής και προοπτικής παρακολούθησης ασθενών με καρκίνο του παχέος εντέρου, ανεξαρτήτως σταδίου. Από τον φάκελο κάθε ασθενή συλλέχθηκαν πληροφορίες που αφορούσαν επιδημιολογικά δεδομένα, κλινική συμπτωματολογία κατά την εμφάνιση της νόσου και συνοδά νοσήματα, όπως επίσης η κλινική κατάσταση (performance status-PS) του ασθενή, το στάδιο της νόσου, η εντόπιση της πρωτοπαθούς εστίας, οι χειρουργικές επεμβάσεις και η εντόπιση των μεταστατικών εστιών την στιγμή της εμφάνισής τους. Αναδρομικά αλλά και προοπτικά καταγράφηκαν οι ημερομηνίες και τα χημειοθεραπευτικά σχήματα των ασθενών από την στιγμή της ιστολογικής διάγνωσης έως και τον θάνατο του ασθενή, ή την λήξη της παρακολούθησης.

Οι ιστολογικές εκθέσεις των ασθενών αναλύθηκαν ως προς τα κυριότερα ιστολογικά χαρακτηριστικά (ιστολογικός τύπος, διαφοροποίηση, αριθμός αφαιρεθέντων και διηθημένων λεμφαδένων, νεκρώσεις, αγγειακά και λεμφαγγειακά έμβολα, περινευρική διήθηση). Οι μοριακές παράμετροι που αναζητήθηκαν στον συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών αφορούσε τις μεταλλάξεις των γονιδίων KRAS και NRAS (εξώνια 2,3 and 4) και BRAF (μετάλλαξη V600E), αλλά και των γονιδίων που θεωρούνται υπεύθυνα για την μικροδορυφορική αστάθεια των όγκων του παχέος εντέρου, είτε με PRC (BAT25, BAT26, D5S346, D2S123, D17S250) είτε με ανοσοϊστοχημική μέθοδο (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) .

## 18.3 Στατιστική Ανάλυση

Η συσχέτιση των κατηγορικών μεταβλητών (ηλικία, συμπτώματα, συννοσηρότητες, ιστολογία) με την εντόπιση του καρκίνου του παχέος εντέρου (δεξιά ή αριστερά) βασίστηκε στην  $\chi^2$  στατιστική δοκιμασία. Το εύρος της συσχέτισης

μεταξύ εντόπισης της πρωτοπαθούς εστίας και της υπό μελέτη μεταβλητής αποτυπώθηκε από τον λόγο των σχετικών πιθανοτήτων (OR-Odds Ratio) συνοδευόμενο από το αντίστοιχο 95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI). Αντίστοιχα, η συσχέτιση των συνεχών μεταβλητών του δείγματος με την εντόπιση του καρκίνου του παχέος εντέρου (δεξιά ή αριστερά) βασίσθηκε στον έλεγχο της t-κατανομής ανεξαρτήτων δειγμάτων.

Η ανάλυση για το χρονικό διάστημα μέχρι το συμβάν ήταν ειδικό για τη νόσο και πραγματοποιήθηκε σε διαφορετικές ομάδες βάσει της σταδιοποίησης στη διάγνωση:

α. Χρονικό διάστημα μέχρι την υποτροπή (για ασθενείς αρχικού σταδίου I,II και III) ορίστηκε ως το χρονικό διάστημα από την διάγνωση έως την πρόοδο νόσου σε στάδιο IV. Σε περίπτωση που δεν παρατηρήθηκε πρόοδος νόσου σε στάδιο IV, τα δεδομένα περικόπηκαν (censored) στην τελευταία ημερομηνία παρακολούθησης του ασθενή.

β. Χρονικό διάστημα μέχρι την πρώτη υποτροπή (PFS 1-Progression Free Survival 1, για όλους τους ασθενείς τελικού σταδίου IV) ορίστηκε ως το χρονικό διάστημα από την έναρξη της 1ης γραμμής χημειοθεραπείας έως την πρόοδο νόσου. Δεν εφαρμόστηκε περικοπή δεδομένων καθώς όλοι οι ασθενείς που συμπεριελήφθησαν στη μελέτη εμφάνισαν πρόοδο νόσου.

γ. Χρονικό διάστημα μέχρι την δεύτερη υποτροπή (PFS 2-Progression Free Survival 1, για όλους τους ασθενείς τελικού σταδίου IV μετά την 1η γραμμή χημειοθεραπείας) ορίστηκε ως το χρονικό διάστημα από την έναρξη της 2ης γραμμής χημειοθεραπείας έως την πρόοδο νόσου. Δεν εφαρμόστηκε περικοπή δεδομένων καθώς όλοι οι ασθενείς που συμπεριελήφθησαν στη μελέτη εμφάνισαν πρόοδο νόσου.

δ. Χρονικό διάστημα μέχρι την σχετιζόμενη με τη νόσο επιβίωση (για όλους τους ασθενείς τελικού σταδίου IV μετά τη 2η γραμμή χημειοθεραπείας) ορίστηκε ως το



χρονικό διάστημα από τη διάγνωση έως τον θάνατο. Σε περίπτωση που δεν παρατηρήθηκε θάνατος, τα δεδομένα για την ολική επιβίωση περικόπηκαν έως την τελευταία ημερομηνία που ήταν γνωστό ότι ο ασθενής βρίσκεται εν ζωή.

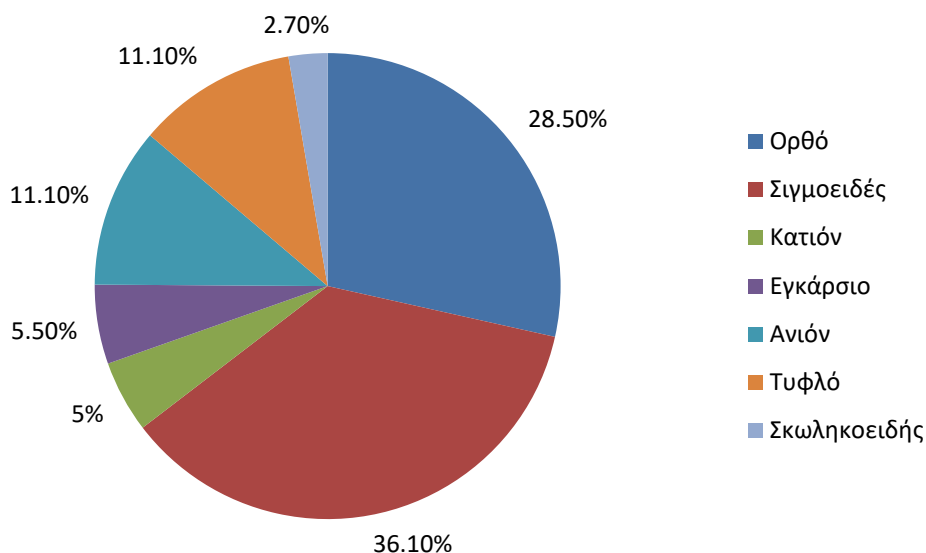
Οι καμπύλες κατανομής για το χρονικό διάστημα μέχρι το συμβάν μεταξύ των υπό μελέτη μεταβλητών ελέγχθηκαν με log-rank statistics και παρουσιάστηκαν γραφικά με καμπύλες Kaplan-Meier. Για τον έλεγχο των ανεξάρτητων προγνωστικών παραγόντων στην σχετική με το συμβάν ανάλυση εφαρμόστηκε μοντέλο παλινδρόμησης αναλογικού κινδύνου (Cox proportional hazard regression analysis). Όλοι οι έλεγχοι ήταν αμφίπλευροι και το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε το  $\alpha=5\%$ .

## **19. Αποτελέσματα**

### 19.1 Επιδημιολογικά δεδομένα

Ένα σύνολο 144 ασθενών συμπεριλήφθηκε στη μελέτη μας, εκ των οποίων οι 139 ελληνικής καταγωγής (96.5%). 100 ασθενείς με εντόπιση της πρωτοπαθούς εστίας στο αριστερό (69.4%) (LCC-Left Colon Cancer) και 44 στο δεξιό τμήμα του παχέος εντέρου (30,6%) (RCC-Right Colon Cancer) (Εικόνα 10), εκ των οποίων 86 άντρες (59.7%) και 56 (40.3%) γυναίκες με μέση ηλικία κατά τη διάγνωση τα 65,4 έτη (αριστερό κόλον: 65.4 έτη, δεξιό κόλον: 65.5 έτη) (Πίνακας 4). Οι άρρενες ασθενείς εμφάνισαν σε μεγαλύτερο ποσοστό εντόπιση της πρωτοπαθούς εστίας στο αριστερό κόλον (N=64, 64%) έναντι των γυναικών (N=36, 36%), ενώ το ποσοστό ήταν μοιρασμένο στη μέση για τα περιστατικά με εντόπιση στο δεξιό κόλον μεταξύ αντρών (N=22, 50%) και γυναικών (N= 22, 50%). Ο μέσος όρος του δείκτη μάζας

σώματος (BMI) ήταν 28,3, χωρίς διαφορές μεταξύ δεξιού (29) και αριστερού (28) κόλου. ( $p=0,525$ ) (Πίνακας 4).



Εικόνα 10. Κατανομή ανατομικής θέσης των ασθενών με καρκίνο παχέος εντέρου

	<b>LCC</b> N (%)	<b>RCC</b> N (%)	<b>p-value</b>
<b>Άρρεν</b>	64 (64,0%)	22 (50,0%)	0,163
<b>Θήλυ</b>	36 (36,0%)	22 (50,0%)	
<b>Ηλικία</b>	65,4	65,5	0,948
<b>BMI</b>	28	29	0,225

Πίνακας 4: Κατανομή μεταξύ ασθενών με καρκίνο του δεξιού και αριστερού τμήματος του παχέος εντέρου βάση φύλου, ηλικίας και BMI

## 19.2 Κλινική συμπτωματολογία

Η αλλαγή των συνηθειών του εντέρου (διάρροια/δυσκοιλιότητα: 39,2%), η απώλεια αίματος από το ορθό (38,5%), το κοιλιακό άλγος (28%), το αίσθημα ατελούς κένωσης (21,7%), η απώλεια βάρους (18,9%), η αδυναμία (18,9%) και η αναιμία (18,9%) ήταν τα βασικά συμπτώματα στο σύνολο των ασθενών. Το 11,2% των ασθενών δεν ανέφερε κανένα σύμπτωμα.

Οι ασθενείς με δεξιά εντόπιση της πρωτοπαθούς εστίας εμφάνισαν ως προεξάρχον σύμπτωμα αναιμία σε μεγαλύτερο ποσοστό (31.8%) συγκριτικά με τους ασθενείς με αριστερή εντόπιση (13.1%) ( $p=0,008$  OR=3,09, 95% CI: 1,30-7,30), εν αντιθέσει με την απώλεια αίματος από ορθό που ήταν πιο συχνό σύμπτωμα στους ασθενείς με καρκίνο του αριστερού τμήματος (46.5%) σε σχέση με το δεξιό τμήμα του παχέος εντέρου (20.5%) ( $p=0,003$  OR=3,37, 95% CI: 1.47-7.69), όπως επίσης και με το αίσθημα ατελούς κένωσης το οποίο εμφάνισε μεγαλύτερα ποσοστά στους ασθενείς με αριστερή (26.3%) συγκριτικά με τους ασθενείς με δεξιά εντόπιση της κακοήθειας (11.45%) ( $p=0,05$  OR=2,78, 95% CI: 1-7,69) (Πίνακας 5).

Μόλις το 13.4% των ασθενών διαγνώστηκε στα πλαίσια προληπτικού ελέγχου, ενώ μεγαλύτερο ήταν το ποσοστό των ασθενών της ομάδας του αριστερού κόλου το οποίο προέβη σε εξετάσεις λόγω συμπτωμάτων από το κατώτερο πεπτικό (32.6%) συγκριτικά με την ομάδα του δεξιού κόλου (17.2%) ( $p=0,052$ , οριακή σημαντικότητα). Η κλινική κατάσταση (PS-Performance Status) της πλειοψηφίας των ασθενών ήταν 0 (78.9%) χωρίς σημαντικές διαφορές μεταξύ RCC και LCC.

	<b>LCC N (%)</b>	<b>RCC N (%)</b>	<b>p-value</b>
<b>Αναιμία</b>	13 (13,1%)	14 (31,8%)	<b>0,008</b>
<b>Απώλεια αίματος από ορθό</b>	46 (46,5%)	9 (20,5%)	<b>0,003</b>
<b>Αίσθημα ατελούς κένωσης</b>	26 (26,3%)	5 (11,4%)	<b>0,005</b>
<b>Στεφανιαία Νόσος</b>	9 (9,0%)	9 (20,5%)	<b>0,056</b>
<b>Σακχαρώδης Διαβήτης</b>	8 (8,2%)	10 (13,6%)	<b>0,016</b>

Πίνακας 5: Κατανομή στατιστικά σημαντικών αποτελεσμάτων μεταξύ ασθενών με καρκίνο του δεξιού και αριστερού τμήματος του παχέος εντέρου βάση συμπτωμάτων και συννοσηρότητας

### 19.3 Συννοσηρότητα

Πραγματοποιήθηκε καταγραφή των συνοδών νοσημάτων από τους ιατρικούς τους φακέλους των ασθενών. Η υπέρταση (41.7%), ο σακχαρώδης διαβήτης (16%), η δυσλιπιδαιμία (14.6%) και η στεφανιαία νόσος (12.5%) ήταν μεταξύ των κυριότερων συνοδών νοσημάτων που αναφέρθηκαν. Στατιστικά σημαντικές διαφορές παρατηρήθηκαν αναφορικά με την στεφανιαία νόσο καθώς ασθενείς με καρκίνο του δεξιού τμήματος του παχέος εντέρου έπασχαν σε μεγαλύτερο ποσοστό (20.5%) από στεφανιαία νόσο συγκριτικά με τους ασθενείς με αριστερή εντόπιση (9%) ( $p=0,056$ , οριακή σημαντικότητα) όπως και με τον σακχαρώδη διαβήτη με τους ασθενείς με εντόπιση της πρωτοπαθούς εστίας στο δεξιό κόλον να πάσχουν σε μεγαλύτερο ποσοστό (13.6%) συγκριτικά με την υποομάδα του αριστερού κόλου (8.2%) ( $p=0,016$ ) (Πίνακας 5).

#### 19.4 Σταδιοποίηση

Τη στιγμή της διάγνωσης το 19,4% (N=28) των ασθενών ήταν σταδίων I και II, το 27,1% (N=39) σταδίου III και το 53,5% (N=77) σταδίου IV (Πίνακας 6), ενώ το μέγεθος του όγκου στην πλειοψηφία των ασθενών ήταν T3 (68,3%) και ακολουθούσαν οι T4 (20,6%) και οι T1-T2 (11,1%) όγκοι, χωρίς διαφορές μεταξύ των δύο υποομάδων.

Στάδιο	LCC N (%)	RCC N (%)	Σύνολο N (%)	p-value
I	7 (7%)	0 (0%)	7 (4,9%)	0,230
II	13 (13%)	8 (18,2%)	21 (14,6%)	
III	25 (25,0%)	14 (31,8%)	39 (27%)	
IV	55 (55,0%)	22 (50,0%)	77 (53,5%)	

Πίνακας 6: Κατανομή μεταξύ ασθενών με καρκίνο του δεξιού και αριστερού τμήματος του παχέος εντέρου κατά τη διάγνωση, βάση σταδίου κατά AJCC 7<sup>th</sup> edition, 2010

Ο μέσος όρος των συνολικών αφαιρεθέντων λεμφαδένων ήταν 15,7 με τους όγκους του δεξιού τμήματος να υπερτερούν αριθμητικά (18,2) συγκριτικά με το αριστερό κόλον (14,4) ( $p=0,054$ , οριακή σημαντικότητα), ενώ τα ποσοστά των διηθημένων λεμφαδένων δεν εμφάνισαν διαφορές μεταξύ των δύο υποομάδων (Πίνακας 7).

<b>TNM</b>	<b>LCC N (%)</b>	<b>RCC N (%)</b>	<b>Σύνολο N (%)</b>	<b>p-value</b>
<b>T1-T2</b>	11 (11%)	3 (6,8%)	14 (9,8%)	0,088
<b>T3</b>	61 (61%)	25 (56,8%)	86 (59,7%)	
<b>T4</b>	13 (13%)	13 (29,6%)	26 (18%)	
<b>TX</b>	15 (15%)	3 (6,8%)	18 (12,5%)	
<b>N0</b>	28 (28%)	9 (20,5%)	37 (25,7%)	0,115
<b>N1</b>	33 (33%)	22 (50%)	55 (38,2%)	
<b>N2</b>	23 (23%)	6 (13,6%)	29 (20,1%)	
<b>NX</b>	16 (16%)	7 (15,9%)	23 (16%)	
<b>M0</b>	45 (45%)	22 (50%)	67 (46,5%)	0,446
<b>M1a</b>	40 (40%)	13 (29,5%)	53 (36,8%)	
<b>M1b</b>	15 (15%)	9 (20,5%)	24 (16,7%)	

Πίνακας 7: Κατανομή μεταξύ ασθενών με καρκίνο του δεξιού και αριστερού τμήματος του παχέος εντέρου βάση μεγέθους όγκου (T), λεμφαδένων (N) και μεταστατικού φορτίου (M)

Το ήπαρ ήταν η πιο συχνή θέση μετάστασης και για τα δύο τμήματα του παχέος εντέρου (67%), με τους πνεύμονες (31.3%) και τις περιτοναϊκές εμφυτεύσεις (11.6%) να ακολουθούν, χωρίς όμως διαφορές μεταξύ τους. Μοιρασμένο ήταν το ποσοστό της προέλευσης της ιστολογικής διάγνωσης μεταξύ βιοψίας της πρωτοπαθούς εστίας (47.2%) και χειρουργικού παρασκευάσματος αφαιρεθείσης πρωτοπαθούς εστίας (49.3%), ενώ στο υπόλοιπο 3.5% των ασθενών η διάγνωση τέθηκε με βιοψία δευτεροπαθούς εστίας. Η πλειοψηφία των ασθενών υπεβλήθη σε χειρουργική αφαίρεση της πρωτοπαθούς εστίας (79.9%), το 11.1% οδηγήθηκε στην διενέργεια μεταστασεκτομών (ήπατος/ πνεύμονα), ενώ το 13.2% δεν έλαβε χειρουργική αντιμετώπιση.

### 19.5 Ιστολογία

Ο ιστολογικός τύπος ήταν στη πλειοψηφία αδenoκαρκίνωμα (91.7% N=132), με το βλεννώδες καρκίνωμα να ακολουθεί (7.6% N=11), ενώ υπήρξε και ένα περιστατικό νευροενδοκρινούς όγκου (0.7%). Οι ασθενείς της ομάδας του δεξιού κόλου εμφάνισαν σε μεγαλύτερο ποσοστό (15.9%) βλεννώδη ιστολογία συγκριτικά με την ομάδα του αριστερού κόλου (4%) ( $p=0,046$ , OR=4,49 95% CI: 1,24-16,25), εναντιθέσει με την ιστολογική διαφοροποίηση όπου οι όγκοι του αριστερού τμήματος του παχέος εντέρου παρουσίασαν μέτρια/υψηλή διαφοροποίηση σε μεγαλύτερο ποσοστό (79.1%) συγκριτικά με την δεξιά υποομάδα (53.7%) ( $p=0,005$ , OR=2,78 95% CI: 1,26-6,13). Διαφορές μεταξύ των δύο υποομάδων αναφορικά με την παρουσία νεκρώσεων, εμβόλων και περινευρικής διήθησης δεν παρατηρήθηκαν (Πίνακας 8).

	LCC N (%)	RCC N (%)	Σύνολο N (%)	p-value
<b>Ιστολογικός Τύπος</b>				
<b>Αδenoκαρκίνωμα</b>	95 (95%)	37 (84,1%)	132 (91.7%)	<b>0,046</b>
<b>Βλεννώδες</b>	4 (4%)	7 (15,9%)	11 (7.6%)	
<b>Νευροενδοκρινές</b>	1 (1%)	0 (0%)	1 (0.7%)	
<b>Διαφοροποίηση</b>				
<b>Χαμηλή</b>	19 (20.9%)	19 (46.3%)	38 (28.8%)	<b>0,005</b>
<b>Μέτρια/Υψηλή</b>	72 (79.1%)	22 (53.7%)	94 (71.2%)	
<b>Νεκρώσεις</b>				
<b>Όχι</b>	53 (62.4%)	24 (61.5%)	77 (62.1%)	1,000
<b>Ναι</b>	32 (37.6%)	15 (38.5%)	47 (37.9%)	
<b>Έμβολα</b>				
<b>Όχι</b>	68 (82.9%)	34 (87.2)	102 (84.3%)	0,606
<b>Ναι</b>	14 (17.1%)	5 (12.8%)	19 (15.7%)	
<b>Περινευρική διήθηση</b>				
<b>Όχι</b>	71 (87,7%)	36 (92.3%)	107 (89.2%)	0,544
<b>Ναι</b>	10 (12.3%)	3 (7.7%)	13 (10.8%)	

Πίνακας 8: Κατανομή μεταξύ ασθενών με καρκίνο του δεξιού και αριστερού τμήματος του παχέος εντέρου βάση ιστολογικού τύπου, διαφοροποίησης, νεκρώσεων (αγγειακών και λεμφαγγειακών) και περινευρικής διήθησης

### 19.6 Μοριακή βιολογία

Από το σύνολο των 144 ασθενών της μελέτης πραγματοποιήθηκε ανάλυση τεσσάρων γονιδιακών ομάδων στην πλειοψηφία των ιστολογικών παρασκευασμάτων ανεξαρτήτως σταδίου (KRAS: N=134, NRAS: N=113, BRAF: N=92, MSI: N=85). Η πλειοψηφία των ασθενών εμφάνισαν φυσιολογικό-μη μεταλλαγμένο (wild type) KRAS γονίδιο (57.5%) συγκριτικά με τον μεταλλαγμένο γονίδιο (42.5%), όπως συνέβη και με τα NRAS (wild type: 96.5% mutant: 3.5 %) και BRAF (wild type: 90.2% mutant: 9.8%) γονίδια. Η μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών της μελέτης παρουσίασε μικροδορυφορικά σταθερούς όγκους (94.1%) και μικρό ποσοστό μικροδορυφορικής αστάθειας (5.9%).

Μεταξύ των όγκων του δεξιού και αριστερού τμήματος του παχέος εντέρου στατιστικά σημαντική διαφορά παρατηρήθηκε αναφορικά με το KRAS γονίδιο καθώς οι ασθενείς με αριστερή εντόπιση εμφάνισαν φυσιολογικό γονίδιο σε μεγαλύτερο ποσοστό (63.8%) συγκριτικά με την ομάδα των ασθενών με δεξιά εντόπιση (42.5%), οι οποίοι με τη σειρά τους εμφάνισαν μεγαλύτερο ποσοστό μεταλλαγμένου γονιδίου KRAS (57.5%) συγκριτικά με την αριστερή υποομάδα (36.2%) ( $p=0,036$ ) (Πίνακας 9).

	<b>LCC N (%)</b>	<b>RCC N (%)</b>	<b>Σύνολο N (%)</b>	<b>p-value</b>
<b>KRAS WILD</b>	60 (63.8%)	17 (42.5%)	77 (57.5%)	<b>0,036</b>
<b>KRAS MUTANT</b>	34 (36.2%)	23 (57.5%)	57 (42.5%)	
<b>NRAS WILD</b>	80 (95.2%)	29 (100,0%)	109 (96.5%)	0,571
<b>NRAS MUTANT</b>	4 (4.8%)	0 (0,0%)	4 (3.5%)	
<b>RAS WILD</b>	56 (59.6%)	17 (42.5%)	73 (54.5%)	0,104
<b>RAS MUTANT</b>	38 (40.4%)	23 (57.5%)	61 (45.5%)	
<b>BRAF WILD</b>	60 (93,8%)	23 (82,1%)	83 (90.2%)	0,125
<b>BRAF MUTANT</b>	4 (6,2%)	5 (17,9%)	9 (9.8%)	
<b>MSS</b>	51 (94.4%)	29 (93.5%)	80 (94.1%)	1,000
<b>MSI-H</b>	3 (5.6%)	2 (6.5%)	5 (5.9%)	

Πίνακας 9: Κατανομή μεταξύ ασθενών με καρκίνο του δεξιού και αριστερού τμήματος του παχέος εντέρου βάση γονιδίων KRAS, NRAS, BRAF και MSI



### 19.7 Επικουρική και Περιεγχειρητική θεραπεία

Όλοι οι ασθενείς αρχικού σταδίου II και III έλαβαν επικουρική χημειοθεραπεία μετά την χειρουργική επέμβαση. Το 75% των ασθενών έλαβε XELOX και το 25% FOLFOX ως επικουρική θεραπεία. Οι ασθενείς με εντόπιση της πρωτοπαθούς εστίας στο ορθό έλαβαν περιεγχειρητική χημειο-ακτινο θεραπεία ανάλογα με το στάδιο τους. Οι ασθενείς σταδίου II έλαβαν συνδυασμένη χημειο-ακτινο θεραπεία (RT-XELODA) πριν το χειρουργείο, ενώ οι σταδίου III έλαβαν προεγχειρητικά χημειο-ακτινο θεραπεία (RT-XELODA) και μετεγχειρητικά χημειοθεραπεία με το σχήμα XELOX (Πίνακας 10). Οι ασθενείς σταδίου I δεν έλαβαν επικουρική θεραπεία.

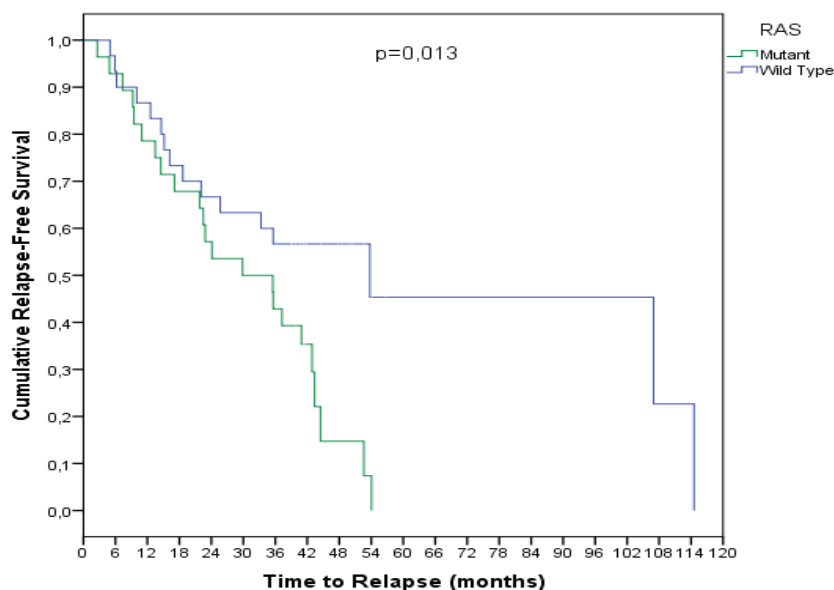
Στάδιο	Εντόπιση	FOLFOX	XELOX	RT-XELODA	RT-XELODA-XELOX	Σύνολο
II	LCC	3	5	5	-	13
	RCC	3	5	-	-	8
III	LCC	3	11	-	11	25
	RCC	2	12	-	-	14
Σύνολο	LCC	6	16	5	11	38
	RCC	5	17	-	-	22
		11	33	5	11	60

Πίνακας 10. Κατανομή επικουρικής και περιεγχειρητικής θεραπείας βάση σταδίου και εντόπισης

### 19.8 Υποτροπή

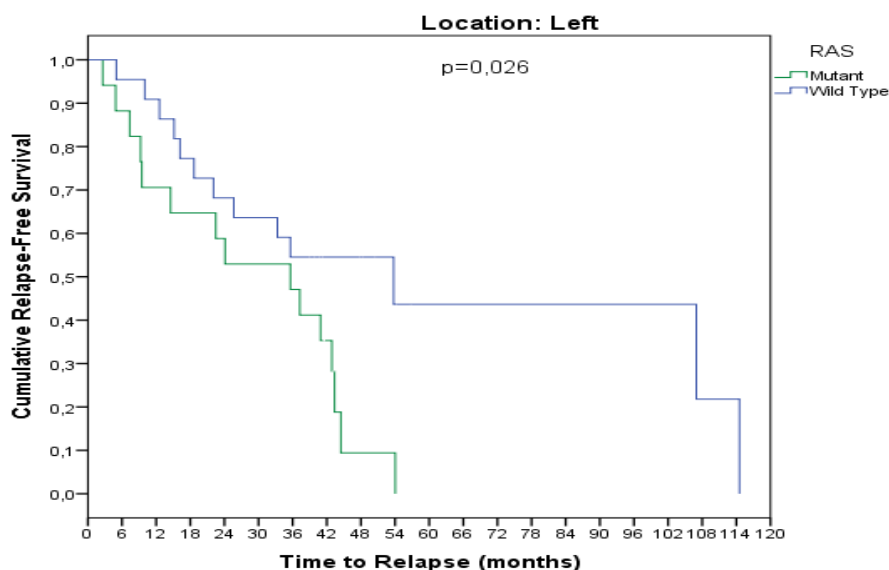
Από τους 67 ασθενείς αρχικού σταδίου I-III οι 39 (58.2%) εμφάνισαν υποτροπή της νόσου. Ένας ασθενής διαγνώστηκε ταυτόχρονα με καρκίνο πνεύμονα και ένας απεβίωσε από άλλα αίτια μετά την ολοκλήρωση της επικουρικής θεραπείας και δεν συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την υποτροπή ήταν 42.9 μήνες. Μελετώντας τα μοριακά χαρακτηριστικά των ασθενών αυτών

φάνηκε ότι οι ασθενείς με μεταλλαγμένα RAS γονίδια (KRAS ή NRAS mutant) εμφανίζουν μικρότερο χρονικό διάστημα υποτροπής (29,9 μήνες) συγκριτικά με τους ασθενείς με φυσιολογικά RAS (KRAS και NRAS wild type) γονίδια (53,7 μήνες) ( $p=0,013$ ) (Εικόνα 11).



Εικόνα 11. Υποτροπή των ασθενών σταδίου I,II και III βάση των RAS γονιδίων

Τα παραπάνω αποτελέσματα επιβεβαιώθηκαν και για την ομάδα του αριστερού τμήματος του παχέος εντέρου καθώς το χρονικό διάστημα μέχρι την υποτροπή ήταν μικρότερο στους ασθενείς με KRAS ή NRAS μεταλλαγμένο γονίδιο (35,6 μήνες) συγκριτικά με τους ασθενείς με φυσιολογικά RAS γονίδια (53,7 μήνες) ( $p=0,026$ ) (Εικόνα 12).



Εικόνα 12. Υποτροπή των ασθενών με LCC σταδίου I,II και III βάση των RAS γονιδίων

Οριακής στατιστικά σημαντικότητας φάνηκε και μεταξύ των δύο κύριων ιστολογικών τύπων καθώς οι ασθενείς με βλεννώδες καρκίνωμα υποτροπίασαν σε συντομότερο χρονικό διάστημα (17 μήνες) συγκριτικά με τους ασθενείς με αδenoκαρκίνωμα (44.5 μήνες) ( $p=0,068$ ).

Στην πολυπαραγοντική ανάλυση ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες της υποτροπής αναδείχθηκαν τα RAS γονίδια αφού οι ασθενείς με KRAS ή NRAS μεταλλαγμένο γονίδιο έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο υποτροπής συγκριτικά με τους ασθενείς με RAS φυσιολογικά γονίδια ( $p=0.002$ ,  $HR=3.731$ ,  $95\%CI=[1.635-8.513]$ ) και η παρουσία (αγγειακών και λεμφαγγειακών) εμβόλων ( $p=0.025$ ,  $HR=3.221$ ,  $95\%CI=[1.161-8.938]$ ). Συμπεριλαμβάνοντας και το γονίδιο BRAF στην πολυπαραγοντική ανάλυση ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες της υποτροπής προέκυψαν εκ νέου τα RAS γονίδια ( $p=0.007$ ,  $HR=3.815$ ,  $95\%CI=[1.434-10.152]$ ) και οριακά η παρουσία εμβόλων ( $p=0.051$ ,  $HR=3.733$ ,  $95\%CI=[1-13.985]$ ) (Πίνακας 11).

	<b>p-value</b>	<b>HR</b>	<b>95% CI</b>
KRAS wild-type/NRAS mutant		<i>(Ref Cat)</i>	
KRAS mutant	<b>p=0.002</b>	3.731	1.635, 8.513
Έμβολα	<b>p=0.025</b>	3.221	1.161, 8.938
Εντόπιση	0.286		
Ιστολογία	0.339		
Φύλο	0.797		
Ηλικία	0.336		
Λεμφαδένες	0.465		
Βαθμός διαφοροποίησης	0.533		
Νεκρώσεις	0.911		
Αρχικό Στάδιο	0.216		

Πίνακας 11. Cox regression analysis of recurrence

### 19.9 1<sup>η</sup> γραμμή χημειοθεραπείας

Οι ασθενείς αρχικού σταδίου IV (N=77) μαζί με όσους εκ των ασθενών σταδίου I-III υποτροπίασαν (N=39) έλαβαν 1<sup>η</sup> γραμμή χημειοθεραπείας. Ένας ασθενής σταδίου IV διεγνώσθη ταυτόχρονα με καρκίνο μαστού και δεν έλαβε συμπεριελήφθη στη μελέτη (Σύνολο:115 ασθενείς). Μεταξύ των χημειοθεραπευτικών σχημάτων το 69.5% έλαβε FOLFOX, το 29.6% FOLFIRI, ενώ ο ασθενής με νευροενδοκρινές νεόπλασμα έλαβε CISPLATIN-ETOPOSIDE (0.9%) (Πίνακας 12).

	<b>FOLFOX N (%)</b>	<b>FOLFIRI N(%)</b>	<b>CISPLATIN- ETOPOSIDE (%)</b>	<b>Σύνολο</b>
<b>LCC</b>	61 (53%)	21 (18.3%)	1 (0.9%)	83
<b>RCC</b>	19 (16.5%)	13 (11.3%)	-	32
<b>Σύνολο</b>	80 (69.5%)	34 (29.6%)	1 (0.9%)	115

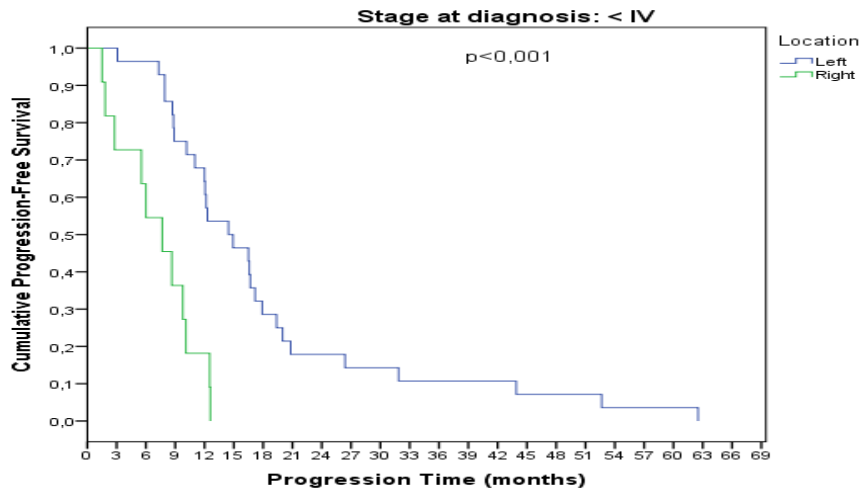
Πίνακας 12. Χορηγηθέντα χημειοθεραπευτικά σχήματα στην 1<sup>η</sup> γραμμή χημειοθεραπείας

Αναφορικά με τα χορηγηθέντα αντισώματα στους ασθενείς τελικού σταδίου IV το 69.3% έλαβε bevacizumab και το 30.7% έλαβε panitumumab σε συνδυασμό με τα ανωτέρω χημειοθεραπευτικά σχήματα, βάση των RAS γονιδίων (Πίνακας 13).

	<b>RAS</b>	<b>bevacizumab N (%)</b>	<b>PFS</b>	<b>panitumumab N (%)</b>	<b>PFS</b>	<b>Σύνολο N (%)</b>	<b>PFS</b>
<b>LCC</b>	<b>Wild</b>	20 (17.6%)	12.3	27 (23.7%)	15.8	47 (41.3%)	14.0
	<b>Mutant</b>	35 (30.7%)	11.6	-	-	35 (30.7%)	11.6
	<b>Σύνολο</b>	55 (48.3%)	11.6	27 (23.7%)	15.8	82 (72%)	12.2
<b>RCC</b>	<b>Wild</b>	4 (3.4%)	22.2	8 (7%)	5.5	12 (10.4%)	13.8
	<b>Mutant</b>	20 (17.6%)	10	-	-	20 (17.6%)	10
	<b>Σύνολο</b>	24 (21%)	12.6	8 (7%)	5.5	32 (28%)	12.5
<b>Σύνολο</b>		79 (69.3%)	12	35 (30.7%)	14.5	114 (100.0)	12.3

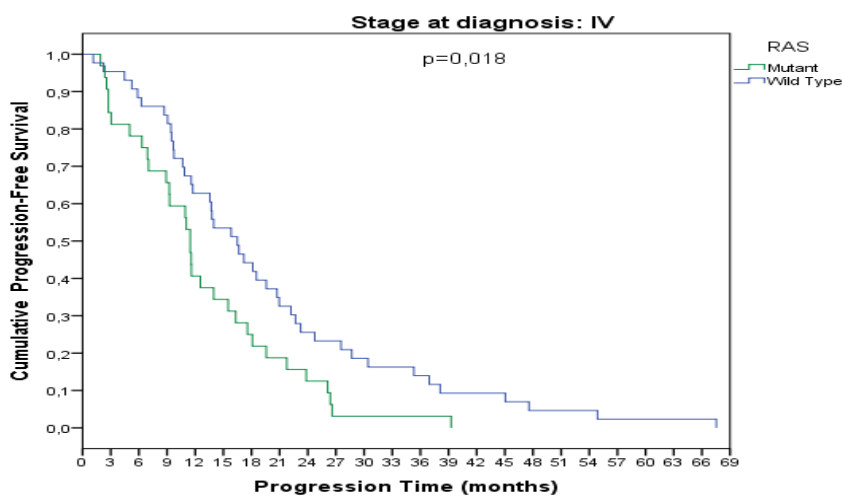
Πίνακας 13. Χορηγηθέντα αντισώματα στην 1<sup>η</sup> γραμμή θεραπείας βάση του RAS status και χρονικές περιόδους μέχρι την πρόοδο νόσου ελεύθερη επιβίωσης (PFS 1) στην 1<sup>η</sup> γραμμή θεραπείας βάση του χορηγηθέντος αντισώματος

Υπολογίζοντας το χρονικό διάστημα από την έναρξη της 1<sup>ης</sup> γραμμής χημειοθεραπείας μέχρι την πρόοδο νόσου, ο διάμεσος χρόνος για την πρόοδο νόσου (PFS 1) ήταν 12.3 μήνες. Στατιστικά σημαντικές διαφορές δεν παρατηρήθηκαν μεταξύ του συνόλου των ασθενών σταδίου IV με καρκίνο του αριστερού (12.2 μήνες) και του δεξιού τμήματος του παχέος εντέρου (12.5 μήνες) ( $p=0,165$ ) (Πίνακας 13). Μεταξύ όμως των ασθενών αρχικού σταδίου I-III φάνηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ καρκίνου του αριστερού και δεξιού τμήματος του παχέος εντέρου καθώς το χρονικό διάστημα μέχρι την πρόοδο των ασθενών με εντόπιση της πρωτοπαθούς εστίας στο αριστερό κόλον ήταν 14,5 μήνες ενώ στους ασθενείς με καρκίνο δεξιού κόλου ήταν 7.7 μήνες ( $p<0,001$ ) (Εικόνα 13).



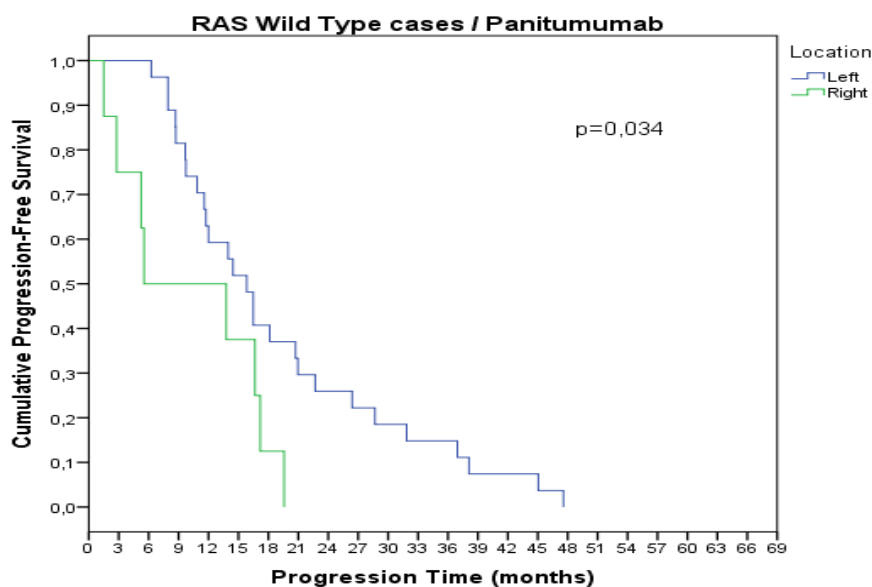
Εικόνα 13. Πρόοδος νόσου ελεύθερη επιβίωσης (PFS 1) στην 1<sup>η</sup> γραμμή χημειοθεραπείας ασθενών αρχικού σταδίου I-III βάσει εντόπισης

Σημαντική διαφορά στο χρονικό διάστημα μέχρι την πρόοδο νόσου δεν φάνηκε στο σύνολο των ασθενών σταδίου IV μεταξύ φυσιολογικών (wild-type) RAS γονιδίων (13.8 μήνες) και KRAS ή NRAS μεταλλαγμένου γονιδίου (11.5 μήνες), αλλά στην υποομάδα των ασθενών αρχικού σταδίου IV με RAS φυσιολογικά γονίδια από τη μία (16.5 μήνες) και KRAS ή NRAS μεταλλαγμένο γονίδιο από την άλλη (11.5 μήνες) ( $p=0,018$ ) (Εικόνα 14).



Εικόνα 14. Πρόοδος νόσου ελεύθερη επιβίωσης (PFS 1) στην 1<sup>η</sup> γραμμή χημειοθεραπείας ασθενών αρχικού σταδίου IV βάσει RAS γονιδίων

Στο σύνολο των ασθενών τελικού σταδίου IV δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ αυτών που έλαβαν bevacizumab (12 μήνες) ή ranitumumab (14.5 μήνες) ( $p=0,660$ ), αλλά ούτε συνδυάζοντας την εντόπιση της πρωτοπαθούς εστίας με το χορηγηθέν αντίσωμα ( $p=0,177$ ) (Πίνακας 13). Μεταξύ όμως των ασθενών τελικού σταδίου IV με RAS wild type γονίδια που έλαβαν ranitumumab φάνηκε σημαντική διαφορά στην πρόοδο νόσου ανάλογα με την εντόπιση της πρωτοπαθούς εστίας με τους ασθενείς με δεξιά εντόπιση να εμφανίζουν πιο σύντομα πρόοδο νόσου (5.5 μήνες) συγκριτικά με την ομάδα των ασθενών με αριστερή εντόπιση της πρωτοπαθούς εστίας (15.8 μήνες) ( $p=0,034$ ) (Εικόνα 15) (Πίνακας 13).

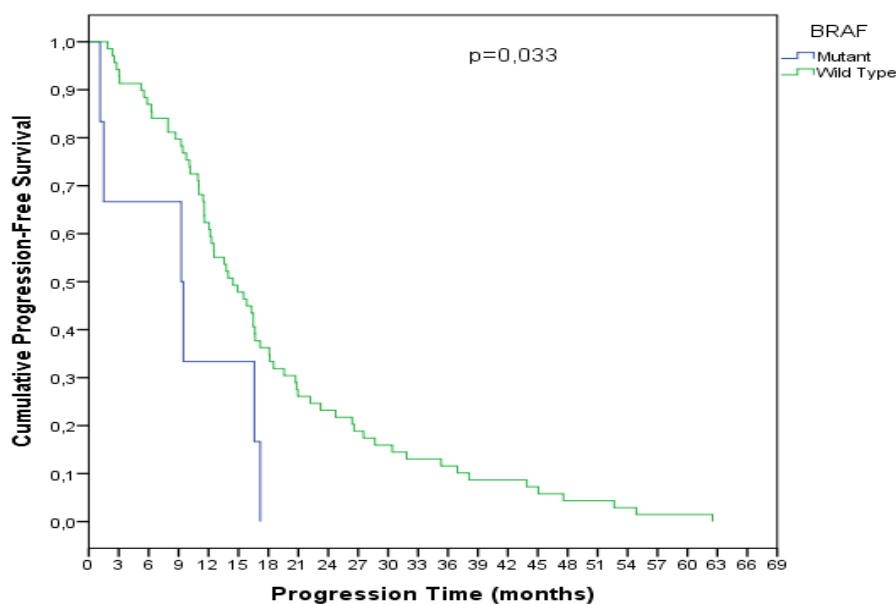


Εικόνα 15. Πρόοδος νόσου ελεύθερη επιβίωσης (PFS 1) στην 1<sup>η</sup> γραμμή χημειοθεραπείας σε ασθενείς με RAS wild type γονίδια που έλαβαν ranitumumab ανάλογα με την εντόπιση

Οριακής σημαντικότητας διαφορά στην πρόοδο νόσου φάνηκε μεταξύ των ασθενών αρχικού σταδίου IV ανάλογα με τα RAS γονίδια και το χορηγηθέν αντίσωμα, καθώς ασθενείς με μεταλλαγμένα RAS γονίδια που έλαβαν bevacizumab

παρουσίασαν τη συντομότερη πρόοδο νόσου (11.5 μήνες), ακολουθούμενοι από τους ασθενείς με φυσιολογικά RAS γονίδια που έλαβαν bevacizumab (13.7 μήνες), ενώ το μεγαλύτερο χρονικό διάστημα μέχρι την πρόοδο νόσου εμφάνισε η ομάδα με RAS φυσιολογικά γονίδια που έλαβε panitumumab (16.5 μήνες) ( $p=0,05$ ).

Μεταξύ των ασθενών τελικού σταδίου IV έγινε ανάλυση του BRAF γονιδίου στο 65.2% (N=75 ασθενείς). Το 92% (N=69 ασθενείς) είχαν φυσιολογικό BRAF γονίδιο και το 8% (N=6 ασθενείς) μεταλλαγμένο φαινότυπο. Οι ασθενείς με μεταλλαγμένο BRAF γονίδιο εμφάνισαν πρόοδο νόσου σε συντομότερο χρονικό διάστημα (9.3 μήνες) συγκριτικά με τους ασθενείς με φυσιολογικό BRAF γονίδιο (14.5 μήνες) ( $p=0,033$ ) (Εικόνα 16).



Εικόνα 16. Πρόοδος νόσου ελεύθερη επιβίωσης (PFS 1) στην 1<sup>η</sup> γραμμική χημειοθεραπείας βάση του BRAF γονιδίου

Στην πολυπαραγοντική ανάλυση ο μόνος ανεξάρτητος παράγοντας φάνηκε το μεταλλαγμένο BRAF γονίδιο με τους ασθενείς αυτούς να έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο



για πρόοδο νόσου στην πρώτη γραμμή χημειοθεραπείας ( $p=0.040$ ,  $HR=2.454$ ,  $95\%CI=[1.044-5.772]$ ) (Πίνακας 14).

	<b>p-value</b>	<b>HR</b>	<b>95% CI</b>	
BRAF wild type		<i>(Ref Cat)</i>		
BRAF mutant	<b>p=0.040</b>	2.454	[1.044	5.772]
KRAS/NRAS	0.202			
Εντόπιση	0.166			
Ιστολογία	0.636			
Φύλο	0.405			
Ηλικία	0.906			
Αντίσωμα	0.748			
Αρχικό Στάδιο	0.217			

Πίνακας 14. Cox regression analysis of 1<sup>st</sup> line chemotherapy

#### 19.10 2<sup>η</sup> γραμμή χημειοθεραπείας

Από το σύνολο των ασθενών σταδίου IV, 98 ασθενείς έλαβαν χημειοθεραπευτική αγωγή 2<sup>ης</sup> γραμμής. Το 72.4% έλαβε FOLFIRI και το 27.6% FOFLFOX ως χημειοθεραπευτική αγωγή (Πίνακας 15).

	<b>FOLFOX N (%)</b>	<b>FOLFIRI N(%)</b>	<b>Σύνολο</b>
<b>LCC</b>	19 (19.4%)	55 (56.1%)	74 (75.5%)
<b>RCC</b>	8 (8.2%)	16 (16.3%)	24 (24.5%)
<b>Σύνολο</b>	27 (27.6%)	71(72.4%)	98

Πίνακας 15. Χορηγηθέντα χημειοθεραπευτικά σχήματα στην 2<sup>η</sup> γραμμή χημειοθεραπείας

Όσον αφορά τα χορηγηθέντα αντισώματα στη δεύτερη γραμμή το 34.5% έλαβε bevacizumab, το 26.8% panitumumab και το 38.1% aflibercept, βάση των RAS

γονιδίων (Πίνακας 16). Ο ασθενής με νευροενδοκρινές καρκίνωμα του ορθού δεν συμπεριελήφθη στη μελέτη των αντισωμάτων στη δεύτερη γραμμή καθώς έλαβε μόνο FOLFIRI χωρίς αντίσωμα.

Υπολογίζοντας το χρονικό διάστημα από την έναρξη της 2<sup>ης</sup> γραμμής χημειοθεραπείας μέχρι την πρόοδο νόσου (PFS 2), ο διάμεσος χρόνος για την πρόοδο νόσου ήταν 8.6 μήνες. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ φυσιολογικών RAS γονιδίων (8.6 μήνες) και KRAS ή NRAS μεταλλαγμένου γονιδίου (8.2 μήνες) (p=0,334) αλλά ούτε και μεταξύ μεταλλαγμένου BRAF (7.7 μήνες) και φυσιολογικού BRAF γονιδίου (7.2 μήνες) (p=0,571). Στατιστικά σημαντικές διαφορές δεν παρατηρήθηκαν ούτε μεταξύ καρκίνου του αριστερού (8.2 μήνες) και δεξιού κόλου (8.6 μήνες) (p=0,532), ούτε ανάλογα με το χορηγηθέν αντίσωμα bevacizumab (9 μήνες), panitumumab (9.7 μήνες), aflibercept (7.6 μήνες) (p=0,328), αλλά ούτε συνδυάζοντας την εντόπιση της πρωτοπαθούς εστίας με το χορηγηθέν αντίσωμα (p=0,193) (Πίνακας 16).

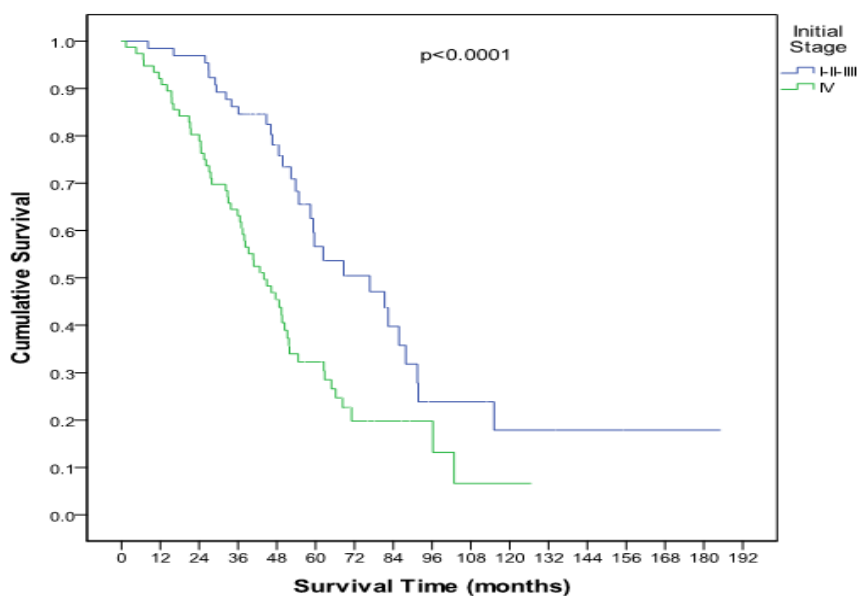
	<b>RAS</b>	<b>bevacizumab</b> N (%)	<b>PFS</b>	<b>panitumumab</b> N (%)	<b>PFS</b>	<b>aflibercept</b> N (%)	<b>PFS</b>	<b>Σύνολο</b> N (%)	<b>PFS</b>
<b>LCC</b>	<b>Wild</b>	16 (16.5)	7.4	20 (20.6)	8.1	10 (10.3)	6.8	46 (47.4)	7.9
	<b>Mutant</b>	9 (9.3)	9	-	-	19 (19.6)	9.3	28 (28.9)	9.0
	<b>Σύνολο</b>	25 (25.8)	7.4	20 (20.6)	8.1	29 (29.9%)	8.2	74 (76.3)	8.2
<b>RCC</b>	<b>Wild</b>	2 (2.1)	4.4	6 (6.2)	12.3	1 (1.0)	7.7	9 (9.3)	9.0
	<b>Mutant</b>	7 (7.3)	10.4	-	-	7 (7.3)	7.0	14 (14.4)	12.3
	<b>Σύνολο</b>	9 (9.3)	10.4	6 (6.2)	12.3	8 (8.3)	7.1	23 (23.4)	8.6
<b>Σύνολο</b>		34 (34.5)	9.0	26 (26.8)	9.7	37 (38.1)	7.6	97 (100)	8.6

Πίνακας 16. Χορηγηθέντα αντισώματα στην 2<sup>η</sup> γραμμή θεραπείας βάση RAS γονιδίων και χρονικές περιόδους μέχρι την πρόοδο νόσου ελεύθερη επιβίωσης (PFS 2) στην 2<sup>η</sup> γραμμή θεραπείας βάση του χορηγηθέντος αντισώματος

### 19.11 Επιβίωση

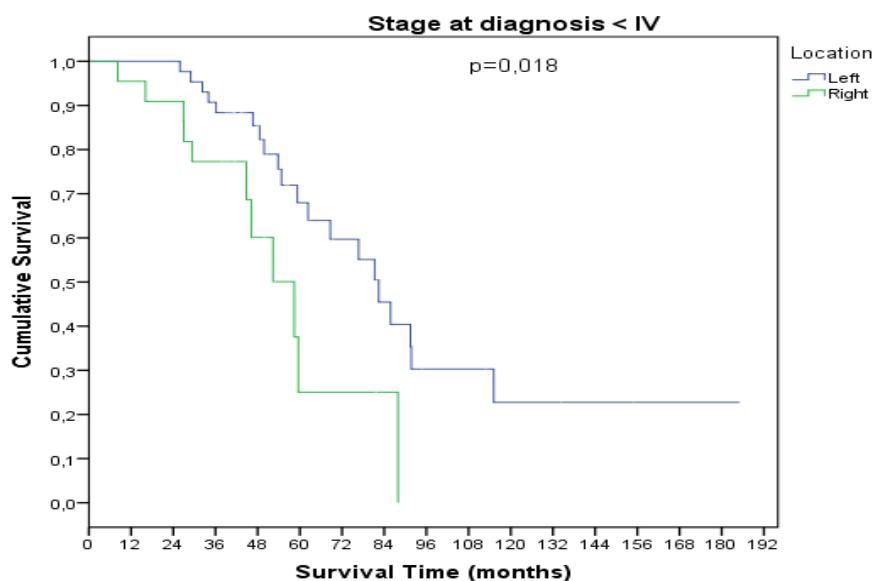
Ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης για την επιβίωση από την αρχική διάγνωση έως τον θάνατο ή λήξη της παρακολούθησης ήταν 70.5 μήνες. Από τους 144 ασθενείς το 61.1% απεβίωσε (N=88), ενώ τρεις ασθενείς που προαναφέρθηκαν δεν υπολογίστηκαν στην ολική επιβίωση σχετιζόμενη με τον καρκίνο παχέος εντέρου. Ο διάμεσος χρόνος επιβίωσης ήταν 53.8 μήνες στο σύνολο των ασθενών.

Σημαντική διαφορά φάνηκε μεταξύ ασθενών αρχικού σταδίου I-III (OS: 76.8 μήνες) και ασθενών αρχικού σταδίου IV (OS: 44 μήνες) ( $p=0,001$ ) (Εικόνα 17).



Εικόνα 17. Ολική επιβίωση μεταξύ των ασθενών αρχικού σταδίου III και IV

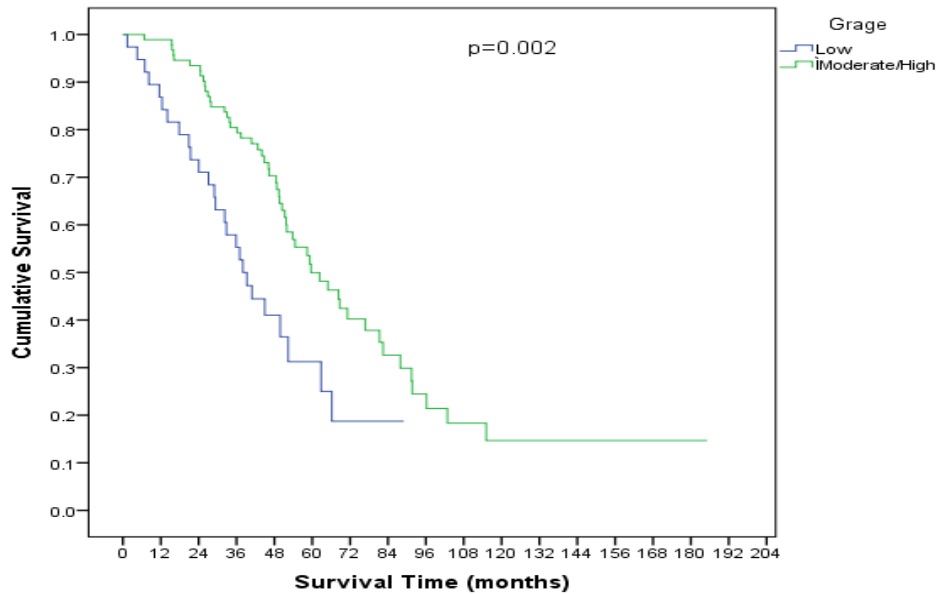
Στο σύνολο των ασθενών δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στην ολική επιβίωση μεταξύ καρκίνου του αριστερού (54.7 μήνες) και του δεξιού τμήματος του παχέος εντέρου (52 μήνες) ( $p=0,316$ ). Μεταξύ όμως των ασθενών αρχικού σταδίου I-III προέκυψε στατιστική σημαντική διαφορά στην ολική επιβίωση μεταξύ αριστερής (82.4 μήνες) και δεξιάς εντόπισης της πρωτοπαθούς εστίας (58.4 μήνες) ( $p=0,018$ ) (Εικόνα 18).



Εικόνα 18. Ολική επιβίωση μεταξύ των ασθενών αρχικού σταδίου I-III βάσει εντόπισης της πρωτοπαθούς εστίας

Διαφορές στην ολική επιβίωση δεν παρατηρήθηκαν ούτε ανάλογα με το γονιδιακό προφίλ των ασθενών. Πιο συγκεκριμένα ασθενείς με φυσιολογικά RAS γονίδια είχαν ολική επιβίωση 54.8 μήνες ενώ με μεταλλαγμένα RAS γονίδια 49.4 μήνες ( $p=0,287$ ), όσοι έφεραν μετάλλαξη του BRAF γονιδίου 76.8 μήνες εν αντιθέσει με τους ασθενείς με φυσιολογικό BRAF γονίδιο που εμφάνισαν ολική επιβίωση 59.2 μήνες ( $p=0,349$ ), αλλά ούτε μεταξύ ασθενών με MSS και MSI (53.8 μήνες) ( $p=0,648$ ).

Από τις ιστολογικές παραμέτρους, στατιστική σημαντικότητα παρατηρήθηκε μεταξύ ασθενών με χαμηλή (38 μήνες) και υψηλή/μέτρια διαφοροποίηση (59.6 μήνες) ( $p=0,002$ ) (Εικόνα 19) και μεταξύ ασθενών με παρουσία (49.6 μήνες) ή απουσία (64.9 μήνες) νεκρώσεων ( $p=0,075$ , οριακή σημαντικότητα).



Εικόνα 19. Ολική επιβίωση μεταξύ των ασθενών χαμηλής και υψηλής/μέτριας διαφοροποίησης

Αναφορικά με το χορηγηθέν αντίσωμα δεν προέκυψαν σημαντικές διαφορές μεταξύ ασθενών που έλαβαν bevacizumab (49.4 μήνες) ή panitumumab (54.6 μήνες) στην πρώτη γραμμή θεραπείας ( $p=0,780$ ), ούτε όμως μεταξύ bevacizumab (54.8 μήνες), panitumumab (47.6 μήνες) ή aflibercept (48.8 μήνες) στην δεύτερη γραμμή χημειοθεραπείας ( $p=0,846$ ). Το ίδιο αποτέλεσμα ανεδείχθη και μεταξύ όλων των δυνατών συνδυασμών των χορηγηθέντων αντισωμάτων στην ολική επιβίωση ( $p=0,693$ ) (Πίνακας 17).

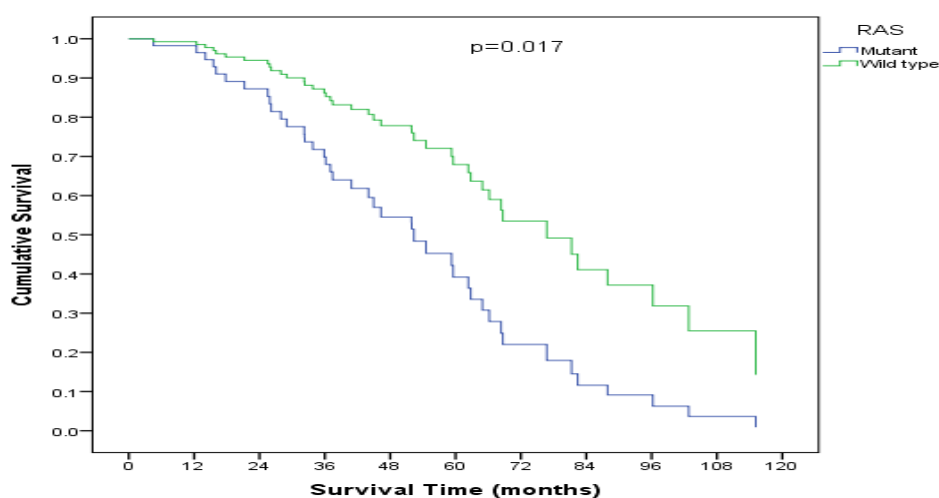
1 <sup>η</sup> γραμμή ΧΜΘ	2 <sup>η</sup> γραμμή ΧΜΘ	OS (μήνες)	p-value
bevacizumab	bevacizumab	58.4	0,693
panitumumab	bevacizumab	44.9	
bevacizumab	panitumumab	51.7	
panitumumab	panitumumab	46.7	
bevacizumab	aflibercept	44	
panitumumab	aflibercept	62.3	

Πίνακας 17. Ολική επιβίωση ανάλογα του συνδυασμού των χορηγηθέντων αντισωμάτων στην 1<sup>η</sup> και 2<sup>η</sup> γραμμή χημειοθεραπείας

Στην πολυπαραγοντική ανάλυση ανεξάρτητοι παράγοντες για την επιβίωση ανεδείχθησαν τα RAS γονίδια αφού ασθενείς με KRAS ή NRAS μεταλλαγμένο γονίδιο εμφάνισαν χειρότερη πρόγνωση (HR = 2.13, 95% CI=[1.162-4.605], p=0.017) (Εικόνα 20) και το στάδιο της νόσου κατά τη διάγνωση με τους ασθενείς αρχικού σταδίου IV να παρουσιάζουν χειρότερη πρόγνωση (HR=4,036, 95% CI=[1.922-8.475], p<0,0001) (Πίνακας 18)

	p-value	HR	95% CI	
KRAS wild type/NRAS wild type:		(Ref Cat)		
KRAS mutant	<b>p=0.017</b>	2.313	[1.162	4.605]
Αρχικό στάδιο I-III		(Ref Cat)		
IV	<b>p&lt;.001</b>	4.036	[1.922	8.475]
BRAF	0.373			
Εντόπιση	0.937			
Ιστολογία	0.259			
Φύλο	0.602			
Ηλικία	0.250			
Λεμφαδένες	0.407			
Βαθμός διαφοροποίησης	0.142			
Νεκρώσεις	0.375			
Έμβολα	0.783			

Πίνακας 18. Cox regression analysis of survival



Εικόνα 20. Ολική επιβίωση μεταξύ ασθενών με φυσιολογικά RAS γονίδια και μεταλλαγμένα RAS γονίδια

## 20. Συζήτηση

Οι πρώτες μελέτες για την διαφορετικότητα μεταξύ των δύο τμημάτων του παχέος εντέρου σε ιστολογικό και μοριακό επίπεδο (186) οδήγησαν αρκετά χρόνια αργότερα στην άποψη ότι πρόκειται για δύο διαφορετικές νοσολογικές οντότητες, τα χαρακτηριστικά των οποίων θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη στην επιλογή εξατομικευμένης θεραπείας για κάθε ασθενή (187) (188). Τα ποσοστά των καρκίνων του δεξιού τμήματος του παχέος εντέρου τείνουν να αυξάνονται τις τελευταίες δεκαετίες με τις ηλικιωμένες γυναίκες να πλήττονται σε μεγαλύτερο ποσοστό (63) (188), γεγονός που δεν επιβεβαιώθηκε στη μελέτη μας, ακόμα και για την ηλικιακή ομάδα άνω των 65 ετών ( $p=0,131$ ).

Αντίθετα, σε συμφωνία με την υπάρχουσα βιβλιογραφία αναδείχθηκαν διαφορές σε ιστοπαθολογικό επίπεδο με τους όγκους του δεξιού κόλου να εμφανίζουν σε μεγαλύτερα ποσοστά βλεννώδη ιστολογία (OR=4,49) και μεγαλύτερο αριθμό αφαιρεθέντων λεμφαδένων (86), ενώ εκείνοι του αριστερού κόλου να παρουσιάζουν μεγαλύτερα ποσοστά υψηλής/μέτριας διαφοροποίησης (OR=2,78) (189). Η διαφορά στην ιστολογία μεταξύ των δύο υποομάδων αναδείχθηκε και στο μικρότερο χρονικό διάστημα μέχρι την υποτροπή στους ασθενείς σταδίου I-III με βλεννώδη διαφοροποίηση (17 μήνες) συγκριτικά με το αδενοκαρκίνωμα (44.5 μήνες), ενώ επιβεβαιώθηκε και η παρουσία εμβόλων ως ανεξάρτητος παράγοντας για την υποτροπή (HR:3.221) (187) (190).

Οι στατιστικά σημαντικές διαφορές που ανέκυψαν στα αρχικά συμπτώματα των ασθενών μεταξύ δεξιού (αναιμία OR=3,09) και αριστερού (αίμα στις κενώσεις OR=3,37, αίσθημα ατελούς κένωσης OR=2,78) τμήματος του παχέος εντέρου (191) αναδεικνύουν τον λιγότερο θορυβώδη τρόπο εμφάνισης της νόσου στο δεξιό κόλον,

γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε καθυστερημένη διάγνωση ή και σε πιο προχωρημένο στάδιο. Ενδεικτικό του γεγονότος αυτού είναι ότι ήταν διπλάσιο το ποσοστό των ασθενών με νεοπλασία της αριστερής υποομάδας που αναζήτησαν ιατρική φροντίδα λόγω συμπτωμάτων από το κατώτερο πεπτικό. Λαμβάνοντας υπόψη και την επίπεδη μορφολογία των οδοντωτών αδενωμάτων που ανευρίσκονται κυρίως στο δεξιό κόλον (192) αλλά και το ποσοστό των κολονοσκοπήσεων που δεν φτάνουν σε καθετηριασμό του τυφλού (193) γίνεται αντιληπτός ο αυξημένος κίνδυνος απώλειας της διάγνωσης στο δεξιό κόλον.

Στις λίγες μελέτες που γίνεται αναφορά στη συννοσηρότητα (193) (194) οι ασθενείς με καρκίνο του δεξιού τμήματος του παχέος εντέρου παρουσιάζουν μεγαλύτερα ποσοστά συνοδών νοσημάτων έναντι των ασθενών με αριστερή εντόπιση, κάτι που εν μέρει μπορεί να δικαιολογείται και από τον μεγαλύτερο μέσο όρο ηλικίας της δεξιάς υποομάδας. Το αυξημένο ποσοστό ασθενών με στεφανιαία νόσο ( $p=0,056$ ) (68) και σακχαρώδους διαβήτη ( $OR=3,31$ ) (195) στους ασθενείς της μελέτης μας με καρκίνο του δεξιού κόλου πιθανόν να αντικατοπτρίζει μία συσχέτιση μεταξύ του δυτικού τρόπου ζωής, του μεταβολικού συνδρόμου και του κολορθικού καρκίνου, και χρήζει περαιτέρω μελέτης.

Το στάδιο της νόσου κατά τη διάγνωση επιβεβαιώθηκε ως σημαντικός παράγοντας για την επιβίωση και στην μονοπαραγοντική (αρχικό στάδιο I-III: 76.8 μήνες, αρχικό στάδιο IV: 44 μήνες,  $p=0,001$ ) αλλά και στην πολυπαραγοντική ανάλυση με τους ασθενείς αρχικού σταδίου IV να παρουσιάζουν χειρότερη πρόγνωση ( $HR=4,036$ ,  $p<0,0001$ ) (86).

Παρά το γεγονός ότι η προγνωστική αξία των RAS γονιδίων αμφισβητείται στην βιβλιογραφία, στην παρούσα μελέτη το μοριακό προφίλ των RAS γονιδίων



φάνηκε να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην υποτροπή των ασθενών αρχικού σταδίου I-III (RAS mutant:29,9 μήνες, RAS wild type:53,7 μήνες,  $p=0,013$ ), στην πρώτη γραμμή χημειοθεραπείας στους ασθενείς αρχικού σταδίου IV (RAS mutant:11.5 μήνες, RAS wild type: 16.5 μήνες,  $p=0,018$ ) αλλά και στην ολική επιβίωση με τους ασθενείς με μεταλλαγμένα RAS γονίδια να παρουσιάζουν χειρότερη πρόγνωση (HR = 2.13, $p=0.017$ ) (88) (196) (197) (198).

Από την άλλη μεριά επιβεβαιώθηκε η προγνωστική αξία του BRAF γονιδίου, καθώς μεταξύ των ασθενών τελικού σταδίου IV η ομάδα με το μεταλλαγμένο BRAF γονίδιο εμφάνισε συντομότερο χρονικό διάστημα μέχρι την πρόοδο νόσου ελεύθερη επιβίωσης (9.3 μήνες) στην πρώτη γραμμή θεραπείας συγκριτικά με την ομάδα με φυσιολογικό γονίδιο (14.5 μήνες) ( $p=0,033$ ) (24). Το ποσοστό των μικροδορυφορικά ασταθών όγκων (5.9%) ήταν χαμηλότερο από τις αναφορές στη βιβλιογραφία, χωρίς διαφορές μεταξύ αριστερής (5.6%) και δεξιάς εντόπισης (6.5%) ( $p=1,000$ ), γεγονός που πιθανόν να οφείλεται στον σχετικά μικρό αριθμό αποτελεσμάτων της μελέτης μας (32).

Η εντόπιση της πρωτοπαθούς εστίας φάνηκε να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην υποτροπή της νόσου, αφού μεταξύ ασθενών αρχικού σταδίου I-III παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στα χρονικά διαστήματα μεταξύ αριστερής (14.5 μήνες) και δεξιάς υποομάδας (7.7 μήνες) ( $p<0,001$ ) (199) (200).

Πρόσφατες μετά-αναλύσεις κατέληξαν ότι οι αναστολείς του EGFR παρέχουν ένα ξεκάθαρο κλινικό όφελος στην θεραπεία των ασθενών με φυσιολογικά RAS γονίδια (148). Σε συμφωνία με τα ανωτέρω, στην παρούσα εργασία επιβεβαιώθηκε η προβλεπτική αξία των RAS γονιδίων καθώς ασθενείς αρχικού σταδίου IV με φυσιολογικά RAS γονίδια που έλαβαν panitumumab παρουσίασαν καλύτερη

ανταπόκριση στην πρώτη γραμμή χημειοθεραπείας (PFS 1: 16.5 μήνες) συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν bevacizumab (PFS 1:13.7 μήνες) ( $p=0,05$ ) (151). Η προβλεπτική αξία των RAS γονιδίων ενισχύθηκε και από τα αποτελέσματα μεταξύ δεξιάς και αριστερής εντόπισης της κολοορθικής νεοπλασίας, αφού φάνηκε ότι μεταξύ ασθενών με φυσιολογικά RAS γονίδια τελικού σταδίου IV που έλαβαν anti-EGFR αγωγή, οι ασθενείς με αριστερή εντόπιση εμφανίζουν καλύτερη ανταπόκριση (PFS: 15.8 μήνες) σε σχέση με τους ασθενείς με καρκίνου του δεξιού τμήματος του εντέρου (PFS: 5.5 μήνες) ( $p=0,034$ ) στην πρώτη γραμμή θεραπείας (161) (162) (163) (201) (202) (203).

Περιορισμένα είναι τα δεδομένα όσον αφορά την ανταπόκριση των όγκων του παχέος εντέρου στο μονοκλωνικό αντίσωμα bevacizumab, ανάλογα με την εντόπιση. Η μελέτη των Boisen et al. ανέδειξε ότι σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του παχέος εντέρου που έλαβαν πρώτη γραμμή χημειοθεραπείας bevacizumab, η επιβίωση χωρίς εξέλιξη νόσου ήταν μεγαλύτερη για όγκους του σιγμοειδούς και του ορθού (PFS: 9,3 μήνες), έναντι των όγκων του τυφλού και του ανιόντος (PFS: 7,2 μήνες), γεγονός που δεν επιβεβαιώθηκε στην παρούσα μελέτη (LCC:11.6 μήνες, RCC:12.5 μήνες) (164) (165).

Αναφορικά με τους όγκους του δεξιού τμήματος του παχέος εντέρου υποστηρίζεται ότι η χορήγηση bevacizumab οδηγεί σε καλύτερη ανταπόκριση την πρώτη γραμμή θεραπείας (150), γεγονός που δεν επιβεβαιώθηκε στην μελέτη μας (bevacizumab: 12.5 μήνες, panitumumab: 5.5 μήνες,  $p=0,111$ ), όπως ούτε και για την ολική επιβίωση μεταξύ των δύο αντισωμάτων (bevacizumab: 49.4 μήνες, panitumumab 54.6 μήνες,  $p=0,780$ ) (204). Όσον αφορά την χρήση του μονοκλωνικού αντισώματος bevacizumab μετά την πρώτη γραμμή θεραπείας

υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν ότι η συνέχιση αναστολής του VEGF στην δεύτερη γραμμή θεραπείας παρέχει ένα πολύ ήπιο αλλά σημαντικό όφελος στην επιβίωση για αυτό και υποστηρίζεται η συνέχιση της χορήγησης του μετά από πρώτη γραμμή θεραπείας στην οποία είχε επίσης χρησιμοποιηθεί (155) ανεξάρτητα του της μεταλλαγής του KRAS (156). Στην μελέτη μας δεν προέκυψαν σημαντικές διαφορές μεταξύ όλων των δυνατών συνδυασμών των χορηγηθέντων αντισωμάτων στην ολική επιβίωση ( $p=0,693$ ).

Η αδυναμία της μελέτης να αναδείξει σημαντικές διαφορές στην ολική επιβίωση μεταξύ δεξιάς και αριστερής υποομάδας, λαμβάνοντας υπόψη και το χορηγηθέν αντίσωμα, πιθανόν να εξηγείται από τον σχετικά μικρό αριθμό των υπό εξέταση ασθενών. Η παράμετρος αυτή σε συνδυασμό με την μερική αναδρομική φύση συλλογής δεδομένων αποτελούν τους περιορισμούς της παρούσας μελέτης.

Συμπερασματικά ο καρκίνος του αριστερού και του δεξιού τμήματος του παχέος εντέρου αποτελούν δύο διαφορετικές νοσολογικές οντότητες μέσα στο ίδιο όργανο. Η αιτία είναι πολυπαραγοντική και πιθανόν να εξηγείται από τις διαφορές μεταξύ τους σε ιστοπαθολογικό, μοριακό και εμβρυολογικό επίπεδο, από τις διαφορετικές οδούς καρκινογένεσης, αλλά και εξ αιτίας διαφορετικής αιμάτωσης και έκθεσης σε διαφορετικό μικροβιακό πληθυσμό. Η σιωπηλή κλινική συμπτωματολογία του καρκίνου του δεξιού κόλου, σε συνδυασμό με την μεγαλύτερη ηλικία κατά τη διάγνωση και την συνύπαρξη συνοδών νοσημάτων καθιστά την διάγνωση και αντιμετώπισή του δύσκολη. Η πτώση ανταπόκριση του σε χημειοθεραπευτικά σχήματα και στοχευτικούς παράγοντες επιτείνει τα ανωτέρω. Η χρήση των ήδη γνωστών βιοδεικτών θεωρείται επιβεβλημένη για τον καθορισμό εξατομικευμένου θεραπευτικού πλάνου, ενώ και η εντόπιση της πρωτοπαθούς εστίας

θα πρέπει να συνυπολογίζεται στη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων. Η περαιτέρω κατανόηση της βιολογίας του καρκίνου του παχέος εντέρου μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη νέων αποτελεσματικών θεραπευτικών δυνατοτήτων ή στην βελτιστοποίηση των ήδη υπαρχόντων.

## 21. Βιβλιογραφία

1. K. Moore. Dalley Arthur. Agur Anne. Clinical Anatomy. 2012
2. Sadler TW: Digestive system. Langman's medical embryology. 10th ed 2006  
Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia
3. René Lambert, Shin ei Kudo, Michael Vieth, John I. Allen, Hiroaki Fujii et al.  
Pragmatic classification of superficial neoplastic colorectal lesions. Gastrointest.  
Endosc. 31:38-46
4. Brenner H, Hoffmeister M, Stegmaier C, et al.: Risk of progression of advanced  
adenomas to colorectal cancer by age, and sex: Estimates based on 840,149 screening  
colonoscopies. Gut. 56:1585-1589 2009
5. Martínez ME, Baron JA, Lieberman DA, Schatzkin A, Lanza E, Winawer SJ et al.  
A pooled analysis of advanced colorectal neoplasia diagnoses after colonoscopic  
polypectomy. Gastroenterology. 2009 Mar;136(3):832-41
6. Grady W, Carethers J: Genomic and epigenetic instability in colorectal cancer  
pathogenesis. Gastroenterology. 135:1079-1099.2008
7. Pritchard CC, Grady WM: Colorectal cancer molecular biology moves into clinical  
practice. Gut. 60:116-129.2011
8. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger AC, Leppert M,  
Nakamura Y, White R, Smits AM, Bos JL. Genetic alterations during colorectal-  
tumor development. N Engl J Med. 1988;319:525–32
9. Alyssa M. Krasinskas. EGFR Signaling in Colorectal Carcinoma. Patholog Res Int.  
2011; 2011: 932932

10. Yen LC, Uen YH, Wu DC, Lu CY, Yu FJ, Wu IC, Lin SR, Wang JY. Activating KRAS mutations and overexpression of epidermal growth factor receptor as independent predictors in metastatic colorectal cancer patients treated with cetuximab. *Ann Surg.* 2010 Feb;251(2):254-60
11. Daniel J. Hicklin, Lee M. Ellis. Role of the Vascular Endothelial Growth Factor Pathway in Tumor Growth and Angiogenesis. *Journal of Clinical Oncology* 23, no. 5 (February 2005) 1011-1027
12. Herreros-Villanueva M1, Rodrigo M, Claver M, Muñiz P, Lastra E, García-Girón C, Coma del Corral MJ *Mol Biol Rep.* KRAS, BRAF, EGFR and HER2 gene status in a Spanish population of colorectal cancer. 2011 Feb;38(2):1315-20
13. Kevin M. Sullivan and Peter S. Kozuch. Impact of KRAS Mutations on Management of Colorectal Carcinoma. *Pathology Research International* Volume 2011 (2011), Article ID 219309
14. Tong JH, Lung RW, Sin FM, Law PP, Kang W, Chan AW, MaBB, Mak TW, Ng SS, To KF. Characterization of rare transforming KRAS mutations in sporadic colorectal cancer. *Cancer Biol Ther* 2014; 15: 768-776
15. Roth AD, Tejpar S, Delorenzi M et al. Prognostic role of KRAS and BRAF in stage II and III resected colon cancer: results of the translational study on the PETACC-3, EORTC 40993, SAKK 60-00 trial. *J Clin Oncol.* 2010 Jan 20;28(3):466-74
16. Natsumi Irahara, Yoshifumi Baba, Katsuhiko Nosho et al. NRAS Mutations Are Rare in Colorectal Cancer. *Diagn Mol Pathol.* 2010 Sep; 19(3): 157–163

17. Lièvre A, Laurent-Puig P. Genetics: Predictive value of KRAS mutations in chemoresistant CRC. *Nat Rev Clin Oncol*. 2009 Jun;6(6):306-7
18. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1065-107
19. M. B. Loughrey, P. M. Waring, A. Tan et al., "Incorporation of somatic BRAF mutation testing into an algorithm for the investigation of hereditary non-polyposis colorectal cancer," *Familial Cancer*, vol. 6, no. 3, pp. 301–310, 2007
20. Eklöf V, Wikberg ML, Edin S, Dahlin AM, Jonsson BA, Öberg Å, Rutegård J, Palmqvist R. The prognostic role of KRAS, BRAF, PIK3CA and PTEN in colorectal cancer. *Br J Cancer* 2013; 108: 2153-2163
20. Clancy C, Burke JP, Kalady MF, Coffey JC . BRAF mutation is associated with distinct clinicopathological characteristics in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis*. 2013 Dec;15(12):e711-8
22. Yamauchi M, Morikawa T, Kuchiba A, Imamura Y, Qian ZR, Nishihara R, Liao X, Waldron L, Hoshida Y, Huttenhower C, Chan AT, Giovannucci E, Fuchs C, Ogino S. Assessment of colorectal cancer molecular features along bowel subsites challenges the conception of distinct dichotomy of proximal versus distal colorectum. *Gut* 2012; 61: 847-854
23. Wan PT, Garnett MJ, Roe SM et al. Mechanism of activation of the RAF-ERK signaling pathway by oncogenic mutations of B-RAF. *Cell*. 2004 Mar 19;116(6):855-67

24. Van Cutsem E, Köhne CH, Láng I et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol*. 2011 May 20;29(15):2011-9
25. Pietrantonio F, Petrelli F, Coiu A, et al. Predictive role of BRAF mutations in patients with advanced colorectal cancer receiving cetuximab and panitumumab: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2015;51:587-594
26. Herrera L, Kakati S, Gibas L, Pietrzak E, Sandberg AA. Gardner syndrome in a man with an interstitial deletion of 5q. *Am J Med Genet*. 1986;25:473–6
27. Waterman M: Lymphoid enhancer factor/T cell factor expression in colorectal cancer. *Cancer Metastasis Rev*. 23:41-52 2004
28. Watanabe T, Wu TT, Catalano PJ, et al.: Molecular predictors of survival after adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med*. 344:1196-1206 2001
29. Soong R, Powell B, Elsaleh H, et al. Prognostic significance of TP53 gene mutation in 995 cases of colorectal carcinoma. Influence of tumour site, stage, adjuvant chemotherapy and type of mutation. *Eur J Cancer* 2000;36:2053–60
30. Seth R, Crook S, Ibrahim S, Fadhil W, Jackson D, Ilyas M. Concomitant mutations and splice variants in KRAS and BRAF demonstrate complex perturbation of the Ras/Raf signalling pathway in advanced colorectal cancer. *Gut*. 2009 Sep;58(9):1234-41
31. Ogino S, Nosho K, Kirkner GJ, Shima K, Irahara N, Kure S et al. PIK3CA mutation is associated with poor prognosis among patients with curatively resected colon cancer. *J Clin Oncol*. 2009 Mar 20;27(9):1477-84



32. Hamelin R, Chalastanis A, Colas C, El Bchiri J, Mercier D, Schreurs AS. Clinical and molecular consequences of microsatellite instability in human cancers. *Bull Cancer*. 2008 Jan;95(1):121-32
33. Imai K, Yamamoto H. Carcinogenesis and microsatellite instability: the interrelationship between genetics and epigenetics. *Carcinogenesis*. 2008 Apr;29(4):673-80
34. Ligtenberg MJ, Kuiper RP, Chan TL, Goossens M, Hebeda KM, Voorendt M. Heritable somatic methylation and inactivation of MSH2 in families with Lynch syndrome due to deletion of the 3' exons of TACSTD1. *Nat Genet*. 2009 Jan;41(1):112-7
35. Asad Umar, C. Richard Boland, Jonathan P. Terdiman et al. Revised Bethesda Guidelines for Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (Lynch Syndrome) and Microsatellite Instability. *J Natl Cancer Inst*. 2004 Feb 18; 96(4): 261–268
36. Overbeek LI, Ligtenberg MJ, Willems RW, Hermens RP, Blokx WA, Dubois SV. Interpretation of immunohistochemistry for mismatch repair proteins is only reliable in a specialized setting. *Am J Surg Pathol*. 2008 Aug;32(8):1246-51
37. Piñol V, Castells A, Andreu M. Accuracy of revised Bethesda guidelines, microsatellite instability, and immunohistochemistry for the identification of patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *JAMA*. 2005 Apr 27;293(16):1986-94
38. Domingo E, Niessen RC, Oliveira C, Alhopuro P, Moutinho C, Espín E et al. BRAF-V600E is not involved in the colorectal tumorigenesis of HNPCC in patients with functional MLH1 and MSH2 genes. *Oncogene*. 2005 Jun 2;24(24):3995-8

39. Jenkins MA, Hayashi S, O'Shea AM, Burgart LJ, Smyrk TC, Shimizu D et al. Pathology features in Bethesda guidelines predict colorectal cancer microsatellite instability: a population-based study. *Gastroenterology*. 2007 Jul;133(1):48-56
40. Kim H, Jen J, Vogelstein B, Hamilton SR. Clinical and pathological characteristics of sporadic colorectal carcinomas with DNA replication errors in microsatellite sequences. *Am J Pathol*. 1994 Jul;145(1):148-56
41. Des Guetz G, Schischmanoff O, Nicolas P, Perret GY, Morere JF, Uzzan B. Does microsatellite instability predict the efficacy of adjuvant chemotherapy in colorectal cancer? A systematic review with meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2009
42. Bertagnolli MM, Niedzwiecki D, Compton CC, Hahn HP, Hall M, Damas B et al. Microsatellite instability predicts improved response to adjuvant therapy with irinotecan, fluorouracil, and leucovorin in stage III colon cancer: Cancer and Leukemia Group B Protocol 89803. *J Clin Oncol*. 2009 Apr 10;27(11):1814-21
43. Lao VV, Grady WM: Epigenetics and colorectal cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 8:686-700. 2011
44. Dawson H, Galván JA, Helbling M, Muller DE, Karamitopoulou E, Koelzer VH, Economou M, Hammer C, Lugli A, Zlobec I. Possible role of Cdx2 in the serrated pathway of colorectal cancer characterized by BRAF mutation, high-level CpG Island methylator phenotype and mismatch repair-deficiency. *Int J Cancer* 2014; 134:2342-2351
45. Stacey Shiovitz. William M. Grady. Molecular Markers Predictive of Chemotherapy Response in Colorectal Cancer. *Curr Gastroenterol Rep*. 2015 February ; 17(2)

46. Shen L, Toyota M, Kondo Y, Lin E, Zhang L, Guo Y et al. Integrated genetic and epigenetic analysis identifies three different subclasses of colon cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 Nov 20;104(47):18654-9
47. Justin Guinney, Rodrigo Dienstmann, Xin Wang. et al. The Consensus Molecular Subtypes of Colorectal Cancer. *Nat Med*. 2015 Nov; 21(11): 1350–1356
48. Ichikawa D, Komatsu S, Konishi H, Otsuji E: Circulating MicroRNA in digestive tract cancers. *Gastroenterology*. 142:1074-1078. 2012
49. Noshō K, Igarashi H, Nojima M, Ito M, Maruyama R, Yoshii S, Naito T, Sukawa Y, Mikami M, Sumioka W, Yamamoto E, Kurokawa S, Adachi Y, Takahashi H, Okuda H, Kusumi T, Hosokawa M, Fujita M, Hasegawa T, Okita K, Hirata K, Suzuki H, Yamamoto H, Shinomura Y. Association of microRNA-31 with BRAF mutation, colorectal cancer survival and serrated pathway. *Carcinogenesis* 2014; 35: 776-783
50. Omrane I, Kourda N, Stambouli N, Privat M, Medimegh I, Arfaoui A, Uhrhammer N, Bougatef K, Baroudi O, Bouzaienne H, Marrakchi R, Bignon YJ, Benammar-Elgaaied A. MicroRNAs 146a and 147b biomarkers for colorectal tumor's localization. *Biomed Res Int* 2014;2014: 584852
51. WHO Classification of tumors of the digestive system. 7th Edition
52. Boyle P, Levin B (eds) (2008). *World Cancer Report*. IARC: Lyon, France
53. Soreide K, Nedrebo BS et al. Endoscopy, morphology, morphometry and molecular markers: predicting cancer risk in colorectal adenoma. 2009. *Expert Rev Mol Diagn* 9:125-137)

54. McGregor DK, Wu TT, Rashid A, Luthra R, Hamilton SR. Reduced expression of cytokeratin 20 in colorectal carcinomas with high levels of microsatellite instability. *Am J Surg Pathol.* 2004 Jun;28(6):712-8
55. Baba Y, Noshro K Relationship of CDX2 loss with molecular features and prognosis in colorectal cancer. *Clin Cancer Res.* 2009 Jul 15;15(14):4665-73
56. Greenson JK, Huang SC et al. Pathologic predictors of microsatellite instability in colorectal cancer. *Am J Surg Pathol.* 2009 Jan;33(1):126-33
57. Pande R, Sunga A et al. Significance of signet-ring cells in patients with colorectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2008 Jan;51(1):50-5
58. Jemal A, Bray F, Center MM, et al.: Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 61:69-90 2011
59. Rex DK, Johnson DA, Anderson JC, et al: American College of Gastroenterology guidelines for colorectal cancer screening 2009 *Am J Gastroenterol.* 2009; 104:739
60. Sigel R, Ma J, Zou Z, Jemal A: Cancer statistics 2014. *CA Cancer J Clin.* 64:9-29 2014
61. Curado MP, Edwards SB, Shin HR, et al.: Cancer incidence in five continents. vol IX 2007 International Agency for Research on Cancer Lyon
62. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010

63. Cheng L, Eng C, Nieman LZ, Kapadia AS, Du XL. Trends in colorectal cancer incidence by anatomic site and disease stage in the United States from 1976 to 2005. *Am J Clin Oncol* 2011;34:573–80
64. Ferlay J SI, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC.. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2013
65. Kasdagly M, Radhakrishnan S, Reddivari L, Veeramachaneni DN, Vanamala J. Colon carcinogenesis: influence of Western diet-induced obesity and targeting stem cells using dietary bioactive compounds. *Nutrition*. 2014 Nov-Dec;30(11-12):1242-56
66. World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Report. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Colorectal Cancer. 2011
67. Keum N, Greenwood DC, Lee DH, Kim R, Aune D, Ju W, Hu FB, Giovannucci EL. Adult weight gain and adiposity-related cancers: a dose-response meta-analysis of prospective observational studies. *J Natl Cancer Inst*. 2015 Mar 10;107(2)
68. Malik S, Wong ND, Franklin SS, et al. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. *Circulation*. 2004;110(10):1245–50
69. Shen D, Mao W, Liu T et al. Sedentary behavior and incident cancer: a meta-analysis of prospective studies. *PLoS One*. 2014 Aug 25;9(8):e105709

70. Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V et al. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies. *Ann Oncol.* 2011 Sep;22(9):1958-72))
71. Cheng J, Chen Y, Wang X, Wang J, Yan Z, Gong G, Li G, Li C. Meta-analysis of prospective cohort studies of cigarette smoking and the incidence of colon and rectal cancers. *Eur J Cancer Prev.* 2015 Jan;24(1):6-15
72. Baandrup L, Thomsen LT, Olesen TB et al. The prevalence of human papillomavirus in colorectal adenomas and adenocarcinomas: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2014 May;50(8):1446-61
73. Izumi Inoue, Jun Kato, Hideyuki Tama. Helicobacter pylori-related chronic gastritis as a risk factor for colonic neoplasms. *World J Gastroenterol.* 2014 Feb 14; 20(6): 1485–1492
74. Enrico Oddone, Carlo Modonesi, and Gemma Gatta. Occupational exposures and colorectal cancers: A quantitative overview of epidemiological evidence. *World J Gastroenterol.* 2014 Sep 21; 20(35): 12431–12444
75. Farraye FA, Odze RD, Eaden J, et al.: AGA technical review on the diagnosis and management of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 138:746-774 2010
76. Bussey HJR, Veale AMO, Morson BC: Genetics of gastrointestinal polyposis. *Gastroenterology.* 74:1325-1330 1978)
77. Oving IM, Clevers HC: Molecular causes of colon cancer. *Eur J Clin Invest.* 32:448-457 2002

78. Petersen GM, Slack J, Nakamura Y: Screening guidelines and premorbid diagnosis of familial adenomatous polyposis using linkage. *Gastroenterology*. 100:1658-1664 1991
79. Naylor EW, Lebenthal E: Gardner's syndrome: Recent developments in research and management. *Dig Dis Sci*. 25:945-959 1980
80. Bussey HJR: *Familial polyposis coli*. 1975 Johns Hopkins Press Baltimore
81. Jang YS, Steinhagen RM, Heimann TM: Colorectal cancer in familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum*. 40:312-316 1997
82. Bresalier R: Management of high-risk colonoscopy patients. *Gastrointest Clin North Am*. 20:629-640 2010
83. Yurgelun MB, Goel A, Hornick JL, et al.: Microsatellite instability and DNA mismatch repair protein deficiency in Lynch syndrome colorectal polyps. *Cancer Prev Res*. 5:574-582 2012
84. Cappell MS. Pathophysiology, clinical presentation, and management of colon cancer. *Gastroenterol Clin North Am*. 2008 Mar;37(1):1-24,v.doi:10.1016/j.gtc.2007.12.002
85. Govindarajan A, Baxter NN. Lymph node evaluation in early-stage colon cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2008 Jul;7(4):240-6
86. Meguid RA, Slidell MB, Wolfgang CL, et al. Is there a difference in survival between right- versus left-sided colon cancers? *AnnSurg Oncol*. 2008;15:2388-94

87. Scott N, Jamali A, Verbeke C, Ambrose NS, Botterill ID, Jayne DG. Retroperitoneal margin involvement by adenocarcinoma of the caecum and ascending colon: what does it mean? *Colorectal Dis.* 2008 Mar;10(3):289-93
88. G Puppa, A Caneva, R Colombari. Venous invasion detection in colorectal cancer: which approach, which technique? *J Clin Pathol* 2009;62:102-103
89. Galon J, Costes A, Sanchez-Cabo F, Kirilovsky A, Mlecnik B, Lagorce-Pagès C et al. Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. *Science.* 2006 Sep 29;313(5795):1960-4
90. Kahi CJ, Anderson JC, Rex DK. Screening and surveillance for colorectal cancer: state of the art. *Gastrointest Endosc.* 2013;77:335–50
91. Grassetto G, Capirci C, Marzola MC, Rampin L, Chondrogiannis S, Musto A, Crepaldi G, Minicozzi AM, Massaro A, Rubello D. Colorectal cancer: prognostic role of 18F-FDG-PET/CT. *Abdom Imaging.* 2012;37:575–9
92. Mandel JS, Bond JH, Church TR, et al.: Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. *N Engl J Med.* 328:1365-1371 1993
93. Magdalena Świdorska, Barbara Choromańska, Ewelina Dąbrowska, Emilia Konarzewska-Duchnowska, Katarzyna Choromańska, Grzegorz Szczurko, Piotr Myśliwiec, Jacek Dadan, Jerzy Robert Ładny, and Krzysztof Zwierz. The diagnostics of colorectal cancer. *Contemp Oncol (Pozn).* 2014; 18(1): 1–6.



94. N. Hugen, C. J. H. van de Velde, J. H. W. de Wilt, and I. D. Nagtegaal. Metastatic pattern in colorectal cancer is strongly influenced by histological subtype. *Ann Oncol.* 2014 Mar; 25(3): 651–657
95. Pihl E, Hughes ES, McDermott FT, Johnson WR, Katrivessis H. Lung recurrence after curative surgery for colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1987;30:417–9
96. Kenneth R. Hess.Gauri R. Varadhachary.Sarah H. Taylor et al. Metastatic Patterns in Adenocarcinoma. *Cancer.*Volume 106, Issue 7, pages 1624–1633, 1 April 2006
97. Hinder JM, Chu J, Bokey EL, Chapuis PH, Newland RC. Use of transrectal ultrasound to evaluate direct tumour spread and lymph node status in patients with rectal cancer. *Aust N Z J Surg.* 1990 Jan;60(1):19-23
98. Chang GJ, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM, Moyer VA: Lymph node evaluation and survival after curative resection of colon cancer: A systematic review. *J Natl Cancer Inst.* 99:433-441 2007
99. National Comprehensive Cancer Network: Clinical practice guidelines in oncology. Colon cancer, V.2.2016
100. Gonen M, Schrag D, Weiser MR. Nodal staging score: a tool to assess adequate staging of node-negative colon cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:6166-6171
101. Green BL, Marshall HC, Collinson F, et al. Long-term follow-up of the Medical Research Council CLASICC trial of conventional versus laparoscopically assisted resection in colorectal cancer. *Br J Surg* 2013;100:75-82

102. Heimann TM, Szporn A, Bolnick K, Aufses AH Jr. Local recurrence following surgical treatment of rectal cancer. Comparison of anterior and abdominoperineal resection. *Dis Colon Rectum*. 1986 Dec;29(12):862-4
103. Agarwal N, Leighton L, Mandile MA, Cayten CG. Outcomes of surgery for colorectal cancer in patients age 80 years and older. *Am J Gastroenterol*. 1990 Sep;85(9):1096-101
104. Chen J, Li Q, Wang C, et al. Simultaneous vs. staged resection for synchronous colorectal liver metastases: a metaanalysis. *Int J Colorectal Dis* 2011;26:191-199
105. Kelly ME, Spolverato G, Le GN, et al. Synchronous colorectal liver metastasis: a network meta-analysis review comparing classical, combined, and liver-first surgical strategies. *J Surg Oncol* 2015;111:341-351
106. Jegatheeswaran S, Mason JM, Hancock HC, Siriwardena AK. The liver-first approach to the management of colorectal cancer with synchronous hepatic metastases: a systematic review. *JAMA Surg* 2013;148:385-391
107. Venook AP. The Kemeny article reviewed management of liver metastases from colorectal cancer: review 2. *Oncology* 2006;20
108. Aloia TA, Vauthey JN, Loyer EM, et al. Solitary colorectal liver metastasis: resection determines outcome. *Arch Surg* 2006;141:460-466; discussion 466-467
109. Carpizo DR, Are C, Jarnagin W, et al. Liver resection for metastatic colorectal cancer in patients with concurrent extrahepatic disease: results in 127 patients treated at a single center. *Ann Surg Oncol* 2009;16:2138-2146

110. Pulitano C, Bodingbauer M, Aldrighetti L, et al. Liver resection for colorectal metastases in presence of extrahepatic disease: results from an international multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol* 2011;18:1380-1388
111. de Jong MC, Mayo SC, Pulitano C, et al. Repeat curative intent liver surgery is safe and effective for recurrent colorectal liver metastasis: results from an international multi-institutional analysis. *J Gastrointest Surg* 2009;13:2141-2151
112. Andreou A, Brouquet A, Abdalla EK, et al. Repeat hepatectomy for recurrent colorectal liver metastases is associated with a high survival rate. *HPB (Oxford)* 2011;13:774-782
113. Adam R, Bismuth H, Castaing D, et al. Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 1997;225:51-60
114. National Comprehensive Cancer Network: Clinical practice guidelines in oncology. Rectal cancer, V.4.2013
115. Kimmey MB: Endoscopic methods (other than stents) for palliation of rectal carcinoma. *J Gastrointest Surg.* 8:270-273 2004
116. Dekovich A: Endoscopic treatment of colonic obstruction. *Curr Opin Gastroenterol.* 25:50-54 2009
117. Green RJ, Metlay JP, Propert K, et al. Surveillance for second primary colorectal cancer after adjuvant chemotherapy: an analysis of Intergroup 0089. *Ann Intern Med* 2002;136:261-269

118. Rex DK, Kahi CJ, Levin B, et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after cancer resection: a consensus update by the American Cancer Society and US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *CA Cancer J Clin* 2006;56:160-16
119. Locker GY, Hamilton S, Harris J, et al. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:5313-5327
120. Seo SI, Lim SB, Yoon YS, et al. Comparison of recurrence patterns between  $\leq 5$  years and  $> 5$  years after curative operations in colorectal cancer patients. *J Surg Oncol* 2013;108:9-13
121. Allegra C, Sargent DJ: Adjuvant therapy for colon cancer—The pace quickens. *N Engl J Med*. 352:2746-2748 2005
122. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, et al.: A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2004 Jan 1;22(1):23-30
123. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2696-2704) *J Clin Oncol*. 22:23-30 2004
124. Andre T, de Gramont A, Vernerey D, et al. Adjuvant fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin in stage II to III colon cancer: updated 10-year survival and outcomes according to BRAF mutation and mismatch repair status of the MOSAIC study. *J Clin Oncol* 2015

125. Schmoll HJ, Cartwright T, Tabernero J, et al. Phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin as adjuvant therapy for stage III colon cancer: a planned safety analysis in 1,864 patients. *J Clin Oncol* 2007;25:102-10
126. Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, 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;25:2198-2204
127. Andre T, Boni C, Navarro M, 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;27:3109-3116
128. Benson AB, 3rd, Schrag D, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:3408-341
129. Koopman M, Kortman GAM, Mekenkamp L, et al. Deficient mismatch repair system in patients with sporadic advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 2009;100:266-27
130. Tejpar S, Bosman F, Delorenzi M, et al. Microsatellite instability (MSI) in stage II and III colon cancer treated with 5FU-LV or 5FU-LV and irinotecan (PETACC 3-EORTC 40993-SAKK 60/00 trial) [abstract]. *J Clin Oncol* 2009;27
131. Sinicrope FA, Mahoney MR, Smyrk TC, et al. Prognostic impact of deficient DNA mismatch repair in patients with stage III colon cancer from a randomized trial of FOLFOX-based adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2013;31:3664-367

132. Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:3219-3226
133. Biagi JJ, Raphael MJ, Mackillop WJ, et al.: Association between time initiation of adjuvant therapy and survival in colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 305:2335-2342 2011
134. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al.: Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med*. 351:1731-1740 2004
135. Petersen SH, Harling H, Kirkeby LT, et al.: Postoperative adjuvant chemotherapy in rectal cancer operated for cure. *Cochrane Database Syst Rev*. (3)2012
136. Quasar Collaborative Group: Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: A randomized study. *Lancet*. 370:2020-2029 2007
137. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al.: Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): A randomised controlled trial. *Lancet*. 371:1007-1016 2008
138. Kidwell KM, Yothers G, Ganz PA, et al. Long-term neurotoxicity effects of oxaliplatin added to fluorouracil and leucovorin as adjuvant therapy for colon cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project trials C-07 and LTS-01. *Cancer* 2012;118:5614-5622

139. Cassidy J, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:2006-2012
140. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, et al.: Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med.* 343:905-914 2000
141. Tournigard C, Andre T, Acille E, et al.: FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: A randomized GERCOR study. *J Clin Oncol.* 22:229-237 2004
142. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol* 2007;25:1670-167
143. Loupakis F, Cremolini C, Masi G, et al. Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2014;371:1609-1618
144. Gruenberger T, Bridgewater J, Chau I, et al. Bevacizumab plus mFOLFOX-6 or FOLFOXIRI in patients with initially unresectable liver metastases from colorectal cancer: the OLIVIA multinational randomised phase II trial. *Ann Oncol* 2015;26:702-70
145. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2335-2342

146. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:663-671
147. Kohne C, Mineur L, Greil R, et al. Primary analysis of a phase II study (20060314) combining first-line panitumumab (pmab) with FOLFIRI in the treatment of patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) [abstract]. *J Clin Oncol* 2010;41
148. Pietrantonio F, Cremolini C, Petrelli F, et al. First-line anti-EGFR monoclonal antibodies in pan-RAS wild-type metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015;96:156-166
149. Berlin J, Van Cutsem E, Peeters M, et al. Predictive value of skin toxicity severity for response to panitumumab in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): A pooled analysis of five clinical trials [abstract]. *J Clin Oncol* 2007;25 (June 20 suppl):413
150. Venook AP, Niedzwiecki D, Innocenti F, et al. Impact of primary tumor location on overall survival and progression-free survival in patients with metastatic colorectal cancer: analysis of CALGB/SWOG 80405 (Alliance). *J Clin Oncol*. 2016;34:3504
151. Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M, et al. PEAK: a randomized, multicenter phase II study of panitumumab plus modified fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFOX6) or bevacizumab plus mFOLFOX6 in patients with previously untreated, unresectable, wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2014;32:2240-2247



152. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol* 2012;30:3499-3506
153. Ducreux M, Bennouna J, Hebbar M, et al. Capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus 5-fluorouracil/leucovorin plus oxaliplatin (FOLFOX-6) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer. *Int J Cancer* 2011;128:682-690
154. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2008;359:1757-1765
155. Bennouna J, Sastre J, Arnold D, et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:29-37
156. Kubicka S, Greil R, Andre T, et al. Bevacizumab plus chemotherapy continued beyond first progression in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with bevacizumab plus chemotherapy: ML18147 study KRAS subgroup findings. *Ann Oncol* 2013;24:2342-2349
157. Goldstein DA, El-Rayes BF. Considering Efficacy and Cost, Where Does Ramucirumab Fit in the Management of Metastatic Colorectal Cancer? *Oncologist* 2015;20:981-982
158. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007;25:1539-1544

159. Hecht JR, Cohn A, Dakhil S, et al. SPIRITT: a randomized, multicenter, phase II study of panitumumab with FOLFIRI and bevacizumab with FOLFIRI as second-line treatment in patients with unresectable wild type KRAS metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2015;14:72-80
160. 2016 ASCO Annual Meeting
161. Brulé SY, Jonker DJ, Karapetis CS et al. Location of colon cancer (right-sided versus left-sided) as a prognostic factor and a predictor of benefit from cetuximab in NCIC CO.17. *Eur J Cancer*. 2015 Jul;51(11):1405-14
162. von Einem JC, Heinemann V, von Weikersthal LF et al. Left-sided primary tumors are associated with favorable prognosis in patients with KRAS codon 12/13 wild-type metastatic colorectal cancer treated with cetuximab plus chemotherapy: an analysis of the AIO KRK-0104 trial. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2014 Sep;140(9):1607-14
163. Missiaglia E, Jacobs B, D'Ario G et al. Distal and proximal colon cancers differ in terms of molecular, pathological, and clinical features. *Ann Oncol*. 2014 Oct;25(10):1995-2001
164. Boisen MK, Johansen JS, Dehlendorff C et al. Primary tumor location and bevacizumab effectiveness in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2013 Oct;24(10):2554-9
165. Grothey A, Sugrue MM, Purdie DM et al. Bevacizumab beyond first progression is associated with prolonged overall survival in metastatic colorectal cancer: results from a large observational cohort study (BRiTE). *J Clin Oncol*. 2008 Nov 20;26(33):5326-34

166. Simkens LH, van Tinteren H, May A, et al. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (CAIRO3): a phase 3 randomised controlled trial of the Dutch Colorectal Cancer Group. *Lancet* 2015;385:1843-1852
167. Hegewisch-Becker S, Graeven U, Lerchenmuller CA, et al. Maintenance strategies after first-line oxaliplatin plus fluoropyrimidine plus bevacizumab for patients with metastatic colorectal cancer (AIO 0207): a randomised, non-inferiority, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015
168. Foxtrot Collaborative Group. Feasibility of preoperative chemotherapy for locally advanced, operable colon cancer: the pilot phase of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012;13:1152-1160
169. Araujo R, Gonen M, Allen P, et al. Comparison between perioperative and postoperative chemotherapy after potentially curative hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2013;20:4312-4321
170. Leonard GD, Brenner B, Kemeny NE. Neoadjuvant chemotherapy before liver resection for patients with unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23:2038-2048
171. Ciliberto D, Prati U, Roveda L, et al. Role of systemic chemotherapy in the management of resected or resectable colorectal liver metastases: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncol Rep* 2012;27:1849-1856
172. Wang ZM, Chen YY, Chen FF, et al. Peri-operative chemotherapy for patients with resectable colorectal hepatic metastasis: A meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2015;41:1197-1203

173. Kishi Y, Zorzi D, Contreras CM, et al. Extended preoperative chemotherapy does not improve pathologic response and increases postoperative liver insufficiency after hepatic resection for colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol* 2010;17:2870-2876
174. Pawlik TM, Schulick RD, Choti MA. Expanding criteria for resectability of colorectal liver metastases. *Oncologist* 2008;13:51-64
175. Altendorf-Hofmann A, Scheele J. A critical review of the major indicators of prognosis after resection of hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Surg Oncol Clin N Am* 2003;12:165-192
176. Pozzo C, Basso M, Cassano A, et al. Neoadjuvant treatment of unresectable liver disease with irinotecan and 5-fluorouracil plus folinic acid in colorectal cancer patients. *Ann Oncol* 2004;15:933-939
177. Alberts SR, Horvath WL, Sternfeld WC, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin for patients with unresectable liver-only metastases from colorectal cancer: a North Central Cancer Treatment Group phase II study. *J Clin Oncol* 2005;23:9243-9249
178. Souglakos J, Androulakis N, Syrigos K, et al. FOLFOXIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan) vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer (MCC): a multicentre randomised phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *Br J Cancer* 2006;94:798-805
179. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant

chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2010;11:38-47

180. Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, et al. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. *J Clin Oncol* 2007;25:4779-4786

181. Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008

182. Bilchik AJ, Poston G, Curley SA, et al. Neoadjuvant chemotherapy for metastatic colon cancer: a cautionary note. *J Clin Oncol* 2005;23:9073-9078

183. Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL, et al. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015

184. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013;381:303-312

185. Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2015;372:1909-1919

186. Bufill JA. Colorectal cancer: evidence for distinct genetic categories based on proximal or distal tumor location. *Ann Intern Med.* 1990 Nov 15;113(10):779-88
187. Iben Onsberg Hansen, Per Jess. Possible better long-term survival in left versus right-sided colon cancer-a systematic review. *Dan Med J.* 2012; 59(6):A4444
188. Shen H, Yang J, Huang Q, Jiang MJ, Tan YN, Fu JF, Zhu LZ, Fang XF, Yuan Y. Different treatment strategies and molecular features between right-sided and left-sided colon cancers. *World J Gastroenterol.* 2015 Jun 7;21(21):6470-8)
189. Yu-Lun Hsu, Chun-Chi Lin, Jeng-Kai Jiang, Hung-Hsin Lin, Yuan-Tzu Lan, Huann-Sheng Wang, Shung-Haur Yang, Wei-Shone Chen, Tzu-Chen Lin, Jen-Kou Lin, Pei-Ching Lin and Shih-Ching Chang. Clinicopathological and molecular differences in colorectal cancer according to location. *The International Journal of Biological Markers* 2019, Vol. 34(1) 47–53)
190. Marzouk O, Schofield J. Review of histopathological and molecular prognostic features in colorectal cancer. *Cancers (Basel).* 2011;3(2):2767-2810
191. Nawa T, Kato J, Kawamoto H, et al. Differences between right and left-sided colon cancer in patient characteristics, cancer morphology and histology. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008;23:418–23
192. Burcin Baran, Nazli Mert Ozupek, Nihal Yerli Tetik, Emine Acar, Omer Bekcioglu, and Yasemin Baskin. Difference Between Left-Sided and Right-Sided Colorectal Cancer: A Focused Review of Literature. *Gastroenterology Res.* 2018 Aug; 11(4): 264–273

193. Benedix F, Kube R, Meyer F, Schmidt U, Gastinger I, Lippert H; Colon/Rectum Carcinomas (Primary Tumor) Study Group. Comparison of 17,641 patients with right- and left-sided colon cancer: differences in epidemiology, perioperative course, histology, and survival. *Dis Colon Rectum*. 2010 Jan;53(1):57-64
194. Weiss JM, Pfau PR, O'Connor ES et al. Mortality by stage for right-versus left-sided colon cancer: analysis of surveillance, epidemiology, and end result-medicare data. *J Clin Oncol* 2011;29:4401-9
195. Hiroki Yuhara, Craig Steinmaus, Stephanie E. Cohen et al. Is Diabetes Mellitus an Independent Risk Factor for Colon Cancer and Rectal Cancer? *Am J Gastroenterol*. 2011 Nov; 106(11): 1911–1922
196. Ogura T, Kakuta M, Yatsuoka T, Nishimura Y, Sakamoto H, Yamaguchi K, Tanabe M, Tanaka Y, Akagi K. Clinicopathological characteristics and prognostic impact of colorectal cancers with NRAS mutations. *Oncol Rep*. 2014;32:50–56
197. Yoon HH, Tougeron D, Shi Q, Alberts SR, Mahoney MR, Nelson GD, Nair SG, Thibodeau SN, Goldberg RM, Sargent DJ, et al. KRAS codon 12 and 13 mutations in relation to disease-free survival in BRAF-wild-type stage III colon cancers from an adjuvant chemotherapy trial (N0147 alliance) *Clin Cancer Res*. 2014;20:3033–3043
198. Imamura Y, Morikawa T, Liao X, Lochhead P, Kuchiba A, Yamauchi M, Qian ZR, Nishihara R, Meyerhardt JA, Haigis KM, Fuchs CS, Ogino S. Specific mutations in KRAS codons 12 and 13, and patient prognosis in 1075 BRAF wild-type colorectal cancers. *Clin Cancer Res*. 2012 Sep 1;18(17):4753-63. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-3210. Epub 2012 Jul 2

199. Sasaki K, Andreatos N, Margonis GA, He J, Weiss M, Johnston F, Wolfgang C, et al. The prognostic implications of primary colorectal tumor location on recurrence and overall survival in patients undergoing resection for colorectal liver metastasis. *J Surg Oncol.* 2016;114(7):803-809
200. Qiong Qin a, Lin Yang b, Yong-Kun Sun b, Jian-Ming Ying c, Yan Song b, Wen Zhang b, Jin-Wan Wang b, Ai-Ping Zhou. Comparison of 627 patients with right- and left-sided colon cancer in China: Differences in clinicopathology, recurrence, and survival. *Chronic Diseases and Translational Medicine* 3 (2017) 51-59
201. Tejpar S, Stintzing S, Ciardiello F, Tabernero J, Van Cutsem E, Beier F, Esser R, et al. Prognostic and predictive relevance of primary tumor location in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer: retrospective analyses of the CRYSTAL and FIRE-3 trials. *JAMA Oncol.* 2017;3(2):194-201
202. Boeckx N, Koukakis R, Op de Beeck K, Rolfo C, Van Camp G, Siena S, Tabernero J, et al. Primary tumor sidedness has an impact on prognosis and treatment outcome in metastatic colorectal cancer: results from two randomized first-line panitumumab studies. *Ann Oncol.* 2017;28(8):1862-1868
203. D. Arnold, B. Lueza, J.-Y. Douillard, M. Peeters, H.-J. Lenz, A. Venook, V. Heinemann, E. Van Cutsem, J.-P. Pignon, J. Tabernero, A. Cervantes & F. Ciardiello. 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. *Annals of Oncology* 28: 1713–1729, 2017
204. Holch JW, Ricard I, Stintzing S, Modest DP, Heinemann V The relevance of primary tumour location in patients with metastatic colorectal cancer: A meta-analysis of first-line clinical trials. *Eur J Cancer.* 2017 Jan;70:87-98





*World J Clin Cases* 2020 April 26; 8(8): 1424-1443 DOI: [10.12998/wjcc.v8.i8.1424](https://doi.org/10.12998/wjcc.v8.i8.1424)  
ISSN 2307-8960 (online)

**Observational Study**

## **Clinicopathological differences and correlations between right and left colon cancer**

Ioannis Kalantzis, Afroditi Nonni, Kitty Pavlakis, Eumorphia-Maria Delicha, Konstantinos Miltiadou, Christos Kosmas, Nikolaos Ziras, Konstantinos Gkoumas, Harikleia Gakiopoulou

**Ioannis Kalantzis, Konstantinos Gkoumas**, Department of Gastroenterology, Korgialenio- Mpenakeio Hellenic Red Cross Hospital, Athens 11526, Greece

**Ioannis Kalantzis, Konstantinos Miltiadou, Christos Kosmas, Nikolaos Ziras**, Department of Oncology, Metaxa Anticancer Hospital, Piraeus 18537, Greece

**Afroditi Nonni, Kitty Pavlakis, Harikleia Gakiopoulou**, First Department of Pathology, National and Kapodistrian University of Athens, Medical School, Athens 11527, Greece

**Eumorphia-Maria Delicha**, Independent Biostatistical Consultant, ASTAT, Statistics in Clinical Research, Glyfada 16675, Greece

**Konstantinos Miltiadou**, Hepatogastroenterology Unit, Second Department of Internal Medicine, Attikon University General Hospital, Athens 12462, Greece

**Corresponding author:** Ioannis Kalantzis, MD, MSc, Doctor, Department of Gastroenterology, Korgialenio-Mpenakeio Hellenic Red Cross Hospital, 2 Athanasaki Street, Athens 11526, Greece. [johnkalantzis@hotmail.com](mailto:johnkalantzis@hotmail.com)

## Abstract

### BACKGROUND

The differences in histopathology and molecular biology between right colon cancer (RCC) and left colon cancer (LCC) were first reported in the literature by Bufill in 1990. Since then, a large number of studies have confirmed their differences in epidemiology, clinical presentation, comorbidities and biological behaviours, which may be related to the difference in prognosis and overall survival (OS) between the two groups.

### AIM

To investigate statistically significant differences between Greek patients with LCC and RCC.

### METHODS

The present observational study included 144 patients diagnosed with colon cancer of any stage who received chemotherapy in a Greek tertiary oncology hospital during a 2.5-year period. Clinical information, comorbidities, histopathologic characteristics and molecular biomarkers were collected from the patients' medical records retrospectively, while administered chemotherapy regimens, targeted agents, progression-free survival (PFS) periods with first- and second-line chemotherapy and OS were recorded retroactively and prospectively. Data analysis was performed with the SPSS statistical package.

### RESULTS

Eighty-six males and 58 females participated in the study. One hundred (69.4%) patients had a primary lesion in the left colon, and 44 (30.6%) patients had a primary lesion in the right colon. Patients with RCC were more likely to display anaemia than patients with LCC [odds ratio (OR) = 3.09], while LCC patients were more likely to develop rectal bleeding (OR = 3.37) and a feeling of incomplete evacuation (OR = 2.78) than RCC patients. Considering comorbidities, RCC patients were more likely to suffer from diabetes (OR = 3.31) and coronary artery disease ( $P = 0.056$ ) than LCC patients. The mucinous differentiation rate was higher in the right-sided group than in the left-sided group (OR = 4.49), as was the number of infiltrated lymph nodes ( $P = 0.039$ ), while the percentage of high-grade differentiation was higher in the group of patients with left-sided colon cancer than in RCC patients (OR = 2.78). RAS wild-type patients who received anti-epidermal growth factor receptor (EGFR): Treatment experienced greater benefit (PFS: 16.5 mo) than those who received anti-vascular endothelial growth factor treatment (PFS: 13.7 mo) ( $P = 0.05$ ), while among RAS wild-type patients who received anti-EGFR treatment, LCC patients experienced greater benefit (PFS: 15.8 mo) than the RCC subgroup (PFS: 5.5 mo) in the first-line chemotherapy setting ( $P = 0.034$ ). *BRAF*-mutant patients had shorter PFS (9.3 mo) than *BRAF* wild-type patients (14.5 mo) ( $P = 0.033$ ). RCC patients showed a shorter tumour recurrence period (7.7 mo) than those with LCC (14.5 mo) ( $P < 0.001$ ), as well as shorter (OS) (58.4 mo for RCC patients; 82.4 mo for LCC patients) ( $P = 0.018$ ).

### CONCLUSION

RCC patients present more comorbidities, worse histological and molecular characteristics and a consequently higher probability of tumour recurrence, poor response to targeted therapy and shorter OS than LCC patients.

**Citation:** Kalantzis I, Nonni A, Pavlakis K, Delicha EM, Miltiadou K, Kosmas C, Ziras N, Gkoumas K, Gakiopoulou H. Clinicopathological differences and correlations between right and left colon cancer. *World J Clin Cases* 2020; 8(8): 1424-1443

**URL:** <https://www.wjgnet.com/2307-8960/full/v8/i8/1424.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.12998/wjcc.v8.i8.1424>

## INTRODUCTION

According to the World Health Organization, 13% of all deaths are due to neoplastic diseases. It is estimated that by 2025, there will be an increase in incidence of cancer, with 19.3 million new cases per year<sup>[1]</sup>. Colorectal cancer is one of the major causes of morbidity and mortality in North America, Europe and in regions with similar lifestyle and dietary habits. Globally, it is estimated that colon cancer is the third most common malignancy in men (12.8%), after lung and prostate cancer, and the second most common in women (13.1%), after breast cancer, with a mortality rate equal to the incidence rate<sup>[2]</sup>. Despite progress in prevention and treatment, there are alarming data indicating that the rate of new cases in patients under the age of 50 is increasing and that the incidences of colon cancer and rectal cancer will increase by 90% and 124.2%, respectively, at ages from 20 to 34 years by 2030<sup>[3]</sup>. The incidence of right colon cancer (RCC) is also different from that of left colon cancer (LCC), with the latter presenting a higher rate (51% vs 42% in the United States)<sup>[4]</sup>. However, over the last five decades, there has been an increase in the incidence of RCC, which is probably due to genetic and environmental factors as well as to better diagnostic methods<sup>[5]</sup>.

Bufill<sup>[6]</sup> first mentioned the epidemiological, histopathological, biological and molecular differences between the right and left colon in 1990. According to his study, developmental and biological differences between the proximal and distal colon may reflect different susceptibilities to neoplastic transformation, and these differences may explain the different pathogenetic mechanisms between the diseases<sup>[6]</sup>.

During embryogenesis, the right colon (the caecum and the ascending and proximal two-thirds of the transverse colon) is derived from the midgut, while the left colon (the distal one-third of the transverse colon, the descending and sigmoid colon, and the rectum) is derived from the hindgut<sup>[7]</sup>. The arterial supply of these two segments is different; as the right colon is supplied by the superior mesenteric artery, while the left colon is supplied by the inferior mesenteric artery, and the microbial populations and exposure to various toxic substances and bile acids are also different between them<sup>[8,9]</sup>. Additionally, right colon tumours tend to be more frequent in females than in males and at older ages than at younger ages and tend to present at more advanced stages than left colon tumours; in addition, right colon tumours tend to be large exophytic tumours with poor differentiation, a mucinous histology and associated infiltrated lymph nodes. They usually metastasize in the peritoneal cavity, and their main symptom is anaemia. In contrast, left colon tumours appear mainly in males and at younger ages and occupy a larger diameter of the colon lumen than right colon tumours, resulting in the occurrence of obstructive incidents and changes in bowel habits, while the most common metastasis sites are the liver and lungs<sup>[7,10]</sup>. Molecular carcinogenesis pathways also appear to be different among them, with left colon tumours mainly originating from the chromosomal instability pathway, while microsatellite instability (MSI) is mostly detected in right colon tumours<sup>[10]</sup>. In addition, differences are also observed in the colorectal carcinogenesis-associated RAS-RAF-MAPK signalling pathway between the two segments of the colon, with right colon tumours exhibiting higher rates of mutant *KRAS* and *BRAF* genes than left colon tumours<sup>[11-13]</sup>. The effect of targeted regimens is also of interest, as different rates of overall survival are observed depending on the RAS mutation status and the administered antibody, as well as in relation to the location of the primary tumour<sup>[14]</sup>.

All the above findings are likely to explain the different rates of overall survival (OS) between the two subgroups, as RCC patients experience shorter OS than LCC patients<sup>[15]</sup>. The purpose of this study is to investigate statistically significant differences among Greek patients with RCC and LCC based on epidemiological, clinical, histological and molecular characteristics as well as differences between them in terms of disease progression time periods in the first- and second-line treatment setting and OS, taking into account the administered targeted treatment.

## MATERIALS AND METHODS

### *Study population and data collection*

The current study includes a combination of retrospective and prospective observations of patients with colon cancer, regardless of stage. During a 2.5-year period we addressed an invitation to participate in our study to all colon cancer patients who received chemotherapy regimens in a Greek Oncology Centre. Of those patients, all patients who fulfilled the inclusion criteria were included in the study. Inclusion criteria were the presence of histologically confirmed colon cancer, the patient's signed informed consent and the presence of updated medical records.

After approval by the Institutional Review Board of the Hospital, epidemiological data, clinical presentation and concomitant illnesses at the onset of the disease, as well as the patients' performance status (PS), stage of the disease, primary tumour location (PTL), surgical operations and metastatic tumour locations, were collected from each patient's medical record. Patients' histological reports were analysed with respect to major histological features (histological type, differentiation, number of removed and infiltrated lymph nodes, necroses, vascular and lymphatic emboli and perineural infiltration). The molecular biomarkers included in the study were the *KRAS*, *NRAS* (exons 2, 3 and 4) and *BRAF* (V600E mutation) genes, as well as genes responsible for microsatellite instability (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6* and *PMS2*).

A PTL of the right segment of the colon was defined as the presence of a tumour in the appendix, caecum, or ascending or transverse colon, while the left-sided group included tumours in the descending or sigmoid colon and rectum, as in most published studies. The time periods and chemotherapy regimens used from the time of histological diagnosis to the date of death or the end of follow-up were both retrospectively and prospectively recorded.

### **Statistical analysis**

$\chi^2$  statistics were employed to investigate the distributional properties of categorical variables (sex, symptoms, comorbidities, histology, and genes) in terms of left or right colon location (left or right). To determine statistical significance, the magnitude of association between the tumour location and the variable of interest was presented by an odds ratio (OR) and the 95% confidence interval (CI). An independent samples *t*-test was employed to investigate the distributional properties of continuous variables with respect to tumour location (left or right). The time to event analysis was disease-specific and was carried out in different subgroups based on the clinical staging at diagnosis: (1) Time to recurrence (for patients with initial stage I, II and III disease) was defined as the time from diagnosis to progression to stage IV. If progression to stage IV was not observed, the data were censored at the last date of patient follow-up. (2) Time to first progression (PFS 1, for all patients with final stage IV disease) was defined as the time from first-line chemotherapy administration to progression. No censoring was applied since all patients included in the analysis progressed. (3) Time to second progression (PFS 2, for all patients with final stage IV disease after first-line chemotherapy) was defined as the time from second-line chemotherapy until progression occurred. No censoring was applied since all patients included in the analysis progressed. And (4) Time to disease-specific survival (for all patients with final stage IV disease after second-line chemotherapy) was defined as the time from diagnosis to death. If death was not observed, the data on OS were censored at the last date the patient was known to be alive.

The time to event distribution curves between variables of interest were tested by log-rank statistics and were graphically illustrated by Kaplan-Meier curves. Cox proportional analysis was employed to test the independent prognostic factors in the time to event analysis. All tests were 2-sided, and the level of statistical significance was set to  $\alpha = 0.05$ . For the purpose of the multivariate analysis no missing values were imputed. The statistical review of the study was performed by a biomedical statistician.

## **RESULTS**

### **Epidemiological data**

A total of 144 patients were included in the study, of which 139 were of Greek origin (96.5%). One hundred patients had a left colon PTL (69.4%), and 44 patients had a right colon PTL (30.6%) (Figure 1); 86 patients were male (59.7%), and 56 patients were female (40.3%), with an average age of 65.4 years at the date of diagnosis (left colon: 65.4 years; right colon: 65.5 years) (Table 1). Male sex was more frequent in LCC patients ( $n = 64.64\%$ ) than female sex ( $n = 36.36\%$ ), while the percentages of men ( $n = 22.50\%$ ) and women ( $n = 22.50\%$ ) were equal in RCC patients. The average body mass index (BMI) was 28.3, without differences between the right (29) and left (28) colon groups ( $P = 0.525$ ) (Table 1).

### **Clinical presentation**

Changes in bowel habits (diarrhoea/constipation: 39.2%), rectal bleeding (38.5%), abdominal pain (28%), a feeling of incomplete evacuation (21.7%), weight loss (18.9%), weakness (18.9%) and anaemia (18.9%) were the most commonly observed symptoms in all patients. No symptoms were reported by 11.2% of patients. In RCC patients, anaemia was recorded as the predominant symptom and was seen at a higher rate in RCC patients (31.8%) than in LCC patients (13.1%) ( $P = 0.008$ , OR = 3.09, 95%CI: 1.30- 7.30); in contrast, rectal bleeding was the most frequent symptom in patients with LCC (46.5%) and was seen in 20.5% of patients with RCC ( $P = 0.003$ , OR = 3.37, 95%CI: 1.47-7.69). A feeling of incomplete evacuation was more frequent in LCC patients (26.3%) than in RCC patients (11.45%) ( $P = 0.05$ , OR = 2.78, 95%CI: 1-7.69) (Table 2).

Only 13.4% of the patients were diagnosed by means of a preventive screening, while the proportion of patients in the LCC group who underwent medical evaluation due to lower gastrointestinal symptoms was greater (32.6%) than that in the RCC group (17.2%) ( $P = 0.052$ , marginal significance). The majority of the patients (78.9%) were fully active without restrictions (PS: 0), without significant differences between RCC and LCC patients.

**Table 1 Characteristics of right and left colon cancer patients**

	LCC ( $n = 100$ )	RCC ( $n = 44$ )	<i>P</i> value
Male	64 (64.0%)	22 (50.0%)	$P = 0.163$
Female	36 (36.0%)	22 (50.0%)	
Age (mean $\pm$ SD) (yr)	65.4 ( $\pm$ 10.3)	65.5 ( $\pm$ 10.1)	$P = 0.948$
BMI (mean $\pm$ SD) ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	28.0 ( $\pm$ 4.4)	29.0 ( $\pm$ 6.6)	$P = 0.225$

RCC: Right colon cancer; LCC: Left colon cancer; BMI: Body mass index.

### Comorbidities

Concomitant illnesses were recorded from the patients' medical records. Hypertension (41.7%), diabetes mellitus (16%), dyslipidaemia (14.6%) and coronary heart disease (12.5%) were the most commonly reported comorbidities. Statistically significant differences were identified regarding coronary heart disease, as RCC patients manifested a higher rate (20.5%) of coronary heart disease than LCC patients (9%) ( $P = 0.056$ , marginal significance), as well as diabetes mellitus, since RCC patients suffered a higher rate (13.6%) than LCC (8.2%) ( $P = 0.016$ ) (Table 2).

### Staging

At the time of diagnosis, 19.4% ( $n = 28$ ) of the patients were classified as having stage I or II disease, 27.1% ( $n = 39$ ) of patients had stage III disease, and 53.5% ( $n = 77$ ) of patients had stage IV disease (Table 3). The stage of the tumour in the majority of patients was T3 (68.3%), followed by T4 (20.6%) and T1-T2 (11.1%) tumours (Table 3), and there were no differences between the two subgroups. The average number of removed lymph nodes was 15.7, with right colon tumour patients having a higher average number of removed lymph nodes (18.2) than left colon tumour patients (14.4) ( $P = 0.054$ , marginal significance). The percentage of infiltrated lymph nodes was higher in the N1 group of RCC patients (52.3%) than in LCC patients (32%), who, in turn, showed a higher percentage of non-infiltrated lymph nodes (N0: 28%) than RCC patients (N0: 20.5%) ( $P = 0.039$ ) (Table 3).

The liver was the most common location of metastasis for both colon segments (67%), followed by the lungs (31.3%) and peritoneum (11.6%). A histological diagnosis was obtained from the primary tumour biopsy in 47.2% of the patients and from surgical specimens of the primary tumour in 49.3% of patients, while the remaining 3.5% of patients were diagnosed from a biopsy of a metastatic lesion. The majority of patients underwent surgical resection of the primary tumour (79.9%), with the remaining 20.1% of patients receiving only palliative chemotherapy.

### Histology

The predominant histological type was adenocarcinoma (91.7%,  $n = 132$ ), followed by mucinous carcinoma (7.6%,  $n = 11$ ). RCC patients demonstrated a higher rate of mucinous histology (15.9%) than LCC patients (4%) ( $P = 0.046$ , OR = 4.49, 95%CI: 1.24- 16.25). In terms of histological differentiation, left colon tumours showed a higher rate (79.1%) of moderate/high differentiation than right colon tumours (53.7%) ( $P = 0.005$ , OR = 2.78, 95%CI: 1.26-6.13) (Table 4). No differences were observed between the two subgroups regarding necrosis, emboli and perineural infiltration (Table 4).

### Molecular biology

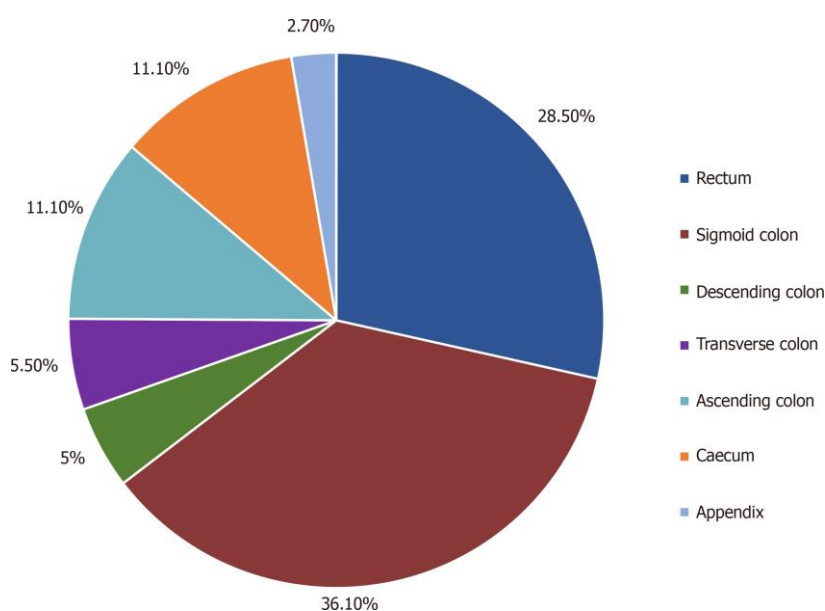
Four gene groups were analysed in the majority of the histological specimens regardless of stage (*KRAS*:  $n = 134$ , *NRAS*:  $n = 113$ , *BRAF*:  $n = 92$ , and MSI-related genes:  $n = 85$ ) (Table 5). The majority of patients had the wild-type *KRAS* gene (57.5%) compared to the mutant gene (42.5%), as was also observed with *NRAS* (wild-type: 96.5%; mutant: 3.5%) and *BRAF* (wild-type: 90.2%; mutant: 9.8%) genes. The vast majority of patients presented microsatellite-stable tumours (MSS) (94.1%), and a low rate of MSI was observed (5.9%).

A statistically significant difference regarding the *KRAS* gene was found between right and left colon

tumours, as more LCC patients (63.8%) than RCC patients (42.5%) were *KRAS* wild type (OR = 2.39, 95%CI = 5.01-1.12,  $P = 0.036$ ). In turn, more RCC patients (57.5%) than LCC patients (36.2%) were *KRAS* mutant (Table 5).

### Adjuvant and perioperative therapy

Patients with stage II or III disease received adjuvant chemotherapy after surgical removal of the primary tumour. Seventy-five percent of the patients received XELOX and 25% of patients received FOLFOX as adjuvant therapy (Table 6). Patients with rectal colon cancer received perioperative chemoradiotherapy, according to their stage. Patients with stage II disease received combined chemoradiotherapy (RT- capecitabine) before surgery, while patients with stage III disease received chemoradiotherapy (RT-capecitabine) before surgery and chemotherapy with the XELOX regimen after surgery (Table 6). Patients with stage I disease did not receive adjuvant therapy.



**Figure 1 Distribution of primary tumour location in colon cancer patients.**

### Disease recurrence

A total of 39 (58.2%) out of the 67 patients with disease initially staged as I, II or III exhibited disease relapse. One patient was diagnosed with lung cancer at the same time, and another patient died from other causes after the completion of adjuvant therapy and was not included in the analysis. The median time to relapse was 42.9 mo. The median follow-up time for relapse was 47.7 mo (2.6-114.6 mo).

A statistically marginal significance was found between the two major histological types, as patients with mucinous carcinoma relapsed earlier (17 mo) than patients with adenocarcinoma (44.5 mo) ( $P = 0.068$ ). Investigating the time to relapse based on *RAS* status revealed that *RAS*-mutant patients exhibit a shorter recurrence time period (29.9 mo) than *RAS*-wild-type patients (53.7 mo) ( $P = 0.013$ ) (Figure 2). The above result was also confirmed for the LCC group, since the time to relapse was shorter in *RAS*-mutant patients (35.6 mo) than in *RAS*-wild-type patients (53.7 mo) ( $P = 0.026$ ) (Figure 3).

When examining the correlation between the *BRAF* gene and the presence of emboli in patients with stage I-III disease, marginal statistical significance was observed, with *BRAF*-mutant patients demonstrating a higher rate of emboli than *BRAF*-wild-type patients ( $P = 0.053$ ). The analysis of MSI and histology in patients with stage I-III disease showed that MSI-H tumours were found at a greater percentage in T4 than in T1-T3 tumours, and T1-T3 tumours in turn were more likely than T4 tumours to be MSS ( $P = 0.018$ ). Low histological differentiation was more common in MSI-H tumours than in MSS tumours, which were more likely to have high/moderate histological differentiation ( $P = 0.028$ ).

In multivariate analysis, independent predictive factors for recurrence in patients with stage I-III disease were *RAS* mutation status, as *RAS*-mutant patients had a higher risk of relapse than *RAS* wild-type patients [ $P = 0.002$ , hazard ratio (HR) = 3.731, 95%CI = 1635-8513], and the presence of (vascular and lymphatic) emboli ( $P = 0.025$ , HR = 3.221, 95%CI = 1161-8938) (Table 7). Including

the *BRAF* gene in multivariate analysis, independent predictive factors for recurrence were *RAS* mutant status ( $P = 0.007$ , HR = 3.815, 95%CI = 1.434-10.152) and (marginally) the presence of emboli ( $P = 0.051$ , HR = 3.733, 95%CI = 1-13.985), despite the increase in the number of cases entered into the model.

**Table 2 Clinical presentation and comorbidities with statistically significant differences between left and right colon cancer patients**

	LCC (n = 100), n (%)	RCC (n = 44), n (%)	P value
Anaemia	13 (13.1)	14 (31.8)	<sup>a</sup> $P = 0.008$
Rectal bleeding	46 (46.5)	9 (20.5)	<sup>a</sup> $P = 0.003$
Feeling of incomplete evacuation	26 (26.3)	5 (11.4)	<sup>a</sup> $P = 0.005$
Coronary heart disease	9 (9.0)	9 (20.5)	<sup>b</sup> $P = 0.056$
Diabetes mellitus	8 (8.2)	10 (13.6)	<sup>a</sup> $P = 0.016$

<sup>a</sup>Statistically significant at 0.05 level.

<sup>b</sup>Statistically significant at 0.1 level. RCC: Right colon cancer; LCC: Left colon cancer.

### First line chemotherapy

Patients with stage IV disease ( $n = 77$ ) along with relapsed patients with stage I-III disease ( $n = 39$ ) received first-line chemotherapy. One patient with stage IV disease was diagnosed simultaneously with breast cancer and was not included in the study (total: 115 patients). Among chemotherapy regimens, 69.5% of patients received FOLFOX and 29.6% of patients received FOLFIRI, while one patient with a neuroendocrine neoplasm received cisplatin-etoposide (0.9%) (Table 8). Regarding the antibodies administered to patients with stage IV disease, 69.3% of patients received bevacizumab, and 30.7% of patients received panitumumab in combination with the above chemotherapy regimens, based on *RAS* mutation status (Table 9). The median time to disease progression was 12.3 (1.1-62.5) mo.

Among patients with initial stage I-III disease, a significant difference was observed between LCC and RCC, as the time to progression in LCC patients was 14.5 mo compared to 7.7 mo in RCC patients ( $P < 0.001$ ) (Figure 4). No differences were observed between final stage IV LCC (12.2 mo) and RCC patients (12.5 mo) ( $P = 0.165$ ) (Table 9).

Similarly, no difference in time to disease progression was found in patients with final stage IV disease based on *RAS* status (*RAS* wild type: 13.8 mo; *RAS* mutant: 11.5 mo), but in the subgroup of patients with initial stage IV disease, a statistically significant difference was revealed between *RAS*-wild-type (16.5 mo) and *RAS*-mutant patients (11.5 mo) ( $P = 0.018$ ) (Figure 5). In patients with final stage IV disease, no differences were found between those who received bevacizumab (12 mo) and those who received panitumumab (14.5 mo) ( $P = 0.660$ ) nor with regard to location of the primary tumour or the administered antibody ( $P = 0.177$ ) (Table 9).

However, a significant difference was observed in the disease progression time period among *RAS*-wild-type patients with final stage IV disease who received panitumumab in terms of PTL, as RCC patients demonstrated a shorter PFS (5.5 mo) than LCC patients (15.8 mo) ( $P = 0.034$ ) (Figure 6) (Table 9). Statistically significant differences in the time to disease progression were also found among patients with initial stage IV disease according to *RAS* mutation status and the administered antibody, as *RAS*-mutant patients who received bevacizumab experienced the earliest disease progression (11.5 mo), followed by *RAS*-wild-type patients who received bevacizumab (13.7 mo), while a longer time to disease progression was found in the group of *RAS*-wild-type patients who received panitumumab (16.5 mo) ( $P = 0.05$ ).

*BRAF* analysis was performed in 65.2% of patients with final stage IV disease ( $n = 75$  patients). Ninety-two percent ( $n = 69$ ) exhibited wild-type and 8% ( $n = 6$ ) exhibited mutant *BRAF* genes. *BRAF*-mutant patients demonstrated a shorter disease progression time (9.3 mo) than *BRAF*-wild-type patients (14.5 mo) ( $P = 0.033$ ) (Figure 7), a result that remained significant after adjustment for PTL ( $P = 0.046$ ). In multivariate analysis, the only independent factor for disease progression was *BRAF* mutation, with patients with *BRAF* mutation having a greater risk for disease progression during first-line chemotherapy ( $P = 0.040$ , HR = 2.454, 95%CI = 1.044- 5.772) (Table 10).

### Second-line chemotherapy

Ninety-eight patients with final stage IV disease received second-line chemotherapy. In total, 72.4% of patients received FOLFIRI, and 27.6% received FOLFOX (Table 11). Regarding the antibodies

administered during second-line chemotherapy, 34.5% of patients received bevacizumab, 26.8% received panitumumab and 38.1% received aflibercept, depending on the *RAS* mutation status (Table 12). One patient with neuroendocrine carcinoma was not included in the study since he/she received FOLFIRI without a targeted agent. The median time to disease progression was 8.6 (0.7-30.4) mo.

**Table 3 Disease stage, tumour size (T), infiltrated lymph nodes (N) and metastatic load (M) in right and left colon cancer patients at the time of diagnosis according to AJCC 8<sup>th</sup> edition, 2017**

		LCC (n = 100),	n (%)	RCC = (n 44),	n (%)	P value
Stage	I	7	(7.0)	0	(0)	$P = 0.230$
	II	13	(13.0)	8	(18.2)	
	III	25	(25.0)	14	(31.8)	
	IV	55	(55.0)	22	(50.0)	
T	T <sub>1</sub> -T <sub>2</sub>	11	(11.0)	3	(6.8)	<sup>b</sup> $P = 0.088$
	T <sub>3</sub>	61	(61.0)	25	(56.8)	
	T <sub>4</sub>	13	(13.0)	13	(29.6)	
	T <sub>X</sub>	15	(15.0)	3	(6.8)	
N	N <sub>0</sub>	28	(28.0)	9	(20.5)	<sup>a</sup> $P = 0.039$
	N <sub>1</sub>	32	(32.0)	23	(52.3)	
	N <sub>2</sub>	24	(24.0)	5	(11.3)	
	N <sub>X</sub>	16	(16.0)	7	(15.9)	
M	M <sub>0</sub>	45	(45.0)	22	(50.0)	$P = 0.446$
	M <sub>1a</sub>	40	(40.0)	13	(29.5)	
	M <sub>1b</sub>	15	(15.0)	9	(20.5)	

<sup>a</sup>Statistically significant at 0.05 level.

<sup>b</sup>Statistically significant at 0.1 level. ( $P$  value = 0.039 refers to N<sub>0</sub>-N<sub>2</sub>). RCC: Right colon cancer; LCC: Left colon cancer.

No differences were found between *RAS*-wild-type (8.6 mo) and *RAS*-mutant patients (8.2 mo) ( $P = 0.334$ ) or between *BRAF*-mutant (7.7 mo) and *BRAF*-wild-type patients (7.2 mo) ( $P = 0.571$ ). Additionally, no differences were observed between LCC (8.2 mo) and RCC (8.6 mo) patients ( $P = 0.532$ ), nor between patients administered different antibodies (bevacizumab: 9 mo, panitumumab: 9.7 mo, and aflibercept: 7.6 mo;  $P = 0.328$ ), or between patients with different PTL ( $P = 0.193$ ) (Table 12).

### Survival

Eighty-eight out of 144 patients died (61.1%), while three patients were not included in colon cancer-related survival analysis. The median survival time was 53.8 mo. The median follow-up time for survival was 70.5 mo (1.4-185.2 mo).

A significant difference was revealed between patients with initial stage I-III disease (OS: 76.8 mo) and those with initial stage IV disease (OS: 44 mo) ( $P = 0.001$ ). Regarding histological parameters, a survival-related statistically significant difference was found between patients with low differentiation (OS: 38 mo) and those with high/moderate differentiation (OS: 59.6 mo) ( $P = 0.002$ ) and between patients with the presence (OS: 49.6 mo) and those with an absence (OS: 64.9 mo) of necroses ( $P = 0.075$ , marginal significance).

No differences in OS were observed between patients with final stage IV disease in terms of PTL (LCC: 54.7 mo; RCC: 52 mo) ( $P = 0.316$ ), and no differences were observed between patients with initial stage IV disease in terms of PTL (LCC: 44 mo; RCC: 46.3) ( $P = 0.787$ ). However, a significant difference in OS was found between LCC patients (82.4 mo) and RCC patients (58.4 mo) ( $P = 0.018$ ) among patients with initial stage I-III disease (Figure 8).

No differences in OS related to patient genetic profile were found. More specifically, the OS of *RAS*-wild-type patients was 54.8 mo, while that of *RAS*-mutant patients was 49.4 mo ( $P = 0.287$ ); the OS of *BRAF*-mutant patients was 76.8 mo, while that of *BRAF*-wild-type patients was 59.2 mo ( $P = 0.349$ ). No differences were found between MSS and MSI-H patients (53.8 mo) ( $P = 0.648$ ). Regarding administered antibodies, there were no differences in OS between patients treated with bevacizumab (49.4 mo) or panitumumab (54.6 mo) in the first-line chemotherapy setting ( $P = 0.780$ ), nor between



those receiving bevacizumab (54.8 mo), panitumumab (47.6 mo) and aflibercept (48.8 mo) in the second-line chemotherapy setting ( $P = 0.846$ ). The same conclusion was made for all possible combinations of administered antibodies in first- and second-line therapy settings ( $P = 0.693$ ) (Table 13).

In multivariate analysis, independent factors for survival were *KRAS* mutation status, as *KRAS*-mutant patients had worse prognosis than *KRAS*-wild-type patients (HR = 2.13, 95%CI = 1.162-4.605,  $P = 0.017$ ), and the stage of disease at the time of diagnosis, with patients with initial stage IV disease demonstrating shorter OS than patients with other stages of disease at diagnosis (HR = 4.036, 95%CI = 1.922-8.475,  $P < 0.0001$ ) (Table 14).

**Table 4 Histology, differentiation, and presence of necrosis, emboli (vascular and lymphatic) and perineural infiltration in patients with right and left colon cancer according to the World Health Organization 2019 classification**

		LCC (n = 100), n (%)	RCC (n = 44), n (%)	P value
Histology	Adenocarcinoma	95 (95.0)	37 (84.1)	<sup>a</sup> $P = 0.046$
	Mucinous	4 (4.0)	7 (15.9)	
	Neuroendocrine	1 (1.0)	0 (0)	
Differentiation	Low	19 (20.9)	19 (46.3)	<sup>a</sup> $P = 0.005$
	Moderate/High	72 (79.1)	22 (53.7)	
Necroses	No	53 (62.4)	24 (61.5)	$P = 1.000$
	Yes	32 (37.6)	15 (38.5)	
Emboli	No	68 (82.9)	34 (87.2)	$P = 0.606$
	Yes	14 (17.1)	5 (12.8)	
Perineural infiltration	No	71 (87.7)	36 (92.3)	$P = 0.544$
	Yes	10 (12.3)	3 (7.7)	

<sup>a</sup>Statistically significant at 0.05 level. RCC: Right colon cancer; LCC: Left colon cancer.

## DISCUSSION

Early studies of the diversity between the two types of colon at the histological and molecular levels led several years later to the hypothesis that they are two different disease entities, the characteristics of which should be taken into account in the choice of individualized treatment [6,10,16]. The RCC rate has increased in recent decades, with older women being affected more than younger women; however, this was not confirmed in our study, even for the over 65 age group ( $P = 0.131$ ) [5,14].

In contrast, in addition to the differences noted in the existing literature reports, differences were found at the histopathological level, with right colon tumours presenting a higher rate of mucinous histology (OR = 4.49) and a greater number of removed and infiltrated lymph nodes than left colon tumours, while left colon tumours had higher rates of high/moderate differentiation than right colon tumours (OR = 2.78) [8,13]. The impact of histological differences between the two subgroups manifested as a shorter time to relapse in stage I-III patients with mucinous differentiation (17 mo) than in those with adenocarcinoma (44.5 mo), while the presence of emboli was also identified as an independent factor for recurrence (HR: 3.221) [16,17].

The identified statistically significant differences in clinical presentation between RCC (anaemia OR = 3.09) and LCC patients (rectal bleeding OR = 3.37, feeling of incomplete evacuation OR = 2.78) imply a more obscure disease onset in RCC patients, which may contribute to delayed diagnosis and advanced stage at diagnosis in these patients [18]. In line with the above findings, the number of patients with LCC seeking medical care due to symptoms of the lower digestive system was twice as high as the number of RCC patients. Taking into account the flat morphology of serrated adenomas mainly found in the right colon, as well as the percentage of incomplete colonoscopies, the increased risk of diagnosis failure in the right colon becomes more apparent [9,14].

In the few studies related to comorbidities, RCC patients appeared to have higher rates of concomitant illnesses than LCC patients, which may be partially justified by the higher average age of the right subgroup [14,19]. The increased percentage of RCC patients suffering from coronary artery

disease ( $P = 0.056$ ) and diabetes mellitus ( $P = 0.016$ ) in our study probably reflects a correlation between Western lifestyle, metabolic syndrome and colorectal cancer and needs further study [20,21].

Disease stage at the time of diagnosis was confirmed as an important factor for survival in both univariate (initial stage I-III: 76.8 mo; initial stage IV: 44 mo,  $P = 0.001$ ) and multivariate analyses, with patients with initial stage IV disease having a worse prognosis than patients with other initial stages of disease (HR = 4.036,  $P < 0.0001$ ) [8].

Despite the fact that the prognostic value of *RAS* mutation status is disputed in the literature, in our study, it seemed to play an important role in disease recurrence in patients with initial stage I-III disease (*RAS* mutant: 29.9 mo; *RAS* wild type: 53.7 mo,  $P = 0.013$ ), in PFS in the first-line chemotherapy setting among patients with initial stage IV disease (*RAS* mutant: 11.5 mo; *RAS* wild type: 16.5 mo,  $P = 0.018$ ), and in OS, with *RAS*-mutant patients demonstrating a worse prognosis than *RAS*-wild-type patients (HR = 2.13,  $P = 0.017$ ) [10,22-24].

**Table 5 *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* and *MSI*-related genes in right and left colon cancer patients**

	LCC (n = 100), n (%)	RCC (n = 44), n (%)	Total, n (%)	P value
<i>KRAS</i> wild type	60 (63.8)	17 (42.5)	77 (57.5)	<sup>a</sup> $P = 0.036$
<i>KRAS</i> mutant	34 (36.2)	23 (57.5)	57 (42.5)	
<i>NRAS</i> wild type	80 (95.2)	29 (100.0)	109 (96.5)	$P = 0.571$
<i>NRAS</i> mutant	4 (4.8)	0 (0)	4 (3.5)	
<i>RAS</i> wild type	56 (59.6)	17 (42.5)	73 (54.5)	$P = 0.104$
<i>RAS</i> mutant	38 (40.4)	23 (57.5)	61 (45.5)	
<i>BRAF</i> wild type	60 (93.8)	23 (82.1)	83 (90.2)	$P = 0.125$
<i>BRAF</i> mutant	4 (6.2)	5 (17.9)	9 (9.8)	
<i>MSS</i>	51 (94.4)	29 (93.5)	80 (94.1)	$P = 1.000$
<i>MSI-H</i>	3 (5.6)	2 (6.5)	5 (5.9)	

<sup>a</sup>Statistically significant at 0.05 level. RCC: Right colon cancer; LCC: Left colon cancer; MSI: Microsatellite instability.

On the other hand, the prognostic value of the *BRAF* gene was confirmed, as among patients with final stage IV disease, those patients with *BRAF* mutations demonstrated a shorter PFS time period (9.3 mo) in the first-line chemotherapy setting than *BRAF*-wild-type patients (14.5 mo) ( $P = 0.033$ ) [25].

The percentage of *MSI-H* tumours (5.9%) was lower than that reported in the literature, without differences between LCC (5.6%) and RCC (6.5%) ( $P = 1.000$ ), probably due to the relatively few results regarding *MSI* in our study [26]. The presence of low histological differentiation and large tumour size in patients with *MSI-H* stage I-III disease in our study reveals the poor histological features of this subgroup and is consistent with already published studies [27].

PTL was found to play an important role in disease recurrence, as among patients with initial stage I-III disease, there was a significant time difference between LCC (14.5 mo) and RCC (7.7 mo) ( $P < 0.001$ ); a similar difference was seen in OS, with patients with initial stage I-III LCC demonstrating longer OS (82.4 mo) than RCC patients (58.4 mo) ( $P = 0.018$ ) [8,15,28,29].

A recent meta-analysis concluded that EGFR inhibitors provided a clear clinical benefit to *RAS*-wild-type patients [30]. In line with the above, the predictive value of *RAS* mutation status was confirmed in this study, as patients with initial stage IV *RAS*-wild-type disease who received panitumumab exhibited a better response in first-line chemotherapy (16.5 mo) than patients who received bevacizumab (13.7 mo) ( $P = 0.05$ ) [31]. The predictive value of *RAS* mutation status was also enhanced by the results regarding PTL, as among patients with final stage IV *RAS*-wild-type disease who received panitumumab, LCC patients exhibited a better response (15.8 mo) in the first-line chemotherapy setting than RCC patients (5.5 mo) ( $P = 0.034$ ) [32-36].

There are limited data with respect to the response of colon tumours to bevacizumab according to PTL. The study of Boisen *et al* [37] showed that patients with tumours of the sigmoid colon and rectum who received first-line chemotherapy with bevacizumab experienced a longer PFS than patients with tumours in the caecum and ascending colon, a result that was not confirmed in this study (LCC: 11.6 mo, RCC:

12.5 mo)<sup>[37,38]</sup>. According to Arnold *et al*<sup>[34]</sup>, administration of bevacizumab in RCC leads to a better response in first-line chemotherapy than administration of other antibodies, a result that was also not confirmed in the present study (bevacizumab: 12.5 mo; panitumumab: 5.5 mo,  $P = 0.111$ ), and there was no difference in OS between the two antibodies (bevacizumab: 49.4 mo; panitumumab: 54.6 mo,  $P = 0.780$ )<sup>[15,34]</sup>. Regarding the use of bevacizumab after first-line chemotherapy, previous studies support that continuation of VEGF inhibition in the second-line chemotherapy setting provides a very mild but significant benefit to survival, regardless of KRAS status<sup>[39,40]</sup>. In our study, there was no benefit to survival associated with continuing the administration of bevacizumab after first-line chemotherapy, and none of the possible combinations of administered antibodies in the first- and second-line chemotherapy settings were associated with any significant differences ( $P = 0.693$ ) (Table 13).

**Table 6 Adjuvant and perioperative therapy across disease stages and locations**

Stage	Location	FOLFOX	XELOX	RT-capecitabine	RT-capecitabine-XELOX	Total
II	LCC	3	5	5	-	13
	RCC	3	5	-	-	8
III	LCC	3	11	-	11	25
	RCC	2	12	-	-	14
Total	LCC	6	16	5	11	38
	RCC	5	17	-	-	22
	Total	11	33	5	11	60

RCC: Right colon cancer; LCC: Left colon cancer.

Limitations of our study include the relatively small total number of patients, the absence of molecular biomarkers and surgical specimens for all patients and the partially retrospective data collection.

In conclusion, left and RCC are two different disease entities within the same organ with differences at the histopathological, molecular and embryological level, as well as differences in terms of which molecular pathways of carcinogenesis are involved, and blood supply and exposure to microbial populations. The silent clinical presentation of RCC, combined with the older age at diagnosis and the presence of comorbidities, as well as the poor response to chemotherapeutic regimens and targeting agents, makes diagnosis and treatment a challenge to clinicians. The use of already known biomarkers is considered necessary for defining a personalized treatment plan, and PTL should be taken into account in therapeutic decision making. Further understanding of the biology of colon cancer can lead to the development of new effective therapeutic options or to the optimization of the existing ones.

**Table 7 Cox regression analysis of disease recurrence**

	<i>P</i> value	HR	95%CI
KRAS wild-type/NRAS mutant (Ref cat)			
KRAS mutant	<sup>a</sup> $P = 0.002$	3.731	1.635-8.513
Presence of emboli	<sup>a</sup> $P = 0.025$	3.221	1.161-8.938
Location	0.286		
Histology	0.339		
Sex	0.797		
Age	0.336		
Lymph node involvement	0.465		
Grade	0.533		
Necroses	0.911		
Initial stage	0.216		

<sup>a</sup>Statistically significant at 0.05 level. HR: Hazard ratio; CI: Confidence interval.

**Table 8 Administered chemotherapy regimens in the first-line setting according to primary tumour location**

	<b>FOLFO n (%)</b> <b>X,</b>	<b>FOLFI n (%)</b> <b>RI,</b>	<b>Cisplatin-etoposide (%)</b>	<b>Total, (%)</b> <b>n</b>
LCC	61 (53.0)	21 (18.3)	1 (0.9)	83 (72.2)
RCC	19 (16.5)	13 (11.3)	-	32 (27.8)
Total	80 (69.5)	34 (29.6)	1 (0.9)	115 (100)

RCC: Right colon cancer; LCC: Left colon cancer.

**Table 9 Administered antibodies in the first-line setting according to RAS mutation status and progression-free survival time**

	<b>RAS status</b>	<b>Bevacizuma n (%)</b> <b>b,</b>	<b>PFS</b>	<b>Panitumuma n (%)</b> <b>b,</b>	<b>PFS</b>	<b>Total, n (%)</b>	<b>PFS</b>
LCC	RAS wild type	20 (17.6)	12.3	27 (23.7)	15.8	47 (41.3)	14.0
	RAS mutant	35 (30.7)	11.6	-	-	35 (30.7)	11.6
	Total	55 (48.3)	11.6	27 (23.7)	15.8	82 (72.0)	12.2
RCC	RAS wild type	4 (3.4)	22.2	8 (7.0)	5.5	12 (10.4)	13.8
	RAS mutant	20 (17.6)	10	-	-	20 (17.6)	10
	Total	24 (21.0)	12.6	8 (7.0)	5.5	32 (28.0)	12.5
Total		79 (69.3)	12	35 (30.7)	14.5	114 (100.0)	12.3

RCC: Right colon cancer, LCC: Left colon cancer, PFS: Progression free survival.

**Table 10 Cox regression analysis of first-line chemotherapy**

	<b>P value</b>	<b>HR</b>	<b>95%CI</b>
<i>BRAF</i> wild type		(Ref cat)	
<i>BRAF</i> mutant	<sup>a</sup> <i>P</i> = 0.040	2.454	1.044-5.772
<i>KRAS/NRAS</i>	0.202		
Location	0.166		
Histology	0.636		
Sex	0.405		
Age	0.906		
Antibody	0.748		
Initial stage	0.217		

<sup>a</sup>Statistically significant at 0.05 level. HR: Hazard ratio; CI: Confidence interval.

**Table 11 Administered chemotherapy regimens in the second-line setting according to primary tumour location**

	<b>FOLFOX, n (%)</b>	<b>FOLFI n (%)</b> <b>RI,</b>	<b>Total, n (%)</b>
LCC	19 (19.4)	55 (56.1)	74 (75.5)
RCC	8 (8.2)	16 (16.3)	24 (24.5)
Total	27 (27.6)	71 (72.4)	98 (100.0)

RCC: Right colon cancer; LCC: Left colon cancer.

**Table 12 Administered antibodies in the second-line setting according to RAS mutation status and time to progression-free survival**

	<b>RAS status</b>	<b>Bevacizumab, n (%)</b>	<b>PFS</b>	<b>Panitumumab, n (%)</b>	<b>PFS</b>	<b>Aflibercept, n (%)</b>	<b>PFS</b>	<b>Total, n (%)</b>	<b>PFS</b>
LCC	RAS wild type	16 (16.5)	7.4	20 (20.6)	8.1	10 (10.3)	6.8	46 (47.4)	7.9
	RAS mutant	9 (9.3)	9	-	-	19 (19.6)	9.3	28 (28.9)	9.0
	Total	25 (25.8)	7.4	20 (20.6)	8.1	29 (29.9)	8.2	74 (76.3)	8.2
RCC	RAS wild type	2 (2.1)	4.4	6 (6.2)	12.3	1 (1.0)	7.7	9 (9.3)	9.0
	RAS mutant	7 (7.3)	10.4	-	-	7 (7.3)	7.0	14 (14.4)	12.3
	Total	9 (9.3)	10.4	6 (6.2)	12.3	8 (8.3)	7.1	23 (23.4)	8.6
		34 (34.5)	9.0	26 (26.8)	9.7	37 (38.1)	7.6	97 (100)	8.6

RCC: Right colon cancer; LCC: Left colon cancer; PFS: Progression free survival.

**Table 13 Overall survival depending on the combination of administered antibodies in first- and second-line chemotherapy**

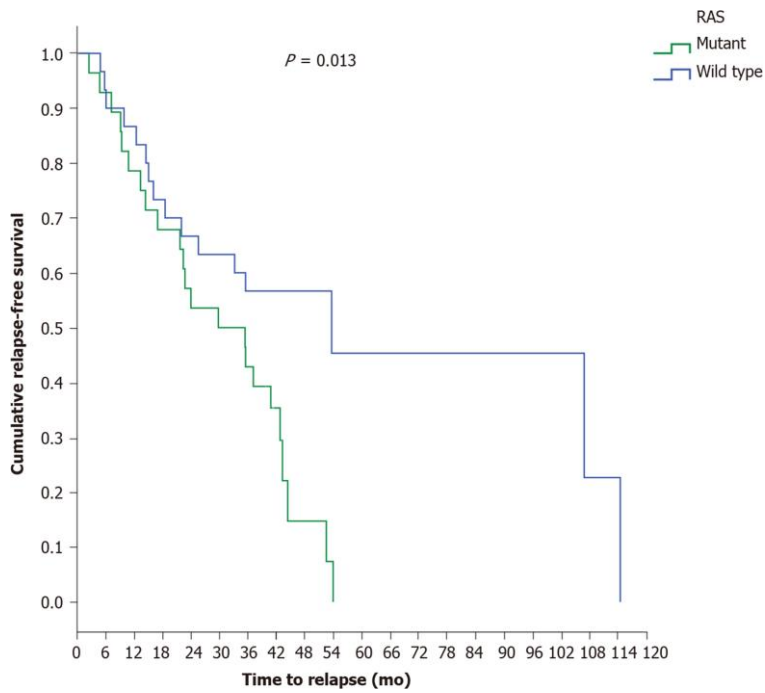
<b>First line</b>	<b>Second line</b>	<b>Median OS (mo)</b>	<b>P value</b>
Bevacizumab	Bevacizumab	58.4	<i>P</i> = 0.693
Panitumumab	Bevacizumab	44.9	
Bevacizumab	Panitumumab	51.7	
Panitumumab	Panitumumab	46.7	
Bevacizumab	Aflibercept	44.0	
Panitumumab	Aflibercept	62.3	

OS: Overall survival.

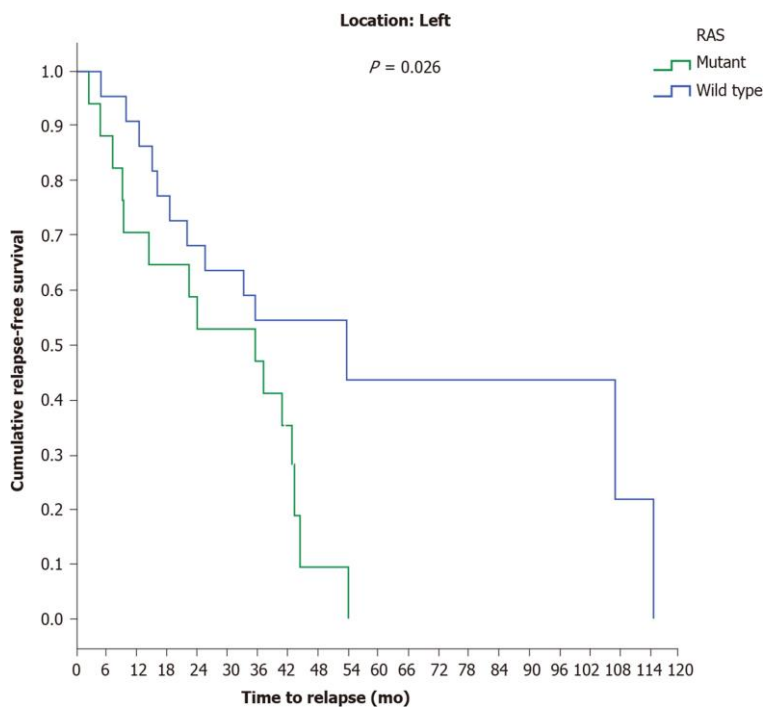
**Table 14 Cox regression analysis of overall survival**

	<b>P value</b>	<b>HR</b>	<b>95%CI</b>
<i>KRAS</i> wild type/ <i>NRAS</i> wild type		(Ref cat)	
<i>KRAS</i> mutant	<sup>a</sup> <i>P</i> = 0.017	2.313	1.162-4.605
Initial stage I-III		(Ref cat)	
Initial stage IV	<sup>a</sup> <i>P</i> < 0.001	4.036	1.922-8.475
<i>BRAF</i>	0.373		
Location	0.937		
Histology	0.259		
Sex	0.602		
Age	0.250		
Lymph nodes	0.407		
Differentiation grade	0.142		
Presence of necrosis	0.375		
Presence of emboli	0.783		

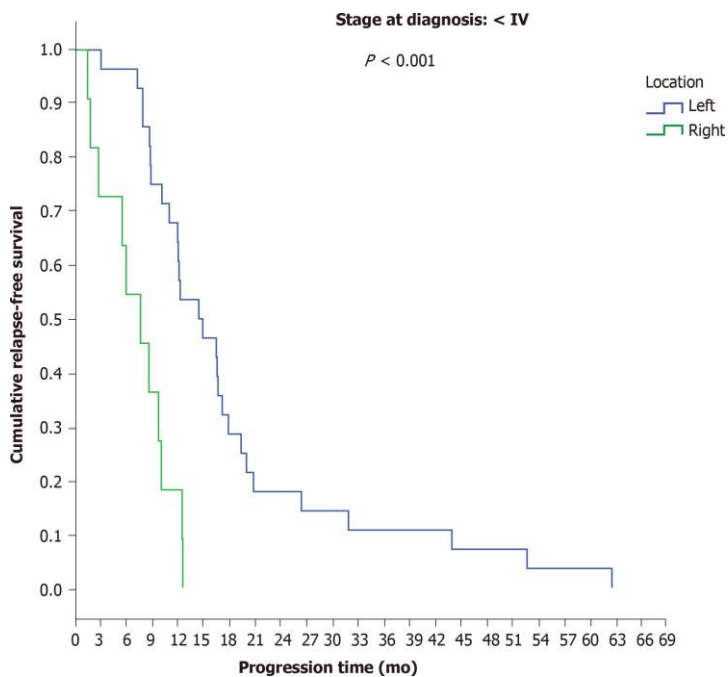
<sup>a</sup>Statistically significant at 0.05 level. HR: Hazard ratio; CI: Confidence interval.



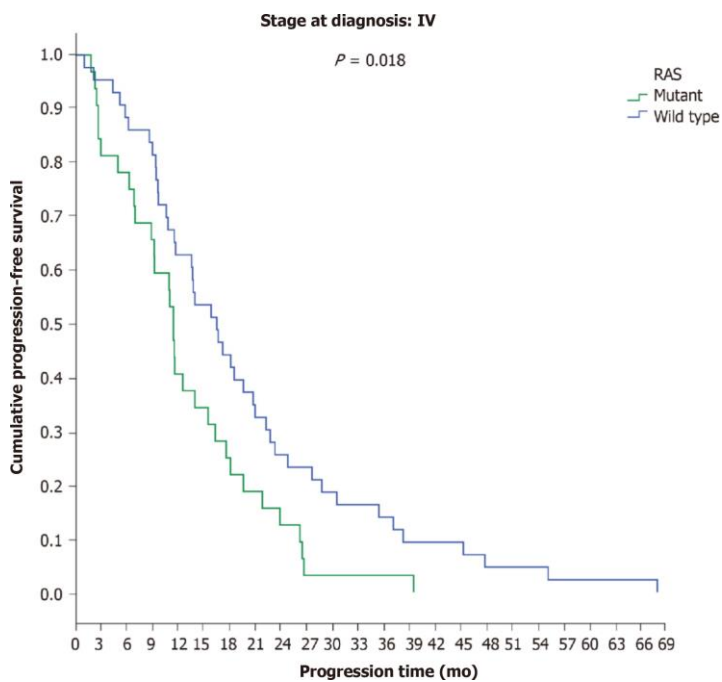
**Figure 2 Disease recurrence in patients with stage I, II and III disease according to RAS mutation status.**



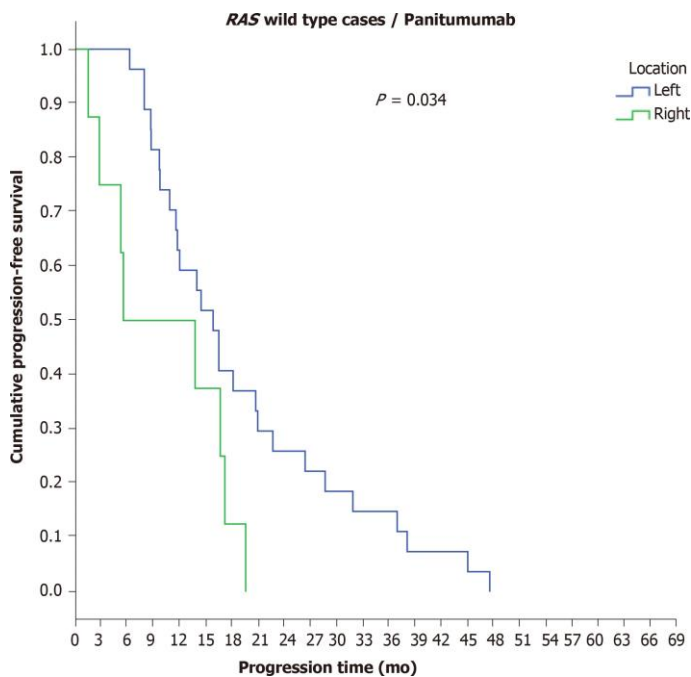
**Figure 3 Disease recurrence in left colon cancer patients with stage I, II and III disease according to RAS mutation status.**



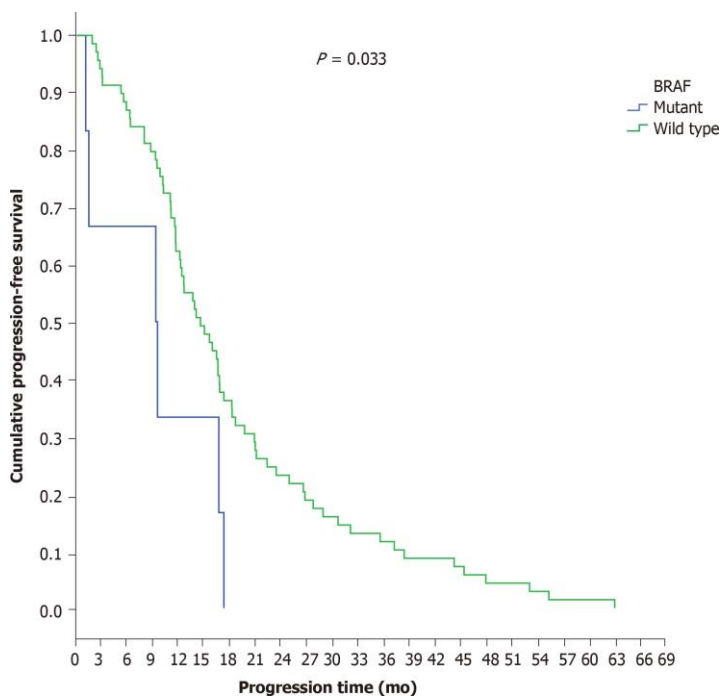
**Figure 4** Progression-free survival in the first-line chemotherapy setting in patients with initial stage I, II and III disease according to location.



**Figure 5** Progression-free survival in the first-line chemotherapy setting in patients with initial stage IV disease according to RAS mutation status.

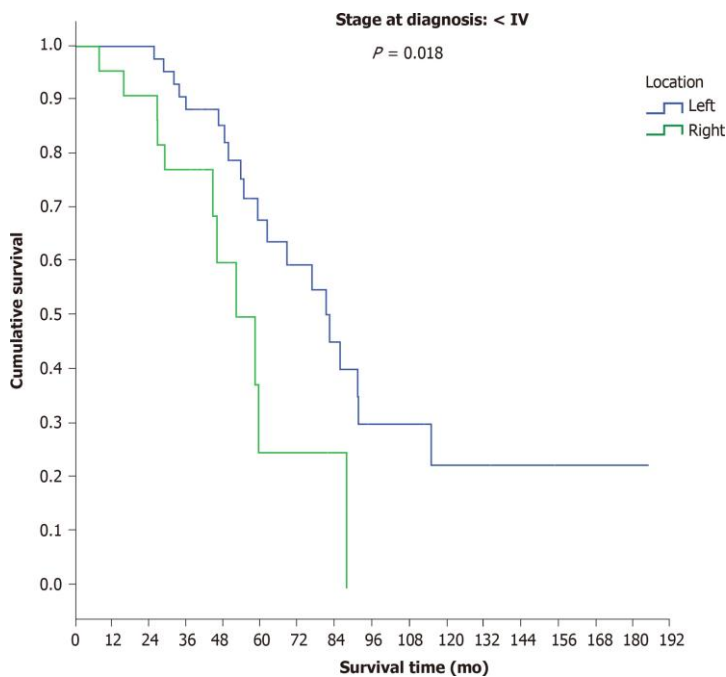


**Figure 6 Progression-free survival in the first-line chemotherapy setting in patients with final stage IV RAS-wild-type disease receiving panitumumab according to primary tumour location.**



**Figure 7 Progression-free survival in the first-line chemotherapy setting according to BRAF mutation status.**





**Figure 8 Overall survival among patients with initial stage I, II and III disease according to primary tumour location.**

## ARTICLE HIGHLIGHTS

### **Research background**

Left and right colon cancer present differences at histopathological, molecular and embryological level, blood supply and exposure to microbial populations. Different pathogenic pathways may contribute to the difference in disease behaviour and overall survival between them.

### **Research motivation**

The absence of data regarding differences between right and left colon cancer in the Greek population was the study's main concern. The outcomes may assist clinicians to define a therapeutic treatment plan based on molecular biology and primary tumour location.

### **Research objectives**

The aim of this study was to investigate significant differences among Greek patients with right and left colon cancer based on epidemiological, clinical, histological and molecular characteristics as well as differences between them in terms of disease progression and overall survival as response to targeted therapy.

### **Research methods**

A total of 144 patients with colon cancer of any stage were enrolled in this observational study. Data were collected retrospectively and prospectively during a 2.5-year period. Comparative analysis between and left and right colon cancer patients was performed. Multivariate Cox regression analysis was used to determine the independent predictive factors for progression free survival and disease specific survival.

### **Research results**

Right colon cancer patients presented more comorbidities, worse histological and molecular characteristics as well as an insidious disease onset. Shorter overall survival, higher tumour relapse rate and poor response to targeted regimens of right colon cancer patients dictates different clinical, diagnostic and therapeutic approaches.

### Research conclusions

We investigated the differences between left and right colon cancer in terms of clinical presentation, histopathology and molecular biology in Greek colon cancer patients. Right colon cancer patients presented a higher rate of mucinous differentiation, infiltrated lymph nodes and *KRAS* mutation, as well as more silent clinical presentation of the disease and a higher rate of coronary artery disease and diabetes. The *KRAS* gene revealed its predictive value since *RAS*-wild-type colon cancer patients who received panitumumab exhibited a better response than patients who received bevacizumab, a result that was also enhanced by the results regarding primary tumour location, as among patients with *RAS*-wild-type disease who received panitumumab, left colon cancer patients exhibited a better response than right colon cancer patients. On the other hand, the prognostic value of the *BRAF* gene was confirmed, as *BRAF* mutant patients demonstrated a shorter progression-free survival time period than *BRAF*-wild-type patients. Disease stage at the time of diagnosis was confirmed as an important factor for survival in both univariate and multivariate analyses, while primary tumour location was found to play an important role in disease recurrence, as well as in overall survival among patients with initial stage I-III disease. Despite the relatively small size of this study and its partial retrospective nature we suggest that primary tumor location and molecular biomarkers should be taken into account in therapeutic decision making.

### Research perspectives

A personalized treatment plan should be based on histological and molecular characteristics of the tumor in association with primary tumor location. Large randomized control trials are needed to evaluate tumor response rate based on new emerging molecular biomarkers.

## ACKNOWLEDGEMENTS

The authors would like to thank the employees of the Department of Patients Medical Records of Metaxa Anticancer Hospital for their time and contribution in identifying and providing the medical records of all patients who participated in the study.

## REFERENCES

- 1 **Ferlay J**, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; **136**: E359-E386 [PMID: [25220842](#) DOI: [10.1002/ijc.29210](#)]
- 2 **Jemal A**, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; **61**: 69-90 [PMID: [21296855](#) DOI: [10.3322/caac.20107](#)]
- 3 **Bailey CE**, Hu CY, You YN, Bednarski BK, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM, Cantor SB, Chang GJ. Increasing disparities in the age-related incidences of colon and rectal cancers in the United States, 1975- 2010. *JAMA Surg* 2015; **150**: 17-22 [PMID: [25372703](#) DOI: [10.1001/jamasurg.2014.1756](#)]
- 4 **Siegel R**, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; **64**: 9-29 [PMID: [24399786](#) DOI: [10.3322/caac.21208](#)]
- 5 **Cheng L**, Eng C, Nieman LZ, Kapadia AS, Du XL. Trends in colorectal cancer incidence by anatomic site and disease stage in the United States from 1976 to 2005. *Am J Clin Oncol* 2011; **34**: 573-580 [PMID: [21217399](#) DOI: [10.1097/COC.0b013e3181fe41ed](#)]
- 6 **Bufill JA**. Colorectal cancer: evidence for distinct genetic categories based on proximal or distal tumor location. *Ann Intern Med* 1990; **113**: 779-788 [PMID: [2240880](#) DOI: [10.7326/0003-4819-113-10-779](#)]
- 7 **Iacopetta B**. Are there two sides to colorectal cancer? *Int J Cancer* 2002; **101**: 403-408 [PMID: [12216066](#) DOI: [10.1002/ijc.10635](#)]
- 8 **Meguid RA**, Slidell MB, Wolfgang CL, Chang DC, Ahuja N. Is there a difference in survival between right- versus left-sided colon cancers? *Ann Surg Oncol* 2008; **15**: 2388-2394 [PMID: [18622647](#) DOI: [10.1245/s10434-008-0015-y](#)]
- 9 **Baran B**, Mert Ozupek N, Yerli Tetik N, Acar E, Bekcioglu O, Baskin Y. Difference Between Left-Sided and Right-Sided Colorectal Cancer: A Focused Review of Literature. *Gastroenterology Res* 2018; **11**: 264- 273 [PMID: [30116425](#) DOI: [10.14740/gr1062w](#)]
- 10 **Shen H**, Yang J, Huang Q, Jiang MJ, Tan YN, Fu JF, Zhu LZ, Fang XF, Yuan Y. Different treatment strategies and molecular features between right-sided and left-sided colon cancers. *World J Gastroenterol* 2015; **21**: 6470-6478 [PMID: [26074686](#) DOI: [10.3748/wjg.v21.i21.6470](#)]
- 11 **Tong JH**, Lung RW, Sin FM, Law PP, Kang W, Chan AW, Ma BB, Mak TW, Ng SS, To KF. Characterization of rare transforming *KRAS* mutations in sporadic colorectal cancer. *Cancer Biol Ther* 2014; **15**: 768-776 [PMID: [24642870](#) DOI: [10.4161/cbt.28550](#)]
- 12 **Yamauchi M**, Morikawa T, Kuchiba A, Imamura Y, Qian ZR, Nishihara R, Liao X, Waldron L, Hoshida Y, Huttenhower C, Chan AT, Giovannucci E, Fuchs C, Ogino S. Assessment of colorectal cancer molecular features along bowel subsites challenges the conception of distinct dichotomy of proximal versus distal colorectum. *Gut* 2012; **61**: 847-854 [PMID: [22427238](#) DOI: [10.1136/gutjnl-2011-300865](#)]
- 13 **Hsu YL**, Lin CC, Jiang JK, Lin HH, Lan YT, Wang HS, Yang SH, Chen WS, Lin TC, Lin JK, Lin PC, Chang SC.

- Clinicopathological and molecular differences in colorectal cancer according to location. *Int J Biol Markers* 2019; **34**: 47-53 [PMID: 30854932 DOI: 10.1177/1724600818807164]
- 14 **Holch JW**, Ricard I, Stintzing S, Modest DP, Heinemann V. The relevance of primary tumour location in patients with metastatic colorectal cancer: A meta-analysis of first-line clinical trials. *Eur J Cancer* 2017; **70**: 87-98 [PMID: 27907852 DOI: 10.1016/j.ejca.2016.10.007]
  - 15 **Benedix F**, Kube R, Meyer F, Schmidt U, Gastinger I, Lippert H; Colon/Rectum Carcinomas (Primary Tumor) Study Group. Comparison of 17,641 patients with right- and left-sided colon cancer: differences in epidemiology, perioperative course, histology, and survival. *Dis Colon Rectum* 2010; **53**: 57-64 [PMID: 20010352 DOI: 10.1007/DCR.0b013e3181c703a4]
  - 16 **Hansen IO**, Jess P. Possible better long-term survival in left versus right-sided colon cancer - a systematic review. *Dan Med J* 2012; **59**: A4444 [PMID: 22677242]
  - 17 **Marzouk O**, Schofield J. Review of histopathological and molecular prognostic features in colorectal cancer. *Cancers (Basel)* 2011; **3**: 2767-2810 [PMID: 24212832 DOI: 10.3390/cancers3022767]
  - 18 **Nawa T**, Kato J, Kawamoto H, Okada H, Yamamoto H, Kohno H, Endo H, Shiratori Y. Differences between right- and left-sided colon cancer in patient characteristics, cancer morphology and histology. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; **23**: 418-423 [PMID: 17532785 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2007.04923.x]
  - 19 **Weiss JM**, Pfau PR, O'Connor ES, King J, LoConte N, Kennedy G, Smith MA. Mortality by stage for right-versus left-sided colon cancer: analysis of surveillance, epidemiology, and end results--Medicare data. *J Clin Oncol* 2011; **29**: 4401-4409 [PMID: 21969498 DOI: 10.1200/JCO.2011.36.4414]
  - 20 **Malik S**, Wong ND, Franklin SS, Kamath TV, L'Italien GJ, Pio JR, Williams GR. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. *Circulation* 2004; **110**: 1245-1250 [PMID: 15326067 DOI: 10.1161/01.CIR.0000140677.20606.0E]
  - 21 **Yuhara H**, Steinmaus C, Cohen SE, Corley DA, Tei Y, Buffler PA. Is diabetes mellitus an independent risk factor for colon cancer and rectal cancer? *Am J Gastroenterol* 2011; **106**: 1911-21; quiz 1922 [PMID: 21912438 DOI: 10.1038/ajg.2011.301]
  - 22 **Ogura T**, Kakuta M, Yatsuoka T, Nishimura Y, Sakamoto H, Yamaguchi K, Tanabe M, Tanaka Y, Akagi K. Clinicopathological characteristics and prognostic impact of colorectal cancers with NRAS mutations. *Oncol Rep* 2014; **32**: 50-56 [PMID: 24806883 DOI: 10.3892/or.2014.3165]
  - 23 **Yoon HH**, Tougeron D, Shi Q, Alberts SR, Mahoney MR, Nelson GD, Nair SG, Thibodeau SN, Goldberg RM, Sargent DJ, Sinicrope FA; Alliance for Clinical Trials in Oncology. KRAS codon 12 and 13 mutations in relation to disease-free survival in BRAF-wild-type stage III colon cancers from an adjuvant chemotherapy trial (N0147 alliance). *Clin Cancer Res* 2014; **20**: 3033-3043 [PMID: 24687927 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-3140]
  - 24 **Imamura Y**, Morikawa T, Liao X, Lochhead P, Kuchiba A, Yamauchi M, Qian ZR, Nishihara R, Meyerhardt JA, Haigis KM, Fuchs CS, Ogino S. Specific mutations in KRAS codons 12 and 13, and patient prognosis in 1075 BRAF wild-type colorectal cancers. *Clin Cancer Res* 2012; **18**: 4753-4763 [PMID: 22753589 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-3210]
  - 25 **Van Cutsem E**, Köhne CH, Láng I, Folprecht G, Nowacki MP, Cascinu S, Shchepotin I, Maurel J, Cunningham D, Tejpar S, Schlichting M, Zube A, Celik I, Rougier P, Ciardiello F. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol* 2011; **29**: 2011-2019 [PMID: 21502544 DOI: 10.1200/JCO.2010.33.5091]
  - 26 **Hamelin R**, Chalastanis A, Colas C, El Bchiri J, Mercier D, Schreurs AS, Simon V, Svrcek M, Zaanen A, Borie C, Buhard O, Capel E, Zouali H, Praz F, Muleris M, Fléjou JF, Duval A. [Clinical and molecular consequences of microsatellite instability in human cancers]. *Bull Cancer* 2008; **95**: 121-132 [PMID: 18230578 DOI: 10.1684/bdc.2008.0571]
  - 27 **Kang S**, Na Y, Joung SY, Lee SI, Oh SC, Min BW. The significance of microsatellite instability in colorectal cancer after controlling for clinicopathological factors. *Medicine (Baltimore)* 2018; **97**: e0019 [PMID: 29489646 DOI: 10.1097/MD.00000000000010019]
  - 28 **Sasaki K**, Andreatos N, Margonis GA, He J, Weiss M, Johnston F, Wolfgang C, Antoniou E, Pikoulis E, Pawlik TM. The prognostic implications of primary colorectal tumor location on recurrence and overall survival in patients undergoing resection for colorectal liver metastasis. *J Surg Oncol* 2016; **114**: 803-809 [PMID: 27792291 DOI: 10.1002/jso.24425]
  - 29 **Qin Q**, Yang L, Sun YK, Ying JM, Song Y, Zhang W, Wang JW, Zhou AP. Comparison of 627 patients with right- and left-sided colon cancer in China: Differences in clinicopathology, recurrence, and survival. *Chronic Dis Transl Med* 2017; **3**: 51-59 [PMID: 29063056 DOI: 10.1016/j.cdtm.2017.02.004]
  - 30 **Pietrantonio F**, Cremolini C, Petrelli F, Di Bartolomeo M, Loupakis F, Maggi C, Antoniotti C, de Braud F, Falcone A, Iacovelli R. First-line anti-EGFR monoclonal antibodies in panRAS wild-type metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015; **96**: 156-166 [PMID: 26088456 DOI: 10.1016/j.critrevonc.2015.05.016]
  - 31 **Schwartzberg LS**, Rivera F, Karthaus M, Fasola G, Canon JL, Hecht JR, Yu H, Oliner KS, Go WY. PEAK: a randomized, multicenter phase II study of panitumumab plus modified fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFOX6) or bevacizumab plus mFOLFOX6 in patients with previously untreated, unresectable, wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2014; **32**: 2240-2247 [PMID: 24687833 DOI: 10.1200/JCO.2013.53.2473]
  - 32 **von Einem JC**, Heinemann V, von Weikersthal LF, Vehling-Kaiser U, Stauch M, Hass HG, Decker T, Klein S,

- Held S, Jung A, Kirchner T, Haas M, Holch J, Michl M, Aubele P, Boeck S, Schulz C, Giessen C, Stintzing S, Modest DP. Left-sided primary tumors are associated with favorable prognosis in patients with KRAS codon 12/13 wild-type metastatic colorectal cancer treated with cetuximab plus chemotherapy: an analysis of the AIO KRK-0104 trial. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014; **140**: 1607-1614 [PMID: 24816724 DOI: 10.1007/s00432-014-1678-3]
- 33 **Missiaglia E**, Jacobs B, D'Ario G, Di Narzo AF, Sonesson C, Budinska E, Popovici V, Vecchione L, Gerster S, Yan P, Roth AD, Klingbiel D, Bosman FT, Delorenzi M, Tejpar S. Distal and proximal colon cancers differ in terms of molecular, pathological, and clinical features. *Ann Oncol* 2014; **25**: 1995-2001 [PMID: 25057166 DOI: 10.1093/annonc/mdu275]
- 34 **Arnold D**, Lueza B, Douillard JY, Peeters M, Lenz HJ, Venook A, Heinemann V, Van Cutsem E, Pignon JP, Tabernero J, Cervantes A, Ciardiello F. 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**: 1713-1729 [PMID: 28407110 DOI: 10.1093/annonc/mdx175]
- 35 **Brulé SY**, Jonker DJ, Karapetis CS, O'Callaghan CJ, Moore MJ, Wong R, Tebbutt NC, Underhill C, Yip D, Zalberg JR, Tu D, Goodwin RA. Location of colon cancer (right-sided versus left-sided) as a prognostic factor and a predictor of benefit from cetuximab in NCIC CO.17. *Eur J Cancer* 2015; **51**: 1405- 1414 [PMID: 25979833 DOI: 10.1016/j.ejca.2015.03.015]
- 36 **Boeckx N**, Koukakis R, Op de Beeck K, Rolfo C, Van Camp G, Siena S, Tabernero J, Douillard JY, André T, Peeters M. Primary tumor sidedness has an impact on prognosis and treatment outcome in metastatic colorectal cancer: results from two randomized first-line panitumumab studies. *Ann Oncol* 2017; **28**: 1862- 1868 [PMID: 28449055 DOI: 10.1093/annonc/mdx119]
- 37 **Boisen MK**, Johansen JS, Dehlendorff C, Larsen JS, Osterlind K, Hansen J, Nielsen SE, Pfeiffer P, Tarpgaard LS, Holländer NH, Keldsen N, Hansen TF, Jensen BB, Jensen BV. Primary tumor location and bevacizumab effectiveness in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2013; **24**: 2554-2559 [PMID: 23864097 DOI: 10.1093/annonc/mdt253]
- 38 **Grothey A**, Sugrue MM, Purdie DM, Dong W, Sargent D, Hedrick E, Kozloff M. Bevacizumab beyond first progression is associated with prolonged overall survival in metastatic colorectal cancer: results from a large observational cohort study (BRiTE). *J Clin Oncol* 2008; **26**: 5326-5334 [PMID: 18854571 DOI: 10.1200/JCO.2008.16.3212]
- 39 **Bennouna J**, Sastre J, Arnold D, Österlund P, Greil R, Van Cutsem E, von Moos R, Viéitez JM, Bouché O, Borg C, Steffens CC, Alonso-Orduña V, Schlichting C, Reyes-Rivera I, Bendahmane B, André T, Kubicka S; ML18147 Study Investigators. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; **14**: 29-37 [PMID: 23168366 DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70477-1]
- 40 **Kubicka S**, Greil R, André T, Bennouna J, Sastre J, Van Cutsem E, von Moos R, Osterlund P, Reyes- Rivera I, Müller T, Makrutzki M, Arnold D; ML18147 study investigators including AIO, GERCOR, FFCD, UNICANCER GI, TTD, BGDO, GEMCAD, and AGMT groups. Bevacizumab plus chemotherapy continued beyond first progression in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with bevacizumab plus chemotherapy: ML18147 study KRAS subgroup findings. *Ann Oncol* 2013; **24**: 2342- 2349 [PMID: 23852309 DOI: 10.1093/annonc/mdt231]

## **23. Περίληψη**

### **Υπάρχουσα γνώση**

Οι διαφορές σε ιστοπαθολογικό και μοριακό επίπεδο μεταξύ καρκίνου του δεξιού και του αριστερού τμήματος του παχέος εντέρου αναφέρθηκαν πρώτη φορά στη βιβλιογραφία από τον Buzi το 1990. Έκτοτε μεγάλος αριθμός μελετών έχει επιβεβαιώσει τις διαφορές μεταξύ τους σε επιδημιολογικό επίπεδο, σε επίπεδο κλινικής εμφάνισης, συννοσηροτήτων και βιολογικής συμπεριφοράς, τα οποία θα μπορούσαν να σχετίζονται με τις διαφορές στην πρόγνωση και την ολική επιβίωση μεταξύ τους.

### **Στόχος**

Σκοπός της παρούσης εργασίας είναι να διερευνήσει στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ Ελλήνων ασθενών με καρκίνο του δεξιού και αριστερού τμήματος του παχέος εντέρου αναφορικά με επιδημιολογικά, κλινικά, ιστοπαθολογικά και μοριακά δεδομένα, λαμβάνοντας υπόψη την ανταπόκριση των ασθενών σε στοχευμένες θεραπείες και υπολογίζοντας τυχόν διαφορές σε περιόδους προόδου νόσου ελεύθερης επιβίωσης στην πρώτη και δεύτερη γραμμή θεραπείας αλλά και στην ολική επιβίωση μεταξύ τους.

### **Υλικό και μέθοδος**

Η παρούσα μελέτη παρατήρησης περιέλαβε 144 ασθενείς με ιστολογικά επιβεβαιωμένο καρκίνο παχέος εντέρου ανεξαρτήτως σταδίου που έλαβαν χημειοθεραπευτική αγωγή σε ελληνικό ογκολογικό νοσοκομείο για χρονικό διάστημα 2.5 ετών. Οι κλινικές πληροφορίες, οι συννοσηρότητες, τα ιστολογικά και μοριακά χαρακτηριστικά συλλέχθηκαν αναδρομικά από τους φακέλους των ασθενών, ενώ τα

χορηγηθέντα χημειοθεραπευτικά σχήματα, οι στοχευτικοί παράγοντες, οι χρονικές περίοδοι προόδου νόσου ελεύθερης επιβίωσης στην πρώτη και δεύτερη γραμμή θεραπείας και η ολική επιβίωση καταγράφηκαν αναδρομικά και προοπτικά. Η στατιστική ανάλυση έγινε με το στατιστικό πακέτο SPSS.

### **Αποτελέσματα**

86 άνδρες και 58 γυναίκες συμμετείχαν στην μελέτη. 100 (69.4%) ασθενείς με εντόπιση της πρωτοπαθούς εστίας στο αριστερό κόλον και 44 (30.6%) στο δεξιό κόλον. Ασθενείς με δεξιά εντόπιση εμφάνισαν σε μεγαλύτερο ποσοστό αναιμία (OR=3.09), ενώ οι ασθενείς με αριστερή εντόπιση εμφάνισαν σε μεγαλύτερο ποσοστό αίμα στις κενώσεις (OR=3.37) και αίσθημα ατελούς κένωσης (OR=2.78). Αναφορικά με τα συνοδά νοσήματα οι ασθενείς με καρκίνο του δεξιού κόλου είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα να πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη (OR=3.31) και στεφανιαία νόσο ( $p=0.056$ ). Η βλεννώδης διαφοροποίηση ήταν πιο συχνή στην δεξιά υποομάδα (OR=4,49), όπως και ο αριθμός των διηθημένων λεμφαδένων ( $p = 0.039$ ), ενώ η υψηλή διαφοροποίηση ήταν πιο συχνή στην αριστερή υποομάδα (OR=2,78). Οι RAS wild type ασθενείς που έλαβαν anti-EGFR αγωγή εμφάνισαν μεγαλύτερο όφελος (PFS: 16.5 μήνες) συγκριτικά με όσους έλαβαν anti-VEGF αγωγή (PFS: 13.7 μήνες) ( $p=0,05$ ), ενώ μεταξύ RAS wild-type ασθενών που έλαβαν anti-EGFR αγωγή, οι ασθενείς με αριστερή εντόπιση εμφάνισαν μεγαλύτερο όφελος (PFS: 15.8 μήνες) από τους ασθενείς με δεξιά εντόπιση (PFS: 5.5 μήνες) στην πρώτη γραμμή χημειοθεραπείας ( $p=0.034$ ). Οι BRAF mutant ασθενείς εμφάνισαν συντομότερη χρονική περίοδο ελεύθερη επιβίωσης (9.3 μήνες) συγκριτικά με τους BRAF wild type ασθενείς (14.5 μήνες) ( $p=0,033$ ) στην πρώτη γραμμή χημειοθεραπείας. Οι ασθενείς με καρκίνο του δεξιού κόλου παρουσίασαν υποτροπή σε μικρότερο χρονικό διάστημα (7.7 μήνες) συγκριτικά με τους ασθενείς με αριστερή εντόπιση (14.5 μήνες)

( $p < 0,001$ ) καθώς και συντομότερη ολική επιβίωση (δεξιό κόλον: 58.4 μήνες, αριστερό κόλον: 82.4 μήνες,  $p = 0.018$ )

### **Συμπέρασμα**

Οι ασθενείς με καρκίνο του δεξιού τμήματος του παχέος εντέρου εμφανίζουν περισσότερα συνοδά νοσήματα, χειρότερα ιστολογικά και μοριακά χαρακτηριστικά και συνεπώς υψηλότερη πιθανότητα υποτροπής, πτωχής ανταπόκρισης στη στοχευμένη θεραπεία και συντομότερη ολική επιβίωση από τους ασθενείς με καρκίνο του αριστερού τμήματος του παχέος εντέρου.

## **24. Abstract**

### **Background**

The differences in histopathology and molecular biology between right colon cancer (RCC) and left colon cancer (LCC) were first reported in the literature by Bufill in 1990. Since then, a large number of studies have confirmed their differences in epidemiology, clinical presentation, comorbidities and biological behaviour, which may be related to the difference in prognosis and overall survival (OS) between the two groups.

### **Aim**

To investigate statistically significant differences between Greek patients with LCC and RCC in terms of epidemiology, clinical manifestation, histopathology and molecular biology, taking into consideration the response rates in targeted regimens in first and second line chemotherapy and overall survival.

### **Methods**

The present observational study included 144 patients diagnosed with colon cancer of any stage who received chemotherapy in a Greek tertiary oncology hospital during a 2.5-year period. Clinical information, comorbidities, histopathologic characteristics and molecular biomarkers were collected from the patients' medical records retrospectively, while administered chemotherapy regimens, targeted agents, progression-free survival (PFS) periods with first- and second-line chemotherapy and OS were recorded retroactively and prospectively. Data analysis was performed with the SPSS statistical package.



## Results

Eighty-six males and 58 females participated in the study. One hundred (69.4%) patients had a primary lesion in the left colon, and 44 (30.6%) patients had a primary lesion in the right colon. Patients with RCC were more likely to display anaemia than patients with LCC (OR = 3.09), while LCC patients were more likely to develop rectal bleeding (OR = 3.37) and a feeling of incomplete evacuation (OR = 2.78). Considering comorbidities, RCC patients were more likely to suffer from diabetes (OR = 3.31) and coronary artery disease ( $p = 0.056$ ) than LCC patients. The mucinous differentiation rate was higher in the right-sided group than in the left-sided group (OR = 4.49), as was the number of infiltrated lymph nodes ( $p = 0.039$ ), while the percentage of high-grade differentiation was higher in the group of patients with left-sided colon cancer (OR = 2.78). RAS wild-type patients who received anti-EGFR treatment experienced greater benefit (PFS: 16.5 mo) than those who received anti-VEGF treatment (PFS: 13.7 mo) ( $p = 0.05$ ), while among RAS wild-type patients who received anti-EGFR treatment, LCC patients experienced greater benefit (PFS: 15.8 mo) than the RCC subgroup (PFS: 5.5 mo) in the first-line chemotherapy setting ( $p = 0.034$ ). BRAF-mutant patients had shorter PFS (9.3 mo) than BRAF wild-type patients (14.5 mo) ( $p = 0.033$ ). RCC patients showed a shorter tumour recurrence period (7.7 mo) than those with LCC (14.5 mo) ( $p < 0.001$ ), as well as shorter overall survival (58.4 mo for RCC patients; 82.4 mo for LCC patients) ( $p = 0.018$ ).

## Conclusion

RCC patients present more comorbidities, worse histological and molecular characteristics and a consequently higher probability of tumour recurrence, poor response to targeted therapy and shorter overall survival than LCC patients.