



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

Α΄ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ

Διευθυντής: Α.Χ. Λάζαρης Καθ. Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ:

**«Νεοπλασματική Νόσος στον Άνθρωπο: Έρευνα και Κλινικοπαθολογοανατομική
Προσέγγιση στα Πλαίσια της Εξατομικευμένης Ιατρικής (Διάγνωση και
Στοχευμένη Θεραπεία)»**

Διευθυντής ΠΜΣ

Α.Χ. Λάζαρης Καθ. Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΘΕΜΑ: Η σημασία του HER2 στο αδενοκαρκίνωμα παχέος εντέρου

Όν/μο: Τσακαλάκη Ελευθερία

Αρ. μητρώου: 20180825

Ιδιότητα: Τεχνολόγος Ιατρικών Εργαστηρίων

Επιβλέπων ΜΔΕ: Ανδρέας Χ. Λάζαρης

ΑΘΗΝΑ, ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ 2021

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο πλαίσιο των σπουδών για την απόκτηση του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης στη

«Νεοπλασματική Νόσος στον Άνθρωπο: Έρευνα και Κλινικοπαθολογοανατομική Προσέγγιση στα Πλαίσια της Εξατομικευμένης Ιατρικής (Διάγνωση και Στοχευμένη Θεραπεία)»

που απονέμει η Ιατρική Σχολή του Εθνικού & Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών.

Η ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ	ΒΑΘΜΙΔΑ	ΥΠΟΓΡΑΦΗ
Α.Χ. ΛΑΖΑΡΗΣ (Επιβλέπων)	ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ
ΑΦΡΟΔΙΤΗ ΝΟΝΝΗ	ΑΝ. ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ
ΙΩΑΝΝΑ ΓΙΑΝΝΟΠΟΥΛΟΥ	Ε. ΔΙ. Π

Ευχαριστίες

Με την ολοκλήρωση της μεταπτυχιακής διπλωματικής μου εργασίας, θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες σε όλους όσους συνέβαλαν στην εκπόνησή της.

Ευχαριστώ θερμά τον επιβλέποντα καθηγητή μου, κύριο Ανδρέα Χ. Λάζαρη και την αναπληρώτρια καθηγήτρια, κυρία Νόννη Αφροδίτη, για την εμπιστοσύνη που μου έδειξαν εξ' αρχής, αναθέτοντάς μου το συγκεκριμένο θέμα.

Επίσης ευχαριστώ θερμά την κυρία Γιαννοπούλου Ιωάννα για την επιστημονική της καθοδήγηση, τις υποδείξεις της, την επιμονή της, το αμείωτο ενδιαφέρον της, τη συμπαράστασή της από την αρχή μέχρι το τέλος.

Επιπλέον, ιδιαίτερες ευχαριστίες θα ήθελα να απευθύνω στην Δρ. Καμινάρη Αρχοντία για τη υποστήριξη και πολύτιμη βοήθειά της, καθ' όλη τη διάρκεια της διαδικασίας.

Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή.....	1
2. Η Βιολογία του καρκίνου.....	2
2.1 Βασικά χαρακτηριστικά του καρκίνου	5
3. Το παχύ έντερο.....	9
3.1. Το πεπτικό σύστημα.....	9
3.2 Χαρακτηριστικά παχέος εντέρου.....	10
3.2.1 Ανατομία παχέος εντέρου.....	10
3.2.2 Αγγείωση παχέος εντέρου.....	14
3.2.3 Νεύρωση παχέος εντέρου.....	14
3.2.4 Φυσιολογία παχέος εντέρου.....	15
3.2.5 Ιστολογία παχέος εντέρου.....	15
3.2.6 Καρκίνος παχέος εντέρου.....	16
3.2.6.1 Επιδημιολογικά στοιχεία.....	16
3.2.6.2 Παράγοντες κινδύνου.....	18
3.2.6.3 Προκαρκινικές καταστάσεις.....	22
3.2.6.4 Κλινικά χαρακτηριστικά καρκίνου του παχέος εντέρου.....	23
3.2.6.5 Παθολογοανατομική εικόνα του καρκίνου του παχέος εντέρου.....	24
3.2.6.6 Σταδιοποίηση του καρκίνου παχέος εντέρου.....	24
3.2.6.7 Μοριακή βιολογία καρκίνου παχέος εντέρου.....	27
3.2.6.7.1 Η διαδοχή αδενώματος – καρκινώματος.....	27
3.2.6.7.2 Μοριακά μονοπάτια καρκινογένεσης στον καρκίνο του παχέος εντέρου.....	27
4. Η οικογένεια υποδοχέων του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (ErbBs / HER).....	30
4.1 Αρχές μεμβρανικής μεταφοράς και κυτταρικής επικοινωνίας.....	30
4.1.1 Φυσική μεταφορά.....	30
4.1.2 Μεταγωγή σήματος.....	31
4.2 Η οικογένεια των ErbB/HER μεμβρανικών υποδοχέων.....	34
4.3 Οι προσδέτες των ErbB/HER υποδοχέων.....	35
5. Ο υποδοχέας HER2.....	37
5.1 Η Λειτουργία του υποδοχέα HER2.....	37
5.2 Τα Σηματοδοτικά μονοπάτια PI3K / Akt και Ras / MAPK.....	38
5.2.1 Το μονοπάτι PI3K/Akt.....	38
5.2.2 Το μονοπάτι Ras/MAPK.....	40
5.3 Μέθοδοι ελέγχου του HER2.....	41

5.4	Υπερέκφραση του HER2 γονιδίου σε διάφορα καρκινώματα	43
5.5	Στοχευμένες θεραπείες και HER2.....	46
6.	HER2 και καρκίνος του παχέος εντέρου	49
6.1	Ενίσχυση του γονιδίου και υπερέκφραση του υποδοχέα HER2 στον καρκίνο του παχέος εντέρου	49
6.2	Κλινικά και παθολογικά χαρακτηριστικά των HER2 θετικών καρκίνων του παχέος εντέρου.....	51
6.3	Προγνωστική αξία του HER2 στον καρκίνο του παχέος εντέρου.....	52
6.4	Μελέτες και κλινικές δοκιμές – Προβλεπτική αξία του HER2 στον καρκίνο του παχέος εντέρου	53
6.5	Συμπεράσματα και Μελλοντικές κατευθύνσεις.....	58
7.	Περίληψη	59
8.	Βιβλιογραφία.....	60

1. Εισαγωγή

Η οικογένεια των υποδοχέων του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα αποτελείται από τέσσερα μέλη τα HER1, HER2, HER3 και HER4. Ο υποδοχέας HER2 είναι ο μόνος στον οποίο δεν προσδέεται κάποιος προσδέτης, αλλά ενεργοποιείται μέσω όμο- ή ετεροδιμερισμού με τους υπόλοιπους υποδοχείς, οι οποίοι συνδέονται με κάποιον προσδέτη για να ενεργοποιηθούν και παίζει σημαντικό ρόλο στην ενίσχυση των σημάτων των άλλων υποδοχέων της οικογένειας αυτής. Μελέτες έχουν δείξει ότι σε πολλά είδη καρκίνου, όπως στον καρκίνο του μαστού και στον γαστρικό καρκίνο, εκφράζεται σε υψηλά ποσοστά, γεγονός που οδηγεί σε αυτόματο ομοδιμερισμό, με αποτέλεσμα την έναρξη της μεταγωγής σήματος και τη διέγερση της κυτταρικής αύξησης και επιβίωσης, που οδηγούν στον κυτταρικό μετασχηματισμό και καρκινική εξέλιξη. Σε μελέτες των τελευταίων ετών έχει παρατηρηθεί ότι ένα μικρό ποσοστό καρκίνων του παχέος εντέρου, κυρίως όσοι δεν χαρακτηρίζονται από μεταλλάξεις στα γονίδια KRAS, BRAF, υπερεκφράζουν τον υποδοχέα αυτόν. Η υπερέκφραση και ενεργοποίηση του υποδοχέα λειτουργεί σαν μηχανισμός αντίστασης στην anti-EGFR θεραπεία.

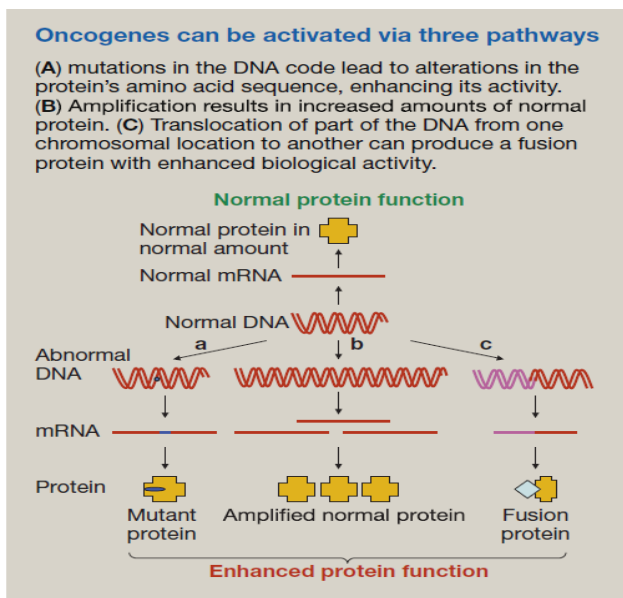
Στην εργασία αυτή, αφού γίνει μία αναφορά στη βιολογία του καρκίνου, στα βασικά χαρακτηριστικά του καρκίνου του παχέος εντέρου, και στις βασικές αρχές μεμβρανικής μεταφοράς και κυτταρικής επικοινωνίας, αναπτύσσεται η λειτουργία του υποδοχέα HER2, και η σημασία της υπερέκφρασης του στα αδενοκαρκινώματα του παχέος εντέρου ως προβλεπτικός και προγνωστικός δείκτης. Παρουσιάζονται επίσης τα αποτελέσματα κλινικών μελετών που εξετάζουν τη χρήση παραγόντων που στοχεύουν τον HER2 υποδοχέα ως θεραπευτική επιλογή στον καρκίνο του παχέος εντέρου.

2. Η Βιολογία του καρκίνου

Ο καρκίνος είναι μία παθολογική διαδικασία που χαρακτηρίζεται από ανεξέλεγκτο κυτταρικό πολλαπλασιασμό, ο οποίος οδηγεί στον σχηματισμό μίας κυτταρικής μάζας ή όγκου (νεόπλασμα).

Η ανάπτυξη του καρκίνου (ογκογένεση) είναι το αποτέλεσμα μεταλλάξεων σε ένα ή περισσότερα γονίδια που ρυθμίζουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και τον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο. Στα κληρονομικά καρκινικά σύνδρομα η αρχική μετάλλαξη που ευθύνεται για την ογκογένεση έχει κληρονομηθεί μέσω της γαμετικής σειράς δηλαδή είναι παρούσα σε κάθε κύτταρο του σώματος. Οι περισσότεροι όμως καρκίνοι είναι σποραδικοί, οι μεταλλάξεις δηλαδή συμβαίνουν σε ένα σωματικό κύτταρο το οποίο στη συνέχεια διαιρείται και οδηγεί στην ανάπτυξη του καρκίνου. (Nussbaum et al., 2007) (<https://www.cancer.org/>).

Τα γονίδια, οι μεταλλάξεις των οποίων προκαλούν καρκίνο, διακρίνονται σε δύο κατηγορίες: στα ογκογονίδια και στα ογκοκατασταλτικά γονίδια. Τα ογκογονίδια είναι μεταλλαγμένα αλληλόμορφα των πρώτο – ογκογονιδίων, γονιδίων φυσιολογικών που κωδικοποιούν πρωτεΐνες του κυττάρου που επάγουν την αύξηση και την επιβίωση των κυττάρων. Είναι υπεύθυνα για την καρκινογένεση μέσω ενεργοποίησης του κυτταρικού πολλαπλασιασμού ή καταστολής της απόπτωσης. Ενεργοποιούνται με τρεις διαφορετικούς τρόπους ώστε να οδηγήσουν στην καρκινογένεση: 1) μέσω γονιδιακών μεταλλάξεων που μεταβάλλουν την αλληλουχία τους και τους προσδίδουν ενισχυμένη βιολογική λειτουργία 2) μέσω γονιδιακής ενίσχυσης όπου δεν μεταβάλλεται η ακολουθία των βάσεων των γονιδίων αλλά τα γονίδια επαναλαμβάνονται πολλές φορές μέσα στο χρωμόσωμα και 3) μέσω γονιδιακής διαμετάθεσης όπου δύο γονίδια υφίστανται θραύση και μεταφέρονται από την κανονική τους θέση μέσα στο χρωμόσωμα σε μία άλλη θέση, συνήθως και σε διαφορετικό χρωμόσωμα, όπου το νέο γονίδιο σύντηξης είτε ελέγχεται από νέο πιο ενεργό υποκινητή, είτε οδηγεί στην παραγωγή μίας νέας πρωτεΐνης με ενισχυμένη βιολογική λειτουργία. (Nussbaum et al., 2007, Nenclares and Harrington, 2020) (<https://www.cancer.org/>) (Εικόνα 1).



Εικόνα 1: Τρεις διαφορετικοί τρόποι ενεργοποίησης των ογκογονιδίων. (Nenclares and Harrington, 2020)

Τα ογκοκατασταλτικά γονίδια διακρίνονται σε γονίδια φρουρούς και σε γονίδια επιδιόρθωσης. Τα γονίδια – φρουροί ρυθμίζουν την κυτταρική αύξηση. Εμποδίζουν την ανάπτυξη των όγκων ρυθμίζοντας την πρόοδο του κυτταρικού κύκλου μέσω των σημείων ελέγχου ή επάγοντας τον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο. Κατά συνέπεια ελέγχουν την κυτταρική διαίρεση και επιβίωση. Οι μεταλλάξεις στα γονίδια αυτά οδηγούν σε ανεξέλεγκτη αύξηση του αριθμού των κυττάρων. Τα γονίδια επιδιόρθωσης προστατεύουν την ακεραιότητα του γονιδιώματος . Η απώλεια λειτουργίας τους επιτρέπει την συσσώρευση μεταλλάξεων σε ογκογονίδια και γονίδια – φρουρούς, οι οποίες συνδυαστικά εκκινούν και ευνοούν την ανάπτυξη του καρκίνου (Nussbaum et al., 2007, Nenclares and Harrington, 2020) (<https://www.cancer.org/>).

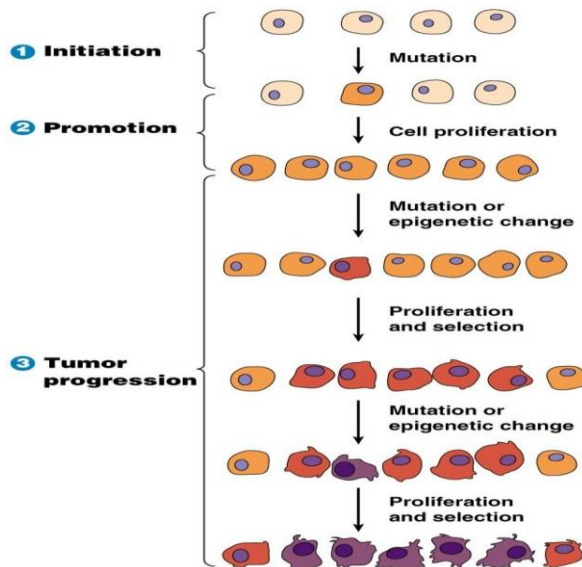
Η ανάπτυξη του καρκίνου μπορεί επίσης να είναι αποτέλεσμα επιγενετικών αλλαγών οι οποίες αφορούν αλλαγές στην γονιδιακή έκφραση που συμβαίνουν ανεξάρτητα από τις αλλαγές στην αλληλουχία του DNA. Τέτοιες μπορεί να είναι:

1. **Μεθυλίωση DNA:** Πρόκειται για την επιγενετική αλλαγή κατά την οποία μία μεθυλομάδα προστίθεται στο DNA. Αυτό μεταβάλλει την δομή του DNA με αποτέλεσμα να καταστέλλεται η μεταγραφή και οδηγεί ουσιαστικά στην αποσιώπηση του γονιδίου (απενεργοποίηση της έκφρασης του).

2. **Τροποποίηση ιστονών:** Πρόκειται για χημικές τροποποιήσεις (προσθήκη ή αφαίρεση) των ιστονών, των πρωτεϊνών γύρω από τις οποίες τυλίγεται το DNA, όπως ακετυλίωση, αποακετυλίωση, μεθυλίωση, φωσφορυλίωση, ουμπικουτίνωση και σουμοϋλίωση, οι οποίες επιδρούν στον βαθμό συμπύκνωσης (δομή) της χρωματίνης. Η «ανοιχτή» χρωματίνη είναι ευκολότερα προσβάσιμη σε μεταγραφικούς παράγοντες και στην RNA πολυμεράση ενώ η συμπυκνωμένη χρωματίνη δεν είναι προσβάσιμη. Αποτέλεσμα αυτών των αλλαγών είναι η ενεργοποίηση ή η απενεργοποίηση γονιδίων.

3. **Μη κωδικό RNA:** Στα κύτταρα υπάρχουν γονίδια που μεταγράφονται σε μη κωδικά RNA. Μία κατηγορία αφορά τα ρυθμιστικά microRNAs τα οποία λειτουργούν ως αρνητικοί ρυθμιστές της έκφρασης γονιδίων που κωδικοποιούν πρωτεΐνες είτε επάγοντας την αποικοδόμηση των αντίστοιχων mRNAs είτε εμποδίζοντας την μετάφραση τους. Έχει βρεθεί ότι σε διάφορους όγκους αυτά τα ρυθμιστικά microRNAs υπερεκφράζονται ή υποεκφράζονται. Η υπερέκφραση τους μπορεί να καταστείλει την έκφραση ογκοκατασταλτικών γονιδίων ενώ η απώλεια λειτουργίας τους μπορεί να οδηγήσει στην υπερέκφραση των ογκογονιδίων που ρυθμίζουν (<https://www.cancer.org/>).

Μετά την εκκίνηση του, ο όγκος αναπτύσσεται με συσσώρευση επιπρόσθετων γενετικών βλαβών μέσω μεταλλάξεων ή επιγενετικών αλλαγών (Nussbaum et al., 2007) (Εικόνα 2)

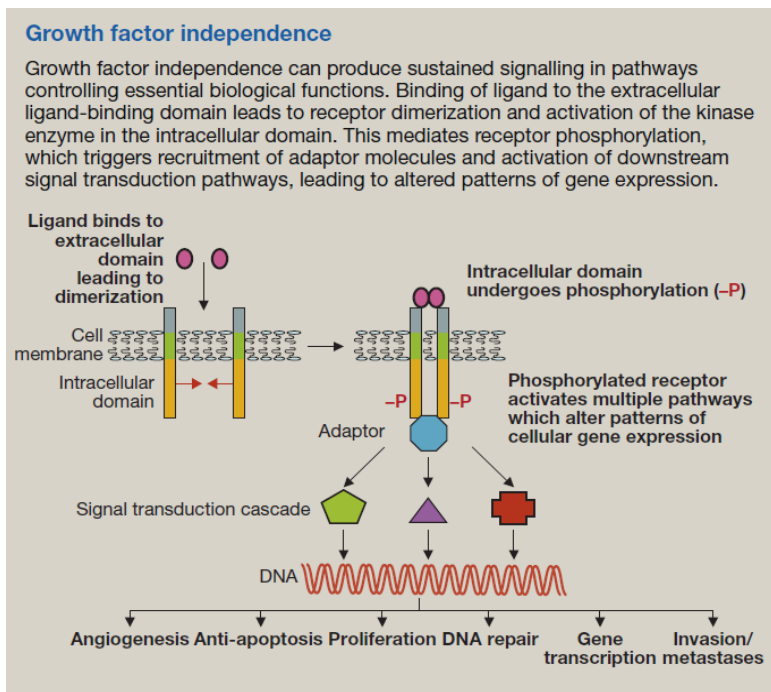


Εικόνα 2: Ανάπτυξη όγκου μετά από διαδοχικές μεταλλάξεις και επιγενετικές αλλαγές. Μετά την εκκίνηση του, ο όγκος αναπτύσσεται με συσσώρευση επιπρόσθετων γενετικών βλαβών μέσω μεταλλάξεων ή επιγενετικών αλλαγών (<https://www.mun.ca/>).

2.1 Βασικά χαρακτηριστικά του καρκίνου

Οι Hanahan και Weinberg το 2000 περιέγραψαν τις έξι θεμελιώδεις αλλαγές που συμβαίνουν σε έναν όγκο:

- **Αυτονομία των αυξητικών παραγόντων:** Τα καρκινικά κύτταρα επιτυγχάνουν αυτάρκεια σε αυξητικούς παράγοντες με τους εξής τρόπους: 1) παράγοντας και απελευθερώνοντας αυξητικούς παράγοντες που ενεργοποιούν τους δικούς τους αλλά και γειτονικούς υποδοχείς, 2) μεταβάλλοντας τον αριθμό, την δομή και την λειτουργία των υποδοχέων αυξητικών παραγόντων στην επιφάνεια τους και 3) απορυθμίζοντας τα σηματοδοτικά μονοπάτια που ακολουθούν έναν υποδοχέα και προκαλώντας συνεχή ενεργοποίησή τους. (Hanahan and Weinberg, 2000) (Εικόνα 3)

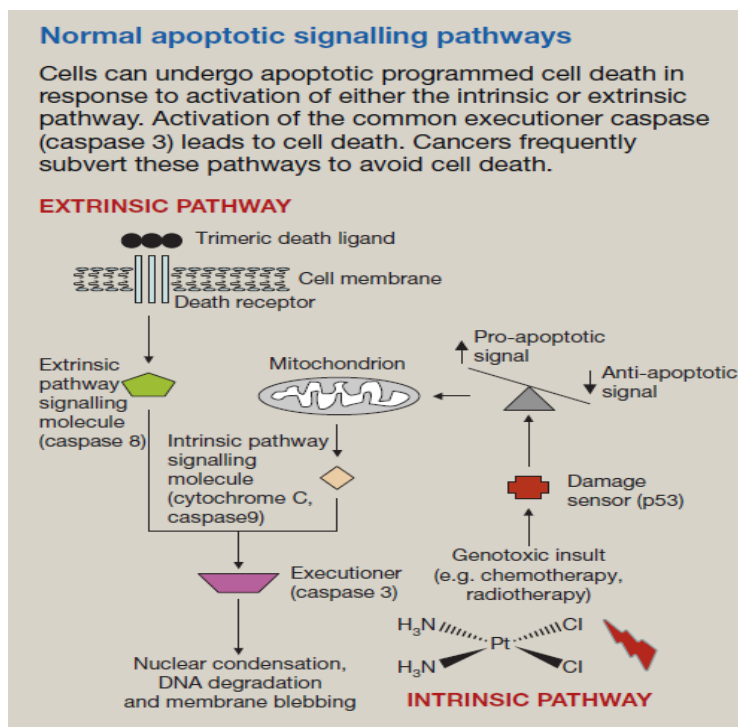


Εικόνα 3: Η αυτονομία των αυξητικών παραγόντων μπορεί να οδηγήσει σε συνεχή σηματοδότηση ελέγχοντας έτσι σημαντικές βιολογικές λειτουργίες (Nenclares and Harrington, 2020).

- **Μη ανταπόκριση στα ανασταλτικά της ανάπτυξης σήματα:** Τα σήματα αυτά φυσιολογικά είτε αναγκάζουν το κύτταρο να οδηγηθεί στην φάση G0 του κυτταρικού κύκλου είτε το οδηγούν στην τελική διαφοροποίησή του, έτσι ώστε να μην είναι ικανό να επανέλθει στον κυτταρικό

κύκλο. Ανωμαλίες σε αυτά τα ανασταλικά της ανάπτυξης σηματοδοτικά μονοπάτια είναι πολύ συχνές στον καρκίνο και παίζουν σημαντικό ρόλο στην πρόοδο των καρκινικών κυττάρων μέσα στον κυτταρικό κύκλο (Hanahan and Weinberg, 2000).

- **Αποφυγή της απόπτωσης:** Δύο είναι οι κύριοι μηχανισμοί της απόπτωσης, το ενδογενές και το εξωγενές μονοπάτι, τα οποία συνοπτικά περιγράφονται στην Εικόνα 4. Τα καρκινικά κύτταρα αποφεύγουν την απόπτωση είτε μέσα από την ικανότητα τους να αγνοούν τα σήματα που λαμβάνουν από το εξωγενές μονοπάτι είτε επαναφέροντας την ισορροπία μεταξύ προαποπρωτικών και αντιαποπρωτικών πρωτεϊνών προς περιορισμό της απόπτωσης (Hanahan and Weinberg, 2000).

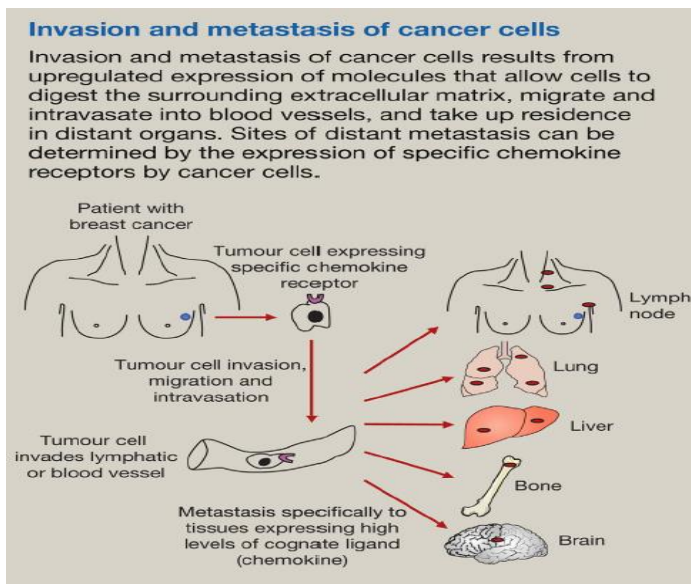


Εικόνα 4: Ενδογενές και εξωγενές μονοπάτι της απόπτωσης (Nenclares and Harrington, 2020).

- **Νεοαγγειογένεση:** Σε έναν φυσιολογικό ιστό η ανάπτυξη νέων αιμοφόρων αγγείων ελέγχεται μέσω της ισορροπίας μεταξύ θετικών (προαγγειογενετικών) και αρνητικών (άντι – αγγειογενετικών) σημάτων. Οι όγκοι όμως για να αναπτυχθούν χρειάζεται να εξασφαλίσουν δική τους παροχή αίματος και το επιτυγχάνουν αυτό αυξάνοντας την παραγωγή προαγγειογενετικών πρωτεϊνών όπως είναι ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (VEGF) και μειώνοντας την παραγωγή των αντί-αγγειογενετικών πρωτεϊνών όπως είναι η αγγειοστατίνη (Hanahan and Weinberg, 2000).

- **Ανεξάντλητο δυναμικό πολλαπλασιασμού:** Τα φυσιολογικά σωματικά κύτταρα έχουν περιορισμένο αριθμό διαιρέσεων τις οποίες μπορούν να πραγματοποιήσουν πριν εισέλθουν στην φάση της αναπαραγωγικής γήρανσης στην μόνιμη δηλαδή διακοπή της ανάπτυξης τους. Αυτό συμβαίνει λόγω των τελομερών που είναι τα άκρα των χρωμοσωμάτων και σταδιακά γίνονται βραχύτερα σε κάθε διαίρεση του κυττάρου. Τα καρκινικά κύτταρα σε αντίθεση με τα φυσιολογικά μπορούν να διατηρήσουν το μήκος των τελομερών τους μέσω αυξημένης έκφρασης του ενζύμου τελομεράση και δεν οδηγούνται έτσι στην αναπαραγωγική γήρανση και διακοπή της ανάπτυξης τους (Hanahan and Weinberg, 2000).

- **Ικανότητα διήθησης και μετάστασης:** Η διήθηση και μετάσταση των καρκινικών κυττάρων είναι αποτέλεσμα υπερέκφρασης μορίων που επιτρέπουν στα κύτταρα να προβούν σε πέψη των διακυτταρικών συνδέσεων και του εξωκυττάριου στρώματος, γεγονότα που επιτρέπουν τη μετανάστευση μέσω των αιμοφόρων αγγείων και εγκατάσταση σε απομακρυσμένα όργανα. Ο τόπος εγκατάστασης τους καθορίζεται από την έκφραση συγκεκριμένων υποδοχέων χημειοκινών από τα καρκινικά κύτταρα που τους επιτρέπουν να αναζητήσουν το κατάλληλο περιβάλλον για να εγκατασταθούν (Hanahan and Weinberg, 2000). (Εικόνα 5)



Εικόνα 5: Διήθηση και μετάσταση καρκινικών κυττάρων (Nenclares and Harrington, 2020).

Το 2011 στην λίστα αυτή προστέθηκαν επίσης και τα:

- **Επαναπρογραμματισμός ενεργειακού μεταβολισμού:** Τα καρκινικά κύτταρα αλλάζουν τον μεταβολισμό τους έτσι ώστε να μπορέσουν να ανταποκριθούν στις αυξημένες ανάγκες που έχουν για γλυκόζη. Αντί να οδηγούν την γλυκόζη στην οδό της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης, χρησιμοποιούν την γλυκόλυση για να παράγουν μεγάλες ποσότητες γαλακτικού οξέος με αποτέλεσμα την παραγωγή μόνο 2 μορίων ATP. Το γαλακτικό αυτό οξύ εκκρίνεται από το καρκινικό κύτταρο, δημιουργεί ένα όξινο περιβάλλον ευνοϊκό για την επιβίωση των καρκινικών κυττάρων (Hanahan and Weinberg, 2011).

- **Αποφυγή ανοσιακής απάντησης:** Φυσιολογικά το ανοσοποιητικό σύστημα του ανθρώπου βρίσκεται σε ετοιμότητα ώστε να μπορέσει να αντιμετωπίσει πιθανές κακοήθειες. Στους ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς παρατηρείται αύξηση συγκεκριμένων μορφών καρκίνου κυρίως ιικής προελεύσεως. Συνεπώς η εμφάνιση όγκων μπορεί να θεωρηθεί αποτυχία του ανοσοποιητικού συστήματος να αναγνωρίσει και να καταπολεμήσει καρκινικά κύτταρα τα οποία εκφράζουν τροποποιημένα αντιγόνα του ίδιου του οργανισμού. Για τον λόγο αυτό όγκοι οι οποίοι δεν προκαλούν την έντονη απόκριση του ανοσοποιητικού αναπτύσσονται και προκαλούν μεταστάσεις χωρίς να γίνονται στόχοι για ανοσιακή επιτήρηση. Πρόσφατα έχουν ταυτοποιηθεί συγκεκριμένα σημεία ελέγχου του ανοσοποιητικού συστήματος που αποτελούν αναπόσπαστα κομμάτια της φυσιολογικής ανοσολογικής απόκρισης και αναστέλλουν την λειτουργία των T λεμφοκυττάρων. Συγκεκριμένα πρωτεΐνες των T λεμφοκυττάρων όπως η κυτταροτοξική CTLA4 και η PD1 έχει αποδειχτεί ότι παίζουν σημαντικό ρόλο στους μηχανισμούς με τους οποίους πολλοί όγκοι αποφεύγουν την ανοσιακή επιτήρηση. Γι' αυτό τον λόγο, έχουν αναπτυχθεί μονοκλωνικά αντισώματα που στοχεύουν τις συγκεκριμένες πρωτεΐνες και οδηγούν σε δραματική αύξηση της ανοσολογικής απάντησης σε ασθενείς με συγκεκριμένους τύπους καρκίνου (Hanahan and Weinberg, 2011).

3. Το παχύ έντερο

3.1. Το πεπτικό σύστημα

Το πεπτικό σύστημα αποτελείται από δύο μέρη:

- Τον πεπτικό σωλήνα,
- Τους αδένες του.

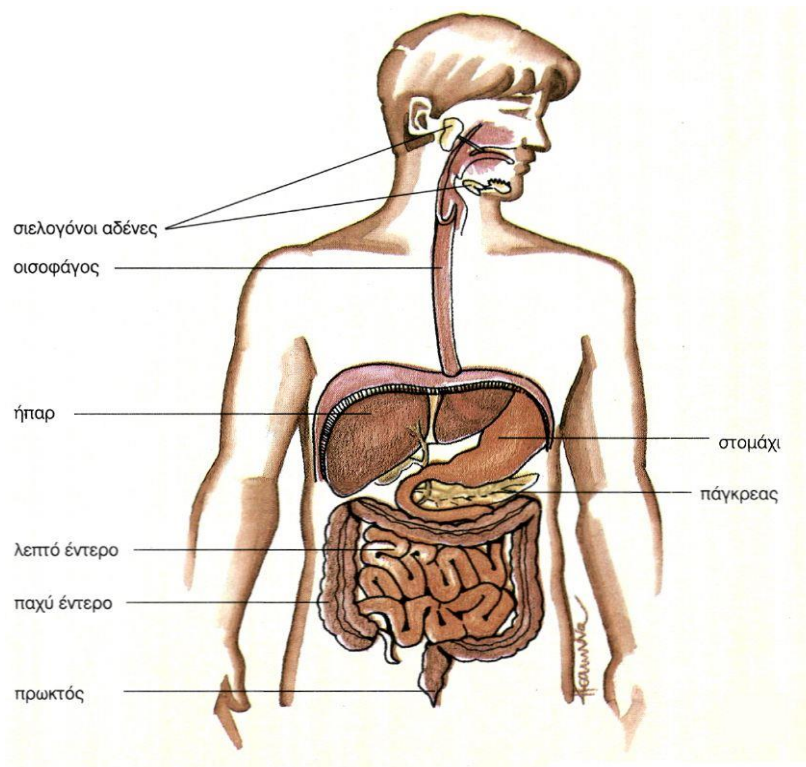
Ο πεπτικός σωλήνας ξεκινά από το κοίλο του στόματος και καταλήγει στον πρωκτό.

Αποτελείται από τα παρακάτω τμήματα:

- Το κοίλο του στόματος, για την πρόσληψη της τροφής.
- Τον φάρυγγα, για την κατάποση της τροφής.
- Τον οισοφάγο, για την περαιτέρω δίοδο της τροφής.
- Το στομάχι, για την προσωρινή αποθήκευση της τροφής, πέψη και απορρόφηση της.
- Το λεπτό έντερο, για την πέψη και την απορρόφηση των συστατικών της τροφής.
- Το παχύ έντερο, για την αποβολή των άπεπτων και άχρηστων υπολειμμάτων της τροφής.

Οι αδένες του πεπτικού συστήματος είναι η παρωτίδα, ο υπογλώσσιος και ο υπογνάθιος αδένας καθώς και το ήπαρ και το πάγκρεας (Καμμάς, 2010, Πλέσσας, 2010).

Η δομή του πεπτικού συστήματος απεικονίζεται στην εικόνα 6 .



Εικόνα 6: Δομή του πεπτικού συστήματος: Παρουσίαση ενός μέρους των στοιχείων του πεπτικού συστήματος όπως ο οισοφάγος, το ήπαρ, το στομάχι, το πάγκρεας, το λεπτό έντερο, το παχύ έντερο με τον πρωκτό και οι σιελογόνοι αδένες (Καστορίνης και συν., 1998)

3.2 Χαρακτηριστικά παχέος εντέρου

3.2.1 Ανατομία παχέος εντέρου

Το παχύ έντερο αποτελεί τμήμα του πεπτικού συστήματος. Έχει μήκος περίπου 1-2 m και διάμετρο 6,5cm. Ονομάζεται έτσι, γιατί ο αυλός του είναι ευρύτερος από τον αυλό του λεπτού εντέρου. Αρχίζει από την ειλεοτυφλική βαλβίδα και καταλήγει στον πρωκτό. (Καμμάς, 2010, Πλέσσας, 2010, Καρκαλούσος, 2013).

Το παχύ έντερο αποτελείται από τα παρακάτω τμήματα:

- Το τυφλό με την σκωληκοειδή απόφυση,
- Το κόλον,
- Το ορθό,
- Τον δακτύλιο.

Το τυφλό αποτελεί ένα διευρυμένο τμήμα του παχέος εντέρου που κρέμεται προς τα κάτω και ελαφρώς κάτωθεν από την ειλεοτυφλική βαλβίδα. Αποτελεί την πρώτη μοίρα του παχέος εντέρου και βρίσκεται μέσα στον λαγόνιο βόθρο του δεξιού κάτω τεταρτημορίου της κοιλιάς.

Η ειλεοτυφλική βαλβίδα αποτελεί μία πτυχή του βλεννογόνου στο σημείο όπου ενώνεται το λεπτό με το παχύ έντερο.

Η σκωληκοειδής απόφυση αποτελεί δακτυλιοειδή προεκβολή του τυφλού, έχει μήκος 8cm και φέρει άφθονο λεμφικό ιστό ο οποίος είναι χρήσιμος για την άμυνα εναντίον λοιμώξεων. Αρχίζει από την οπίσθια και έσω επιφάνεια του τυφλού, κάτω από την ειλεοτυφλική συμβολή και περιβάλλεται τελείως από το περιτόναιο, από πτυχή του οποίου κρέμεται. Η πτυχή αυτή ονομάζεται μεσεντερίδιο. (Καμμάς, 2010, Πλέσσας, 2010)

Το κόλον αποτελεί την συνέχεια προς τα πάνω του τυφλού και αποτελείται από τα παρακάτω μέρη:

- Το ανιόν κόλον,
- Το εγκάρσιο κόλον,
- Το κατιόν κόλον,
- Το σιγμοειδές κόλον.

Το ανιόν κόλον αρχίζει από το τυφλό και φέρεται προς τα πάνω μέχρι τον δεξιό λοβό του ήπατος όπου κάμπτεται προς τα αριστερά προς το εγκάρσιο κόλον σχηματίζοντας την ηπατική καμπή .

Το εγκάρσιο κόλον ξεκινά από την ηπατική καμπή και φτάνει αριστερά μέχρι τον σπλήνα όπου σχηματίζει την σπληνική καμπή από την οποία αρχίζει το κατιόν κόλον.

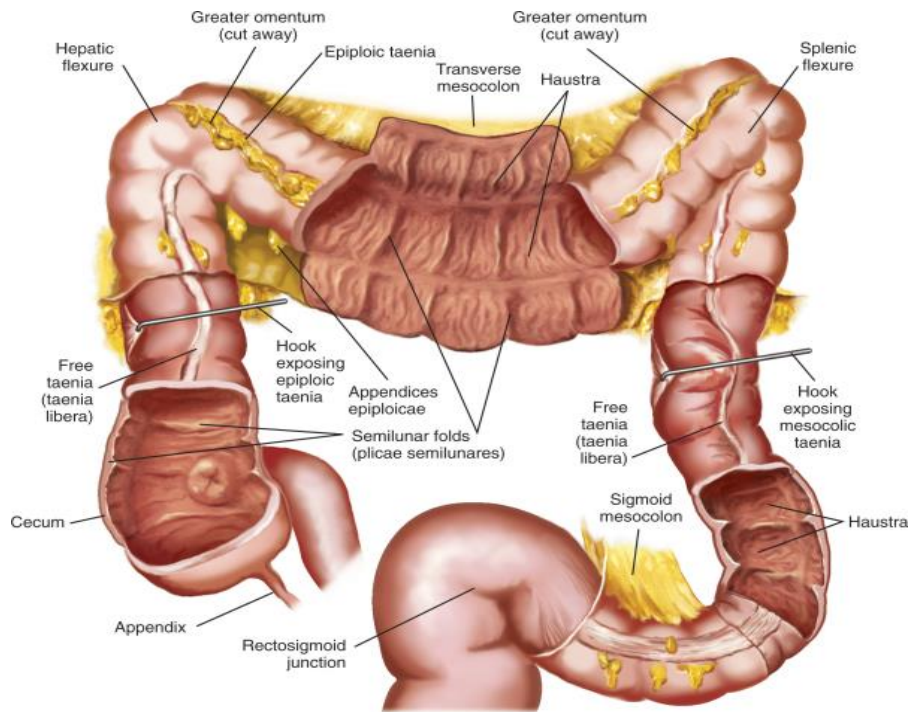
Το κατιόν κόλον φέρεται προς τα κάτω κατά μήκος του αριστερού κοιλιακού τοιχώματος μέσα στην περιοχή της πυέλου. Στο ύψος της αριστερής λαγόνιας ακρολοφίας το κατιόν κόλον μεταπίπτει στο σιγμοειδές.

Το σιγμοειδές κόλον εμφανίζει δύο μοίρες: Την ακίνητη και μικρότερη λαγόνια και την μακρότερη και ευκίνητη πυελική. Σχηματίζει έναν σωλήνα μορφής S.

Το ορθό εκτείνεται από το ύψος του τρίτου ιερού σπονδύλου μέχρι τον πρωκτό και έχει μήκος περίπου 12cm από τα οποία τα τελευταία 2-3 cm αναφέρονται ως απευθυσμένο. Το εσωτερικό του αποτελείται από τρεις μηννοειδείς κυκλοτερείς μύες που σχηματίζουν πτυχές και αποτελούν τις βαλβίδες του ορθού.

Τέλος, ο δακτύλιος αποτελεί το εξωτερικό άνοιγμα του πρωκτού και προστατεύεται από δύο μυϊκούς σφιγκτήρες, τον έσω και τον έξω σφιγκτήρα του πρωκτού. (Καμμάς, 2010, Πλέσσας, 2010)

Η ανατομία του παχέος εντέρου απεικονίζεται στην εικόνα 7:



Εικόνα 7: Το παχύ έντερο: Διακρίνουμε το τυφλό με την σκωληκοειδή απόφυση, το ανιόν κόλον, την ηπατική καμπή, το εγκάρσιο κόλον, την σπληνική καμπή, το κατιόν κόλον, το σιγμοειδές και το σημείο όπου ξεκινάει το ορθό (Netter, 1959).

Το τοίχωμα του παχέος εντέρου αποτελείται, από έξω προς τα μέσα, από τους παρακάτω τέσσερις χιτώνες:

- Ορογόνοσ,
- Μυϊκόσ,
- Υποβλεννογόνοσ,
- Βλεννογόνοσ.

Ο μυϊκόσ χιτώνασ έχει δύο στοιβάδεσ λείων μυϊκών ινών. Η εξωτερική επιμήκησ στοιβάδα οργανώνεται σε 3 διευρυμένεσ ταινίεσ (κολικέσ ταινίεσ) που εκτείνονται από το τυφλό μέχρι το σιγμοειδέσ κόλον. Η συνεχήσ σύσπαση αυτών δημιουργεί μεταξύ των κολικών ταινιών κολικέσ κυψέλεσ ή θυλάκια. Το τοίχωμα του κόλου ανάμεσα σε αυτά τα εξωτερικά εκκολπώματα εμφανίζει μηνοειδείσ προσεκβολέσ μέσα στον αυλό του εντέρου και ονομάζονται μηνοειδείσ πτυχέσ.

Ο υποβλεννογόνοσ χιτώνασ φέρει αιμοφόρα και λεμφικά αγγεία, νεύρα και γαγγλιακά κύτταρα (πλέγμα του *Meissner*) και λεμφικό ιστό.

Ο βλεννογόνοσ καλύπτεται από επιθηλιακά κύτταρα με κρύπτεσ αλλά χωρίσ λάχνεσ, οπότε η επιφάνεια του είναι λεία. Ο βλεννογόνοσ του παχέου εντέρου όπωσ φαίνεται και στην εικόνα 8 αποτελείται από:

- Αδενικό επιθήλιο, με ευθείσ σωληνώδεισ αδένεσ που εμφανίζουν άφθονα καλυκοειδή, αρκετά απορροφητικά και λίγα ενδοκρινικά κύτταρα.
- Χόριο, που αναγνωρίζεται μεταξύ των αδένων και αποτελείται από αραιό ινοκολλαγονώδη ιστό.
- Βλεννογόνια μυϊκή στιβάδα, η σύσπαση της οποίας διευκολύνει την εξώθηση της βλέννασ στον αυλό του εντέρου και διαπερνάται από λεπτά νευρικά ινίδια του υποβλεννογόνιου πλέγματοσ. (Πλέσσασ, 2010) (Junqueira and Carneiro, 2004, Hansen et al., 2004, Clark and Kumar, 2017).



Εικόνα 8: Βλεννογόνος παχέος εντέρου (Chandan, 2019).

3.2.2 Αγγείωση παχέος εντέρου

Οι αρτηρίες του παχέος εντέρου είναι κλάδοι της άνω και της κάτω μεσεντέριας αρτηρίας. Το φλεβικό αίμα απάγεται από το παχύ έντερο με την άνω και την κάτω μεσεντέρια φλέβα και φέρεται στην πυλαία και με αυτή στο ήπαρ. Μόνο το κατώτερο τμήμα του φέρεται στην κάτω κοίλη φλέβα (Πλέσσας, 2010).

3.2.3 Νεύρωση παχέος εντέρου

Η νεύρωση του παχέος εντέρου περιλαμβάνει:

- Το ενδογενές νευρικό σύστημα.
- Το παρασυμπαθητικό σύστημα των πνευμονογαστρικών νεύρων, μέχρι το εγκάρσιο κόλον.
- Το συμπαθητικό σύστημα προερχόμενο από τα άνω και κάτω μεσεντέρια γάγγλια και από το υπογάστριο πλέγμα.

- Τις αισθητικές ίνες που απαντούν στην πίεση μέσα στο παχύ έντερο και αποστέλλουν σήματα για την ανάγκη της αφόδευσης.
- Την κινητική νεύρωση, εκούσια, του έξω σφιγκτήρα του δακτυλίου μέσω των αιδοικών νεύρων (Πλέσσας, 2010).

3.2.4 Φυσιολογία παχέος εντέρου

Στο παχύ έντερο γίνεται η απορρόφηση ύδατος, ηλεκτρολυτών, χολικών οξέων και μερικών βιταμινών, που αποτελούν συστατικά του εντερικού χυμού. Αναπτύσσεται και διατηρείται εντερική χλωρίδα και σχηματίζονται, αποθηκεύονται και αποβάλλονται από το σώμα, με εκούσιο έλεγχο, τα άχρηστα ή/και άπεπτα υπολείμματα της πέψης, με την μορφή κοπράνων. Από την ειλεοτυφλική βαλβίδα περνούν 1,5 -2 λίτρα υγρών την ημέρα. Η απορρόφηση διεγείρεται από τα λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου που παράγονται κυρίως στο δεξιό κόλον από τον αναερόβιο μεταβολισμό των διαιτητικών ινών από τα ενζυμικά συστήματα πολυσακχαριδάσης των βακτηρίων. Η ανάμειξη του περιεχομένου του παχέος εντέρου και η απορρόφηση επιτυγχάνονται από τμηματικές, μη προωθητικές μυϊκές συσπάσεις και η προώθηση από μεγάλου εύρους προωθητικές συσπάσεις του παχέος εντέρου. Ο φυσιολογικός χρόνος διέλευσης από το παχύ έντερο είναι 24 με 48 ώρες και το φυσιολογικό βάρος κοπράνων έως 250gr / ημέρα. Το παχύ έντερο επίσης, εκκρίνει βλέννα για προστασία και λίπανση και εμπλέκεται στη μη ενζυμική, βακτηριακή πέψη της τροφής (Πλέσσας, 2010, Καρκαλούσος, 2013), (Clark and Kumar, 2017).

3.2.5 Ιστολογία παχέος εντέρου

Ο βλεννογόνος του παχέος εντέρου δεν έχει λάχνες όπως του λεπτού εντέρου. Οι βαθείς επιμήκειες εντερικοί αδένες, ή κρύπτες, έχουν μήκος 0,5mm και είναι επιμηκέστεροι από αυτούς του λεπτού εντέρου. Το επιθήλιο που καλύπτει την προσάυλια επιφάνεια και τις κρύπτες είναι μονόστιβο κυλινδρικό. Τα καλυκοειδή κύτταρα είναι περισσότερα από τα εντεροκύτταρα στο κόλον παρά στο λεπτό έντερο και ο αριθμός τους αυξάνεται από το τυφλό προς το ορθό. Το χόριο περιέχει πολλά λεμφοζίδια που μπορεί να διαπεράσουν τη βλεννογόνια μυϊκή στοιβάδα φθάνοντας στον υποβλεννογόνο χιτώνα. Στο τυφλό και στη σκωληκοειδή απόφυση υπάρχουν κύτταρα Paneth, ενώ στις κρύπτες και στο υπόλοιπο κόλον δεν υπάρχουν.

Ο βλεννογόνος του ορθού μοιάζει με αυτόν του κόλου. Επενδύεται από μονόστιβο κυλινδρικό επιθήλιο, στερείται λαχνών και έχει μία λεία επιφάνεια που κατά διαστήματα καταδύεται στο χόριο σχηματίζοντας τις αντίστοιχες εντερικές κρύπτες οι οποίες αποτελούνται σχεδόν αποκλειστικά από καλκοειδή κύτταρα. Η περιοχή του βλεννογόνου που υποδηλώνει τα όρια μεταξύ ορθού και πρωκτικού σωλήνα ονομάζεται κτενιοειδής γραμμή. Στην περιοχή αυτή το μονόστιβο κυλινδρικό επιθήλιο μεταπίπτει απότομα σε μια μεταβατική ζώνη από πολύστιβο κυλινδρικό επιθήλιο, που μετατρέπεται σε μη κερατινοποιημένο πολύστιβο πλακώδες επιθήλιο. Η συμβολή αυτή έχει μεγάλη κλινική σημασία γιατί αποτελεί συνήθη θέση νεοπλασματικής εξαλλαγής (Junqueira and Carneiro, 2004).

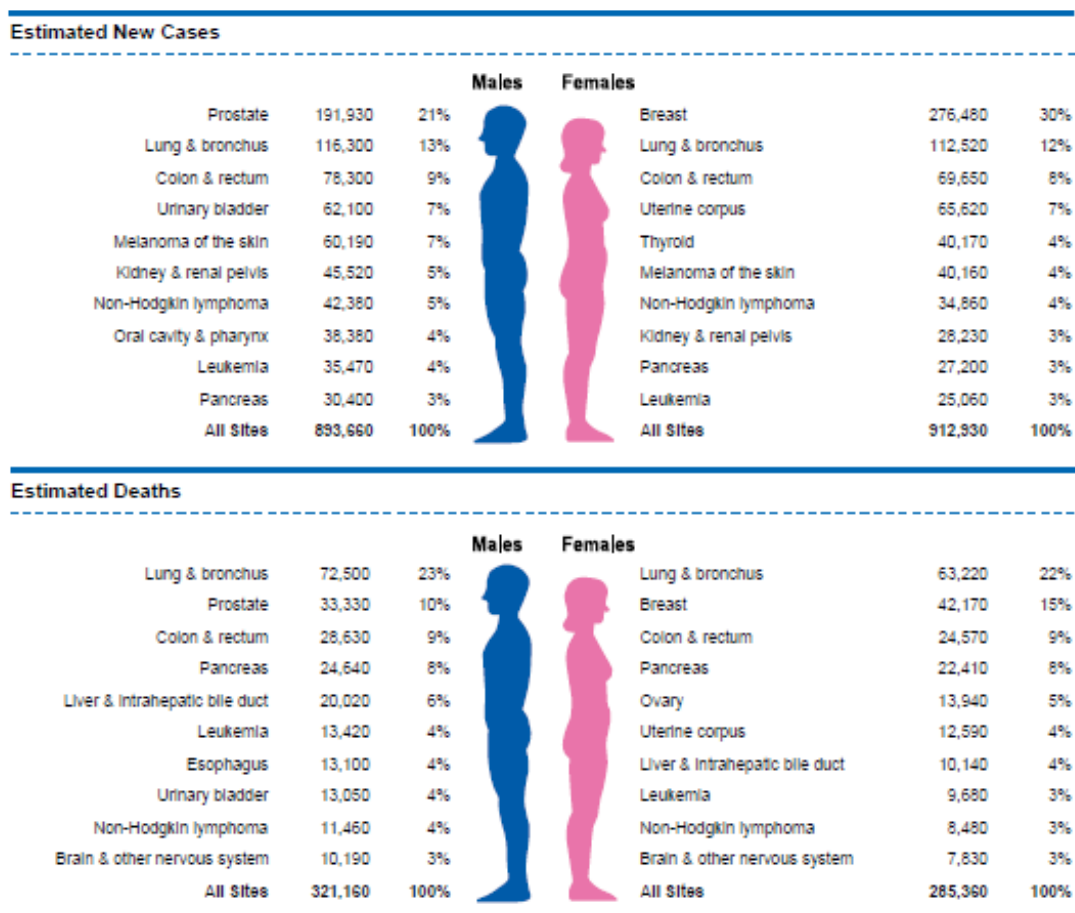
3.2.6 Καρκίνος παχέος εντέρου

3.2.6.1 Επιδημιολογικά στοιχεία

Σύμφωνα με μελέτη που πραγματοποιήθηκε το 2018 ο καρκίνος του κόλου είναι ο 4ος πιο συχνός καρκίνος παγκοσμίως όσον αφορά την επίπτωση, ενώ ο καρκίνος του ορθού είναι ο 8ος πιο συχνός (Rawla et al., 2019). Συνολικά ο καρκίνος του παχέος εντέρου είναι ο τρίτος πιο συχνός καρκίνος παγκοσμίως όσον αφορά τις διαγνώσεις, με ποσοστό 11% όλων των καρκίνων και με περίπου 1.800.000 νέα κρούσματα με τον μεγαλύτερο κίνδυνο να εντοπίζεται στις ανεπτυγμένες χώρες κυρίως λόγω του τρόπου ζωής. Όσον αφορά την θνησιμότητα ο καρκίνος του παχέος εντέρου είναι ο δεύτερος πιο συχνός με περίπου 881.000 εκτιμώμενους θανάτους το 2018. Στην μελέτη αυτή οι χώρες διακρίνονται ανάλογα με τον δείκτη HDI¹ σε τρεις κατηγορίες: αυτές με μεσαίο δείκτη όπως η Βραζιλία, η Ρωσία, η Κίνα, η Λατινική Αμερική και οι Φιλιππίνες, στις οποίες παρατηρήθηκε αύξηση τόσο στην επίπτωση όσο και στην θνησιμότητα μέσα στην προηγούμενη δεκαετία, αυτές με υψηλό δείκτη όπως ο Καναδάς, το Ηνωμένο Βασίλειο, η Δανία και η Σιγκαπούρη στις οποίες παρατηρήθηκε αύξηση της επίπτωσης, κυρίως λόγω καλύτερων screening tests, αλλά μείωση της θνησιμότητας λόγω της πρόληψης και των ανεπτυγμένων θεραπειών και αυτές με πολύ υψηλό δείκτη όπως οι ΗΠΑ, η Ιαπωνία, η Ισλανδία και η Γαλλία στις οποίες παρατηρήθηκε μείωση τόσο της επίπτωσης όσο και της θνησιμότητας λόγω καλύτερης πρόληψης και ανεπτυγμένων θεραπειών (Rawla et al., 2019).

¹ HDI: Human Development Index: Στατιστικός δείκτης ο οποίος ανάλογα με το προσδόκιμο ζωής, την εκπαίδευση και το κατά κεφαλήν εισόδημα ταξινομεί τις χώρες σε κατηγορίες ανάπτυξης ανθρώπινου δυναμικού.

Με βάση στατιστική μελέτη που πραγματοποιήθηκε στις ΗΠΑ και αφορά το 2020 ο κολορθικός καρκίνος αποτελεί την 3^η κυριότερη μορφή καρκίνου σε γυναίκες και άνδρες σε νέα κρούσματα αλλά και σε υπολογιζόμενους θανάτους σε σχέση με άλλες μορφές καρκίνου (Siegel et al., 2020) (Εικόνα 9)



Εικόνα 9: Ο κολορθικός καρκίνος αποτελεί την 3^η κυριότερη μορφή καρκίνου σε γυναίκες και άνδρες σε νέα κρούσματα αλλά και σε υπολογιζόμενους θανάτους σε σχέση με άλλες μορφές καρκίνου (Siegel et al., 2020).

3.2.6.2 Παράγοντες κινδύνου

Πιθανοί παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν την εμφάνιση καρκίνου του παχέος εντέρου είναι οι παρακάτω:

- **Φυλή και εθνικότητα**

Οι διαφορές μέσα σε ένα έθνος όσον αφορά την επίπτωση και επιβίωση είναι πιθανό να σχετίζονται με την φυλή. Για παράδειγμα το ποσοστό του καρκίνου του παχέος εντέρου το 1975 ήταν 56.9% στην μαύρη φυλή και 60.2% στην λευκή φυλή ενώ το 2015 το ποσοστό στην μαύρη φυλή ήταν 44.7% και στην λευκή φυλή 36.2%. Οι διαφορές είναι πιθανό να σχετίζονται περισσότερο με την ανισότητα στην πρόσβαση σε ποιοτική υγειονομική περίθαλψη, σε προληπτικούς ελέγχους, σε υγιεινή διατροφή και στην εκπαίδευση καθώς επίσης και σε εισοδηματικές διαφορές, ανεξάρτητα από το γενετικό στοιχείο (Rawla et al., 2019).

- **Φύλο**

Ο κολοορθικός καρκίνος παρουσιάζει την ίδια συχνότητα σε άνδρες και γυναίκες, εκτός από τον καρκίνο του ορθού που είναι περίπου 1.5 φορές συχνότερος στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες (Rawla et al., 2019).

- **Ηλικία**

Ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου παχέος εντέρου αυξάνεται με την αύξηση της ηλικίας. Παρ' όλο όμως που το ποσοστό επίπτωσης έχει μειωθεί τις τελευταίες δεκαετίες ανάμεσα στα άτομα ηλικίας άνω των 50 ετών, εν τούτοις έχει αυξηθεί στα άτομα κάτω των 50 ετών, γεγονός που σύμφωνα με τους ερευνητές πιθανά οφείλεται στον καθιστικό τρόπο ζωής. Για τον λόγο αυτό έχει πλέον προταθεί να γίνεται προληπτικός έλεγχος από την ηλικία των 45 ετών (Rawla et al., 2019).

- **Παχυσαρκία / έλλειψη σωματικής άσκησης**

Η παχυσαρκία και η έλλειψη σωματικής άσκησης είναι βασικοί λόγοι που συμβάλουν στην ανάπτυξη καρκίνου του παχέος εντέρου. Περίπου το 11% των περιπτώσεων καρκίνου του παχέος εντέρου αποδίδεται στο υπερβολικό βάρος και την παχυσαρκία στην Ευρώπη. Τα επιδημιολογικά δεδομένα υποδηλώνουν ότι η παχυσαρκία συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του παχέος εντέρου στους άνδρες, ενώ η σχέση είναι λιγότερο συνεπής στις γυναίκες. Το σπλαχνικό λίπος ή η κοιλιακή

παχυσαρκία φαίνεται να προκαλεί μεγαλύτερο κίνδυνο σε σχέση με την υποδόρια παχυσαρκία. Οι υποκείμενοι μηχανισμοί που συνδέουν την παχυσαρκία με τον καρκίνο του παχέος εντέρου μπορεί να είναι διάφοροι (Bardou et al., 2013). Η παχυσαρκία μπορεί να μεταβάλλει την μικροχλωρίδα του εντέρου και να ερεθίζει και να προκαλέσει φλεγμονή στο επιθήλιο του παχέος εντέρου, προωθώντας έτσι την καρκινογένεση. Το υπερβολικό σωματικό βάρος μπορεί επίσης να διαταράξει τις μεταβολικές διεργασίες, οδηγώντας σε μεγαλύτερη απελευθέρωση μεταλλαξιογόνων ελεύθερων ριζών οξυγόνου. Η παχυσαρκία και η έλλειψη σωματικής άσκησης όχι μόνο οδηγούν σε υψηλότερα ποσοστά επίπτωσης αλλά επίσης μειώνουν την πιθανότητα επιβίωσης (Rawla et al., 2019).

- **Διατροφή**

Η διατροφή μπορεί να παίζει αρνητικό ή προστατευτικό ρόλο όσον αφορά την ανάπτυξη καρκίνου του παχέος εντέρου. Η κατανάλωση κόκκινου και επεξεργασμένου κρέατος αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του παχέος εντέρου ενώ σημαντικό ρόλο παίζει και ο τρόπος με τον οποίο αυτό μαγειρεύεται. Αντίθετα το ασβέστιο, οι φυτικές ίνες, η βιταμίνη D, τα φρούτα και τα λαχανικά φαίνεται πως έχουν προστατευτικό ρόλο ενάντια στον καρκίνο του παχέος εντέρου (Rawla et al., 2019).

- **Κάπνισμα**

Σύμφωνα με μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί το κάπνισμα σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του παχέος εντέρου και χειρότερη πρόγνωση, ενώ διακοπή του καπνίσματος έχει συσχετιστεί με αυξημένη επιβίωση (Ordonez-Mena et al., 2018). Επίσης το κάπνισμα έχει συσχετιστεί με καρκίνους με συνήθεις μοριακές ανωμαλίες όπως υψηλή μικροδορυφορική αστάθεια, μεθυλίωση γονιδίων και μετάλλαξη στο γονίδιο BRAF. Οι μεταλλαξιόγόνες ουσίες του καπνού πιθανά προωθούν αυτές τις γενετικές και επιγενετικές αλλαγές (Limsui et al., 2010).

- **Κατανάλωση αλκοόλ**

Η μεσαία έως μεγάλη κατανάλωση αλκοόλ έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του παχέος εντέρου. Η συσχέτιση αυτή είναι ισχυρότερη στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες (Rawla et al., 2019).

- **Φαρμακευτική αγωγή**

Μελέτες έχουν δείξει ότι ορισμένα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα όπως η ασπιρίνη μειώνουν το κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του παχέος εντέρου μειώνοντας την φλεγμονή (Rothwell et

al., 2010). Μελέτες έχουν δείξει επίσης ότι τα από του στόματος διφωσφονικά άλατα που χρησιμοποιούνται στην πρόληψη και θεραπεία της οστεοπόρωσης μπορούν να μειώσουν τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του παχέος εντέρου, ενισχύοντας το ανοσοποιητικό σύστημα ενάντια στον καρκίνο και εμποδίζοντας την καρκινική αγγειογένεση και έτσι την ανάπτυξη του όγκου (Thosani et al., 2013). Τέλος, έχει βρεθεί ότι οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης, οι οποίοι χρησιμοποιούνται στην θεραπεία της υπέρτασης μπορούν να μειώσουν τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του παχέος εντέρου (Makar et al., 2014).

- **Διαβήτης και αντίσταση στην ινσουλίνη**

Μελέτες έχουν δείξει ότι ο σακχαρώδης διαβήτης αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του παχέος εντέρου. Ο αυξημένος αυτός κίνδυνος οφείλεται κυρίως στην παχυσαρκία και στον καθιστικό τρόπο ζωής. Οι ασθενείς με διαβήτη παρουσιάζουν επίσης ασυνήθιστα υψηλά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα, γεγονός που μπορεί να προωθήσει την καρκινογόνο μετάβαση στην γλυκόλυση, γνωστή και ως Warburg effect, με την επιτάχυνση του μεταβολισμού της γλυκόζης. Ωστόσο, οι ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του παχέος εντέρου ακόμα και μετά την προσαρμογή του δείκτη μάζας σώματος, της σωματικής δραστηριότητας και άλλων παραγόντων.

Ορισμένες μελέτες έχουν δείξει ότι η μετφορμίνη, ένα φάρμακο που μειώνει τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα σε διαβητικούς ασθενείς, μπορεί επίσης να μειώσει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του παχέος εντέρου, ενώ σε άλλες μελέτες δεν παρατηρείται κάποια συσχέτιση (Rawla et al., 2019).

Σε μετανάλυση 29 μελετών (62924 περιπτώσεις) στην Κίνα παρατηρήθηκε 27% υψηλότερος κίνδυνος ανάπτυξης σχετιζόμενου με σακχαρώδη διαβήτη (Jiang et al., 2011).

- **Κληρονομούμενα σύνδρομα**

Περίπου το 7-10% των περιπτώσεων καρκίνου του παχέος εντέρου αφορά κληρονομούμενα σύνδρομα όπως το σύνδρομο Lynch, η αδενωματώδης πολυποδίαση (FAP) καθώς και τα οικογενή σύνδρομα αμαρτωματώδους πολυποδίασης (νεανική πολυποδίαση, σύνδρομο Peutz-Jeghers και τα PTEN αμαρτωματώδη σύνδρομα. Αναφορικά με το σύνδρομο Lynch, οφείλεται σε γαμετικές μεταλλάξεις των γονιδίων MMR (Mismatch repair), οι πρωτεΐνες των οποίων αναγνωρίζουν και επιδιορθώνουν λάθη κατά την αντιγραφή του DNA. Το δε σύνδρομο FAP σχετίζεται με γαμετικές μεταλλάξεις του ογκοκατασταλτικού γονιδίου APC (Adenomatous polyposis coli).

Περίπου το 30% των περιπτώσεων αφορά ασθενείς που έχουν οικογενειακό ιστορικό καρκίνου παχέος εντέρου, η μορφή του οποίου δεν εντάσσεται σε κάποιο από τα γνωστά κληρονομούμενα σύνδρομα (Rawla et al., 2019).

- **Φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου**

Οι ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του παχέος εντέρου. Τα νοσήματα αυτά χαρακτηρίζονται από την εντερική φλεγμονή του εντερικού βλεννογόνου και την καταστροφή των ιστών και διακρίνονται σε ελκώδη κολίτιδα και νόσο Crohn με βάση τις τυπικές κλινικές εκδηλώσεις (Rawla et al., 2019).

Η νόσος Crohn μπορεί να προσβάλλει τον γαστρεντερικό σωλήνα σε όλο το μήκος του, από την στοματική κοιλότητα μέχρι τον πρωκτό. Εμφανίζεται όμως κυρίως στον τελικό ειλέο και στο ανιόν κόλον. Τα συχνότερα συμπτώματα της ασθένειας είναι διάρροια, κοιλιακός πόνος, απώλεια βάρους και αναιμία. Επίσης, άλλα συμπτώματα μπορεί να είναι αδιαθεσία, ανορεξία, χαμηλός πυρετός καθώς και εντερικά συρίγγια που συμβαίνουν στο 20 με 40% των περιπτώσεων. Μπορεί επίσης να εμφανιστούν αποστήματα. Γενικά, τα κλινικά χαρακτηριστικά ποικίλουν ανάλογα με την περιοχή του εντέρου που έχει προσβληθεί. Παρά την υποτροπιάζουσα μορφή της πάθησης, πολλοί ασθενείς παραμένουν σε καλή κατάσταση με σχεδόν φυσιολογικό τρόπο ζωής για μεγάλα χρονικά διαστήματα. Ασθενείς όμως με εκτεταμένη νόσο μπορεί να εμφανίζουν συχνές υποτροπές.

Τα πιο σημαντικά ιστολογικά χαρακτηριστικά της νόσου είναι:

- Διατοιχωματική φλεγμονή που επηρεάζει όλα τα στρώματα του βλεννογόνου. Υπάρχουν βαθιά έλκη και ραγάδες στον βλεννογόνο που δίνουν την εικόνα πλακόστρωτου. Πρώιμο σύμπτωμα είναι τα αφθώδη έλκη.

- Διακριτά νεκρωτικά κοκκιώματα τα οποία είναι μη τυροειδοποιούμενες συσσωρεύσεις επιθηλιοειδών κυττάρων με γιγαντοκύτταρα Langerhans.

- Διάταση ή σκλήρυνση των λεμφικών καναλιών.

- Λεμφικές συναθροίσεις σε όλα τα επίπεδα του τοιχώματος του εντέρου (Clark and Kumar, 2017).

Η ελκώδης κολίτιδα μπορεί να προσβάλλει μόνο το ορθό, μπορεί να περιλαμβάνει το σιγμοειδές και το κατιόν κόλον ή να περιλαμβάνει ολόκληρο το παχύ έντερο (ολική κολίτιδα). Κύριο σύμπτωμα της ελκώδους κολίτιδας είναι η διάρροια με αίμα και βλέννα, η οποία συνοδεύεται συχνά από δυσφορία στο κάτω μέρος της κοιλιάς. Άλλα συμπτώματα της νόσου αποτελούν η αδιαθεσία, η ανορεξία καθώς και η

αφθώδης εξέλκωση του στόματος. Η νόσος μπορεί να είναι ήπια, μέτρια ή βαριά ενώ στους περισσότερους ασθενείς εμφανίζει εξάρσεις και υφέσεις.

Ιστολογικά η νόσος εμφανίζει τα παρακάτω χαρακτηριστικά: Στην οξεία φάση αναπτύσσονται αιμορραγίες του βλεννογόνου που εξελίσσονται σε εξελκώσεις με ακανόνιστο σχήμα. Ο βλεννογόνος είναι εξέρυθρος και φλεγμονώδης. Επίσης, κατά την διάρκεια της ασθένειας μπορεί να δημιουργηθούν φλεγμονώδεις ψευδοπολύποδες καθώς και πάχυνση του τοιχώματος του εντέρου, η οποία όμως σπάνια θα προκαλέσει απόφραξη (Clark and Kumar, 2017).

Οι πιο σημαντικοί παράγοντες κινδύνου στους ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου είναι η διάρκεια και η έκταση της νόσου (Kim and Chang, 2014). Τα αποτελέσματα μελέτης που πραγματοποιήθηκε στη Σουηδία σε 9405 ασθενείς έδειξαν ότι οι ασθενείς στους οποίους η έναρξη της νόσου έγινε κατά την παιδική τους ηλικία είχαν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου γενικά και κυρίως καρκίνου στο γαστρεντερικό σωλήνα, τόσο κατά την παιδική τους ηλικία όσο και κατά την διάρκεια της ζωής τους μετέπειτα. Παρατηρήθηκε επίσης μεγαλύτερος κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου του παχέος εντέρου στους ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα σε σχέση με αυτούς με νόσο Crohn (Olen et al., 2017).

Η παθογένεση του καρκίνου του παχέος εντέρου που συνδέεται με τα φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου είναι ελάχιστα κατανοητή. Τόσο γενετικοί όσο και περιβαλλοντικοί παράγοντες συμβάλλουν σε αυτήν. Γενικά μπορούμε να συνοψίσουμε τους παράγοντες που ευθύνονται για τις νεοπλασματικές μεταβολές στα νοσήματα αυτά ως εξής: γενετική αστάθεια, επιγενετικές μεταβολές, ανοσιακή απόκριση από φλεγμονώδεις μεσολαβητές του βλεννογόνου, οξειδωτικό στρες και εντερική μικροχλωρίδα (Kim and Chang, 2014).

3.2.6.3 Προκαρκινικές καταστάσεις

Παρουσία πολυπόδων/αδενωμάτων: Οι πολύποδες διακρίνονται σε προκαρκινικούς (συμβατικά αδενώματα, οδοντωτοί πολύποδες) και μη προκαρκινικούς (φλεγμονώδεις, αμαρτωματώδεις και υπερπλαστικοί). Οι πιο συχνοί και κλινικά σημαντικοί είναι οι προκαρκινικοί πολύποδες.

Τα συμβατικά αδενώματα (πολύποδες) χαρακτηρίζονται από την παρουσία επιθηλιακής δυσπλασίας. Η επιθηλιακή δυσπλασία μπορεί να είναι χαμηλόβαθμη ή υψηλόβαθμη. Διακρίνονται σε τρεις ιστολογικούς τύπους κατά σειρά συχνότητας: σωληνώδη αδενώματα, σωληνολαχνωτά και λαχνωτά. Στις περισσότερες περιπτώσεις καρκίνου παχέος εντέρου προϋπάρχουν σε αυτό πολύποδες οι οποίοι σταδιακά μετατρέπονται σε καρκίνωμα. Η μετατροπή θεωρείται ότι διαρκεί 10 – 15 χρόνια,

δίνοντας την ευκαιρία στους ιατρούς να παρατηρήσουν και σταδιακά να αφαιρέσουν αυτούς τους πολύποδες, όταν είναι ακόμα καλοήθεις ή σε προκαρκινικό στάδιο. Ο χρόνος μετατροπής ποικίλει και εξαρτάται από το μέγεθος των πολυπόδων (> 1 εκ. διάμετρος), τον αριθμό τους (>3) και τον βαθμό δυσπλασίας τους. Μεγαλύτερο κίνδυνο μετατροπής σε καρκίνο έχουν τα λαχνωτά αδενώματα. Η μετατροπή αυτή πραγματοποιείται κυρίως μέσω του μονοπατιού της χρωμοσωμικής αστάθειας το οποίο παρουσιάζεται στην συνέχεια της εργασίας ή αφορά κληρονομούμενα σύνδρομα όπως το σύνδρομο Lynch.

Οι οδοντωτές αλλοιώσεις είναι πολυποειδείς αλλοιώσεις με οδοντωτή παρυφή. Περιλαμβάνουν τους υπερπλαστικούς πολύποδες που δεν θεωρούνται προκαρκινικοί, τα άμισχα οδοντωτά αδενώματα καθώς και τα παραδοσιακά οδοντωτά αδενώματα που θεωρούνται προκαρκινικές καταστάσεις (Rex, 2014).

Τα άμισχα οδοντωτά αδενώματα φαίνεται ότι αποτελούν ενδιάμεση αλλοίωση από τον μεταπλαστικό πολύποδα του παχέος εντέρου προς τον καρκίνο παχέος εντέρου που χαρακτηρίζεται από μικροδορυφορική αστάθεια και όπου η καρκινογένεση ακολουθεί άλλο μονοπάτι από την οδό αδενώματος - καρκινώματος, μέσω κυρίως υπερμεθυλίωσης του DNA και επιγενετικής απενεργοποίησης του MLH1 γονιδίου. Χαρακτηρίζονται από υψηλή μικροδορυφορική αστάθεια (MSI high) και μεταλλάξεις στο γονίδιο BRAF, οι οποίες φαίνεται ότι αποτελούν το πρωταρχικό γεγονός στην διαδικασία μετατροπής του αδενώματος σε αδενοκαρκίνωμα παχέος εντέρου. Τα άμισχα οδοντωτά αδενώματα με δυσπλασία μπορούν να εξελιχθούν γρήγορα σε MSI αδενοκαρκινώματα (Rex, 2014, Rashtak et al., 2017).

3.2.6.4 Κλινικά χαρακτηριστικά καρκίνου του παχέος εντέρου

Κύριο σύμπτωμα του καρκίνου του παχέος εντέρου είναι η μεταβολή των συνηθειών του εντέρου με ή χωρίς κοιλιακό πόνο και η εναλλαγή διάρροιας και δυσκοιλιότητας. Οι καρκίνοι του σιγμοειδούς και του ορθού συνήθως αιμορραγούν και το αίμα είναι αναμεμιγμένο με τα κόπρανα. Ο καρκίνος του τυφλού και του δεξιού κόλου μπορεί να παραμείνει ακόμη και ασυμπτωματικός. Μπορεί η αρχική εκδήλωση να είναι μία απλή σιδηροπενική αναιμία, ενώ άλλα συμπτώματα περιλαμβάνουν ανορεξία και απώλεια βάρους, ακράτεια κοπράνων, αδυναμία και εύκολη κόπωση, τυμπανισμός και αποβολή βλέννας από το ορθό (Clark and Kumar, 2017) (Αναγνωστοπούλου-Ανθούλη, 2009).

3.2.6.5 Παθολογοανατομική εικόνα του καρκίνου του παχέος εντέρου

Εμφανίζεται κυρίως ως πολυποειδής ή ελκωτικός όγκος και εξαπλώνεται με άμεση διήθηση μέσω του τοιχώματος του εντέρου. Διηθεί, επίσης, τα λεμφαγγεία και τα αιμοφόρα αγγεία δίνοντας μεταστάσεις συνήθως στο ήπαρ. Ιστολογικά πρόκειται για αδενοκαρκίνωμα και την καλύτερη πρόγνωση έχει το βλεννώδες με παραγωγή άφθονης βλέννας από τα καρκινικά κύτταρα (Clark and Kumar, 2017) (Αναγνωστοπούλου-Ανθούλη, 2009).

3.2.6.6 Σταδιοποίηση του καρκίνου παχέος εντέρου

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 στην φυσική εξέταση, σε απεικονιστικά (αξονική, μαγνητική, PET τομογραφία), ενδοσκοπικά και διεγχειρητικά ευρήματα, καθώς και στην ιστολογική εξέταση του υλικού της κολεκτομής.

Το σύστημα που χρησιμοποιείται ευρέως για την σταδιοποίηση του καρκίνου του παχέος εντέρου και τον καθορισμό της ανατομικής επέκτασης της νόσου είναι το σύστημα κριτηρίων TNM (Tumor – Node – Metastasis) (Cancer, 2017).

1. **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 την μυϊκή στιβάδα.

T3: Ο όγκος διηθεί τον υποορογόνο ή μη καλυπτόμενος 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.

2. **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 υποορογόνο χιτώνα, μεσεντέριο ή σε μη περιτοναϊκούς, περικολικούς ή περιορθικούς 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.

3. **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 ή μία εστία (π. χ. ήπαρ, πνεύμονας, ωοθήκη, 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:

Πίνακας 1: Σταδιοποίηση ορθοκολικού καρκίνου κατά TNM

<u>Στάδιο</u>	<u>T</u>	<u>N</u>	<u>M</u>
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1 – T2	N1/N1c	M0
	T1	N2a	M0
IIIB	T3 – T4a	N1/N1c	M0
	T2 – T3	N2a	M0
	T1 – T2	N2b	M0
IIIC	T4a	N2a	M0
	T3 – T4a	N2b	M0
	T4b	N1-N2	M0
IVA	Any T	Any N	M1a
IVB	Any T	Any N	M1b
IVC	Any T	Any N	M1c

3.2.6.7 Μοριακή βιολογία καρκίνου παχέος εντέρου

3.2.6.7.1 Η διαδοχή αδενώματος – καρκινώματος

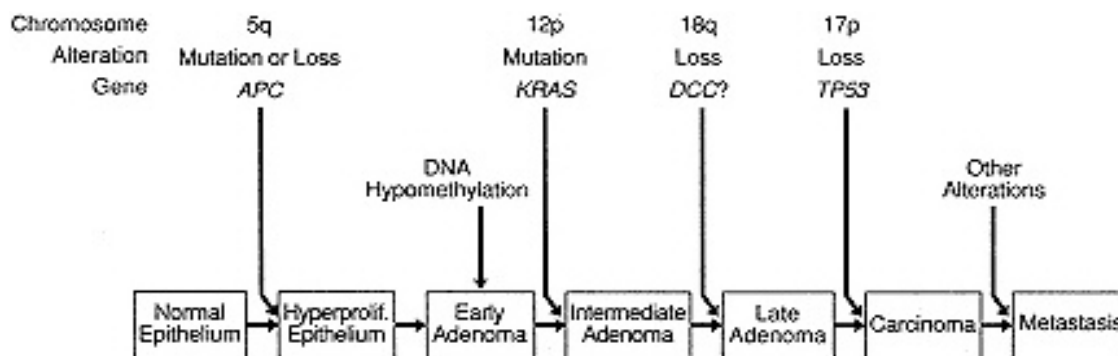
Όπως έχει ήδη αναφερθεί, οι περισσότεροι καρκίνοι του παχέος εντέρου πιστεύεται ότι προέρχονται από αδενώματα (αδενωματώδεις πολύποδες), τα οποία είναι δυσπλαστικά αλλά όχι κακοήγη. Οι αδενωματώδεις πολύποδες σχηματίζονται στο κόλον, όταν οι φυσιολογικοί μηχανισμοί που ελέγχουν την επιθηλιακή ανανέωση απορρυθμιστούν. Τα επιφανειακά κύτταρα κατά μήκος του εντέρου συνεχώς αποπίπτουν στον εντερικό σωλήνα και πρέπει διαρκώς να αποκαθίστανται. Ο πολλαπλασιασμός πραγματοποιείται αποκλειστικά στις κρύπτες. Καθώς τα κύτταρα προωθούνται στην επιφάνεια του αυλού, παύουν να πολλαπλασιάζονται και τελικά διαφοροποιούνται. Αυτή η διαδικασία σταδιακά απορρυθμίζεται, καθώς τα αδενώματα αυξάνουν σε μέγεθος και καθίστανται δυσπλαστικά και τελικά αποκτούν διηθητικό δυναμικό (Κεντεποζίδης και Μούντζιος, 2013).

Η μετατροπή του φυσιολογικού εντερικού βλεννογόνου σε αδένωμα και τελικά σε καρκίνο είναι αποτέλεσμα συσσώρευσης γενετικών και επιγενετικών βλαβών (<https://www.cancer.org/>).

3.2.6.7.2 Μοριακά μονοπάτια καρκινογένεσης στον καρκίνο του παχέος εντέρου

Το πρώτο μοντέλο όσον αφορά την καρκινογένεση στον καρκίνο του παχέος εντέρου προτάθηκε από τους Fearon και Vogelstein το 1990. Σύμφωνα με το μοντέλο αυτό τρία είναι τα βασικά χαρακτηριστικά της καρκινογένεσης:

- 1) Είναι αποτέλεσμα ενεργοποίησης πολλαπλών ογκογονιδίων και απενεργοποίησης πολλαπλών ογκοκατασταλτικών γονιδίων.
- 2) Απαιτούνται μεταλλάξεις σε τουλάχιστον 4-5 διαφορετικά γονίδια έτσι ώστε να αναπτυχθεί καρκίνος (συσσώρευση μεταλλάξεων) και
- 3) Η συσσώρευση των μεταλλάξεων και όχι η σειρά με την οποία γίνονται καθορίζει την βιολογική συμπεριφορά του όγκου (Fearon and Vogelstein, 1990) (Εικόνα 10).



Εικόνα 10: Το μοντέλο καρκινογένεσης στον καρκίνο του παχέος εντέρου που προτάθηκε από τους Fearon και Vogelstein το 1990 (Fearon and Vogelstein, 1990).

Στα τρία χρόνια που ακολούθησαν ανακαλύφθηκαν και άλλα μοριακά μονοπάτια καρκινογένεσης εκτός του μοντέλου του Fearon και Vogelstein. Τα κύρια μοριακά μονοπάτια τα οποία έχουν περιγραφεί είναι τρία:

- **Μονοπάτι χρωμοσωμικής αστάθειας (Chromosomal instability – CIN)**

Χρωμοσωμική αστάθεια είναι η συσσώρευση αριθμητικών (ανευπλοειδία) και δομικών χρωμοσωμικών ανωμαλιών που έχουν σαν αποτέλεσμα την υψηλή συχνότητα απώλειας της ετεροζυγωτίας καθώς και η συσσώρευση σημειακών μεταλλάξεων σε ογκογονίδια και ογκοκατασταλτικά γονίδια (Al-Sohaily et al., 2012, Bogaert and Prenen, 2014)

- **Μονοπάτι μικροδορυφορικής αστάθειας (Microsatellite instability – MSI)**

Το μικροδορυφορικό DNA είναι επαναλαμβανόμενες νουκλεοτιδικές αλληλουχίες που βρίσκονται διάσπαρτες στο γονιδίωμα και είναι επιρρεπείς στα λάθη κατά την αντιγραφή του DNA λόγω του επαναλαμβανόμενου χαρακτήρα τους. Το σύστημα επιδιόρθωσης του DNA (DNA mismatch repair system – MMR) φυσιολογικά αναγνωρίζει τα λάθη αυτά και τα διορθώνει. Τέσσερα γονίδια, τα MLH1, PMS2, MSH2, MSH6, είναι τα κυριότερα γονίδια MMR. Η μικροδορυφορική αστάθεια είναι αποτέλεσμα της ανικανότητας του συστήματος αυτού να διορθώσει τα λάθη λόγω μεταλλάξεων, γαμετικών ή σωματικών, ή επιγενετικών αλλαγών σε κάποιο από τα MMR γονίδια. Η μετάλλαξη οδηγεί σε απώλεια της αντίστοιχης MMR πρωτεΐνης και αδυναμία αναγνώρισης και επιδιόρθωσης λαθών στο ζευγάρι των βάσεων του DNA (Al-Sohaily et al., 2012, Bogaert and Prenen, 2014).

- **Μονοπάτι μεθυλίωσης των νησίδων CpG (CpG Island Methylator Phenotype – CIMP)**

Πρόκειται για επιγενετική αλλαγή (προσθήκη μεθυλομάδας) που συμβαίνει στα δινουκλεοτίδια CpGs στον υποκινητή των γονιδίων. Το αποτέλεσμα της μεθυλίωσης του υποκινητή των γονιδίων είναι η παρεμπόδιση της μεταγραφής, με αποτέλεσμα την αποσιώπηση αντίστοιχου του γονιδίου (Al-Sohaily et al., 2012, Bogaert and Prenen, 2014)

4. Η οικογένεια υποδοχέων του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (ErbBs / HER)

Πριν την εκτενέστερη παρουσίαση της οικογένειας των ErbB/HER υποδοχέων γίνεται μία σύντομη αναφορά στις αρχές που διέπουν την μεμβρανική μεταφορά και την κυτταρική επικοινωνία.

4.1 Αρχές μεμβρανικής μεταφοράς και κυτταρικής επικοινωνίας

Τα κύτταρα επιβιώνουν και αναπτύσσονται ανταλλάσσοντας μόρια με το περιβάλλον τους. Η κυτταρική μεμβράνη δρα σαν φραγμός ελέγχοντας την διόδο μορίων προς και από το κύτταρο. Το εσωτερικό της λιπιδικής διπλοστιβάδας είναι υδρόφοβο και εμποδίζει την διέλευση των υδρόφιλων μορίων. Η απόκριση του κυττάρου σε υδρόφιλες ουσίες που δεν μπορούν να διαπεράσουν την μεμβράνη εξαρτάται από αλληλεπιδράσεις που λαμβάνουν χώρα στην εξωκυττάρια πλευρά της μεμβράνης και διεκπεραιώνονται από πρωτεΐνες μεμβρανικής μεταφοράς οι οποίες διαπερνούν την μεμβράνη και δημιουργούν διόδους για τις ουσίες αυτές.

Οι δύο τρόποι απόκρισης του κυττάρου σε εξωκυττάρια ουσίες που δεν μπορούν να διαπεράσουν την μεμβράνη είναι:

- η φυσική μεταφορά,
- η μεταγωγή σήματος (Alberts et al., 2015).

4.1.1 Φυσική μεταφορά

Η διαδικασία της φυσικής μεταφοράς μπορεί να περιγραφεί ως εξής: Μία ουσία αλληλεπιδρά ειδικά με έναν διαμεμβρανικό υποδοχέα που σχηματίζει πόρους και στη συνέχεια μετατοπίζεται, με φυσικό τρόπο από την εξωτερική στην εσωτερική πλευρά της μεμβράνης. Η ουσία αυτή μπορεί να είναι είτε ένα μικρό υδατοδιαλυτό μόριο είτε μία μακρομοριακή ουσία.

Οι δύο κύριες κατηγορίες πρωτεϊνών μεμβρανικής μεταφοράς είναι οι πρωτεΐνες φορείς και οι πρωτεΐνες διάυλοι. Μία πρωτεΐνη διάυλος επιτρέπει στα μόρια ανάλογα με το μέγεθος τους και το ηλεκτρικό τους φορτίο να διαπεράσουν την μεμβράνη. Ο διάυλος δηλαδή παραμένει ανοιχτός και τα μόρια που έχουν το κατάλληλο μέγεθος και φορτίο μπορούν να διέλθουν από αυτόν. Μία πρωτεΐνη φορέας επιτρέπει την διέλευση μόνο εκείνων των διαλυτών μορίων τα οποία ταιριάζουν σε μία θέση πρόσδεσης πάνω στην πρωτεΐνη και μεταφέρει ένα ένα τα μόρια διαμέσου της μεμβράνης, αλλάζοντας την στερεοδιάταξη τους. Οι πρωτεΐνες φορείς προσδέονται τα διαλυτά μόρια με υψηλή εξειδίκευση.

Τα διαλυτά μόρια διαπερνούν τις μεμβράνες με παθητική ή ενεργό μεταφορά. Οι μετακινήσεις των μορίων από μία περιοχή υψηλής συγκέντρωσης προς μία περιοχή χαμηλής συγκέντρωσης δεν απαιτούν κατανάλωση ενέργειας και ονομάζονται παθητικές. Όμως όταν μία πρωτεΐνη μεταφοράς πρέπει να παράγει έργο για να μετακινήσει μία διαλυτή ουσία από μία περιοχή χαμηλής συγκέντρωσης προς μία περιοχή υψηλής συγκέντρωσης τότε πρόκειται για ενεργό μεταφορά.

Τα κύτταρα προσλαμβάνουν επίσης υγρά, μόρια και σωματίδια με ενδοκυττάρωση, κατά την οποία περιοχές της κυτταρικής μεμβράνης εγκοιλώνονται και αποκόπτονται σχηματίζοντας κυστίδια ενδοκυττάρωσης. Η ενδοκυττάρωση μέσω υποδοχέων αφορά την διαδικασία κατά την οποία τα μακρομόρια προσδέονται σε συμπληρωματικούς υποδοχείς της κυτταρικής μεμβράνης και εισέρχονται στο κύτταρο με ενδοκυττάρωση ως σύμπλοκα υποδοχέα – μακρομορίου (Alberts et al., 2015).

4.1.2 Μεταγωγή σήματος

Η διαδικασία της κυτταρικής σηματοδότησης μπορεί να περιγραφεί ως εξής: Ένα κύτταρο παράγει ένα συγκεκριμένο μόριο (προσδέτης) το οποίο εκκρίνει και ανιχνεύεται από ένα άλλο κύτταρο, το κύτταρο στόχο, μέσω μίας πρωτεΐνης που δρα ως υποδοχέας, η οποία αναγνωρίζει το σηματοδοτικό μόριο, και απαντά σε αυτό με ειδικό τρόπο. Αυτό είναι το αρχικό συμβάν από μία ακολουθία ενδοκυττάρων διεργασιών μεταβίβασης σήματος που καλούνται σηματοδοτικές οδοί και κατά τις οποίες το εισερχόμενο εξωκυττάριο σήμα μετατρέπεται σε ενδοκυττάρια σήματα που ρυθμίζουν την κυτταρική συμπεριφορά. Οι σηματοδοτικές αυτές οδοί επίσης ενισχύουν το αρχικό σήμα.

Οι περισσότεροι υποδοχείς της κυτταρικής επιφάνειας ανήκουν σε μία από τις τρεις κατηγορίες:

- υποδοχείς που διασυνδέονται με διάλυτους ιόντων.
- υποδοχείς που διασυνδέονται με G πρωτεΐνες.
- υποδοχείς με ενζυμική δραστηριότητα.

Οι υποδοχείς των κατηγοριών αυτών διαφέρουν ως προς τη φύση του ενδοκυττάριου σήματος που παράγουν. Στην πρώτη κατηγορία υποδοχέων το ενδοκυττάριο σήμα είναι η ροή ιόντων διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης που παράγει ηλεκτρικό ρεύμα, στην δεύτερη κατηγορία υποδοχέων είναι η ενεργοποιημένη μορφή μιας μεμβρανικής πρωτεΐνης (μία υπομονάδα G πρωτεΐνης) η οποία απελευθερώνεται και διαχέεται στο επίπεδο της κυτταρικής μεμβράνης πυροδοτώντας μια ακολουθία γεγονότων και τέλος στην τρίτη κατηγορία το ενδοκυττάριο σήμα είναι η ενζυμική ενεργότητα που διεγείρεται στην κυτταροπλασματική πλευρά του υποδοχέα. Για τις ανάγκες της συγκεκριμένης εργασίας θα αναφερθώ εκτενέστερα μόνο στις δύο τελευταίες κατηγορίες υποδοχέων (Alberts et al., 2015).

- **Υποδοχείς που συνδέονται με G πρωτεΐνες**

Οι υποδοχείς που συνδέονται με G πρωτεΐνες αποτελούνται από μία συνεχή πολυπεπτιδική αλυσίδα που διαπερνά την μεμβράνη περίπου επτά φορές. Όταν ένα εξωκυττάριο σηματοδοτικό μόριο (προσδέτης) προσδεθεί σε έναν τέτοιο υποδοχέα, τότε αυτός αλληλεπιδρά με μία G πρωτεΐνη που βρίσκεται στην κυτταροπλασματική πλευρά της κυτταρικής μεμβράνης. Οι G πρωτεΐνες αποτελούνται από τρεις πρωτεϊνικές υπομονάδες τις α, β, γ . Σε κατάσταση ηρεμίας η υπομονάδα α είναι συνδεδεμένη με GDP και ανενεργή. Όταν ένας προσδέτης προσδεθεί στον υποδοχέα, αυτός αλληλεπιδρά με την G πρωτεΐνη και την ενεργοποιεί, δηλαδή η α υπομονάδα αποβάλλει το GDP και το αντικαθιστά με GTP. Η ενεργοποίηση οδηγεί σε διάσπαση της G πρωτεΐνης σε α υπομονάδα με το GTP και στο σύμπλοκο $\beta\gamma$. Τα δύο αυτά τμήματα της G πρωτεΐνης αλληλεπιδρούν με πρωτεΐνες στόχους στην κυτταρική μεμβράνη και αυτές μεταβιβάζουν το σήμα σε άλλους προορισμούς. Οι πρωτεΐνες στόχοι των G πρωτεϊνών μπορεί να είναι διάλυτοι ιόντων ή μεμβρανικά ένζυμα. Τα πιο συνήθη ένζυμα στόχοι είναι η αδενυλική κυκλάση, η οποία ευθύνεται για την παραγωγή του σηματοδοτικού μορίου, του κυκλικού AMP και η φωσφολιπάση C η οποία είναι υπεύθυνη για την παραγωγή της τριφωσφορικής ινοσιτόλης και της διακυλογλυκερόλης. Τα σηματοδοτικά αυτά μόρια που ονομάζονται δεύτεροι αγγελιοφόροι παράγονται σε μεγάλες ποσότητες, όταν ενεργοποιείται η ενζυμική ενεργότητα του υποδοχέα, και μετά απομακρύνονται με διάχυση από την θέση παραγωγής τους και μεταδίδουν το σήμα σε όλο το κύτταρο.

Όσον αφορά την αδενυλική κυκλάση, όταν ένας προσδέτης προσδεθεί στον υποδοχέα αυτός στη συνέχεια συνδέεται με την G πρωτεΐνη και την ενεργοποιεί. Η ενεργοποιημένη α υπομονάδα της ενεργοποιεί την αδενυλική κυκλάση με αποτέλεσμα να αυξάνεται η σύνθεση του κυκλικού AMP.

Όσον αφορά την φωσφολιπάση C, αυτή μόλις ενεργοποιηθεί από την ενεργοποιημένη G πρωτεΐνη διασπά ένα μεμβρανικό φωσφολιπίδιο της ινοσιτόλης, το οποίο βρίσκεται στην εσωτερική

πλευρά της λιπιδικής διπλοστιβάδας της κυτταρικής μεμβράνης. Συγκεκριμένα αποκόπτει την υδρόφιλη κεφαλή του φωσφολιπιδίου και παράγει το φωσφορικό σάκχαρο 1,4,5 – τριφωσφορική ινοσιτόλη (IP₃) και αφήνει την λιπιδική ουρά, τη διακυλογλυκερόλη (DAG) στην κυτταρική μεμβράνη. Και τα δύο αυτά μόρια στην συνέχεια παίζουν πολύ σημαντικό ρόλο στην ενδοκυττάρια σηματοδότηση (Alberts et al., 2015).

- **Υποδοχείς με ενδογενή ενζυμική ενεργότητα**

Οι υποδοχείς αυτοί αποτελούνται από μία εξωκυττάρια περιοχή στην οποία προσδέεται ο προσδέτης, το εξωκυττάριο σηματοδοτικό μόριο, και μία κυτταροπλασματική περιοχή η οποία λειτουργεί ως ένζυμο ή σχηματίζει σύμπλοκο με μία πρωτεΐνη με ενζυμική δράση. Οι περισσότεροι από αυτούς τους υποδοχείς είναι υποδοχείς με ενεργότητα κινάσης τυροσίνης (receptor tyrosine kinase, RTKs), δηλαδή η κυτταροπλασματική τους περιοχή λειτουργεί ως κινάση τυροσίνης και φωσφορυλιώνει πλευρικές αλυσίδες τυροσίνης επιλεγμένων ενδοκυττάρων πρωτεϊνών. Οι υποδοχείς αυτοί σε αντίθεση με αυτούς που συνδέονται με G πρωτεΐνες, έχουν μόνο ένα διαμεμβρανικό τμήμα. Η πρόσδεση του προσδέτη στην εξωκυττάρια περιοχή του υποδοχέα οδηγεί δύο μόρια του υποδοχέα να πλησιάσουν σχηματίζοντας ένα διμερές. Η επαφή ανάμεσα στις ενδοκυττάρια ουρές των υποδοχέων αυτών ενεργοποιεί την ενζυμική δράση της κινάσης που έχουν, και η μία φωσφορυλιώνει την άλλη σε κατάλοιπα τυροσίνης. Η αυτοφωσφορυλίωση επιτρέπει στον υποδοχέα να αλληλεπιδράσει με μία πρωτεΐνη στόχο και να την ενεργοποιήσει. Η πρωτεΐνη στόχος αλληλεπιδρά στη συνέχεια με άλλες πρωτεΐνες στο εσωτερικό του κυττάρου. Το τελικό αποτέλεσμα είναι η ενεργοποίηση μορίων που ονομάζονται τελεστές και πυροδοτούν αλλαγές στο κύτταρο όπως π.χ. στον πυρήνα του κυττάρου όπου ενεργοποιούνται μεταγραφικοί παράγοντες που μεταβάλλουν την γονιδιακή έκφραση του κυττάρου.

Οι υποδοχείς με ενζυμική δραστηριότητα δεν πυροδοτούν πάντα περίπλοκες σηματοδοτικές οδούς. Μερικοί χρησιμοποιούν μία πιο άμεση οδό για να ρυθμίσουν την έκφραση γονιδίων. Τέτοιοι υποδοχείς είναι:

- Οι υποδοχείς κυτταροκινών: Όταν οι κυτταροκίνες προσδέονται στους αντίστοιχους υποδοχείς αυτοί ενεργοποιούν λανθάνουσες κυτταροπλασματικές ρυθμιστικές πρωτεΐνες (πρωτεΐνες STAT) οι οποίες μετατοπίζονται προς τον πυρήνα και διεγείρουν την μεταγραφή γονιδίων. Οι υποδοχείς κυτταροκινών δεν έχουν ενζυμική δράση αλλά συνδέονται με κυτταροπλασματικές κινάσες τυροσίνης,

τις JAK πρωτεΐνες, που ενεργοποιούνται μόλις μία κυτταροκίνη προσδεθεί στον υποδοχέα και ενεργοποιούν στην συνέχεια τις πρωτεΐνες STAT.

- Οι υποδοχείς με δράση κινάσης σερίνης / θρεονίνης: Φωσφορυλιώνουν και άμεσα ενεργοποιούν λανθάνουσες κυτταροπλασματικές ρυθμιστικές πρωτεΐνες, τις πρωτεΐνες SMAD (Alberts et al., 2015).

4.2 Η οικογένεια των *ErbB/HER* μεμβρανικών υποδοχέων

Η οικογένεια των υποδοχέων του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα αποτελείται από τέσσερα μέλη: EGFR (ErbB1, HER1), ErbB2 (HER2, NEU), ErbB3 (HER3) και ErbB4 (HER4). Πρόκειται για διαμεμβρανικές γλυκοπρωτεΐνες μονής αλυσίδας οι οποίες αποτελούνται από:

- ένα εξωκυττάριο τμήμα το οποίο αποτελείται από τέσσερις περιοχές (domains), τις περιοχές 1 και 3 (L1, L2) οι οποίες είναι πλούσιες σε λευκίνη και συμμετέχουν στην σύνδεση του προσδέτη και τις περιοχές 2 και 4 (CR1, CR2) οι οποίες είναι πλούσιες σε κυστεΐνη και συμμετέχουν στον σχηματισμό δισουλφιδικών δεσμών. Η περιοχή CR1 είναι αυτή που συμμετέχει στην δημιουργία ομο- και ετεροδιμερών μεταξύ των υποδοχέων. Συγκεκριμένα η περιοχή αυτή περιλαμβάνει έναν βρόγχο (β hairpin loop), ο οποίος είναι απαραίτητος για την λειτουργία του υποδοχέα. Στην ανενεργή μορφή του υποδοχέα το εξωκυττάριο τμήμα έχει μία διαμόρφωση «δεμένη» στην οποία ο βρόγχος αυτός της CR1 αλληλεπιδρά με την περιοχή CR2, απομονώνοντας έτσι τον βρόγχο του διμερισμού. Η σύνδεση του προσδέτη στις περιοχές L1, L2 οδηγεί σε αλλαγή διαμόρφωσης κατά την οποία ο υποδοχέας λαμβάνει μία εκτεταμένη μορφή, όπου εκτίθεται ο βρόγχος διμερισμού και επιτρέπει την αλληλεπίδραση μεταξύ των εξωκυττάρων τμημάτων των υποδοχέων. Στον υποδοχέα HER2 η εκτεταμένη μορφή του υποδοχέα δεν επιτρέπει την πρόσδεση κάποιου προσδέτη τοποθετώντας τις περιοχές L1, L2 σε κοντινή απόσταση.

- ένα διαμεμβρανικό τμήμα 19 – 25 αμινοξέων,
- ένα μικρό τμήμα προσκείμενο στην κυτταρική μεμβράνη,
- ένα ενδοκυττάριο τμήμα με ενεργότητα τυροσινικής κινάσης,
- ένα C – τελικό (καρβοξυτελικό) άκρο (Wieduwilt and Moasser, 2008, Roskoski, 2014)

Η σύνδεση ενός προσδέτη στο εξωκυττάριο τμήμα του υποδοχέα προάγει την δημιουργία ομοδιμερών ή ετεροδιμερών μεταξύ των υποδοχέων, γεγονός που είναι απαραίτητο στην ενεργοποίηση

της τυροσυνικής κινάσης του ενδοκυττάριου τμήματος του υποδοχέα και την φωσφορυλίωση του C-τελικού άκρου του ενεργοποιώντας έτσι και άλλες ενδοκυττάρειες πρωτεΐνες σηματοδοτικών μονοπατιών όπως είναι τα Ras/ MAPK, PLCγ1/PKC, PI3K/Akt και STAT (Wieduwilt and Moasser, 2008).

Οι υποδοχείς EGFR και ErbB4 μπορούν να χαρακτηριστούν σαν πλήρως λειτουργικοί υποδοχείς με την ικανότητα να συνδέονται με προσδέτες και να αυτοφωσφορυλιώνουν το καρβοξυλικό άκρο τους. Ο υποδοχέας ErbB2/HER2 δεν συνδέεται με κάποιον προσδέτη, αλλά ενεργοποιείται μέσω του σχηματισμού ετεροδιμερών με τους υπόλοιπους υποδοχείς της οικογένειας που συνδέονται με προσδέτες. Ο υποδοχέας ErbB3 δεν διαθέτει ο ίδιος ενεργότητα κινάσης τυροσίνης αλλά μπορεί να μεταφέρει σήματα μέσω της αλληλεπίδρασης του με τους EGFR, ErbB2, και ErbB4 (Wieduwilt and Moasser, 2008).

4.3 Οι προσδέτες των *ErbB/HER* υποδοχέων

Επτά αυξητικοί παράγοντες προσδέονται στον EGFR/HER1, κανένας στον ErbB2/HER2, δύο στον ErbB3/HER3 και επτά στον ErbB4/HER4. Υπάρχει μία ισομορφή του υποδοχέα ErbB1/HER1, δύο ισομορφές του ErbB2/HER2, που διαφέρουν ελαφρά λόγω εναλλακτικού mRNA ματίσματος και δύο ισομορφές του ErbB3/HER3. Υπάρχουν επίσης δύο διαφορετικές παραλλαγές του τμήματος που είναι προσκείμενο στην κυτταρική μεμβράνη (JMa και JMb) και δύο διαφορετικές παραλλαγές του καρβοξυτελικού άκρου (CTa και CTb) του υποδοχέα ErbB4/HER4. Έτσι, αναφέρονται τέσσερις ισομορφές της πρωτεΐνης ErbB4/HER4 που παράγονται από εναλλακτικό mRNA μάτισμα: JMaCTa, JMaCTb, JMbCTa και JMbCTb. Τα τέσσερα μέλη της οικογένειας των υποδοχέων αυτών είναι ικανά να σχηματίσουν 28 ομο- και ετεροδιμερή. Με 11 αυξητικούς παράγοντες στην EGF like οικογένεια και 28 πιθανά διμερή υπάρχουν 614 πιθανοί συνδυασμοί υποδοχέων / προσδετών. Συμπεριλαμβάνοντας τις ισομορφές των υποδοχέων ErbB2/HER2 και ErbB3/HER3 αυξάνεται περαιτέρω ο αριθμός των πιθανών συνδυασμών. Λαμβάνοντας υπόψη ότι τα ομοδιμερή ErbB2/ErbB2² και ErbB3/ErbB3 είναι μη λειτουργικά οι πιθανοί συνδυασμοί μειώνονται στους 611 (Roskoski, 2014).

Οι προσδέτες παράγονται από διαμεμβρανικά πρόδρομα τα οποία υπόκεινται σε μία πρωτεολυτική επεξεργασία ώστε να απελευθερωθεί το εξωκυττάριο τμήμα το οποίο αποτελεί το πρόδρομο του αυξητικού παράγοντα. Η αποκοπή της περιοχής αυτής πραγματοποιείται από πρωτεολυτικά ένζυμα, μέλη της οικογένειας των ADAMs (οικογένεια δισιντεγκρινών και μεταλλοπρωτεασών). Η διαδικασία αυτή ονομάζεται διάσπαση της εξωκυττάριας περιοχής μεμβρανικών

² Η μη φυσιολογική υπερέκφραση του υποδοχέα ErbB2 οδηγεί στο σχηματισμό λειτουργικού ομοδιμερούς.

πρωτεϊνών (protein ectodomain shedding) και τα πρωτεολυτικά αυτά ένζυμα πολλές φορές αναφέρονται ως πρωτεΐνες διάσπασης (sheddases). Αυτές οι πρωτεΐνες απαιτούν ψευδάργυρο (zinc) για την λειτουργία τους και γ'αυτό κατατάσσονται στις μεταλλοπρωτεάσες. Αποτελούνται από ένα αμινοτελικό άκρο, έναν προ- τομέα, έναν τομέα μεταλλοπρωτεάσης, έναν τομέα δισιντεγκρίνης, ένα τμήμα πλούσιο σε κυστεΐνη, έναν EGF like τομέα, ένα διαμεμβρανικό τμήμα και ένα ενδοκυττάριο τμήμα. Από όλα τα μέλη της οικογένειας, οι ADAM10 και ADAM17 είναι αυτές που συμμετέχουν στην διαδικασία και παραγωγή των λειτουργικών EGF προσδετών (Roskoski, 2014).

Οι προσδέτες είναι οι εξής:

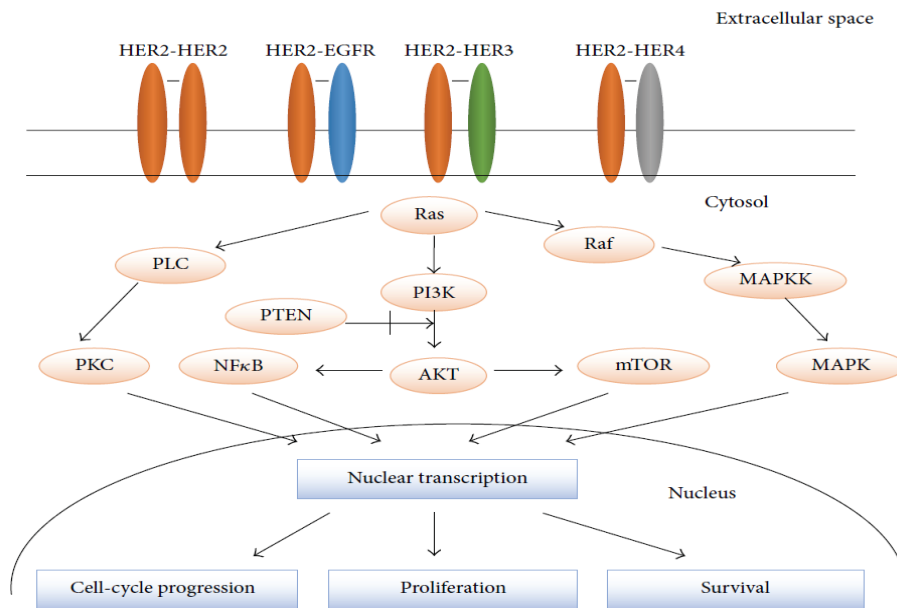
- Ο επιδερμικός αυξητικός παράγοντας EGF, ο αυξητικός παράγοντας μετασχηματισμού (TGF- α) και η αμφιρεγκουλίνη (amphiregulin, AR), οι οποίοι δεσμεύονται αποκλειστικά στον EGFR
- Ο ErbB3 δεσμεύει την νευρορεγκιουλίνη 1 (neuregulin 1) και την νευρορεγκιουλίνη 2 (neuregulin 2) και αποκλειστικά δεσμεύει νευρογλυκάνη C (Neuroglycan C).
- Ο ErbB4 δεσμεύει την neuregulin 1 και την neuregulin 2 και αποκλειστικά δεσμεύει την νευρορεγκιουλίνη 3 (neuregulin 3), την neuregulin 4 και την τομορεγκιουλίνη (tomoregulin)
- Οι EGFR και ο ErbB4 δεσμεύουν τον δεσμευόμενο σε ηπαρίνη αυξητικό παράγοντα (HBEGF), την betacellulin (BTC), την επιρεγκουλίνη (EPR) και το erigen.
- Χαρακτηριστικό είναι το γεγονός πως δεν έχει εντοπισθεί κανένας φυσικός προσδέτης για τον HER2 υποδοχέα, ενώ η ανοιχτή του διαμόρφωση τον καθιστά προτιμώμενο εταίρο για ετεροδιμερισμό (Wieduwilt and Moasser, 2008).

5. Ο υποδοχέας HER2

5.1 Η Λειτουργία του υποδοχέα HER2

Το γονίδιο HER2, το πιο καλά μελετημένο μέλος της ομάδας HER, αποτελεί το ανθρώπινο ομόλογο του πρωτο-ογκογονιδίου neu, βρίσκεται στο χρωμόσωμα 17q21, και κωδικοποιεί μια διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη με δράση κινάσης τυροσίνης.

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, στον υποδοχέα HER2 δεν προσδένεται κάποιος προσδέτης. Είναι το μόνο μέλος των υποδοχέων της οικογένειας ErbBs / HER που ενεργοποιείται μέσω όμο- ή ετεροδιμερισμού με τους υπόλοιπους υποδοχείς οι οποίοι συνδέονται με κάποιον προσδέτη για να ενεργοποιηθούν και παίζει πολύ σημαντικό ρόλο στην ενίσχυση των σημάτων των άλλων ErbB υποδοχέων. Παρόλα αυτά, σε περίπτωση που εκφράζεται σε υψηλά ποσοστά, αναφέρεται ότι μπορεί να παρατηρηθεί αυτόματος ομοδιμερισμός, με αποτέλεσμα την έναρξη της μεταγωγής σήματος και τη διέγερση της κυτταρικής αύξησης και επιβίωσης, που οδηγούν στην κυτταρική διαφοροποίηση. Ο ομοδιμερισμός ή ο ετεροδιμερισμός έχει σαν αποτέλεσμα την αυτοφωσφορυλίωση των τυροσινικών καταλοίπων στο ενδοκυττάριο τμήμα των υποδοχέων με τελικό αποτέλεσμα την ενεργοποίηση σηματοδοτικών μονοπατιών όπως το Ras / MAPK, το PI3K / Akt που προωθούν τον πολλαπλασιασμό, επιβίωση και διαφοροποίηση των κυττάρων, την αγγειογένεση και την διήθηση. Το ετεροδιμερές HER2 – HER3 είναι ο πιο ισχυρός διεγέρτης των σηματοδοτικών μονοπατιών και ειδικά του PI3k/ Akt (Iqbal and Iqbal, 2014) (Εικόνα 11).



Εικόνα 11: Ο ομοδιμερισμός ή ετεροδιμερισμός του υποδοχέα και η ενεργοποίηση σηματοδοτικών μονοπατιών με σημαντικότερα τα Ras/MAPK και PI3K/Akt οδηγούν στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και επιβίωση των καρκινικών κυττάρων (Iqbal and Iqbal, 2014).

5.2 Τα Σηματοδοτικά μονοπάτια PI3K / Akt και Ras / MAPK

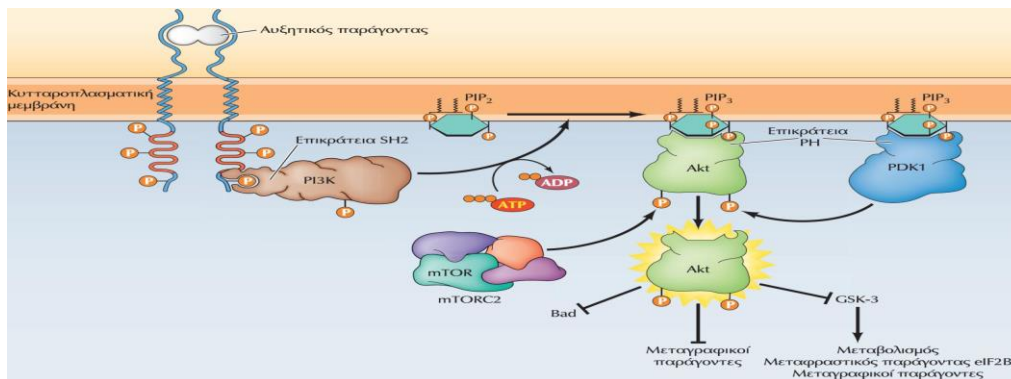
5.2.1 Το μονοπάτι PI3K/Akt

Το ένζυμο 3 – κινάση της φωσφατιδυλο – ινοσιτόλης PI3K ενεργοποιείται μέσω των υποδοχέων με δράση κινάσης τυροσίνης και στη συνέχεια φωσφορυλιώνει φωσφολιπίδια ινοσιτόλης της κυτταρικής μεμβράνης, στο υδροξύλιο στην θέση 3 του δαχτυλίου της ινοσιτόλης. Συγκεκριμένα, φωσφορυλιώνει το φωσφολιπίδιο της μεμβράνης φωσφατιδυλοϊνοσιτόλη (3,4)- διφωσφορική (PIP2), μετατρέποντας το σε φωσφατιδυλοϊνοσιτόλη (3,4,5) τριφωσφορική (PIP3). Η συσσώρευση του PIP3 προκαλεί τη μετακίνηση της κινάσης Akt, η οποία είναι γνωστή και ως πρωτεϊνική κινάση Β (PKB) και περιλαμβάνει 3 ισομορφές Akt1, Akt2, Akt3, προς την κυτταροπλασματική μεμβράνη, όπου και προσδέεται στην PIP3. Αφού τοποθετηθεί σωστά πάνω στη μεμβράνη μέσω της δέσμευσης του PIP3, η Akt μπορεί να φωσφορυλιωθεί από τις κινάσες της, την PDK1 και την mTORC2. Από τη στιγμή που η Akt φωσφορυλιωθεί στις δύο θέσεις κλειδιά, αποδεσμεύεται από τη μεμβράνη και μεταφέρεται σε διάφορα ενδοκυτταρικά οργανίδια, όπως ο πυρήνας, τα μιτοχόνδρια, όπου φωσφορυλιώνει άλλες πρωτεΐνες όπως

η mTORC1, που συμμετέχουν στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και στην κυτταρική ανάπτυξη (Paez and Sellers, 2004) (Χρυσανθακόπουλος, 2016).

Η ενεργοποίηση της Akt, με τη βοήθεια της PI3K, μπορεί να ρυθμιστεί αρνητικά μέσω του ογκοκαταστολέα PTEN. Η PTEN είναι μία φωσφατάση, ένα ένζυμο, το οποίο αφαιρεί φωσφορικές ομάδες από μακρομόρια με μία διαδικασία γνωστή ως αποφωσφορυλίωση. Πρόκειται για μία πρωτεΐνη 403 αμινοξέων, MB 55 kD, και μέλους της οικογένειας των πρωτεϊνών με δράση φωσφατάσης της τυροσίνης (PTP).

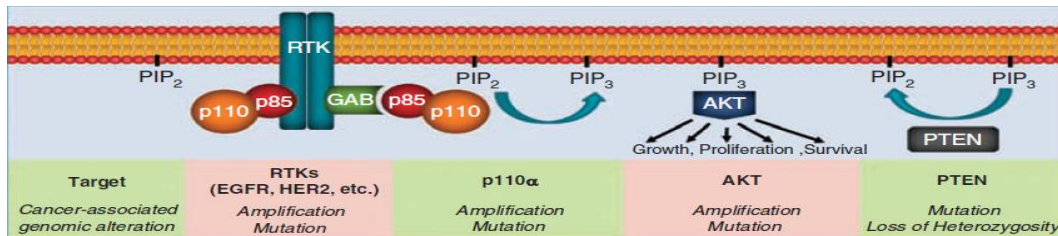
Η PTEN αναγνωρίζει ως υπόστρωμα την τριφωσφορική φωσφατιδυλο-ϊνοσιτόλη 3,4,5 (PIP₃) και αφαιρεί από τη θέση 3 τη φωσφορική ομάδα του δακτυλίου ινοσιτόλης, μετατρέποντας την σε διφωσφορική φωσφατιδυλο-ϊνοσιτόλη 4,5 (PIP₂). Έτσι δημιουργείται ένας «on-off διακόπτης» ο οποίος θεωρείται ανοιχτός, όταν η κινάση PI3K προσθέτει μία φωσφορική ομάδα στην 3 θέση του δακτυλίου ινοσιτόλης και κλειστός όταν η φωσφατάση PTEN αφαιρεί τη φωσφορική ομάδα από την ίδια θέση αυτού. Με τον τρόπο αυτό η PTEN συμμετέχει σε ένα μονοπάτι μετάδοσης σήματος και ρυθμίζει ένα σύνολο κυτταρικών διεργασιών όπως ο πολλαπλασιασμός, η επιβίωση, η μετανάστευση και ο προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος (Vazquez and Sellers, 2000) Χρυσανθακόπουλος, 2016) (Εικόνα 12).



Εικόνα 12: Το σηματοδοτικό μονοπάτι PI3K/Akt (Cooper and Ganem, 1997).

Το μονοπάτι HER2 – PI3K είναι πολύ συχνά ενεργοποιημένο στον καρκίνο. Ο υποδοχέας HER2 υπερεκφράζεται σε πολλά καρκινώματα. Το γονίδιο PIK3CA, που κωδικοποιεί την υπομονάδα p110α της PI3K, βρέθηκε μεταλλαγμένο στο 26% των καρκίνων του μαστού και στο 26% των καρκίνων του παχέος εντέρου ενώ ενίσχυση του προσδιορίστηκε στο 66% των πλακωδών καρκινωμάτων του πνεύμονα, στο 69% των καρκίνων του τραχήλου της μήτρας, στο 42% καρκίνων κεφαλής και τραχήλου και στο 36% γαστρικών καρκίνων. Το γονίδιο που κωδικοποιεί την κινάση PDK1 βρέθηκε ενισχυμένο

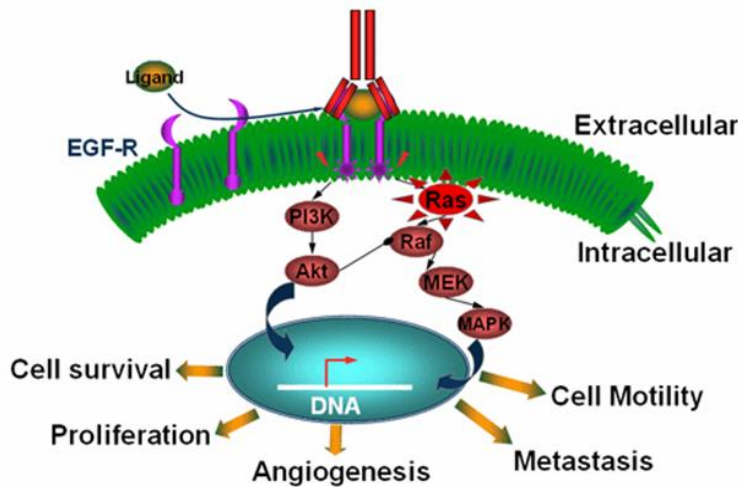
στο 20% των καρκίνων του μαστού. Ενίσχυση στα γονίδια που κωδικοποιούν τις Akt1, Akt2 και Akt3 παρατηρήθηκε σε καρκινώματα μαστού, παχέος εντέρου, ωθηκών, πνεύμονα, στομάχου, παγκρέατος και δέρματος. Επίσης σωματικές μεταλλάξεις, απώλεια ετεροζυγωτίας και κληρονομούμενες μεταλλάξεις στο γονίδιο PTEN έχουν βρεθεί σε πολλές μορφές καρκίνου. Τέλος, η πρωτεΐνη mTORC1 υπερεκφράζεται σε πολλούς καρκίνους (Yuan and Cantley, 2008, Klement et al., 2012) (Εικόνα 13)



Εικόνα 13: Το μονοπάτι HER2 – PI3K είναι πολύ συχνά ενεργοποιημένο στον καρκίνο (Yuan and Cantley, 2008).

5.2.2 Το μονοπάτι Ras/MAPK

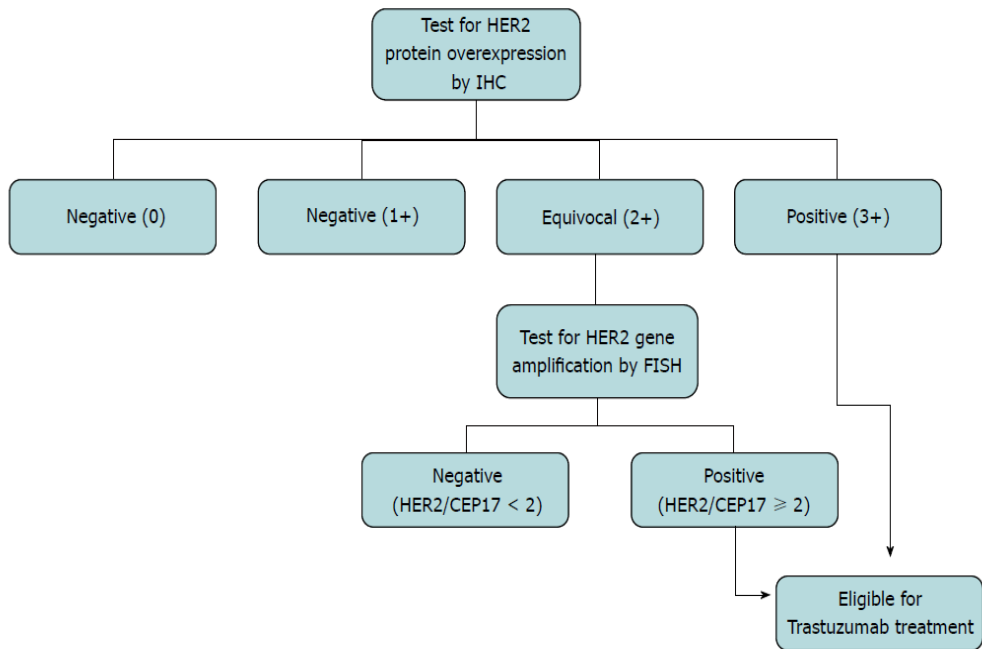
Ένα ακόμα σημαντικό σηματοδοτικό μονοπάτι που ενεργοποιείται και μέσω του υποδοχέα HER2 είναι το Ras/MAPK. Η πρωτεΐνη Ras είναι μέλος της οικογένειας μικρών μονομερών πρωτεϊνών που συνδέονται με την τριφωσφορική γουανοσίνη (GTP). Ονομάζονται μονομερείς για να ξεχωρίζουν από τις τριμερείς G πρωτεΐνες, που προσδένουν επίσης το GTP όπως αναφέρθηκε παραπάνω. Η πρωτεΐνη Ras είναι ενεργή όταν είναι συνδεδεμένη με το GTP και ανενεργή όταν είναι συνδεδεμένη με την διφωσφορική γουανοσίνη (GDP). Η αλληλεπίδραση με την Ras πρωτεΐνη την ωθεί να ανταλλάξει το GDP με GTP και να μεταπέσει σε ενεργό κατάσταση. Η πρωτεΐνη Ras απενεργοποιείται με την υδρόλυση του GTP σε GDP. Η ενεργοποιημένη πρωτεΐνη Ras προάγει έναν καταρράκτη φωσφορυλιώσεων όπως φαίνεται στην Εικόνα 14. Το αποτέλεσμα είναι να προάγεται ο πολλαπλασιασμός και η επιβίωση των κυττάρων ή να ελέγχεται η διαφοροποίησή τους (Nussbaum et al., 2007).



Εικόνα 14: Το μονοπάτι RAS-RAF-MAPK: Το ογκογονίδιο K-ras κωδικοποιεί μία πρωτεΐνη μέλος της οικογένειας των G πρωτεϊνών, η οποία ενεργοποιεί το μονοπάτι RAS-RAF-MAPK που βρίσκεται καθοδικά του υποδοχέα του αυξητικού επιδερμικού παράγοντα (EGFR) ενεργοποιώντας έτσι τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Όταν το γονίδιο είναι μεταλλαγμένο, η μεταλλαγμένη πρωτεΐνη Ras που παράγεται σηματοδοτεί διαρκώς ακόμα και σε απουσία του προσδέτη GTP με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, τη διήθηση και μετάσταση (Turja and Grothey, 2008).

5.3 Μέθοδοι ελέγχου του HER2

Η υπερέκφραση του γονιδίου HER2 μπορεί να προσδιορισθεί είτε σε επίπεδο πρωτεΐνης με ανοσοϊστοχημεία (IHC) είτε σε επίπεδο ενίσχυσης DNA με in situ υβριδισμό (ISH). Και οι δύο μέθοδοι μπορούν να πραγματοποιηθούν σε τομές παραφίνης από χειρουργικά δείγματα αλλά και σε κυτταρολογικά δείγματα. Ο φθορίζοντας in situ υβριδισμός (FISH) θεωρείται ως η βέλτιστη μέθοδος όμως λόγω του υψηλού κόστους, του χρόνου που απαιτείται και της ανάγκης για χρήση μικροσκοπίου φθορισμού, χρησιμοποιείται μόνο στις αμφιλεγόμενες περιπτώσεις (2+). Τα αποτελέσματα των μελετών έχουν δείξει μεγάλη συμφωνία μεταξύ των αποτελεσμάτων της IHC και του ISH, γεγονός που υποστηρίζει την χρήση της ανοσοϊστοχημείας, (με την οποία είναι πιο εξοικωμένα τα περισσότερα εργαστήρια) ως «first screening method». Ο in situ υβριδισμός εφαρμόζεται σε όσα αποτελέσματα θεωρούνται αμφιλεγόμενα (Εικόνα 15). Εναλλακτικά του FISH μπορεί να χρησιμοποιηθεί ο οχρωμογόνος in situ υβριδισμός (CISH) και ο silver in situ υβριδισμός (SISH) (Greally et al., 2018).



Εικόνα 15: Αλγόριθμος εξέτασης για την εκτίμηση του HER2 (Abrahamo-Machado and Scapulatempo-Neto, 2016).

5.4 Υπερέκφραση του HER2 γονιδίου σε διάφορα καρκινώματα

Υπερέκφραση της πρωτεΐνης HER2 έχει αναφερθεί σε πλήθος νεοπλασιών, όπως ο καρκίνος του μαστού, του στομάχου, των ωοθηκών και του ενδομητρίου, ο μη-μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα και ο καρκίνος παχέος εντέρου. Στην μετανάλυση των Yan et al που αφορούσε 37. 992 δείγματα ασθενών με διάφορα καρκινώματα (τα 18. 262 δείγματα αφορούσαν άλλα καρκινώματα εκτός του μαστού και του στομάχου) βρέθηκε ότι στο 2, 7% των δειγμάτων υπήρχε υπερέκφραση του υποδοχέα HER2. Η υπερέκφραση βρέθηκε κυρίως σε καρκινώματα με επιθηλιακή προέλευση ενώ ήταν σπάνια σε καρκινώματα μεσεγχυματικού ιστού, νευροενδοκρινή καρκινώματα, καρκινώματα του κεντρικού νευρικού συστήματος και των νεφρών (Yan et al., 2015).

• Υπερέκφραση του HER2 στον καρκίνο του μαστού

Ο υποδοχέας HER2 είναι υπερεκφρασμένος στο 15 με 30% των διηθητικών καρκίνων του μαστού γεγονός που έχει προγνωστικές και προβλεπτικές επιπτώσεις (Burstein, 2005). Η Αμερικανική Εταιρία Κλινικής Ογκολογίας και το Κολλέγιο των Παθολογοανατόμων της Αμερικής (ASCO / CAP) εξέδωσαν οδηγίες για τον έλεγχο του HER2 στον καρκίνο του μαστού το 2013 (Wolff et al., 2013), οι οποίες έχουν ανανεωθεί το 2018 και αναφέρουν ότι όλοι οι πρόσφατα διαγνωσμένοι ασθενείς πρώιμου σταδίου ή με μεταστατικό καρκίνο του μαστού πρέπει να ελέγχονται για το HER2. Οι καρκίνοι του μαστού κατατάσσονται ως HER2 θετικοί, HER2 αμφίβολοι ή HER2 αρνητικοί ανάλογα με τα αποτελέσματα της ανοσοϊστοχημείας (IHC) και του υβριδισμού (ISH) (Wolff et al., 2018).

Οι καρκίνοι του μαστού μπορεί να εμφανίζουν 25 με 50 αντίγραφα του γονιδίου HER2 και μέχρι 40 με 100 φορές αύξηση στα επίπεδα της HER2 με αποτέλεσμα την έκφραση 2 εκατομμυρίων υποδοχέων στην επιφάνεια του καρκινικού κυττάρου (Kallioniemi et al., 1992).

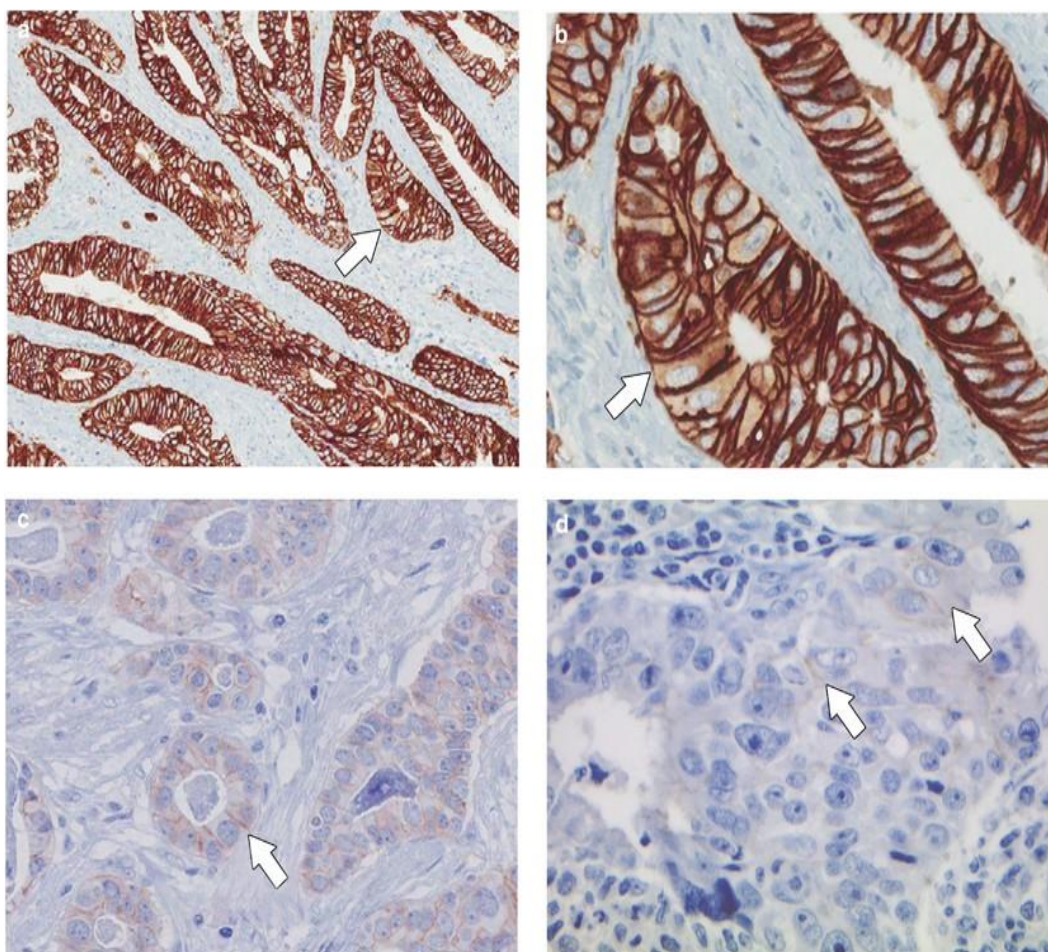
Η ενίσχυση του γονιδίου HER2 έχει συνδεθεί με μικρότερο διάστημα επιβίωσης ελεύθερης νόσου (disease free survival DFS) και με μικρότερο διάστημα ολικής επιβίωσης (overall survival OS). Σε μελέτη των Slamon et al σε 189 καρκίνους του μαστού που δημοσιεύτηκε το 1987, βρέθηκε ότι η ενίσχυση του HER2 είναι σημαντικός δείκτης τόσο για την ολική επιβίωση όσο και για την πιθανότητα υποτροπής (Slamon et al., 1987). Τα αποτελέσματα της μελέτης των Seshadri et al σε 1056 ασθενείς με καρκίνο του μαστού σταδίου I-III έδειξαν ότι ενίσχυση του γονιδίου 3 φορές ή παραπάνω συνδέεται με σημαντικά μειωμένη επιβίωση ελεύθερη νόσου. Η ενίσχυση του γονιδίου επίσης συνδέθηκε με το παθολογοανατομικό στάδιο της νόσου, τη διήθηση των μασχαλιαίων λεμφαδένων και την απουσία

οιστρογονικών (ER) και προγεστερονικών (PR) υποδοχέων (Seshadri et al., 1993). Τέλος σε μελέτη των Press et al. σε 704 ασθενείς με καρκίνο μαστού χωρίς μετάσταση σε λεμφαδένες βρέθηκε ότι οι ασθενείς με υπερέκφραση του HER2 εμφάνιζαν κίνδυνο υποτροπής 9.5 φορές μεγαλύτερο σε σχέση με αυτούς χωρίς υπερέκφραση (Press et al., 1993)

- **Υπερέκφραση του HER2 γονιδίου στον καρκίνο του στομάχου**

Η υπερέκφραση της πρωτεΐνης HER2 στον γαστρικό καρκίνο με τη χρήση ανοσοϊστοχημείας περιγράφηκε πρώτη φορά το 1986 από τους Sakai et al (Sakai et al., 1986). Τα αποτελέσματα της μελέτης των Yano et al σε 200 δείγματα γαστρικού καρκίνου έδειξαν υπερέκφραση της HER2 πρωτεΐνης στο 23% και ενίσχυση του γονιδίου με FISH στο 27% των δειγμάτων (Yano et al., 2004). Μελέτες επίσης έδειξαν ότι η υπερέκφραση του HER2 βρίσκεται πιο συχνά σε όγκους στη γαστροοισοφαγική συμβολή και σε γαστρικούς όγκους εντερικού ιστολογικού τύπου (Gravalos and Jimeno, 2008). Τέλος, η υπερέκφραση της HER2 πρωτεΐνης έχει συσχετισθεί με φτωχότερη πρόγνωση, πιο επιθετική βιολογική συμπεριφορά και μεγάλα ποσοστά υποτροπής καθώς και με χαρακτηριστικά όπως το μεγαλύτερο μέγεθος του όγκου και η μετάσταση σε λεμφαδένες (Yonemura et al., 1991).

Οι βασικές διαφορές στην έκφραση του HER2 με IHC ανάμεσα στον καρκίνο του μαστού και στον γαστρικό καρκίνο είναι οι εξής: 1) Η μεμβρανική κατανομή του αντισώματος στα καρκινικά κύτταρα στον καρκίνο του μαστού είναι κυρίως πλήρης, ολομεμβρανική ενώ στον γαστρικό καρκίνο είναι γενικά ατελής, κυρίως σε σχήμα U (Εικόνα 16). Έτσι, σε αντίθεση με τον καρκίνο του μαστού η πλήρης ολομεμβρανική χρώση δεν είναι κριτήριο για την εκτίμηση του HER2 στον γαστρικό καρκίνο. 2) Η ετερογένεια εντός του όγκου που ορίζεται ως η παρουσία περιοχών με διαφορετική HER2 έκφραση είναι συχνή στον γαστρικό καρκίνο, αλλά σπάνια στον καρκίνο του μαστού (Ruschoff et al., 2012).



Εικόνα 16: Ανοσοϊστοχημική χρώση για την υπερέκφραση της πρωτεΐνης HER2 στον γαστρικό καρκίνο: a) ένταση χρώσης 3+, b) μεμβρανική χρώση σε σχήμα U που είναι χαρακτηριστική στον καρκίνο του στομάχου (μεγέθυνση της εικόνας a), c) ένταση χρώσης 2+, d) ένταση χρώσης 1+ (Ruschoff et al., 2012).

- **Υπερέκφραση του HER2 στον καρκίνο των ωοθηκών**

Η συσχέτιση της υπερέκφρασης του HER2 με φτωχότερη πρόγνωση στον καρκίνο των ωοθηκών αναφέρθηκε πρώτη φορά το 1990 από τους Berchuck et al σε μελέτη 73 ασθενών (Berchuck et al., 1990). Εντούτοις, η χρησιμότητα των HER2 στοχευμένων θεραπειών είναι περιορισμένη λόγω της μη συχνής ισχυρής έκφρασης του HER2 σε καρκίνους ωοθηκών.

- **Υπερέκφραση του HER2 στον καρκίνο του ενδομητρίου**

Η υπερέκφραση του HER2 υποδοχέα και η ενίσχυση του αντίστοιχου γονιδίου στο ορώδες καρκίνωμα του ενδομητρίου παρατηρήθηκε σε ποσοστό 14% έως 80% και 21% έως 47% αντίστοιχα. Στον καρκίνο του ενδομητρίου τα αντίστοιχα ποσοστά είναι 1% με 47% και 0% με 38%. Και τα δύο έχουν συνδεθεί με φτωχότερη πρόγνωση (Santin et al., 2005, Iqbal and Iqbal, 2014). Μέχρι στιγμής δεν συστήνεται η χρήση του ως θεραπευτικού στόχου.

- **Υπερέκφραση του HER2 σε άλλους καρκίνους**

Στον καρκίνο του πνεύμονα έχει παρατηρηθεί υπερέκφραση του HER2 υποδοχέα σε ποσοστό περίπου 20% (Bunn et al., 2001, Heinmoller et al., 2003, Iqbal and Iqbal, 2014). Έχουν επίσης παρατηρηθεί μεταλλάξεις στον γονίδιο HER2 σε αδενοκαρκινώματα πνεύμονα κυρίως σε γυναίκες και σε μη καπνιστές (Stephens et al., 2004, Shigematsu et al., 2005, Iqbal and Iqbal, 2014). Τέλος στον διηθητικό καρκίνο της ουροδόχου κύστης τα ποσοστά υπερέκφρασης του HER2 κυμαίνονται από 23% μέχρι 80% και της ενίσχυσης του γονιδίου από 0% έως 32% (Latif et al., 2003, Coogan et al., 2004, Iqbal and Iqbal, 2014). Και στους δύο αυτούς τύπους καρκίνου οι κλινικές δοκιμές στοχευμένων θεραπειών για το HER2 είχαν απογοητευτικά αποτελέσματα (Langer et al., 2004, Hussain et al., 2007, Iqbal and Iqbal, 2014).

5.5 Στοχευμένες θεραπείες και HER2

Θεραπείες που στοχεύουν τον HER2 υποδοχέα έχουν ήδη χρησιμοποιηθεί με επιτυχία στον καρκίνο του μαστού και τον γαστρικό καρκίνο. Στον καρκίνο του παχέος εντέρου όπως θα αναλυθεί παρακάτω, οι θεραπείες αυτές εξετάζονται ως πιθανές και βρίσκονται υπό κλινική αξιολόγηση. Οι πιθανές στοχευμένες θεραπείες για το HER2 είναι:

- **Trastuzumab:** Το trastuzumab είναι μονοκλωνικό αντίσωμα το οποίο προσδένεται στην περιοχή (domain) IV του εξωκυττάριου τμήματος του υποδοχέα HER2 και εμποδίζει τον ομοδιμερισμό του υποδοχέα με αποτέλεσμα την αναστολή των καθοδικών σηματοδοτικών μονοπατιών. Επίσης, διευκολύνει την εξαρτώμενη από το αντίσωμα κυτταρική τοξικότητα οδηγώντας στο θάνατο τα κύτταρα

που εκφράζουν το HER2. Εγκρίθηκε ως μέρος της επικουρικής (adjuvant) θεραπείας μαζί με δοξορουμπκίνη, κυκλοφωσφαμίδη και πακλιταξέλη για τις γυναίκες ασθενείς με θετικούς λεμφαδένες και υπερέκφραση του HER2. Η έγκριση βασίστηκε σε στοιχεία που έδειξαν σημαντική παράταση της επιβίωσης ελεύθερης νόσου σε γυναίκες που έλαβαν trastuzumab μαζί με χημειοθεραπεία σε σχέση με αυτές που έλαβαν μόνο χημειοθεραπεία (Iqbal and Iqbal, 2014). Το trastuzumab έχει εγκριθεί ως συνδυαστική θεραπεία μαζί με τη σισπλατίνη και τη φλουοροπυριμιδίνη για τους ασθενείς με θετική υπερέκφραση του HER2 και μεταστατικό γαστρικό καρκίνο ή αδενοκαρκίνωμα στην γαστροοισοφαγική συμβολή που δεν έχουν ήδη λάβει θεραπεία για μεταστατική νόσο. Η κλινική μελέτη για το trastuzumab στον γαστρικό καρκίνο (TOGA) έδειξε μία μέση επιβίωση για τους ασθενείς που έλαβαν trastuzumab μαζί με χημειοθεραπεία 13,1 μήνες και 11,7 μήνες για τους ασθενείς που έλαβαν χημειοθεραπεία μόνο. Έδειξε επίσης ότι το trastuzumab ήταν πιο αποτελεσματικό στους HER2 3+ καρκίνους σε σχέση με τους HER 2+ (Bang et al., 2010).

- **Lapatinib:** Το Lapatinib είναι ένας αναστολέας τυροσυνικής κινάσης ο οποίος αναστέλλει τα HER2 και EGFR μονοπάτια. Το 2007 εγκρίθηκε ως συνδυαστική θεραπεία μαζί με καπεσιταβίνη για ασθενείς με προχωρημένο και με μεταστατικό καρκίνο του μαστού, θετικό στην υπερέκφραση του HER2, και οι οποίοι είχαν λάβει ήδη θεραπεία με ανθρακυκλίνη, ταξάνη και trastuzumab. Το 2013 εγκρίθηκε ως συνδυαστική θεραπεία μαζί με trastuzumab, χωρίς χημειοθεραπεία, για ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού, θετικό στην υπερέκφραση του HER2 και με αρνητικούς ορμονικούς υποδοχείς, οι οποίοι είχαν ήδη λάβει θεραπεία με trastuzumab και χημειοθεραπεία (Bryant and Geyer, 2006). Από το 2010 επίσης έχει εγκριθεί ως συνδυαστική θεραπεία μαζί με λετροζόλη για μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με μεταστατικό καρκίνο μαστού θετικό στους ορμονικούς υποδοχείς και στο HER2. Η προσθήκη του Lapatinib στην λετροζόλη είναι καλά ανεκτή και οδηγεί σε σημαντική αύξηση της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου, του ποσοστού πλήρους ανταπόκρισης (overall response rate) και του κλινικού όφελους σε σύγκριση με τη θεραπεία μόνο με λετροζόλη (Schwartzberg et al., 2010). Ωστόσο, τα αποτελέσματα κλινικών μελετών δεν δείχνουν κάποιο επιπλέον όφελος του Lapatinib σε σχέση με το trastuzumab ως θεραπεία πρώτης γραμμής στον καρκίνο του μαστού, ούτε δείχνουν κάποια υπεροχή του σε σχέση με το trastuzumab ως θεραπεία είτε πρώτης είτε δεύτερης γραμμής στον προχωρημένο γαστρικό καρκίνο. Λόγω της χαμηλής καρδιακής τοξικότητας μπορεί να χρησιμοποιηθεί εναλλακτικά του trastuzumab σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο καρδιακών επεισοδίων (Voigtlaender et al., 2018)

- **Pertuzumab:** Το Pertuzumab είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα το οποίο παρεμποδίζει το διμερισμό του υποδοχέα HER2. Προσδένεται σε διαφορετικό σημείο του υποδοχέα σε

σχέση με το trastuzumab και ο συνδυασμός των δύο φαρμάκων οδηγεί σε πιο ολοκληρωμένη αναστολή του υποδοχέα. Έχει εγκριθεί ως πρώτη γραμμής θεραπεία στο μεταστατικό καρκίνο του μαστού, θετικό στην υπερέκφραση του υποδοχέα, σε συνδυασμό με trastuzumab και δοσεταξέλη. Η έγκριση βασίστηκε στα αποτελέσματα της μελέτης CLEOPATRA, η οποία σύγκρινε τη θεραπεία πρώτης γραμμής με trastuzumab, δοσεταξέλη και placebo με την θεραπεία πρώτης γραμμής με trastuzumab, δοσεταξέλη και pertuzumab. Τα αποτελέσματα έδειξαν μέση αύξηση της επιβίωσης ελεύθερης νόσου κατά 6.1 μήνες στους ασθενείς που έλαβαν και το pertuzumab με συγχρόνως ελάχιστη έως καθόλου αύξηση της καρδιακής τοξικότητας (Baselga et al., 2012). Το pertuzumab έχει επίσης εγκριθεί και ως νέο-επικουρική (neoadjuvant) θεραπεία σε συνδυασμό με trastuzumab και δοσεταξέλη για ασθενείς με HER2 θετικό, τοπικά προχωρημένο, φλεγμονώδες ή αρχικού σταδίου καρκίνο του μαστού (Gianni et al., 2012).

- **Ado-Trastuzumab Emtansine (T-DM1):** Πρόκειται για ένα σκεύασμα το οποίο αποτελείται από το αντίσωμα trastuzumab συνδεδεμένο με έναν κυτταροτοξικό παράγοντα, τη mertansine (DM1). Αφού προσδεθεί στον υποδοχέα HER2 ο παράγοντας εισέρχεται στο εσωτερικό του κυττάρου με ενδοκυττάρωση, όπου ένα ενεργό παράγωγο της DM1 απελευθερώνεται μετά από πρωτεολυτική αποδόμηση στα λυσοσώματα. Έχει εγκριθεί σε ασθενείς με μεταστατικό HER2 καρκίνο μαστού τελικού σταδίου που έχουν ήδη λάβει θεραπεία με trastuzumab και κάποια ταξάνη. Η έγκριση του βασίστηκε στα αποτελέσματα της μελέτης EMILIA σε 911 ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο του μαστού, που η κατάσταση τους επιδεινώθηκε ακολουθώντας θεραπεία με trastuzumab και ταξάνη. Οι ασθενείς αυτοί έλαβαν τυχαία είτε το T-DM1 είτε lapatinib μαζί με καπεσιταβίνη. Τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντική αύξηση της επιβίωσης χωρίς επιδείνωση της νόσου και της συνολικής επιβίωσης και λιγότερη τοξικότητα σε σχέση με το lapatinib (Verma et al., 2012).

- **Neratinib:** Πρόκειται για έναν από του στόματος αναστολέα τυροσινικής κινάσης του HER2 και του EGFR (Iqbal and Iqbal, 2014). Τα αποτελέσματα μελέτης φάσης II σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο καρκίνο του μαστού έδειξαν 16 εβδομάδες επιβίωση χωρίς επιδείνωση στο μεγαλύτερο μέρος των ασθενών, ενώ η διάρροια ήταν η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια (Burstin et al., 2010).

- **Afatinib:** Πρόκειται για έναν από του στόματος μη αναστρέψιμο αναστολέα ο οποίος στοχεύει τους υποδοχείς EGFR, HER2 και HER4. Έχει εγκριθεί ως θεραπεία πρώτης γραμμής σε τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα με μη ανθεκτικές μεταλλάξεις στον EGFR. Είναι επίσης υπό έρευνα σαν μονοθεραπεία στον HER2 θετικό καρκίνο του μαστού που υποτροπίασε παρ' όλη την θεραπεία με trastuzumab (Moosavi and Polineni, 2020).

6. HER2 και καρκίνος του παχέος εντέρου

6.1 Ενίσχυση του γονιδίου και υπερέκφραση του υποδοχέα HER2 στον καρκίνο του παχέος εντέρου

Τα αποτελέσματα μελετών έχουν δείξει ότι η υπερέκφραση του HER2 / ενίσχυση του γονιδίου κυμαίνεται από 2% έως 9,5% γενικά στον μετασταστικό καρκίνο του παχέος εντέρου και κατά μέσο όρο από 2,5% έως 5% στους όγκους KRAS ή KRAS/ BRAF wild type (Seo et al., 2014). Σε μελέτη των Seo et al. σε 365 ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου και 174 ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο του παχέος εντέρου με απομακρυσμένη μετάσταση αναδείχθηκε υπερέκφραση της πρωτεΐνης HER2 σε περίπου 6% των ασθενών (22 από τους 365 και 10 από τους 174 ασθενείς) (Seo et al., 2014). Η υπερέκφραση της πρωτεΐνης μπορεί να παρατηρείται είτε μεμβρανικά είτε κυτταροπλασματικά (Shabbir et al., 2016). Τα αποτελέσματα της μελέτης των Half et al. έδειξαν 5.2% μεμβρανική έκφραση και 63.5% κυτταροπλασματική όσον αφορά τον πρωτοπαθή καρκίνο του παχέος εντέρου, ενώ στις μεταστατικές βλάβες έδειξαν 12% και 68% αντίστοιχα (Half et al., 2004). Διάφορες μελέτες στις οποίες εκτιμάται η υπερέκφραση της πρωτεΐνης HER2 έδειξαν 2.1% έως 11% μεμβρανική έκφραση (Lee et al., 2014, Marx et al., 2010, Ooi et al., 2004) και 58% έως 68.5% κυτταροπλασματική (Osako et al., 1998, Buhmeida et al., 2018).

Οι Valtorta et al. στην μελέτη HERACLES το 2015 εκτίμησαν, σε 348 δείγματα καρκίνου του παχέος εντέρου από τα οποία τα 44 ήταν KRAS μεταλλαγμένα, την υπερέκφραση του HER2 με δύο προσεγγίσεις: 1) ανοσοϊστοχημικά, στο χέρι χρησιμοποιώντας το αντίσωμα HercepTest και 2) με αυτοματοποιημένη ανοσοϊστοχημεία χρησιμοποιώντας το αντίσωμα 4B5, και την ενίσχυση του γονιδίου με FISH και με SISH. Τα αποτελέσματα έδειξαν ενίσχυση του γονιδίου σε 17 δείγματα KRAS wild type (5,6%). Από αυτά τα 16 ήταν θετικά (3+) και ένα ήταν αμφιλεγόμενο (2+) με το αντίσωμα 4B5 ενώ με το HercepTest τα 14 (82,4%) ήταν θετικά (3+), 2 ήταν αμφιλεγόμενα (2+) και ένα ήταν αρνητικό (0). Σε κανένα δείγμα KRAS μεταλλαγμένο δεν βρέθηκε ενίσχυση του γονιδίου ή υπερέκφραση της πρωτεΐνης (Valtorta et al., 2015).

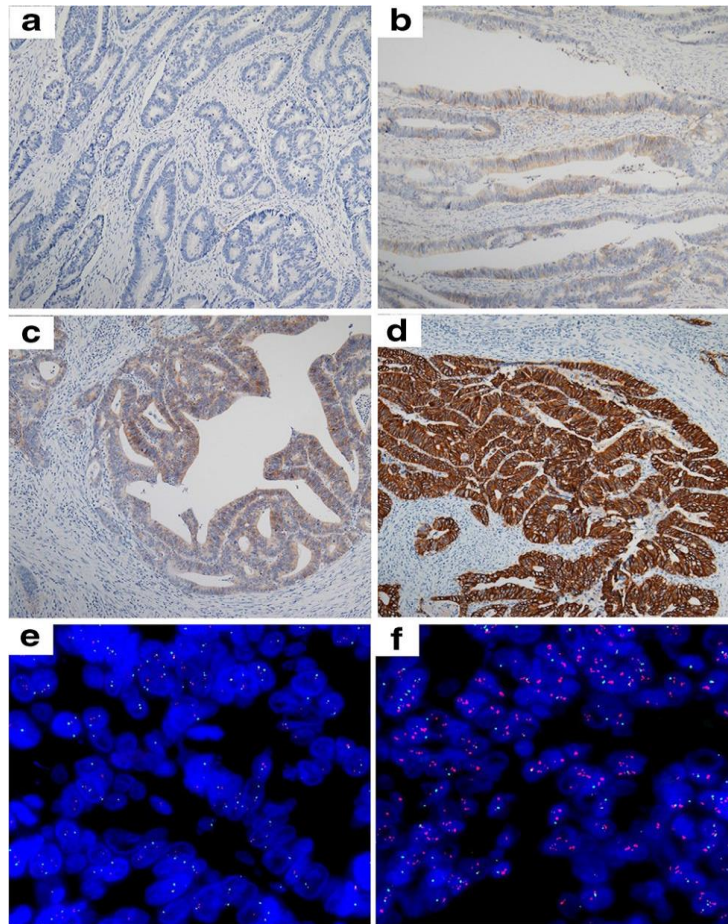
Από την μελέτη αυτή προέκυψαν και τα διαγνωστικά κριτήρια HERACLES τα οποία συνοψίζονται στον πίνακα 2. Σύμφωνα με αυτά αν ένα δείγμα έχει έντονη ανοσοϊστοχημική χρώση (3+) σε ποσοστό κυττάρων μεγαλύτερο του 50% τότε θεωρείται θετικό, ανεξάρτητα από το πρότυπο της χρώσης, αν έχει έντονη χρώση (3+) σε ποσοστό κυττάρων 10% έως 50% ή αν έχει ένταση χρώσης (2+)

σε ποσοστό κυττάρων μεγαλύτερο του 50% τότε θεωρείται αμφιλεγόμενο και απαιτείται έλεγχος της ενίσχυσης του γονιδίου με *in situ* υβριδισμό, και τέλος αν έχει ένταση χρώσης 0, 1+ ή 2+ αλλά σε ποσοστό κυττάρων μικρότερο του 50% τότε θεωρείται αρνητικό (Valtorta et al., 2015).

Πίνακας 2: Διαγνωστικά κριτήρια HERACLES (Valtorta et al., 2015)

<i>Immunohistochemistry staining^a at local pathology</i>	<i>Immunohistochemistry expected pattern</i>	<i>Immunohistochemistry classification</i>	<i>Referral to central pathology</i>	<i>Eligibility to HERACLES trial</i>
No staining (0)	—	Negative	No	Not eligible
Faint staining (1+) any cellularity	Segmental or granular	Negative	No	Not eligible
Moderate (2+) in < 50% cells	Any	Negative	No	Not eligible
Moderate (2+) in ≥ 50% of cells	Circumferential, basolateral or lateral	Equivocal	Mandatory: re-test immunohistochemistry. If >50% cellularity confirmed, proceed with <i>in situ</i> hybridization	If amplified ^b , eligible
Intense (3+) in ≤ 10% cells	Circumferential, basolateral or lateral	Negative	No	Not eligible
Intense (3+) in > 10% < 50% of cells	Circumferential, basolateral or lateral	Positive	Mandatory: re-test immunohistochemistry. If >10% cellularity confirmed, proceed with <i>in situ</i> hybridization	If amplified ^b , eligible
Intense (3+) in ≥ 50% of cells	Circumferential, basolateral or lateral	Positive	Confirmatory immunohistochemistry re-test. <i>In situ</i> hybridization not mandatory but recommended for research purposes	Eligible

Παρακάτω παρουσιάζονται εικόνες εκτίμησης της υπερέκφρασης της πρωτεΐνης HER2 με ανοσοϊστοχημεία και της ενίσχυσης του γονιδίου HER2 με FISH σε δείγματα καρκίνου του παχέος εντέρου (Εικόνα 17):



Εικόνα 17: Εκτίμηση της κατάστασης του HER2 με ανοσοϊστοχημεία και FISH σε δείγματα καρκίνου παχέος εντέρου: Ένταση ανοσοϊστοχημικής χρώσης: a) 0, b) 1+ ισχνή, c) 2+ ασθενής έως μέτρια, d) 3+ ισχυρή. FISH: e) μη ενίσχυση του γονιδίου f) ενίσχυση του γονιδίου (Liu et al., 2020a).

6.2 Κλινικά και παθολογικά χαρακτηριστικά των HER2 θετικών καρκίνων του παχέος εντέρου

Η κατάσταση του HER2, στον καρκίνο του παχέος εντέρου έχει συσχετισθεί με κλινικοπαθολογοανατομικές παραμέτρους. Μελέτες έχουν συσχετίσει την ενίσχυση του γονιδίου και την υπερέκφραση του HER2 με το στάδιο της νόσου. Οι Herpner et al. παρατήρησαν ενίσχυση του γονιδίου

στο 0,9% των ασθενών σταδίου I/II και στο 2,4% των ασθενών σταδίου III/IV (Ingold Heppner et al., 2014). Μελέτες επίσης έχουν συσχετίσει την ενίσχυση του γονιδίου με την εντόπιση του όγκου. Συγκεκριμένα η ενίσχυση του γονιδίου συνδέεται κυρίως με όγκους που βρίσκονται στο αριστερό κόλον σε σχέση με το δεξιό κόλον (Modest et al., 2017, Tejpar et al., 2017, Petrelli et al., 2017)). Οι μελέτες των Salem et al. και Seo et al. έδειξαν υψηλότερες συχνότητες υπερέκφρασης ή ενίσχυσης του HER2 σε καρκίνους του ορθού σε σχέση με καρκίνους του παχέος εντέρου τόσο εντόπισμένους στην δεξιά πλευρά όσο και στην αριστερή (Seo et al., 2014, Salem et al., 2017). Τα στοιχεία που συσχετίζουν την εντόπιση του όγκου με την υπερέκφραση είτε ενίσχυση του HER2 είναι περιορισμένα ενώ υπάρχουν και μελέτες στις οποίες δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά ανάμεσα στις διαφορετικές ομάδες ασθενών ανάλογα με την εντόπιση του όγκου (Ross et al., 2018).

Σε μετανάλυση 13 μελετών των Pyo et al. που αφορούσε 2.573 ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου βρέθηκε ισχυρή συσχέτιση της υπερέκφρασης του HER2 με διηθημένους λεμφαδένες και απομακρυσμένες μεταστάσεις (Pyo et al., 2016).

6.3 Προγνωστική αξία του HER2 στον καρκίνο του παχέος εντέρου

Ο προγνωστικός ρόλος του HER2 στον καρκίνο του παχέος εντέρου παραμένει αβέβαιος. Οι αρχικές μελέτες έδειξαν ότι η υπερέκφραση της πρωτεΐνης HER2 έχει ισχυρή αρνητική προγνωστική αξία (Osako et al., 1998, Karitanovic et al., 1997)) αλλά οι πιο πρόσφατες μελέτες δεν έδειξαν κάποια συσχέτιση μεταξύ της υπερέκφρασης / ενίσχυσης του HER2 και της πορείας της νόσου (ολική και ελεύθερη νόσου επιβίωση OS και DFS) (Richman et al., 2016). Τα αποτελέσματα της μελέτης των Heppner et al. σε 1645 ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου σταδίων I – IV, αναφέρουν μικρότερο διάστημα ολικής επιβίωσης (OS) σε ασθενείς με ενίσχυση έναντι αυτών δίχως ενίσχυση (Ingold Heppner et al., 2014). Τα αποτελέσματα της μελέτης PETACC-8 που πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου σταδίου III έδειξαν επίσης ότι η ενίσχυση του HER2 είναι δείκτης φτωχής πρόγνωσης. Συγκεκριμένα έδειξαν σημαντικά λιγότερο χρόνο ελεύθερο υποτροπής (PFS) και μικρότερη ολική επιβίωση (OS) (Laurent-Puig et al., 2016). Γενικά όμως με βάση τα μέχρι τώρα δεδομένα των μελετών δεν είναι ξεκάθαρος ο προγνωστικός ρόλος του HER2 στον καρκίνο του παχέος εντέρου.

Σε μελέτη των Liu et al τα αποτελέσματα της οποίας δημοσιεύτηκαν το 2020 εκτιμήθηκε η κατάσταση του HER2 και η συσχέτιση της με κλινικοπαθολογικά χαρακτηριστικά και επιβίωση με βάση τα διαγνωστικά κριτήρια για το HER2 στον γαστρικό καρκίνο και τα διαγνωστικά κριτήρια HERACLES σε Κινέζους ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου. Τα αποτελέσματα έδειξαν θετικότητα του HER2

σε ποσοστά 2,9% και 2,6% σε καρκίνους παχέος εντέρου με βάση τα διαγνωστικά κριτήρια του γαστρικού καρκίνου και τα κριτήρια HERACLES αντίστοιχα και 3,7% σε μεταστατικούς καρκίνους με βάση και τα δύο κριτήρια. Η κατάσταση του HER2 συσχετίστηκε με την τοποθεσία του πρωτοπαθούς όγκου, τοπική μετάσταση στους λεμφαδένες και με το στάδιο TNM του όγκου μόνο με βάση τα κριτήρια HERACLES ενώ καμία συσχέτιση δεν βρέθηκε με βάση τα κριτήρια του γαστρικού καρκίνου. Θετικότητα του HER2 βρέθηκε μόνο σε όγκους που ήταν RAS wild type. Επίσης μόνο με βάση τα κριτήρια HERACLES παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στην επιβίωση ελεύθερης νόσου στα στάδια II και III ανάμεσα στους ασθενείς με θετικό HER2 και σε αυτούς με αρνητικό HER2 (Liu et al., 2020b).

6.4 Μελέτες και κλινικές δοκιμές – Προβλεπτική αξία του HER2 στον καρκίνο του παχέος εντέρου

Η ενίσχυση του HER2 γονιδίου έχει δύο σημαντικές συνέπειες στους ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο παχέος εντέρου που είναι RAS/BRAF wild type. Αρχικά μειώνει την αποτελεσματικότητα της anti EGFR θεραπείας στους ασθενείς αυτούς και δεύτερον δίνει την δυνατότητα χρήσης παραγόντων που στοχεύουν τον HER2 υποδοχέα (Siena et al., 2018, Wang et al., 2020). Το 2019 η μοριακή αυτή μεταβολή αναγνωρίστηκε από το National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ως πολύτιμος θεραπευτικός στόχος για δύο συνδυαστικές θεραπείες με anti- HER2 παράγοντες: trastuzumab και lapatinib, trastuzumab και pertuzumab (Tosi et al., 2020).

Τα αποτελέσματα πολλών μελετών έχουν δείξει ότι η ενίσχυση του γονιδίου HER2 είναι αρνητικός παράγοντας όσον αφορά την ανταπόκριση στην θεραπεία με το cetuximab (anti EGFR therapy). Οι Yonesaka et al. εκτίμησαν την επιρροή της ενίσχυσης του γονιδίου HER2 σε 233 ασθενείς που βρίσκονταν υπό θεραπεία με cetuximab. Η μέση επιβίωση ελεύθερης νόσου (PFS) και η μέση ολική επιβίωση (OS) ήταν σχεδόν η μισή σε ασθενείς με ενίσχυση του γονιδίου (n = 13) σε αντίθεση με όσους ασθενείς δεν είχαν ενίσχυση στο γονίδιο (n = 220). Συγκεκριμένα η μέση επιβίωση ελεύθερης νόσου ήταν 89 ημέρες για την πρώτη ομάδα ασθενών σε αντίθεση με 149 ημέρες που ήταν για την δεύτερη ομάδα ασθενών. Η μέση ολική επιβίωση ήταν 307 ημέρες για την πρώτη ομάδα ασθενών και 515 ημέρες για την δεύτερη (Yonesaka et al., 2011).

Οι Raghav et al. μελέτησαν την επίδραση που είχε η ενίσχυση του γονιδίου HER2 στην αποτελεσματικότητα της anti – EGFR θεραπείας σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο παχέος εντέρου με RAS και BRAF wild type. Συγκεκριμένα αρχικά μελέτησαν την υπερέκφραση του γονιδίου σε 97 ασθενείς χρησιμοποιώντας ανοσοϊστοχημεία και διπλό in situ υβριδισμό (HER2 : CEP17 \geq 2,2) και

επιβεβαίωσαν τα ευρήματα τους στην συνέχεια σε 99 ασθενείς από τους οποίους οι 37 είχαν ενίσχυση στο γονίδιο ενώ οι υπόλοιποι 62 ήταν ασθενείς χωρίς ενίσχυση. Στην πρώτη μελέτη, συνολικά 66 ασθενείς έλαβαν anti EGFR θεραπεία μετά την θεραπεία πρώτης γραμμής. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η μέση επιβίωση ελεύθερη υποτροπής (PFS) ήταν σημαντικά μικρότερη στους ασθενείς με ενίσχυση του γονιδίου, σε αντίθεση με τους ασθενείς που δεν είχαν ενίσχυση (2,9 μήνες και με 8,1 μήνες αντίστοιχα). Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώθηκαν και στην δεύτερη μελέτη τους (validation study) στην οποία 69 ασθενείς έλαβαν anti-EGFR θεραπεία μετά την θεραπεία πρώτης γραμμής. Και πάλι η μέση επιβίωση ελεύθερη υποτροπής ήταν σημαντικά μικρότερη σε ασθενείς με ενίσχυση του γονιδίου (2,8 μήνες και 9, 3 μήνες αντίστοιχα) (Raghav et al., 2016).

Σε πρόσφατη μελέτη των Sawada et al. μελετήθηκε η προγνωστική και η προβλεπτική αξία της ενίσχυσης του γονιδίου HER2 και παρατηρήθηκε σημαντικά μικρότερη μέση επιβίωση ελεύθερη υποτροπής (PFS) μετά από anti-EGFR θεραπεία στους ασθενείς με ενίσχυση του γονιδίου σε σχέση με την ομάδα των ασθενών δίχως ενίσχυση (2,6 και 6 μήνες αντίστοιχα). Η πιθανή αιτία της αντίστασης στην anti-EGFR θεραπεία είναι η ενεργοποίηση των σηματοδοτικών μονοπατιών όπως τα RAS, PI3K και STAT3, μέσω θετικής ρύθμισης εναλλακτικών σηματοδοτικών μονοπατιών που δεν συμπεριλαμβάνουν το EGFR υποδοχέα. Πολλοί αυξητικοί παράγοντες και υποδοχείς όπως ο HER2 εναλλακτικά ενεργοποιούν καθοδικά το σηματοδοτικό μονοπάτι του EGFR, παρακάμπτοντας τον υποδοχέα EGFR και προάγουν έτσι τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και την αντίσταση στην απόπτωση (Sawada et al., 2018).

Οι ανωτέρω εργασίες αφορούν μη – τυχαιοποιημένες μελέτες, γι' αυτό το λόγο απαιτούνται μελλοντικές κλινικές δοκιμές που θα περιλαμβάνουν περισσότερους ασθενείς με ενίσχυση στο γονίδιο HER2 οι οποίοι λαμβάνουν anti EGFR θεραπεία για να ισχυροποιηθεί η αρνητική προβλεπτική αξία της ενίσχυσης του γονιδίου ειδικά στην πρώτη γραμμή θεραπείας.

Δύο είναι οι κύριες μελέτες που γίνονται αυτή τη στιγμή όσον αφορά τους παράγοντες που αναστέλλουν τον υποδοχέα HER2 και την αποτελεσματικότητά τους στον καρκίνο του παχέος εντέρου, η HERACLES - A και η MyPathway.

Στη κλινική δοκιμή φάσης II HERACLES - A μελετήθηκε η αποτελεσματικότητα της συνδυαστικής θεραπείας με trastuzumab και lapatinib σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο παχέος εντέρου με φυσιολογικό KRAS και υπερέκφραση του HER2 υποδοχέα οι οποίοι δεν ανταποκρίθηκαν στην χημειοθεραπεία, ενώ παρουσίασαν αντίσταση στην anti-EGFR θεραπεία. Συγκεκριμένα εξετάστηκαν 914 ασθενείς με όγκους χωρίς μετάλλαξη στο KRAS γονίδιο από τους οποίους οι 48 βρέθηκαν θετικοί στο HER2 (IHC: 3+ σε ποσοστό μεγαλύτερο από το 50% των κυττάρων ή IHC: 2+ και

λόγο HER2 : CEP17 > 2 σε ποσοστό μεγαλύτερο του 50% των κυττάρων). Από αυτούς οι 27 ήταν κατάλληλοι για συμμετοχή στη μελέτη. Οι ασθενείς αυτοί είχαν λάβει ήδη αρκετές θεραπείες. Κανείς από του 15 ασθενείς που είχαν ήδη λάβει anti EGFR θεραπεία δεν ανταποκρίθηκε είτε στο cetuximab είτε στο panitumumab. Οι ασθενείς έλαβαν μία ενδοφλέβια δόση trastuzumab 4mg/kg και στη συνέχεια 2mg/kg εβδομαδιαίως σε συνδυασμό με καθημερινή από το στόμα λήψη lapatinib των 1000mg. Σε ένα μεσο follow up 94 εβδομάδων το ποσοστό ανταπόκρισης ήταν 30%. Ένας ασθενής είχε πλήρη ανταπόκριση και 7 ασθενείς είχαν μερική ανταπόκριση. Επιπλέον, 12 ασθενείς είχαν σταθερή νόσο. Η μέση διάρκεια επιβίωσης ελεύθερης νόσου ήταν 21 εβδομάδες. Έξι μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας 9 ασθενείς δεν εκδήλωσαν επιδείνωση. Έξι από τους 27 ασθενείς παρουσίασαν τοξικότητα βαθμού 3 (κόπωση, δερματικά εξανθήματα και υπερχολερυθριναιμία). Γενικά η αγωγή ήταν καλά ανεκτή και δεν παρουσιάστηκαν έντονες παρενέργειες. Επίσης, παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς με μεγαλύτερο αριθμό αντιγράφων γονιδίου HER2 είχαν μεγαλύτερης διάρκειας επιβίωση (PFS) (Valtorta et al., 2015, Greally et al., 2018). Τέλος σε μελέτη των Tosi et al., τα αποτελέσματα της οποίας δημοσιεύτηκαν το 2020 παρουσιάστηκαν τα μακροπρόθεσμα κλινικά αποτελέσματα της χορήγησης trastuzumab και lapatinib (82 μήνες follow up) και κυρίως οι συνέπειες της στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Συνολικά 35 ασθενείς έλαβαν την θεραπεία από τους οποίους 32 ήταν κατάλληλοι για εκτίμηση της ανταπόκρισης τους. Ένας ασθενής ανταποκρίθηκε πλήρως (3%), 8 ασθενείς είχαν μερική ανταπόκριση (25%) και 13 ασθενείς παρουσίασαν σταθερότητα της νόσου (41%). Η μέση γενική επιβίωση ήταν 10 μήνες. Σε 6 ασθενείς (19%) παρατηρήθηκαν παρενέργειες στο κεντρικό νευρικό σύστημα (Tosi et al., 2020).

Η HERACLES - B είναι μία μελέτη φάσης II στην οποία εκτιμήθηκε η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού του pertuzumab και του T-DM1 σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του παχέος εντέρου με φυσιολογικό KRAS και θετικό το HER2. Δώδεκα ασθενείς έλαβαν τη θεραπεία και 8 από αυτούς κρίθηκαν κατάλληλοι για εκτίμηση. Στους επτά από αυτούς (87%) παρατηρήθηκε κλινικό όφελος με συρρίκνωση του όγκου. Δύο ασθενείς (25%) ανέπτυξαν αντίσταση. Τα δεδομένα αυτά συμφωνούν με τα αποτελέσματα της μελέτης HERACLES A σχετικά με την αποτελεσματικότητα του συνδυασμού anti HER2 παραγόντων στην θεραπεία του μεταστατικού HER2 θετικού καρκίνου του παχέος εντέρου (Greally et al., 2018).

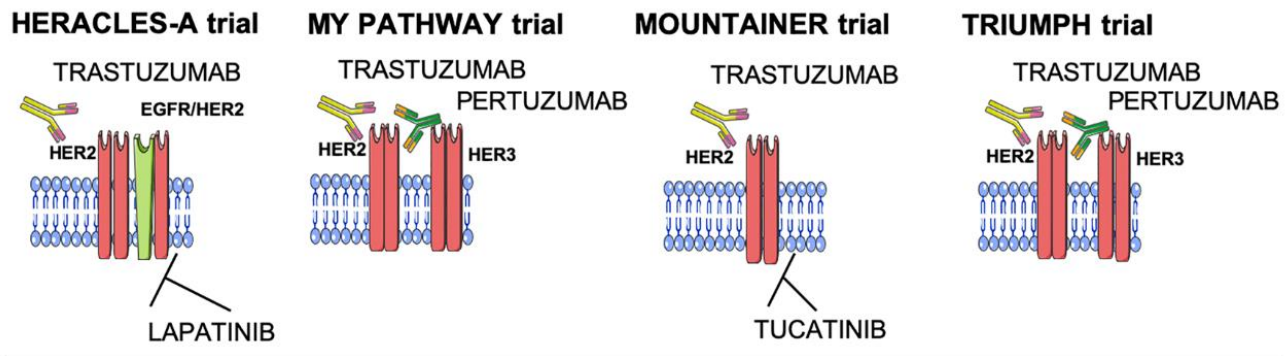
Η HERACLES RESCUE είναι μία μελέτη φάσης II σε εξέλιξη, στην οποία μελετάται η αποτελεσματικότητα του T-DM1 ως μονοθεραπεία σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του παχέος εντέρου, που επιδεινώθηκαν με τη λήψη συνδυασμού lapatinib και trastuzumab στην HERACLES A μελέτη (Greally et al., 2018).

Στη μελέτη MyPathway μελετήθηκε η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού trastuzumab και pertuzumab σε ασθενείς με HER2 θετικό καρκίνο παχέος εντέρου. Στη μελέτη συμμετείχαν 34 ασθενείς με ενίσχυση ή υπερέκφραση του HER2 όπως αυτό εκτιμήθηκε με NGS, $HER2 / CHR17 > 2$, HER2 αντίγραφα > 6 ή αποτέλεσμα ανοσοϊστοχημείας 3+. Μετά από μία μέση περίοδο παρακολούθησης 5,6 μηνών, το ποσοστό ανταπόκρισης ήταν 38,2% και 11,8% των ασθενών είχαν σταθερή νόσο για περισσότερο από 4 μήνες, με αποτέλεσμα το ποσοστό κλινικού όφελους να είναι 50%. Η μέση διάρκεια της ανταπόκρισης ήταν 10, 3 μήνες. Σε δέκα ασθενείς η νόσος επιδεινώθηκε (29,4%). Σημαντική παρατήρηση είναι ότι το ποσοστό ανταπόκρισης ήταν 52% στους ασθενείς με φυσιολογικό KRAS συγκριτικά με 0% των ασθενών με μεταλλαγμένο KRAS. Το μέσο διάστημα επιβίωσης χωρίς υποτροπή ήταν 4,6 μήνες ενώ το μέσο διάστημα ολικής επιβίωσης ήταν 10,3 μήνες (Greally et al., 2018).

Στη μελέτη φάσης II MOUNTAINEER ερευνάται η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού των trastuzumab και tucatinib σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του παχέος εντέρου, θετικό στο HER2 και φυσιολογικό KRAS οι οποίοι είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με 5 φλουορακίλη, οξαλιπλατίνη, ιρινοτεκάνη και anti-VEGF μονοκλωνικό αντίσωμα. Η μελέτη αυτή βρίσκεται σε εξέλιξη (Greally et al., 2018).

Σε εξέλιξη βρίσκεται μία ακόμα μελέτη φάσης II που πραγματοποιείται από το SouthWestern Oncology Group και στην οποία ερευνάται ο συνδυασμός των trastuzumab και pertuzumab σε σύγκριση με τον συνδυασμό cetuximab και ιρινοτεκάνης σε ασθενείς με, μεταστατικό ή μη, χειρουργήσιμο καρκίνο παχέος εντέρου, με ενίσχυση του HER2 και φυσιολογικά τα KRAS, BRAF. Οι ασθενείς αυτοί έχουν επιδεινωθεί μετά από συστηματική χημειοθεραπεία. Δεν έχουν συμπεριληφθεί οι ασθενείς που είχαν προηγουμένως λάβει anti-EGFR θεραπεία ή anti-HER2 θεραπεία (Greally et al., 2018).

Στην εικόνα 18 παρουσιάζονται συνοπτικά οι παραπάνω μελέτες:



Εικόνα 18: Μελέτες και κλινικές δοκιμές (Martini et al., 2020)

Τον Οκτώβριο του 2020 δημοσιεύτηκε από τους Li et al η μελέτη της περίπτωσης (case study) μίας ασθενούς 40 ετών με μεταστατικό καρκίνο παχέος εντέρου με ενίσχυση τόσο του HER2 όσο και του υποδοχέα EGFR η οποία μετά από πολλές διαφορετικές θεραπείες έλαβε ως θεραπεία έναν νέο HER2/EGFR αναστολέα τυροσινικής κινάσης (Li et al., 2020). Η ασθενής μετά την χειρουργική επέμβαση έλαβε 12 κύκλους χημειοθεραπείας. Λίγους μήνες μετά η ασθενής εμφάνισε μεταστάσεις στους πνεύμονες και έλαβε ξανά χημειοθεραπεία σε συνδυασμό με cetuximab. Όμως μετά από 12 κύκλους θεραπείας με μία περίοδο σταθερής νόσου η ασθενής επιδεινώθηκε ξανά. Η ασθενής έλαβε afatinib σαν θεραπεία τρίτης γραμμής. Μετά από μία περίοδο σταθερής νόσου τριών μηνών η ασθενής εμφάνισε μετάσταση στην παρεγκεφαλίδα. Ο όγκος αφαιρέθηκε και με τη χρήση NGS επιβεβαιώθηκε η ενίσχυση στο γονίδιο HER2. Στη συνέχεια η ασθενής έλαβε θεραπεία με trastuzumab σε συνδυασμό με το lapatinib. Η ασθενής ανταποκρίθηκε καλά στη θεραπεία και τέσσερις μήνες μετά δεν υπήρξε υποτροπή όσον αφορά τον όγκο στην παρεγκεφαλίδα, ενώ οι βλάβες στους πνεύμονες είχαν συρρικνωθεί. Λίγους μήνες μετά η ασθενής εμφάνισε νέα μεταστατική βλάβη στον πνεύμονα και έλαβε Raltitrexed plus TS-1 και η νέα βλάβη εξαφανίστηκε. Λίγους μήνες μετά οι εξετάσεις της ασθενούς έδειξαν ότι οι βλάβες στους πνεύμονες είχαν μεγαλώσει και έλαβε TAS-102 και bevacizumab. Όμως η θεραπεία αυτή απέτυχε μετά από τρεις κύκλους. Στην συνέχεια η ασθενής έλαβε pembrolizumab σαν μονοθεραπεία αλλά έναν μήνα μετά οι εξετάσεις της έδειξαν ότι οι βλάβες στους πνεύμονες είχαν αυξηθεί και μεγαλώσει σημαντικά. Τελικά η ασθενής έλαβε Pyrotinib σαν μονοθεραπεία και σχεδόν έναν χρόνο μετά παρατηρήθηκε πολύ σημαντική μείωση, τόσο στο μέγεθος όσο και στον αριθμό των βλαβών στους πνεύμονες. Η θεραπεία έγινε πολύ καλά ανεκτή από την ασθενή. Λίγους μήνες μετά η ασθενής παρουσίασε επιδείνωση ξανά και έλαβε συνδυαστική θεραπεία με Pyrotinib και cetuximab. Η ασθενής

συνεχίζει να λαμβάνει τη θεραπεία αυτήν ακόμα ενώ η περίοδος ελεύθερη υποτροπής είναι μεγαλύτερη από τέσσερις μήνες. Συμπερασματικά, το Pyrotinib μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν θεραπεία σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του παχέος εντέρου με ενίσχυση του HER2. Επιπλέον μελέτες απαιτούνται για την αξιολόγηση αυτής της επίδρασης (Li et al., 2020).

6.5 Συμπεράσματα και Μελλοντικές κατευθύνσεις

Με βάση τα αποτελέσματα των μελετών που έχουν πραγματοποιηθεί, η υπερέκφραση του υποδοχέα HER2 στον καρκίνο του παχέος εντέρου ή η ενίσχυση του γονιδίου λειτουργεί ως μηχανισμός αντίστασης στην anti-EGFR θεραπεία. Η γνώση αυτή οδήγησε σε πολλές κλινικές μελέτες στις οποίες εξετάζεται η αποτελεσματικότητα συνδυαστικών θεραπειών με δύο anti-HER2 παράγοντες. Συγκεκριμένα οι μελέτες HERACLES-A και MyPathway έδειξαν ότι υπήρξε όφελος σε έναν ορισμένο αριθμό ασθενών από την χρήση των συνδυασμών trastuzumab – lapatinib και trastuzumab – pertuzumab αντίστοιχα. Το 2019 η ενίσχυση του HER2 γονιδίου σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο παχέος εντέρου που είναι RAS/BRAF wild type αναγνωρίστηκε από το National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ως πολύτιμος θεραπευτικός στόχος για τις δύο αυτές συνδυαστικές θεραπείες με anti-HER2 παράγοντες. Τα αποτελέσματα περισσότερων μελετών που βρίσκονται ακόμα σε εξέλιξη αναμένονται. Τέλος, με βάση τα δεδομένα ως τώρα, ο ρόλος του HER2 ως προγνωστικός δείκτης παραμένει αβέβαιος.

Οι μελλοντικές έρευνες θα πρέπει να εστιάσουν στο να βρεθούν ποιοι anti-HER2 παράγοντες είναι πιο αποτελεσματικοί και σε ποιους ασθενείς. Θα πρέπει να βρεθούν βιοδείκτες οι οποίοι θα χρησιμοποιηθούν ώστε να διακριθούν οι ασθενείς με ενίσχυση του HER2 οι οποίοι θα είναι πιο πιθανό να ανταποκριθούν σε συγκεκριμένους anti-HER2 παράγοντες. Για παράδειγμα πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι ασθενείς με μεγάλο αριθμό αντιγράφων του γονιδίου είναι πιο πιθανό να ανταποκριθούν σε θεραπεία με συνδυασμό δύο anti-HER2 παραγόντων. Επίσης θα πρέπει να βρεθούν βιοδείκτες οι οποίοι θα βοηθήσουν στο να διακριθούν οι ασθενείς οι οποίοι θα παρουσιάσουν αντίσταση στους anti-HER2 παράγοντες έτσι ώστε να αναζητηθεί για αυτούς μία διαφορετική προσέγγιση.

7. Περίληψη

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου είναι ο τρίτος πιο συχνός καρκίνος παγκοσμίως και ιδιαίτερα στις ανεπτυγμένες χώρες λόγω του τρόπου ζωής. Ένα μέρος των καρκίνων του παχέος εντέρου, ειδικά αυτών που δεν παρουσιάζουν μεταλλάξεις στα γονίδια KRAS, BRAF παρουσιάζει υπερέκφραση στον υποδοχέα HER2. Σύμφωνα με τις μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί, η υπερέκφραση του υποδοχέα ή η ενίσχυση του γονιδίου, και ως αποτέλεσμα η ενεργοποίηση του HER2 μονοπατιού, λειτουργεί ως μηχανισμός αντίστασης στην anti EGFR θεραπεία. Η γνώση αυτή οδήγησε σε πολλές κλινικές μελέτες στις οποίες εξετάζεται η αποτελεσματικότητα συνδυαστικών θεραπειών με δύο anti HER2 παράγοντες. Από τα αποτελέσματα των μελετών αυτών προκύπτει ότι υπάρχει όφελος από την χρήση anti HER2 θεραπείας στην αντιμετώπιση του HER2 θετικού καρκίνου του παχέος εντέρου. Συγκεκριμένα μελέτες όπως η HERACLES-A και η MyPathway έδειξαν ότι υπήρξε όφελος σε έναν ορισμένο αριθμό ασθενών από τη χρήση των συνδυασμών trastuzumab – lapatinib και trastuzumab – pertuzumab αντίστοιχα. Όμως, είναι απαραίτητο να υπάρξουν δεδομένα από μεγαλύτερες κλινικές δοκιμές προκειμένου η anti-HER2 θεραπεία να ενσωματωθεί ως καθιερωμένη θεραπεία για τον καρκίνο του παχέος εντέρου. Τέλος, με βάση τα δεδομένα ως τώρα, ο ρόλος του HER2 ως προγνωστικός δείκτης παραμένει αβέβαιος.

Abstract

Colon cancer is the third most common cancer in the world and especially in developed countries due to lifestyle. Part of colon cancers, especially those that are KRAS, BRAF wild type overexpress the HER2 receptor. According to studies, this overexpression of HER2 protein or amplification of the HER2 gene, and as a result the activation of the HER2 pathway, acts as a mechanism of resistance to anti EGFR therapy. This knowledge has led to several clinical trials examining the effectiveness of dual anti HER2 targeted therapy. The results of these studies show that there is a benefit from the use of anti HER2 therapy in the treatment of HER2 positive colon cancer. Specific studies such as HERACLES – A and MyPathway have shown that a number of patients have benefited from using the combinations of trastuzumab – lapatinib and trastuzumab – pertuzumab respectively. However, data from larger clinical trials are required before HER2 -directed therapy is incorporated into standard treatment paradigms for CRC. Finally, based on the data so far, the role of HER2 as a prognostic indicator remains uncertain.

8. Βιβλιογραφία

Ελληνική Βιβλιογραφία

- ΑΝΑΓΝΩΣΤΟΠΟΥΛΟΥ-ΑΝΘΟΥΛΗ Φ. «Ιστοπαθολογία με στοιχεία ογκολογίας. Βασικές γνώσεις», 2009. Εκδόσεις Π.Χ Πασχαλίδης, Αθήνα, ISBN: 978-960- 399-883-9.
- ΚΑΜΜΑΣ Α. «Μαθήματα Ανατομικής», 2010. Εκδόσεις ΒΗΤΑ Ιατρικές εκδόσεις ΜΕΠΕ, Αθήνα, ISBN: 978-960-452-107-4.
- ΚΑΡΚΑΛΟΥΣΟΣ Π. «Γενική εξέταση ούρων, σπέρματος και άλλων βιολογικών υλικών», 2013. Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας, Αθήνα, ISBN: 978-960-372-192-5.
- ΚΑΣΤΟΡΙΝΗΣ Α., ΚΩΣΤΑΚΗ-ΑΠΟΣΤΟΛΟΠΟΥΛΟΥ Μ., ΜΠΑΡΩΝΑ -ΜΑΜΑΛΗ Φ., ΠΕΡΑΚΗ Β., ΠΑΛΟΓΛΟΥ Π., «Βιολογία Α τάξης ενιαίου λυκείου», Ινστιτούτο Τεχνολογίας υπολογιστών και εκδόσεων «Διόφαντος», Κεφάλαιο 2, ISBN: 978-960-06-2302-4.
- ΚΕΝΤΕΠΟΖΙΔΗΣ Ν., ΜΟΥΝΤΖΙΟΣ Ι., «Οικογενή και κληρονομικά νεοπλασματικά σύνδρομα: Από την γενετική στην εξατομικευμένη θεραπεία», 2013. Εκδόσεις Παρισιάνου Α. Ε, Αθήνα.
- ΠΛΕΣΣΑΣ Σ.Τ «Φυσιολογία του ανθρώπου», 2010. Εκδόσεις Φάρμακον-Τύπος, Αθήνα, ISBN: 978-960-89845-4-7.
- ΧΡΥΣΑΝΘΑΚΟΠΟΥΛΟΣ Ν., Μονοπάτια κυτταρικής σηματοδότησης στην παθογένεια του καρκίνου, Μέρος ΙΙ, 2016. Αχαϊκή Ιατρική 35, 52-69.

Ξένη Βιβλιογραφία

- ABRAHAO-MACHADO, L. F. & SCAPULATEMPO-NETO, C. 2016. HER2 testing in gastric cancer: An update. *World J Gastroenterol*, 22, 4619-25.
- AL-SOHAILY, S., BIANKIN, A., LEONG, R., KOHONEN-CORISH, M. & WARUSAVITARNE, J. 2012. Molecular pathways in colorectal cancer. *J Gastroenterol Hepatol*, 27, 1423-31.
- ALBERTS, B., BRAY, D., HOPKIN, K., JOHNSON, A. D., LEWIS, J., RAFF, M., ROBERTS, K. & WALTER, P. 2015. *Essential cell biology*, Garland science.
- BANG, Y. J., VAN CUTSEM, E., FEYEREISLOVA, A., CHUNG, H. C., SHEN, L., SAWAKI, A., LORDICK, F., OHTSU, A., OMURO, Y., SATOH, T., APRILE, G., KULIKOV, E., HILL, J., LEHLE, M., RUSCHOFF, J., KANG, Y. K. & TO, G. A. T. I. 2010. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*, 376, 687-97.
- BARDOU, M., BARKUN, A. N. & MARTEL, M. 2013. Republished: obesity and colorectal cancer. *Postgrad Med J*, 89, 519-33.
- BASELGA, J., CORTES, J., KIM, S. B., IM, S. A., HEGG, R., IM, Y. H., ROMAN, L., PEDRINI, J. L., PIENKOWSKI, T., KNOTT, A., CLARK, E., BENYUNES, M. C., ROSS, G., SWAIN, S. M. & GROUP, C. S. 2012. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med*, 366, 109-19.
- BERCHUCK, A., KAMEL, A., WHITAKER, R., KERNS, B., OLT, G., KINNEY, R., SOPER, J. T., DODGE, R., CLARKE-PEARSON, D. L., MARKS, P. & ET AL. 1990. Overexpression of HER-2/neu is associated with poor survival in advanced epithelial ovarian cancer. *Cancer Res*, 50, 4087-91.

- BOGAERT, J. & PRENEN, H. 2014. Molecular genetics of colorectal cancer. *Ann Gastroenterol*, 27, 9-14.
- BRYANT, J. & GEYER, C. E. 2006. Trastuzumab for early breast cancer. *Lancet*, 367, 728.
- BUHMEIDA, A., ASSIDI, M., AL-MAGHRABI, J., DALLOL, A., SIBIANY, A., AL-AHWAL, M., CHAUDHARY, A., ABUZENADAH, A. & AL-QAHTANI, M. 2018. Membranous or Cytoplasmic HER2 Expression in Colorectal Carcinoma: Evaluation of Prognostic Value Using Both IHC & BDISH. *Cancer Invest*, 36, 129-140.
- BUNN, P. A., JR., HELFRICH, B., SORIANO, A. F., FRANKLIN, W. A., VARELLA-GARCIA, M., HIRSCH, F. R., BARON, A., ZENG, C. & CHAN, D. C. 2001. Expression of Her-2/neu in human lung cancer cell lines by immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization and its relationship to in vitro cytotoxicity by trastuzumab and chemotherapeutic agents. *Clin Cancer Res*, 7, 3239-50.
- BURSTEIN, H. J. 2005. The distinctive nature of HER2-positive breast cancers. *N Engl J Med*, 353, 1652-4.
- BURSTEIN, H. J., SUN, Y., DIRIX, L. Y., JIANG, Z., PARIDAENS, R., TAN, A. R., AWADA, A., RANADE, A., JIAO, S., SCHWARTZ, G., ABBAS, R., POWELL, C., TURNBULL, K., VERMETTE, J., ZACHARCHUK, C. & BADWE, R. 2010. Neratinib, an irreversible ErbB receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced ErbB2-positive breast cancer. *J Clin Oncol*, 28, 1301-7.
- CANCER, A. J. C. O. 2017. Chapter 20-Colon and rectum. *AJCC cancer staging manual. 8th edition. Springer, New York, NY.*
- CHANDAN, V. S. 2019. Normal Histology of Gastrointestinal Tract. *Surgical Pathology of Non-neoplastic Gastrointestinal Diseases. Springer.*
- CLARK, M. L. & KUMAR, P. 2017. *Kumar and Clark's Clinical Medicine.*
- COOGAN, C. L., ESTRADA, C. R., KAPUR, S. & BLOOM, K. J. 2004. HER-2/neu protein overexpression and gene amplification in human transitional cell carcinoma of the bladder. *Urology*, 63, 786-90.
- COOPER, G. M. & GANEM, D. 1997. The cell: a molecular approach. *Nature Medicine*, 3, 1042-1042.
- FEARON, E. R. & VOGELSTEIN, B. 1990. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*, 61, 759-67.
- GIANNI, L., PIENKOWSKI, T., IM, Y. H., ROMAN, L., TSENG, L. M., LIU, M. C., LLUCH, A., STAROSLAWSKA, E., DE LA HABA-RODRIGUEZ, J., IM, S. A., PEDRINI, J. L., POIRIER, B., MORANDI, P., SEMIGLAZOV, V., SRIMUNINIMIT, V., BIANCHI, G., SZADO, T., RATNAYAKE, J., ROSS, G. & VALAGUSSA, P. 2012. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 13, 25-32.
- GRAVALOS, C. & JIMENO, A. 2008. HER2 in gastric cancer: a new prognostic factor and a novel therapeutic target. *Ann Oncol*, 19, 1523-9.
- GREALY, M., KELLY, C. M. & CERCEK, A. 2018. HER2: An emerging target in colorectal cancer. *Curr Probl Cancer*, 42, 560-571.
- HALF, E., BROADDUS, R., DANENBERG, K. D., DANENBERG, P. V., AYERS, G. D. & SINICROPE, F. A. 2004. HER-2 receptor expression, localization, and activation in colorectal cancer cell lines and human tumors. *Int J Cancer*, 108, 540-8.
- HANAHAH, D. & WEINBERG, R. A. 2000. The hallmarks of cancer. *Cell*, 100, 57-70.
- HANAHAH, D. & WEINBERG, R. A. 2011. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 144, 646-74.

- HANSEN, J. T., KOEPPEN, B. M. & CRAIG, J. A. 2004. *Netter's atlas of neurophysiology*, Icon Custom Communications.
- HEINMOLLER, P., GROSS, C., BEYSER, K., SCHMIDTGEN, C., MAASS, G., PEDROCCHI, M. & RUSCHOFF, J. 2003. HER2 status in non-small cell lung cancer: results from patient screening for enrollment to a phase II study of herceptin. *Clin Cancer Res*, 9, 5238-43.
- HUSSAIN, M. H., MACVICAR, G. R., PETRYLAK, D. P., DUNN, R. L., VAISHAMPAYAN, U., LARA, P. N., JR., CHATTA, G. S., NANUS, D. M., GLODE, L. M., TRUMP, D. L., CHEN, H., SMITH, D. C. & NATIONAL CANCER, I. 2007. Trastuzumab, paclitaxel, carboplatin, and gemcitabine in advanced human epidermal growth factor receptor-2/neu-positive urothelial carcinoma: results of a multicenter phase II National Cancer Institute trial. *J Clin Oncol*, 25, 2218-24.
- INGOLD HEPPNER, B., BEHRENS, H. M., BALSCHUN, K., HAAG, J., KRUGER, S., BECKER, T. & ROCKEN, C. 2014. HER2/neu testing in primary colorectal carcinoma. *Br J Cancer*, 111, 1977-84.
- IQBAL, N. & IQBAL, N. 2014. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) in Cancers: Overexpression and Therapeutic Implications. *Mol Biol Int*, 2014, 852748.
- JIANG, Y., BEN, Q., SHEN, H., LU, W., ZHANG, Y. & ZHU, J. 2011. Diabetes mellitus and incidence and mortality of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Eur J Epidemiol*, 26, 863-76.
- JUNQUEIRA, L. C. & CARNEIRO, J. 2004. *Histologia básica*. 10ª edição. Rio de Janeiro.
- KALLIONIEMI, O. P., KALLIONIEMI, A., KURISU, W., THOR, A., CHEN, L. C., SMITH, H. S., WALDMAN, F. M., PINKEL, D. & GRAY, J. W. 1992. ERBB2 amplification in breast cancer analyzed by fluorescence in situ hybridization. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 89, 5321-5.
- KAPITANOVIC, S., RADOSEVIC, S., KAPITANOVIC, M., ANDELINOVIC, S., FERENCIC, Z., TAVASSOLI, M., PRIMORAC, D., SONICKI, Z., SPAVENTI, S., PAVELIC, K. & SPAVENTI, R. 1997. The expression of p185(HER-2/neu) correlates with the stage of disease and survival in colorectal cancer. *Gastroenterology*, 112, 1103-13.
- KIM, E. R. & CHANG, D. K. 2014. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: the risk, pathogenesis, prevention and diagnosis. *World J Gastroenterol*, 20, 9872-81.
- KLEMENT, G. L., GOUKASSIAN, D., HLATKY, L., CARROZZA, J., MORGAN, J. P. & YAN, X. 2012. Cancer Therapy Targeting the HER2-PI3K Pathway: Potential Impact on the Heart. *Front Pharmacol*, 3, 113.
- LANGER, C. J., STEPHENSON, P., THOR, A., VANGEL, M., JOHNSON, D. H. & EASTERN COOPERATIVE ONCOLOGY GROUP, S. 2004. Trastuzumab in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: is there a role? Focus on Eastern Cooperative Oncology Group study 2598. *J Clin Oncol*, 22, 1180-7.
- LATIF, Z., WATTERS, A. D., DUNN, I., GRIGOR, K. M., UNDERWOOD, M. A. & BARTLETT, J. M. 2003. HER2/neu overexpression in the development of muscle-invasive transitional cell carcinoma of the bladder. *Br J Cancer*, 89, 1305-9.
- LAURENT-PUIG, P., BALOGOUN, R., CAYRE, A., LE MALICOT, K., TABERNERO, J., MINI, E., FOLPRECHT, G., VAN LAETHEM, J., THALER, J. & PETERSEN, L. N. 2016. ERBB2 alterations a new prognostic biomarker in stage III colon cancer from a FOLFOX based adjuvant trial (PETACC8). *Annals of Oncology*, 27.
- LEE, W. S., PARK, Y. H., LEE, J. N., BAEK, J. H., LEE, T. H. & HA, S. Y. 2014. Comparison of HER2 expression between primary colorectal cancer and their corresponding metastases. *Cancer Med*, 3, 674-80.

- LI, H. S., YANG, L. L., ZHANG, M. Y., CHENG, K., CHEN, Y. & LIU, J. Y. 2020. Remarkable Response of EGFR- and HER2-Amplified Metastatic Colon Cancer to Pyrotinib After Failed Multiline Treatments: A Case Report and Literature Review. *Front Oncol*, 10, 548867.
- LIMSUI, D., VIERKANT, R. A., TILLMANS, L. S., WANG, A. H., WEISENBERGER, D. J., LAIRD, P. W., LYNCH, C. F., ANDERSON, K. E., FRENCH, A. J., HAILE, R. W., HARNACK, L. J., POTTER, J. D., SLAGER, S. L., SMYRK, T. C., THIBODEAU, S. N., CERHAN, J. R. & LIMBURG, P. J. 2010. Cigarette smoking and colorectal cancer risk by molecularly defined subtypes. *J Natl Cancer Inst*, 102, 1012-22.
- LIU, C., XU, X., YUAN, H., ZHANG, Y., ZHANG, Y., SONG, S. & YANG, Z. 2020a. Dual Tracers of 16alpha-[18F]fluoro-17beta-Estradiol and [18F]fluorodeoxyglucose for Prediction of Progression-Free Survival After Fulvestrant Therapy in Patients With HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer. *Front Oncol*, 10, 580277.
- LIU, F., REN, C., JIN, Y., XI, S., HE, C., WANG, F., WANG, Z., XU, R. H. & WANG, F. 2020b. Assessment of two different HER2 scoring systems and clinical relevance for colorectal cancer. *Virchows Arch*, 476, 391-398.
- MAKAR, G. A., HOLMES, J. H. & YANG, Y. X. 2014. Angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy and colorectal cancer risk. *J Natl Cancer Inst*, 106, djt374.
- MARTINI, G., CIARDIELLO, D., VITIELLO, P. P., NAPOLITANO, S., CARDONE, C., CUOMO, A., TROIANI, T., CIARDIELLO, F. & MARTINELLI, E. 2020. Resistance to anti-epidermal growth factor receptor in metastatic colorectal cancer: What does still need to be addressed? *Cancer Treat Rev*, 86, 102023.
- MARX, A. H., BURANDT, E. C., CHOSCHZICK, M., SIMON, R., YEKEBAS, E., KAIFI, J. T., MIRLACHER, M., ATANACKOVIC, D., BOKEMEYER, C., FIEDLER, W., TERRACCIANO, L., SAUTER, G. & IZBICKI, J. R. 2010. Heterogenous high-level HER-2 amplification in a small subset of colorectal cancers. *Hum Pathol*, 41, 1577-85.
- MODEST, D. P., STINTZING, S., VON WEIKERSTHAL, L. F., DECKER, T., KIANI, A., VEHLING-KAISER, U., AL-BATRAN, S. E., HEINTGES, T., KAHL, C., SEIPELT, G., KULLMANN, F., SCHEITHAUER, W., MOEHLER, M., HOLCH, J. W., VON EINEM, J. C., HELD, S. & HEINEMANN, V. 2017. Exploring the effect of primary tumor sidedness on therapeutic efficacy across treatment lines in patients with metastatic colorectal cancer: analysis of FIRE-3 (AIOKRK0306). *Oncotarget*, 8, 105749-105760.
- MOOSAVI, L. & POLINENI, R. 2020. Afatinib. *StatPearls*. Treasure Island (FL).
- NENCLARES, P. & HARRINGTON, K. 2020. The biology of cancer. *Medicine*, 48, 67-72.
- NETTER, F. H. 1959. *The Ciba Collection of Medical Illustrations: Digestive system. pt. 1. Upper digestive tract. pt. 2. Lower digestive tract. pt. 3. Liver, biliary tract and pancreas*, Ciba Pharmaceutical Products.
- NUSSBAUM, R. L., MCINNES, R. R., WILLIARD, H. F., THOMPSON, J. S. & THOMPSON, M. W. 2007. *Genetics in medicine*, Saunders Philadelphia, PA.
- OLEN, O., ASKLING, J., SACHS, M. C., FRUMENTO, P., NEOVIUS, M., SMEDBY, K. E., EKBOM, A., MALMBORG, P. & LUDVIGSSON, J. F. 2017. Childhood onset inflammatory bowel disease and risk of cancer: a Swedish nationwide cohort study 1964-2014. *BMJ*, 358, j3951.
- OOI, S. E., CHEN, G. W. & CHOU, C. T. 2004. Adequate nourishment through total parenteral nutrition treatment may augment immune function in patients with colon cancer. *Arch Med Res*, 35, 289-93.
- ORDONEZ-MENA, J. M., WALTER, V., SCHOTTKER, B., JENAB, M., O'DOHERTY, M. G., KEE, F., BUENO-DE-MESQUITA, B., PEETERS, P. H. M., STRICKER, B. H., RUITER, R., HOFMAN, A., SODERBERG, S., JOUSILAHTI, P., KUULASMAA, K., FREEDMAN, N. D.,

- WILSGAARD, T., WOLK, A., NILSSON, L. M., TJONNELAND, A., QUIROS, J. R., VAN DUIJNHOFEN, F. J. B., SIERSEMA, P. D., BOFFETTA, P., TRICHOPOULOU, A., BRENNER, H., CONSORTIUM ON, H., AGEING: NETWORK OF COHORTS IN, E. & THE UNITED, S. 2018. Impact of prediagnostic smoking and smoking cessation on colorectal cancer prognosis: a meta-analysis of individual patient data from cohorts within the CHANCES consortium. *Ann Oncol*, 29, 472-483.
- OSAKO, T., MIYAHARA, M., UCHINO, S., INOMATA, M., KITANO, S. & KOBAYASHI, M. 1998. Immunohistochemical study of c-erbB-2 protein in colorectal cancer and the correlation with patient survival. *Oncology*, 55, 548-55.
- PAEZ, J. & SELLERS, W. R. 2004. PI3K/PTEN/Akt Pathway. *Signal transduction in cancer*. Springer.
- PETRELLI, F., TOMASELLO, G., BORGONOVO, K., GHIDINI, M., TURATI, L., DALLERA, P., PASSALACQUA, R., SGROI, G. & BARNI, S. 2017. Prognostic Survival Associated With Left-Sided vs Right-Sided Colon Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*, 3, 211-219.
- PRESS, M. F., PIKE, M. C., CHAZIN, V. R., HUNG, G., UDOVE, J. A., MARKOWICZ, M., DANYLUK, J., GODOLPHIN, W., SLIWKOWSKI, M., AKITA, R. & ET AL. 1993. Her-2/neu expression in node-negative breast cancer: direct tissue quantitation by computerized image analysis and association of overexpression with increased risk of recurrent disease. *Cancer Res*, 53, 4960-70.
- PYO, J. S., KANG, G. & PARK, K. 2016. Clinicopathological significance and diagnostic accuracy of HER2 immunohistochemistry in colorectal cancer: a meta-analysis. *Int J Biol Markers*, 31, e389-e394.
- RAGHAV, K. P. S., OVERMAN, M. J., YU, R., MERIC-BERNSTAM, F., MENTER, D., KEE, B. K., MURANYI, A., SINGH, S., ROUTBORT, M. & CHEN, K. 2016. HER2 amplification as a negative predictive biomarker for anti-epidermal growth factor receptor antibody therapy in metastatic colorectal cancer. American Society of Clinical Oncology.
- RASHTAK, S., REGO, R., SWEETSER, S. R. & SINICROPE, F. A. 2017. Sessile Serrated Polyps and Colon Cancer Prevention. *Cancer Prev Res (Phila)*, 10, 270-278.
- RAWLA, P., SUNKARA, T. & BARSOUK, A. 2019. Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Prz Gastroenterol*, 14, 89-103.
- REX, D. K. 2014. Serrated Polyps in the Colon. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*, 10, 671-4.
- RICHMAN, S. D., SOUTHWARD, K., CHAMBERS, P., CROSS, D., BARRETT, J., HEMMINGS, G., TAYLOR, M., WOOD, H., HUTCHINS, G., FOSTER, J. M., OUMIE, A., SPINK, K. G., BROWN, S. R., JONES, M., KERR, D., HANDLEY, K., GRAY, R., SEYMOUR, M. & QUIRKE, P. 2016. HER2 overexpression and amplification as a potential therapeutic target in colorectal cancer: analysis of 3256 patients enrolled in the QUASAR, FOCUS and PICCOLO colorectal cancer trials. *J Pathol*, 238, 562-70.
- ROSKOSKI, R., JR. 2014. The ErbB/HER family of protein-tyrosine kinases and cancer. *Pharmacol Res*, 79, 34-74.
- ROSS, J. S., FAKIH, M., ALI, S. M., ELVIN, J. A., SCHROCK, A. B., SUH, J., VERGILIO, J. A., RAMKISSOON, S., SEVERSON, E., DANIEL, S., FABRIZIO, D., FRAMPTON, G., SUN, J., MILLER, V. A., STEPHENS, P. J. & GAY, L. M. 2018. Targeting HER2 in colorectal cancer: The landscape of amplification and short variant mutations in ERBB2 and ERBB3. *Cancer*, 124, 1358-1373.
- ROTHWELL, P. M., WILSON, M., ELWIN, C. E., NORRVING, B., ALGRA, A., WARLOW, C. P. & MEADE, T. W. 2010. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. *Lancet*, 376, 1741-50.

- RUSCHOFF, J., HANNA, W., BILOUS, M., HOFMANN, M., OSAMURA, R. Y., PENAULT-LLORCA, F., VAN DE VIJVER, M. & VIALE, G. 2012. HER2 testing in gastric cancer: a practical approach. *Mod Pathol*, 25, 637-50.
- SAKAI, K., MORI, S., KAWAMOTO, T., TANIGUCHI, S., KOBORI, O., MORIOKA, Y., KUROKI, T. & KANO, K. 1986. Expression of epidermal growth factor receptors on normal human gastric epithelia and gastric carcinomas. *J Natl Cancer Inst*, 77, 1047-52.
- SALEM, M. E., WEINBERG, B. A., XIU, J., EL-DEIRY, W. S., HWANG, J. J., GATALICA, Z., PHILIP, P. A., SHIELDS, A. F., LENZ, H. J. & MARSHALL, J. L. 2017. Comparative molecular analyses of left-sided colon, right-sided colon, and rectal cancers. *Oncotarget*, 8, 86356-86368.
- SANTIN, A. D., BELLONE, S., VAN STEDUM, S., BUSHEN, W., PALMIERI, M., SIEGEL, E. R., DE LAS CASAS, L. E., ROMAN, J. J., BURNETT, A. & PECORELLI, S. 2005. Amplification of c-erbB2 oncogene: a major prognostic indicator in uterine serous papillary carcinoma. *Cancer*, 104, 1391-7.
- SAWADA, K., NAKAMURA, Y., YAMANAKA, T., KUBOKI, Y., YAMAGUCHI, D., YUKI, S., YOSHINO, T., KOMATSU, Y., SAKAMOTO, N. & OKAMOTO, W. 2018. Prognostic and predictive value of HER2 amplification in patients with metastatic colorectal cancer. *Clinical colorectal cancer*, 17, 198-205.
- SCHWARTZBERG, L. S., FRANCO, S. X., FLORANCE, A., O'ROURKE, L., MALTZMAN, J. & JOHNSTON, S. 2010. Lapatinib plus letrozole as first-line therapy for HER-2+ hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *Oncologist*, 15, 122-9.
- SEO, A. N., KWAK, Y., KIM, D. W., KANG, S. B., CHOE, G., KIM, W. H. & LEE, H. S. 2014. HER2 status in colorectal cancer: its clinical significance and the relationship between HER2 gene amplification and expression. *PLoS One*, 9, e98528.
- SESHADRI, R., FIRGAIRA, F. A., HORSFALL, D. J., MCCAUL, K., SETLUR, V. & KITCHEN, P. 1993. Clinical significance of HER-2/neu oncogene amplification in primary breast cancer. The South Australian Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol*, 11, 1936-42.
- SHABBIR, A., MIRZA, T., KHALID, A. B., QURESHI, M. A. & ASIM, S. A. 2016. Frequency of Her2/neu expression in colorectal adenocarcinoma: a study from developing South Asian Country. *BMC Cancer*, 16, 855.
- SHIGEMATSU, H., TAKAHASHI, T., NOMURA, M., MAJMUDAR, K., SUZUKI, M., LEE, H., WISTUBA, II, FONG, K. M., TOYOOKA, S., SHIMIZU, N., FUJISAWA, T., MINNA, J. D. & GAZDAR, A. F. 2005. Somatic mutations of the HER2 kinase domain in lung adenocarcinomas. *Cancer Res*, 65, 1642-6.
- SIEGEL, R. L., MILLER, K. D. & JEMAL, A. 2020. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*, 70, 7-30.
- SIENA, S., SARTORE-BIANCHI, A., MARSONI, S., HURWITZ, H. I., MCCALL, S. J., PENAULT-LLORCA, F., SROCK, S., BARDELLI, A. & TRUSOLINO, L. 2018. Targeting the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) oncogene in colorectal cancer. *Ann Oncol*, 29, 1108-1119.
- SLAMON, D. J., CLARK, G. M., WONG, S. G., LEVIN, W. J., ULLRICH, A. & MCGUIRE, W. L. 1987. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*, 235, 177-82.
- STEPHENS, P., HUNTER, C., BIGNELL, G., EDKINS, S., DAVIES, H., TEAGUE, J., STEVENS, C., O'MEARA, S., SMITH, R., PARKER, A., BARTHORPE, A., BLOW, M., BRACKENBURY, L., BUTLER, A., CLARKE, O., COLE, J., DICKS, E., DIKE, A., DROZD, A., EDWARDS, K., FORBES, S., FOSTER, R., GRAY, K., GREENMAN, C., HALLIDAY, K., HILLS, K., KOSMIDOU, V., LUGG, R., MENZIES, A., PERRY, J., PETTY, R., RAINE, K., RATFORD,

- L., SHEPHERD, R., SMALL, A., STEPHENS, Y., TOFTS, C., VARIAN, J., WEST, S., WIDAA, S., YATES, A., BRASSEUR, F., COOPER, C. S., FLANAGAN, A. M., KNOWLES, M., LEUNG, S. Y., LOUIS, D. N., LOOIJENGA, L. H., MALKOWICZ, B., PIEROTTI, M. A., TEH, B., CHENEVIX-TRENCH, G., WEBER, B. L., YUEN, S. T., HARRIS, G., GOLDSTRAW, P., NICHOLSON, A. G., FUTREAL, P. A., WOOSTER, R. & STRATTON, M. R. 2004. Lung cancer: intragenic ERBB2 kinase mutations in tumours. *Nature*, 431, 525-6.
- TEJPAR, S., STINTZING, S., CIARDIELLO, F., TABERNERO, J., VAN CUTSEM, E., BEIER, F., ESSER, R., LENZ, H. J. & HEINEMANN, V. 2017. Prognostic and Predictive Relevance of Primary Tumor Location in Patients With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: Retrospective Analyses of the CRYSTAL and FIRE-3 Trials. *JAMA Oncol*, 3, 194-201.
- THOSANI, N., GUHA, S. & SINGH, H. 2013. Oral bisphosphonates and colorectal cancer: cumulative dose and duration of use are important predictors of effect. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 11, 1208.
- TOSI, F., SARTORE-BIANCHI, A., LONARDI, S., AMATU, A., LEONE, F., GHEZZI, S., MARTINO, C., BENCARDINO, K., BONAZZINA, E., BERGAMO, F., FENOCCHIO, E., MARTINELLI, E., TROIANI, T., SIRAVEGNA, G., MAURI, G., TORRI, V., MARRAPESE, G., VALTORTA, E., CASSINGENA, A., CAPPELLO, G., BONOLDI, E., VANZULLI, A., REGGE, D., CIARDIELLO, F., ZAGONEL, V., BARDELLI, A., TRUSOLINO, L., MARSONI, S. & SIENA, S. 2020. Long-term Clinical Outcome of Trastuzumab and Lapatinib for HER2-positive Metastatic Colorectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer*, 19, 256-262 e2.
- TURJA, J. & GROTHEY, A. 2008. Individualizing therapy for metastatic colorectal cancer. *Oncology (Williston Park)*, 22, 1479-81.
- VALTORTA, E., MARTINO, C., SARTORE-BIANCHI, A., PENAULT-LLORCA, F., VIALE, G., RISIO, M., RUGGE, M., GRIGIONI, W., BENCARDINO, K., LONARDI, S., ZAGONEL, V., LEONE, F., NOE, J., CIARDIELLO, F., PINTO, C., LABIANCA, R., MOSCONI, S., GRAIFF, C., APRILE, G., FRAU, B., GARUFI, C., LOUPAKIS, F., RACCA, P., TONINI, G., LAURICELLA, C., VERONESE, S., TRUINI, M., SIENA, S., MARSONI, S. & GAMBACORTA, M. 2015. Assessment of a HER2 scoring system for colorectal cancer: results from a validation study. *Mod Pathol*, 28, 1481-91.
- VAZQUEZ, F. & SELLERS, W. R. 2000. The PTEN tumor suppressor protein: an antagonist of phosphoinositide 3-kinase signaling. *Biochim Biophys Acta*, 1470, M21-35.
- VERMA, S., MILES, D., GIANNI, L., KROP, I. E., WELSLAU, M., BASELGA, J., PEGRAM, M., OH, D. Y., DIERAS, V., GUARDINO, E., FANG, L., LU, M. W., OLSEN, S., BLACKWELL, K. & GROUP, E. S. 2012. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*, 367, 1783-91.
- VOIGTLAENDER, M., SCHNEIDER-MERCK, T. & TREPPEL, M. 2018. Lapatinib. *Recent Results Cancer Res*, 211, 19-44.
- WANG, G., HE, Y., SUN, Y., WANG, W., QIAN, X., YU, X. & PAN, Y. 2020. Prevalence, prognosis and predictive status of HER2 amplification in anti-EGFR-resistant metastatic colorectal cancer. *Clin Transl Oncol*, 22, 813-822.
- WIEDUWILT, M. J. & MOASSER, M. M. 2008. The epidermal growth factor receptor family: biology driving targeted therapeutics. *Cell Mol Life Sci*, 65, 1566-84.
- WOLFF, A. C., HAMMOND, M., ALLISON, K. H., HARVEY, B. E., MANGU, P. B., BARTLETT, J., BILOUS, M., ELLIS, I. O., FITZGIBBONS, P. & HANNA, W. 2018. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer.
- YAN, M., SCHWAEDERLE, M., ARGUELLO, D., MILLIS, S. Z., GATALICA, Z. & KURZROCK, R. 2015. HER2 expression status in diverse cancers: review of results from 37,992 patients. *Cancer Metastasis Rev*, 34, 157-64.

- YANO, T., OCHIAI, A., DOI, T., HASHIZUME, K., NAKANISHI, M., OUCHI, K., TANAKA, Y. & OHTSU, A. 2004. Expression of HER2 in gastric cancer: Comparison between protein expression and gene amplification using a new commercial kit. *Journal of Clinical Oncology*, 22, 4053-4053.
- YONEMURA, Y., NINOMIYA, I., YAMAGUCHI, A., FUSHIDA, S., KIMURA, H., OHOYAMA, S., MIYAZAKI, I., ENDOU, Y., TANAKA, M. & SASAKI, T. 1991. Evaluation of immunoreactivity for erbB-2 protein as a marker of poor short term prognosis in gastric cancer. *Cancer Res*, 51, 1034-8.
- YONESAKA, K., ZEJNULLAHU, K., OKAMOTO, I., SATOH, T., CAPPUZZO, F., SOUGLAKOS, J., ERCAN, D., ROGERS, A., RONCALLI, M. & TAKEDA, M. 2011. Activation of ERBB2 signaling causes resistance to the EGFR-directed therapeutic antibody cetuximab. *Science translational medicine*, 3, 99ra86-99ra86.
- YUAN, T. L. & CANTLEY, L. C. 2008. PI3K pathway alterations in cancer: variations on a theme. *Oncogene*, 27, 5497-510.

Ιστοσελίδες

<https://www.mun.ca/>

<https://www.cancer.org/>