



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ ΣΤΗΝ ΙΑΤΡΙΚΗ

Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

«Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΑΝΑΣΟΪΣΤΟΧΗΜΕΙΑΣ
ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ»

ΑΡΙΣΤΕΑ ΣΤΑΘΑΚΟΠΟΥΛΟΥ
Τεχνολόγος Ιατρικών Εργαστηρίων

Επιβλέπων Καθηγητής:
Ανδρέας Χ. Λάζαρης, Καθηγητής Ιατρικής

ΑΘΗΝΑ, 2020



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ ΣΤΗΝ ΙΑΤΡΙΚΗ

Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

«Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΑΝΑΣΟΪΣΤΟΧΗΜΕΙΑΣ
ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ»

ΑΡΙΣΤΕΑ ΣΤΑΘΑΚΟΠΟΥΛΟΥ
Τεχνολόγος Ιατρικών Εργαστηρίων

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

Ανδρέας Χ. Λάζαρης Χ. (Επιβλέπων), Καθηγητής Ιατρικής
Αφροδίτη Νόννη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ιατρικής
Γεώργιος Αγρογιάννης, Αναπληρωτής Καθηγητής Ιατρικής

ΑΘΗΝΑ, 2020

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου είναι ένα από τα συχνότερα και πιο κοινά νεοπλάσματα, σε παγκόσμια κλίμακα. Τα ποσοστά επίπτωσης και θνησιμότητας ποικίλουν σημαντικά ανά τον κόσμο και τα περιστατικά βαίνουν διαρκώς αυξανόμενα, ιδιαίτερα στις αναπτυσσόμενες χώρες. Σύμφωνα με στοιχεία από το Παγκόσμιο Παρατηρητήριο για τον Καρκίνο του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ), το έτος 2018 ο ορθοκολικός καρκίνος ήταν ο 3^{ος} πιο συχνά διεγνωσμένος και ο 2^{ος} πιο θανατηφόρος καρκίνος στον κόσμο. Διαφορές στη συχνότητα εμφάνισης παρατηρούνται ανάμεσα στα δύο φύλα, ενώ η νόσος είναι σπάνια πριν την ηλικία των 40 ετών. Η αιτιολογική βάση της νόσου είναι πολύπλοκη και όχι σαφώς καθορισμένη. Χαρακτηρίζεται από την αλληλεπίδραση περιβαλλοντικών, ατομικών και γενετικών παραγόντων στα διάφορα στάδια της καρκινογένεσης.

Η πρόληψη του ορθοκολικού καρκίνου, ακολουθώντας χρονική διαδοχή, στοχεύει στην αποτροπή εμφάνισης της νόσου, στη διακοπή της νεοπλασματικής της ανάπτυξης και στην παρεμπόδιση της εξέλιξης ήδη εγκατεστημένης νόσου. Η διαγνωστική διαδικασία συνίσταται στην κλινική εξέταση, σε εργαστηριακές εξετάσεις με βασική την ανίχνευση αιμοσφαιρίνης κοπράνων και σε απεικονιστικές μεθόδους με κυριότερη την κολonosκόπηση. Η κλινική έκβαση της νόσου και η επιβίωση των ασθενών εξαρτάται σημαντικά από το παθολογοανατομικό στάδιο του όγκου κατά τη διάγνωση. Οι συμπτωματικοί ασθενείς, καθώς έχουν συνήθως προχωρημένη νόσο με λεμφαδενικές διηθήσεις και μεταστατικές εστίες, καταγράφουν ποσοστά πενταετούς επιβίωσης περίπου 50%. Η θεραπευτική αντιμετώπιση του ορθοκολικού καρκίνου βασίζεται στην πρόγνωση και συνίσταται σε χειρουργική και συμπληρωματική θεραπεία. Οι σύγχρονες θεραπείες, στηριζόμενες στο μοριακό προφίλ του όγκου, χρησιμοποιούν βιολογικούς φαρμακευτικούς παράγοντες στόχευσης και προσβλέπουν σε εξατομικευμένη προσέγγιση.

Ο ορθοκολικός καρκίνος είναι κατ' εξοχήν σποραδική νόσος 65%-85% των περιπτώσεων, η οικογενής μορφή παρατηρείται στο 10%-30% των περιπτώσεων, ενώ ο κληρονομικός τύπος με την εμφάνιση γενετικών συνδρόμων ενοχοποιείται για λιγότερο από το 5% του συνόλου των περιπτώσεων. Η πολυσταδιακή νεοπλασματική εξεργασία βασίζεται σε μοριακές μεταβολές, οι οποίες προσδίδουν ετερογένεια στη νόσο, καθορίζουν το μοριακό της προφίλ και διαμορφώνουν τον ανοσοφαινότυπο.

Ο φαινοτυπικός καθορισμός παραγματοποιείται με την πλέον διαδεδομένη, ευρέως χρησιμοποιούμενη, εργαστηριακή τεχνική της Ανοσοϊστοχημείας. Η ανοσοϊστοχημεία βασίζεται στην ειδική δέσμευση αντισωμάτων (μονοκλωνικών ή πολυκλωνικών) με ενδοκυττάρια ή εξωκυττάρια αντιγόνα, γνωστά και ως βιοδείκτες, που βρίσκονται in situ, στον υπό μελέτη ιστό. Η ανίχνευση των

θέσεων δέσμησης γίνεται, συνηθέστερα, με την χρήση ενζυμικής χρωμογόνου αντίδρασης. Υπάρχει πληθώρα και ποικιλία αντιγονικών μορίων, που μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην ανοσοϊστοχημική διερεύνηση πρωτοπαθούς και μεταστατικού καρκίνου του παχέος εντέρου. Οι βιοδείκτες αυτοί διακρίνονται με βάση τον ρόλο που επιτελούν σε διαγνωστικούς, προγνωστικούς και προβλεπτικούς βιοδείκτες.

Πρωτεΐνες, όπως οι κερατίνες CK20 και CK7, που ελέγχονται μαζί και σε συνδυασμό με τον μεταγραφικό παράγοντα CDX-2, η GPA33 με έντονη παρουσία σε καλά διαφοροποιημένους όγκους και η CDH17 που εκφράζεται σε όλα τα μεταστατικά αδενοκαρκινώματα του παχέος εντέρου έχουν γνωστή διαγνωστική αξία. Οι MMR πρωτεΐνες ελέγχονται ανοσοϊστοχημικά, προκειμένου να υποδείξουν την ύπαρξη ή όχι συνδρόμου Lynch, ενώ ταυτόχρονα εμπλέκονται στην προγνωστική διαστρωμάτωση των ασθενών με ορθοκολικό καρκίνο αλλά και στη θεραπευτική τους απόκριση. Προγνωστική αξία έχουν αντιγόνα, όπως η SMAD4 πρωτεΐνη και η Villin. Στους προβλεπτικούς δείκτες συγκαταλλέγονται η ενίσχυση του Her-2 γονιδίου και τρεις υποδοχείς των NTRK γονιδίων, που συμμετέχουν σε γεγονότα σύντηξης.

Καθώς δεν υπάρχει απόλυτα ειδικός βιοδείκτης για τον ορθοκολικό καρκίνο, η έρευνα είναι συνεχής. Οι συστημικές μελέτες και οι κλινικές δοκιμές αποσκοπούν στην ανεύρεση νέων αξιόπιστων πρωτεϊνικών μορίων, στην επιβεβαίωση της αξίας τους ως προς την διάγνωση, πρόγνωση και θεραπεία, αλλά και στην επικύρωση των ήδη χρησιμοποιούμενων βιοδεικτών σήμερα.

ABSTRACT

Colorectal cancer is one of the most common neoplasms worldwide. Morbidity and mortality rates vary considerably around the world and the incidents are increasing, especially in developing countries. According to data from Global Cancer Observatory (GCO) of the World Health Organization (WHO), colorectal cancer was the 3rd most frequently diagnosed and the 2nd most deadly cancer in the world in 2018. Differences in incidence are observed between sexes, while the disease is rare before the age of 40 years. The etiological basis of the disease is complicated and not clearly defined. It is characterized by the interaction of environmental, individual and genetic factors in the various stages of carcinogenesis.

The prevention of colorectal cancer, following a time sequence, aims to prevent the onset of the disease, stop its neoplastic growth and prevent the progress of an already established disease. The diagnostic procedure consists of clinical examination, laboratory tests based on the detection of faecal haemoglobin and imaging methods such as, mainly used, colonoscopy. The clinical outcome of the disease and the survival of the patients depend mostly on the histopathological stage of the tumor upon diagnosis. Symptomatic patients, usually suffering from advanced disease with lymph node infiltration and metastatic outbreaks, report a five-year survival rate of approximately 50%. The treatment of colorectal cancer is based on the prognosis and consists of surgical and complementary therapy. Modern therapies, based on the molecular profile of the tumor, use biopharmaceutical targeting agents, looking for a personalized approach.

Colorectal cancer is a predominantly sporadic disease 65%-85% of cases, the familial form is observed in 10%-30% of cases, while the inherited type with the occurrence of genetic syndromes is responsible for less than 5% of all cases. Multistage neoplastic process is based on molecular changes, which impart heterogeneity to the disease, determine its molecular profile and shape the immunophenotype.

Phenotypic determination is performed with the most widespread, widely used, laboratory technique of Immunohistochemistry. Immunohistochemistry is based on the specific binding of antibodies (monoclonal or polyclonal) to intracellular or extracellular antigens, also known as biomarkers, located in situ in the tissue under study. Detection of binding sites is most commonly done using an enzymatic chromogenic reaction. There are both a wide variety and abundance of antigenic molecules that can be used in the immunohistochemical investigation of primary and metastatic colon cancer. These biomarkers are distinguished, based on their role, in diagnostic, prognostic and predictive biomarkers.

Proteins such as keratins CK20 and CK7, which are tested together and in combination with the transcription factor CDX-2, GPA33 with a strong presence in well-differentiated tumors and CDH17 expressed in all metastatic colorectal adenocarcinomas are known for their diagnostic value. MMR proteins are immunohistochemically tested to indicate the presence or absence of Lynch syndrome, while at the same time they are involved in the prognostic stratification of patients with colorectal cancer and their therapeutic response. Antigens such as SMAD4 protein and Villin have prognostic value. Predictors, including amplification of the Her-2 gene and three NTRK gene receptors, are involved in fusion events.

As there is no specific biomarker for colorectal cancer, research is still ongoing. Systemic studies and clinical trials aim to find new reliable protein molecules, to confirm their value in terms of diagnosis, prognosis and treatment, but also to validate the biomarkers already used so far.

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα εργασία αναφέρεται στη σημασία της ανοσοϊστοχημείας στον καρκίνο του παχέος εντέρου. Ο καρκίνος του παχέος εντέρου είναι ο 3^{ος} πιο συχνά διεγνωσμένος και ο 2^{ος} πιο θανατηφόρος καρκίνος στον κόσμο, με τα περιστατικά εμφάνισης να αυξάνουν διαρκώς. Η νεοπλασματική εξέλιξη είναι πολυσταδιακή διαδικασία, βασιζόμενη σε μοριακές μεταβολές, που προσδίδουν ετερογένεια στη νόσο και διαμορφώνουν τον ανοσοφαινότυπο. Ο καρκίνος του παχέος, όπως κάθε διαφορετικός τύπος καρκίνου, σχετίζεται με συγκεκριμένους πρωτεϊνικούς βιοδείκτες που μπορούν να αναγνωριστούν με τη μέθοδο της ανοσοϊστοχημείας. Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η μελέτη των πρωτεϊνών αυτών με βάση την αξία τους στη διάγνωση, στην πρόγνωση και στην απόκριση των ασθενών στη θεραπεία.

Η εργασία συνίσταται σε γενικό και ειδικό μέρος. Στο πρώτο κεφάλαιο του γενικού μέρους περιγράφεται το παχύ έντερο, ως προς τα μορφολογικά και ιστολογικά χαρακτηριστικά του, την ανατομία και τις λειτουργίες του, την αγγείωση και τη νεύρωσή του. Το δεύτερο κεφάλαιο αφορά στον καρκίνο του παχέος εντέρου. Παρατίθενται επιδημιολογικά στοιχεία και αναλύονται οι αιτιολογικοί παράγοντες και οι στρατηγικές πρόληψης. Ακολουθεί η περιγραφή της καρκινογένεσης στο παχύ έντερο και οι τρόποι εμφάνισης της νόσου. Αναλύονται τα παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά του ορθοκολικού καρκίνου και κατόπιν η διαγνωστική διαδικασία, η πρόγνωση και η θεραπεία, με τους αντίστοιχους μοριακούς δείκτες. Στο τρίτο κεφάλαιο περιγράφεται η μέθοδος της ανοσοϊστοχημείας. Το ειδικό μέρος αποτελείται αρχικά από την Εισαγωγή με συνοπτική περιγραφή της παρούσας εργασίας και τη Μεθοδολογία πραγματοποίησης αυτής. Κατόπιν, στα Αποτελέσματα, οι πρωτεϊνικοί βιοδείκτες που σχετίζονται με τον ορθοκολικό καρκίνο ταξινομούνται ως προς τον διαγνωστικό, προγνωστικό ή προβλεπτικό τους ρόλο και περιγράφονται. Η Συζήτηση που ακολουθεί ολοκληρώνει το ειδικό μέρος.

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον κ. Λάζαρη Ανδρέα, Καθηγητή Ιατρικής -Διευθυντή του Α΄ Εργαστηρίου Παθολογικής Ανατομικής της Ιατρικής Σχολής Αθηνών, για την ευκαιρία που μου έδωσε να πραγματοποιήσω την παρούσα εργασία και να του εκφράσω τη βαθιά μου ευγνωμοσύνη.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την κα. Γιαννοπούλου Ιωάννα, Βιολόγο του Α΄ Εργαστηρίου Παθολογικής Ανατομικής της Ιατρικής Σχολής Αθηνών, για την αμέριστη υποστήριξη και καθοδήγηση που μου προσέφερε κατά την εκπόνηση αυτής της μεταπτυχιακής εργασίας, για τον χρόνο που μου διέθεσε και την ουσιαστική της βοήθεια. Χωρίς αυτήν δεν θα ήταν εφικτή η ολοκλήρωση της συγκεκριμένης εργασίας.

Παράλληλα, ευχαριστώ την κα. Δαιμονάκου Μαρία, Διευθύντρια του Παθολογοανατομικού Εργαστηρίου στο Γ.Ν.Σισμανόγλειο, όχι μόνο για το υλικό που μου διέθεσε αλλά και για τη βοήθεια, την προτροπή της και τις γνώσεις που μου προσφέρει όλα τα χρόνια της συνεργασίας μας.

Ευχαριστώ τα μέλη της τριμελούς επιτροπής, την Αναπληρώτρια καθηγήτρια κα. Νόννη Αφροδίτη και τον αναπληρωτή καθηγητή, κ.Γεώργιο Αγρογιάννη για την πρόθυμη συμμετοχή τους.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω από τα βάθη της καρδιάς μου τους γονείς μου για την αμέτρητη συμπαράσταση και βοήθεια που μου προσφέρουν.

*Αφιερωμένο στην οικογένειά μου,
στον Νίκο, στην Άρτεμη και στη Μυρτώ.*

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	12
---------------------	-----------

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1°

ΤΟ ΠΑΧΥ ΕΝΤΕΡΟ	13
1.1. Μορφολογικά χαρακτηριστικά παχέος εντέρου	13
1.2. Ιστολογικά χαρακτηριστικά παχέος εντέρου	14
1.3. Ανατομία παχέος εντέρου	15
1.4. Φυσιολογία παχέος εντέρου	18
1.5. Αιμάτωση παχέος εντέρου	21
1.6. Φλεβική και λεμφική απορροή παχέος εντέρου	21
1.7. Νεύρωση παχέος εντέρου	22

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2°

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ	23
2.1. Επιδημιολογία	23
2.2. Αιτιολογικοί παράγοντες	24
2.3. Πρόληψη	27
2.4. Καρκινογένεση	29
2.4.1. Προκαρκινικές αλλοιώσεις	29
2.4.2. Μοριακό μοντέλο καρκινογένεσης στο παχύ έντερο	30
2.4.3. Μοριακά μονοπάτια καρκινογένεσης στο παχύ έντερο	31
2.5. Εμφάνιση της νόσου	33
2.5.1. Μορφές καρκίνου παχέος εντέρου	33
2.5.2. Κλινικές εκδηλώσεις	34
2.5.3. Επιπλοκές της νόσου	35
2.6. Παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά καρκίνου του παχέος εντέρου	36
2.6.1. Πολύποδες παχέος εντέρου	36
2.6.2. Μακροσκοπικές μορφές καρκίνου του παχέος εντέρου	36
2.6.3. Επέκταση της νόσου	37
2.6.4. Ιστολογική ταξινόμηση καρκίνου του παχέος εντέρου	39
2.6.5. Σταδιοποίηση	40
2.6.6. Διαφοροποίηση (Grading)	44
2.7. Διάγνωση	45
2.7.1. Διαφορική διάγνωση	46
2.7.2. Μοριακοί διαγνωστικοί δείκτες	47
2.8. Πρόγνωση	48
2.8.1. Προγνωστικοί παράγοντες	49
2.8.2. Μοριακοί προγνωστικοί δείκτες	52
2.9. Θεραπεία	54
2.9.1. Στοχευμένη θεραπεία	56
2.9.2. Εξατομίκευση της θεραπείας	57

2.9.3. Μοριακοί προβλεπτικοί δείκτες	57
--	----

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3°

ΑΝΟΣΟΪΣΤΟΧΗΜΕΙΑ	59
------------------------------	-----------

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	62
---------------------------	-----------

Εισαγωγή	63
----------------	----

Μεθοδολογία	64
-------------------	----

Αποτελέσματα	65
--------------------	----

I. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΙΣΤΙΚΟΙ ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ	65
--	----

II. ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΙΣΤΙΚΟΙ ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ	73
---	----

III. ΠΡΟΒΛΕΠΤΙΚΟΙ ΙΣΤΙΚΟΙ ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ	79
--	----

IV. ΜΟΡΙΑΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΚΑΙ ΑΝΟΣΟΪΣΤΟΧΗΜΕΙΑ	81
--	----

Συζήτηση	82
----------------	----

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	84
--------------------	----

Παράρτημα εικόνων - πινάκων	92
-----------------------------------	----

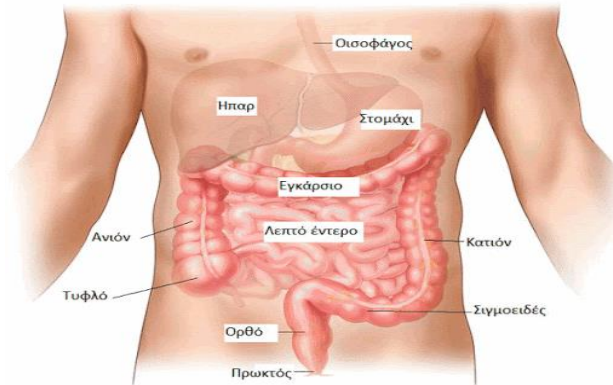
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο

ΤΟ ΠΑΧΥ ΕΝΤΕΡΟ

Το παχύ έντερο ευρισκόμενο στο κύτος της κοιλιάς είναι το κατώτερο και τελευταίο τμήμα του πεπτικού σωλήνα του ανθρώπου. Αποτελεί συνέχεια του λεπτού εντέρου εκτεινόμενο από την ειλεοτυφλική βαλβίδα έως και τον πρωκτό. Πρόκειται για σωλήνα μεγάλης χωρητικότητας, μήκους περίπου 120-150 εκ. και αυλό ευρύτερο αυτού του λεπτού εντέρου με διάμετρο από 2,5-7,5 εκ.

Συνίσταται σε επιμέρους μοίρες: το τυφλό με τη σκωληκοειδή απόφυση, το κόλον που διακρίνεται σε ανιόν, εγκάρσιο, κατιόν και σιγμοειδές, το ορθό (ή απευθυσμένο) και τον πρωκτό. Με εξαίρεση το κατώτερο μέρος του πρωκτικού σωλήνα, που προέρχεται από το εξώδερμα, το υπόλοιπο παχύ έντερο είναι ενδοδερμικής προέλευσης, προερχόμενο από το μέσο και οπίσθιο έντερο του αρχέγονου εντέρου(1).



Εικ.1: Το παχύ έντερο

1.1. Μορφολογικά χαρακτηριστικά παχέος εντέρου

Το παχύ έντερο διακρίνεται από το λεπτό αφενός λόγω της μεγαλύτερης διαμέτρου, η οποία μειώνεται σταδιακά από το τυφλό προς το ορθό και αφετέρου χάρη σε ιδιαίτερα μορφολογικά χαρακτηριστικά. Τα μορφολογικά αυτά γνωρίσματα του παχέος εντέρου εντοπίζονται εξωτερικά και εσωτερικά, ενώ δεν παρατηρούνται στο τυφλό, τη σκωληκοειδή απόφυση και το ορθό και είναι τα ακόλουθα:

Οι *κολικές ταινίες*. Πρόκειται για τρεις λωρίδες πλάτους 1 εκ. περίπου η καθεμία, που προκύπτουν από παχύνσεις της επιμήκου στιβάδας του λείου μυϊκού χιτώνα του παχέος εντέρου. Αρχίζουν από τη βάση της σκωληκοειδούς απόφυσης, στο σιγμοειδές ελαττώνονται σε δύο και στο ορθό εξαφανίζονται. Χαρακτηρίζονται ως επιπλοϊκή, μεσοκολική και ελεύθερη κολική ταινία.

Επειδή όμως το μήκος των κολικών ταινιών είναι μικρότερο αυτού του μυϊκού χιτώνα, δημιουργούνται στην εξωτερική επιφάνεια εγκάρσιες αύλακες, οι *κυκλοτερείς περισφίξεις*, που εσωτερικά αντιστοιχούν σε λειτουργικά γνωρίσματα, τις *μηνοειδείς πτυχές*.

Μεταξύ των κυκλοτερών περισφίξεων του παχέος εντέρου δημιουργούνται εξωτερικά σακοειδείς προβολές του τοιχώματος, τα *κολικά εκκολπώματα*, που εσωτερικά αντιστοιχούν σε κοιλάνσεις, τις *κολικές κυψέλες*.

Τέλος, οι *επιπλοϊκές αποφύσεις* είναι μικρές προσεκβολές που προβάλλουν από την ορογονική επιφάνεια του τοιχώματος του παχέος εντέρου. Φέρονται κατά μήκος των κολικών ταινιών, διαταγμένες σε στοίχους. Στο ανιόν, κατιόν και σιγμοειδές υπάρχουν δύο στοίχοι αποφύσεων, στο εγκάρσιο ένας, ενώ στο τυφλό και στο ορθό λείπουν.(2,3)

1.2. Ιστολογικά χαρακτηριστικά παχέος εντέρου

Το τοίχωμα του παχέος εντέρου ακολουθώντας τη διάταξη του τοιχώματος του υπόλοιπου γαστρεντερικού σωλήνα, αποτελείται από τέσσερις χιτώνες που από έξω προς τα μέσα είναι: ο ορογόνος, ο μυϊκός, ο υποβλεννογόνιος και ο βλεννογόνος.

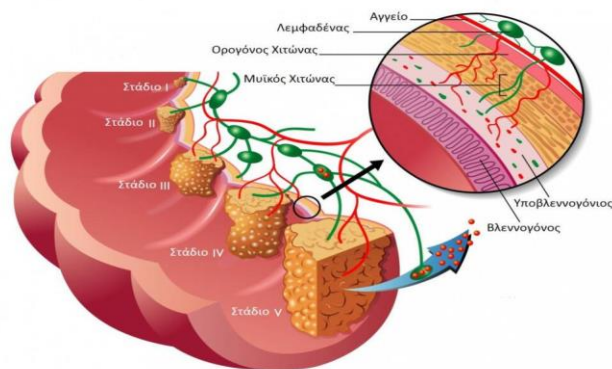
Ο *ορογόνος χιτώνας* (περισπλάχνιο πέταλο του περιτοναίου). Πρόκειται για λεπτό στρώμα χαλαρού συνδετικού και λιπώδους ιστού που καλύπτει ολοκληρωτικά κάποια τμήματα του εντέρου και άλλα ατελώς.

Ο *μυϊκός χιτώνας*. Αποτελείται από λείες μυϊκές ίνες διατασσόμενες σε δύο στιβάδες, την έσω κυκλοτερή και την έξω επιμήκη. Εξωτερικά καλύπτεται από λίπος, το οποίο ανάλογα με την εντόπιση περιβάλλεται ή όχι από περιτόναιο.

Ο *υποβλεννογόνιος χιτώνας*. Χαλαρός συνδετικός ιστός που περιέχει ινοβλάστες, κολλαγόνο, λιποκύτταρα, φλεγμονώδη κύτταρα, νεύρα και αγγεία. Παρεμβάλλεται ανάμεσα στον βλεννογόνο και μυϊκό χιτώνα και τους ενώνει.

Ο *βλεννογόνος χιτώνας*. Αποτελείται από μονόστιβο κυλινδρικό επιθήλιο, το οποίο καλύπτει την επιφάνεια του αυλού και των κρυπτών, το χόριο που παρεμβάλλεται μεταξύ των κρυπτών και τη

βλεννογόνια μυϊκή στιβάδα. Το εντερικό επιθήλιο, με ευθείς σωληνοειδείς αδένες, περιλαμβάνει κυλινδρικά απορροφητικά κύτταρα (λεπτά κύτταρα με ψυκτροειδή παρυφή) ικανά να απορροφούν νερό και ηλεκτρολύτες καθώς και καλυκοειδή βλεννοπαραγωγά κύτταρα. Εντοπίζονται ακόμη και άλλοι τύποι κυττάρων, όπως ενδοκρινή και αρχέγονα κύτταρα. Το χόριο περιέχει κολλαγόνο, ινοβλάστες και δικτυωτές ίνες παρέχοντας στήριξη στο επιθήλιο. Περιέχει επίσης, ποικιλία άλλων κυττάρων, όπως λεμφοκύτταρα και μακροφάγα, αλλά και διάσπαρτα μικρά λεμφοζίδια. Η βλεννογόνια μυϊκή στιβάδα αφορίζει το όριο με τον υποβλεννογόνιο χιτώνα(1).



Εικ.2: Χιτώνες παχέος εντέρου

1.3. Ανατομία παχέος εντέρου

Το *τυφλό έντερο* είναι η πρώτη μούρα του παχέος εντέρου και εντοπίζεται στο δεξιό λαγόνιο βόθρο. Έχει σακκοειδή διαμόρφωση, μήκος 6-7 εκ. και χωρητικότητα 100-150 κ.εκ.. Αποτελεί συνέχεια του λεπτού εντέρου, με το οποίο επικοινωνεί με την ειλεοτυφλική βαλβίδα. Άνωθεν αυτής συνδέεται με το ανιόν κόλο. Χρησιμεύει για την προσωρινή αποθήκευση των τροφών που έχουν υποστεί πέψη και πρόκειται να σχηματίσουν το κοπρανώδες υλικό. Περιβάλλεται σχεδόν εξολοκλήρου από περιτόναιο, από μία πτυχή του, που καλείται μεσούτυφλο και του προσδίδει κινητικότητα. Εξωτερικά παρουσιάζει και τις τρεις κολικές ταινίες, καμία όμως επιπλοϊκή απόφυση.

Η *σκωληκοειδής απόφυση* βρίσκεται στο κάτω μέρος του τυφλού, με μήκος που ποικίλει από 1 εκ. έως 30 εκ. και συνηθέστερη εντόπιση την οπισθοτυφλική ή πυελική. Καλύπτεται ολοκληρωτικά από

μια πτυχή του περιτόναιου, το μεσεντερίδιο και από αυτή ξεκινούν οι κολικές ταινίες. Έχει σημαντικό ρόλο στην άμυνα του οργανισμού, καθώς είναι πλούσια σε λεμφοζιδιακό ιστό.

Το *ανιόν κόλον* αποτελεί συνέχεια του τυφλού με μήκος περί τα 15 εκ. και αυλό μικρότερης διαμέτρου. Εκτεινόμενο από την ειλεοτυφλική συμβολή, ακολουθεί μια τοξοειδή πορεία προς τα πάνω μέχρι να συναντήσει το ήπαρ (δεξιό υποχόνδριο). Στο σημείο εκείνο κάμπτεται αριστερά, σχηματίζοντας τη δεξιά κολική ή ηπατική καμπή και μεταπίπτει στο εγκάρσιο κόλον. Το ανιόν κόλον είναι καθηλωμένο και ακίνητο, καθώς καλύπτεται από περιτόναιο μόνο από μπροστά και πλάγια. Φέρει τρεις κολικές ταινίες και δύο στοίχους επιπλοϊκών αποφύσεων.

Το *εγκάρσιον κόλον* είναι το μεγαλύτερο τμήμα του παχέος εντέρου με μήκος 45-50 εκ. Ξεκινώντας από τη δεξιά κολική καμπή, διασχίζει οριζόντια την κοιλιά μέχρι το αριστερό υποχόνδριο ακριβώς κάτω από το σπλήνα. Εκεί κάμπτεται απότομα προς τα κάτω και πίσω, σχηματίζοντας την αριστερή ή σπληνική καμπή και μεταπίπτει στο κατιόν κόλον. Συγκρινόμενη με τη δεξιά, η αριστερή κολική καμπή εντοπίζεται πιο ψηλά και βαθιά και είναι πιο απότομη, με οξεία γωνία. Η σπληνική καμπή καθλώνεται στο διάφραγμα με τον φρενοκολικό σύνδεσμο. Το εγκάρσιο κόλον είναι εξαιρετικά ευκίνητο, καθώς καλύπτεται πλήρως από περιτόναιο με το εγκάρσιο μεσόκολον, πτυχή που διαιρεί την κοιλιά σε άνω και κάτω κοιλία. Συνδέεται, επίσης, προς τα άνω με το στόμαχο, μέσω του γαστροκολικού συνδέσμου. Φέρει τρεις κολικές ταινίες και έναν μόνο στοίχο επιπλοϊκών αποφύσεων.

Το *κατιόν κόλον*, με μήκος περί τα 25 εκ., εκτείνεται από την αριστερή κολική καμπή προς τον αριστερό λαγόνιο βόθρο μέχρι την είσοδο της αληθούς πυέλου. Όπως και το ανιόν, είναι καθηλωμένο και ακίνητο, καθώς κατέρχεται οπισθοπεριτοναϊκά, παρουσιάζει τρεις κολικές ταινίες και δύο στοίχους επιπλοϊκών αποφύσεων.

Το *σιγμοειδές*, με μήκος 40 εκ. αποτελεί συνέχεια του κατιόντος κόλου, εντοπίζεται εντός της ελάσσονος πυέλου, κάτω από το λεπτό έντερο και εκτείνεται ως το ύψος του 3^{ου} ιερού σπονδύλου, όπου και μεταπίπτει στο ορθό, στην ορθοσιγμοειδική συμβολή. Ειδικότερα, το κατώτερο σημείο του βρίσκεται, στον άντρα, μεταξύ ουροδόχου κύστης και ορθού και στη γυναίκα, μεταξύ μήτρας και ορθού. Φέρει δύο κολικές ταινίες και δύο στοίχους επιπλοϊκών αποφύσεων. Εμφανίζει εξαιρετική ευκινησία, καθώς περιβάλλεται από περιτόναιο και κρέμεται από μια πτυχή αυτού, το μεσοσιγμοειδές. Γενικά, έχει σχήμα λατινικού S, αλλά τόσο το σχήμα όσο και η θέση του εξαρτώνται από την πληρότητά του σε κόπρανα. Στο σιγμοειδές παρατηρείται υψηλού βαθμού κινητική δραστηριότητα, η οποία συντελεί στην κατακράτηση και στη σχηματοποίηση του κοπρανώδους υλικού.

Το *ορθό ή ευθύ ή απευθυσμένο έντερο* έχει μήκος περί τα 15 εκ. και ξεκινώντας από το ύψος του 3^{ου} ιερού σπονδύλου, πορεύεται πρόσθια του ιερού οστού και του κόκκυγα, ώστε να τερματίσει στον πρωκτό. Ο αυλός του έχει σχετικά μεγάλη διάμετρο και διατείνεται εύκολα. Το ορθό βρίσκεται οπισθοπεριτοναϊκά και στενά συμφύομένο στην κυρτότητα του ιερού οστού. Οι κολικές ταινίες και οι επιπλοϊκές αποφύσεις απουσιάζουν. Στην πορεία του παρουσιάζει δύο καμπές, την ιερή και την περινεϊκή και δύο μοίρες, την ενδοπυελική/ιερή (μήκος 10-12 εκ.) και την περινεϊκή μοίρα (μήκος 3-4 εκ.).

Το άνω τριτημόριο της ενδοπυελικής μοίρας καλύπτεται από περιτόναιο πρόσθια και πλάγια και το μέσο τριτημόριο μόνο πρόσθια. Το κάτω επενδύεται από την περιτονία του ορθού και διευρύνεται, σχηματίζοντας την λήκυθο του ορθού ή κοπροδόχο λήκυθο, όπου συσσωρεύονται τα κόπρανα και τα αέρια πριν την αφόδευση. Στην εσωτερική επιφάνεια του βλεννογόνου υπάρχουν πολλές εγκάρσιες και επιμήκειες πτυχές. Τρεις εγκάρσιες είναι μόνιμες, με μεγαλύτερη τη μέση, που καλείται βαλβίδα του Kohlrausch και ανευρίσκεται τόσο σε κενό όσο και πλήρες απευθυσμένο. Συσπάσεις της λείας και της γραμμωτής μυϊκής στιβάδας προκαλούν συσπείρωση και απομάκρυνση των πτυχών, αντίστοιχα.

Η περινεϊκή μοίρα του ορθού ονομάζεται και *πρωκτικός σωλήνας*. Βρίσκεται μέσα στο έδαφος της πυέλου και είναι το τελευταίο τμήμα του παχέος εντέρου, που καταλήγει στον πρωκτό. Εκτείνεται μετά το πέρας της κοπροδόχου ληκύθου έως το κάτω πρωκτικό στόμιο ή δακτύλιο (πρωκτός). Στην εσωτερική επιφάνεια διακρίνονται 8-10 επιμήκειες πτυχές του βλεννογόνου, οι στύλοι του Morgagni, μεταξύ των οποίων διαγράφονται οι αντίστοιχοι κόλποι. Στην περιοχή του αιμορροϊδικού δακτυλίου σχηματίζουν τις πρωκτικές βαλβίδες (οδοντωτή γραμμή). Κάτω από τον βλεννογόνο των πρωκτικών στύλων και του δακτυλίου εντοπίζεται το αιμορροϊδικό πλέγμα.

Η ανατομική και λειτουργική ακεραιότητα του πρωκτικού σωλήνα είναι απαραίτητες για την εγκράτεια των κοπράνων. Στην εγκράτεια και στον μηχανισμό της αφόδευσης συμβάλλουν ιδιαίτερα οι μύες που περιβάλλουν τον πρωκτικό σωλήνα. Ο έσω σφιγκτήρας μυς, που συνιστά πάχυνση της έσω κυκλοτερούς μυϊκής στιβάδας στο ύψος του αιμορροϊδικού δακτυλίου και αποτελείται από λείες μυϊκές ίνες. Ο έξω σφιγκτήρας μυς, που αποτελείται από γραμμωτές μυϊκές ίνες. Τέλος, ο ανελκτήρας μυς του πρωκτού, που συνιστά σύμπλεγμα του ηβοορθικού, του ηβοκοκκυγικού και του ισχιοκοκκυγικού μυ.

Ο *πρωκτός (πρωκτικό χείλος/στόμιο)* είναι το περιφερικό άκρο του πρωκτικού σωλήνα και το ακροτελεύτιο όριο του εντερικού σωλήνα, εν γένει. Αποτελεί το σημείο εξόδου των κοπράνων που σχηματίστηκαν μετά τη λήψη και πέψη των τροφών, σύμφωνα με τη λειτουργία του πεπτικού συστήματος. Συνίσταται στον πρόδρομο του πρωκτού και στον αιμορροϊδικό δακτύλιο. Μεταξύ του επιθηλίου του πρωκτικού καναλιού και του περιπρωκτικού δέρματος παρατηρείται ζώνη μετάβασης,

όπου το μονόστιβο κυλινδρικό επιθήλιο του βλεννογόνου μεταπίπτει σε πολύστιβο πλακώδες. Το δέρμα της περιοχής του πρωκτού είναι κερατινοποιημένο και χαρακτηρίζεται από παρουσία θυλάκων τριχών, σμηγματογόνων και ιδρωτοποιών αδένων(4).

1.4. Φυσιολογία παχέος εντέρου

Το μεγαλύτερο μέρος της πέψης και της απορρόφησης των θρεπτικών συστατικών τελείται κυρίως στον στόμαχο και το λεπτό έντερο. Εντούτοις, το παχύ έντερο διατηρεί σημαντικό ρόλο στη διαδικασία της πέψης. Το υγρό που δεν απορροφάται, εισέρχεται στο παχύ έντερο, μέσω της ειλεοτυφλικής βαλβίδας. Καθημερινά εισέρχονται στο τυφλό περί τα 500 κ.εκ. χυμού, με περιεκτικότητα 90% σε νερό. Επίσης, περιέχονται ηλεκτρολύτες, άπεπτα υπολείμματα, όπως κυτταρίνη, μη απορροφημένα χολικά συστατικά και κυτταρικά κατάλοιπα.

Κύριες λειτουργίες του παχέος εντέρου είναι αφενός η απορρόφηση ύδατος και ηλεκτρολυτών από το χυμό, που με τη συνοδό παραγωγή βλέννας και την ταυτόχρονη μικροβιακή δράση, οδηγούν στο σχηματισμό των κοπράνων και αφετέρου η αποθήκευση του κοπρανώδους υλικού, ωστόσο, μέσω της κινητικότητας του εντέρου, επιτευχθεί η αφόδευση. Το πρώτο μισό του παχέος εντέρου λειτουργεί ως όργανο απορρόφησης ενώ το δεύτερο μισό ως αποθηκευτικό όργανο των κοπράνων.

Απορρόφηση

Η απορρόφηση επιτυγχάνεται χάρη στα απορροφητικά κύτταρα του κυλινδρικού επιθηλίου του παχέος εντέρου και οδηγεί, με τη βοήθεια της βλέννας, στο σχηματισμό των κοπράνων.

Φυσιολογικά το κόλον απορροφά με μηχανισμό παθητικής μεταφοράς το 90% του ύδατος που φτάνει στον αυλό του από τον ειλέο. Το ποσό αυτό ανέρχεται στα 1-2 λίτρα ημερησίως και σε ακραίες καταστάσεις μπορεί να φτάσει μέχρι τα 5 λίτρα, με αποτέλεσμα την αποβολή πολύ μικρότερης ποσότητας ύδατος με τα κόπρανα. Στο κόλον, επίσης, γίνεται επαναρρόφηση χλωρίου και νατρίου προς τον εντερικό βλεννογόνο, καθώς και απέκκριση καλίου και διττανθρακικών προς τον εντερικό αυλό.

Η μεταφορά και ανταλλαγή ύδατος και ηλεκτρολυτών διαφέρει στα επιμέρους τμήματα του παχέος εντέρου. Νερό και ηλεκτρολύτες απορροφούνται κυρίως στο ανιόν και εγκάρσιο κόλον, με τα επιφανειακά κύτταρα να εμπλέκονται στην απορρόφηση και τα κύτταρα που εδράζονται στις κρύπτες του επιθηλίου να συμμετέχουν στην απέκκριση(5).

Έκκριση βλέννας

Το κύριο έκκριμα στο παχύ έντερο είναι η βλέννα, με τα καλυκοειδή κύτταρα του εντερικού επιθηλίου να είναι υπεύθυνα για την παραγωγή, σύνθεση και έκκρισή της. Η εξώθησή της στον αυλό του εντέρου διευκολύνεται με σύσπαση της βλεννογόνιας μυϊκής στιβάδας.

Η βλέννα προστατεύει το βλεννογόνο από μηχανικά ερεθίσματα, εκδορές και από την έντονη μικροβιακή δράση που λαμβάνει χώρα στον εντερικό αυλό. Διατηρεί το pH σταθερά ουδέτερο, προστατεύοντας έτσι τον βλεννογόνο ακόμα και από μεταβολές του pH μεταξύ 5 και 9, που προκαλούν τα οξέα μικροβιακής προέλευσης στις σχηματιζόμενες κοπρανώδεις μάζες. Διευκολύνει την αποβολή καλίου και διττανθρακικών στο εσωτερικό του σωλήνα. Παράλληλα, χρησιμεύει ως μέσο συγκόλλησης της μάζας των κοπράνων (6).

Μικροβιακή χλωρίδα

Η μικροβιακή χλωρίδα αναπτύσσεται μετά τη γέννηση και εξαρτάται από διατητικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες. Αποτελείται κυρίως από αναερόβια βακτήρια με υπεροχή του *Bacteroides fragilis*, ενώ από τα αερόβια υπερέχει το κολοβακτηρίδιο *Escherichia coli*.

Η χλωρίδα του παχέος εντέρου είναι απαραίτητη για το μεταβολισμό των υδατανθράκων, μέσω βακτηριακής ζύμωσης, οπότε και παράγονται οξέα βραχέας αλύσου, όπως το βουτυρικό οξύ, που συνιστά κύρια πηγή ενέργειας του βλεννογόνου. Η ζύμωση των πρωτεϊνικών καταλοίπων εκτός από τα οξέα, έχει και άλλα προϊόντα, όπως αμίνες και ινδόλες που προσδίδουν στα κόπρανα χαρακτηριστική οσμή, ενώ η βακτηριδιακή διάσπαση των χολοχρωστικών δίνει στα κόπρανα το γνωστό τους χρώμα. Τα βακτήρια του παχέος εντέρου έχουν σημαντικό ρόλο στην άμυνα του οργανισμού κατά των λοιμώξεων, όπως η καταστολή του παθογόνου *Clostridium difficile*, ενώ συμμετέχουν στην παθοφυσιολογία πολλών νοσημάτων. Παράγουν εντερικά αέρια, όπως το υδρογόνο και το μεθάνιο(5).

Αποθήκευση

Κύρια λειτουργία του παχέος εντέρου είναι η προσωρινή αποθήκευση των κοπράνων. Το κοπρανώδες υλικό προωθείται αργά έως το σιγμοειδές, όπου και παραμένει μέχρι το χρόνο της αφόδευσης. Σημειώνεται ότι η διάβαση του εντερικού περιεχομένου γίνεται αργά προκειμένου να προσφέρεται ο απαραίτητος χρόνος για την απορρόφηση ύδατος και την ανταλλαγή ηλεκτρολυτών. Τα κόπρανα αποτελούνται κατά 75% από νερό και 25% από στερεά συστατικά, όπως άπεπτα υπολείμματα τροφών, βλέννα, αποπίπτοντα επιθηλιακά κύτταρα, νεκρά μικρόβια, λίπος, ανόργανα συστατικά κ.α(7).

Κινητικότητα

Η κινητικότητα του παχέος εντέρου υπόκειται σε μυογενή και νευρογενή ρύθμιση αλλά και στην επίδραση ορμονών, γαστρεντερικών πεπτιδίων και ενδοαυλικών παραγόντων, όπως είναι τα λιπαρά οξέα και τα χολικά άλατα. Παρουσιάζονται κινήσεις κατάτμησης (μίξης), περισταλτικές και αντιπερισταλτικές κινήσεις και μαζικές κινήσεις.

Οι κινήσεις κατάτμησης είναι αλληλοδιάδοχες, έντονες συσπάσεις της κυκλοτερούς μυϊκής στιβάδας με σύγχρονη σύσπαση των κολικών ταινιών, που έχουν ως αποτέλεσμα τη δημιουργία των κολικών εκκολπωμάτων. Οι δακτυλιοειδείς αυτές κινήσεις εμφανίζονται σε νηστικά άτομα και κατορθώνουν παλινδρομική κίνηση του χυμού του παχέος εντέρου. Έτσι το εντερικό περιεχόμενο εκτείθεται στον βλεννογόνο χιτώνα και επιτυγχάνεται βαβμιαία η στερεοποίησή του, μέσω της απορρόφησης του ύδατος. Κατά διαστήματα μπορεί οι συσπάσεις να κινούνται βραδέως προς τον πρωκτό, προκαλώντας έτσι μικρού βαθμού προώθηση του κοπρανώδους υλικού.

Τα περισταλτικά κύματα προωθούν τις κοπρανώδεις μάζες, ενώ ο αντιπερισταλτισμός αποσκοπεί στην καλύτερη ανάμιξη του περιεχομένου και στην κατακράτησή του, ώστε να διευκολυνθεί η απορρόφηση ύδατος και ηλεκτρολυτών. Ο συνδυασμός περισταλτισμού και αντιπερισταλτισμού προκαλεί προωθητική ροή στο κοπρανώδες περιεχόμενο.

Οι μαζικές κινήσεις είναι συσπάσεις μεγάλου ύψους και συνιστούν την κύρια μορφή προωθητικών κινήσεων. Εμφανίζονται στο εγκάρσιο και μεταναστεύουν περιφερικά σε μεγάλη απόσταση. Παράγονται 3-4 φορές την ημέρα, σχεδόν πάντα κατά την αφύπνιση και συνήθως μετά τα γεύματα (γαστροκολικό αντανακλαστικό). Προκαλούν μαζικές περισταλτικές κινήσεις προωθώντας το περιεχόμενο προς το σιγμοειδές και το ορθό, δημιουργώντας την επιθυμία για αφόδευση(6).

Αφόδευση

Το ορθό παραμένει τον περισσότερο χρόνο κενό, καθώς η κάθοδος των κοπράνων εμποδίζεται χάρη στην τονική ενεργότητα του έσω σφιγκτήρα και στην ορθοπρωκτική γωνία. Η είσοδος των κοπράνων, ως αποτέλεσμα μιας μαζικής κίνησης, προκαλεί διάταση του ορθού και οδηγεί στην έπείξη για αφόδευση. Η διαδικασία της αφόδευσης αποτελεί συνδυασμό αντανακλαστικών μηχανισμών και εκούσιου ελέγχου(7).

1.5. Αιμάτωση παχέος εντέρου

Το παχύ έντερο, λόγω της μεικτής εμβρυολογικής καταγωγής του, αιματώνεται από δύο κλάδους της κοιλιακής αορτής, την άνω μεσεντέρια και την κάτω μεσεντέρια αρτηρία. Διαχωριστική γραμμή στην άρδευση του μέσου εντέρου από την άνω μεσεντέρια αρτηρία και του οπίσθιου από την κάτω μεσεντέρια αντίστοιχα, αποτελεί η περιοχή της σπληνικής καμπής. Οι κλάδοι των εν λόγω αρτηριών αρδεύουν αποκλειστικά το παχύ έντερο μέχρι την άνω μοίρα του ορθού.

Συγκεκριμένα, για τους κλάδους της άνω μεσεντέριας, η ειλεοκολική αρτηρία αιματώνει το τυφλό και τη σκωληκοειδή απόφυση, η δεξιά κολική αρτηρία αιματώνει το ανιόν κόλον και η μέση κολική αρτηρία τα 2/3 του εγκαρσίου.

Από την κάτω μεσεντέρια αρτηρία εκφύονται η αριστερή κολική αρτηρία, με ανιόν και κατιόν σκέλος που αρδεύει το αριστερό τριτημόριο του εγκαρσίου και το κατιόν, κατόπιν οι σιγμοειδικές αρτηρίες και η άνω αιμορροϊδική αρτηρία που αιματώνει το μεγαλύτερο μέρος του ορθού.

Η μέση και η κάτω αιμορροϊδική αρτηρία που αποτελούν κλάδους της έσω λαγονίου αρτηρίας ολοκληρώνουν την αρτηριακή αγγείωση του ορθού.

Οι αρτηρίες του κόλου κατά την πορεία τους στο κολικό μεσεντέριο αναστομώνονται μέσω μιας σειράς αναστομωτικών τόξων οδηγώντας στο σχηματισμό ενός μονήρους αγγείου που πορεύεται παράλληλα με το μεσεντερικό χείλος του παχέος εντέρου σε απόσταση 1-8 εκ από το τοίχωμα του, το οποίο ονομάζεται επιχείλιος αρτηρία του Drummond (5,7).

1.6. Φλεβική και λεμφική απορροή παχέος εντέρου

Η φλεβική αποχέτευση του παχέος εντέρου ακολουθεί την αρτηριακή παροχή. Η άνω μεσεντέρια φλέβα στο δεξιό κόλον και η κάτω μεσεντέρια φλέβα στο αριστερό και το ορθό καταλήγουν στην πυλαία ή σπληνική φλέβα και ακολούθως στο ήπαρ. Αντίστοιχα, η άνω αιμορροϊδική φλέβα απορρέει στην κάτω μεσεντέρια φλέβα και από εκεί στην πυλαία, ενώ η μέση και η κάτω αιμορροϊδικές φλέβες στην έσω λαγόνιο, για να καταλήξουν στην κάτω κοίλη φλέβα.

Η λεμφική αποχέτευση του παχέος εντέρου ακολουθεί την αρτηριακή άρδευση και διενεργείται με λεμφαγγεία προς τους άνω και κάτω μεσεντέριους λεμφαδένες και στη συνέχεια στη χυλοφόρο δεξαμενή. Οι κολικοί λεμφαδένες διακρίνονται σε επικολικούς, παρακολικούς, διάμεσους και τελικούς.

Στο ορθό, η λέμφος παροχετεύει είτε προς τους παραορτικούς λεμφαδένες είτε προς τους λεμφαδένες της έσω λαγονίου(2).

1.7. Νεύρωση παχέος εντέρου

Το παχύ έντερο έχει εντερική νεύρωση (κινητικοί και εδογενείς αισθητικοί νευρώνες, ενδονευρώνες), αυτόνομη νεύρωση (συμπαθητική και παρασυμπαθητική) και εξωγενή αισθητική (σπλαχνική αισθητικότητα) νεύρωση.

Στην εντερική νεύρωση ξεχωρίζουν δύο πλέγματα γαγγλιακών κυττάρων, το μυεντερικό του Auerbach και το υποβλεννογόνο του Meissner. Το πρώτο ρυθμίζει την κινητικότητα του εντέρου και την προώθηση του περιεχομένου του, ενώ το δεύτερο ελέγχει την έκκριση.

Η συμπαθητική νεύρωση του κόλου και του ανώτερου ορθού γίνεται μέσω μετασυναπτικών ινών του κοιλιακού, του άνω και του κάτω μεσεντερίου πλέγματος και κατά μήκος των αντίστοιχων αρτηριακών διαδρομών, ενώ του κατώτερου ορθού και του πυελικού εδάφους, μέσω του υπογάστριου πλέγματος που σχηματίζεται από τα προϊερά νεύρα. Η διέγερση του συμπαθητικού αναστέλλει την κινητικότητα του παχέος εντέρου και ελαττώνει τις εκκρίσεις του.

Η παρασυμπαθητική νεύρωση του παχέος εντέρου γίνεται από το πνευμονογαστρικό νεύρο μέχρι την αριστερή κολική καμπή και ακολούθως από πυελικά και ιερά σπλαχνικά νεύρα. Όταν διεγείρεται το παρασυμπαθητικό αυξάνει η αιμάτωση του βλεννογόνου και οι εντερικές εκκρίσεις. Η διέγερση του πνευμονογαστρικού στελέχους αυξάνει τις κινήσεις κατάτμησης του κεντρικότερου τμήματος, ενώ των πυελικών νευρών προκαλεί εξώθητικές κινήσεις καθώς και παρατεταμένη σύσπαση ορισμένων μοιρών του περιφερικότερου τμήματος του εντέρου(5,6).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2ο

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ

2.1. Επιδημιολογία

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου είναι ένα από τα συχνότερα νεοπλάσματα σε παγκόσμια κλίμακα. Τα ποσοστά και θνησιμότητας ποικίλουν σημαντικά ανά τον κόσμο και τα περιστατικά βαίνουν διαρκώς αυξανόμενα, ιδιαίτερα στις αναπτυσσόμενες χώρες.

Διαφορές στη συχνότητα εμφάνισης παρατηρούνται ανάμεσα στα δύο φύλα, με το ποσοστό επίπτωσης στους άνδρες υψηλότερο αυτού των γυναικών. Αλλά και ο αριθμός των περιπτώσεων τόσο εμφάνισης όσο και θνησιμότητας αυξάνεται με την άνοδο της ηλικίας. Η νόσος είναι σπάνια πριν την ηλικία των 40 ετών, η επίπτωσή της προοδευτικά αυξάνεται μεταξύ 40 και 50 ετών, γίνεται δε πολύ μεγαλύτερη για κάθε δεκαετία στη συνέχεια.

Σύμφωνα με το Παγκόσμιο Παρατηρητήριο για τον Καρκίνο (Global Cancer Observatory, GCO) του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ) (World Health Organisation, WHO) για το έτος 2018 ο καρκίνος του παχέος εντέρου ήταν ο 3^{ος} πιο συχνά διεγνωσμένος και ο 2^{ος} πιο θανατηφόρος καρκίνος στον κόσμο σε όλες τις ηλικίες και στα δύο φύλα. Συγκεκριμένα η επίπτωσή του ανήλθε περίπου στις 1.850.000 περιπτώσεις (≈10,2% επί του συνόλου των διεγνωσμένων καρκίνων) και η θνησιμότητα κυμάνθηκε στις 880.000 (≈9,2% επί του συνόλου των οφειλόμενων σε καρκίνο θανάτων). Αναλυτικότερα, ήταν ο 3^{ος} σε επίπτωση καρκίνος στους άνδρες, ακολουθώντας τον καρκίνο των πνευμόνων και αυτόν του προστάτη και 4^{ος} σε θνησιμότητα. Στις γυναίκες ήταν 2^{ος} σε επίπτωση, μετά τον καρκίνο του μαστού και 3^{ος} σε θνησιμότητα. Το σύνολο των περιπτώσεων εμφάνισης της νόσου αλλά και θανάτου, λόγω αυτής, υπερτερεί στους άνδρες με ποσοστό 55%, έναντι 45% των γυναικών.

Βάσει υπολογιστικού εργαλείου της πλατφόρμας της GCO, εκτιμάται ότι το έτος 2040 η επίπτωση και η θνησιμότητα του κολικού καρκίνου θα παρουσιάζονται αυξημένες κατά 75% και 84%, αντίστοιχα και παρομοίως του ορθικού καρκίνου κατά 66% και 76%.

Στην Ελλάδα, σύμφωνα με την ίδια πηγή, το έτος 2018 καταγράφηκαν 7.319 περιπτώσεις εμφάνισης ορθοκολικού καρκίνου και 3.430 θάνατοι σε άντρες και γυναίκες, κάθε ηλικίας. Το 57%-58% αφορούσε στο ανδρικό φύλο και το 42%-43% στο γυναικείο. Το 95% εμφανίζεται στις ηλικιακές ομάδες άνω των 50 ετών(8).

2.2. Αιτιολογικοί παράγοντες

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου αποτελεί κατ' εξοχήν σποραδική νόσο 65%-85% των περιπτώσεων, η οικογενής εμφάνιση παρατηρείται στο 10%-30% των περιπτώσεων, ενώ τα διάφορα γενετικά σύνδρομα ενοχοποιούνται για λιγότερο από το 5% του συνόλου των περιπτώσεων. (9)

Η πολύπλοκη και πολυπαραγοντική αιτιολογία της νόσου καθιστά άγνωστα τα ακριβή αίτια της. Πληθώρα παραγόντων αυξάνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης ορθοκολικού καρκίνου, επιδρώντας σε διαφορετικά στάδια της καρκινογένεσης. Σε αυτούς περιλαμβάνονται περιβαλλοντικοί, ατομικοί, κληρονομικοί και γενετικοί παράγοντες, οι σημαντικότεροι εκ των οποίων θα αναφερθούν στη συνέχεια. Οι συσχετίσεις και αλληλεπιδράσεις μεταξύ αυτών μπορεί να διαφοροποιούνται ανάλογα με το σημείο εντόπισης της νόσου.

Υψηλή επίπτωση ορθοκολικού καρκίνου παρατηρείται σταθερά σε πληθυσμούς που ακολουθούν *διατροφή δυτικού τύπου*, πλούσια σε ζωικό λίπος και θερμίδες και χαμηλή σε φρούτα και λαχανικά. Η μακροχρόνια κατανάλωση κόκκινου ή επεξεργασμένου κρέατος φαίνεται να συσχετίζεται με ανάπτυξη όγκων, ιδίως στο αριστερό κόλον. Πιθανολογείται ότι τα παράγωγα αζώτου κατά την επεξεργασία του κρέατος, η παραγωγή ετεροκυκλικών αμινών και πολυκυκλικών αρωματικών υδρογονανθράκων κατά το μαγείρεμα σε υψηλές θερμοκρασίες και η αύξηση της έκκρισης χολικών οξέων, λόγω της αυξημένης πρόσληψης ζωικού λίπους επιβαρύνουν τη λειτουργία των κυττάρων του εντερικού επιθηλίου, συντελώντας έτσι στην καρκινογένεση(10).

Στους περιβαλλοντικούς παράγοντες, εκτός των διαιτητικών επιλογών, συγκαταλέγονται επίσης το κάπνισμα και η κατανάλωση οινοπνεύματος. Σε μετα-αναλύσεις δεδομένων μελετών το κάπνισμα έχει συσχετιστεί με αυξημένη συχνότητα και θνησιμότητα, κυρίως ορθικού καρκίνου, αλλά και με την εμφάνιση όλων των τύπων πολυπόδων του παχέος εντέρου, γεγονός που υποδηλώνει τον ρόλο του στην έναρξη της νεοπλασματικής διαδικασίας. Αυξημένο κίνδυνο ενέχει και η καθημερινή, υψηλή *κατανάλωση οινοπνεύματος*. Η συνολική ποσότητα πρόσληψης και όχι το είδος του οινοπνεύματος συσχετίζεται με τη νόσο, κυρίως λόγω της μειωμένης πρόσληψης και της δυσσαπορρόφησης φυλλικού οξέος(11,12)

Η *παχυσαρκία* ενοχοποιείται επίσης, ως παράγοντας αυξημένου κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου. Άτομα με αυξημένο δείκτη μάζας σώματος έχουν περισσότερες πιθανότητες εμφάνισης της νόσου. Μάλιστα, όσο μεγαλύτερη η παρατηρούμενη αύξηση βάρους τόσο υψηλότερη η επικινδυνότητα για ορθοκολικό καρκίνο(13).

Η *έλλειψη σωματικής άσκησης* συνεπικουρεί προς την κατεύθυνση της νεοπλασίας, χωρίς όμως ο μηχανισμός στον οποίο βασίζεται να είναι ακόμη γνωστός. Ουσιώδη δεδομένα παρατήρησης και αρκετές συστηματικές μελέτες κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η τακτική σωματική δραστηριότητα σχετίζεται με την προστασία από καρκίνο του εγγύς και του περιφερικού παχέος εντέρου(13).

Στους *ατομικούς παράγοντες*, η ηλικία αποτελεί επιβαρυντική συνιστώσα για την ανάπτυξη καρκίνου του παχέος εντέρου. Το ποσοστό εμφάνισης αυξάνεται μετά την ηλικία των 40 ετών και παρουσιάζει εκθετική αύξηση ανά δεκαετία ζωής και στα δύο φύλα. Παγκοσμίως το 90% των νέων περιπτώσεων ορθοκολικού καρκίνου εμφανίζονται μετά την ηλικία των 50 ετών(14).

Οι *Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Νόσοι του εντέρου*, όπως η ελκώδης κολίτιδα και η νόσος του Crohn, συνιστούν σημαντικό αιτιολογικό παράγοντα, λόγω εμμένουσας φλεγμονής στο κόλον. Ο κίνδυνος εμφάνισης σχετίζεται με τη διάρκεια (χρόνος από την αρχική διάγνωση), την έκταση και την ενεργότητα της φλεγμονώδους νόσου. Έχει παρατηρηθεί αυξημένος κίνδυνος για νεοπλασία μόλις 10 χρόνια μετά την αρχική διάγνωση της νόσου σε περιπτώσεις πανκολίτιδας και 15-20 χρόνια σε περιπτώσεις μερικής, τμηματικής νόσησης(15).

Άτομα με *ατομικό ιστορικό καρκίνου ή αδενοματωδών πολυπόδων* του παχέος εντέρου διατρέχουν κίνδυνο να εμφανίσουν σύγχρονο ή μετάχρονο ορθοκολικό καρκίνο. Η επικινδύνοτητα για ανάπτυξη νεοπλασίας αυξάνεται όταν οι ασθενείς έχουν υποβληθεί σε κολεκτομή(16).

Προηγούμενη ακτινοβολία στην κοιλιακή χώρα, στην πύελο, στη σπονδυλική στήλη ή σε όλο το σώμα αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο επακόλουθων γαστρεντερικών νεοπλασμάτων, με την πλειονότητα να είναι καρκίνοι του παχέος εντέρου. Ενήλικες επιζώντες κακοήθειας παιδικής ηλικίας που έλαβαν ακτινοβολία στην κοιλιακή χώρα, όπως και ενήλικες ασθενείς που ακτινοβολήθηκαν για καρκίνο σε πυελικό έδαφος, όπως ο καρκίνος του προστάτη, σχετίζονται με υψηλότερη επίπτωση ορθοκολικού καρκίνου(17).

Αυξανόμενα στοιχεία προτείνουν ότι ο *σακχαρώδης διαβήτης* συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του παχέος εντέρου. Μία πιθανή εξήγηση που συνδέει τον διαβήτη με τον ορθοκολικό καρκίνο είναι η υπερινσουλιναϊμία, καθώς η ινσουλίνη αποτελεί αυξητικό παράγοντα τόσο για τα φυσιολογικά όσο και για τα καρκινικά κύτταρα του εντερικού βλεννογόνου(18).

Όπως προαναφέρθηκε, το 10-30% των περιπτώσεων καρκίνου του παχέος εντέρου *έμφανίζει οικογενή μορφή*, υπάρχει δηλαδή οικογενειακό ιστορικό. Στη μορφή αυτή δεν παρατηρείται συγκεκριμένο πρότυπο κληρονομησης και η ηλικία εκδήλωσης της νόσου είναι ίδια με αυτή της

σποραδικής μορφής. Οι περιπτώσεις οικογενούς τύπου αποδίδονται σε μη προσδιορισμένους, κληρονομικούς, γενετικούς παράγοντες ή σε κοινή έκθεση σε περιβαλλοντικούς παράγοντες ή σε συνδυασμό των ανωτέρω. Αυξημένο κίνδυνο να νοσήσουν εμφανίζουν άτομα που έχουν συγγενή πρώτου βαθμού με καρκίνο παχέος εντέρου. Με βάση το οικογενειακό ιστορικό τίθενται και οι κατευθυντήριες οδηγίες για προληπτικό έλεγχο.

Έχουν εντοπιστεί συγκεκριμένα γονίδια, στις μεταλλάξεις των οποίων οφείλεται η υψηλή προδιάθεση για καρκινογένεση στο παχύ έντερο. Τα περισσότερα από τα σύνδρομα αυτά κληρονομούνται με αυτοσωμικό επικρατή τρόπο. Μολονότι σχετίζονται με πολύ υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης ορθοκολικού καρκίνου, εντούτις ενοχοποιούνται για λιγότερο από το 5% του συνόλου των περιστατικών.

Τα πιο γνωστά από αυτά είναι:

Ο κληρονομικός μη πολυποδισιακός καρκίνος του παχέος εντέρου

(Hereditary nonpolyposis colorectal cancer, HNPCC)

Ο κληρονομικός μη πολυποδισιακός καρκίνος του παχέος εντέρου, γνωστός και ως σύνδρομο Lynch, έχει αυτοσωμικό, επικρατή χαρακτήρα. Σε αυτόν αποδίδεται το 3-5% του συνόλου των διεγνωσμένων ορθοκολικών καρκίνων. Οφείλεται σε μετάλλαξη των γονιδίων του συστήματος MMR (Mismatch Repair, MMR), που σχετίζονται με την επιδιόρθωση βλαβών του DNA. Τα κυριότερα γονίδια του συστήματος είναι τα MLH1, MSH2, MSH6, PMS2. Το σύνδρομο χαρακτηρίζεται από πρώιμη ηλικία εμφάνισης, με μέση ηλικία εμφάνισης του καρκίνου γύρω στα 48 έτη και εντόπιση κυρίως στο δεξιό κόλον, στο τυφλό και στο ανιόν. Ασθενείς με σύνδρομο Lynch συχνά εμφανίζουν και άλλες νεοπλασματικές αλλοιώσεις με συχνότερη τον καρκίνο του ενδομητρίου ή/και των ωοθηκών στις γυναίκες(2,19).

Στα επόμενα κεφάλαια θα ακολουθήσει εκτενής αναφορά για το σύστημα MMR.

Η οικογενής αδενωματούδης πολυποδίαση (Familial adenomatous polyposis, FAP)

Η οικογενής αδενωματούδης πολυποδίαση είναι γενετικό σύνδρομο με αυτοσωμικό, επικρατές πρότυπο μεταβίβασης. Σε αυτό αποδίδεται το 1% του συνόλου των διεγνωσμένων ορθοκολικών καρκίνων. Οφείλεται σε μετάλλαξη του ογκοκατασταλτικού γονιδίου της αδενωματούδους πολυποδίασης, APC (adenomatous polyposis coli, APC), που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 5. Εμφανίζεται τυπικά με πολυάριθμα εντερικά αδενώματα από την παιδική ηλικία, των οποίων ο αριθμός μπορεί να

φτάσει τις χιλιάδες. Τα συμπτώματα συνήθως εμφανίζονται γύρω στα 16 έτη και το 90% των ασθενών εκδηλώνει καρκίνο του παχέος εντέρου περίπου στα 45 έτη ή και νωρίτερα.

Η θέση της μετάλλαξης μπορεί να ποικίλει και η βαρύτητα της συμπτωματολογίας εξαρτάται από αυτή. Παραλλαγές της οικογενούς πολυποδίασης σποτελούν το σύνδρομο Gardner, το σύνδρομο Turcot και η εξασθενημένη μορφή της νόσου. Η *εξασθενημένη μορφή (attenuated FAP, aFAP)* χαρακτηρίζεται από λιγότερα αδενώματα και μέση ηλικία διάγνωσης ορθοκολικού καρκίνου τα 54 έτη, ενέχει όμως υψηλή επικινδυνότητα(2,20).

Το σύνδρομο MAP (MUTYH-associated polyposis syndrome, MAP)

Το σύνδρομο MAP μεταβιβάζεται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο. Προκαλείται λόγω μετάλλαξης και στα δύο αλληλόμορφα του γονιδίου MUTYH. Το γονίδιο φυσιολογικά παράγει πρωτεΐνες που επιδιορθώνουν εκτομές βάσεων στο DNA, οι οποίες προκαλούνται λόγω οξειδωτικών βλαβών. Το APC γονίδιο είναι ευαίσθητο σε τέτοιες βλάβες, με αποτέλεσμα μεταλλάξεις στο MUTYH γονίδιο να εμφανίζουν συχνά φαινότυπο πολυποδίασης.

Λιγότερα συχνά έως και σπάνια εμφανίζονται σύνδρομα αμαρτωματώδους πολυποδίασης, όπως το Peutz-Jeghers, το σύνδρομο νεανικής πολυποδίασης, (Juvenile Polyposis Syndrom, JPS), το σύνδρομο Cowden, το σύνδρομο Gorlin, η πολλαπλή ενδοκρινής νεοπλασία, καθώς και άλλα, όπως το σύνδρομο οδοντωτής πολυποδίασης (Serrated polyposis syndrome, SPS) και το σύνδρομο Li – Fraumeni(2).

2.3. Πρόληψη

Η πρόληψη του καρκίνου του παχέος εντέρου συνίσταται σε τρεις δράσεις και επιδιώκει να αποτρέψει την εμφάνιση της νόσου, να σταματήσει την ανάπτυξη της και να παρεμποδίσει την εξέλιξη της, όταν αυτή έχει εγκατασταθεί.

Η πρωτογενής πρόληψη αφορά στην αποφυγή επιβλαβών περιβαλλοντικών παραγόντων κινδύνου, όπως οι διαιτητικές συνήθειες δυτικού τύπου, το κάπνισμα και η κατανάλωση οινοπνεύματος.

Δίαιτα πλούσια σε φρούτα και λαχανικά και με χαμηλή περιεκτικότητα σε κόκκινο κρέας, ζωικό λίπος ή χοληστερόλη δείχνει να έχει προστατευτική επίδραση στην ανάπτυξη νεοπλασμάτων στο παχύ έντερο. Σε αντίθεση με το ζωικό λίπος και τις ζωικές πρωτεΐνες, τα έλαια πλούσια σε Ω3 λιπαρά οξέα,

όπως το ελαιόλαδο και τα ιχθυέλαια έχουν προστατευτικό ρόλο. Παράλληλα, οι αντιοξειδωτικές ουσίες των λαχανικών, οι φυτικές ίνες, ιδίως οι αδιάλυτες, το ασβέστιο, το μαγνήσιο, η βιταμίνη D και το φυλλικό οξύ παρέχουν προστασία έναντι της ανάπτυξης πολυπόδων και καρκίνου.

Η σωματική δραστηριότητα, η διατήρηση του σωματικού βάρους σε φυσιολογικά επίπεδα, η αποφυγή του καπνίσματος και του αλκοόλ αποτελούν προστατευτικές παραμέτρους(21).

Η δευτερογενής πρόληψη αποσκοπεί αφενός στην αναγνώριση και αφαίρεση προκαρκινικών αλλοιώσεων, όπως τα αδενώματα και αφετέρου στην ανίχνευση καρκίνου στα αρχικά στάδια της νόσου. Στοχεύει κυρίως τον ασυμπτωματικό πληθυσμό και επιδιώκει την έγκαιρη διάγνωση, αντιμετώπιση και αυξημένη επιβίωση του ασθενή. Ο προληπτικός προσυμπτωματικός έλεγχος (screening tests) περιλαμβάνει την ανίχνευση αιμοσφαιρίνης στα κόπρανα, την ορθοσιγμοειδοσκόπηση, την κολonosκόπηση και τον ακτινολογικό έλεγχο με βαριούχο υποκλυσμό. Μπορεί, επίσης, να πραγματοποιηθεί μοριακός έλεγχος γενετικών μεταλλάξεων για την ανεύρεση συνδρόμων. Όταν υπάρχει οικογενές ιστορικό.

Κατευθυντήριες οδηγίες της ιατρικής κοινότητας καθορίζουν την ηλικία έναρξης των δοκιμασιών ελέγχου και τη συχνότητα με την οποία αυτές πρέπει να πραγματοποιούνται τόσο για τις ευπαθείς ομάδες όσο και για τον γενικό πληθυσμό. Στις ευπαθείς ομάδες μέσου κινδύνου ανήκουν οι ενήλικες άνω των 50 ετών. Υψηλό κίνδυνο διατρέχουν άτομα με θετικό ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό πολυπόδων ή καρκίνου του παχέος εντέρου, άτομα με οικογενειακό ιστορικό οικογενούς αδενωμάτωσης πολυποδίασης ή κληρονομικού, μη πολυποδισιακού καρκίνου του παχέος εντέρου και άτομα με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο. Ακόμη άτομα τα οποία ανήκουν σε οικογένειες με κληρονομική προδιάθεση για καρκίνο του παχέος έντερου(7).

Η τριτογενής πρόληψη έχει ως στόχο να εμποδίσει την ανάπτυξη μιας νόσου και να ανακόψει την εξελικτική της πορεία, όταν αυτή έχει ήδη εγκατασταθεί. Αυτό επιτυγχάνεται με τη χημειοπροφύλαξη. Ως χημειοπροφύλαξη ορίζεται η χορήγηση φαρμάκων, βιταμινών ή άλλων φυσικών ή χημικών παραγόντων, προκειμένου να προληφθεί η καρκινογένεση. Οι ουσίες αυτές μπορεί να δρουν ως καταστολείς της διαδικασίας της καρκινογένεσης ή ως αναστολείς της νεοπλασματικής ανάπτυξης ή να έχουν και τους δύο ρόλους. Επιδημιολογικές μελέτες έχουν καταδείξει τον προστατευτικό ρόλο της τακτικής λήψης ασπιρίνης και μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ), καθώς και της θεραπείας υποκατάστασης ορμονών σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έναντι της ανάπτυξης

αδενωμάτων ή καρκίνου στο παχύ έντερο. Ως πιθανοί προστατευτικοί παράγοντες χημειοπροφύλαξης έχουν ακόμη αναγνωρισθεί οι στατίνες και οι αντιοξειδωτικές ουσίες.(22,23)

2.4. Καρκινογένεση

2.4.1. Προκαρκινικές αλλοιώσεις

Συμβατική οδός ορθοκολικού καρκινώματος

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου προκύπτει μέσω μιας πολυσταδιακής πορείας συνδυασμού γενετικών αλλαγών. Αλληλοδιάδοχα μεταλλακτικά γεγονότα επιφέρουν σειρά ιστοπαθολογικών αλλαγών με τελικό αποτέλεσμα την κακοήθη εξαλλαγή. Αρχικά, ο φυσιολογικός εντερικός βλεννογόνος μετατρέπεται σε δυσπλαστικό με τη δημιουργία εστιών με ανώμαλες κρύπτες. Εν συνεχεία, δημιουργούνται καλοήθεις όγκοι, τα αδενώματα, που τελικά μετασχηματίζονται σε διηθητικά καρκινώματα.

Οι εστίες με ανώμαλες κρύπτες, που δημιουργούνται, παρεκκλίνουν των φυσιολογικών κρυπτών. Πρόκειται για μικροσκοπικές αλλοιώσεις του εντερικού βλεννογόνου με δυναμικό εξαλλαγής σε διηθητικό αδενοκαρκίνωμα και πιθανότατα αποτελούν την πιο πρώιμη αλλοίωση στον καρκίνο του παχέος εντέρου. Υπάρχουν υπερπλαστικές και δυσπλαστικές κρύπτες. Οι πρώτες χαρακτηρίζονται από μεταλλάξεις του ογκογονιδίου RAS και οι δεύτερες από μεταλλάξεις του γονιδίου APC. Ιστολογικά, εμφανίζουν συχνά ατυπία, όπως στα αδενώματα ή καρκινώματα και έχουν αυξημένο κυτταρικό πολλαπλασιασμό.

Προκαρκινικές αλλοιώσεις συνιστούν και τα αδενώματα. Είναι πολυποειδείς σχηματισμοί που προβάλλουν στον αυλό του εντέρου και χαρακτηρίζονται από δυσπλασία επιθηλίου η οποία βαθμοποιείται σε χαμηλόβαθμη και υψηλόβαθμη. Εμφανίζονται σε σποραδική νόσο ή στα πλαίσια οικογενούς πολυποδίασης FAP. Η πιθανότητα κακοήθους εξαλλαγής συσχετίζεται με το μέγεθος, το βαθμό της δυσπλασίας και τον ιστολογικό τύπο. Αναγνωρίζονται τρεις ιστολογικοί τύποι: σωληνώδες, σωληνολαχνωτό και λαχνωτό αδένωμα, ανάλογα με τη αρχιτεκτονική τους(1,20).

Οδοντωτή οδός ορθοκολικού καρκινώματος

Ένας τέταρτος τύπος αδενωμάτων, τα οδοντωτά αδενώματα είναι επιθηλιακά νεοπλάσματα του παχέος εντέρου, που δεν υποστηρίζουν την ακολουθία 'ανώμαλες κρύπτες → αδένωμα → καρκίνωμα'.

Μαζί με τους υπερπλαστικούς πολύποδες, ταξινομούνται στην κατηγορία των οδοντωτών πολυπόδων. Στην οδοντωτή οδό του ορθοκολικού καρκινώματος έχουν περιγραφεί δύο προκαρκινικές αλλοιώσεις, τα κλασικά οδοντωτά αδενώματα (Traditional Serrated Adenomas, TSA) και τα άμισχα, επίπεδα οδοντωτά αδενώματα/πολύποδες (Sessile Serrated Adenomas/Polyps, SSA/p). Στα τελευταία αποδίδεται το 1/3 όλων των περιπτώσεων σποραδικού καρκίνου του παχέος εντέρου. Και στις δύο μορφές αδενωμάτων οι μεταβολές στις μικροδορυφορικές αλληλουχίες και στις μεθυλιώσεις είναι συχνές, ενώ οι μεταλλάξεις των APC και p53 γονιδίων σπάνιες. Τα παραδοσιακά οδοντωτά αδενώματα εντοπίζονται κυρίως στο αριστερό κόλον και είναι μικροδορυφορικά σταθερά (MSS) ή χαμηλής μικροδορυφορικής αστάθειας (MSI-Low). Αντίθετα, τα επίπεδα, άμισχα οδοντωτά αδενώματα έχουν δεξιά εντόπιση και χαρακτηρίζονται από υψηλή μικροδορυφορική αστάθεια (MSI-High)(24,25).

Τέλος, στις πρόδρομες νεοπλασματικές μορφές ανήκει η επιθηλιακή δυσπλασία, που παρατηρείται στις ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου και μπορεί να είναι χαμηλού ή υψηλού βαθμού. Πρόκειται για επίπεδες κυρίως βλάβες, τα μικροσκοπικά χαρακτηριστικά των οποίων είναι αρχιτεκτονικές διαταραχές, κυτταρική ατυπία και ανώμαλη διαφοροποίηση.

2.4.2. Μοριακό μοντέλο καρκινογένεσης στο παχύ έντερο

Ο ορθοκολικός καρκίνος είναι αποτέλεσμα συσσώρευσης κληρονομικών ή/και επίκτητων, γενετικών ή/και σωματικών μεταλλάξεων που οδηγούν στην μετατροπή των φυσιολογικών επιθηλιακών κυττάρων σε κύτταρα αδενοκαρκινώματος παχέος εντέρου. Τρεις κατηγορίες γονιδίων εμπλέκονται στην παθογένεια του καρκίνου: ογκοκατασταλτικά γονίδια, των οποίων η έκφραση καταστέλλεται, ογκογονίδια, που ενεργοποιούνται και γονίδια που διατηρούν την ακεραιότητα του γονιδιώματος, επιδιορθώνοντας βλάβες του DNA.

Το μοντέλο που σήμερα επικρατεί και περιγράφει τη μεταλλακτική πολυσταδιακή ακολουθία μέχρι την καρκινική εξαλλαγή, είναι αυτό των Fearon και Vogelstein και σύμφωνα με αυτό απαιτούνται μεταλλαγές σε τουλάχιστον 4-5 γονίδια για τον κακοήθη μετασχηματισμό.

Πιο συγκεκριμένα, στο πρώτο στάδιο παρατηρείται μετάλλαξη στο ογκοκατασταλτικό γονίδιο APC που εδράζεται στον μακρύ βραχίονα του χρωμοσώματος 5 (5q21). Αποτέλεσμα της γενετικής διαταραχής του APC είναι η ενεργοποίηση του σηματοδοτικού μονοπατιού Wnt, που επιφέρει αύξηση των ενδοκυττάρων επιπέδων της β-κατενίνης και συνεπώς ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό των κυττάρων

του εντερικού επιθηλίου και δημιουργία πρώιμου αδενώματος. Παρατηρούνται ταυτόχρονα διαταραχές στη μεθυλίωση του DNA.

Στη συνέχεια, μέσω μεταλλάξεων του ογκογονιδίου KRAS, που εντοπίζεται στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 12 (12p), προκύπτει κλώνος κυττάρων με ήπια έως μέτρια δυσπλασία.

Σε πιο προχωρημένα στάδια της καρκινογένεσης, απενεργοποίηση των ογκοκατασταλτικών γονιδίων DCC και p53 (χρωμοσώματα 18q και 17p, αντίστοιχα) οδηγεί σε απώλεια του ελέγχου του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, οπότε και τα αδενώματα μετασχηματίζονται σε διηθητικά καρκινώματα.

Πρόσθετες γενετικές αλλοιώσεις και αλλαγές στην ενεργότητα ογκοκατασταλτικών γονιδίων και ογκογονιδίων αυξάνουν τον βαθμό κακοήθειας και το μεταστατικό δυναμικό των όγκων(26).



Εικ.3: Μοντέλο Fearon και Vogelstein

2.4.3. Μοριακά μονοπάτια καρκινογένεσης στο παχύ έντερο

Είναι γεγονός ότι ο ορθοκολικός καρκίνος χαρακτηρίζεται από ετερογένεια, ως προς τις μοριακές μεταβολές που συσσωρεύει. Έρευνες των τελευταίων ετών έχουν εντάξει τις μεταβολές αυτές σε κατηγορίες, αναδεικνύοντας την ύπαρξη τριών τουλάχιστον βασικών μονοπατιών, που εμπλέκονται στην έναρξη και την εξέλιξη της καρκινικής νόσου του παχέος εντέρου. Τα μονοπάτια αυτά είναι:

Η χρωμοσωμική αστάθεια, η μικροδορυφορική αστάθεια και η υπερμεθυλίωση του DNA. Νεότερες μελέτες έχουν, επίσης, αναδείξει τον ρόλο ρυθμιστικών RNAs και γενετικών επιπτώσεων της φλεγμονής στη γένεση και ανάπτυξη του καρκίνου του παχέος εντέρου(27,28).

Μονοπάτι της χρωμοσωμικής αστάθειας (Chromosomal instability in Neoplasia, CIN)

Η χρωμοσωμική αστάθεια CIN είναι ο πιο συχνός από τους 2 βασικούς φαινότυπους γενετικής αστάθειας, υπεύθυνος για το 70%-80% των περιπτώσεων καρκίνου του παχέος εντέρου. Χαρακτηρίζεται από μεγάλες δομικές ή αριθμητικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες (ανευπλοειδία), που οδηγούν σε απώλεια ή προσθήκη χρωμοσωμικών περιοχών κατά την κακοήθη κυτταρική εξέλιξη. Στους ορθοκολικούς

καρκίνους, που ενεργοποιούνται μέσω του μονοπατιού της χρωμοσωμικής αστάθειας, παρατηρούνται συχνά μεταλλάξεις των ογκοκατασταλτικών γονιδίων APC και p53, διαταράσσοντας έτσι τον έλεγχο λειτουργιών, όπως ο πολλαπλασιασμός και η απόπτωση. Παρατηρούνται, ακόμη, απώλεια αλληλίων στα χρωμοσώματα 17p, 18q (γονίδια DCC, SMAD), 22p και ενεργοποίηση ογκογονιδίων c-myc και RAS(29–31)

Μονοπάτι της μικροδορυφορική αστάθειας (Microsatellite Instability, MSI)

Σε αυτό το είδος γενωμικής αστάθειας, παρατηρείται εκτεταμένη απώλεια ή προσθήκη νουκλεοτιδίων σε επαναλαμβανόμενα τμήματα του DNA, με αποτέλεσμα τη δημιουργία ενός πολύ ασταθούς DNA. Η κατάσταση αυτή καλείται μικροδορυφορική αστάθεια MSI (Microsatellite instability-MSI) και οφείλεται σε δυσλειτουργία του συστήματος επιδιόρθωσης του DNA, MMR. Η ομάδα των MMR γονιδίων περιλαμβάνει τα hMLH1, hMSH2, hMSH3, hMLSH6, PMS1 και PMS2.

Στη γενετική οδό της MSI αποδίδεται το 15% περίπου των περιστατικών σποραδικής νόσου, λόγω επιγενετικής αποσιώπησης του hMLH1 γονιδίου. Η συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων κληρονομικού συνδρόμου HNPCC/Lynch οφείλεται σε μεταλλάξεις της βλαστικής σειράς και κυρίως στα γονίδια hMLH1 και hMSH2.

Τα καρκινώματα του παχέος εντέρου ταξινομούνται σε μικροδορυφορικά σταθερά MSS και μικροδορυφορικά σταθή MSI. Καρκινώματα με MSI τείνουν να έχουν πιο κεντρική εντόπιση, χαμηλή διαφοροποίηση, βλενώδη σύσταση και αυξημένο ποσοστό λεμφαδενικών μεταστάσεων, ενώ έχει αποδειχθεί ότι οι MSI όγκοι συνδέονται με αυξημένα ποσοστά επιβίωσης σε σχέση με MSS όγκους αντίστοιχου σταδίου(29,32).

Μονοπάτι της υπερμεθυλίωσης (CpG Island hyperMethylation Phenotype, CIMP)

Η μεθυλίωση του DNA είναι σημαντική για τη φυσιολογική ανάπτυξη αλλά και για την καρκινική παθολογία. Πρόκειται για χημική τροποποίηση που αλλάζει την έκφραση του γονιδίου χωρίς να αλλάζει την αλληλουχία του DNA. Σε αυτό το μονοπάτι εξέλιξης του καρκίνου του παχέος εντέρου είναι χαρακτηριστική η έντονη υπερμεθυλίωση δινουκλεοτιδικών αλληλουχιών CpG (φαινότυπος CIMP), που βρίσκονται στις περιοχές υποκινητών γονιδίων, με αποτέλεσμα την απώλεια της γονιδιακής έκφρασης. Αφορά στο 15% περίπου των ορθοκολικών καρκίνων. Η υπερμεθυλίωση MMR γονιδίων και κυρίως του υποκινητή του hMLH1 πιστεύεται ότι αποτελεί τη γενετική βάση της σποραδικής εμφάνισης της νόσου με MSI, ενώ έχει, επίσης, συσχετιστεί με την παρουσία μεταλλάξεων (V600E) του γονιδίου BRAF.

Επιπλέον, σε ασθενείς με σύνδρομο HNPCC/Lynch, η επιγενετική σίωπηση του δεύτερου φυσιολογικού αλληλομόρφου των MMR γονιδίων, φαίνεται να συμμετέχει στην εμφάνιση της νόσου. (31,33,34)(35)

2.5. Εμφάνιση της νόσου

2.5.1. Μορφές καρκίνου παχέος εντέρου

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου διακρίνεται σε τρεις μεγάλες κατηγορίες, ανάλογα με τις μορφές που εκδηλώνεται:



Εικ.4.: Μορφές καρκίνου παχέος εντέρου

Η σποραδική μορφή αφορά σε ποσοστό >70% του συνόλου των περιπτώσεων ορθοκολικού καρκίνου. Εμφανίζεται σε ασθενείς άνω των 50 ετών, χωρίς οικογενειακό ιστορικό και συνήθως οφείλεται σε σε διαιτητικούς και περιβαλλοντικούς αιτιολογικούς παράγοντες. Πιθανές μεταλλάξεις εντοπίζονται μόνο στα κύτταρα του όγκου.

Ο κληρονομικός τύπος σχετίζεται με θετικό οικογενειακό ιστορικό, έχει συγκεκριμένη γενετική αιτιοπαθγένεση, εμφανίζεται σε νεαρότερες ηλικίες, ενώ μπορεί να συνυπάρχουν και άλλα νεοπλάσματα. Διακρίνεται σε μορφές με πολυποδίαση (FAP, MAP, σύνδρομο αμαρτωματώδους πολυποδίασης) και σε μορφές χωρίς πολυποδίαση τύπου FAP (Σύνδρομο Lynch, οικογενής ορθοκολικός καρκίνος τύπου X). Αφορά στο 5% του συνόλου των ορθοκολικών καρκίνων.

Η οικογενής μορφή αριθμεί το 10%-30% του των περιστατικών και εκδηλώνεται σε άτομα μιας οικογένειας, χωρίς εμφανή γενετική αιτιότητα. Αν ένας συγγενής πρώτου βαθμού (γονέας, αδελφός ή παιδί) αναπτύξει ορθοκολικό καρκίνο σε ηλικία μικρότερη των 50 ετών, ο κίνδυνος εμφάνισης της νόσου στα μέλη της οικογένειάς του διπλασιάζεται. Σε Εβραίους Ashkenazi, ο οικογενής καρκίνος του παχέος

εντέρου έχει συνδεθεί με μετάλλαξη στο κωδικόνιο 1307 του γονιδίου APC, γνωστή ως η μετάλλαξη I1307K του APC(7,20)

2.5.2. Κλινικές εκδηλώσεις

Ο ορθοκολικός καρκίνος χαρακτηρίζεται από ένα σχετικό αργό ρυθμό ανάπτυξης και συνήθως απαιτούνται τουλάχιστον 5 έτη σιωπηλής, υποκλινικής παρουσίας του όγκου, ώσπου να εκδηλωθούν τα πρώτα συμπτώματα. Συνεπώς, δεν υπάρχουν συμπτώματα σε ασθενείς με πρώιμο στάδιο καρκίνου του παχέος εντέρου ή είναι έστω ήπια, ασαφή και μη ειδικά. Ομοίως και οι πολύποδες του εντέρου, εκτός αν είναι ευμεγέθεις, σπάνια προκαλούν συμπτώματα. Αυτή η απουσία κλινικών εκδηλώσεων υπερτονίζει την ανάγκη προγραμματισμένου προσυμπτωματικού ελέγχου σε ασυμπτωματικό πληθυσμό.

Τα συμπτώματα της ανάπτυξης νεοπλασματος δημιουργούνται συνήθως λόγω της αύξησης του όγκου εντός του εντερικού αυλού ή λόγω επέκτασης σε άλλα όργανα της κοιλίας. Ως εκ τούτου, η συμπτωματική εκδήλωση αντανακλά συνήθως σχετικά προχωρημένη νόσο και η έντασή της διαφέρει κατά περίπτωση. Ποικίλει ανάλογα την ανατομική θέση εντόπισης του όγκου και το μέγεθος, το βαθμό διήθησης και τις πιθανές μεταστάσεις, καθώς και επιπλοκές. Ακόμη, τα συμπτώματα μπορεί να παραμένουν ακαθόριστα και να συγχέονται με αυτά καλοήθων, παθολογικών καταστάσεων, όπως ελκώδης κολίτιδα, σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου, εκκολπώματα παχέος εντέρου, παθήσεις στομάχου, δωδεκαδακτύλου και χοληδόχου κύστης.

Συμπτώματα ενός ορθοκολικού καρκίνου μπορεί να είναι:

- Απώλεια αίματος ή μέλαινες κενώσεις
- κοιλιακό άλγος
- υπόχρωμη μικροκυταρική αναιμία με συνακόλουθη ωχρότητα, κόπωση, ζάλη, αδυναμία και δύσπνοια
- ατελής ή πλήρης απόφραξη του εντερικού αυλού
- αλλαγή στις συνήθειες του εντέρου, διάρροια, δυσκοιλιότητα
- δυσπεπτικά ενοχλήματα, ναυτία, έμετοι
- κολικοί εντέρου και ορθικός τεινεσμός
- ψηλαφητή ενδοκοιλιακή μάζα
- απώλεια βάρους

Τα συμπτώματα αυτά είναι κοινά για τις περιπτώσεις κολικού και ορθικού καρκίνου, μπορεί όμως να παρατηρούνται μικρές διαφορές στην ένταση και τη συχνότητά τους. Καθώς το δεξιό κόλον έχει μεγαλύτερη διάμετρο από το αριστερό κόλον, η απώλεια αίματος μπορεί να είναι μεγαλύτερη και η αναιμία εντονότερη σε όγκους του τυφλού και του ανιόντος. Επίσης, συχνότερα παρατηρείται κοιλιακή δυσφορία και ψηλαφητή μάζα. Αντίθετα, σε όγκους του αριστερού κόλου είναι πιο πιθανά τα αποφρακτικά φαινόμενα, οι εναλλαγές στις κενώσεις (δυσκοιλιότητα, ψευδοδιάρροια), το μεταγευματικό άλγος, ο ειλεός και η απώλεια αίματος. Στους ορθικούς όγκους συνήθως παρατηρείται ζωηρό κόκκινο χρώμα στις κενώσεις και βλέννα στα κόπρανα. Είναι συχνή η δυσκοιλιότητα, η αιματοχεσία, ο τεινεσμός και η ακράτεια.

Σπάνιες κλινικές εκδηλώσεις του καρκίνου του παχέος εντέρου μπορεί να αποτελέσουν:

- Η τοπική διήθηση και περιορισμένη διάτρηση προς γειτονικά όργανα, όπως η ουροδόχος κύστη ή το λεπτό έντερο και η δημιουργία συριγγίου
- Ο πυρετός αγνώστου αιτιολογίας
- Ο σχηματισμός ενδοκοιλιακών, οπισθοπεριτοναϊκών ή τοιχωματικών αποστημάτων
- Βακτηραιμία ή/και σηψαιμία από στρεπτόκοκκο ή κλωστηρίδιο (1,5,7)

2.5.3. Επιπλοκές της νόσου

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου μπορεί να συνοδεύεται από επιπλοκές, που όχι μόνο επηρεάζουν την κλινική εικόνα του ασθενή και γίνονται εμφανείς κατά τη διαγνωστική διαδικασία, αλλά, επίσης, συσχετίζονται με την πρόγνωση και έχουν ρόλο στην εφαρμογή της θεραπευτικής προσέγγισης. Οι επιπλοκές, που συνήθως εμφανίζονται στον ορθοκολικό καρκίνο, είναι οι κάτωθι:

- Εντερική απόφραξη
- Διάτρηση
- Αιμορραγία
- Φλεγμονή
- Δημιουργία συριγγίων (γαστροκολικά, κυστεοορθικά, κολποορθικά)
- Ασκίτης (7)

2.6. Παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά καρκίνου του παχέος εντέρου

2.6.1. Πολύποδες παχέος εντέρου

Τα νεοπλάσματα του παχέος εντέρου διακρίνονται σε καλοήθη και κακοήθη νεοπλάσματα. Οι πιο συχνοί καλοήθεις όγκοι είναι οι πολύποδες. Ως πολύποδες περιγράφονται μάζες του εντερικού τοιχώματος, συνήθως επιθηλιακής φύσης, που μπορεί να προπίπτουν ή να προβάλλουν στον αυλό του εντέρου. Μορφολογικά διακρίνονται σε έμμισχους και σε επίπεδους (άμισχους) πολύποδες. Ιστολογικά ταξινομούνται σε μη νεοπλασματικούς πολύποδες και σε νεοπλασματικούς ή αδενώματα. Τα αδενώματα διακρίνονται σε σωληνώδη, σωληνολαχνωτά, λαχνωτά και οδοντωτά. [1]

2.6.2. Μακροσκοπικές μορφές καρκίνου του παχέος εντέρου

Η μακροσκοπική εικόνα των ορθοκολικών καρκινωμάτων ποικίλει και μπορεί να επηρεάζεται από τα ιστολογικά χαρακτηριστικά των όγκων και το χρόνο της διάγνωσης. Συχνά παρατηρούνται περισσότερα από ένα πρότυπα νεοπλασματικής ανάπτυξης, καθώς οι τύποι αυτοί μπορεί να αλληλοκαλύπτονται. Οι μακροσκοπικές μορφές καρκίνου του παχέος εντέρου, που διακρίνουμε, είναι οι ακόλουθες:(4)

1. Πολυποειδής ή ανθοκραμβοειδής τύπος.

Ο όγκος προβάλλει ως ανθοκραμβοειδής συμπαγής μάζα στον αυλό του εντέρου. Εντοπίζεται συνήθως στο τυφλό και στο άνω τριτημόριο του ορθού. Αναπτύσσεται ταχέως, έχει μικρό βάθος διήθησης, χαρακτηρίζεται από ανώμαλη επιφάνεια και προκαλεί νέκρωση, αιμορραγία εξέλκωση σε κάποιο σημείο του όγκου.

2. Ελκωτικός τύπος.

Ο όγκος εμφανίζεται σαν ένα τυπικό κακοήθες έλκος με ανώμαλα προέχοντα χείλη και ρυπαρό πυθμένα. Εντοπίζεται συνήθως στο αριστερό κόλον, διηθεί σε βάθος και δημιουργεί σημαντική παραμόρφωση και μερική στένωση του αυλού του εντέρου.

3. Δακτυλιοειδής ή στενωτικός τύπος.

Πρόκειται για προχωρημένη μορφή ελκωτικού τύπου, που διηθεί κυκλωτερώς όλο το εντερικό τοίχωμα, καταλαμβάνοντας τελικά όλη την περίμετρό του και προκαλώντας στένωση του αυλού.

Σχετίζεται με τη δυσμενέστερη πρόγνωση. Συχνότερη εντόπιση είναι το σιγμοειδές, το κατίον κόλον και το ορθό.

4. Διηθητικός τύπος:

Αποτελεί τύπο νεοπλάσματος, που προσομοιάζει στη μορφολογία και επέκταση με την πλαστική λινίτιδα του στομάχου. Προκαλεί μια διάχυτη πάχυνση του εντερικού τοιχώματος, της οποίας η επιφάνεια καλύπτεται κυρίως από φυσιολογικό εντερικό βλενογόνο, ενώ συχνά υπάρχει εξέλκωση σε κάποιο σημείο. Συνήθως, αναπτύσσεται σε έδαφος ελκώδους κολίτιδας.

5. Βλενώδης ή κολλοειδής τύπος.

Σε αυτόν τον τύπο ο όγκος αναπτύσσεται ως ευμεγέθης ζελατινοειδής μάζα. Έχει κακή πρόγνωση, καθώς είναι δυνατόν να υπάρχει διήθηση, εξέλκωση ή και απόφραξη του εντερικού αυλού.

2.6.3. Επέκταση της νόσου

Τα καρκινικά κύτταρα μπορεί να ξεφύγουν από την πρωτοπαθή εστία προς άλλα όργανα του σώματος, δημιουργώντας μια ή περισσότερες δευτεροπαθείς, μεταστατικές εστίες. Ο καρκίνος του παχέος εντέρου μπορεί να επεκταθεί με τους ακόλουθους τρόπους: (4,7)

Με άμεση επέκταση κατά συνέχεια ιστών

- Με τη λεμφική οδό
- Με την αιματική οδό
- Με την ενδοπεριτοναϊκή διασπορά
- Με ενδοαυλιακή διασπορά
- Επέκταση δια του περινευρίου

Στην περίπτωση επέκτασης κατά συνέχεια των ιστών, ο όγκος διηθεί όλους τους χιτώνες του τοιχώματος του εντέρου έως και του σπλαχικού περιτόναιου. Με αυτόν τον τρόπο μπορεί να διηθηθούν ενδοπεριτοναϊκά όργανα αλλά και το κοιλιακό τοίχωμα.. Υπάρχει ακόμη η πιθανότητα μικροσκοπικής, ενδοτοιχωματικής διήθησης, μέσω του υποβλενογονίου λεμφικού δικτύου και κατά μήκος του εντέρου, συνήθως έως 3-4 εκ. περιφερικότερα και 7 εκ. κεντρικότερα του όγκου. Το εύρος αυτής της επέκτασης έχει ιδιαίτερη σημασία για τα όρια της χειρουργικής κολεκτομής.

Η λεμφική οδός συνιστά τον συνηθέστερο τρόπο μετάστασης των καρκινικών κυττάρων. Όταν η νεοπλασματική νόσος έχει τοπική εντόπιση, οι επιχώριοι λεμφαδένες βρίσκονται διηθημένοι σε ποσοστό 30-50%. Όταν όμως ο όγκος διαπεράσει το εντερικό τοίχωμα, το αντίστοιχο ποσοστό ανέρχεται σε ποσοστό 60-80%, ακόμη και 90%. Αξίζει να σημειωθεί ότι η λεμφαδενική προσβολή δεν ακολουθεί πάντα την ανατομική σειρά των λεμφαδένων, αλλά μεταξύ προσβεβλημένων περιοχών μπορεί να παρεμβάλλονται υγιείς, μη διηθημένες περιοχές.

Στην αιματογενή διασπορά, ο όγκος μεθίστανται με τις φλέβες του μεσόκολου. Η πιο συχνή εντόπιση είναι στο ήπαρ, όπου τα καρκινικά κύτταρα φτάνουν μέσω της πυλαίας φλέβας, ενώ λιγότερο συχνές εντοπίσεις, μέσω άλλων φλεβικών συστημάτων, είναι ο πνεύμονας και τα οστά. Οι φλέβες μπορεί να εμφανίζονται διηθημένες ανεξάρτητα από την παρουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων. Προσπάθεια περιορισμού της διασποράς με την αιματική οδό, γίνεται με ειδικούς ήπιους χειρισμούς κατά τη χειρουργική επέμβαση.

Στην ενδοπεριτοναϊκή διασπορά, ο όγκος πρέπει να διηθήσει και την ορογόνια στοιβάδα, οπότε είναι δυνατόν καρκινικά κύτταρα να αποπέσουν στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Αυτά είναι πολύ πιθανό, να εμφυτευθούν στην ορθοκυστική ή την ορθομητρική πτυχή του περιτόναιου και να σχηματίσουν μάζες, ψηλαφητές κατά τη δακτυλική εξέταση. Με τον ίδιο τρόπο μπορεί να παρουσιαστούν μεταστατικές εστίες και στις ωθήκες.

Με ενδοαυλική διασπορά του νεοπλάσματος καρκινικά κύτταρα μπορεί να αποπέσουν και να εμφυτευθούν σε άλλα σημεία του εντερικού βλεννογόνου, κεντρικότερα ή περιφερικότερα στο παχύ έντερο. Πιο συχνά η τοπική υποτροπή εμφανίζεται στην περιοχή της αναστόμωσης και οφείλεται σε κύτταρα που διαφεύγουν κακών, ιατρικών, διεγχειρητικών χειρισμών.

Το νεόπλασμα μπορεί επίσης να διηθήσει περινευριδιακά. Η νεοπλασματική επέκταση γίνεται κατά μήκος του περινευρίου των νεύρων του μεσόκολου και παρατηρείται σε απόσταση έως 10 εκατοστών από τον πρωτοπαθή όγκο. Το φαινόμενο αυτό συνοδεύεται από υψηλό ποσοστό τοπικής υποτροπής της νόσου και προσδίδει πολύ κακή πρόγνωση. Το εύρημα συνοδεύεται από υψηλό ποσοστό τοπικής υποτροπής και πολύ κακή πρόγνωση.

2.6.4. Ιστολογική ταξινόμηση καρκίνου του παχέος εντέρου

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου περιγράφει τα κολικά και ορθικά νεοπλάσματα, ενώ ο καρκίνος του πρωκτικού σωλήνα αποτελεί ξεχωριστή οντότητα. Σύμφωνα με την αναθεωρημένη ταξινόμηση του WHO (2010), τα πρωτοπαθή νεοπλάσματα του παχέος εντέρου διακρίνονται σε:

- Επιθηλιακά νεοπλάσματα
- Μεσεγχυματικά νεοπλάσματα
- Λεμφώματα και
- Μεταστατικά (δευτεροπαθή) νεοπλάσματα

Η συντριπτική πλειοψηφία των ορθοκολικών όγκων είναι επιθηλιακής φύσης νεοπλάσματα και συγκεκριμένα, καρκινώματα. Από τον WHO ως καρκίνωμα παχέος εντέρου ορίζεται το κακόηθες επιθηλιακό νεόπλασμα που εξορμάται από τον βλεννογόνο του παχέος εντέρου και το οποίο διηθεί και διασπά τη βλεννογόνο μυϊκή στοιβάδα. (36)

Από παθολογοανατομική άποψη, ποσοστό >90% των καρκινωμάτων του παχέος εντέρου είναι αδενοκαρκινώματα. Τα περισσότερα αδενοκαρκινώματα σχηματίζουν αδενικούς σχηματισμούς, που ποικίλουν στο μέγεθος και το σχήμα και επενδύονται από ένα ή περισσότερους στοιχείους κυττάρων με ή χωρίς παραγωγή βλέννης. Ο τύπος και το ποσοστό των αδενικών σχηματισμών καθώς και η ατυπία των κυττάρων που τους επενδύουν καθορίζουν το βαθμό διαφοροποίησης. Αλλοιώσεις με τα χαρακτηριστικά του αδενοκαρκινώματος, που όμως δεν διασπούν τη μυϊκή στοιβάδα, αλλά περιορίζονται στο επιθήλιο ή στο χόριο, χαρακτηρίζονται ως αδενοκαρκίνωμα in situ.

Ο ιστολογικός τύπος αναφέρεται στον τύπο των κυττάρων που συνθέτουν την αλλοίωση και ο WHO αναγνωρίζει 6 διαφορετικούς ιστολογικούς υπότυπους του αδενοκαρκινώματος:

- Βλεννώδεις αδενοκαρκίνωμα. Πρόκειται για ιστολογικό τύπο που σε ποσοστό >50% του όγκου εμφανίζει εξωκυττάρειες αθροίσεις βλέννης, που αποτελούνται από μονήρη ή ομαδοποιημένα σε σχηματισμούς, κακόηθη επιθηλιακά κύτταρα. Οι περισσότεροι MSI-H όγκοι είναι αυτού του τύπου.
- Αδενοκαρκίνωμα με κύτταρα «δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου» (κύτταρα Signet-ring). Χαρακτηρίζεται από παρουσία ενδοκυττάριας βλέννης σε ποσοστό >50% του όγκου. Η βλέννη συγκεντρώνεται σε κυτταροπλασματικά κυστίδια, που απωθούν τον πυρήνα. Είναι χαμηλής διαφοροποίησης και συνήθως έχει χειρότερη πρόγνωση από ένα τυπικό αδενοκαρκίνωμα.

- Μυελοειδές αδενοκαρκίνωμα. Σπάνιος ιστολογικός τύπος, που εμφανίζει διήθηση από ενδοεπιθηλιακά λεμφοκύτταρα και φέρει κύτταρα με κενοτοπιώδη πυρήνα και άφθονο, ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα. Μπορεί να προκύπτει, λόγω επιγενετικής αποσιώπησης του hMLH1 γονιδίου και έχει καλύτερη πρόγνωση από άλλα χαμηλής διαφοροποίησης ή αδιαφοροποίητα καρκινώματα.
- Οδοντωτό αδενοκαρκίνωμα. Όγκος που προκύπτει κατά την οδοντωτή οδό του ορθοκολικού καρκινώματος, οπότε και συσχετίζεται με φαινοτύπους CIMP και MSI.
- Ηθμοειδές – Φαγεσωρικού τύπου αδενοκαρκίνωμα.
- Μικροθηλώδες αδενοκαρκίνωμα.

Επίσης, στα καρκινώματα περιλαμβάνονται το αδενοπλακώδες, το ατρακτοκυτταρικό, το καρκίνωμα εκ πλακώδους επιθηλίου και το αδιαφοροποίητο καρκίνωμα.

Στον αδιαφοροποίητο τύπο εντάσσονται σπάνιοι όγκοι που στερούνται μορφολογικών χαρακτηριστικών, πέραν αυτών ενός επιθηλιακού όγκου. Απαντώνται και άλλοι σπανιότεροι ιστολογικοί τύποι (μικροκυτταρικό, καρκινοσάρκωμα, γιγαντοκυτταρικό, διαυγοκυτταρικό, πλούσιο σε κύτταρα Paneth, σε αρχέγονα και με εναπόθεση χρωστικής). (1–3)

2.6.5. Σταδιοποίηση

Η σταδιοποίηση ακολουθεί την ιστολογική διάγνωση και είναι απαραίτητη διαδικασία, ώστε να διευκρινιστεί η έκταση της νόσου. Αποτελεί καθοριστικό παράγοντα πρόγνωσης και θεραπευτικής επιλογής. Προσδιορίζεται με βάση το βάθος διήθησης του εντερικού τοιχώματος από τον πρωτοπαθή όγκο, την τοπική έκταση της νόσου σε γειτονικούς ιστούς και όργανα, τον βαθμό λεμφαδενικής προσβολής και την παρουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων. Βασίζεται στη φυσική εξέταση, σε απεικονιστικά (αξονική, μαγνητική, PET τομογραφία), ενδοσκοπικά και διεγχειρητικά ευρήματα, καθώς και στην ιστολογική εξέταση του υλικού της κολεκτομής.

Η σταδιοποίηση κατά Dukes εφαρμόστηκε αρχικά στον ορθικό καρκίνο και κατόπιν σε όλο το παχύ έντερο. Ακολούθησαν τροποποιήσεις με κυριότερη αυτή των Astler-Coller (Modified Astler-Coller, MAC) αλλά και μεταγενέστερες. Το τροποποιημένο σύστημα κατά Dukes περιλαμβάνει τα εξής στάδια:

- A:** Ο όγκος περιορίζεται στον βλεννογόνο και υποβλεννογόνο χιτώνα.
- B:** Ο όγκος περιορίζεται στους περικολικούς ιστούς και δεν υπάρχουν λεμφαδενικές μεταστάσεις.
- B1:** Ο όγκος διηθεί το μυϊκό χιτώνα του εντέρου αλλά όχι λεμφαδένες.
- B2:** Ο όγκος διηθεί τον ορογόνο χιτώνα και το περικολικό λίπος αλλά όχι λεμφαδένες.
- B3:** Ο όγκος διηθεί γειτονικά όργανα αλλά όχι λεμφαδένες.
- C:** Υπάρχουν λεμφαδενικές μεταστάσεις
- C1:** Ο όγκος διηθεί το μυϊκό χιτώνα και τους επιχώριους λεμφαδένες.
- C2:** Ο όγκος διηθεί τον ορογόνο χιτώνα, το περικολικό λίπος και τους επιχώριους λεμφαδένες.
- C3:** Ο όγκος διηθεί γειτονικά όργανα και έπιχώριους λεμφαδένες.
- D:** Υπάρχουν απομακρυσμένες μεταστατικές εστίες.

Πλέον, το σύστημα που χρησιμοποιείται ευρέως για τη σταδιοποίηση του καρκίνου του παχέος εντέρου και τον καθορισμό της ανατομικής επέκτασης της νόσου είναι το σύστημα κριτηρίων TNM (Tumor-Node-Metastasis).(37)

- **Tumor** είναι ο πρωτοπαθής όγκος και το κριτήριο T περιγράφει την επέκταση του όγκου στο εντερικό τοίχωμα ή/και σε γειτονικές δομές:

- Tx:** Ο πρωτοπαθής όγκος δεν μπορεί να εκτιμηθεί.
- T0:** Καμία ένδειξη παρουσίας πρωτοπαθούς όγκου.
- Tis:** Καρκίνωμα in situ: Ενδοεπιθηλιακός όγκος ή όγκος που διηθεί το χόριο του βλεννογόνου (lamina propria mucosae).
- T1:** Ο όγκος διηθεί τον υποβλεννογόνο χιτώνα.
- T2:** Ο όγκος διηθεί τη μυϊκή στιβάδα.
- T3:** Ο όγκος διηθεί τον υποορογόνο ή μη καλυπτόμενους από περιτόναιο, περικολικούς ή περιορθικούς ιστούς.
- T4a:** Ο όγκος διηθεί τον ορογόνο (σπλαχνικό περιτόναιο)
- T4b:** Ο όγκος διηθεί ή συμφύεται με άλλα παρακείμενα όργανα ή δομές

- **Node** είναι οι επιχώριοι λεμφαδένες και το κριτήριο N καθορίζει τον αριθμό των τοπικών λεμφαδένων που έχουν διηθηθεί από καρκινικά κύτταρα. Τουλάχιστον 12 λεμφαδένες πρέπει να ελεγχθούν:

Nx: Οι επιχώριοι λεμφαδένες δεν είναι δυνατό να εκτιμηθούν.

N0: Χωρίς λεμφαδενική εμπλοκή.

N1: Μεταστάσεις σε 1-3 τοπικούς λεμφαδένες.

N1a: Μεταστάσεις σε 1 τοπικό λεμφαδένα.

N1b: Μεταστάσεις σε 2-3 τοπικούς λεμφαδένες.

N1c: Νεοπλασματικές εναποθέσεις (οζίδια) του όγκου στον υποορογόσιο χιτώνα, μεσεντέριο ή σε μη-περιτοναϊκούς, περικολικούς ή περιοριστικούς ιστούς χωρίς λεμφαδενική εμπλοκή.

N2: Μεταστάσεις σε 4 ή περισσότερους τοπικούς λεμφαδένες.

N2a: Μεταστάσεις σε 4-6 τοπικούς λεμφαδένες.

N2b: Μεταστάσεις σε 7 ή περισσότερους τοπικούς λεμφαδένες.

- **Metastasis** είναι οι απομακρυσμένες μεταστάσεις και το κριτήριο M περιγράφει την εξάπλωση ή μη (μετάσταση) του καρκίνου σε άλλα όργανα του σώματος:

Mx: Οι απομακρυσμένες μεταστάσεις δεν είναι δυνατόν να εκτιμηθούν

M0: Χωρίς απομακρυσμένη μετάσταση.

M1: Παρουσία απομακρυσμένης μετάστασης.

M1a: Η μετάσταση περιορίζεται σε ένα όργανο η μία εστία (π.χ. ήπαρ, πνεύμονας, ωθήκη, μη επιχώριοι λεμφαδένες χωρίς περιτοναϊκές μεταστάσεις) .

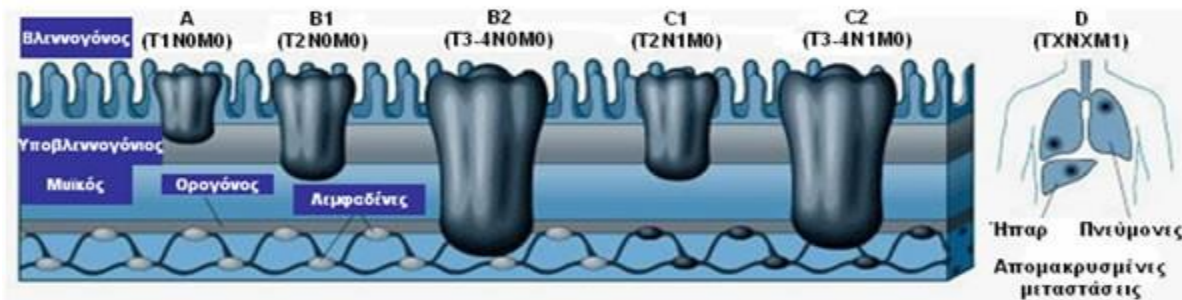
M1b: Μετάσταση σε περισσότερα από ένα όργανα.

M1c: Μετάσταση στο περιτόναιο με ή χωρίς συμμετοχή άλλου οργάνου

Η σταδιοποίηση κατά το σύστημα TNM οδηγεί σε 4 κλινικά στάδια και η αντιστοιχία με τα στάδια των συστημάτων MAC, φαίνεται στον ακόλουθο πίνακα:

Πίνακας 1: Σταδιοποίηση ορθοκολικού καρκίνου κατά TNM, Dukes, MAC

Στάδιο	T	N	M	Dukes	MAC
0	Tis	N0	M0	-	-
I	T1	N0	M0	A	A
	T2	N0	M0	A	B1
IIA	T3	N0	M0	B	B2
IIB	T4a	N0	M0	B	B2
IIC	T4b	N0	M0	B	B3
IIIA	T1-T2	N1/N1c	M0	C	C1
	T1	N2a	M0	C	C1
IIIB	T3-T4a	N1/N1c	M0	C	C2
	T2-T3	N2a	M0	C	C1/C2
IIIC	T1-T2	N2b	M0	C	C1
	T4a	N2a	M0	C	C2
	T3-T4a	N2b	M0	C	C2
	T4b	N1-N2	M0	C	C3
IVA	Any T	Any N	M1a	D	D
IVB	Any T	Any N	M1b	D	D
IVC	Any T	Any N	M1c	D	D



Εικ.5.: Σταδιοποίηση καρκίνου παχέος εντέρου

2.6.6. Διαφοροποίηση (Grading)

Η ιστολογική διαφοροποίηση (βαθμός κακοήθειας) βασίζεται κυρίως στο ποσοστό σχηματισμού αδενικών δομών εντός του όγκου και είναι ανάλογη αυτού. Τα αδενοκαρκινώματα μπορεί να εμφανίζουν υψηλή, μέση και χαμηλή διαφοροποίηση με διαδοχικά δυσμενέστερη προγνωστική αξία. Τα καλώς και μετρίως διαφοροποιημένα χαρακτηρίζονται ως χαμηλού βαθμού κακοήθειας, ενώ τα κακώς διαφοροποιημένα και τα αδιαφοροποίητα ως υψηλού βαθμού κακοήθειας.

Όταν ένα καρκίνωμα παρουσιάζει ετερογένεια στη διαφοροποίηση, τότε το στοιχείο χειρότερης διαφοροποίησης χαρακτηρίζει τον όγκο, πλην της διηθητικής παρυφής, που συχνά εμφανίζει εστίες χαμηλόβαθμης διαφοροποίησης.

Ο βαθμός κακοήθειας (διαφοροποίηση) είναι ένα χαρακτηριστικό των καρκινικών κυττάρων το οποίο επηρεάζει σημαντικά την επιβίωση, ακόμα και ανεξάρτητα από το στάδιο της νόσου. Οι ασθενείς με καλώς διαφοροποιημένα καρκινώματα έχουν υψηλότερα ποσοστά πενταετούς επιβίωσης σε σχέση με τους ασθενείς με κακοήθειες χαμηλής διαφοροποίησης. (38)

Βαθμός ιστολογικής διαφοροποίησης (G)

G1: όγκος καλής διαφοροποίησης (παρουσία αδένων >95%)

G2: όγκος μέτριας διαφοροποίησης (παρουσία αδένων 50%-95%)

G3: όγκος πτωχής διαφοροποίησης (παρουσία αδένων <50%)

2.7. Διάγνωση

Η διάγνωση του ορθοκολικού καρκίνου όχι μόνο επηρεάζει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας και την πρόγνωση του ασθενή, αλλά αν πραγματοποιηθεί έγκαιρα μπορεί να καθορίσει την ποιότητα ζωής του και την επιβίωσή του. Στον ιατρό μπορούν να προσέλθουν ασυμπτωματικοί ασθενείς, για να πραγματοποιήσουν προληπτικό έλεγχο ή συμπτωματικοί ασθενείς που έχουν ήδη εκδηλώσει κλινικά συμπτώματα. Στην πράξη, σήμερα, αναζητούν ιατρική βοήθεια ως επί το πλείστον συμπτωματικοί ασθενείς, συνήθως μετά το πέρας 6 μηνών από τις πρώτες κλινικές εκδηλώσεις.

Η διαγνωστική διαδικασία ξεκινάει με την κλινική εξέταση από τον ιατρό και τη λήψη λεπτομερούς ατομικού και οικογενειακού ιστορικού, προκειμένου να αξιολογηθούν τα συμπτώματα και η γενική κλινική εικόνα του ασθενή. Πραγματοποιείται, επίσης, δακτυλική εξέταση ορθού και πρωκτού.

Ακολουθεί σειρά εργαστηριακών εξετάσεων ανάλυσης αίματος (γενική αίματος, βιοχημικός έλεγχος), ούρων και κοπράνων (ανίχνευση αιμοσφαιρίνης), καθώς και ακτινογραφία θώρακος. Παρότι μια ποικιλία δεικτών ορού αίματος έχουν συσχετιστεί με τον καρκίνο παχέος εντέρου, όπως το καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο (carcinoembryonic antigen, CEA) και το υδατανθρακικό αντιγόνο 19-9 (Carbohydrate antigen, CA19-9), εντούτις κανένας δεν έχει υψηλή διαγνωστική ικανότητα στον εντοπισμό αρχόμενου, μη μεταστατικού ορθοκολικού καρκίνου. Η παρακολούθηση των τίτλων τους συνιστάται σε διεγνωσμένους ασθενείς υπό θεραπεία.

Η ανίχνευση αιμοσφαιρίνης στα κόπρανα είναι δοκιμασία βαρύνουσας διαγνωστικής σημασίας, για να τεθεί όμως η διάγνωση απαιτείται η απεικόνιση του εντερικού αυλού. Η σιγμοειδοσκόπηση και ο βαριούχος υποκλυσμός δεν θεωρούνται πλέον κατάλληλες τεχνικές για έναν ασθενή ύποπτο για ορθοκολικό καρκίνο.

Σήμερα, εξέταση εκλογής αποτελεί η ολική κολonosκόπηση. Είναι η πλέον ευαίσθητη μέθοδος, εφαρμόζεται τόσο σε συμπτωματικούς όσο και σε ασυμπτωματικούς ασθενείς και επιτρέπει τον έλεγχο σε όλο το μήκος του παχέος εντέρου, ακόμη μέχρι και τον τελικό ειλεό. Μέσω του εύκαμπτου κολonosκοπίου, ο ενδοσκόπος εντοπίζει πρωτοπαθείς και σύγχρονες βλάβες του εντερικού βλεννογόνου, ενώ μπορεί επίσης να πραγματοποιήσει πολυπεκτομή και να λάβει υλικό βιοψίας. Η διάγνωση του καρκίνου παχέος εντέρου γίνεται πάντα με κολonosκόπηση και λήψη βιοψίας για ιστοπαθολογική εξέταση. Κάθε άλλη εξέταση είναι μόνο ενδεικτική της νόσου και πιθανόν να εμπεριέχει λάθη.

Η εικονική κολonosκόπηση (ή αξονική κολονογραφία) είναι μία εξέταση που βασίζεται σε λήψη εικόνων μέσω αξονικού τομογράφου από τον αυλό του παχέος εντέρου. Είναι μη επεμβατική μέθοδος

και χρησιμοποιείται για την πρώιμη διάγνωση πολυπόδων ή καρκινικών βλαβών, ενώ αντικαθιστά ή συμπληρώνει την κλασική κολonosκόπηση μόνο κατά περίπτωση.

Η αξονική και μαγνητική τομογραφία χρησιμοποιούνται συνήθως επι διεγνωσμένου καρκίνου για την εκτίμηση της έκτασης της νόσου και την ανεύρεση πιθανόν διηθημένων περιοχικών λεμφαδένων και μεταστάσεων, προκειμένου να σταδιοποιηθεί προεγχειρητικά ο όγκος και να οριστεί η θεραπευτική αντιμετώπισή του. Μπορεί ακόμη να αναδείξουν, εφόσον υπάρχουν, επιπλοκές που σχετίζονται με τον όγκο, όπως απόφραξη, διάτρηση ή ύπαρξη συριγγίου.

Η ενδοορθική υπερηχοτομογραφία παρέχει ακριβείς πληροφορίες που αφορούν στο βάθος της διήθησης και στην ύπαρξη ορθικών όγκων και διογκωμένων περιοριστικών λεμφαδένων στον καρκίνο του ορθού. Είναι επεμβατική και επιτρέπει τη λήψη βιοψιών από ενδοαυλικές βλάβες. (4,5,7)

2.7.1. Διαφορική διάγνωση

Η διαφορική διάγνωση των νεοπλασμάτων βασίζεται στην ηλικία και στο φύλο του ασθενή, στο ατομικό αναμνηστικό και πρόσφατο κλινικό ιστορικό, στις κλινικές πληροφορίες και στην πιθανότητα εμφάνισης συγκεκριμένων όγκων, στα ιστολογικά και μορφολογικά χαρακτηριστικά των υπαρχόντων όγκων, στην συγκεκριμένη εντόπιση, , σε κάθε πιθανό ιστορικό προηγούμενης νεοπλασματικής νόσου και στο είδος της θεραπείας της.

Τα συμπτώματα που χαρακτηρίζουν τον καρκίνο του παχέος εντέρου είναι μη ειδικά, με αποτέλεσμα η διαφορική διάγνωση να γίνεται μέσα από ένα ευρύ σύνολο άλλων παθήσεων.

Απώλεια αίματος από το ορθό και κοιλιακό άλγος μπορούν, επίσης, να προκαλέσουν άλλες κακοήθειες ή και καλοήθειες βλάβες, όπως εκκολπωματίτιδα, ελκώδης ή ισχαιμική κολίτιδα, αιμορροϊδοπάθεια, λοίμωξη ή ιδιοπαθής φλεγμονώδης νόσος του εντέρου (νόσος Crohn).

Σε περίπτωση ύπαρξης μάζας παχέος εντέρου η διαφοροδιάγνωση μπορεί να περιλαμβάνει εντερικές φλεγμονές αλλά ακόμη και σάρκωμα Karosi, λεμφώματα, καρκινοειδή και άλλα πρωτοπαθή νεοπλάσματα, όπως καρκίνο ωθηκών και ενδομητρίου.(5,7)

2.7.2. Μοριακοί διαγνωστικοί δείκτες

Επί του παρόντος, τα διαθέσιμα προγράμματα ελέγχου πληθυσμού για τον καρκίνο του παχέος εντέρου βασίζονται αφενός στην ανίχνευση αιμοσφαιρίνης στα κόπρανα, κατά προτίμηση με ανοσοχημική τεχνική και αφετέρου στην κολonosκόπηση, που πλέον προτιμάται της ορθοσιγμοειδοσκόπησης. Σε περίπτωση πολυπεκτομής με λήψη δείγματος βιοψίας ή αφαίρεσης χειρουργικού παρασκευάσματος, κατόπιν χειρουργικής επέμβασης η διαγνωστική προσέγγιση στηρίζεται στην ιστολογική παθολογοανατομική εικόνα, καθώς και σε ιστικούς βιοδείκτες με τη χρήση της ανοσοϊστοχημείας. Η συμβολή της ανοσοϊστοχημείας στη διάγνωση, πρόγνωση και θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών με καρκίνο παχέος εντέρου θα αναλυθεί στα επόμενα κεφάλαια.

Τα τελευταία χρόνια γίνεται προσπάθεια ανεύρεσης μοριακών διαγνωστικών, μη επεμβατικών δεικτών για την ανίχνευση του ορθοκολικού καρκίνου, με στόχο την πρόληψη, έγκαιρη αναγνώριση προκαρκινικών αλλοιώσεων και μοριακών αλλαγών. Με αυτόν τον τρόπο θα μειωθούν η επίπτωση και η θνησιμότητα της νόσου και θα βελτιωθούν τα ποσοστά επιβίωσης.

Πληθώρα βιομορίων δοκιμάζονται τα τελευταία χρόνια για τη δυνητική χρήση τους στον διαγνωστικό έλεγχο του ορθοκολικού καρκίνου, όπως DNA, mRNA, microRNA (miRNA) και πρωτεΐνες. Οι δείκτες αυτοί είναι:

- Βλάβες του DNA, που αφορούν στα τρία κύρια μοριακά μονοπάτια δημιουργίας καρκίνου του παχέος εντέρου, αυτά της χρωμοσωμικής (CIN) και μικροδορυφορικής (MSI) αστάθειας και της υπερμεθυλίωσης (CIMP). Αυτές οι παθογενετικές οδοί μπορούν με ανοσοχημικές μεθόδους να εξεταστούν στον ορό ή στα κόπρανα ασθενών. (39)
- Το κυκλοφορούν ελεύθερο κυττάρων DNA (circulating cell-free DNA, ccfDNA). Στο αίμα ασθενών ανιχνεύεται κυκλοφορούν DNA από τα κύτταρα του όγκου (circulating tumor DNA, ctDNA), ως κλάσμα του συνολικού κυκλοφορούν DNA cfDNA. Η συγκέντρωση του cfDNA είναι σημαντικά αυξημένη σε ασθενείς, ήδη από την αρχή της καρκινικής ανάπτυξης, και βαίνει ανάλογα με την εξέλιξη της νόσου, κυρίως λόγω της αύξησης της συγκέντρωσης του ctDNA. Η μέθοδος της ποσοτικής ανάλυσης του λόγου των θραυσμάτων του cfDNA κατά τη διάγνωση του ορθοκολικού καρκίνου και η σύγκριση δειγμάτων ορού από ασθενείς και υγιή άτομα, έδειξε ευαισθησία 73% –90% και ειδικότητα 97% –85%. Η διαγνωστική αξία του cfDNA αυξάνεται όταν υπολογίζεται και συνεκτιμάται η συγκέντρωση του αντιγόνου CEA στον ορό των ασθενών. (40,41)

- Το DNA κοπράνων (stool DNA, sDNA). Το ανθρώπινο DNA στα κόπρανα ανέρχεται σε ποσοστό <0,01%, γεγονός που καθιστά την ανίχνευση μεταλλαγμένου ή μεθυλιωμένου ανθρώπινου DNA σε αυτά, τεχνική ιδιαίτερης διαγνωστικής αξίας. Οι δοκιμασίες ανίχνευσης μεταλλαγμένων ή μεθυλιωμένων DNA δεικτών στα κόπρανα σε συνδυασμό με την ανοσοχημική ανίχνευση αιμοσφαιρίνης κοπράνων (Fecal Immunochemistry Test, FIT), οδηγούν στη δημιουργία ενός τεστ κοπράνων πολλαπλών στόχων (MultiTest-stoolDNA, MT-sDNA). Το MT-sDNA έχει την καλύτερη κλινική απόδοση ανάμεσα στους μοριακούς βιοδείκτες διαλογής ορθοκολικού καρκίνου σε ομάδες πληθυσμού μέσου κινδύνου.(42)
- Τα κυκλοφορούντα miRNAs του αίματος και τα miRNAs κοπράνων είναι οι κυριότερες μορφές RNA, που χρησιμοποιούνται ως διαγνωστικοί βιοδείκτες. Ένα πλήθος miRNAs απεκκρίνονται παθολογικά και εμφανίζουν αυξημένη συγκέντρωση τόσο σε πλάσμα ή ορό αίματος όσο και στα κόπρανα ασθενών με καρκίνο παχέος εντέρου
- Μακρά μη κωδικοποιητικά RNA (long non-coding RNAs, lncRNA). Ορισμένα μετάγραφα, που δεν κωδικοποιούν πρωτεΐνες, αλλά συμμετέχουν στον έλεγχο της γονιδιακής έκφρασης, ανιχνεύονται σε αυξημένες ποσότητες στον ορό αίματος ασθενών και με αυτόν τον τρόπο συνεισφέρουν στο διαχωρισμό ασθενών και μη. (40)

2.8. Πρόγνωση

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου έχει βραδύ ρυθμό ανάπτυξης και ως εκ τούτου η νόσος παραμένει για χρόνια υποκλινική και η διάγνωση γίνεται συνήθως αργά. Οι ασυμπτωματικοί ασθενείς κατά τη στιγμή της διάγνωσης έχουν καλύτερη πρόγνωση από τους συμπτωματικούς, με ποσοστά πενταετούς επιβίωσης περίπου 70% και 50% αντίστοιχα. Οι συμπτωματικοί ασθενείς, καθώς έχουν συνήθως προχωρημένη νόσο με λεμφαδενικές διηθήσεις και μεταστατικές εστίες, καταγράφουν μεγαλύτερα ποσοστά θανάτου και υποτροπών και μικρότερο διάστημα, ελεύθερο νόσου, επιβίωσης.

Η επιβίωση των ασθενών με ορθοκολικό καρκίνο εξαρτάται σημαντικά από το στάδιο της νόσου κατά την διάγνωση. Ανάλογα με το στάδιο στο οποίο βρίσκεται ο ασθενής μπορεί να πραγματοποιηθεί πρόγνωση της πιθανότητας πενταετούς επιβίωσης. Η πενταετής επιβίωση κυμαίνεται στο 90% για καρκίνο με τοπική εντόπιση, 72% για καρκίνο με τοπική επέκταση και 14% για ασθενείς με απομακρυσμένες μεταστάσεις, σύμφωνα με στοιχεία του προγράμματος SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results Program) του ινστιτούτου NIH (National Cancer Institute, USA) για το

χρονικό διάστημα 2010-2016. Συγκεντρωτικά, περίπου 65% του συνόλου των ασθενών κατορθώνουν πενταετή επιβίωση.(43)

Επιπλοκές απόφραξης ή/και διάτρησης, σχετίζονται με πτωχή πρόγνωση ανεξαρτήτως σταδίου της νόσου. Όγκοι που εκδηλώνονται με αιμορραγία παρουσιάζουν καλύτερη πρόγνωση ίσως, λόγω της τάσης να διαγιγνώσκονται σε προγενέστερο στάδιο, χωρίς όμως η αιμορραγία να αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα της έκβασης. Για τα ίδια στάδια νόσου, περιφερικοί όγκοι (ορθοσιγμοειδές-ορθό) έχουν χειρότερη πενταετή επιβίωση έναντι των κεντρικότερων καρκίνων.

2.8.1. Προγνωστικοί παράγοντες

Η πρόγνωση του καρκίνου του παχέος εντέρου σχετίζεται με ένα μεγάλο αριθμό παραγόντων ή αλλιώς προγνωστικών δεικτών. Οι προγνωστικοί δείκτες συνιστούν βιολογικά χαρακτηριστικά, αντικειμενικά μετρήσιμα που παρέχουν πληροφορίες για την κλινική έκβαση, τη στιγμή της διάγνωσης και ανεξάρτητα από τη θεραπεία.

Οι ισχυρότεροι προγνωστικοί δείκτες είναι η πλήρης εξαίρεση και η ανατομική επέκταση του όγκου. Η ταξινόμηση της ανατομικής επέκτασης της νόσου, ιδίως μετά την παθολογοανατομική εξέταση του χειρουργικού παρασκευάσματος που καθορίζει το «παθολογοανατομικό» TNM στάδιο, παραμένει ο πλέον αξιόπιστος προγνωστικός δείκτης της κλινικής έκβασης. Η πενταετής επιβίωση των ασθενών βρίσκεται σε άμεση συνάρτηση με το στάδιο της νόσου. Συνολικά, οι προγνωστικοί παράγοντες ταξινομούνται σε 4 κατηγορίες:(44,45)

Κατηγορία I

Περιλαμβάνονται παράγοντες σαφώς τεκμηριωμένης προγνωστικής αξίας, βάσει δεδομένων ισχυρών μελετών, οι οποίοι χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη. Αυτοί είναι:

- Η τοπική επέκταση του όγκου (βάθος διήθησης).
Η ταξινόμηση της ανατομικής επέκτασης της νόσου, ιδίως μετά την παθολογοανατομική εξέταση του χειρουργικού παρασκευάσματος που καθορίζει το «παθολογοανατομικό» TNM στάδιο, παραμένει ο πλέον αξιόπιστος προγνωστικός δείκτης της κλινικής έκβασης.
- Η διήθηση λεμφαδένων.

Αξιολογείται η παρουσία ή μη λεμφαδενικής διήθησης, ο αριθμός και η ανατομική εντόπιση των διηθημένων λεμφαδένων, καθώς ο παράγοντας αποτελεί ένδειξη για τη χορήγηση επικουρικής θεραπείας.

- Η απομακρυσμένη μετάσταση, δείκτης αρνητικής προγνωστικής αξίας.
- Τα επίπεδα του καρκινοεμβρυϊκού αντιγόνου CEA στον ορό. Αύξηση των επιπέδων συνιστά δείκτη αρνητικής πρόγνωσης. (39)

Κατηγορία IIA

Πρόκειται για παράγοντες που έχει μελετηθεί η κλινική ή/και βιολογική τους αξία, έχει δειχθεί σημασία τους στην πρόγνωση και στην ανταπόκριση στη θεραπεία, αλλά δεν έχει ακόμη επαληθευτεί από στατιστικά ισχυρές μελέτες. Τέτοιοι παράγοντες είναι:

- Ο ιστολογικός βαθμός κακοηθείας (grading).
Αντικατοπτρίζει το βαθμό διαφοροποίησης του όγκου και αποτελεί ανεξάρτητο του σταδίου παράγοντα πρόγνωσης. Ανακύπτουν προβλήματα στην εφαρμογή του, λόγω υποκειμενικότητας στην κρίση των Παθολογοανατόμων. Εντούτοις, η εφαρμογή μίας ταξινόμησης 2 βαθμίδων (χαμηλού βαθμού κακοήθειας για όγκους υψηλής και μέτριας διαφοροποίησης και υψηλού βαθμού κακοήθειας για χαμηλής διαφοροποίησης ή αδιαφοροποίητους όγκους), όχι μόνο μειώνει τις αποκλίσεις μεταξύ Παθολογοανατόμων στο χαρακτηρισμό του όγκου, αλλά αναδεικνύει και τη σαφή θετική προγνωστική αξία των χαμηλού βαθμού κακοήθειας όγκων.
- Η υπολειμματική νόσος (Residual disease)/ Χειρουργικά όρια
Τα όρια χειρουργικής εκτομής (R) κατηγοριοποιούνται ως εξής:
R0: πλήρης εξαίρεση του όγκου, χειρουργικά όρια εκτομής ιστολογικά ελεύθερα
R1: ατελής εξαίρεση του όγκου, μικροσκοπικά διηθημένα χειρουργικά όρια
R2: ατελής εξαίρεση όγκου, μακροσκοπικά ορατά διηθημένα χειρουργικά όρια
Η R0 εκτομή του όγκου αποτελεί σπουδαίο προγνωστικό παράγοντα.
- Τα περιμετρικά χειρουργικά όρια εκτομής (Circumferential Resection Margin, CRM) σε καρκίνο ορθού.
Ελεύθερα περιμετρικά όρια με άθικτο το μεσοορθό στο χειρουργικό παρασκεύασμα σχετίζονται με χαμηλότερα ποσοστά υποτροπής. Ιδιαίτερη σημασία έχει η ελάχιστη απόσταση του όγκου από τα περιμετρικά χειρουργικά όρια εκτομής, που ιδανικά πρέπει να είναι >2 εκ.
- Οι περινευρικές διηθήσεις, που συνιστούν ανεξάρτητο δείκτη αρνητικής πρόγνωσης.

- Η διήθηση αιμοφόρων αγγείων και λεμφαγγείων, ως ανεξάρτητος αρνητικός προγνωστικός παράγοντας.
- Μορφολογία της παρυφής του όγκου και «εκβλαστήσεις του όγκου - tumor budding». Η διαμόρφωση της παρυφής του όγκου κατέχει ιδιαίτερη προγνωστική σημασία, ανεξάρτητα από το στάδιο της νόσου, και πιθανώς να σχετίζεται με παρουσία ηπατικών μεταστάσεων. Ειδικότερα, ένα ακανόνιστο - διηθητικό πρότυπο ανάπτυξης, σε αντίθεση με την ομαλή - απωστική επέκταση έχει χαρακτηριστεί ως ανεξάρτητος αρνητικός προγνωστικός παράγοντας. Οι εκβλαστήσεις του όγκου χαρακτηρίζονται από την παρουσία μικρών συναθροίσεων αδιαφοροποίητων καρκινικών κυττάρων, ελάχιστα μπροστά από το περιφερικό όριο του όγκου. Θεωρούνται ανεξάρτητος παράγοντας αρνητικής πρόγνωσης, που σχετίζεται με τοπική διασπορά της νόσου, λεμφαδενικές και απομακρυσμένες μεταστάσεις ή υποτροπή μετά από χειρουργική επέμβαση.
- Ανοσιακή αντίδραση του ξενιστή έναντι του όγκου.
Η λεμφοκυτταροβρίθεια εντός του νεοπλασματικού παρεγχύματος, συνιστά θετικό προγνωστικό δείκτη. Παρατηρείται, επίσης, ότι η παρουσία μεγάλου αριθμού λεμφοκυττάρων που διηθούν τον όγκο (TILs: Tumor Infiltrating Lymphocytes) συνδέεται με την ύπαρξη μικροδορυφορικής αστάθειας (Microsatellite Instability, MSI) και κατ' επέκταση με καλή πρόγνωση.(46)

Κατηγορία IIB

Στην κατηγορία ανήκουν παράγοντες που έχουν φανεί υποσχόμενοι σε πολλαπλές μελέτες, όμως τα δεδομένα δεν επαρκούν για να περιληφθούν στις κατηγορίες I ή IIA. Τέτοιος παράγοντας είναι ο ιστολογικός τύπος του νεοπλάσματος. Για παράδειγμα βλεννώδες, αδενοπλακώδες και αδιαφοροποίητο καρκίνωμα έχουν χειρότερη πρόγνωση, ενώ το μυελοειδές καλύτερη.

Κατηγορία III

Οι παράγοντες της κατηγορίας αυτής δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς, ώστε να καθοριστεί η προγνωστική τους αξία. Σε αυτούς ανήκουν:

- Το μέγεθος του όγκου.
- Λεμφαδενικές μικρομεταστάσεις – μεμονωμένα καρκινικά κύτταρα.
- Πρόκειται για μεμονωμένα κύτταρα ή μικρές αθροίσεις κυττάρων μεγαλύτερης διαμέτρου < 0,2mm.

Κατηγορία IV

Παράγοντες που έχουν μελετηθεί επαρκώς και έχει αποδειχθεί η απουσία προγνωστικής σημασίας. Σε αυτούς ανήκουν η ηλικία, το φύλο και η πολυεστιακότητα του νεοπλασματος.

2.8.2. Μοριακοί προγνωστικοί δείκτες

Η πολυπλοκότητα και ετερογένεια που χαρακτηρίζουν τον ορθοκολικό καρκίνο έχουν επίπτωση στην κλινική έκβαση των ασθενών. Συχνά παρατηρούνται αποκλίσεις στην πρόγνωση και στην πρόβλεψη ασθενών με όγκους ίδιου τύπου και σταδίου. Είναι αναγκαία, επομένως, η εύρεση ισχυρών και ανεξάρτητων προγνωστικών δεικτών. Ο καθορισμός του μοριακού προφίλ του όγκου και η χρήση προγνωστικών δεικτών, σε συνδυασμό με τις κλινικές παραμέτρους και τα εργαστηριακά ευρήματα θα επιτρέψουν τη βελτίωση της πρόγνωσης ανά περίπτωση ασθενή. Οι σημαντικότεροι μοριακοί προγνωστικοί δείκτες για τον καρκίνο του παχέος εντέρου, που έχουν ήδη εγκριθεί ή βρίσκονται σε κλινικές μελέτες, είναι:

- Η παρουσία μικροδορυφορικής αστάθειας MSI-H είναι ο πιο αξιόπιστος προγνωστικός δείκτης. Ασθενείς με MSI-H όγκους εμφανίζουν βελτιωμένα ποσοστά επιβίωσης ανά συγκεκριμένο στάδιο του όγκου. Ταυτόχρονα, η λεμφοκυτταρική διήθηση TILs, που συνιστά θετικό προγνωστικό παράγοντα, είναι χαρακτηριστική για την κατάσταση μικροδορυφορικής αστάθειας. (46,47)
- Ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγων VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) είναι δείκτης αγγειογένεσης, υπερεκφράζεται στον καρκίνο παχέος εντέρου και έχει αρνητική προγνωστική αξία.(48)
- Υπερέκφραση της αποπτωτικής πρωτεΐνης Bcl-2 και υποέκφραση της αποπτωτικής BAX πρωτεΐνης. Σύμφωνα με αποτελέσματα πρόσφατης μετα-ανάλυσης δεδομένων, το σύμπλεγμα Bcl-2/BAX δείχνει να σχετίζεται με θετική πρόγνωση. (49)
- Ο υποδοχέας 2 του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2, HER2/c-erbB2) Τα αυξημένα επίπεδα έκφρασης HER-2 σε ένα ποσοστό 1,3%-6% των περιπτώσεων καρκινώματος του παχέος εντέρου συσχετίζονται σαφώς με τα κλινικοπαθολογικά χαρακτηριστικά της νόσου. Ως εκ τούτου, το HER-2 μπορεί να είναι ένας πιθανός προγνωστικός και προβλεπτικός βιοδείκτης στον καρκίνο του παχέος εντέρου.(50)

- Απώλεια αλληλίων στο χρωμόσωμα 18q. Το ογκοκατασταλτικό γονίδιο DCC (Deleted in Colon Cancer) βρίσκεται στο χρωμόσωμα 18q21. Απώλεια ετεροζυγωτίας (LOH), λόγω γονιδιακών βλαβών στη συγκεκριμένη χρωμοσωμική θέση απαντάται σε ποσοστό έως και 70% των ασθενών με καρκίνο παχέος εντέρου και σχετίζονται με δυσμενή πρόγνωση. Στο ίδιο χρωμόσωμα εδράζονται και άλλα ογκοκατασταλτικά γονίδια, όπως το SMAD4, που εμπλέκονται στη νεοπλασματική εξέλιξη(51).
- Το ογκοκατασταλτικό γονίδιο p53. Μεταλλάξεις του P53 παρατηρούνται στο 50-75% των ασθενών και συσχετίζονται με τη μετάβαση από αδένωμα σε αδενοκαρκίνωμα κατά την ογκογόνο διαδικασία. Παρότι δείχνουν να σχετίζονται με δυσμενή πρόγνωση, η προγνωστική τους αξία δεν έχει ακόμη αποσαφηνιστεί. (52)
- Το ογκογονίδιο KRAS. Μεταλλάξεις του KRAS ανευρίσκονται στο 40-50% των περιπτώσεων ορθοκολικού καρκίνου, κυρίως στα κωδικόνια 12 και 13 του εξωνίου 2. Προκαλούνται στα αρχικά στάδια της καρκινογένεσης, συσχετίζονται με το βάθος διήθησης του όγκου. Δείχνουν να έχουν κακή πρόγνωση, χωρίς ακόμη να αποδεικνύεται επαρκώς η προγνωστική τους σημασία.(53)
- Το ογκογονίδιο BRAF. Οι μεταλλάξεις του BRAF είναι συχνότερες στους μικροδορυφορικά σταθερούς MSS όγκους και σχετίζονται στενά με δυσμενή ιστολογικά χαρακτηριστικά και κακή έκβαση της νόσου.
- Δείκτες διήθησης και μετάστασης. Οι μεταλλοπρωτεάσες της εξωκυττάριας ουσίας (matrix metalloproteinases-MMPs) και μόρια σχετιζόμενα με το πλασμινογόνο (plasminogen-related molecules) έχει παρατηρηθεί ότι εμφανίζουν αυξημένο διηθητικό και μεταστατικό δυναμικό. Η υπερέκφρασή τους στον καρκίνο παχέος εντέρου έχει δυσμενή πρόγνωση.(54,55)
- Αυξημένα επίπεδα cfDNA στον ορό ασθενών συσχετίζονται με πιθανότητα υποτροπής της νόσου και μειωμένη συνολική επιβίωση .
- Η τελομεράση. Η τελομεράση είναι μια ριβονουκλεοπρωτεΐνη που διατηρεί το μήκος των τελομερών, προσθέτοντας TTAGGG επαναλήψεις σε τελομερή που βρίσκονται στα άκρα των χρωμοσωμάτων. Με κάθε κυτταρική διαίρεση τα τελομερή κονταίνουν. Όταν τα τελομερή φτάσουν ένα ελάχιστο «κρίσιμο» μήκος επάγεται «αναπαραγωγική γήρανση» η οποία προστατεύει από την καρκινογένεση. Τα καρκινικά κύτταρα, προκειμένου να μη χάσουν το πολλαπλασιαστικό δυναμικό τους, αυξορρυθμίζουν την τελομεράση, η οποία ανιχνεύεται στο 85%-90% όλων των κακοήθων όγκων. Χρησιμοποιώντας τη νέα δοκιμασία Telomerase Biosensor Τεχνολογία (TBT) η τελομεράση συνιστά ένα νέο διαγνωστικό βιοδείκτη στον καρκίνο του παχέος

εντέρου, καθώς προβλέπεται να εμφανίζει 95% ειδικότητα ευαισθησία στην εφαρμογή της μεθόδου.(40)

- Οι δείκτες κυτταρικού πολλαπλασιασμού Ki67, Mib-1 και PCNA, δεν καταδεικνύουν σαφή συσχέτιση με την πρόγνωση ορθοκολικού καρκίνου.

2.9. Θεραπεία

Η σταδιοποίηση του καρκίνου του παχέος εντέρου επιτρέπει τον καθορισμό της πρόγνωσης, που είναι απαραίτητη για την επιλογή της θεραπείας. Η θεραπευτική αντιμετώπιση του ορθοκολικού καρκίνου συνίσταται σε χειρουργική θεραπεία και συμπληρωματική θεραπεία.

Χειρουργική θεραπεία

Προκειμένου για τοπική βλάβη προκαρκινικών αλλοιώσεων, όπως τα αδενώματα, ακόμη και με σοβαρή δυσπλασία ή καρκινωμάτων in situ, η αποτελεσματική αντιμετώπιση είναι η ενδοσκοπική αφαίρεσή τους (πολυπεκτομή) αρκεί να γίνεται επί υγιών ορίων.

Στις περιπτώσεις όμως ορθοκολικού καρκίνου, θεραπεία εκλογής αποτελεί η χειρουργική εκτομή (κολεκτομή) του όγκου. Στόχος της χειρουργικής επέμβασης είναι η πλήρης αφαίρεση της καρκινικής μάζας, τουλάχιστον 5 εκ. και 2 εκ. εκατέρωθεν του όγκου στον κολικό και ορθικό καρκίνο αντίστοιχα. Συνεξαιρούνται οι επιχώριοι αγγειακοί και λεμφικοί σχηματισμοί, με καθορισμένες πρακτικές, ώστε να μην επέλθει εγχειρητική διασπορά νεοπλασματικών κυττάρων. Το είδος της χειρουργικής επέμβασης εξαρτάται από το μέγεθος και την εντόπιση του όγκου, την παρουσία ή μη μεταστάσεων, την ύπαρξη ή όχι επιπλοκών, όπως διάτρηση ή απόφραξη του αυλού αλλά και από την ηλικία του ασθενή. Η κολεκτομή μπορεί να είναι μερική ή ολική και να συνοδεύεται από αναστόμωση των κολοβωμάτων που δημιουργούνται ή κολοστομία.

Σε ασθενείς με προχωρημένη, ανεγχείρητη μεταστατική νόσο, εφαρμόζεται παρηγορική χειρουργική θεραπεία. Ο χειρουργός προβαίνει σε επέμβαση, ώστε να αντιμετωπίσει επιπλοκές της νόσου, όπως εντερική απόφραξη, διάτρηση, σήψη, συρίγγια, αιμορραγία και πόνο. Η επέμβαση στοχεύει στην αντιμετώπιση των ανωτέρω προβλημάτων, στην ανακούφιση του ασθενή και στη βελτίωση της ποιότητας ζωής του.

Συμπληρωματική θεραπεία

Η συμπληρωματική θεραπεία αυξάνει την επιβίωση ελαττώνοντας την πιθανότητα υποτροπής της νόσου. Ο ασθενής μπορεί να ακολουθήσει χημειοθεραπευτικό ή/και ακτινοθεραπευτικό σχήμα, ενώ τα τελευταία χρόνια εφαρμόζονται και ανοσοθεραπευτικά πρωτόκολλα.

Η *χημειοθεραπεία* μπορεί να χρησιμοποιηθεί προεγχειρητικά (εισαγωγική χημειοθεραπεία), κυρίως όμως χρησιμοποιείται σε μετεγχειρητικό επίπεδο. Η μεταστατική νόσος αντιμετωπίζεται κυρίως με χημειοθεραπεία. Χορηγούνται ενδοφλεβίως ή από του στόματος κυτταροστατικά φάρμακα, με στόχο να καταστρέψουν ή να προκαλέσουν βλάβες σε καρκινικά κύτταρα. Μετά τη χορήγησή τους οι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες διανέμονται σε όλο το σώμα. Η επιλογή τους εξαρτάται από το τύπο του όγκου, την εντόπιση, το στάδιο εξέλιξης της νόσου και ατομικούς παράγοντες του ασθενή, όπως η ηλικία, η συννοσηρότητα και η γενική κατάσταση της υγείας του. Τα κυριότερα φάρμακα που χρησιμοποιούνται είναι η φθοριοουρακίλη(5-FU), που συχνά δίνεται με λευκοβορίνη, η καπεσιταμπίνη, η οξαλιπλατίνη και η ιρινοτεκάνη (σε μεταστατικό καρκίνο). Καθώς προκαλούν πλήθος παρανεργειών, πρέπει πάντα να συνεκτιμάται ο κίνδυνος υποτροπής σε σχέση με το όφελος της χημειοθεραπείας.

Στην *ακτινοθεραπεία* ο όγκος ακτινοβολείται με ιονίζουσα ακτινοβολία υψηλής ενέργειας, προκειμένου να καταστραφούν τα καρκινικά κύτταρα. Η ακτινοβόληση μπορεί να είναι είτε εξωτερική είτε εσωτερική, οπότε και εμφυτεύονται ραδιενεργά υλικά στο περιβάλλον του όγκου. Σημειώνεται ότι οι προκληθείσες παρενέργειες είναι πιο έντονες όταν συγχορηγείται χημειοθεραπεία. Η ακτινοθεραπεία χρησιμοποιείται κυρίως μετεγχειρητικά για περιορισμό της πιθανότητας επανεμφάνισης της νόσου και για αντιμετώπιση τυχουσών μεταστάσεων ή ανεγχείρητων εστιών. Προεγχειρητικά επιλέγεται για τη συρρίκνωση ευμεγέθων όγκων.

Η *ανοσοθεραπεία*, γνωστή και ως βιολογική θεραπεία (ή βιοθεραπεία ή θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες) επιδιώκει την ενίσχυση της δράσης του ανοσοποιητικού συστήματος έναντι των καρκινικών κυττάρων. Στοχεύει στο ανοσοποιητικό σύστημα του σώματος, επιτρέποντάς του να αναγνωρίζει και να επιτίθεται επιλεκτικά στα καρκινικά κύτταρα, καθώς προκαλεί αλλαγές στην ανοσολογική απάντηση και δεν στοχεύει στο νεόπλασμα. Ακριβώς λόγω της διέγερσης του ανοσοποιητικού συστήματος, είναι πιθανές συνακόλουθες παρενέργειες, διαφορετικές αυτών της χημειοθεραπείας.

Την τελευταία πενταετία, αναπτύχθηκαν νέα πολλά υποσχόμενα φάρμακα, που συνιστούν αναστολείς ανοσολογικών σημείων ελέγχου (Immune Checkpoint Inhibitors) . Φάρμακα όπως το

Nivolumab ή το Pembrolizumab, είναι πολύ δραστικά στην αντιμετώπιση του καρκίνου του παχέος εντέρου. Σε προχωρημένους όγκους οι οποίοι μοριακά χαρακτηρίζονται από αδρανοποίηση του συστήματος MMR και επομένως MSI κατάσταση και εφόσον δεν ανταποκρίθηκαν επαρκώς στην αρχική θεραπεία, χρησιμοποιούνται οι αναστολείς αυτοί. Τα συγκεκριμένα βιολογικά φάρμακα έχουν τη δυνατότητα να προσδένονται στον υποδοχέα PD-1 των ανοσοκυττάρων αποτρέποντας την αλληλεπίδραση με τους υποδοχείς PD-L1 και PD-L2 των καρκινικών κυττάρων και επιτρέποντας με αυτό τον τρόπο στα κύτταρα του ανοσοποιητικού να αναγνωρίσουν και να θανατώσουν τα καρκινικά κύτταρα. (4,7,19)

2.9.1. Στοχευμένη θεραπεία

Η καλύτερη γνώση της Μοριακής Βιολογίας του παχέος εντέρου οδήγησε στην ανάπτυξη φαρμάκων στοχευμένης θεραπείας τα τελευταία χρόνια. Τα νέα αυτά βιολογικά φάρμακα στοχεύουν σε συγκεκριμένα χαρακτηριστικά των καρκινικών κυττάρων, επηρεάζοντας τη λειτουργία, την ανάπτυξη και τον πολλαπλασιασμό τους. Καθώς αφήνουν ανεπηρέαστα τα φυσιολογικά, η θεραπεία γίνεται αφενός περισσότερο στοχευμένη και αφετέρου λιγότερο τοξική.

Στον ορθοκολικό καρκίνο τα φάρμακα στοχευμένης θεραπείας που χρησιμοποιούνται περιέχουν μονοκλωνικά αντισώματα. Η προσθήκη τους στα κυτταροτοξικά φάρμακα της χημειοθεραπείας βελτίωσε τα ποσοστά ανταπόκρισης, το χρόνο μέχρι την υποτροπή της νόσου και σε μερικές περιπτώσεις και τη συνολική επιβίωση. (56)

Δύο μονοκλωνικά αντισώματα, το cetuximab και το panitumumab που δεσμεύονται από τον υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (epidermal growth factor receptor, EGFR) είναι δραστικά στον καρκίνο του παχέος εντέρου και χρησιμοποιούνται στην καθ' ημέρα πράξη. Ως αποτέλεσμα αυτής της δέσμευσης, το καρκινικό κύτταρο δεν μπορεί πλέον να λάβει τα μηνύματα που χρειάζεται για ανάπτυξη, εξέλιξη και μετάσταση. Επίσης, σε μεταστατικό καρκίνο του παχέος εντέρου, που ο ασθενής δεν ανταποκρίθηκε στη χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής, χρησιμοποιείται το μονοκλωνικό αντίσωμα bevacizumab, που μέσω της εκλεκτικής σύνδεσής του με τον υποδοχέα του αυξητικού παράγοντα του αγγειακού ενδοθηλίου (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR), αναστέλλει τη νεοαγγειογένεση.

2.9.2. Εξατομίκευση της θεραπείας

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου, όπως και οι άλλες κακοήθειες, δεν είναι η ίδια νόσος σε όλους τους ασθενείς. Κατά την ιατρική πρακτική, οι προσωπικές ιδιαιτερότητες των ασθενών είναι πάντα σημαντικές για την επιλογή της θεραπείας. Εκτός των άλλων, παράμετροι όπως το στάδιο και η επέκταση της νόσου, το ιστορικό, περιβαλλοντικοί παράγοντες, η ηλικία, το φύλο και η γενική κατάσταση υγείας του ασθενή πρέπει να ληφθούν σοβαρά υπόψη πριν από την επιλογή μίας θεραπείας.

Παρατηρούνται όμως και μοριακές αλλαγές από άτομο σε άτομο, που διαφοροποιούν τη νόσο όσον αφορά όχι μόνο στην πρόγνωση αλλά και στην ανταπόκριση στη θεραπεία. Χάρη στη χρήση νέων μοριακών και διαγνωστικών τεχνολογιών ελέγχεται το γενετικό και μοριακό προφίλ του εκάστοτε ασθενή για την παρουσία βιοδεικτών του καρκίνου. Αυτή η εστίαση στο ατομικό γενετικό προφίλ και τους μοριακούς δείκτες καλείται *εξατομικευμένη θεραπεία*. Η εξατομίκευση της θεραπείας, επομένως, βασίζεται στη χρήση βιολογικών φαρμάκων που στοχεύουν στα γονιδιακά χαρακτηριστικά των νοσημάτων. Ως εκ τούτου, δύναται να προσφέρει στον εκάστοτε ασθενή το βέλτιστο θεραπευτικό αποτέλεσμα με τη λιγότερη τοξικότητα και ταυτόχρονα τη μικρότερη οικονομική επιβάρυνση στο σύστημα υγείας.(1)

2.9.3. Μοριακοί προβλεπτικοί δείκτες

Ασθενείς που μόλις διαγνώστηκαν με ορθοκολικό καρκίνο παχέος εντέρου, ελέγχονται για συγκεκριμένους μοριακούς δείκτες και κατανέμονται σε ομάδες ανάλογα με τα ευρήματα, ώστε να προβλεφθεί η μελλοντική πορεία της νόσου και να καθοριστούν στοχευμένες και εξατομικευμένες στρατηγικές θεραπείας.

Οι προβλεπτικοί δείκτες συνιστούν βιολογικά χαρακτηριστικά, αντικειμενικά μετρήσιμα που δίνουν πληροφορίες για την πιθανότητα ανταπόκρισης σε συγκεκριμένο θεραπευτικό χειρισμό και συνεπώς, σχετίζονται με την ωφέλεια ή την αντίσταση στους θεραπευτικούς παράγοντες. Οι σημαντικότεροι μοριακοί προβλεπτικοί δείκτες για τον καρκίνο παχέος εντέρου είναι:

- Μεταλλάξεις του γονιδίου RAS (KRAS, NRAS). Στην πλειοψηφία των καρκίνων του παχέος εντέρου ο EGFR εκφράζεται στην κυτταρική επιφάνεια. Μεταλλάξεις στα γονίδια KRAS ή NRAS στα εξόνια 2,3 ή 4, ανιχνεύονται στο 45% περίπου των περιπτώσεων, συνδέονται με

ανθεκτικότητα στη θεραπεία με anti-EGFR βιολογικούς παράγοντες (μονοκλωνικά αντισωμάτα cetuximab και panitumumab) και καταδεικνύουν πτωχή ανταπόκριση στη θεραπεία. Έλεγχος για την ύπαρξη μεταλλάξεων στα KRAS και NRAS, πριν την έναρξη της θεραπείας με αναστολείς EGFR, είναι επιβεβλημένος.(57)

- Η παρουσία MSI, που οφείλεται σε ανεπάρκεια του συτήματος MMR, σχετίζεται με κακή ανταπόκριση στην 5-φθοριοουρακίλη και την οξαλιπλατίνη. Φαίνεται όμως να έχει ευαισθησία στην ιρινοτεκάνη και ασθενείς που λαμβάνουν τον παράγοντα ως συμπληρωματική θεραπεία εμφανίζουν μεγαλύτερη επιβίωση.(58)
- Οι μεταλλάξεις του BRAF, όπως και αυτές του KRAS επιδρούν στο μονοπάτι μηνυματοδότησης του EGFR. Ο ρόλος των μεταλλάξεων του BRAF παραμένει αδιευκρίνιστος ως προς την προβλεπτική τους αξία για θεραπεία με anti-EGFR βιολογικούς παράγοντες.(59)
- Μεταλλάξεις στα γονίδια PIK3CA και PTEN εκφράζουν προοπτική ως δείκτες πρόβλεψης, καθώς η παρουσία τους οδηγεί σε αντοχή σε θεραπείες κατά του EGFR.(60)
- Η θυμιδική συνθετάση (thymidylate synthetase, TS), αποτελεί τον κύριο ενδοκυττάριο στόχο της 5-φθοριοουρακίλης. Όγκοι που υποεκφράζουν την TS είναι πιο ευαίσθητοι στη θεραπεία με καπεσιταμπίνη.(61)
- Η έκφραση της τοποισομεράσης I (Topo I) φαίνεται να εμφανίζει καλή ανταπόκριση στη θεραπεία με ιρινοτεκάνη. (62)
- Το cfDNA έχει αυξημένη συγκέντρωση στον ορό ασθενών με υποτροπή ορθοκολικού καρκίνου, μετά από χειρουργική εκτομή της πρωτοπαθούς εστίας, καθώς και σε υπό χημειοθεραπεία ασθενείς ορθικού καρκίνου, που δεν ανταποκρίνονται σε αυτή.(63)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο

ΑΝΟΣΟΪΣΤΟΧΗΜΕΙΑ

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου δημιουργείται και εξελίσσεται, συν τω χρόνω, με την επίδραση γενετικών μεταλλαγών και επιγενετικών τροποποιήσεων. Οι ποικίλες και πολυάριθμες μοριακές μεταβολές δημιουργούν διαφορετικές γενετικές οδούς. Τα τρία κύρια παθογενετικά μονοπάτια είναι αυτά της χρωμοσωμικής αστάθειας CIN, της μικροδορυφορικής αστάθειας MSI και της υπερμεθυλίωσης CIMP, που με τη σειρά τους προσδίδουν ετερογένεια στον ανοσοφαινότυπο της νόσου.

Ως ανοσοφαινότυπος αποκαλείται ο χαρακτηρισμός των κυττάρων βάσει των αντιγόνων που εκφράζουν στην μεμβράνη, στο κυτταρόπλασμα ή στον πυρήνα τους. Τα αντιγόνα αυτά καλούνται βιοδείκτες και υποδεικνύουν φυσιολογική ή παθολογική έκφραση. Η γνώση του ανοσοφαινότυπου του καρκίνου του παχέος εντέρου έχει σημαντικό ρόλο στη διάγνωση, στη διάκριση των υποτύπων, στην αναγνώριση οικογενών συνδρόμων, στην αναζήτηση μεταστάσεων και στη διερεύνηση της αγνώστου πρωτοπαθούς εστίας. (29)

Προεξέχοντα ρόλο στον ανοσοφαινοτυπικό προσδιορισμό του καρκίνου του παχέος εντέρου κατέχει η ευρέως χρησιμοποιούμενη μέθοδο της ανοσοϊστοχημείας.

Η ανοσοϊστοχημεία ως εργαστηριακή τεχνική συνδυάζει τους κλάδους της ιστοπαθολογίας, της ανοσολογίας και της χημείας. Βασίζεται στην ειδική δέσμευση αντισωμάτων με ενδοκυττάρια ή εξωκυττάρια αντιγόνα (βιοδείκτες), που βρίσκονται *in situ*, στον υπό μελέτη ιστό. Η ανίχνευση των θέσεων δέσμευσης γίνεται με την χρήση ενζυμικής χρωμογόνου αντίδρασης. Συγκεκριμένα, η δημιουργία συμπλέγματος αντιγόνου-αντισώματος (ανοσολογική αντίδραση) καθίσταται ορατή στο μικροσκόπιο, λόγω δέσμευσης με ειδικό ένζυμο και τα εξειδικευμένα του χρωμογόνα υποστρώματα (χημική αντίδραση). Το αποτέλεσμα είναι ο εντοπισμός των αντιγονικών θέσεων και η αναγνώριση φυσιολογικών ή παθολογικών συστατικών των κυττάρων (ιστοπαθολογική προσέγγιση). Με αυτόν τον τρόπο καθορίζεται ο κυτταρικός και ιστικός ανοσοφαινότυπος.

Ως διαγνωστική μέθοδος συγκεντρώνει πληθώρα πλεονεκτημάτων, όπως ταχύτητα, επαναληψιμότητα, χαμηλό κόστος και πολύ ικανοποιητική ευαισθησία και ειδικότητα, ενώ, επίσης, είναι συμβατή με τα περισσότερα μονιμοποιητικά υλικά και μπορεί να εφαρμοστεί σε αρχειακό υλικό, σε αφαλατωμένα δείγματα, ακόμη και σε νεκρωμένα. Τέλος, καθίσταται πλέον δυνατή η ανίχνευση περισσότερων του ενός αντιγόνων-στόχων επί του ίδιου ιστολογικού πλακιδίου με χρήση διπλής ή τριπλής ανοσοχρώσης.

Η δυνατότητα ανίχνευσης μιας τόσο μεγάλης ποικιλίας δεικτών αδιαμφισβήτητα ενισχύει τη διάγνωστική διαδικασία και συντελεί στην καλύτερη κατανόηση της παθογένειας των νεοπλασιών, στον καθορισμό υποτύπων στους όγκους (καρκινώματα, λεμφώματα) και στη σταδιοποίησή τους, αλλά και στην απόφαση επιλογής και λήψης θεραπείας. Ο διαγνωστικός ρόλος της ανοσοϊστοχημείας έχει, πλέον, αναγνωριστεί και η μέθοδος εδώ και λίγες δεκαετίες έχει καθιερωθεί και χρησιμοποιείται στην καθημερινή εργαστηριακή πρακτική, για την στοιχειοθέτηση ιστολογικών διαγνώσεων.

Με την εξέλιξη της Μοριακής Βιολογίας και τις σύγχρονες τεχνολογίες, το φάσμα εφαρμογής της μεθόδου έχει διευρυνθεί. Έχουν σχεδιαστεί πρωτεΐνες ειδικού ενδιαφέροντος και έχουν αναπτυχθεί αντισώματα έναντι των πρωτεϊνών αυτών. Η ανοσοϊστοχημεία, επομένως, συμμετέχει ως τεχνική, στην ανίχνευση γενετικών ανωμαλιών και συμβάλλει καθοριστικά, ως δείκτης μοριακών αλλαγών, στην ανεύρεση πιθανών μοριακών θεραπευτικών στόχων για την ανάπτυξη και χορήγηση στοχευμένης θεραπείας.

Ο συνεχώς αυξανόμενος αριθμός των χρησιμοποιούμενων αντισωμάτων – δεικτών δημιουργεί την ανάγκη ταξινόμησής τους. Ανάλογα με το είδος των ιστών στους οποίους ανιχνεύονται έχουμε επιθηλιακούς, μεσεγχυματικούς, λεμφικούς δείκτες κλπ. Ο τρόπος παρασκευής τους τα διακρίνει σε μονοκλωνικά και πολυκλωνικά αντισώματα και η ειδικότητά τους σε ειδικά και μη ειδικά αντισώματα. Παράλληλα, έχουν αναπτυχθεί προκαθορισμένες ομάδες (πάνελς) δεικτών που προεπιλέγονται για κάθε διαγνωστικό πρόβλημα και την αλγοριθμική ερμηνεία των αποτελεσμάτων.

Κύριο μειονέκτημα της μεθόδου είναι η υποκειμενικότητα στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων, που μπορεί ικανοποιητικά να αντιμετωπιστεί με τη χρήση συστημάτων ψηφιακής ανάλυσης και ποσοτικοποίησης της ιστοπαθολογικής εικόνας, καθώς και με αξιολόγηση από περισσότερους αξιολογητές.

Επιπλέον, για τη σύμφωνη και ορθή αξιολόγηση των αποτελεσμάτων σημαντικός είναι ο καθορισμός και η εφαρμογή κατευθυντήριων οδηγιών αξιολόγησης σε πρωτεϊνικούς βιοδείκτες, ειδικότερα για αυτούς που συνδέονται με χορήγηση θεραπείας.

Πολλές τεχνικές είναι σήμερα διαθέσιμες για την ανοσοϊστοχημική ανίχνευση αντιγόνων - βιοδεικτών με πλέον χρησιμοποιούμενες, αυτές του ανοσοσυμπλέγματος υπεροξειδάσης-αντιυπεροξειδάσης (PAP method), της ανοσοενζυμικής τεχνικής βιοτίνης-αβιδίνης (Biotin-Avidin procedure) και πολυμερή συστήματα ελεύθερα βιοτίνης.

Η τεχνική μπορεί να διακριθεί σε τρεις επιμέρους φάσεις: προαναλυτική, αναλυτική και μετααναλυτική. Η προαναλυτική φάση περιλαμβάνει την παραλαβή του δείγματος, τη μονιμοποίηση του

ιστού, την ιστοληψία, την έγκλειση του ιστού σε παραφίνη και τη λήψη τομών στο μικροτόμο. Η αναλυτική φάση αφορά στην κατεξοχήν ανοσοϊστοχημική τεχνική, που περιλαμβάνει αποπαραφίνωση, αποκάλυψη αντιγονικών επιτόπων, αδρανοποίηση ενδογενών ενζύμων, δέσμευση μη ειδικών θέσεων, επώαση με το πρωτογενές (ειδικό) αντίσωμα, επώαση με το σύστημα προσδιορισμού που φέρει το ένζυμο, προσθήκη του ανοσοσυμπλέγματος και χρώση της αντίδρασης αντιγόνου-αντισώματος, αντίχρωση των ιστικών τομών με αιματοξυλίνη και επικάλυψή τους. Η μετααναλυτική φάση περιλαμβάνει παρατήρηση των κεχρωσμένων πλακιδίων στο μικροσκόπιο, ερμηνεία των αποτελεσμάτων, αξιολόγηση των μαρτύρων ελέγχου και σύνταξη της ανοσοϊστοχημικής έκθεσης.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Εισαγωγή

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου είναι μία από τις πιο κοινές νεοπλασματικές οντότητες, παγκοσμίως. Κατατάσσεται τρίτος σε συχνότητα εμφάνισης και δεύτερος σε θνησιμότητα, με συνολική πενταετή επιβίωση κάτω του 60%(64). Το έτος 2018 περίπου 1.850.000 άτομα παρουσίασαν ορθοκολικό καρκίνο. Η νόσος είναι κατ'εξοχήν σποραδικής μορφής, ενώ δεν λείπουν η οικογενής εμφάνιση και τα γενετικά σύνδρομα. Πιστεύεται γενικά ότι η σημαντική αύξηση της συχνότητας εμφάνισης ορθοκολικού καρκίνου, που παρατηρείται τόσο στις ανεπτυγμένες όσο και στις αναπτυσσόμενες χώρες, μπορεί να σχετίζεται στενά με τη γήρανση του πληθυσμού, τις ανθυγιεινές διατροφικές συνήθειες, το κάπνισμα, την έλλειψη σωματικής άσκησης και την παχυσαρκία(65). Τα διαρκώς αυξανόμενα ποσοστά επίπτωσης και θνησιμότητας της νόσου καθιστούν επιτακτική την ανάγκη βελτίωσης των διαγνωστικών και θεραπευτικών προσεγγίσεων αυτής, ώστε η έγκαιρη ανίχνευση του όγκου να αυξάνει τις πιθανότητες για μακροβιότερη επιβίωση και επιτυχή θεραπεία.

Η Ανοσοϊστοχημεία (Immunohistochemistry, IHC) είναι ένα εξαιρετικά δημοφιλές εργαλείο στην έρευνα για τον καρκίνο και παραμένει το «χρυσό πρότυπο» (μέθοδος εκλογής) στην κλινική διάγνωση αυτού(66). Ο καρκίνος του παχέος εντέρου, όπως κάθε διαφορετικός τύπος καρκίνου, σχετίζεται με συγκεκριμένους πρωτεϊνικούς βιοδείκτες που μπορούν να αναγνωριστούν με την ανοσοϊστοχημική τεχνική, προσδιορίζοντας έτσι τον ανοσοφαινότυπο του όγκου. Απόλυτα ειδικός βιοδείκτης για τον ορθοκολικό καρκίνο δεν υπάρχει. Επομένως, η έρευνα είναι συνεχής για νέους βιοδείκτες και αυξημένη επικύρωση των σημερινών βιοδεικτών. Οι σύγχρονες κλινικές δοκιμές με επίκεντρο τους βιοδείκτες στοχεύουν στον εντοπισμό αξιόπιστων διαγνωστικών, προγνωστικών και προβλεπτικών βιοδεικτών(67).

Η μέθοδος της ανοσοϊστοχημείας χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό και την ταξινόμηση καρκινωμάτων αγνώστου πρωτοπαθούς εστίας (Carcinoma of Uncertain Primary site, CUP) (68). Επομένως, εφαρμόζεται, για να ταυτοποιήσει καρκίνο παχέος εντέρου ως πρωτοπαθή εστία, να χαρακτηρίσει τον υπότυπό του και τέλος να προσδιορίσει την προέλευσή του, προκειμένου για μεταστατική εστία.

Πληθώρα δεικτών είναι χρήσιμοι για τη διαγνωστική προσέγγιση καρκινώματος παχέος εντέρου. Μεταξύ αυτών, η CK20 έχει συνήθως ισχυρή έκφραση σε συνδυασμό με την απουσία έκφρασης CK7 εμφανίζοντας συνολικά ένα ποσοστό περίπου 70% CK7-/CK20+. Τα κύτταρα του εντερικού επιθηλίου εκφράζουν έντονα τη CDX2 πρωτεΐνη, η ανοσοϊστοχημική ανίχνευση της οποίας συνδυάζεται, με χρώση για CKs. Η GPA33 είναι ένας αποτελεσματικός δείκτης για καλά διαφοροποιημένους καρκίνους, ενώ η

CDH17 με αυξημένο διηθητικό δυναμικό ανιχνεύεται στο 100% των μεταστατικών αδenoκαρκινωμάτων. Η ανοσοϊστοχημική εντόπιση των MMR πρωτεϊνών υποδεικνύει ή όχι την ύπαρξη συνδρόμου Lynch, ενώ ως προς την προγνωστική τους αξία, ασθενείς με μικροδορυφορική αστάθεια εμφανίζουν μεγαλύτερο διάστημα επιβίωσης. Από το πλήθος των βιοδεικτών πρόγνωσης, ενδεικτικά αναφέρονται η απώλεια έκφρασης, της Villin, σε κακά διαφοροποιημένα αδenoκαρκινώματα, της SMAD4 πρωτεΐνης αλλά και υψηλή έκφραση της Ki-67 που συσχετίζονται με πτωχή συνολική και ελεύθερη νόσου επιβίωση. Παράλληλα, η σημασία, ως προς την απόκριση στη θεραπεία, της MSI κατάστασης, της ενίσχυσης του γονιδίου Her-2 και της ύπαρξης υποδοχέων NTRK, που συμμετέχουν σε γεγονότα σύντηξης, επιβεβαιώνεται, μέσω της ανοσοϊστοχημικής μεθόδου.

Μεθοδολογία

Για τη διεξαγωγή της μελέτης έχουν συγκεντρωθεί άρθρα διεθνούς βιβλιογραφίας τα οποία αφορούν στον καρκίνο του παχέος εντέρου και εστιάζουν στη χρήση βιοδεικτών στις διαδικασίες της διάγνωσης, της πρόγνωσης και της πρόβλεψης με τη μέθοδο της Ανοσοϊστοχημείας.

Οι ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων που χρησιμοποιήθηκαν στο διαδίκτυο για τον εντοπισμό της βιβλιογραφίας είναι η βάση δεδομένων της Αμερικανικής Εθνικής Ιατρικής Βιβλιοθήκης των Εθνικών Ινστιτούτων Υγείας (PMC, US National Library of Medicine, National Institutes of Health) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/>) και η βιβλιογραφική βάση δεδομένων επιστημών ζωής και βιοϊατρικής πληροφορίας MEDLINE, μέσω της μηχανής αναζήτησης PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>). Επίσης, χρησιμοποιήθηκαν οι μηχανές αναζήτησης Semantic Scholar (<https://www.semanticscholar.org/>) και Google Scholar (<https://scholar.google.com/>). Το μεγαλύτερο κομμάτι πραγματοποιήθηκε στη μηχανή αναζήτησης MEDLINE-PubMed, χρησιμοποιώντας λέξεις κλειδιά όπως “colorectal cancer” AND “immunohistochemistry biomarkers”, αλλά και για κάθε βιοδείκτη ξεχωριστά όπως “CDX2”, “Mucins”, “COX2” κλπ. Ένα μικρό κομμάτι της αναζήτησης βασίστηκε στην γκρίζα βιβλιογραφία καθώς και σε ιατρικά περιοδικά.

Επιλέχθηκε βιβλιογραφία από το έτος 2000 μέχρι και σήμερα. Επιπλέον, χρησιμοποιήθηκε ένα βοηθητικό φίλτρο “humans” για να εμφανισθούν μελέτες που αφορούσαν μόνο ανθρώπους. Τα άρθρα που επιλέχθηκαν ανήκαν σε κατηγορίες συστηματικών ανασκοπήσεων αλλά και σε κλινικές μελέτες τυχαιοποιημένες και μη που έχουν πραγματοποιηθεί. Αναφορές στα είδη επιλεγέντα άρθρα λήφθηκαν επίσης υπόψη.

Αποτελέσματα

Είναι γεγονός ότι υπάρχει πληθώρα και ποικιλία βιοδεικτών που μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην ανοσοϊστοχημική διερεύνηση πρωτοπαθούς και μεταστατικού καρκίνου του παχέος εντέρου. Οι διαφορές των αντιγονικών δεικτών στη δομή, τα χαρακτηριστικά, τη λειτουργία και τη θέση τους στο κύτταρο είναι σαφείς. Εντούτοις η διάκριση βάσει της αξίας τους σε διαγνωστικούς, προγνωστικούς και προβλεπτικούς βιοδείκτες δεν είναι πάντα εφικτή, καθώς υπάρχει αλληλοεπικάλυψη των ρόλων που επιτελούν.

Στην παρούσα εργασία περιγράφονται αρχικά οι δείκτες και ακολούθως παρατίθενται σε συγκεντρωτικό πίνακα, όπου διασταυρώνονται με την αντίστοιχη διαγνωστική ή/και προγνωστική ή/και προβλεπτική τους σημασία, σύμφωνα με τα πορίσματα των μελετών, ανασκοπήσεων και μετα-αναλύσεων που μελετήθηκαν.

I. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΙΣΤΙΚΟΙ ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ

1. Βιοδείκτες με εδραιωμένη αξία

1.1 Κυτταροκερατίνες (CKs)

Οι CKs είναι πρωτεΐνες κερατίνης, που εντοπίζονται στον κυτταροσκελετό των κυττάρων του επιθηλιακού ιστού. Για τη διάκριση μεταστατικού αδενοκαρκινώματος παχέος εντέρου είναι σημαντική η συνδυαστική χρήση των CK20 και CK7.

Η **CK20** είναι μια κερατίνη που εκφράζεται στα επιθηλιακά κύτταρα του εντέρου και συγκεκριμένα στις κρύπτες, όπου τα επίπεδα της αυξάνονται σταδιακά από τον πυθμένα της κρύπτης (από όπου απουσιάζουν) προς την κορυφή. Χρησιμοποιείται συχνά ως δείκτης διαφοροποίησης στο παχύ έντερο, ενώ έχει βρεθεί ότι αυξορρυθμίζεται θετικά από το γονίδιο CDX1 που συμμετέχει στην προώθηση της εντερικής διαφοροποίησης(69). Στον καρκίνο του παχέος εντέρου, η CK20 έχει συνήθως ισχυρή έκφραση σε συνδυασμό με την απουσία έκφρασης CK7. Σε μελέτη που αφορούσε σε αρκετές εκατοντάδες πρωτοπαθείς ορθοκολικούς διαπιστώθηκε ότι η πλειοψηφία είχε υψηλά επίπεδα CK20

(70). Επιθετικοί, κακώς διαφοροποιημένοι όγκοι του παχέος εντέρου και εκείνοι με υψηλή συχνότητα MSI μπορεί να δώσουν αρνητική χρώση για την CK20 στην ανοσοϊστοχημεία (71).

Η χρώση είναι χαρακτηριστικά κυτταροπλασματική.

Η **CK7** μια κερατίνη που εκφράζεται σε έναν αριθμό ιστών, όπως στα επιθήλια των χοληφόρων, των πόρων του παγκρέατος, της ουροδόχου κύστης, του γεννητικού συστήματος του θήλεος, στο μεσοθήλιο και στον φυσιολογικό πνεύμονα. Σε αντίθεση με τη CK20 δεν ανιχνεύεται στον βλεννογόνο του παχέος εντέρου. Η ανίχνευση του μοτίβου CK7-/CK20+ είναι μια τυπική μέθοδος για τη διάγνωση μεταστατικής νόσου. Ένα αναφερόμενο 65% έως 95% των περιπτώσεων CRC εμφανίζει ένα πρότυπο CK7- / CK20+ (40).

Η χρώση είναι χαρακτηριστικά κυτταροπλασματική.

1.2 CDX-2

Η πρωτεΐνη CDX2 (Caudal type homeobox 2) συμμετέχει στη ρύθμιση τόσο του κυτταρικού πολλαπλασιασμού όσο και της διαφοροποίησης των κυττάρων του εντερικού επιθηλίου. Απώλεια της έκφρασής της συσχετίζεται με ορθοκολική ογκογένεση και κακή επιβίωση.(72) Η πρωτεΐνη CDX2 εκφράζεται στους πυρήνες των επιθηλιακών κυττάρων του εντέρου, από το δωδεκαδάκτυλο έως το ορθό. Η έκφραση της CDX2 έχει παρατηρηθεί σε επιθηλιακά κύτταρα του φυσιολογικού εντέρου του ενήλικα. Τα αντισώματα έναντι της CDX2 είναι χρήσιμα για την αναγνώριση αδενοκαρκινωμάτων του παχέος εντέρου από άλλα αδενοκαρκινώματα του γαστρεντερικού σωλήνα. Ανοσοαντιδραστικότητα κατά της CDX2 έχει αναφερθεί σε ποσοστό 90% του πρωτοπαθούς και μεταστατικού αδενοκαρκινώματος του παχέος εντέρου, ενώ η έκφρασή της σε αδενοκαρκίνωμα του στομάχου κυμαίνεται σε ποσοστά 33%-70%. Η εφαρμογή της είναι απαραίτητη σε συνδυασμό με τη χρώση CKs, ειδικότερα σε ασθενείς με CK7+/CK20+ ή CK7-/CK20- φαινότυπο (40).

Η χρώση αναμένεται πυρηνική

1.3 GPA33

Το γονίδιο GPA33 (A33) κωδικοποιεί μια διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη (GlycoProtein A33), που σχετίζεται με ανοσολογικές πορείες, πολλαπλασιασμό και επιδιόρθωση του βλεννογόνου του εντέρου. Ανοσοϊστοχημικές μελέτες έχουν δείξει ότι εκφράζεται στα επιθηλιακά κύτταρα του στομάχου, λεπτού εντέρου, παχέος εντέρου και ορθού. Ειδικότερα για τους καρκίνους του παχέος εντέρου, εκφράζεται σε ποσοστό που φτάνει το 95% των περιπτώσεων, κυρίως σε καλά διαφοροποιημένους όγκους(73). Μια ανοσοϊστοχημική μελέτη σύγκρισης των A33 και CDX-2 έδειξε ότι η A33 εμφανίζει παρόμοια ευαισθησία

με τη CDX-2 αλλά υψηλότερη ειδικότητα. Έχει προταθεί η χρήση αντισωμάτων anti-GPA33 ως αποτελεσματικό μέσο ραδιοανοσοθεραπείας ορθοκολικών όγκων που εκφράζουν την πρωτεΐνη (74).

Η χρώση είναι συνήθως μεμβρανική σε καλά διαφοροποιημένους όγκους και σε φυσιολογικό ιστό, αλλά μπορεί να είναι κυτταροπλασματική ή πυρηνική σε κακώς διαφοροποιημένα, βλεννώδη αδενοκαρκινώματα.

1.4 Calretinin

Η calretinin (καλρετινίνη) είναι μια πρωτεΐνη που δεσμεύει ασβέστιο και εμπλέκεται στη σηματοδότηση του ασβεστίου. Έχουν παρατηρηθεί υψηλά επίπεδα έκφρασης καλρετινίνης στο μυελοειδές αδενοκαρκίνωμα του παχέος εντέρου με έντονη εστιακή χρώση, τονίζοντας τη χρησιμότητά της ως ανοσοϊστοχημικού βιοδείκτη για την ανίχνευση αυτού του υπότυπου(75).

Η χρώση αναμένεται κυτταροπλασματική και δυνητικά μεμβρανική και πυρηνική.

1.5 CDH17

Η CDH17 (Cadherin 17) είναι μέλος της υπερικογένειας των καδερινών που εμπλέκονται στη διακυττάρια προσκόλληση και την αναστολή του πολλαπλασιασμού των κυττάρων. Εκφράζεται στο επιθήλιο του παχέος εντέρου, του δωδεκαδακτύλου και του λεπτού εντέρου καθώς και στη σκληροειδή απόφυση και στη χοληδόχο κύστη. Σε γαστρεντερικούς καρκίνους εμφανίζει μοτίβα ανοσοϊστοχημικής χρώσης παρόμοια με το CDX2 και είναι δείκτης ειδικός για το εντερικό επιθήλιο (76). Η υπερέκφραση της πρωτεΐνης CDH17 σχετίζεται με αυξημένο διηθητικό δυναμικό, ηπατικές μεταστάσεις και πολύ πτωχή πρόγνωση(77). Σύγχρονες μελέτες έχουν αναδείξει ότι η CDH17 μπορεί να θεωρηθεί καλός ανοσοϊστοχημικός δείκτης για τη διάγνωση των αδενοκαρκινωμάτων του γαστρεντερικού σωλήνα. Εκφράζεται στο 96%-100% των πρωτοπαθών και στο 100% των μεταστατικών αδενοκαρκινωμάτων παχέος εντέρου. Εκφράζεται, επίσης, στα γαστρικά και παγκρεατικά καρκινώματα, αλλά και χολαγγειοκαρκινώματα, αλλά σπάνια σε καρκινώματα εκτός του γαστρεντερικού σωλήνα. Θεωρείται πιο ευαίσθητος και ειδικός δείκτης, έναντι της CDX-2, για τον προσδιορισμό καρκίνου του παχέος εντέρου(40).

Η χρώση αναμένεται να είναι μεμβρανική.

1.6 SATB2

Το SATB2 (special AT-rich sequence-binding protein 2) είναι ένας μεταγραφικός παράγοντας, που εμπλέκεται στην αναδιαμόρφωση της χρωματίνης και ρυθμίζει αρνητικά έναν αριθμό δεικτών βλαστικών

κυττάρων όπως τα AXIN2 και CD44. Η απώλεια της έκφρασής του στον καρκίνο του παχέος εντέρου έχει συσχετιστεί με αυξημένη διεισδυτικότητα. Η SATB2 πρωτεΐνη εκφράζεται έντονα στο επιθήλιο του χαμηλότερου γαστρεντερικού σωλήνα, όπως στη σκωληκοειδή απόφυση, στο παχύ έντερο και στο ορθό. Αρκετές μελέτες έχουν αξιολογήσει την προσθήκη της SATB2 στο καθιερωμένο πάνελ CK7/CK20/CDX-2, δίχως να αναδειχθεί βελτίωση στην ειδικότητα και ευαισθησία της διάγνωσης του καρκίνου του παχέος εντέρου. Εκείνο που έχει επιβεβαιωθεί είναι η αξία του δείκτη στον αποκλεισμό καρκινώματος ωοθηκών(40).

Η χρώση είναι πυρηνική.

1.7 MUC2, MUC5AC

Η MUC2 (Mucin2) είναι βλεννοπρωτεΐνη εκκριτικού τύπου και εντοπίζεται στα καλυκοειδή κύτταρα του εντερικού βλεννογόνου. Είναι παράγωγο του γονιδίου MUC2, που έχει ογκοκατασταλτικές ιδιότητες και ως εκ τούτου απώλεια της έκφρασής της σχετίζεται με δυσμενή πρόγνωση. Η έκφρασή της ελαττώνεται στα αδενοκαρκινώματα του παχέος εντέρου, αλλά διατηρείται στα βλεννώδη καρκινώματα. Η, επίσης εκκριτικού τύπου μουκίνη, MUC5AC φυσιολογικά απουσιάζει από το παχύ έντερο, ανιχνεύεται όμως σε περιπτώσεις ορθοκολικού καρκίνου (78,79).

Η χρώση αναμένεται να είναι κυτταροπλασματική και εξωκυττάρια.

1.8 MOC-31 (EPCAM)

Η MOC-31 πρωτεΐνη είναι κλώνος της πρωτεΐνης EPCAM (TACSTD1) και είναι χρήσιμος βιοδείκτης για μεταστατικά αδενοκαρκινώματα, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που προέρχονται από το κόλον. Τα αντισώματα MOC-31 χρησιμοποιούνται για να διακρίνουν με υψηλή ευαισθησία τα επιθηλιακά κύτταρα από τα μεσοθηλιακά σε ένα αδενοκαρκίνωμα παχέος εντέρου, διευκολύνοντας έτσι στην επιλογή της θεραπείας(80).

Η χρώση είναι μεμβρανική.

2. Βιοδείκτες και σύνδρομο Lynch

2.1 MLH1

Το MLH1 ανήκει στα MMR (Mismatch repair) γονίδια επιδιόρθωσης λαθών ζευγαρώματος κατά την αντιγραφή του DNA. Απώλεια λειτουργίας της πρωτεΐνης MLH1 οδηγεί σε μικροδορυφορική αστάθεια και σχετίζεται με την καρκινογένεση του παχέος εντέρου κα άλλων οργάνων.(81) Η μη λειτουργική πρωτεΐνη μπορεί να είναι αποτέλεσμα επιγενετικής σίγασης, λόγω υπερμεθυλίωσης του υποκινητή του MLH1 σε CIMP ορθοκολικούς όγκους ή να προκληθεί από σωματική μετάλλαξη στα πλαίσια της θεωρίας του διπλού χτυπήματος στο δεύτερο αλληλόμορφο του MLH1 γονιδίου. Η κληρονομική (βλαστική σειρά) μετάλλαξη MLH1 είναι μια από τις κύριες και πιο συχνές αιτίες του συνδρόμου Lynch σε ασθενείς (82). Η ανοσοϊστοχημική χρώση, επομένως, για την MLH1 πρωτεΐνη είναι χρήσιμη για υπόδειξη συνδρόμου Lynch, ο προσδιορισμός του οποίου γίνεται με γενετική ανάλυση αίματος.

2.2 MSH2

Ομοίως με προηγούμενα, το MSH2 γονίδιο ανήκει στο σύστημα MMR επιδιόρθωσης του DNA. Κληρονομικές ή σωματικές μεταλλάξεις στο MSH2 αποτελούν πηγή μικροδορυφορικής αστάθειας και καρκίνου στο κόλον. Σε ετερόζυγες μεταλλάξεις της βλαστικής σειράς οφείλεται ένα ποσοστό των περιπτώσεων συνδρόμου Lynch. Σε ασθενή με σύνδρομο Lynch, η σωματική μετάλλαξη του εναπομείναντος λειτουργικού αντιγράφου της MSH2 πρωτεΐνης οδηγεί σε μικροδορυφορική αστάθεια, σε εκτεταμένες μεταλλάξεις και απώλεια λειτουργίας (loss of function, LOF) ογκοκατασταλτικών και αποπτωτικών γονιδίων και, ακολούθως, σε ογκογένεση σε όλο το κόλον(83).

2.3 MSH6

Η MSH6 είναι μια MMR πρωτεΐνη επιδιόρθωσης DNA που εμπλέκεται συγκεκριμένα στην επιδιόρθωση λαθών που προκύπτουν από την αντιγραφή και τον ανασυνδυασμό. Σωματικές και κληρονομικές μεταλλάξεις στο γονίδιο MSH6 οδηγούν σε μικροδορυφορική αστάθεια και καρκίνο του παχέος εντέρου. Το MSH6, μαζί με τα MSH2, MSH3, MLH1, PMS1 και PMS2, είναι δυσλειτουργικά στη γαμετική σειρά πολλών ασθενών με σύνδρομο Lynch. Ο γενετικός έλεγχος σε συνδυασμό με ανοσοϊστοχημική διερεύνηση αυτής της πρωτεΐνης είναι χρήσιμα για την υπόδειξη καρκίνου του παχέος εντέρου, στα πλαίσια του συνδρόμου Lynch (84).

2.4 PMS2

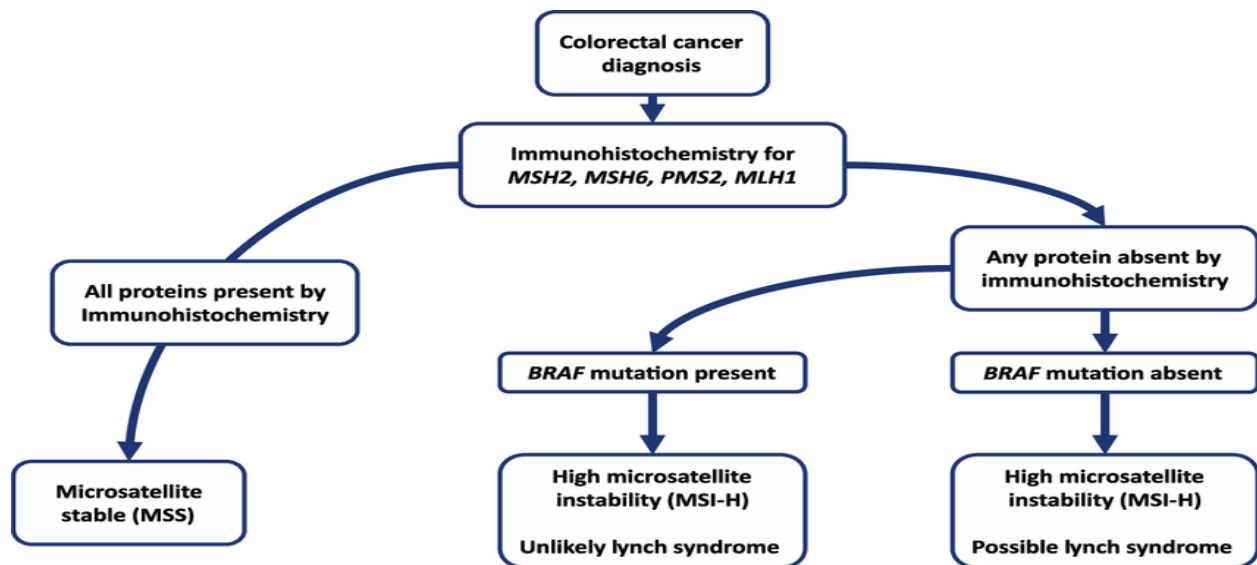
Η PMS2 πρωτεΐνη συμμετέχει, επίσης, στην MMR επιδιόρθωση του DNA. Συχνά μεταλλάσσεται ή μειορρυθμίζεται σε καρκίνο του παχέος εντέρου. Οι κληρονομικές μεταλλάξεις στο PMS2 είναι η αιτία εμφάνισης συνδρόμου Lynch καθώς και ορθοκολικού καρκίνου σε μια ομάδα ασθενών (85). Η αποσιώπηση του PMS2 οδηγεί σε ασταθείς μικροδορυφορικά όγκους με κακόηθες δυναμικό, και, συνεπώς, η ανοσοϊστοχημική χρώση για την πρωτεΐνη PMS2 μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον προσδιορισμό της αντίστοιχης δυσλειτουργίας.

Σχόλια για τη χρώση

Σε μικροδορυφορικά σταθερούς όγκους, τα νεοπλασματικά κύτταρα, καθώς και τα κύτταρα των φυσιολογικών κρυπτών, όπως και τα στρωματικά κύτταρα (συμπεριλαμβανομένων των λεμφοκυττάρων) εμφανίζουν έντονη πυρηνικά χρώση.

Στο σύνδρομο Lynch ή σε σποραδικά καρκινώματα παχέος εντέρου με μικροδορυφορική αστάθεια MSI οι νεοπλασματικοί πυρήνες χαρακτηρίζονται από απώλεια χρώσης. Σε αντίθεση, η χρώση διατηρείται στο φυσιολογικώς εκφραζόμενο στοιχείο.

Το γονίδιο BRAF είναι ένα από τα πιο συχνά μεταλλαγμένα σωματικά γονίδια στον καρκίνο του παχέος εντέρου. Η σωματική μετάλλαξη BRAF-V600E εμφανίζεται περίπου στο 10% των ασθενών με καρκίνο παχέος εντέρου και όταν συνυπάρχει με υπερμεθυλίωση του εκκινητή του hMLH1 θεωρείται ότι αποτελεί τη γενετική βάση της σποραδικής εμφάνισης της νόσου, αποκλείοντας το σύνδρομο Lynch(35).



Εικ.6.: Αλγόριθμος ελέγχου MSI

3. Πιθανοί βιοδείκτες

3.1 AXIN1

Η AXIN1 είναι μια πρωτεΐνη που εμπλέκεται στο μονοπάτι σηματοδότησης WNT και δρα παράλληλα με τα APC, CK1, AXIN2 και GSK3B στη ρύθμιση της φωσφορυλίωσης και της αποικοδόμησης της B-Catenin (CTNNB1). Οι μεταλλάξεις σε αυτό το γονίδιο είναι διαδεδομένες σε καρκίνους του παχέος εντέρου με μικροδορυφορική αστάθεια, όπου η απώλεια λειτουργίας αυτής της πρωτεΐνης μπορεί να έχει αρνητικό ενεργοποιητικό αντίκτυπο στη σηματοδότηση WNT και στη διαχείριση της B-Catenin και να συμβάλει στην ογκογένεση (86).

Η χρώση μπορεί να είναι κυτταροπλασματική, πυρηνική ή/και μεμβρανική.

3.2 AXIN2

Η AXIN2 πρωτεΐνη είναι μέλος του μονοπατιού σηματοδότησης WNT και διατηρεί την αποικοδόμηση και φωσφορυλίωση της B-Catenin (CTNNB1) μαζί με τα APC, AXIN1, CK1 και GSK3B σε βασικά ορθοκολικά κύτταρα (86). Η AXIN2 βρίσκεται σωματικά μεταλλαγμένη σε καρκίνους του παχέος εντέρου με μικροδορυφορική αστάθεια και, όπως η AXIN1, έχει αναδραστική επίπτωση στο σηματοδοτικό μονοπάτι WNT και συμβάλει στην ογκογένεση. Οι μεταλλάξεις της γαμετικής σειράς σε αυτό το γονίδιο συνδέονται επίσης με προδιάθεση για ορθοκολικό καρκίνωμα.

Η χρώση μπορεί να είναι κυτταροπλασματική, πυρηνική και/ή μεμβρανική.

3.3 TCF7L2

Το γονίδιο TCF7L2 είναι μέλος της οδού σηματοδότησης WNT και αλληλεπιδρά με την B-catenin. Συχνά μεταλλάσσεται σε θετικούς MSI όγκους του παχέος. Ομόζυγες μεταλλάξεις της βλαστικής σειράς σε αυτό το γονίδιο (μεταλλάξεις rs12255372 και rs7903146) έχουν συσχετιστεί με κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του παχέος εντέρου (87).

Η χρώση μπορεί να είναι πυρηνική και κυτταροπλασματική.

3.4 β-catenin

Η β-catenin (CTNNB1) (β-κατενίνη) είναι μια πρωτεΐνη που στον άνθρωπο κωδικοποιείται από το γονίδιο CTNNB1. Έχοντας διπλή λειτουργία εμπλέκεται στην κυτταρική προσκόλληση και στην ενίσχυση γονιδιακής μεταγραφής. Η β-κατενίνη εκφράζεται ευρέως σε πολλούς ιστούς και οι μεταλλάξεις και η υπερέκφρασή της σχετίζονται, εκτός των άλλων, με καρκίνο του παχέος εντέρου. Η πρωτεΐνη APC είναι

ο κύριος ρυθμιστής της κυτταροπλασματικής συγκέντρωσης β-κατενίνης, αφού ελέγχει την αποδόμησή της, οπότε μεταλλαγές στο APC γονίδιο ρυθμίζουν τα εκδοκυττάρια επίπεδα β-κατενίνης (88).

Η χρώση είναι μεμβρανώδης στο φυσιολογικό κόλον και μπορεί να γίνει πυρηνική στα αδενώματα και τα αδενοκαρκινώματα.

3.5 PKM2

Η ισομορφή M2 του PK (PKM2) είναι ένα γλυκολυτικό ένζυμο που εμπλέκεται στην αερόβια γλυκόλυση και στον αναβολικό μεταβολισμό στα καρκινικά κύτταρα. Ο δείκτης PKM2 εκφράζεται σε φυσιολογικούς ιστούς του παχέος εντέρου, αλλά συχνά υπερεκφράζεται σε όγκους του παχέος εντέρου συμπεριλαμβανομένων εκείνων που προκαλούνται από κολίτιδα(89).

Η χρώση είναι πυρηνική και κυτταροπλασματική.

3.6 IGFBP2

Η πρωτεΐνη IGFBP2 (Insulin-like growth factor-binding protein 2) κωδικοποιείται από το ομώνυμο γονίδιο. Η πρωτεΐνη IGFBP2 παίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση πολλών κυτταρικών διεργασιών και μπορεί να δράσει ως μεταγραφικός παράγοντας για τη διέγερση της γονιδιακής έκφρασης, συμμετέχοντας έτσι στην ανάπτυξη και εξέλιξη του καρκίνου. Μελέτες έχουν δείξει ότι η IGFBP-2 πρωτεΐνη διανέμεται μοναδικά στο κάτω μέρος των κρυπτών του παχέος εντέρου και ότι αυξημένα επίπεδα αυτής μπορούν να παρατηρηθούν σε πολλούς ορθοκολικούς καρκίνους. Συνεντοπίζεται με τη φωσφορυλιωμένη υπομονάδα p65 του NF-κB μεταγραφικού παράγοντα, καθιστώντας, έτσι, και τις δύο καλούς βιοδείκτες για τον καρκίνο του παχέος εντέρου(90).

Η χρώση είναι εξωκυττάρια.

4. Νεότερα δεδομένα

Σε μελέτη πρωτεομικής ανάλυσης, εξετάστηκαν 76 δείγματα ιστών μονιμοποιημένων σε φορμόλη και εγκλεισμένων σε παραφίνη (formalin fixed-paraffin embedded, FFPE) ασθενών με ορθοκολικό καρκίνο πρώιμης φάσης (pT1N0M0 και pT2N0M0), καθώς και φυσιολογικός ή φλεγμονώδης βλεννογόνας. Διαφορετικά επίπεδα έκφρασης των πρωτεϊνών **OLFM4** (olfactomedin-4), **KNG1** (kininogen-1) και της μεταφορικής **Sec24C** (transport protein Sec-24) παρατηρήθηκαν στα αρχικά στάδια καρκίνου σε σύγκριση με τους φυσιολογικούς και προκαρκινωμάτωδεις ιστούς. Παρόλο που το πείραμα πραγματοποιήθηκε με υγρή χρωματογραφία- δίδυμη φασματομετρία μάζας (LC-MS / MS), τα αποτελέσματα επικυρώθηκαν, επίσης, με ανοσοϊστοχημικό έλεγχο (91,92)

II. ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΙΣΤΙΚΟΙ ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ

Η συμμετοχή της ανοσοϊστοχημείας είναι μικρή, γιατί η πλειοψηφία των προγνωστικών δεικτών στρίζεται σε μοριακές τεχνικές. Ακολουθεί ενιαίος κατάλογος δεικτών επιβεβαιωμένης ή μη προγνωστικής αξίας, μέσω της μεθόδου της ανοσοϊστοχημείας.

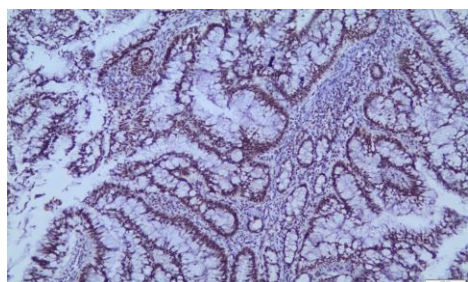
1. Βιοδείκτες με εδραιωμένη και πιθανή αξία

1.1 MSI/MMR

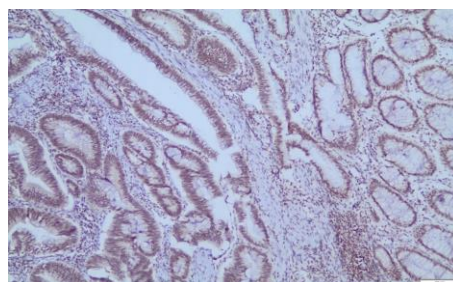
Η μικροδορυφορική αστάθεια μπορεί να προσδιοριστεί είτε με PCR τεχνικές είτε με ανοσοϊστοχημεία για την ανίχνευση ή μη των MMR πρωτεϊνών. Με την PCR οι όγκοι διακρίνονται σε μικροδορυφορικά σταθερούς MSS και μικροδορυφορικά ασταθείς MSI. Η απώλεια μιας ή περισσοτέρων πρωτεϊνών αντανακλά σε μικροδορυφορική αστάθεια MSI και χαρακτηρίζεται ως MMR deficiency (dMMR). Η δε φυσιολογική έκφραση και των 4 πρωτεϊνών αντιστοιχεί στα μικροδορυφορικά σταθερά MSS καρκινώματα και χαρακτηρίζεται MMR proficiency (pMMR).

Ο προσδιορισμός της MMR κατάστασης συστήνεται για την προγνωστική διαστρωμάτωση ασθενών με καρκίνο του παχέος εντέρου. Οι MSI/dMMR όγκοι συνήθως είναι πτωχά διαφοροποιημένοι, περιέχουν βλέννη και εμφανίζουν υπεοπιθηλιακές λεμφοειδείς αθροίσεις και ενδοεπιθηλιακά λεμφοκύτταρα. Οι MSI/dMMR όγκοι εμφανίζουν βέλτιστη πρόγνωση έναντι των MSS/pMMR, λόγω των ανοσολογικών αποκρίσεων. Μετα-ανάλυση 13 εργασιών αναφέρει ότι οι ασθενείς με μικροδορυφορική αστάθεια εμφανίζουν μεγαλύτερο διάστημα ολικής και ελεύθερης νόσου επιβίωσης(40).

Η **εικόνα 7** αφορά περιστατικό με ανεπάρκεια του συστήματος επιδιόρθωσης MMR-deficient MMR και επομένως παρουσία μικροδορυφορικής αστάθειας.

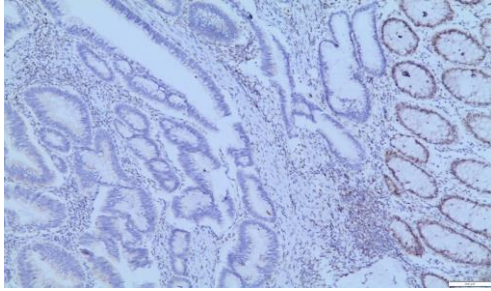


Εικ:7α

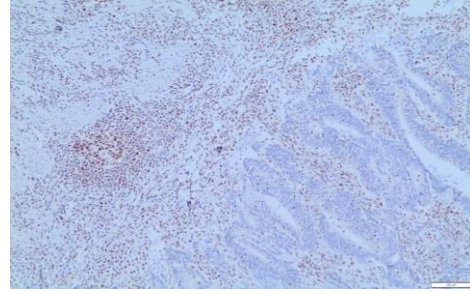


Εικ:7β

Εικόνα 7α. Διατήρηση της πυρηνικής έκφρασης της πρωτεΐνης *MLH1* σε αδenoκαρκίνωμα παχέος εντέρου, με ταυτόχρονη έκφραση στα λεμφοκύτταρα του στρώματος(ανοσοϊστοχημική χρώση x 100) **Εικόνα 7β.** Διατήρηση της πυρηνικής έκφρασης της πρωτεΐνης *PMS2* σε αδenoκαρκίνωμα παχέος εντέρου, με ταυτόχρονη έκφραση στα λεμφοκύτταρα του στρώματος και στις φυσιολογικό βλεννογόνο(ανοσοϊστοχημική χρώση x 100)



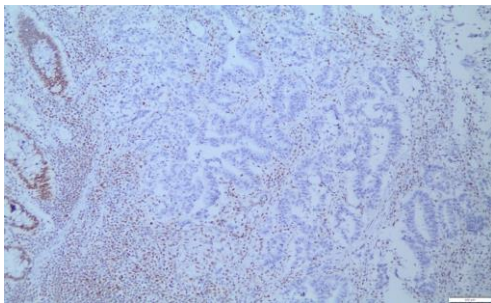
Εικ.7γ



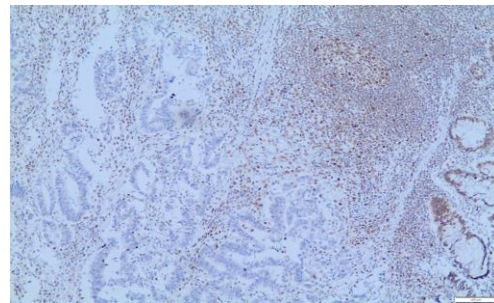
Εικ.7δ

Εικόνα 7γ. Απώλεια της πυρηνικής έκφρασης της πρωτεΐνης MSH2 στα κύτταρα του αδενοκαρκινώματος με παράλληλη έκφραση στα λεμφοκύτταρα και φυσιολογικό βλεννογόνο. (ανοσοϊστοχημική χρώση x 100) **Εικόνα 7δ.** Απώλεια της πυρηνικής έκφρασης της πρωτεΐνης MSH6 στα κύτταρα του αδενοκαρκινώματος με παράλληλη έκφραση στα λεμφοκύτταρα εντός του όγκου και στο στρώμα. (ανοσοϊστοχημική χρώση x 100)

Η **εικόνα 8** αφορά περιστατικό με ανεπάρκεια του συστήματος επιδιόρθωσης MMR-deficient MMR και επομένως παρουσία μικροδορυφορικής αστάθειας.

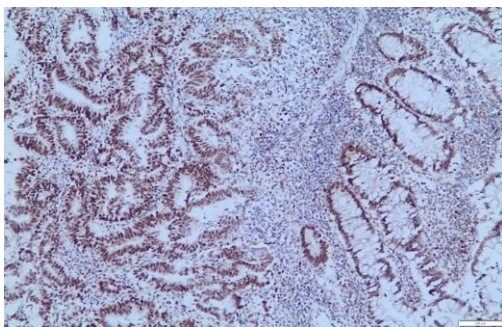


Εικ.8α

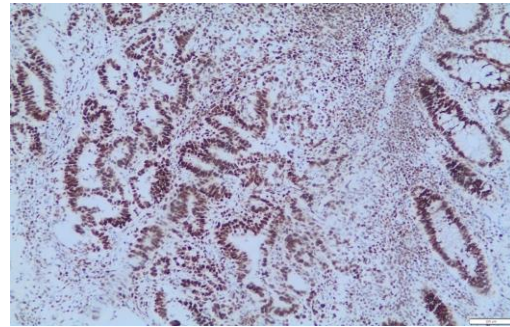


Εικ.8β

Εικόνα 8α Απώλεια της πυρηνικής έκφρασης της πρωτεΐνης MLH1 στα κύτταρα του αδενοκαρκινώματος με παράλληλη έκφραση στα λεμφοκύτταρα και φυσιολογικό βλεννογόνο. (ανοσοϊστοχημική χρώση x 100). **Εικόνα 2β** Απώλεια της πυρηνικής έκφρασης της πρωτεΐνης PMS2 στα κύτταρα του αδενοκαρκινώματος με παράλληλη έκφραση στα λεμφοκύτταρα και φυσιολογικό βλεννογόνο. (ανοσοϊστοχημική χρώση x 100)



Εικ.8γ



Εικ.8δ

Εικόνα 8γ. Διατήρηση της πυρηνικής έκφρασης της πρωτεΐνης MSH2 σε αδενοκαρκίνωμα παχέος εντέρου, με ταυτόχρονη έκφραση στα λεμφοκύτταρα του στρώματος και στις φυσιολογικό βλεννογόνο(ανοσοϊστοχημική χρώση x 100). **Εικόνα 8δ.** Διατήρηση της πυρηνικής έκφρασης της πρωτεΐνης MSH6 σε αδενοκαρκίνωμα παχέος εντέρου, με ταυτόχρονη έκφραση στα λεμφοκύτταρα του στρώματος και στις φυσιολογικό βλεννογόνο(ανοσοϊστοχημική χρώση x 100)

1.2 SMAD4

Το γονίδιο SMAD4 (Mothers against decapentaplegic homolog 4), που εδράζεται στο χρωμόσωμα 18 (18q21) κωδικοποιεί την πρωτεΐνη SMAD4. Η SMAD4 πρωτεΐνη είναι ένας συντηρημένος παράγοντας μεταγραφής που δρα ως μεσολαβητής της TGF-beta σηματοδοτικής οδού, ενώ έχει και ογκοκατασταλτική δράση. Μεταλλάξεις του γονιδίου μπορεί να οδηγήσουν στο σύνδρομο νεανικής πολυποδίασης, με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου στο παχύ έντερο. Επίσης, έχει βρεθεί ότι η απώλεια έκφρασης της SMAD4 πρωτεΐνης με ανοσοϊστοχημικό προσδιορισμό, συνιστούν δείκτη πτωχής ολικής και ελεύθερης νόσου επιβίωσης σε ασθενείς με ορθοκολικό καρκίνο (40,93).

Η χρώση είναι κυτταροπλασματική και πυρηνική.

1.3 P53

Το TP53 είναι ένα ογκοκατασταλτικό γονίδιο και δρα ως μεταγραφικός παράγοντας, ενώ εμπλέκεται στη διακοπή του κυτταρικού κύκλου και την απόπτωση υπό κυτταρικό στρες. Θεωρείται το πιο συχνά μεταλλαγμένο γονίδιο στον καρκίνο. Μεταλλάξεις που οδηγούν σε αυξημένη λειτουργία (gain of function) είναι συχνές και συσχετίζονται με αυξημένο πολλαπλασιαστικό και διηθητικό δυναμικό σε ορθοκολικούς όγκους προχωρημένου σταδίου. Συνολικά, το 50%-70% των αδενοκαρκινωμάτων του παχέος εντέρου φέρουν μεταλλάξεις του p53. Η προγνωστική του αξία δεν είναι καλά διευκρινισμένη. Ορισμένες μελέτες αναφέρουν ότι η ανοσοϊστοχημική υπερέκφραση σχετίζεται με μικρότερο διάστημα ελεύθερο υποτροπής και ολικής επιβίωσης, ενώ άλλες δεν καταλήγουν σε αυτό το συμπέρασμα(40).

Η χρώση αναμένεται πυρηνική.

1.4 Villin

Η Villin (VIL1) είναι μια πρωτεΐνη που δεσμεύει την ακτίνη, εκφράζεται στα επιθηλιακά κύτταρα του εντέρου και συμμετέχει στη ρύθμιση της επιθηλιακής-μεσεγχυματικής μετατροπής στον καρκίνο του παχέος εντέρου. Απώλεια της έκφρασης της βιλίνης παρατηρείται σε κακώς διαφοροποιημένα καρκινώματα του παχέος εντέρου, ιδιαίτερα σε όγκους μικροδορυφορικά ασταθείς και συνδέεται με πτωχή επιβίωση (94).

Η χρώση είναι κυτταροπλασματική.

1.5 VEGF

Ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (VEGF) έχει κυρίαρχο ρόλο στο σχηματισμό νέων αιμοφόρων αγγείων. Ο VEGF μπορεί να προκαλέσει ανάπτυξη σε προϋπάρχοντα αγγεία (αγγειογένεση) ή ανάπτυξη de novo (νεοαγγειογένεση), και ως εκ τούτου είναι το μόριο-κλειδί για την εμβρυϊκή ανάπτυξη και την επιδιόρθωση των αγγείων. Σε συμπαγείς όγκους προάγει τη νεοπλαστική τους ανάπτυξη. Αποτελέσματα μετα-ανάλυσης δείχνουν ότι ο VEGF, καθώς και η πυκνότητα των μικρών αιμοφόρων αγγείων (microvessel density, MVD), μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως προγνωστικοί δείκτες σε ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου (48).

Η χρώση κυτταροπλασματική.

1.6 Ki67

Το αντιγόνο Ki-67 είναι μια πυρηνική πρωτεΐνη που σχετίζεται με τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Ενώ η προγνωστική της αξία σε ασθενείς με ορθοκολικό καρκίνο ήταν αμφιλεγόμενη, αποτελέσματα μετα-ανάλυσης έδειξαν ότι η υψηλή έκφραση Ki-67 σχετίζεται σημαντικά με πτωχή συνολική επιβίωση και το διάστημα ελεύθερο νόσου. Συνεπώς, υπερέκφραση της Ki67 πρωτεΐνης μπορεί να χρησιμεύσει ως πολύτιμη προγνωστική παράμετρος για δυσμενή πρόγνωση ασθενών με καρκίνο του παχέος εντέρου(95).

Η χρώση είναι πυρηνική.

1.7 CD45RO⁺ memory T cells

Πλήθος στοιχείων έχουν δείξει ότι το μικροπεριβάλλον του όγκου συνδέεται στενά με την έναρξη, προαγωγή και εξέλιξη του καρκίνου. Τα λεμφοκύτταρα που διεισδύουν στον όγκο TILs (Tumor-infiltrating lymphocytes) είναι τα κύρια συστατικά του μικροπεριβάλλοντος, εκ των οποίων τα CD45RO⁺ ο σημαντικότερος πληθυσμός. Η λεμφοκυτταρική διήθηση από CD45RO⁺ κύτταρα μνήμης σε ορθοκολικούς και, εν γένει, σε συμπαγείς όγκους έχει βρεθεί ότι συνδέεται σημαντικά με βελτιωμένη συνολική επιβίωση και διάστημα ελεύθερο νόσου. Τα ευρήματα αυτά κατατάσσουν την εν λόγω λεμφοκυτταρική διήθηση στους θετικούς προγνωστικούς βιοδείκτες(96).

Η χρώση αναμένεται μεμβρανική ή κυτταροπλασματική.

1.8 CD133

Το αντιγόνο CD133 είναι μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη, που κωδικοποιείται από το γονίδιο PROM1 και σήμερα είναι ο συνηθέστερα χρησιμοποιούμενος δείκτης για την απομόνωση πληθυσμού

καρκινικών βλαστικών κυττάρων καρκίνου (CSC) από διαφορετικούς όγκους, ανάμεσα στους οποίους τα καρκινώματα. Αποτελέσματα μελετών δείχνουν ότι η έκφραση του CD133 συσχετίστηκε θετικά με κλινικοπαθολογικά χαρακτηριστικά του όγκου σε καρκίνο του παχέος εντέρου και συγκεκριμένα οι ασθενείς με υψηλότερη έκφραση CD133 είχαν μια φτωχότερη συνολική επιβίωση. Το CD133 αποδεικνύεται ένας χρήσιμος προγνωστικός ή προβλεπτικός βιοδείκτης στην κλινική αξιολόγηση και ένας πιθανός, μελλοντικός, θεραπευτικός στόχος(97).

Η χρώση είναι κυτταροπλασματική.

1.9 S100A4

Η S100A4 πρωτεΐνη δέσμευσης ασβεστίου είναι μια πρωτεΐνη που στον άνθρωπο κωδικοποιείται από το ομώνυμο γονίδιο. Προάγει την ογκογένεση, καθώς εκκρινόμενη από κύτταρα του όγκου και στρωματικά κύτταρα και σε συνεργασία με τον αγγειακό ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα VEGF, διεγείρει την αγγειογένεση. Επίσης, η ενίσχυση της γονιδιακής της έκφρασης ευνοεί τη μετάσταση. Πόρισμα μετα-ανάλυσης καταλήγει ότι η υπερέκφραση της S100A4 φαίνεται να σχετίζεται με την εξέλιξη του όγκου και τη δυσμενή πρόγνωση των ασθενών με καρκίνο στο παχύ έντερο. Μπορεί να είναι ένας δυνητικός δείκτης για την έκβαση του αδενοκαρκινώματος του παχέος εντέρου(98).

Η χρώση είναι πυρηνική ή/και κυτταροπλασματική.

1.10 BRAF

Η BRAF πρωτεΐνη ανήκει στο MAPK σηματοδοτικό μονοπάτι, που σχετίζεται με κυτταρική διαφοροποίηση, πολλαπλασιασμό, αγγειογένεση και μετάσταση. Περίπου 8% των καρκινωμάτων παχέος εντέρου προχωρημένου σταδίου και 14% σταδίου II και III φέρουν ενεργοποιητική μετάλλαξη του BRAF. Το 2017 η Αμερικανική Εταιρεία Κλινικής Ογκολογίας, ASCO (American Society of Clinical Oncology) δημοσίευσε οδηγία για τη χρήση της BRAF V600E μετάλλσξης ως προγνωστικού δείκτη στον καρκίνο του παχέος εντέρου. Συσχετίζεται με πτωχή ολική και ελεύθερη νόσου επιβίωση. Η εφαρμογή της ανοσοϊστοχημείας ως μεθόδου εντόπισης της μεταλλαγμένης πρωτεΐνης δεν συστήνεται προς το παρόν(99).

2. Νεότερα δεδομένα

Η αυτοφαγία έχει διττό ρόλο στην ογκογένεση. Στα αρχικά στάδια, προάγει την εαπόπτωση και καταστέλλει την καρκινογένεση, ενώ κατά τη νεοπλασματική ανάπτυξη υποστηρίζει την επιβίωση των

καρκινικών κυττάρων. Μετα-ανάλυση ανέδειξε ότι αυξημένη έκφραση της αυτοφαγικής πρωτεΐνης **Beclin-1** σχετίζεται με μετάστατικό δυναμικό και κακή πρόγνωση, καθιστώντας την έναν αποτελεσματικό προγνωστικό δείκτη στον καρκίνο του παχέος εντέρου και έναν δυνητικά νέο, μοριακό, θεραπευτικό στόχο(100).

Δεύτερη μετα-ανάλυση διερεύνησε την προγνωστική αξία της όξινης και πλούσιας σε κυστεΐνη εκκριτικής πρωτεΐνης **SPARC** (secreted protein acidic and rich in cysteine). Για την πλειονότητα των συμπαγών όγκων, συμπεριλαμβανομένων των ορθοκολικών, η SPARC πρωτεΐνη στα καρκινικά κύτταρα φαίνεται να αποτελεί δυσμενή δείκτη ολικής επιβίωσης των ασθενών. Η δε στρωματική έκφραση συσχετίζεται με μεγαλύτερη επιβίωση ελεύθερη νόσου στον καρκίνο του παχέος εντέρου. Επομένως, η SPARC πρωτεΐνη μπορεί να είναι ένας πιθανός βιοδείκτης για την πρόγνωση των κολικών και ορθικών όγκων (101).

Πρόσφατα έχει δειχθεί πιθανή προγνωστική αξία για τον φαινότυπο **TIMP-2/MMP-9** (tissue inhibitor of metalloproteinases-2, matrix metalloproteinase-9) και την πρωτεΐνη **PPP2CA** (serine/threonine-protein phosphatase 2A catalytic subunit alpha isoform). Η τελευταία προτείνεται και ως θεραπευτικός στόχος (102,103).

Πρωτεωμική ανάλυση κυττάρων που απομονώθηκαν από ασθενείς σταδίου II, ανέδειξε πρωτεΐνες που σχετίζονται με τον καρκίνο του παχέος εντέρου. Αναδείχθηκαν έξι πρωτεΐνες, η έκφραση των οποίων επικυρώθηκε με ανοσοϊστοχημεία και βρέθηκε να σχετίζονται με καρκινική εξέλιξη, διήθηση και μετάσταση. Αυτές είναι οι: **HLAB, 14-3-3β, ADAMTS2, LTBP3, NME2** και **JAG2**

III.ΠΡΟΒΛΕΠΤΙΚΟΙ ΙΣΤΙΚΟΙ ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ

1. Βιοδείκτες με εδραιωμένη αξία

1.1 MSI/MMR

Η μικροδορυφορική αστάθεια θεωρείται θετικός προβλεπτικός δείκτης ανταπόκρισης στην ανοσοθεραπεία στα μεταστατικά καρκινώματα παχέος εντέρου, ανεξαρτήτως βλαστικής ή σωματικής προέλευσης. Στα καρκινώματα σταδίου II, η μικροδορυφορική αστάθεια αποτελεί προβλεπτικό δείκτη ανταπόκρισης σε χημειοθεραπεία και συγκεκριμένα τα MSI/dMMR δεν έχουν καλή ανταπόκριση στην 5-φθοριουρακίλη (5-FU), σε αντίθεση με τα μικροδορυφορικά σταθερά MSS. Επομένως, η εφαρμογή της ανοσοϊστοχημείας για τον προσδιορισμό του MMR φαινοτύπου είναι ιδιαίτερα σημαντική(104).

1.2 Her-2

Ενίσχυση του Her-2 γονιδίου παρατηρείται στο 2%-6% των μεταστατικών καρκινωμάτων παχέος εντέρου. Το ποσοστό αυξάνεται σε 13% στις περιπτώσεις με φυσιολογικά KRAS/NRAS/BRAF γονίδια. Η ενίσχυση του Her-2 αποτελεί αρνητικό προγνωστικό δείκτη ανταπόκρισης σε θεραπεία με anti-EGFR παράγοντες. Τελευταία, υπάρχουν κλινικές μελέτες που αξιολογούν τη χρήση του ως προβλεπτικού δείκτη για τις, διπλής στόχευσης, anti-Her-2 θεραπείες Heracles (trastuzumab–lapatinib) και MyPathway (pertuzumab–trastuzumab). Οι anti-Her-2 θεραπείες φαίνονται να είναι αναποτελεσματικές σε ασθενείς με RAS μεταλλάξεις.

Η ανοσοϊστοχημική χρώση αποτελεί την αρχική μέθοδο προσδιορισμού της υπερέκφρασης της πρωτεΐνης, λόγω ενίσχυσης του γονιδίου. Η αξιολόγηση στηρίζεται σε κατευθυντήριες οδηγίες που απαιτούν επιβεβαίωση των μέτρια θετικών αποτελεσμάτων με τη μέθοδο του in situ υβριδισμού(105). Η ανοσοϊστοχημική χρώση είναι μεμβρανική.

1.3 NTRK σύντηξη

Τα γονίδια NTRK κωδικοποιούν τρεις υποδοχείς, τους TrkA, TrkB και TrkC, που συμμετέχουν σε γεγονότα σύντηξης. Παρατηρούνται σε διάφορα καρκινώματα και πρόσφατα έχουν αναπτυχθεί αποτελεσματικές στοχευμένες θεραπείες. Η συχνότητα των NTRK συντήξεων εκτιμάται στο 0,5%-2% των μεταστατικών καρκίνων παχέος εντέρου και αυξάνεται στο 4% των MSI μεταστατικών καρκινωμάτων. Η ανοσοϊστοχημεία, εκτός των μοριακών τεχνικών, μπορεί ισοδύναμα να προσδιορίσει αυτές τις συντήξεις.

Τρεις αναστολείς TrK αναστολείς έχουν εγκριθεί από τον την Αμερικανική Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων FDA(Food and Drug Administration) (99,106).

Σχόλια για την anti-EGFR θεραπεία

Ο **EGFR** (υποδοχέας επιδερμικού αυξητικού παράγοντα) είναι μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη που εμπλέκεται στη ρύθμιση του πολλαπλασιασμού, της διαφοροποίησης και της επιβίωσης των κυττάρων. Ο EGFR είναι σημαντικός παράγοντας στην έναρξη και την εξέλιξη του καρκίνου του παχέος εντέρου και όταν υπερεκφράζεται, συσχετίζεται με κακή πρόγνωση (107). Πρέπει να σημειωθεί ότι υπάρχει έλλειψη συσχέτισης μεταξύ της ανοσοϊστοχημικής έκφρασης της πρωτεΐνης EGFR και της θεραπευτικής απόκρισης σε anti-EGFR παράγοντες. Έτσι, το cetuximab και το panitumumab έχουν εγκριθεί από τον FDA χωρίς την ανάγκη δοκιμής EGFR(57).

Έχει αναφερθεί ότι πάνω από το 50% των περιπτώσεων ορθοκολικού καρκίνου εμφανίζουν μεταλλάξεις **KRAS** και **NRAS**. Η KRAS πρωτεΐνη παίζει ουσιαστικό ρόλο σε πολλά μονοπάτια, συμπεριλαμβανομένης της EGFR οδού. Μόνο σε όγκους ασθενών με RAS άγριου τύπου φάνηκε κλινικό όφελος με θεραπεία με αντισώματα κατά του EGFR (cetuximab, panitumumab).

2. Νεότερα δεδομένα

Προκειμένου να αξιολογηθεί η απόκριση ασθενών με μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνο στον anti-VEGF παράγοντα bevacizumab, απομονώθηκαν από δείγματα ορού, προ θεραπείας, με δισδιάστατη ηλεκτροφόρηση και κατόπιν με υγρή χρωματογραφία- δίδυμη φασματομετρία μάζας (LC-MS / MS) πλήθος διαφορετικά εκφραζόμενων πρωτεϊνών. Τρεις από τις απομονωθείσες πρωτεΐνες, οι **APOE** (apolipoprotein E), **AGT** (angiotensinogen) και η βιταμίνη **DBP** (D-binding protein) επιλέχθηκαν για επικύρωση σε ιστικό επίπεδο με τη μέθοδο της ανοσοϊστοχημείας. Οι δείκτες αυτοί συσχετίστηκαν με μεγαλύτερο διάστημα επιβίωσης σε ασθενείς που έλαβαν χημειοθεραπεία και bevacizumab (92,108).

Στην προσπάθεια να ανευρεθούν υπερεκφραζόμενες ανοσογονικές πρωτεΐνες ως νέοι στόχοι ανοσοθεραπείας, έχει χρησιμοποιηθεί η μέθοδος της φασματομετρίας μάζας ακολουθούμενη από Western blotting και ανοσοϊστοχημεία για επικύρωση. Μια μελέτη αναφέρει διαφορική έκφραση των πρωτεϊνών **PSA1** (proteasome subunit alpha type 1), **LAP3** (leucine aminopeptidase 3), **ANXA 3** (annexin A3) και **maspin** (serpin B5), επιδεικνύοντας ένα πρωτεωμικό προφίλ ανοσογόνων που σχετίζονται με

καρκίνο παχέος εντέρου. Σε άλλη μελέτη της ίδιας ομάδας επιστημόνων ανοσο-πρωτεωμικής προσέγγισης, επίσης, εντοπίστηκε υπερέκφραση των **OLFM4**, **CD11b**, και **integrin alpha-2** σε ασθενείς με ηπατικές μεταστάσεις ορθοκολικού καρκίνου. Οι ανοσογόνες αυτές πρωτεΐνες να πραγματοποιήσουν ανοσοαντίδραση και να προσδώσουν ανταπόκριση σε ανοσοθεραπευτικά σχήματα (109).

IV. ΜΟΡΙΑΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΚΑΙ ΑΝΟΣΟΪΣΤΟΧΗΜΕΙΑ

Με βάση υπογραφές γονιδιακής έκφρασης (mRNA), ο καρκίνος του παχέος εντέρου διακρίνεται σε 4 μοριακούς υπότυπους:

- CM1 (MSI και ανοσολογική ενεργοποίηση)
- CM2 (αλλαγές που σχετίζονται με πολλαπλασιασμό- κανονικό μονοπάτι)
- CM3 (μεταβολική δυσλειτουργία)
- CM4 (μεσεγχυματικά χαρακτηριστικά)

Η διάκριση αυτή κατέχει προγνωστικό ρόλο (CM1 καλή πρόγνωση, CM4 πτωχή πρόγνωση) και προβλεπτικό όφελος (CM1 όφελος σε bevacizumab, CM2 όφελος σε cetuximab).

Οι μοριακοί υπότυποι δεν χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη και παραμένουν σε ερευνητικό επίπεδο. Εντούτοις, έχουν γίνει προσπάθειες για ανεύρεση ανοσοϊστοχημικών δεικτών που να αντανakλούν τους υπότυπους αυτούς. Έχουν αναδειχθεί πέντε πρωτεΐνες που όταν εφαρμόζονται επιτυγχάνουν 87% συμφωνία με τη μοριακή ταξινόμηση . Οι δείκτες αυτοί είναι οι **CDX2**, **FRMD6**, **HTR2B**, **ZEB1** και **KER** . Είναι πολλά υποσχόμενοι για χρήση στην κλινική πράξη, απιτούνται όμως περαιτέρω μελέτες επικύρωσης (99)

Συζήτηση

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου (CRC) κατατάσσεται ως ένας από τους πιο συνήθεις τύπους καρκίνου αυξημένης νοσηρότητας και θεωρείται ως μία από τις κύριες αιτίες θανάτου που σχετίζεται με καρκίνο παγκοσμίως. Τα ποσοστά επιβίωσης ασθενών με καρκίνο του παχέος εντέρου ποικίλλουν, λόγω της πολυπλοκότητας της παθολογικής καρκινογένεσης. Η προσέγγιση σε ασθενείς με ορθοκολικό καρκίνο έχει βελτιωθεί δραματικά, χάρη στην καλύτερη κατανόηση της διαδικασίας της καρκινογένεσης και των εξελίξεων στον τομέα της γενετικής. Η εκ βαθέων έρευνα έχει αναδείξει τη σημασία τριών βασικών μονοπατιών ως την κύρια αιτία των γενετικών αλλοιώσεων που με τη σειρά τους οδηγούν σε καρκινογένεση: χρωμοσωμική αστάθεια (CIN), μικροδορυφορική αστάθεια (MSI) και φαινότυπος μεθυλίωσης CpG island (CIMP). Τα μονοπάτια αυτά οδηγούν, σύμφωνα με τη συνηθέστερη συμβατική οδό του ορθοκολικού καρκινώματος και μέσω μιας πολύπλοκης διαδικασίας πολλών σταδίων, στον μετασχηματισμό ενός αδενώματος σε καρκίνωμα.. Ωστόσο, η περίοδος μετασχηματισμού παρέχει ένα χρονικό παράθυρο για την έγκαιρη ανίχνευση του καρκίνου του παχέος εντέρου.

Μέσω της διαγνωστικής διαδικασίας, θα καθοριστεί το παθολογοανατομικό στάδιο του όγκου από το οποίο εξαρτώνται η κλινική έκβαση της νόσου, η επιβίωση των ασθενών και κατ'επέκταση η επιλογή της θεραπείας. Κατά τη διάγνωση, οι ασθενείς είναι, ως επί το πλείστον συμπτωματικοί, με προχωρημένη νόσο, λεμφαδενικές διηθήσεις και μεταστατικές εστίες, καταγράφοντας ποσοστά πενταετούς επιβίωσης περίπου 50%. Συνεπώς, όχι μόνο ο προσδιορισμός και η ταυτοποίηση καρκινωμάτων πρωτοπαθούς εστίας, αλλά και η πρόβλεψη του μεταστατικού δυναμικού ενός όγκου είναι σημαντικές παράμετροι στον καρκίνο του παχέος εντέρου. Κρίνεται, λοιπόν, επιτακτική η ανάγκη εύρεσης αξιόπιστων βιοδεικτών που θα ευνοήσουν την έγκαιρη διάγνωση, θα καθορίσουν την πρόγνωση, θα προάγουν την εφαρμογή στοχευμένης θεραπείας και θα επιτρέψουν την παρακολούθηση των ασθενών, με στόχο τη συνολικά καλύτερη αντιμετώπιση της νόσου.

Στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση ύστερα από ενδελεχή μελέτη της διεθνούς βιβλιογραφίας παρουσιάζονται οι πρωτεϊνικοί βιοδείκτες που ήδη χρησιμοποιούνται στην καθ' ημέρα πράξη, καθώς και νεότεροι διαγνωστικοί, προγνωστικοί και προβλεπτικοί βιοδείκτες. Η χρήση αυτών των αντιγονικών μορίων στην εργαστηριακή διερεύνηση με τη μέθοδο της Ανοσοϊστοχημείας, θα οδηγήσει στην κλινική αξιολόγηση του καρκίνου του παχέος εντέρου.

Η πρώτη ομάδα βιοδεικτών που χρησιμοποιείται κατά κύριο λόγο στην ιστολογική εξέταση διάγνωσης καρκίνου του παχέος εντέρου περιλαμβάνει πρωτεΐνες, όπως τις κυτοκερατίνες CK20 και CK7, που σε ποσοστό 70% εμφανίζουν φαινότυπο CK20+/CK7-. Ο μεταγραφικός παράγοντας CDX-2 εμφανίζει έντονη έκφραση στο εντερικό επιθήλιο και ελέγχεται συνδυαστικά με τις CKs. Η GPA33 εκφράζεται έντονα, κυρίως σε καλά διαφοροποιημένους όγκους και η Calretinin στο μυελοειδές αδενοκαρκίνωμα. Πλήθος διαγνωστικών βιοδεικτών ανιχνεύονται, με τις πρωτεΐνες του MMR να έχουν ιδιαίτερη αξία, καθώς η έκφρασή τους υποδεικνύει ή όχι σύνδρομο Lynch. Στους βιοδείκτες προγνωστικής σημασίας, απώλεια των πρωτεϊνών SMAD4 και Villin και υπερέκφραση των Ki67 και CD133 συσχετίζονται με πτωχή πρόγνωση. Ο προσδιορισμός της MMR κατάστασης συστήνεται για την προγνωστική διαστρωμάτωση ασθενών με καρκίνο του παχέος εντέρου, με τους MSI/dMMR όγκους να εμφανίζουν βέλτιστη πρόγνωση έναντι των MSS/pMMR. Ένω η μετάλλαξη BRAF V600E χρησιμοποιείται ως προγνωστικός δείκτης στον καρκίνο του παχέος εντέρου, η ανοσοϊστοχημική εντόπιση της μεταλλαγμένης πρωτεΐνης δεν συστήνεται προς το παρόν. Στο πεδίο της απόκρισης στα θεραπευτικά σχήματα, ιδιαίτερη αξία έχει ο έλεγχος της μικροδορυφορικής αστάθειας MSI/MMR, της έκφρασης της Her-2 πρωτεΐνης, η οποία βρίσκεται ενισχυμένη σε ποσοστό 2%-6% στα μεταστατικά καρκινώματα του παχέος εντέρου, καθώς και των υποδοχέων TrkA, TrkB και TrkC, των NTRK γονιδίων, οι οποίοι συμμετέχουν σε γεγονότα σύντηξης.

Καθώς δεν υπάρχει απόλυτα ειδικός βιοδείκτης με τη μέθοδο της ανοσοϊστοχημείας για τον ορθοκολικό καρκίνο, η έρευνα είναι συνεχής. Οι συστηματικές μελέτες και οι κλινικές δοκιμές αποσκοπούν αφενός στην επικύρωση των ήδη χρησιμοποιούμενων αντιγονικών βιοδεικτών σήμερα και αφετέρου στην ανεύρεση νέων αξιόπιστων πρωτεϊνικών μορίων, επιβεβαιωμένης διαγνωστικής, προγνωστικής και προβλεπτικής αξίας. Ο προσδιορισμός νέων, εφαρμόσιμων βιοδεικτών με ειδικότητα για τον ορθοκολικό καρκίνο, θα βοηθήσει να καταστεί η εξατομικευμένη θεραπεία με τη χρήση βιολογικών παραγόντων στόχευσης, θεραπεία αναφοράς για τον καρκίνο του παχέος εντέρου. Πιθανότατα, το κλειδί για εξατομικευμένη ιατρική στον καρκίνο του παχέος εντέρου βασίζεται σε μελέτες που μπορούν να ενσωματώσουν γονιδιωματικά, μεταγραφικά και πρωτεομικά δεδομένα στο γνωστικό αντικείμενο των ανοσοϊστοχημικών βιοδεικτών, ώστε να συνδυαστούν ισχυρά κλινικοεργαστηριακά δεδομένα και μοριακά ευρήματα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Τζελέπη Β. ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΔΙΑΝΤΙΔΡΑΣΗΣ ΕΠΙΘΗΛΙΟΥ-ΜΙΚΡΟΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΟΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΑΡΚΙΝΙΓΕΝΕΣΗ ΣΤΟ ΠΑΧΥ ΕΝΤΕΡΟ, ΜΕ ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΩΝ ΧΗΜΕΙΟΠΡΟΛΗΨΗΣ ΚΑΙ ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΜΕΝΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ. Πανεπιστήμιο Πατρών; 2008.
2. Παναγιώτης Τ. Ο Ρόλος Μορίων του Σηματοδοτικού Μονοπατιού HIPPO στην Παθογένεια του Καρκίνου του Παχέος Εντέρου του Ανθρώπου. Πανεπιστήμιο Πατρών; 2017.
3. Αγγέλου Ε. Μελέτη της έκφρασης ρυθμιστών της δυναμικής του κυτταροσκελετού στο καρκίνο του παχέος εντέρου στον άνθρωπο. 2014.
4. Ασανάκη Μάτη Ασπασία Ε. Καρκίνος Παχέος Εντέρου. ΑΤΕΙ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ; 2008.
5. Φελέκουρας Ε. www.surgery.gr.
6. Εργαστήριο Πειραματικής Φυσιολογίας. 2007.
7. Μπάρη Ε. Καρκίνος Παχέος Εντέρου και Νοσηλευτικές Διεργασίες. Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων; 2014.
8. Global Cancer Observatory. Global cancer statistics [Internet]. [cited 2020 Aug 29]. Available from: <https://gco.iarc.fr/>
9. NIH national cancer institute. <https://www.cancer.gov/>.
10. Bouvard V, Loomis D, Guyton KZ, Grosse Y, Ghissassi F El, Benbrahim-Tallaa L, et al. Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. *The Lancet Oncology*. 2015.
11. Botteri E, Iodice S, Bagnardi V, Raimondi S, Lowenfels AB, Maisonneuve P. Smoking and colorectal cancer: A meta-analysis. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2008.
12. Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, Rota M, Scotti L, Islami F, et al. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: An overall and dose-Response meta-analysis of published studies. *Annals of Oncology*. 2011.
13. Karahalios A, English DR, Simpson JA. Weight change and risk of colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 2015;
14. Brenner DR, Heer E, Sutherland RL, Ruan Y, Tinmouth J, Heitman SJ, et al. National Trends in Colorectal Cancer Incidence Among Older and Younger Adults in Canada. *JAMA Netw open*. 2019;
15. Ekobom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Ulcerative colitis and colorectal cancer: A Population-Based Study. *N Engl J Med*. 1990;
16. Atkin WS, Cuzick J, Morson BC. Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas. *N Engl J Med*. 1992;

17. Nottage K, McFarlane J, Krasin MJ, Li C, Srivastava D, Robison LL, et al. Secondary colorectal carcinoma after childhood cancer. *J Clin Oncol*. 2012;
18. Yang YX, Hennessy S, Lewis JD. Type 2 diabetes mellitus and the risk of colorectal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;
19. Μπαντοτάκη Ε. Καρκίνος του παχέος εντέρου, διαγνωστικοί μοριακοί δείκτες και αντιοξειδωτικά. Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο; 2016.
20. Ανδρέας Λάζαρης. ΜΟΡΙΑΚΕΣ ΟΔΟΙ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗΣ ΣΤΟ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟ ΣΩΛΗΝΑ.
21. Dolejs SC, Gayed B, Fajardo A. Prevention of Colorectal Neoplasia. *Clin Colon Rectal Surg*. 2016;
22. Rothwell PM, Wilson M, Elwin CE, Norrving B, Algra A, Warlow CP, et al. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. *Lancet*. 2010;
23. Calle EE, Miracle-mcmahill HL, Thun MJ, Heath CW. Estrogen replacement therapy and risk of fatal colon cancer in a prospective cohort of postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst*. 1995;
24. Crockett SD, Snover DC, Ahnen DJ, Baron JA. Sessile serrated adenomas: An evidence-based guide to management. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;
25. Ταξινόμηση, Μορφολογικά Χαρακτηριστικά και Φυσική Ιστορία των Οδοντωτών Πολυπόδων του παχέος εντέρου. 2007.
26. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*. 1990.
27. Hung RJ, Ulrich CM, Goode EL, Brhane Y, Muir K, Chan AT, et al. Cross cancer genomic investigation of inflammation pathway for five common cancers: Lung, ovary, prostate, breast, and colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2015;
28. Ghasemi T, Khalaj-Kondori M, Hosseinpour feizi MA, Asadi P. lncRNA-miRNA-mRNA interaction network for colorectal cancer; An in silico analysis. *Comput Biol Chem*. 2020;
29. Ελληνική ΕΠΑ. Προγνωστικοί και Προβλεπτικοί Δείκτες και Αλγόριθμο Κακοηθων Νεοπλασμάτων. 2014.
30. Vargas-Rondón N, Villegas VE, Rondón-Lagos M. The role of chromosomal instability in cancer and therapeutic responses. *Cancers*. 2018.
31. Puccini A, Berger MD, Naseem M, Tokunaga R, Battaglin F, Cao S, et al. Colorectal cancer: epigenetic alterations and their clinical implications. *Biochimica et Biophysica Acta - Reviews on Cancer*. 2017.
32. Worthley DL, Leggett BA. Colorectal cancer: molecular features and clinical opportunities. *Clin Biochem Rev*. 2010;

33. Carethers JM, Jung BH. Genetics and Genetic Biomarkers in Sporadic Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2015;
34. Puccini A, Berger MD, Naseem M, Tokunaga R, Battaglin F, Cao S, et al. Colorectal cancer: epigenetic alterations and their clinical implications HHS Public Access Author manuscript. *Biochim Biophys Acta*. 2017;
35. Mojarad EN, Kuppen PJK, Aghdai HA, Zali MR. The CpG island methylator phenotype (CIMP) in colorectal cancer. *Gastroenterology and Hepatology from Bed to Bench*. 2013.
36. No Title. p. <https://www.patologi.com/who%20mage.pdf>.
37. www.cancer.net.
38. Baek-hui Kim¹, Joon Mee Kim², Gyeong Hoon Kang³, Hee Jin Chang⁴, Dong Wook Kang⁵, Jung Ho Kim³, Jeong Mo Bae³, An Na Seo⁶, Ho Sung Park⁷, Yun Kyung Kang⁸, Kyung-Hwa Lee⁹, Mee Yon Cho¹⁰, In-Gu Do¹¹, Hye Seung Lee¹², Hee Kyung Chang¹³, Do Youn Park¹⁴, Hyo J YWKTGPSG of the KS of P. Standardized Pathology Report for Colorectal Cancer, 2nd Edition No Title. *J Pathol Transl Med*. 2020;54(1): 1-1.
39. Nikolouzakis TK, Vassilopoulou L, Fragkiadaki P, Sapsakos TM, Papadakis GZ, Spandidos DA, et al. Improving diagnosis, prognosis and prediction by using biomarkers in CRC patients (Review). *Oncology Reports*. 2018.
40. Oh HH, Joo YE. Novel biomarkers for the diagnosis and prognosis of colorectal cancer. *Intest Res*. 2020;
41. Flamini E, Mercatali L, Nanni O, Calistri D, Nunziatini R, Zoli W, et al. Free DNA and carcinoembryonic antigen serum levels: An important combination for diagnosis of colorectal cancer. *Clin Cancer Res*. 2006;
42. Malik P. A novel multitarget stool DNA test for colorectal cancer screening. *Postgrad Med*. 2016;
43. seer.cancer.gov.
44. ΚΥΠΡΑΙΟΣ Δ. iatrikionline.gr Προγνωστικοί παράγοντες στον καρκίνο παχέος εντέρου [Internet]. Available from: https://www.iatrikionline.gr/Gastro_39/6.pdf
45. Ανδρέας Λάζαρης. Ορθοκολικό καρκίνωμα. Σταδιοποίηση, προγνωστικοί - προβέπτικοί δείκτες.
46. Alexander PG, McMillan DC, Park JH. The local inflammatory response in colorectal cancer – Type, location or density? A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treatment Reviews*. 2020.
47. Petrelli F, Ghidini M, Cabiddu M, Pezzica E, Corti D, Turati L, et al. Microsatellite instability and survival in stage II colorectal cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Anticancer*

- Research. 2019.
48. Wang Y, Yao X, Ge J, Hu F, Zhao Y. Can vascular endothelial growth factor and microvessel density be used as prognostic biomarkers for colorectal cancer? A systematic review and meta-analysis. *The Scientific World Journal*. 2014.
 49. Huang Q, Li S, Cheng P, Deng M, He X, Wang Z, et al. High expression of anti-apoptotic protein Bcl-2 is a good prognostic factor in colorectal cancer: Result of a meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology*. 2017.
 50. Greally M, Kelly CM, Cercek A. HER2: An emerging target in colorectal cancer. *Current Problems in Cancer*. 2018.
 51. Popat S, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of the relationship between chromosome 18q genotype, DCC status and colorectal cancer prognosis. *European Journal of Cancer*. 2005.
 52. Li H, Zhang J, Tong JHM, Chan AWH, Yu J, Kang W, et al. Targeting the oncogenic p53 mutants in colorectal cancer and other solid tumors. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019.
 53. Ren JJ, Li GX, Ge J, Li X, Zhao YS. Is K-ras gene mutation a prognostic factor for colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Dis Colon Rectum*. 2012;
 54. Guo H, Ling C, Ma YY, Zhou LX, Zhao L. Prognostic role of urokinase plasminogen activator receptor in gastric and colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Onco Targets Ther*. 2015;
 55. Sun D wei, Zhang Y yi, Qi Y, Zhou X tong, Lv G yue. Prognostic significance of MMP-7 expression in colorectal cancer: A meta-analysis. *Cancer Epidemiology*. 2015.
 56. Masi G, Vasile E, Loupakis F et al. Randomized trial of two induction chemotherapy regimens in metastatic colorectal cancer: an updated analysis. *Natl Cancer Inst*. 2011;103:21.
 57. Bousios S, Ozturk MA, Moschetta M, Karathanasi A, Zakyntinakis-Kyriakou N, Katsanos KH, et al. The developing story of predictive biomarkers in colorectal cancer. *Journal of Personalized Medicine*. 2019.
 58. Sun BL. Current Microsatellite Instability Testing in Management of Colorectal Cancer. *Clinical Colorectal Cancer*. 2020.
 59. Rowland A, Dias MM, Wiese MD, Kichenadasse G, McKinnon RA, Karapetis CS, et al. Meta-analysis of BRAF mutation as a predictive biomarker of benefit from anti-EGFR monoclonal antibody therapy for RAS wild-type metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2015;
 60. Therkildsen C, Bergmann TK, Henrichsen-Schnack T, Ladelund S, Nilbert M. The predictive value

- of KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA and PTEN for anti-EGFR treatment in metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Acta Oncologica*. 2014.
61. Qiu LX, Tang QY, Bai JL, Qian XP, Li RT, Liu BR, et al. Predictive value of thymidylate synthase expression in advanced colorectal cancer patients receiving fluoropyrimidine-based chemotherapy: Evidence from 24 studies. *Int J Cancer*. 2008;
 62. Dean L. Irinotecan Therapy and UGT1A1 Genotype. *Medical Genetics Summaries*. 2012.
 63. Schwarzenbach H, Stoehmacher J, Pantel K, Goekkurt E. Detection and monitoring of cell-free DNA in blood of patients with colorectal cancer. In: *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2008.
 64. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*. 2020;
 65. Center MM, Jemal A, Smith RA, Ward E. Worldwide Variations in Colorectal Cancer. *CA Cancer J Clin*. 2009;
 66. Wee P, Wang Z. Epidermal growth factor receptor cell proliferation signaling pathways. *Cancers*. 2017.
 67. Seymour MT, Maughan TS, Ledermann JA, Topham C, James R, Gwyther SJ, et al. Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;
 68. Selves J, Long-Mira E, Mathieu MC, Rochaix P, Ilié M. Immunohistochemistry for diagnosis of metastatic carcinomas of unknown primary site. *Cancers*. 2018.
 69. Moll R, Schiller DL, Franke WW. Identification of protein IT of the intestinal cytoskeleton as a novel type I cytokeratin with unusual properties and expression patterns. *J Cell Biol*. 1990;
 70. Harbaum L, Pollheimer MJ, Kornprat P, Lindtner RA, Schlemmer A, Rehak P, et al. Keratin 20 - A diagnostic and prognostic marker in colorectal cancer? *Histol Histopathol*. 2012;
 71. Merlos-Suárez A, Barriga FM, Jung P, Iglesias M, Céspedes MV, Rossell D, et al. The intestinal stem cell signature identifies colorectal cancer stem cells and predicts disease relapse. *Cell Stem Cell*. 2011;
 72. Platet N, Hinkel I, Richert L, Murdamoothoo D, Moufok-Sadoun A, Vanier M, et al. The tumor suppressor CDX2 opposes pro-metastatic biomechanical modifications of colon cancer cells through organization of the actin cytoskeleton. *Cancer Lett*. 2017;
 73. Murer P, Plüss L, Neri D. A novel human monoclonal antibody specific to the A33 glycoprotein recognizes colorectal cancer and inhibits metastasis. *MAbs*. 2020;
 74. Cheal SM, Fung EK, Patel M, Xu H, Guo HF, Zanzonico PB, et al. Curative multicycle

- radioimmunotherapy monitored by quantitative SPECT/CT-based theranostics, using bispecific antibody pretargeting strategy in colorectal cancer. *J Nucl Med*. 2017;
75. Winn B, Tavares R, Fanion J, Noble L, Gao J, Sabo E, et al. Differentiating the undifferentiated: immunohistochemical profile of medullary carcinoma of the colon with an emphasis on intestinal differentiation. *Hum Pathol*. 2009;
 76. Panarelli NC, Yantiss RK, Yeh MM, Liu Y, Chen YT. Tissue-specific cadherin CDH17 is a useful marker of gastrointestinal adenocarcinomas with higher sensitivity than CDX2. *Am J Clin Pathol*. 2012;
 77. Bartolomé RA, Barderas R, Torres S, Fernandez-Aceñero MJ, Mendes M, García-Foncillas J, et al. Cadherin-17 interacts with $\alpha 2\beta 1$ integrin to regulate cell proliferation and adhesion in colorectal cancer cells causing liver metastasis. *Oncogene*. 2014;
 78. Betge J, Schneider NI, Harbaum L, Pollheimer MJ, Lindtner RA, Kornprat P, et al. MUC1, MUC2, MUC5AC, and MUC6 in colorectal cancer: expression profiles and clinical significance. *Virchows Arch*. 2016;
 79. Byrd JC, Bresalier RS. Mucins and mucin binding proteins in colorectal cancer. *Cancer and Metastasis Reviews*. 2004.
 80. Kundu UR, Krishnamurthy S. Use of the monoclonal antibody MOC-31 as an immunomarker for detecting metastatic adenocarcinoma in effusion cytology. *Cancer Cytopathol*. 2011;
 81. Papadopoulos N, Nicolaides NC, Wei YF, Ruben SM, Carter KC, Rosen CA, et al. Mutation of a mutL homolog in hereditary colon cancer. *Science* (80-). 1994;
 82. Boland CR, Goel A. Microsatellite Instability in Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2010;
 83. Lynch HT, Lynch PM, Lanspa SJ, Snyder CL, Lynch JF, Boland CR. Review of the Lynch syndrome: History, molecular genetics, screening, differential diagnosis, and medicolegal ramifications. *Clinical Genetics*. 2009.
 84. Houlleberghs H, Goverde A, Lusseveld J, Dekker M, Bruno MJ, Menko FH, et al. Suspected Lynch syndrome associated MSH6 variants: A functional assay to determine their pathogenicity. *PLoS Genet*. 2017;
 85. Rosty C, Clendenning M, Walsh MD, Eriksen S V., Southey MC, Winship IM, et al. Germline mutations in PMS2 and MLH1 in individuals with solitary loss of PMS2 expression in colorectal carcinomas from the colon cancer family registry cohort. *BMJ Open*. 2016;
 86. Novellademunt L, Antas P, Li VSW. Targeting Wnt signaling in colorectal cancer. A review in the theme: Cell signaling: Proteins, pathways and mechanisms. *Am J Physiol - Cell Physiol*. 2015;

87. Sainz J, Rudolph A, Hoffmeister M, Frank B, Brenner H, Chang-Claude J, et al. Effect of type 2 diabetes predisposing genetic variants on colorectal cancer risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;
88. Prakash S, Swaminathan U. β catenin in health: A review. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology.* 2015.
89. Kim Y, Lee YS, Kang SW, Kim S, Kim TY, Lee SH, et al. Loss of PKM2 in Lgr5 + intestinal stem cells promotes colitis-associated colorectal cancer. *Sci Rep.* 2019;
90. Ben-Shmuel A, Shvab A, Gavert N, Brabletz T, Ben-Ze'Ev A. Global analysis of L1-transcriptomes identified IGFBP-2 as a target of ezrin and NF- κ B signaling that promotes colon cancer progression. *Oncogene.* 2013;
91. Quesada-Calvo F, Massot C, Bertrand V, Longuespée R, Blétard N, Somja J, et al. OLFM4, KNG1 and Sec24C identified by proteomics and immunohistochemistry as potential markers of early colorectal cancer stages. *Clin Proteomics.* 2017;
92. Alves Martins BA, de Bulhões GF, Cavalcanti IN, Martins MM, de Oliveira PG, Martins AMA. Biomarkers in Colorectal Cancer: The Role of Translational Proteomics Research. *Frontiers in Oncology.* 2019.
93. Voorneveld PW, Jacobs RJ, Kodach LL, Hardwick JCH. A meta-analysis of SMAD4 immunohistochemistry as a prognostic marker in colorectal cancer. *Transl Oncol.* 2015;
94. Arango D, Al-Obaidi S, Williams DS, Dopeso H, Mazzolini R, Corner G, et al. Villin expression is frequently lost in poorly differentiated colon cancer. *Am J Pathol.* 2012;
95. Luo ZW, Zhu MG, Zhang ZQ, Ye FJ, Huang WH, Luo XZ. Increased expression of Ki-67 is a poor prognostic marker for colorectal cancer patients: A meta analysis. *BMC Cancer.* 2019;
96. Hu G, Wang S. Tumor-infiltrating CD45RO+ Memory T Lymphocytes Predict Favorable Clinical Outcome in Solid Tumors. *Sci Rep.* 2017;
97. Huang R, Mo D, Wu J, Ai H, Lu Y. CD133 expression correlates with clinicopathologic features and poor prognosis of colorectal cancer patients: An updated meta-analysis of 37 studies. *Medicine (United States).* 2018.
98. Liu Y, Tang W, Wang J, Xie L, Li T, He Y, et al. Clinicopathological and prognostic significance of S100A4 overexpression in colorectal cancer: A meta-analysis. *Diagn Pathol.* 2013;
99. Koulis C, Yap R, Engel R, Jardé T, Wilkins S, Solon G, et al. Personalized medicine—Current and emerging predictive and prognostic biomarkers in colorectal cancer. *Cancers.* 2020.
100. Han Y, Xue XF, Shen HG, Guo XB, Wang X, Yuan B, et al. Prognostic significance of beclin-1 expression in colorectal cancer: A meta-analysis. *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2014;

101. Ma Y, Chen H, Ma H, Yao Z, Hu J, Ma J, et al. Prognostic role of secreted protein acidic and rich in cysteine in patients with solid tumors. *Saudi Med J*. 2019;
102. Wang W, Li D, Xiang L, Lv M, Tao L, Ni T, et al. TIMP-2 inhibits metastasis and predicts prognosis of colorectal cancer via regulating MMP-9. *Cell Adhes Migr*. 2019;
103. Yong L, YuFeng Z, Guang B. Association between PPP2CA expression and colorectal cancer prognosis tumor marker prognostic study. *Int J Surg*. 2018;
104. Turano M, Delrio P, Rega D, Cammarota F, Polverino A, Duraturo F, et al. Promising colorectal cancer biomarkers for precision prevention and therapy. *Cancers*. 2019.
105. Lee MKC, Loree JM. Current and emerging biomarkers in metastatic colorectal cancer. *Current Oncology*. 2019.
106. Koncina E, Haan S, Rauh S, Letellier E. Prognostic and predictive molecular biomarkers for colorectal cancer: Updates and challenges. *Cancers*. 2020.
107. Markman B, Javier Ramos F, Capdevila J, Taberero J. EGFR and KRAS in Colorectal Cancer. *Advances in Clinical Chemistry*. 2010.
108. Martin P, Noonan S, Mullen MP, Scaife C, Tosetto M, Nolan B, et al. Predicting response to vascular endothelial growth factor inhibitor and chemotherapy in metastatic colorectal cancer. *BMC Cancer*. 2014;
109. Yang Q, Roehrl MH, Wang JY. Proteomic profiling of antibody-inducing immunogens in tumor tissue identifies PSMA1, LAP3, ANXA3, and maspin as colon cancer markers. *Oncotarget*. 2018;

Παράρτημα εικόνων – πινάκων

Εικόνα 1 (σελ.12).....	Το παχύ έντερο
Εικόνα 2 (σελ.14).....	Χιτώνες παχέος εντέρου
Εικόνα 3 (σελ.30).....	Μοντέλο Fearon και Vogelstein
Εικόνα 4 (σελ.32).....	Μορφές καρκίνου παχέος εντέρου
Εικόνα 5 (σελ.43).....	Σταδιοποίηση καρκίνου παχέος εντέρου
Εικόνα 6 (σελ.69).....	Αλγόριθμος ελέγχου MSI
Εικόνα 7 (σελ.72).....	Περιστατικό dMMR
Εικόνα 8 (σελ.73).....	Περιστατικό dMMR
Πίνακας 1 (σελ.42).....	Σταδιοποίηση ορθοκολικού καρκίνου κατά TNM, Dukes, MAC

«Δηλώνω ρητά ότι το κείμενο της μεταπτυχιακής διπλωματικής εργασίας δεν αποτελεί προϊόν μερικής ή ολικής αντιγραφής, οι πηγές δε που χρησιμοποιήθηκαν περιορίζονται στις βιβλιογραφικές αναφορές και μόνον»