

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ»**

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΘΕΜΑ

**Μοριακό προφίλ πρωτοπαθούς καρκίνου παχέος εντέρου και ηπατικών
μεταστάσεων και η επίδραση του στην επιλογή νεότερων θεραπευτικών
προσεγγίσεων**

ΥΠΟ

**ΕΥΑΓΓΕΛΟΥ ΦΑΛΙΔΑ
ΓΕΝΙΚΟΥ ΧΕΙΡΟΥΡΓΟΥ**

**Επιβλέπων Καθηγητής
Κωνσταντίνος Τούτουζας
Αναπληρωτής Καθηγητής Χειρουργικής**

ΑΘΗΝΑ

Ιούλιος 2019

MASTER IN SURGICAL ONCOLOGY

NATIONAL AND KAPODISTRIAN UNIVERSITY OF ATHENS

SCHOOL OF MEDICINE

THESIS

**Molecular profile of primary colorectal cancer and liver metastasis and the
impact on modern therapeutic approach selection**

POSTGRADUATE STUDENT

EVANGELOS FALIDAS

GENERAL SURGEON

SUPERVISOR

KONSTANTINOS TOUTOUZAS

ASS.PROFESSOR OF SURGERY

ATHENS

JULY 2019

ΠΡΑΚΤΙΚΟ
ΤΗΣ ΣΥΝΕΔΡΙΑΣΗΣ ΤΗΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΓΙΑ
ΤΗΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ
του Μεταπτυχιακού Φοιτητή: Ευάγγελου Φαλίδα

Εξεταστική Επιτροπή

- , Επιβλέπων
- , Μέλος
- , Μέλος

Η Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή η οποία ορίσθηκε από την ΓΣΕΣ της Ιατρικής Σχολής του Παν. Αθηνών Συνεδρίαση τηςης 20... για την αξιολόγηση και εξέταση τ... υποψηφίου κ...
....., συνεδρίασε σήμερα .../.../....

Η Επιτροπή διαπίστωσε ότι η Διπλωματική Εργασία τ. Κ... με τίτλο
.....
.....
....., είναι πρωτότυπη, επιστημονικά και τεχνικά άρτια και η βιβλιογραφική πληροφορία ολοκληρωμένη και εμπειρισταωμένη.

Η εξεταστική επιτροπή αφού έλαβε υπ' όψιν το περιεχόμενο της εργασίας και τη συμβολή της στην επιστήμη, με ψήφους προτείνει την απονομή στον παραπάνω Μεταπτυχιακό Φοιτητή την απονομή του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης (Master's).

Στην ψηφοφορία για την βαθμολογία ο υποψήφιος έλαβε για τον βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» ψήφους , για τον βαθμό «ΛΙΑΝ ΚΑΛΩΣ» ψήφους , και για τον βαθμό «ΚΑΛΩΣ» ψήφους Κατά συνέπεια, απονέμεται ο βαθμός «(Αριστα/Λίαν Καλώς/Καλώς)& (Βαθμός).....».

Τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής

- , Επιβλέπων (Υπογραφή).....
- , Μέλος (Υπογραφή)
- , Μέλος (Υπογραφή)

Περίληψη

Η βελτίωση των χειρουργικών τεχνικών αλλά και η εισαγωγή στη θεραπεία νεότερων χημειοθεραπευτικών αύξησαν σημαντικά την επιβίωση των ασθενών με καρκίνο παχέος εντέρου τα τελευταία χρόνια. Παρόλα αυτά ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών παρουσιάζουν είτε σύγχρονες είτε μετάγχρονες ηπατικές μεταστάσεις. Η επιλογή της κατάλληλης θεραπείας, του χρόνου που πρέπει να πραγματοποιηθεί η θεραπεία ή η ηπατεκτομή αλλά και η αντίσταση του όγκου στη θεραπεία που οδηγεί τελικά στην υποτροπή είναι ζητήματα που χρήζουν ιδιαίτερης διαχείρισης. Η βελτίωση της γνώσης πάνω στη βιολογία του όγκου, των ογκογονιδίων και των μονοπατιών σηματοδότησης προσφέρει ένα ευρύ πεδίο έρευνας τόσο στην στοχευμένη θεραπεία των όγκων όσο και στην επιλογή βιοδεικτών με προγνωστικό αλλά προβλεπτικό για τη θεραπεία ρόλο που θα επιτρέψουν και μια πιο εκλογικευμένη χειρουργική προσέγγιση. Στην παρούσα μελέτη ανασκοπήσαμε τη βιβλιογραφία για τις νεότερες θεραπείες για το μεταστατικό καρκίνο του παχέος εντέρου και αναγνωρίσαμε μοριακούς και ιστικούς βιοδείκτες που θα μπορούσαν να έχουν τόσο προγνωστικό όσο και προβλεπτικό ρόλο στην αποτελεσματικότητα τόσο των χειρουργικών όσο και ογκολογικών θεραπειών.

Λέξεις Κλειδιά: κολορθικός, ηπατική μετάσταση, βιοδείκτης, προγνωστικός, προβλεπτικός

ABSTRACT

Improving on surgical techniques and introducing newer chemotherapies significantly increased the survival of colon cancer patients in recent years. However, a significant proportion of patients experience either synchronous or metachronous hepatic metastases. Management is challenging considering the choice of the appropriate treatment, the adequate time to treat or to perform hepatectomy and the resistance of the tumor to the treatment that ultimately leads to relapse. Improving knowledge on tumor biology, oncogenes and signaling pathways offers a broad field of research both in targeted tumor therapies and biomarkers with a prognostic and predictive role to the treatment that will allow for a more rational surgical approach. In the present study we reviewed the literature on newer therapies regarding metastatic colorectal cancer and we identified molecular and tissue biomarkers that could have both prognostic and predictive values in the efficacy of both surgical and oncologic therapies.

Key words: colorectal, liver metastases, biomarker, prognostic, predictive

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	10
1.1 Επιδημιολογία του καρκίνου παχέος εντέρου	10
1.2 Τύποι καρκίνου παχέος εντέρου	10
1.3 Κατάταξη και σταδιοποίηση της νόσου	10
1.4.Μοριακή βάση της καρκινογένεσης	12
1.4.1 Μετάβαση από αδένωμα και καρκίνωμα	12
1.4.2 Μοριακά μονοπάτια πρόκλησης καρκίνου παχέος εντέρου	13
1.4.2.1 Μοριακό μονοπάτι χρωμοσωμικής αστάθειας (CIN)	13
1.4.2.2 Μοριακό μονοπάτι της μικροδορυφορικής αστάθειας	16
1.4.2.3 Μοριακό μονοπάτι της υπερμεθυλίωσης των νησιδίων CpG (CIMP)	16
1.5 Θεραπευτική αντιμετώπιση	17
1.5.1 Χειρουργική αντιμετώπιση	17
1.5.2 Χημειοθεραπεία	17
1.5.3 Στοχευμένες θεραπείες	18
1.5.4 Ακτινοθεραπεία	19
1.5.5 Μοριακό προφίλ και θεραπεία με βάση τη θέση	19
1.6 Ηπατικές μεταστάσεις από καρκίνο παχέος εντέρου	20
1.6.1 Επιδημιολογία	20
1.6.2 Διαδικασία και πρότυπο ανάπτυξης	20
1.6.3 Προγνωστικοί παράγοντες	21
1.6.4 Θεραπεία	21
1.6.4.1 Προθεραπευτική αξιολόγηση και θεραπευτική προσέγγιση	22
1.6.4.2 Χειρουργικές στρατηγικές βελτίωσης της εξαιρεσιμότητας	25
1.6.4.2.1 Εμβολισμός της πυλαίας φλέβας	25
1.6.4.2.2 Ηπατεκτομή δύο σταδίων	25
1.6.4.2.3 Θεραπεία με θερμική απόσπαση	26
1.6.4.2.4 Βραχυθεραπεία	26
1.6.4.2.5 Στερεοτακτική ακτινοθεραπεία σώματος	26
1.6.4.2.6 Μη αναστρέψιμη ηλεκτροδιάτρηση	26
1.6.4.2.7 Εκλεκτική εσωτερική ακτινοθεραπεία	27
1.6.4.2.8 Διαρτηριακός χημειοεμβολισμός	27
1.6.4.2.9 Ηπατική αρτηριακή έγχυση χημειοθεραπείας	27

1.6.4.2.10 Μεταμόσχευση ήπατος για δευτερογενείς όγκους	27
1.6.4.3 Χειρουργική προσέγγιση σε σύγχρονες και μετάγχρονες ηπατικές μεταστάσεις	28
1.6.4.4. Ηπατικές μεταστάσεις και εξωηπατική νόσος	29
1.6.4.5 Μη αναγνωρίσιμες μετά τη θεραπεία ηπατικές μεταστάσεις	30
1.7 Σύγχρονες Θεραπευτικές προσεγγίσεις στο καρκίνο του παχέος εντέρου	31
1.7.1 Μοριακοί υποτύποι του καρκίνου του παχέος εντέρου	31
1.7.2 Κλασσικοί βιοδείκτες και μεταλλάξεις στον κολορθικό καρκίνο	34
1.7.2.1 EGFR	34
1.7.2.2 Μεταλλάξεις του γονιδίου KRAS και NRAS	34
1.7.2.3 Μεταλλάξεις του γονιδίου BRAF	34
1.7.2.4 Μεταλλάξεις του γονιδίου DPYD	34
1.7.2.5 Μεταλλάξεις του γονιδίου PIK3CA	35
1.7.3 Κλασσική στοχευμένη θεραπεία	35
1.7.3.1 Κετουξιμάμπη	35
1.7.3.2. Παμιτουμουμάμπη	35
1.7.3.3 Ιρινοτεκάνη	36
1.7.3.4 Μπεβασιζουμάμπη	36
1.7.3.5 Ραμουκιρουμάμπη	37
1.7.3.6 Ζιφ-αφλιμπερσεπτ	38
1.8 Νεότερες θεραπείες	39
1.8.1 Ανοσοθεραπεία	39
1.8.1.1 Μονοκλωνικά αντισώματα	39
1.8.1.2 Ιοί και εμβόλια	39
1.8.1.3 Ανοσοτοποποιητές	39
1.8.2 Στοχευμένες θεραπείες	40
1.8.2.1 Αναστολείς της κινάσης της τιροσίνης	40
1.8.2.2 Ρυθμιστές υποδοχέων	40
1.8.2.3 Ρυθμιστές επιγενετικών αλλαγών	41
1.8.2.4 Μονοκλωνικά αντισώματα	41
2. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	43
2.1 Εισαγωγή	43
2.2 Σκοπός	44
2.3 Μεθοδολογία	44
2.3.1 Κριτήρια ένταξης μελετών	44

2.3.2 Όροι αναζήτησης	44
2.3.3 Κριτήρια αποκλεισμού	45
2.4 Αποτελέσματα	45
2.4.1. Η ετερογένεια του καρκίνου του παχέος εντέρου	45
2.4.2 Η σύγχρονη κλινική εμπειρία στη χρήση βιοδεικτών στην αντι-EGFR θεραπεία	48
2.4.3 Μοριακό προφίλ και μεταλλάξεις κλώνων μεταστατικού καρκίνου ήπατος	49
2.4.4 Το γονίδιο SMAD4 και ο ισχυρός του προγνωστικός ρόλος	50
2.4.5 Ο ρόλος των KRAS και BRAF	51
2.4.6 Έκφραση μικρών μονόκλωνων μορίων miRNA	51
2.4.7 Το γονίδιο DYRK2	52
2.4.8 Το γονίδιο EMX2	53
2.4.9 Ο αυξητικός παράγοντας μετασηματισμού TGF-β	53
2.4.10 Γονίδια στο χρωμόσωμα 20p11 και η C20orf3	53
2.4.11 Ο δείκτης πολλαπλασιασμού Ki67	54
2.4.12 Η πρωτεΐνη GADD45b	54
2.4.13 Ο αυξητικός παράγοντας SDF-1	54
2.4.14 Το γονίδιο TBL1XR1	55
2.4.15 Η πρωτεΐνη γκαλεκτίνη-3	55
2.4.16 Η στρωματική μεταλλοπρωτεϊνάση MMP-7	55
2.4.17 Καρκινικά κύτταρα CD133+CD54+CD44+	56
2.4.18 Ο υποδοχέας του α-φολικού (FRa)	56
2.4.19 Ο ενδοθηλιακός παράγοντας ενδογλίνη (CD105)	57
2.4.20 Ο στρωματικός παράγοντας τεναςκίνη C	57
2.4.21 Η κυτοκίνη CCL15	57
2.4.22 Τα γονίδια MLH1/PMS2	58
2.4.23 Το γονίδιο MACC1	58
2.4.24 Ο πολυμερής υποδοχέας των ανοσοσφαιρινών (PIgR)	58
2.4.25 Η ιντεγκρίνη Beta-1	58
2.4.26 Η πρωτεΐνη β-κατενίνη	59
2.4.27 Η πρωτεΐνη Mitosis Related kinase 2 (Nek2)	59
2.4.28 Το ένζυμο καρβονική ανυδράση 9 (CA9)	59
2.4.29 Το πρωτο-ογκογονίδιο c-Met	60
2.4.30 Ο πυρηνικός υποδοχέας PPARG	60

2.4.31 Μεμονωμένη έκφραση μορφών CD44+	60
2.5 Συζήτηση-Συμπεράσματα	61
Βιβλιογραφία	64

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Γενικό μέρος

1.1 Επιδημιολογία καρκίνου του παχέος εντέρου

Ο καρκίνος είναι η δεύτερη αιτία θανάτου παγκοσμίως. Ο καρκίνος του παχέος εντέρου (ΚΠΕ) αποτελεί σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας και είναι ο τρίτος συνηθέστερος καρκίνος μετά τον καρκίνο του πνεύμονα και τον καρκίνο του μαστού. Είναι η δεύτερη σε συχνότητα αιτία θανάτου λόγω καρκίνου (1). Οι χώρες με τα υψηλότερα ποσοστά συχνότητας ΚΠΕ είναι η Αυστραλία και η Νέα Ζηλανδία, ακολουθούν η Ευρώπη και η Βόρεια Αμερική, ενώ χώρες με χαμηλότερο κίνδυνο είναι η Κίνα, η Ινδία, αλλά και η Αφρική (2, 3). Στην Ελλάδα, ο ΚΠΕ ήταν και είναι ο δεύτερος πιο συχνός τόσο στους άντρες όσο και στις γυναίκες με σταθερές διακυμάνσεις για την πενταετία 2009-2013 (4).

1.2 Τύποι καρκίνου του παχέος εντέρου

Μορφές καρκίνου του παχέος εντέρου (ΚΠΕ) είναι ο σποραδικός και ο κληρονομικός καρκίνος. Ο οικογενής καρκίνος αποτελεί πιο σπάνια μορφή και εμφανίζεται σε περιπτώσεις με κληρονομικότητα. Ο σποραδικός καρκίνος είναι νόσος της προχωρημένης ηλικίας (αύξηση μετά το 50^ο έτος της ηλικίας) ενώ η μέση ηλικία διάγνωσης είναι τα εβδομήντα έτη. Όταν υπάρχει κληρονομικότητα (15-20% των περιπτώσεων) αφορά σε οικογένειες με γονιδιακές αλλοιώσεις, κληρονομούμενες από τους γονείς. Η οικογενής αδενωματώδης πολυποδίαση και ο κληρονομικός μη πολυποειδής ορθοκολικός καρκίνος είναι τύποι του κληρονομικού καρκίνου του παχέος εντέρου (5,

1.3 Κατάταξη και Σταδιοποίηση της νόσου

Πρόκειται συνήθως για αδενοκαρκινώματα (75 - 80%) με σπανιότερα τα βλενώδη (10%) και τα οδοντωτά (10%). Η Διεθνής Ένωση για τον Έλεγχο του Καρκίνου (Union for International Cancer Control) προτείνει στη λεγόμενη κατάταξη TNM σταδιοποίηση (Tumor Lymphnode Metastasis) όπου το «T» σημαίνει πρωτοπαθής όγκος, το «N» επιχώριοι λεμφαδένες και το «M» μεταστάσεις . Η σταδιοποίηση κατά TNM ανανεώνεται σταδιακά, με αποτέλεσμα να βρισκόμαστε πλέον στην 8^η αναθεωρημένη μορφή της κατά την American Joint Committee on Cancer (AJCC) καθώς και στη συνακόλουθη κατάταξη σε στάδια. Στους πίνακες (Πίνακας 1, Πίνακας 2) περιγράφεται η 7^η έκδοση καθώς και οι διαφορές με την 8^η έκδοση (7,8).

Στην εκτίμηση της νόσου περιλαμβάνονται επίσης καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο (CEA), μικρές καρκινικές εναποθέσεις (tumor deposits), περινευρική διήθηση, μικροδορυφορική αστάθεια, βαθμός υποστροφής του όγκου, διήθηση αγγείων και εξωτοιχωματική διήθηση αγγείων (8).

Στην 8^η έκδοση της TNM, οι κατηγορίες T και N μένουν χωρίς αλλαγές αλλά M1 (απομακρυσμένες μεταστάσεις) αλλάζει σε M1a (μεταστάσεις σε ένα όργανο χωρίς περιτοναϊκές μεταστάσεις), M2b (μεταστάσεις σε περισσότερα από ένα όργανα) και M1c (περιτοναϊκές μεταστάσεις με ή χωρίς μεταστάσεις σε άλλα όργανα). Το στάδιο παραμένει ίδιο εκτός από τα στάδια IV (οποιοδήποτε TN,M1), με αντίστοιχα στάδια IVA, IVB,IVC. Επιπλέον τονίζεται η ανάγκη για περιγραφή των tumor deposits που αλλάζει το στάδιο N1c σε αρνητικούς λεμφαδένες, η φλεβική διήθηση περιγράφεται ως V1/2 και η περινευρική διήθηση ως Pn1.

Primary tumour (T)	
Tx	Primary tumour cannot be assessed
Tis	Carcinoma in situ: intraepithelial or invasion of lamina propria
T1	Tumour invades submucosa
T2	Tumour invades muscularis propria
T3	Tumour invades through the muscularis propria into pericorectal tissues
T4a	Tumour penetrates to the surface of the visceral peritoneum
T4b	Tumour directly invades or is adherent to other organs or structures
Regional Lymph Nodes (N)	
Nx	Regional LN cannot be assessed
N0	No regional LN metastasis
N1a	Metastasis in one regional LN
N1b	Metastasis in 2-3 regional LN
N1c	Tumour deposit(s) in the subserosa, mesentery, or non-peritonealized pericolic or perirectal tissues without regional LN
N2a	Metastasis in 4-6 regional LN
N2b	Metastasis in seven or more regional LN
Distant metastases (M)	
M0	No distant metastasis
M1a	Metastases confined to one organ or site
M1b	Metastases in more than one organ or peritoneum

Stage	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1-T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1-T2	N1	M0
	T1	N2a	M0
IIIB	T3-T4a	N1	M0
	T2-T3	N2a	M0
	T1-T2	N2b	M0
IIIC	T4a	N2a	M0
	T3-T4a	N2b	M0
	T4b	N1-N2	M0
IVA	Any	Any	M1a
IVB	Any	Any	M1b

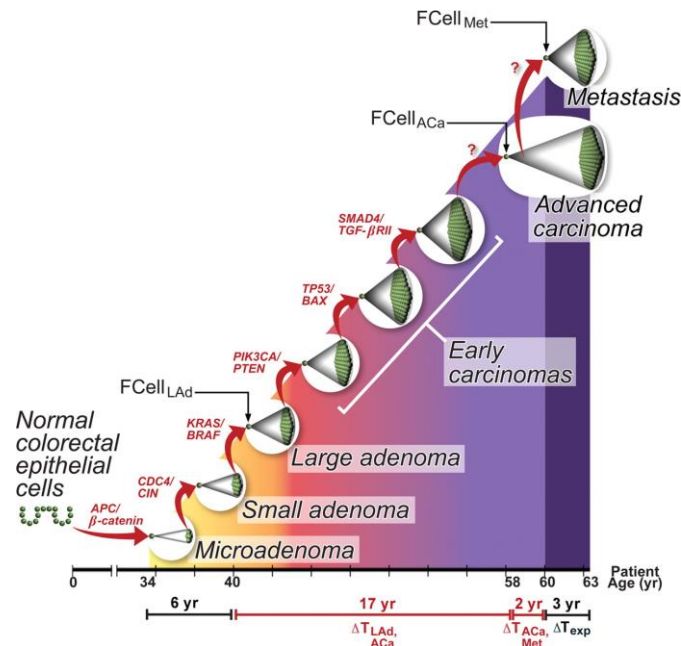
Πίνακας 1: Κατάταξη του ΚΠΕ κατά TNM 7^η έκδοση (8)

Πίνακας 2: Σταδιοποίηση ΚΠΕ(8)

1.4 Μοριακή βάση καρκινογένεσης στο παχύ έντερο και ορθό

1.4.1 Μετάβαση από αδένωμα και καρκίνωμα

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου είναι μια ετερογενής νόσος. Η μετάβαση από το φυσιολογικό επιθήλιο σε αδένωμα και έπειτα σε καρκίνωμα είναι αποτέλεσμα πολλαπλών γενετικών μεταλλάξεων (Εικόνα 1).



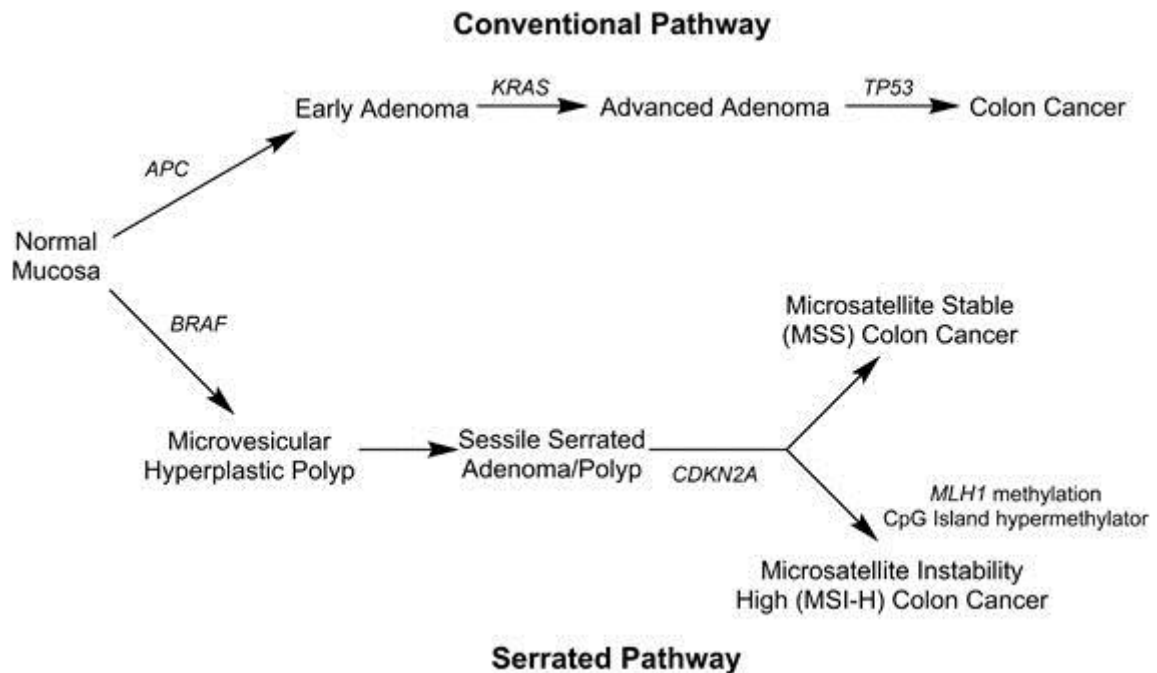
Εικόνα 1. Μετάβαση από αδένωμα σε ΚΠΕ και οι συχνότερες μεταλλάξεις.

Από: <https://eclass.uoa.gr/modules/document/index.php?course=MED409&download=/4f8e691encof/58065ff9Q31h/56ab16b79EIE.pptx>

Υπάρχουν δύο κύρια μονοπάτια που εμπλέκονται στην μετάβαση αυτή. Το πρώτο ονομάζεται *καρκινογενετική ακολουθία αδενώματος – καρκινώματος*, ενώ το δεύτερο, *μονοπάτι των οδοντωτών αδενωμάτων* (Εικόνα 2). Η πρώτη ακολουθία είναι η πιο συχνή στο αριστερό κόλον και ορθό. Περιγράφει την μετάβαση των φυσιολογικών κυττάρων του βλεννογόνου σε αδένωμα και στη συνέχεια σε καρκινικά κύτταρα. Η εξελικτική αυτή πορεία συμβαίνει ως αποτέλεσμα γενετικών αλλαγών (9).

Το μονοπάτι των οδοντωτών αδενωμάτων (πολύποδες) είναι πιο σπάνιο, περιγράφει μια διαδικασία εμφάνισης οδοντωτών/ πολύποδων βλαβών που οδηγούν σε καρκινικά κύτταρα. Περιγράφονται τρία είδη οδοντωτών αδενωμάτων/πολύποδων όπως οι υπερπλαστικοί πολύποδες, τα άμισχα οδοντωτά αδενώματα/ πολύποδες και τα παραδοσιακά οδοντωτά αδενώματα. Οι υπερπλαστικοί πολύποδες είναι η πιο συχνή μορφή (80%) και εντοπίζονται κυρίως στο ορθοσιγμοειδές και είναι χωρίς δυσπλασία. Τα άμισχα οδοντωτά αδενώματα είναι σχετικά σπάνια μορφή πολύποδων με αναδίπλωση του κρυπτικού επιθηλίου στο μέσο και άνω τριτημόριο των κρυπτών. Τέλος, το παραδοσιακό

οδοντωτό αδένωμα είναι επίσης σπάνιο. Είναι συνήθως προέχον ή έμμισχο και είναι δυσπλαστικό (9).



Εικόνα 2: Τα δύο κύρια μονοπάτια καρκινογένεσης στο παχύ έντερο. Από: <https://media.nature.com/m685/nature-assets/ctg/journal/v6/n4/images/ctg201512f1.jpg> <https://media.nature.com/m685/nature-assets/ctg/journal/v6/n4/images/ctg201512f1.jpg>

1.4.2 Μοριακά μονοπάτια πρόκλησης καρκίνου του παχέος εντέρου

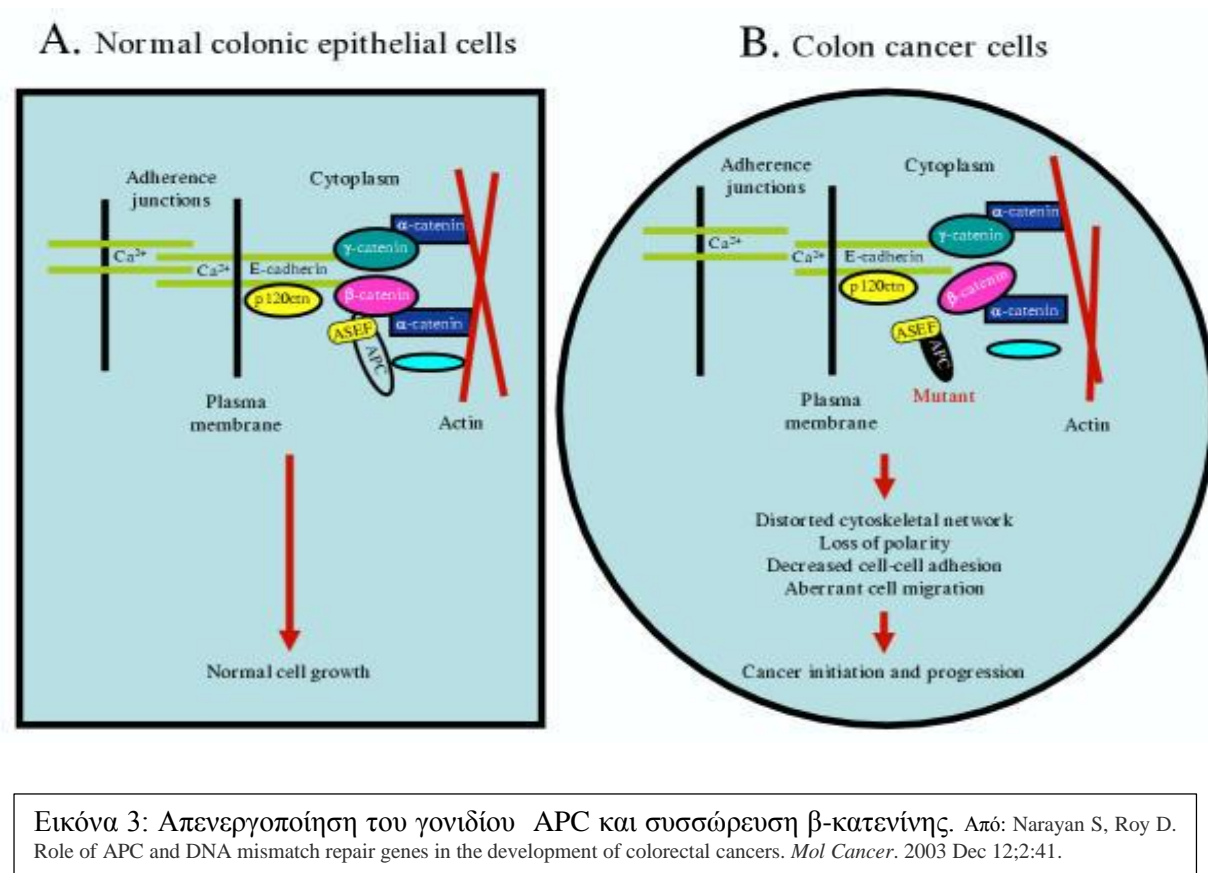
Η γενετική κατανόηση του καρκίνου του παχέος εντέρου είναι σημαντική καθώς επηρεάζει τη διάγνωση, την πρόγνωση, αλλά και τη θεραπεία του. Η έρευνα τα τελευταία χρόνια εμπλέκει την επίδραση διαφόρων ορμονών, την ομοιόσταση αλλά και την εντερική χλωρίδα. Αναδεικνύονται τρία κύρια σημαντικά μοριακά μονοπάτια πρόκλησης ΚΠΕ όπως η χρωμοσωμική αστάθεια (chromosomal instability - CIN), η μικροδορυφορική αστάθεια (microsatellite instability - MSI) και η υπερμεθυλίωση νησίδων CpG (CIMP) (10).

1.4.2.1 Μοριακό μονοπάτι χρωμοσωμικής αστάθειας (CIN)

Το μονοπάτι WNT

Το μοριακό μονοπάτι της χρωμοσωμικής αστάθειας (CIN) είναι αυτό που συνήθως οδηγεί σε ΚΠΕ επηρεάζοντας πρωτεΐνες και ρυθμιστές της μιτωτικής ατράκτου που ασκούν επίδραση στη σταθερότητα των χρωμοσωμάτων. Αρχικά παρατηρείται μετάλλαξη του ογκοκατασταλτικού γονιδίου APC, που εμπλέκεται στην σποραδική μορφή καρκίνου χρωμοσωμικής αστάθειας CIN αλλά και στην μετάλλαξη βλαστικών κυττάρων. Το APC αποτελεί μέρος του μοριακού μονοπατιού

APC/beta-catenin/Tcf και όταν απενεργοποιείται οδηγεί σε αύξηση σηματοδότησης του μονοπατιού WNT/β-κατενίνης. Αυτό οφείλεται στην ανεπαρκή αποδόμηση της β-κατενίνης, που συνεπάγεται συσσώρευση και μετατόπισή της σε σημεία διέγερσης των γονιδίων – στόχων Tcf (Εικόνα 3) . Αυτό επηρεάζει τα κύτταρα ιδιαίτερα ως προς τον πολλαπλασιασμό αλλά και την κινητικότητα τους (11).

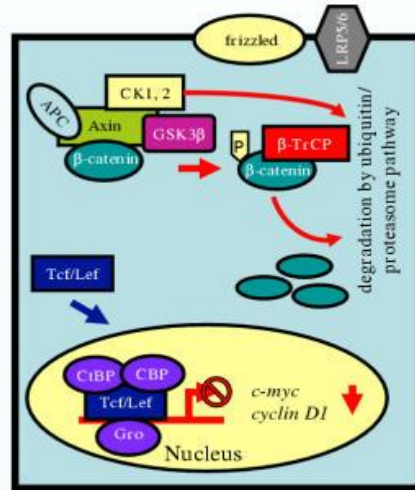


Επιπλέον, υπάρχουν μεταλλάξεις σε γονίδια που αποτελούν μέρος του APC/beta-catenin/Tcf για τις περιπτώσεις σποραδικού καρκίνου χωρίς όμως μετάλλαξη του APC. Περίπου στις μισές περιπτώσεις γίνεται μετάλλαξη του γονιδίου της β-κατενίνης, επιβεβαιώνοντας την υπόθεση ότι οι εν λόγω μεταλλάξεις παρατηρούνται στο αρχικό στάδιο του καρκίνου (11). Η μειωτική πρωτεΐνη BubR1 έχει ρυθμιστικό ρόλο κατά την αλληλεπίδρασή της με το APC. Όταν αυτή απενεργοποιείται δημιουργούνται πολυπλοειδή κύτταρα, ενώ η επιβίωση και ο πολλαπλασιασμός των κυττάρων αυξάνεται. (10).

Επιπλέον, η αλληλεπίδραση της β-κατενίνης εντός του μονοπατιού Notch που ρυθμίζει την κυτταρική διαφοροποίηση επίσης οδηγεί στην εμφάνιση ΚΠΕ λόγω συσσώρευσης β-κατενίνης. Γενετικές διαταραχές του γονιδίου CDK8 αλλάζουν την β-κατενίνη και εμπλέκονται με αυτό τον τρόπο στην εμφάνιση ΚΠΕ.

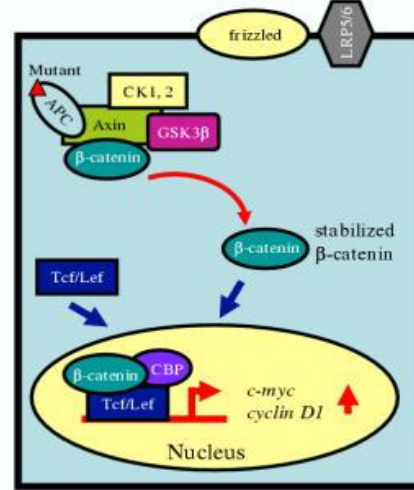
Τέλος, η υψηλή έκφραση της κυκλίνης-D1 ως αποτέλεσμα μεταλλάξεων του APC (Εικόνα 4) επίσης έχει συσχετιστεί με τη μετάβαση από φυσιολογικά κύτταρα σε μεταστατικό καρκίνωμα (12).

A. Normal colonic epithelial cells



Controlled cell growth

B. Colon cancer cells



Uncontrolled cell growth

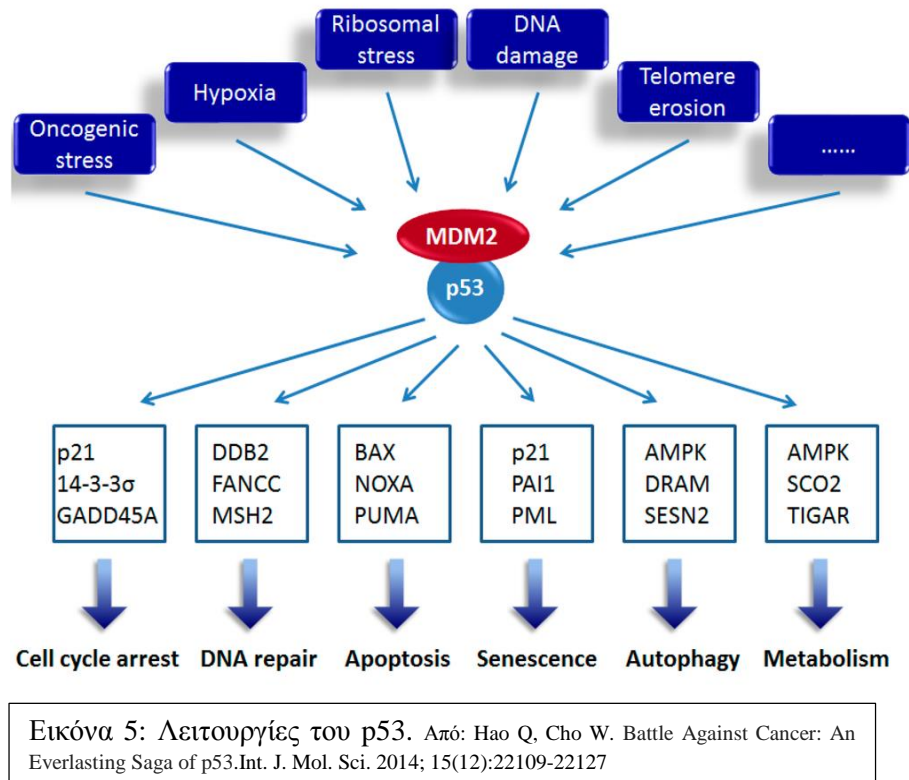
Εικόνα 4: Εναλλακτικοί τρόποι δράσης των μεταλλάξεων του APC (συσσώρευση cycline-D1).
Από: Narayan S, Roy D. Role of APC and DNA mismatch repair genes in the development of colorectal cancers. Mol Cancer. 2003 Dec 12;2:41.

Το γονίδιο KRAS

Μετά τις πρώτες αλλαγές CIN, παρατηρούνται στη συνέχεια και νέες μεταλλάξεις που πυροδοτούν την πλήρη εξαλλαγή των καλοηθών βλαβών σε κακοήθη νεοπλάσματα. Η μετάβαση από αδένωμα σε καρκίνωμα επιπλέον ενεργοποιείται από το γονίδιο Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog (KRAS). Το KRAS είναι μέλος της οδού MAPK–ERK, σχετίζεται με την πρωτεΐνη p21 ενώ συχνές του μεταλλάξεις ανευρίσκονται στους υπερπλαστικούς πολύποδες του ορθού αλλά σπάνιες στα οδοντωτά αδενώματα. Η παρουσία μετάλλαξης Kras /Nras στον ορθοκολικό καρκίνο σχετίζεται με απουσία θεραπευτικής απόκρισης του καρκινοπαθούς σε παράγοντες κατά του EGFR όπως το cetuximab. Επομένως μέσω του μονοπατιού των MAPKs ενεργοποιούνται συγκεκριμένες πρωτεΐνες μεταδίδοντας εξωκυτταρικά σήματα. Οι μεταλλάξεις KRAS μειώνουν την απόπτωση των κυττάρων και αυξάνουν την διάρκεια επιβίωσής τους (12,13).

Το γονίδιο p53

Σε προχωρημένα στάδια καρκινογένεσης στο παχύ έντερο συχνά λαμβάνει χώρα απώλεια του γονιδίου p53 που είναι ογκοκατασταλτικό. Η μετάλλαξή του είναι ένα από τα σημαντικότερα στάδια εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου με αυξημένο πολλαπλασιασμό των κυττάρων, πλήρη απώλεια ελέγχου του κυτταρικού κύκλου και απορρύθμιση πολλών άλλων γονιδίων (Εικόνα 5). Χαρακτηριστική είναι επίσης η αλληλεπίδραση μεταξύ του γονιδίου p53 και της COX-2 που ενεργοποιεί τη φλεγμονή και την αύξηση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού (14).



1.4.2.2 Μοριακό μονοπάτι της μικροδορυφορικής αστάθειας (MSI)

Το μοριακό μονοπάτι της μικροδορυφορικής αστάθειας (MSI) προκύπτει από μεταλλάξεις (καταστολή) στα γονίδια επιδιόρθωσης αναντιστοιχίας DNA (MMR) τα οποία είναι υπεύθυνα για τη διόρθωση σφαλμάτων αντιγραφής του DNA (συμπεριλαμβανομένων των MLH1, MSH2 και MSH6). Παρουσιάζεται στο 15% των σποραδικών περιπτώσεων καρκίνου του παχέος εντέρου (15). Ο ΚΠΕ που συνδέεται με το MSI εντοπίζεται στο εγγύς παχύ έντερο, είναι συχνά βλεννώδης, κακής διαφοροποίησης, με λεμφαδενική διήθηση αλλά καλή πρόγνωση. Αστάθεια σε πάνω από 30% των δεικτών χαρακτηρίζονται ως υψηλή MSI και με λιγότερη από 30% χαμηλή. Σε σύγκριση με το CIN (+), οι ασθενείς με MSI (+) έχουν καλύτερη πρόγνωση. Οι χημειοθεραπείες με 5-FU είναι συχνά αναποτελεσματικές για τους ασθενείς με αστάθεια αλλά είναι καλύτερη η ανταπόκριση στο irinotecan (15).

1.4.2.3 Μοριακό μονοπάτι της υπερμεθυλίωσης νησίδων CpG (CIMP).

Το μοριακό μονοπάτι της υπερμεθυλίωσης νησίδων CpG (CIMP) οδηγεί σε απενεργοποίηση γονιδίων που έχουν τον ρόλο του καταστολέα καρκινικών κυττάρων ή εμπλέκονται στον κυτταρικό κύκλο. Πρόκειται για επιγενετική αλλοίωση. Η υπερμεθυλίωση υποκινητών ή η ολική υπομεθυλίωση

επαναλαμβανομένων ακολουθιών DNA οδηγεί σε απώλεια γονιδιακής έκφρασης. Αρχικά, στο μονοπάτι CIMP γίνεται καταστολή του γονιδίου p16INK4a, που είναι γονίδιο με κατασταλτική δράση. Όταν το p16INK4a δεν λειτουργεί, ο πολλαπλασιασμός των κυττάρων αυξάνεται έντονα, οδηγώντας στη νεοπλασματική εξεργασία (16).

1.5 Θεραπευτική αντιμετώπιση

Οι πολύποδες του παχέος εντέρου αφαιρούνται με κολονοσκόπηση μια γενικώς ανώδυνη διαδικασία της οποίας ακολουθεί η ιστολογική εξέταση των πολυπόδων. Αν είναι καλοήθεις, η αφαίρεσή τους θεωρείται θεραπευτική. Το ίδιο ισχύει και αν διαπιστωθεί εστία καρκίνου εντός του πολύποδα (17). Η υποψία υπολειμματικών καρκινικών κυττάρων στον πολύποδα, οδηγεί σε κολονοσκόπηση ή και σε κολεκτομή. Η παρακολούθηση του ασθενή μέσω κολονοσκόπησης είναι απαραίτητη (17). Η προχωρημένη ηλικία, το μέγεθος των πολυπόδων, το φύλο, ο βαθμός δυσπλασίας, ο μεγάλος αριθμός των πολυπόδων είναι παράγοντες που σχετίζονται με τον κίνδυνο ανάπτυξης ΚΠΕ. Η θεραπευτική προσέγγιση σχετίζεται με την έκταση του όγκου, τις μεταστάσεις αλλά και από την γενικότερη κατάσταση του ασθενή (17).

1.5.1 Χειρουργική αντιμετώπιση

Η ριζική εκτομή (κολεκτομή) είναι η κατάλληλη στρατηγική για την αντιμετώπιση του καρκίνου του παχέος εντέρου. Η έκταση της κολεκτομής περιλαμβάνει τον πάσχον τμήμα σε συνδυασμό με το αντίστοιχο αγγειακό δίκτυό της και τους σύστοιχους λεμφαδένες. Η έκταση της σχετίζεται με τη λεμφαγγειακή αποχέτευση του όγκου. (18). Η πλήρης εκτομή τουλάχιστον 5 cm εκατέρωθεν του όγκου κρίνεται επαρκής, αν και πρόσφατες μελέτες προτείνουν αύξηση του ορίου από 5 cm έως 8-10 cm (19). Στο καρκίνο του ορθού επιβεβλημένη κρίνεται η ολική εκτομή του μεσορθού (Total Mesorectal Excision) ενώ όρια στο άπω τμήμα 1-2 εκ θεωρούνται αποδεκτά. Η χειρουργική εκτομή πραγματοποιείται σε όλους τους ασθενείς με εξαίρεση τον τοπικά ανεγχείρητο, την αντένδειξη στο χειρουργείο ή σε ασθενείς με ασυμπτωματικό πρωτοπαθή όγκο και μη θεραπεύσιμη διασπορά που μπορεί να ακολουθήσει συμπληρωματικές θεραπείες (19).

1.5.2 Χημειοθεραπεία

Η ενδοφλέβια χορήγηση φθοριοπυριμιδινών (ενδοφλέβια 5-FU μαζί με λευκοβορίνη-LV ή καπεσιταβίνη από στόματος) αποτελεί τη βασική προσέγγιση της χημειοθεραπείας του ΚΠΕ εδώ και χρόνια. Στη δεκαετία του 90, δύο ισχυρά κυτταροτοξικά φάρμακα, η οξαλιπλατίνη (oxaliplatin) και

η ιρινοτεκάνη (irinotecan) εισήχθησαν στην αντιμετώπισή του. Η ιρινοτεκάνη σε συνδυασμό με 5-FU αυξάνει σημαντικά την ανταπόκριση των ασθενών στη θεραπεία. Το ίδιο ισχύει και για την οξαλιπλατίνη (20). Περαιτέρω οφέλη παρατηρούνται και μετά την εισαγωγή βιολογικών παραγόντων. Πρόκειται για την εισαγωγή σε σχήματα των μονοκλωνικών αντισωμάτων κετουξιμάμπης (Cetuximab) και της πανιτουμουμάμπης (Panitumumab P-mab) κατά του υποδοχέα EGFR ή της μπεβασιζουμάμπης (Bevacizumab) κατά του υποδοχέα VEGF. Ο συνδυασμός της οξαλιπλατίνης ή της ιρινοτεκάνης με βιολογικούς παράγοντες έχει δείξει υψηλή ανταπόκριση του όγκου σε πάνω από 60% των περιπτώσεων (20).

Η χορήγηση συνδυασμού χημειοθεραπευτικών φαρμάκων (επικουρική χημειοθεραπεία) για έξι μήνες μετά τη ριζική εκτομή μειώνει τον κίνδυνο υποτροπής, πετυχαίνει μακροχρόνια επιβίωση για τους ασθενείς με θετικούς λεμφαδένες (στάδιο III) ενώ πρέπει να δίδεται και σε ασθενείς σταδίου II υψηλού κινδύνου (T4 όγκος, διήθηση αγγείου, <10 λεμφαδένες σε εξέταση, κακή διαφοροποίηση, επείγον χειρουργείο). Οι ασθενείς σταδίου II με υψηλότερη μικροδορυφορική αστάθεια (MSI-H) εμφανίζουν χαμηλότερο κίνδυνο υποτροπής (21). Στη τυχαίοποιημένη μελέτη NSABP Protocol C-07, στην οποία η αποτελεσματικότητα του FLOX (bolus 5-FU/LV/οξαλιπλατίνη) συγκρίθηκε με αυτήν του FULV (bolus 5-FU/LV) σε ασθενείς σταδίου II/III τα ποσοστά 4ετούς ελεύθερης νόσου επιβίωσης ήταν καλύτερα στο τμήμα της μελέτης με το FLOX (73,2% vs 67%, $p=0,005$) ενώ η συνολική επιβίωση δεν διέφερε σημαντικά ($p=0,143$) (22). Η χορήγηση της ιρινοτεκάνης, είτε σε συνδυασμό με 5-FU/LV (IFL), είτε στο συνδυασμό FOLFIRI (συνεχής έγχυση 5-FU, λευκοβορίνη, ιρινοτεκάνη) είχε ίδια αποτελέσματα αλλά μεγάλη τοξικότητα (22). Στη κλασσική πλέον μελέτη MOSAIC, η βελτίωση σε Ολική Επιβίωση (OS) για υψηλού ρίσκου II σταδίου όγκους ήταν 1.7%, 0.1% για χαμηλού ρίσκου και 4.2% για όγκους III σταδίου. Γενικά η επικουρική θεραπεία με 5FU/leucovorin μείωσε το σχετικό ρίσκο υποτροπής στο III στάδιο κατά 30-40% και με τη προσθήκη της οξαλιπλατίνης επιπλέον κατά 19%. Παρόμοια αποτελέσματα αναδεικνύονται και για το στάδιο II (23).

1.5.3 Στοχευμένες θεραπείες

Όπως θα αναφερθεί εκτενέστερα στη συνέχεια, αντισώματα ενάντια σε καρκινικούς υποδοχείς δοκιμάζονται καθημερινά όλο και περισσότερο. Το cetuximab και το panitumumab είναι αντισώματα κατά του EGFR που μειώνουν τη κυτταρική ανάπτυξη ευνοώντας την απόπτωση. Η αποτελεσματικότητά τους σε ασθενείς με KRAS (wt) μεταλλάξεις είναι περιορισμένη. Το bevacizumab εμποδίζει την διαλυτή πρωτεΐνη του VEGF και χρησιμοποιείται στην πρώτη γραμμή στον μεταστατικό ΚΠΕ. Πολλοί συνδυασμοί με κυτταροτοξικά δίνουν ενθαρρυντικά αλλά και πολλές φορές αντικρουόμενα αποτελέσματα. Σε τυχαίοποιημένες μελέτες για FOLFOX με και χωρίς

bevacizumab και cetuximab δεν φάνηκε σημαντικό όφελος στη περίοδο ελεύθερης νόσου (Disease free survival-DFS)(24,25).

1.5.4 Ακτινοθεραπεία

Η ακτινοθεραπεία χρησιμοποιεί ακτινοβολία για την εξάλειψη των καρκινικών κυττάρων κυρίως στον καρκίνο του ορθού. Η συρρίκνωση του όγκου καθιστά ευκολότερο το χειρουργείο αλλά και η τοπική αποστείρωση του πεδίου μειώνουν της τοπικές υποτροπές. Η πλήρης εξάλειψη του όγκου είναι συχνή. Πραγματοποιείται συνήθως συνδυασμός χημειοθεραπείας (χημειο-ευαισθησίας) με ακτινοβολία (χημειο-ακτινοθεραπεία) (26). Συνήθως η χειρουργική επέμβαση πραγματοποιείται 6 με 12 εβδομάδες μετά τη θεραπεία με χημειοθεραπεία και ακτινοβολία. (26). Η προσθήκη 5-FU / LV σε προεγχειρητική ακτινοθεραπεία μεγάλης διάρκειας μειώνει τον κίνδυνο τοπικής υποτροπής, αλλά δεν φαίνεται να είχε αντίκτυπο στην επιβίωση σε ασθενείς σταδίου III (27).

1.5.5 Μοριακό προφίλ και Θεραπεία με βάση τη θέση

Φαίνεται ότι το δεξιό κόλον παρουσιάζει μεγαλύτερη ανοσοποιητική δραστηριότητα σε σχέση με το αριστερό και το ορθό. Όγκοι στο δεξιό κόλον είναι συχνότερα CIMP/MSI/BRAF θετικοί ενώ όγκοι με CIN ανευρίσκονται συχνότερα στο απομακρυσμένο έντερο (28).

Το FOLFIRI δρα παρόμοια στον δεξιό και στον αριστερό ΚΠΕ. Το FOLFOX φαίνεται να υπερτερεί στους αριστερούς καρκίνους. Η θεραπεία με cetuximab σε άγριους τύπους KRAS (wt) δίνει μικρότερη περίοδο ελεύθερη προόδου (progression free survival-PFS) στους δεξιούς όγκους. Το bevacizumab ωφελεί περισσότερο προχωρημένους αριστερούς όγκους (29).

1.6 Ηπατικές μεταστάσεις από καρκίνο παχέος εντέρου

1.6.1 Επιδημιολογία

Η βασική αιτία θανάτου ασθενών με ΚΠΕ είναι η εμφάνιση μεταστατικών εστιών στο ήπαρ (30). Η συχνότητά τους κυμαίνεται μεταξύ 23,6 και 27,3% (31). Κατά τη διάγνωση του ΚΠΕ στο 15% ανευρίσκονται μεταστάσεις, με 76% αυτών μόνο στο ήπαρ. Η συχνότητα ανίχνευσης τους κατά τη διάγνωση του αρχικού όγκου, αυξάνεται αρκετά τα τελευταία χρόνια λόγω των υψηλής ευκρίνειας τεχνικών απεικόνισης (30). Ειδικότερα, το 85% των μεταστάσεων διαγιγνώσκεται εντός ενός έτους, το 94% εντός δύο ετών και το 97,5% εντός των τριών πρώτων ετών μετά τη διάγνωση του αρχικού όγκου (32). Το 2,2% ασθενών χωρίς νόσο για πέντε χρόνια, θα εμφανίσουν τελικά ηπατικές μεταστάσεις σε διάστημα 5-10 ετών (33). Η συχνότητα μεταστατικού καρκίνου του ήπατος σε σχέση με την κατάταξη TNM του καρκίνου του παχέος εντέρου ανέρχεται σε 3,7% για τους όγκους του σταδίου T1, 13,3% για το στάδιο T2 και 30,4% για το στάδιο T3 (34).

Σύγχρονη μετάσταση θεωρείται η ανίχνευση ηπατικών μεταστάσεων είτε πριν είτε κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης για την αντιμετώπιση του αρχικού όγκου (35). Σε παλαιότερες μελέτες φάνηκε ότι η 5ετής επιβίωση ήταν χαμηλότερη στις σύγχρονες μεταστάσεις του ήπατος σε σύγκριση με τις μετάχρονες (3,3% έναντι 6,1%). Σε άλλες, ωστόσο, τέτοια διαφορά δεν αναδείχτηκε (36).

Οι ηπατικές μεταστάσεις διαγιγνώσκονται συχνότερα στους άνδρες όπως και ο ΚΠΕ στην αρχική διάγνωση και σε ασθενείς μικρότερης ηλικίας αλλά με πρωτοπαθή πιο προχωρημένου σταδίου (37,38,39). Το ποσοστό εξωηπατικής μετάστασης είναι υψηλότερο σε ασθενείς με καρκίνο του ορθού χωρίς σημαντικές διαφορές σε ότι αφορά στην ηπατική υποτροπή (40). Ο ΚΠΕ αριστερά βρέθηκε ότι συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ηπατικών μεταστάσεων (41).

1.6.2 Διαδικασία και πρότυπο ανάπτυξης

Διάφορες θεωρητικές προσεγγίσεις με σκοπό την ερμηνεία της εμφάνισης μεταστάσεων καρκινικών κυττάρων έχουν προταθεί κατά καιρούς. Ο Paget, το 1889 αναφέρθηκε για πρώτη φορά στην λεγομένη “seed and soil” υπόθεση. Σύμφωνα με αυτή υπάρχει η τάση μερικών τύπων καρκίνου να εμφανίζουν μεταστάσεις σε συγκεκριμένα όργανα στόχους (42). Αργότερα, ο James Ewing αναφέρθηκε στο λεγόμενο «κυκλοφορικό πρότυπο» σύμφωνα με το οποίο η θέση στην οποία θα εμφανιστούν οι μεταστάσεις εξαρτάται από την αιματική ροή (43). Η πιθανότητα τα καρκινικά κύτταρα να προσελκύνονται από χυμοκίνες συγκεκριμένων οργάνων που αναγνωρίζονται από υποδοχείς του όγκου επίσης είναι πιθανή. Συνεπώς, η μετάσταση κυττάρων σε απομακρυσμένο

όργανο δεν εξαρτάται μόνο από τον βαθμό κακοήθειας του όγκου αλλά και από το μικροπεριβάλλον στο οποίο αναπτύσσεται (43).

Σήμερα πιστεύεται ότι οι μεταστατικές εστίες αποτελούνται από υποομάδες κυττάρων με διαφορετικές ιδιότητες. Τα κύτταρα που θεωρούνται ειδικά για μεταστάσεις εμφανίζουν καλή ικανότητα διήθησης, επιβίωσης αλλά και πολλαπλασιασμού σε απομακρυσμένα όργανα. Συνεπώς, στη μετάσταση επιβιώνουν μόνο μερικά κύτταρα που προϋπήρχαν στην πρωτοπαθή εστία. Υπό αυτή την έννοια μια μετάσταση προέρχεται από συγκεκριμένους κυτταρικούς κλώνους, ενώ διαφορετικές μεταστάσεις είναι πιθανό να προκύπτουν από τον πολλαπλασιασμό διαφορετικών κλώνων. Η τελική κατάληξη μιας μετάστασης εξαρτάται από διάφορους ομοιοστατικούς μηχανισμούς. Αυτοί οι μηχανισμοί μπορούν να αποτελέσουν πιθανούς θεραπευτικούς στόχους (44).

1.6.3 Προγνωστικοί παράγοντες

Η ηπατεκτομή επανήλθε στο προσκήνιο ως σημαντική προσέγγιση του μεταστατικού ΚΠΕ. Πολλοί όμως παράγοντες καθορίζουν την εξέλιξη των ασθενών μετά από ηπατεκτομή. Σύμφωνα με μελέτη των Fong et al. (45,46) σημαντικά είναι τα εξής κλινικά κριτήρια πρόγνωσης: 1) στάδιο νόσου, βαθμός διαφοροποίησης του πρωτοπαθούς όγκου και κατάσταση λεμφαδένων 2) αριθμός όγκων, 3) διηθημένα εγχειρητικά όρια, 4) διηθημένοι λεμφαδένες > 4, 5) μεταστάσεις > 1, 6) διήθηση > 50% του όγκου του ήπατος, 7) μέγεθος της μεγαλύτερης μετάστασης > 5 cm, 8) προεγχειρητικό CEA >200 ng/ml. Ο Settmacher et al. (47) πρότεινε ένα απλούστερο σύστημα. Ασθενείς με εξωηπατικό όγκο τη στιγμή της ηπατεκτομής, N2 πρωτογενή όγκο ή με περισσότερες από δύο ηπατικές μεταστάσεις θεωρούνται επίσης υψηλού ρίσκου (48). Η εξωηπατική νόσος συνδέεται με χαμηλή επιβίωση και θεωρείτο ως αντένδειξη για χειρουργική επέμβαση (49). Μεταλλάξεις RAS είναι ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες στη συνολική και ελεύθερη νόσου επιβίωση (OS και DFS) και αυξάνουν τον κίνδυνο υποτροπής σε ασθενείς μετά από ηπατεκτομή (50).

1.6.4 Θεραπεία

Η ηπατεκτομή, η χημειοθεραπεία, οι στοχευμένες θεραπείες και ραδιο- ή χημειοεμβολισμός προσφέρονται σήμερα σε ασθενείς με μεταστάσεις ΚΠΕ. Τα υψηλότερα ποσοστά επιβίωσης φαίνεται να επιτυγχάνονται με την ηπατεκτομή με εκτιμώμενη συνολική επιβίωση για πενταετία στο 42%. Η επιβίωση κυμαίνεται στο 26% με άλλες αφαιρετικές τεχνικές ενώ με μη χειρουργικές θεραπείες μόλις στο 6% (51).

1.6.4.1 Προθεραπευτική αξιολόγηση και Θεραπευτική προσέγγιση

Οι κύριοι στόχοι της προθεραπευτικής αξιολόγησης είναι οι ακόλουθοι:

1. Επιβεβαίωση ηπατικών μεταστάσεων: Πραγματοποιείται με αξονική τομογραφία (CT) θώρακα, άνω/κάτω κοιλιάς και των οστών λεκάνης-ισχίων. Σε μερικές περιπτώσεις, ωφέλιμη είναι η απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (MRI) (51).

2. Εκτίμηση εξωηπατικών μεταστάσεων: Γίνεται με ποζιτρονικό / αξονικό τομογράφο (PET/CT). Η υποψία οστικών μεταστάσεων επιβάλλει το σπινθηρογράφημα οστών (51).

3. Αξιολόγηση δυνατότητας ηπατεκτομής: Έχει αλλάξει σημαντικά τις τελευταίες δύο δεκαετίες. Ειδικότερα, στις αρχές της δεκαετίας του 1990 η παρουσία περισσότερων από τέσσερις ηπατικές μεταστάσεις, το μέγεθος των ηπατικών μεταστάσεων > 5 εκ, η παρουσία εξωηπατικών μεταστάσεων και η προχωρημένη ηλικία ασθενούς (συνήθως άνω των 70 ετών) θεωρήθηκαν ως αντενδείξεις για ηπατεκτομή. Οι εν λόγω αντενδείξεις αμφισβητήθηκαν και μελετήθηκαν περισσότερο (51).

Σε μελέτες του LiverMetSurvey με διαφορετικές ομάδες ασθενών, τα ποσοστά επιβίωσης που επιτεύχθηκαν μετά από ηπατεκτομή σε ασθενείς με έως και τρεις ηπατικές μεταστάσεις ΚΠΕ ήταν υψηλότερα από εκείνα σε ασθενείς με τέσσερις ή περισσότερες μεταστάσεις με συνολικό ποσοστό επιβίωσης 5 ετών (OS: 26%) (51). Επιπλέον, αν και τα υψηλότερα ποσοστά επιβίωσης επιτεύχθηκαν σε ομάδα ασθενών με μεταστάσεις ήπατος μικρότερες από 3 cm, το συνολικό ποσοστό επιβίωσης 5 ετών ήταν υψηλότερα από 35% και σε ασθενείς με μέγεθος ηπατικών μεταστάσεων μεγαλύτερα από 5 cm (51). Ασθενείς με σύγχρονες ηπατικές και εξωηπατικές μεταστάσεις που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση τόσο για τις μεταστάσεις του ήπατος όσο και για τις εξωηπατικές μεταστάσεις, το συνολικό ποσοστό επιβίωσης 5 ετών ήταν 22%, σημαντικά χαμηλότερο από εκείνο που επιτεύχθηκε σε ασθενείς που είχαν μόνο ηπατικές μεταστάσεις (44%). Ωστόσο, το ποσοστό επιβίωσης (22%) σε 5 χρόνια ήταν υψηλότερα από το ποσοστό επιβίωσης που επιτεύχθηκε μόνο με την παρηγορητική θεραπεία σε ασθενείς με ηπατικές μεταστάσεις (6%) (51). Συνεπώς η ταυτόχρονη παρουσία εξωηπατικών μεταστάσεων, δεν μπορεί να θεωρείται πλέον αντένδειξη για ηπατεκτομή. Σύμφωνα με στοιχεία της βάσης LiverMetSurvey, για ασθενείς με ηπατικές μεταστάσεις άνω των 70 ετών, το ποσοστό επιβίωσης 5 ετών ανέρχεται σε 38%. Επομένως, η ηπατεκτομή μπορεί να είναι αποτελεσματική ακόμη και σε ηλικιωμένους ασθενείς (51).

Οι περισσότεροι χειρουργοί σήμερα δέχονται τα κριτήρια του American Hepato-Pancreato-Biliary Association (παρουσία μεταστάσεων μόνο στο ήπαρ, μόνο σε ένα λοβό, λιγότερα από τρία οζίδια, λιγότερο από 5 εκ, όριο από το FLR πάνω από 1 εκ). Το Clinical Risk Score (CRS) απαιτεί περίοδο ελεύθερη από τον όγκο <12 μήνες, μεγαλύτερος όγκος πάνω από 5εκ., θετικοί λεμφαδένες, βλάβες >1 και Ca19-9>200. Score μικρότερο από 2 έχει καλή πρόγνωση (44).

Επί του παρόντος, τα τεχνικά κριτήρια που χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση δυνατότητας ηπατεκτομής δίνουν περισσότερο βάρος στο FLR και περιλαμβάνουν απουσία υπολειμματικού όγκου (R0: όρια εκτομής μικροσκοπικά ελεύθερα όγκου), διατήρηση τουλάχιστον δύο συνεχόμενων ηπατικών τμημάτων με επαρκή αγγειακή εισροή, εκροή και χολική αποστράγγιση, καθώς και διατήρηση επαρκούς FLR (τουλάχιστον 20-30% του λειτουργικού ηπατικού όγκου σε ασθενείς με φυσιολογικό ήπαρ και 30-35% λειτουργικού όγκου ήπατος σε ασθενείς που έχουν ακολουθήσει χημειοθεραπεία) (44,51). Σε ασθενείς με οριακό FLR προτείνεται η θεραπεία αναγέννησης με εμβολισμό της πυλαίας.(44,51)

Τρία βασικά σενάρια αντιμετώπισης των ηπατικών μεταστάσεων αντιμετωπίζονται:

1. Ηπατικές μεταστάσεις που δύνανται να εξαιρεθούν εξαρχής και μπορούν να λάβουν περιεγχειρητική χημειοθεραπεία: Η μελέτη EPO δεν έδειξε πλεονέκτημα ανάμεσα σε περιεγχειρητική χημειοθεραπεία και χειρουργείο μόνο σε 5ετές OS (51% vs 48%) αλλά μάλλον ενδείκνυται σε περιπτώσεις με κακούς προγνωστικούς παράγοντες. Προτείνεται 3 μήνες FOLFOX (ή capecitabine με oxaliplatine) και 3 μήνες μετεγχειρητικά. Στο NeoEPOC δεν φάνηκε ωφέλεια από την περιεγχειρητική προσθήκη anti-EGFR παραγόντων. Με κακούς προγνωστικούς παράγοντες παρόλα αυτά το FOLFOX μαζί με βιολογικούς παράγοντες προτείνεται. Οι υποτροπές φτάνουν στα 56.7% σε δύο χρόνια και 93% στα 5 πρώτα έτη (52,53).

2. Ηπατικές μεταστάσεις δυνητικά εξαιρεσιμες: Στο 20% των ασθενών είναι δυνατόν να γίνει θεραπεία μετατροπής των δυνητικά χειρουργήσιμων μεταστάσεων σε χειρουργήσιμες. Η επιβίωση αυξάνεται επιπλέον αν οι ασθενείς δεν χρήζουν ηπατεκτομής μετά τη χημειοθεραπεία (54). Σημαντική επιτυχία παρατηρήθηκε στις μελέτες CRYSTAL και OPUS μετά από νέο επικουρική χημειοθεραπεία με FOLFIRI ή FOLFOX με cetuximab. Ασθενείς με ανεγχείρητες μεταστάσεις ή πάνω από 5 μεταστάσεις που μελετήθηκαν στη CELIM μελέτη (FOLFOX+cetuximab και FOLFIRI+cetuximab) έδειξαν σημαντικά ποσοστά μετατροπής. Στη μελέτη OLIVIA (FOLFIRI+bevacizumab και FOLFOX+bevacizumab) επίσης προέκυψαν υψηλά σημεία ανταπόκρισης-μετατροπής. (44,55). Ο R.Adam πρόσφατα πρότεινε προγνωστικούς παράγοντες σε ασθενείς με θεραπεία μετατροπής και εκτομή δηλ. λεμφαδενική κατάσταση, εστίες >6, Ca 19.9>37 τη στιγμή της ηπατεκτομής, πρόοδο της νόσου κατά την πρώτη γραμμής χημειοθεραπεία και παρουσία εξωηπατικής νόσου (56).

Το μοριακό προφίλ των μεταστάσεων φαίνεται σημαντικό στην απόφαση για το είδος της χημειοθεραπείας (Εικόνα 6) . Η επέμβαση πραγματοποιείται 4-8 εβδομάδες μετά την νεοεπικουρική χημειοθεραπεία. Μετά τη χειρουργική εκτομή βέβαια η υποτροπή φτάνει στο 60%. Στα κλασσικά 5FU/LV, capecitabine, irinotecan προτείνονται επιπλέον αντιαγγειογεννητικοί παράγοντες (bevacizumab, regorafenib, aflibercept) και παράγοντες όπως cetuximab και panitumubam (44,55).

Στόχος	Μοριακό Προφίλ Όγκου	Θεραπεία
	RAS wt	Διπλή Χημειοθεραπεία+antiEGFR
Μείωση του όγκου	RAS mt	Συνδυασμός Χημειοθεραπείας+ bevacizumab
	BRAF mt	Τριπλή Χημειοθεραπεία+bevacizumab

Εικόνα 6:Επιλογή της περιεγχειρητικής χημειοθεραπείας με βάση το μοριακό προφίλ του ΚΠΕ (54-56).

Ηπατικές μεταστάσεις μη εξαιρέσιμες: Ασθενείς με μη εξαιρέσιμες μεταστάσεις φτάνουν στο 70% στην πρώτη διάγνωση. Η νέο-επικουρική ή η περιεγχειρητική χημειοθεραπεία σε συνδυασμό με τοπικο-περιοχικές θεραπείες φαίνεται να δίνει αποδεκτά αποτελέσματα. Το σχήμα FOLFOXIRI ακολουθούμενο από χειρουργική εκτομή δίνει ανταποκρίσεις του 70% σε R0 εκτομές.

Γενικά, η υποσταδιοποίηση (downstaging) της νόσου κυμαίνεται μεταξύ 5-38%. Ποσοστά εξαιρεσιμότητας του 40-70% επιτυγχάνονται με τα κλασσικά σχήματα όπως FOLFIRI, FOLFOX και FOLFIRINOX. Η χρήση του bevacizumab στον ανεγχείρητο μεταστατικό καρκίνο του παχέος εντέρου είναι υπό μελέτη. Ο συνδυασμός του με FOLFOX ή FOLFIRI αυξάνει τις R0 εκτομές κατά 16.1% και 4.9% αντίστοιχα. Στο σχήμα CAPOX με bevacizumab, εξαιρεσιμότητα αυξήθηκε κατά 40%. Ο χημειοεμβολισμός με irinotecan επίσης με FOLFOX και bevacizumab φαίνεται να αυξάνει την εγχειρησιμότητα στο 35%. Η χρήση του cetuximab όπως τουλάχιστον φάνηκε στις μελέτες OPUS, CRYSTAL και CELIM φαίνεται να αυξάνει τις R0 εκτομές κατά το διπλάσιο τουλάχιστον σε KRAS/NRAS άγριους τύπους. Στη μελέτη PRIME σε KRAS wt, το panitumubam με FOLFOX μετατρέπει σε εξαιρέσιμες τουλάχιστον το 31% των μεταστάσεων με ποσοστά R0 29%. Γενικά η χρήση της νέο- ή περιεγχειρητικής θεραπείας βοηθά 15-35% των ασθενών οδηγώντας τους στο χειρουργείο (Εικόνα 7) (44).

Trial name	Chemotherapy type	Control	n	KRAS status	Overall response	Conversion to resection	R0 resection
BEAT ⁶⁶¹	FOLFOX/XELOX/FOLFIRI or fluoropyrimidines + bevacizumab	No	1914	Not selected	NA	11.80%	NA
First BEAT ⁶⁶²	FOLFOX/XELOX + bevacizumab	Placebo	1914	Not selected	38%	11.80%	6.3% vs 4.9%
OPUS ⁷⁰¹	FOLFOX + cetuximab	FOLFOX	233	Wild type	61% vs 37%	9%	4.7% vs 2.4%
POCHER ⁷²¹	Chr IFLO + cetuximab	No	43	Wild type	79%	60%	25.70%
PRIME ⁷⁷¹	FOLFOX + panitumumab	FOLFOX	591	Wild type	57% vs 48%	31% vs 22%	29% vs 17%
CELIM ⁸¹¹	FOLFOX6 + cetuximab	FOLFIRI + cetuximab	106	Wild type	68% vs 57%	43%	38% vs 30%
BOXER ⁸⁵¹	CAFOX + bevacizumab	No	47	Not selected	78%	40%	NA
Loupakis <i>et al</i> ²⁹³	FOLFOXIRI + bevacizumab	FOLFIRI + bevacizumab	508	Not selected	65% vs 53%	15% vs 12%	NA
Ye <i>et al</i> ⁷⁹¹	FOLFIRI + cetuximab	FOLFOX + cetuximab	177	Wild type	57% vs 29%	26% vs 7%	NA
CRYSTAL ⁷¹¹	FOLFIRI + cetuximab	FOLFIRI	599	Wild type	47% vs 39%	16%	4.8% vs 1.7%
OLIVIA ⁷⁹¹	FOLFOXIRI + bevacizumab	FOLFOX + bevacizumab	80	Not selected	81% vs 62%	61% vs 49%	49% vs 23%

CAFOX, XELOX: Capecitabine-oxaliplatin; NA: Not available; Chr IFLO: Chronomodulated irinotecan, 5-fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin; FOLFIRI: 5-fluorouracil, leucovorin and irinotecan; FOLFOX: 5-fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin; FOLFOXIRI: 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and irinotecan.

Εικόνα 7. Σχήματα χημειοθεραπείας και % μετατροπής στον μεταστατικό ΚΠΕ. Από: Fiorentini G, Sarti D, Aliberti C et al. Multidisciplinary approach of colorectal cancer liver metastases. World J Clin Oncol 2017; 8(3): 190-202.

1.6.4.2 Χειρουργικές στρατηγικές βελτίωσης της εξαιρεσιμότητας

1.6.4.2.1 Εμβολισμός της πυλαίας φλέβας

Ο εμβολισμός της πυλαίας φλέβας (PVE) προκαλεί υπερτροφία του μελλοντικού ηπατικού υπολείμματος (FLR). Χρησιμοποιείται σε ασθενείς με οριακό ηπατικό υπόλειμμα (57). Προκαλείται ατροφία του λοβού που εμβολίζεται και υπερτροφία του FLR αυξάνοντας τον αριθμό των ασθενών που είναι υποψήφιοι για χειρουργική. Τα ηπατικά υπολείμματα αυξάνονται κατά μέσο όρο από 40% έως 62% μετά από 34-37 ημέρες. Μετά από PVE, το 72,2% - 80% των ασθενών μπορεί να προχωρήσει σε ασφαλείς θεραπευτικές ηπατεκτομές. (58)

1.6.4.2.2 Ηπατεκτομή δύο σταδίων

Στο πρώτο στάδιο, ο μεγαλύτερος αριθμός μεταστάσεων εξαιρείται και μετά την επέμβαση επιτυγχάνεται αναγέννηση ή βελτίωση της ικανότητας λειτουργίας του ήπατος. Ακολουθούν χημειοθεραπείες και μετά από μερικές εβδομάδες ή μήνες, πραγματοποιείται μια δεύτερη ηπατεκτομή. Συνδυάζεται και με εμβολισμό της πυλαίας φλέβας. Ωστόσο, η παραδοσιακή τεχνική απαιτεί περίπου δύο μήνες για να οδηγήσει στην υπερτροφία, κατά τη διάρκεια των οποίων στο 30% των περιπτώσεων είτε θα παρατηρηθεί εξέλιξη του όγκου είτε δεν θα υφίσταται επαρκής υπερτροφία του υγιούς ήπατος (59).

Για την αποφυγή αυτού του μειονεκτήματος, εφαρμόζεται ηπατεκτομή δύο σταδίων τύπου ALPPS (Associating Liver Partition Portal Vein Ligation for staged Hepatectomy). Η ALPPS είναι παρόμοια με την προηγούμενη. Η διαφορά έγκειται στο γεγονός ότι δεν γίνεται απλά απολίνωση της δεξιάς, αλλά και της αριστερής πλευράς, καθώς και διατομή του ηπατικού παρεγχύματος κατά την γραμμή

ισχαιμίας. Δεν διακόπτεται, ωστόσο, η αντίστοιχη ηπατική φλέβα. Η διαδικασία αυτή επιτρέπει την αφαίρεση ενός εκτεταμένου μέρους του ήπατος σε δύο επεμβάσεις. Το βασικότερο πλεονέκτημα της ALPPS είναι ότι περιορίζει την μετεγχειρητική ηπατική ανεπάρκεια. Το πάσχον ήπαρ, παραμένει στη θέση του, και ενεργεί ως ένα βοηθητικό, ικανό να προστατεύσει το μελλοντικό εναπομείναν ήπαρ για την περίοδο μετά την εκτομή. Το βασικό μειονέκτημα είναι ότι ο ασθενής υποβάλλεται σε δυο επεμβάσεις σε σύντομο χρονικό διάστημα. Ωστόσο, οι επιπλοκές της ALPPS είναι παρόμοιες με αυτές μετά από την παραδοσιακή ηπατεκτομή δύο σταδίων (60).

1.6.4.2.3 Θεραπεία με θερμική απόσπαση

Η θερμική απόσπαση με εναλλασσόμενο ηλεκτρικό ρεύμα στο φάσμα των ραδιοσυχνοτήτων (RFA) είναι αυτή την περίοδο η δημοφιλέστερη μέθοδος θερμικής καταστροφής. Η μελέτη CLOCC (διακόπηκε) περιέγραψε μικρή διαφορά στην προσέγγιση με RFA και χημειοθεραπείας σε σύγκριση με χημειοθεραπεία μόνο αλλά ανέδειξε βελτίωση στην τριετία με PFS 27.6% έναντι 10,7% (61).

1.6.4.2.4 Βραχυθεραπεία

Είναι τεχνικές τοπικής αφαίρεσης των κυττάρων μέσω επεμβατικής ακτινολογίας και ακτινοθεραπείας. Γίνεται εμφύτευση καθετήρα οδηγούμενου διαμηριαία στον ηπατικό όγκο και εκτελείται η ακτινοβολήση σε μία μόνο συνεδρία (62).

1.6.4.2.5 Στερεοτακτική ακτινοθεραπεία σώματος

Η στερεοτακτική ακτινοθεραπεία είναι εξωτερική ακτινοθεραπεία. Χωρίζεται σε ακτινοχειρουργική (SRS), η οποία πραγματοποιείται σε μία μόνο συνεδρία και ακτινοθεραπεία (SBRT), η οποία γίνεται σε περισσότερες από μία συνεδρίες. Μέσω της SBRT επιτυγχάνονται υψηλά ποσοστά τοπικού ελέγχου, παρόμοια με αυτά του της τεχνικής της θερμικής απόσπασης RFA για λίγες μεταστάσεις. Στόχος της στερεοτακτικής ακτινοθεραπείας είναι ο όγκος – στόχος να δεχτεί τη μεγαλύτερη δόση με υψηλή ακρίβεια χωρίς να μην επηρεαστούν υγιείς ιστοί που βρίσκονται γύρο από τον όγκο (63).

1.6.4.2.6 Μη αναστρέψιμη ηλεκτροδιάτρηση

Η μη αναστρέψιμη ηλεκτροδιάτρηση (IRE) χρησιμοποιείται σε ασθενείς με όγκους κοντά σε μεγάλα αγγεία, όπου για παράδειγμα θερμική αφαίρεση θεωρείται λιγότερο αποτελεσματική και δυνητικά επιβλαβής. Οι ηλεκτρικοί παλμοί υψηλής τάσης προκαλούν πόρους στη μεμβράνη των κυττάρων που

διαταράσσουν την κυτταρική ομοιόσταση, με αποτέλεσμα να επιτυγχάνεται ο κυτταρικός θάνατος από απόπτωση (64).

1.6.4.2.7 Εκλεκτική εσωτερική ακτινοθεραπεία

Η εκλεκτική εσωτερική ακτινοθεραπεία (SIRT), που ονομάζεται επίσης ραδιοεμβολή, χρησιμοποιείται ως θεραπεία για ασθενείς με ηπατικές μεταστάσεις επηρεάζοντας σε μικρό βαθμό τον υγιή ιστό. Μικροσφαιρίδια με Yttrium-90 εγχέονται στην αρτηριακή παροχή του ήπατος μέσω καθετήρα που εισάγεται στη μηριαία παρέχοντας υψηλές δόσεις ιοντικής ακτινοβολίας σε όγκους (65).

1.6.4.2.8 Διαρτηριακός χημειοεμβολισμός

Ο διακαθετηριακός ενδαρτηριακός χημειοεμβολισμός (TACE) αποτελεί βασική θεραπευτική επιλογή για ασθενείς με ανεγχείρητο ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα ενδιάμεσου σταδίου. Γίνεται ενδοαρτηριακή έγχυση ενός κυτταροτοξικού παράγοντα που ακολουθείται από εμβολισμό των αιμοφόρων αγγείων που τροφοδοτούν τον όγκο. Το έμβολο μειώνει τη ροή του αίματος και παρατείνει την έκθεση του όγκου στους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες. Ο χημειοεμβολισμός έχει εξασφαλίσει ποσοστά ανταπόκρισης 15- 61% (66).

1.6.4.2.9 Ηπατική αρτηριακή έγχυση χημειοθεραπείας

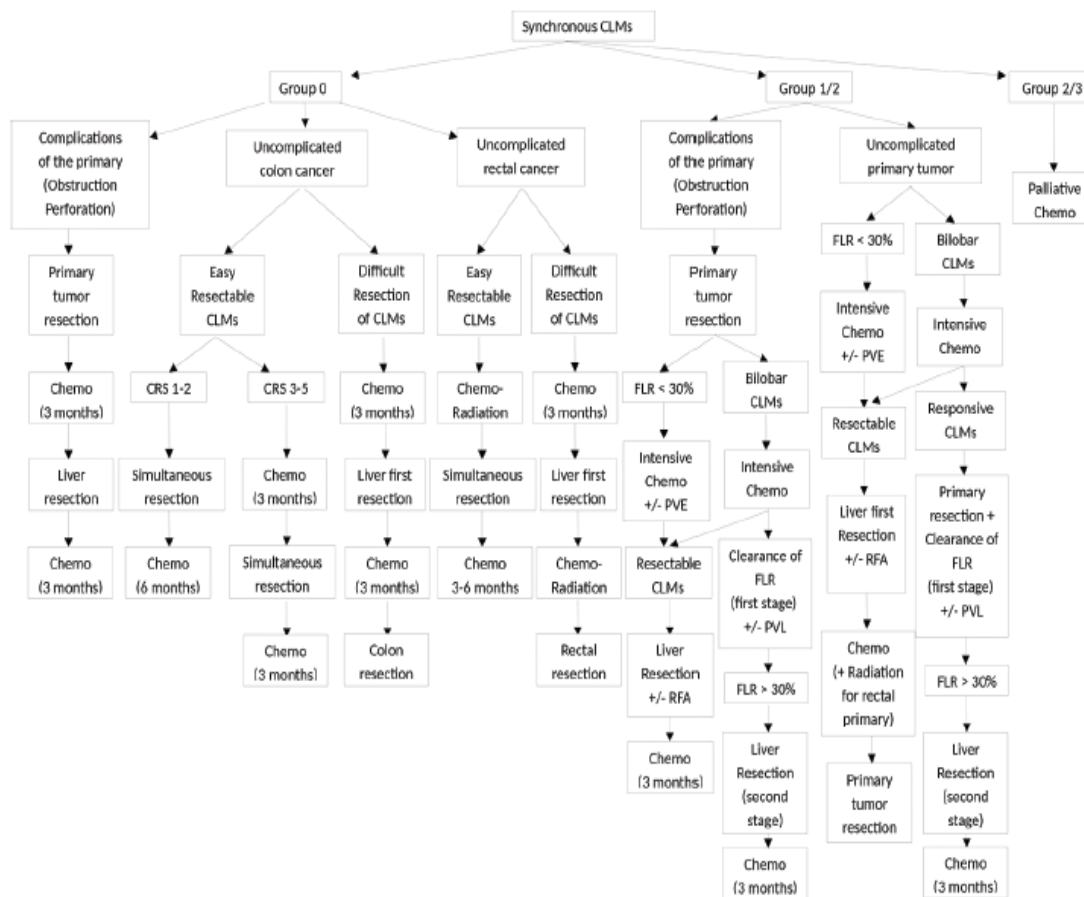
Η ηπατική αρτηριακή έγχυση χημειοθεραπείας γίνεται μέσω καθετήρων αγγειογραφίας. Στη σύγκριση των αποτελεσμάτων της ηπατικής αρτηριακής έγχυσης 5 - φθοριοουρακίλης (5 - FU) ή φλοξουριδίνης (FUDR) με τη συμβατική χορήγηση παρατηρήθηκε σημαντικά υψηλότερη ανταπόκριση στην ομάδα που δέχθηκε τη θεραπεία ενδαρτηριακά ως προς την ομάδα των ασθενών που έλαβε τη θεραπεία ενδοφλεβίως (44,67).

1.6.4.2.10 Μεταμόσχευση ήπατος για δευτερογενείς όγκους

Η μεταμόσχευση ήπατος για ασθενείς με ηπατικές μεταστάσεις οδηγεί σε ποσοστά πενταετούς επιβίωσης της τάξης του 60%. Συχνά, ωστόσο, παρατηρείται υποτροπή (69).

1.6.4.3 Χειρουργική προσέγγιση σε σύγχρονες και μετάχρονες ηπατικές μεταστάσεις.

Η παρουσία σύγχρονων με τον πρωτοπαθή όγκο μεταστάσεων αποτελεί αντικείμενο συστηματικής μελέτης. Προτείνονται 3 δυνατές προσεγγίσεις: σύγχρονη εκτομή του πρωτοπαθούς όγκου και των μεταστάσεων, εκτομή του πρωτοπαθούς όγκου αρχικά και των μεταστάσεων στη συνέχεια, εκτομή των μεταστάσεων αρχικά και του πρωτοπαθούς όγκου στη συνέχεια (Liver First). Η προσέγγιση εξαρτάται από τη θέση του όγκου, την αναιμία, την κλινική κατάσταση του ασθενούς και την πιθανότητα εφαρμογής νέο-επικουρικής θεραπείας. Φαίνεται ότι και οι τρεις επιλογές παρουσιάζουν παρόμοια ποσοστά επιβίωσης (51). Στην Εικόνα 8 περιγράφεται ο θεραπευτικός αλγόριθμος της αντιμετώπισης σύγχρονων μεταστάσεων ΚΠΕ.



Εικόνα 8. Θεραπευτικός αλγόριθμος αντιμετώπισης σύγχρονων ηπατικών μεταστάσεων ΚΠΕ. Από: Popescu I, Alexandrescu ST. Onco-Surgical Management of Liver Metastases from Colorectal Cancer Chirurgia (Bucur) 2010 Mar;105(2):155-69.

Οι μετάχρονες ηπατικές μεταστάσεις ανάλογα με την κατάσταση του ασθενούς, την δυνατότητα επικουρικής θεραπείας και το FLR είναι δυνατόν να αντιμετωπισθούν με βάση τον ακόλουθο αλγόριθμο (Εικόνα 9).



Εικόνα 9.Θεραπευτικός αλγόριθμος μετάχρονων μεταστάσεων ΚΠΕ. Από: Popescu I, Alexandrescu ST. Onco-Surgical Management of Liver Metastases from Colorectal Cancer Chirurgia (Bucur) 2010 Mar;105(2):155-69.

1.6.4.4 Ηπατικές μεταστάσεις και εξωηπατική νόσος

Αν και τα αποτελέσματα μελετών φαίνεται να είναι αντικρουόμενα, δεδομένα από το LiverMet Survey αναδεικνύουν ότι ασθενείς με ηπατικές και πνευμονικές μεταστάσεις που αντιμετωπίστηκαν μόνο με ηπατεκτομή είχαν τα ίδια αποτελέσματα με αυτούς που αντιμετωπίστηκαν χειρουργικά και για πνεύμονα και για ήπαρ (51,56). Επιπλέον, καλύτερη επιβίωση είχαν ασθενείς με ηπατεκτομή και εξωηπατική νόσο από αυτούς χωρίς ηπατεκτομή (56). Ασθενείς με ηπατεκτομή και εξωηπατική νόσο παρουσίασαν OS πενταετίας 26% για πνευμονικές μεταστάσεις, 17% για περιτοναϊκές και 15% για λεμφαδενικές μεταστάσεις (69).

1.6.4.5 Μη αναγνωρίσιμες μετά τη θεραπεία ηπατικές μεταστάσεις

Πλήρης ακτινολογική ανταπόκριση παρουσιάζεται στο 5-37% των ασθενών. Αυτό παρόλα αυτά δεν συνεπάγεται και την πλήρη κλινική ανταπόκριση αφού σε 25-45% των ασθενών στην επέμβαση ανευρίσκεται υπολειμματική μακροσκοπική νόσος. Η διαχείριση τέτοιων περιστατικών περιλαμβάνει, διακοπή της χημειοθεραπείας πριν την επέμβαση έτσι ώστε μεταστάσεις να γίνουν ορατές, μόνο χημειοθεραπεία, χημειοθεραπεία με RF ή HAI ή εκτομή με επικουρική χημειοθεραπεία. Η εκτομή πρέπει να περιλαμβάνει τα σημεία των εξαφανισμένων μεταστάσεων (70,71).

1.7 Σύγχρονες θεραπευτικές προσεγγίσεις στο καρκίνο του παχέος εντέρου

1.7.1 Μοριακοί υποτύποι του καρκίνου του παχέος εντέρου

Στα πρώιμα στάδια, ο ΚΠΕ δεν χρειάζεται θεραπεία και η εκτομή είναι αρκετή. Σε προχωρημένα στάδια (II και III) δίδεται επικουρική χημειοθεραπεία. Στο στάδιο IV εκτός της εκτομής προτείνεται επιπλέον συστηματική θεραπεία σε συνδυασμό με την εκτομή. Ο ΚΠΕ όμως είναι μια αρκετά ετερογενής νόσος με ποικίλη βιολογική συμπεριφορά. Οι αρχικά προτεινόμενες μοριακές σταδιοποιήσεις ενώθηκαν τελευταία σε 4 υποτύπους (Consensus Molecular Subtypes) που συσχέτισαν επιγενετικά, γενετικά, μετακριπτομικά, μικροπεριβαλλοντικά και κλινικά χαρακτηριστικά (Εικόνα 10). Αυτή η κατηγοριοποίηση συμπεριέλαβε το 87% των ΚΠΕ ενώ τα υπόλοιπα 13% χαρακτηρίστηκαν ως «μη κατηγοριοποιήσιμα» (72).

Πράγματι οι κλινικές αναλύσεις ανέδειξαν σημαντικές διαφορές σε σχέση με τη θέση, το βαθμό διαφοροποίησης, το φύλο, την περίοδο ελεύθερη νόσου (DFS), περίοδο ελεύθερη υποτροπής (RFS) και επιβίωσης μετά την υποτροπή (SAR).

Η κατηγοριοποίηση του ΚΠΕ μέσα στο CMS σύστημα έχει ως εξής:

CMS1: Προέρχεται από οδοντωτά αδενώματα. Ανεύρσκεται στο εγγύς κόλον, έχει υψηλό βαθμό μεταλλάξεων BRAF, υπερμεθυλίωση των CpG, συνδέεται με το DNA mismatch repair (MMR) και διακρίνεται για την διήθηση λεμφοκυττάρων στο μικροπεριβάλλον. Υπερμεθλίωση του εκκινητή του MMR οδηγεί σε δορυφορική αστάθεια (MSI). Οι καρκίνοι είναι υπερμεταλλαγμένοι. Μπορεί να είναι σποραδικοί (12%) και κληρονομικοί (3%) (73).

Έχουν γενικά καλύτερη πρόγνωση, δεν ανταποκρίνονται στο 5-FU αλλά στο FOLFOX. Πιθανά η καλή πρόγνωση συνδέεται με τα CD8+ T λεμφοκύτταρα και τα NK. Έχουν χειρότερη όμως πρόγνωση μετά την υποτροπή. Σε αυτούς η ανοσοτροποποίηση φαίνεται αποτελεσματική. Εκφράζοντας υποδοχείς είτε επάνω τους (protein programmed death ligand-1, PDL-1) είτε στην επιφάνεια των T κυττάρων (programmed death-1, PD-1), είναι στόχοι νεότερων φαρμάκων όπως των anti-PD-1 (nivolumab, pembrolizumab) ή των anti-PDL1 (durvalumab) που αυξάνουν την ικανότητα των T να αναγνωρίζουν και να καταστρέφουν τα καρκινικά κύτταρα (74).

CMS2: Προκύπτει από το κανονικό μονοπάτι αδένωμα-καρκίνος. Η αλλοίωση ξεκινά στο γονίδιο APC, συνεχίζει στη μετάλλαξη του KRAS και τελικά στην απώλεια του TP53. Χαρακτηρίζεται από υψηλού βαθμού χρωμοσωμική αστάθεια, απώλεια ετεροζυγωτίας και ανευπλοειδίας. Αναγνωρίζονται πολλαπλασιασμοί ογκογονιδίων και απώλεια κατασταλτικών γονιδίων. Υπάρχει

ενεργοποίηση του μονοπατιού Wnt-β-catenin και του MYC. Οι ΚΠΕ αυτού του τύπου ανευρίσκονται συνήθως ως ΙΙΙ στάδιο, κυρίως στο αριστερό κόλον και με καλύτερη 5ετή επιβίωση (77%) σε σχέση με τους άλλους υποτύπους. Ανταποκρίνονται κυρίως στη χημειοθεραπεία (74,75).

CMS3: Είναι γνωστός και ως μεταβολικός τύπος, συνδέεται με το CIN αλλά έχει χαμηλότερο αριθμό σωματικών μεταλλάξεων σε σχέση με το CMS2 και CMS4. Το 30% αυτών είναι υπερμεταλλαγμένοι. Το KRAS φαίνεται μεταλλαγμένο στο 68%, περισσότερο από τους άλλους τύπους. Ίσως να πρόκειται για ενδιάμεσο τύπο των CIN1 και CIN2. Στην ανάλυση μονοπατιών mRNA διακρίνονται αλλοιώσεις σε μονοπάτια γλουταμίνης, λιπαρών οξέων και μεταβολισμού φωσφολιπιδίων. Λόγω των υψηλών μεταλλάξεων στο KRAS δεν ανταποκρίνεται στο cetuximab. Σε ένα μικρό 3%-5% των περιπτώσεων (όπως και στο CMS4) ανιχνεύθηκε υψηλός βαθμός στο Human Epidermal Grow Factor receptor 2 (HER2). Θεωρητικά αναστολείς της κινάσης της τυροσίνης (neratinib,dacomitinib) θα μπορούσαν να είναι ωφέλιμοι στην μικρή αυτή κατηγορία ασθενών ενώ θα μπορούσαν να συνδυαστούν και με anti-EGFR και anti-MYC αναστολείς. Μεταβολικές οδοί θα μπορούσαν να είναι επίσης στόχοι αναστολέων (μεταφορείς γλυκόζης, γλυκολιτικά ένζυμα κ.α.) (74,76).

CMS4: Αυτός ο τύπος ΚΠΕ είναι γνωστός και ως μεσεγγυματικός τύπος. Παρουσιάζει χαμηλό βαθμό υπερμεταλλάξεων και MSS. Χαρακτηρίζεται από υπερδιεγερμένο στρώμα με έντονα φαινόμενα αγγειογένεσης και έκφρασης συνδετικών των ιντεγγρινών πρωτεϊνών, ινοβλαστών συνδεδεμένων με καρκίνωμα (carcinoma associated fibroblasts) ως αποτέλεσμα διέγερσης με TGFβ. Στο φλεγμονώδες υπόστρωμα κυριαρχούν κύτταρα του ανοσοποιητικού. Τα τελευταία είναι Treg cells, T helper, μυελοειδή κατασταλτικά και μακροφάγα. Η παρουσία και η έκφραση IL-23 και IL-17 το συνδέουν πιθανά με την colitis-derived carcinoma που χαρακτηρίζεται από πρόωμη αδρανοποίηση το TP53.

Διαγιγνώσκεται σε προχωρημένο στάδιο με την χειρότερη 5ετή επιβίωση σε σχέση με τους άλλους τύπους (62%) και περίοδο ελεύθερη υποτροπής επίσης κακή (60%). Το FOLFOX αποτελεί κοινή θεραπεία. Οι μεταστάσεις ανθίσταται στις θεραπείες με anti-EGFR παράγοντες ανεξάρτητα από το KRAS. Το bevacizumab συνήθως προστίθεται στο στάδιο IV. Λαμβάνοντας υπόψιν το ιδιαίτερο μικροπεριβάλλον του όγκου και τις τοπικές φλεγμονώδεις αντιδράσεις πιθανότατα σχετικές θεραπείες ίσως θα ήταν περισσότερο αποτελεσματικές. Το abiruzumab, μονοκλωνικό αντίσωμα κατά της integrinαvβ6 της επιφάνειας του όγκου φαίνεται πολλά υποσχόμενο για τους όγκους CIN4 (72,74,76).

	CMS1	CMS2	CMS3	CMS4
Alternate name	Microsatellite Instability Immune	Canonical	Metabolic	Mesenchymal
Primary characteristics	Hypermutated, microsatellite unstable and strong immune activation	Epithelial, marked WNT and MYC signaling activation	Epithelial and evident metabolic dysregulation	Prominent TGF- β activation, stromal invasion and angiogenesis. +/- WNT
Incidence	14%	37%	13%	23%
Genomic associations	MSI, high mutation count, low copy number	Chromosomal instability (CIN), low-moderate mutation count and copy number	CIN, moderate mutation count, low-moderate copy number	CIN, low mutation count, high copy number
Precursor lesions	Serrated (low TGF β microenvironment)	Tubular adenoma	Tubulovillous adenoma with serrated features (21)	Serrated (high TGF β microenvironment)
Epi-genomic associations	High methylation	Low methylation	Moderate methylation	Low methylation
Transcriptomic pathways	Immune activation, JAK-STAT activation, Caspases	WNT targets, MYC activation, EGFR or SRC activation, VEGF or VEGFR activation, Integrin activation, TGF β activation, IGF and IRS2 activation, HNF4a, HER2 and cyclin upregulation	DNA damage repair, Glutaminolysis, lipogenesis, cell cycle	Mesenchymal activation, complement activation, immunosuppression, integrins
Stroma-immune microenvironment	Few CAF, highly immunogenic, large immune infiltrate, tends towards adaptive immune response	Very few CAF, poorly immunogenic, tends toward innate immune response	Few CAF, highly immunogenic, tends toward adaptive immune response	Many CAF, inflamed, tends toward innate immune response, epithelial to mesenchymal transition
Associated mutations	<i>MSH6, RNF43, ATM, TGFBR2, BRAF, PTEN</i>	<i>APC, KRAS, TP53, PIK3CA</i>	<i>APC, KRAS, TP53, PIK3CA</i>	<i>APC, KRAS, TP53, PIK3CA</i>
Clinical associations	Solid, trabecular, mucinous features	Tubular	Papillary	Prominent desmoplasia, stroma
Histopathologic associations				
Age (years)	69	66	67	64
Sex	44% M, 56% F	58% M, 42% F	53% M, 47% F	55% M, 45% F
Location	Proximal	Distal	Mixed	Distal
Stage at diagnosis (%)				
I	12	13	17	8
II	44	40	41	33
III	40	39	37	47
IV	4	8	5	12
Grade (%)				
1	15	22	20	9
2	40	73	68	72
3	45	5	12	19

Εικόνα 10. Μοριακοί υποτύποι καρκίνου παχέος εντέρου. Από: Thanki K et al. Consensus Molecular Subtypes of Colorectal Cancer and their Clinical Implications. Int Biol Biomed J. 2017 Summer;3(3):105-111

1.7.2 Κλασικοί βιοδείκτες και μεταλλάξεις στον ορθοκολικό καρκίνο

1.7.2.1 EGFR

Ο επιδερμικός αυξητικός παράγων EGF και ο υποδοχέας του EGFR [HER1; ErbB1]) συνδέονται με μηχανισμούς αύξησης των φυσιολογικών και καρκινικών κυττάρων. Η υπερέκφραση του γονιδίου EGFR σχετίζεται με ανάπτυξη καρκίνου. Οι περισσότεροι ασθενείς με ορθοκολικό καρκίνο υπερεκφράζουν τον EGFR. Αντί-EGFR μονοκλωνικά αντισώματα (όπως η κετουξιμάμπη και παμιτουμουμάμπη) αναστέλλουν το μονοπάτι του EGFR. Στην anti-EGFR θεραπεία, η παρουσία ή όχι μεταλλάξεων του γονιδίου RAS (KRAS και NRAS) υποδεικνύει ότι ο ασθενής θα έχει ή όχι ανταπόκριση στην αντί-EGFR θεραπεία (77).

1.7.2.2 Μεταλλάξεις του γονιδίου KRAS και NRAS

Τα ογκονίδια KRAS και NRAS είναι μέλη της οικογένειας γονιδίων RAS. KRAS μεταλλαγμένο ανιχνεύεται στο 30-40% των ασθενών με μεταστατικό ΚΠΕ. Οι αλλαγές ανευρίσκονται στα κωδικόνια 12 και 13 του εξωνίου 2 του KRAS. Μεταλλάξεις στο εξώνιο 3 και 4 αφορούν περίπου 10% των ασθενών. Μεταλλαγές στο εξώνιο 2, 3, και 4 του γονιδίου NRAS είναι σε φάση μελέτης (77).

1.7.2.3 Μεταλλάξεις του γονιδίου BRAF

Το γονίδιο BRAF κωδικοποιεί μία πρωτεΐνη του μονοπατιού του EGFR. Το γονίδιο BRAF συνδέεται με το KRAS. Η V600E είναι η πιο συχνή του μετάλλαξη. Αφορά στο 10-17 % των ασθενών με μεταστατικό ΚΠΕ σε μεγάλης ηλικίας ασθενείς και γυναίκες. Μεταλλάξεις στα γονίδια BRAF είναι ένα πρώιμο γεγονός στο μονοπάτι CIMP. Έχουν κακή πρόγνωση σε σχέση με τους άγριους τύπους (77,78). Συνδέονται με δεξιούς καρκίνους, κακή διαφοροποίηση και MSI + (15).

1.7.2.4. Μεταλλάξεις του γονιδίου DPYD

Η διυδροπυριμιδική δεϋδρογενάση είναι το ένζυμο που σχετίζεται με το μεταβολισμό της 5-φλουοουρακίλης (5-FU). Μεταλλάξεις στο DPYD μειώνουν την δραστηριότητα του ενζύμου και τον ατελή μεταβολισμό της 5-FU. Εμφανίζεται στο 3-5% του γενικού πληθυσμού. Για χορήγηση 5-FU είναι δυνατή η ανάλυση μεταλλάξεων στο γονίδιο DPYD. (79)

1.7.2.5 Μεταλλάξεις του γονιδίου PIK3CA

Η κινάση 3 της φωσφατιδυλοϊνοσιτόλης (PI 3-κινάση ή PIK3K) ανήκει σε μία οικογένεια ενζύμων που σχετίζονται με την κυτταρική ανάπτυξη και τη διαφοροποίηση των κυττάρων. Εμπλέκεται επίσης στην επιβίωση και στην ενδοκυτταρική επικοινωνία και εμμέσως στην καρκινική ανάπτυξη. Η API 3-κινάση p110a είναι μεταλλαγμένη σε πολλές μορφές καρκίνου. Περίπου 10-20 % ασθενών με ορθοκολικό καρκίνο είναι θετικοί στην μετάλλαξη PIK3CA (80).

1.7.3 Κλασσική στοχευμένη θεραπεία

1.7.3.1 Κετουξιμάμπη

Αποτελεί βασική στοχευμένη θεραπεία ασθενών με μεταλλάξεις του γονιδίου EGFR και επιβεβαιωμένες μεταλλάξεις KRAS/NRAS. Χορηγείται στη θεραπεία ασθενών με μεταστατικό ΚΠΕ μη μεταλλαγμένου RAS γονιδίου σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με βάση την ιρινοτεκάνη, σε σχήμα πρώτης γραμμής σε συνδυασμό με FOLFOX και ως μονοθεραπεία σε ασθενείς στους οποίους απέτυχε η θεραπεία με βάση την οξαλιπλατίνη και την ιρινοτεκάνη. Πρόκειται για χημιαϊκό μονοκλωνικό αντίσωμα IgG1 εναντίον του υποδοχέα του EGFR. Αναστέλλει τη σύνδεση «συνδετών» EGFR διακόπτοντας την λειτουργία του υποδοχέα. Η κετουξιμάμπη δεν συνδέεται με άλλους υποδοχείς των HER. Φυσιολογικά η ενεργοποίηση του RAS από τον EGFR οδηγεί σε αυξημένη κυτταρική επιβίωση. Οι μεταλλάξεις των γονιδίων RAS στα εξόνια 2, 3 και 4 έχουν ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση των πρωτεϊνών RAS ανεξάρτητα από τα σήματα EGFR. Άρα ασθενείς με μεταστατικό ΚΠΕ και RASmt δεν ωφελούνται από τη θεραπεία με κετουξιμάμπη. Η κατάσταση του εξονίου 2 του KRAS είναι προγνωστικός παράγοντας για τη θεραπεία με κετουξιμάμπη (21-25, 81).

1.7.3.2 Παμιτουμουμάμπη

Η παμιτουμουμάμπη ενδείκνυται για την θεραπεία ασθενών με μεταστατικό ΚΠΕ με KRAS wt. Είναι ανασυνδυασμένο, ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα IgG2 που συνδέεται με τον υποδοχέα του EGFR. Η παμιτουμουμάμπη συνδέεται με «συνδέτη» του EGFR και αναστέλλει την αυτοφωσφορυλίωση του υποδοχέα. Αναστέλλει της κυτταρική ανάπτυξη, αυξάνει την απόπτωση και μειώνει την IL-8. Μεταξύ ασθενών με ΚΠΕ και RAS wt, η PFS, OS και ORR βελτιώθηκαν για τους ασθενείς που λάμβαναν παμιτουμουμάμπη σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία FOLFOX ή

FOLFIRI συγκρινόμενοι με τους ασθενείς που λάμβαναν μόνο χημειοθεραπεία. Οι ασθενείς με μεταλλάξεις στο RAS δεν ωφελούνται από το φάρμακο. Μεταλλάξεις του εξόνιου 15 BRAF έχουν αρνητική πρόγνωση. Το φάρμακο χρησιμοποιείται σε αρχικά σχήματα με FOLFOX ή FOLFIRI και ως δεύτερης γραμμής με FOLFIRI σε ασθενείς οι οποίοι έχουν λάβει χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής με βάση 5FU. Χορηγήθηκε δοκιμαστικά μόνο του σε αποτυχία χημειοθεραπευτικών σχημάτων με πλατίνα ή ιρινοτεκάνη (82).

1.7.3.3 Ιρινοτεκάνη

Η ιρινοτεκάνη είναι ένα ημισυνθετικό παράγωγο της καμπτοθεκίνης. Δρα ως αναστολέας της DNA τοποϊσομεράσης I προκαλώντας βλάβες απλής-έλικας στο DNA, που επάγουν κυτταροτοξικότητα στη φάση S. Δίδεται σε ασθενείς με προχωρημένο ΚΠΕ σε συνδυασμό με 5-FU και φυλλινικό και ως μονοθεραπεία όπου απέτυχε αγωγή με 5-FU. Ο συνδυασμός με κετουξιμάμπη ενδείκνυται στη θεραπεία ασθενών με μεταστάσεις KRAS wt που υποβλήθηκαν προηγούμενα σε θεραπεία για μεταστατική νόσο ή μετά από αποτυχία κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας η οποία συμπεριελάμβανε ιρινοτεκάνη. Ο συνδυασμός 5- FU, φυλλικινό και μπεβαζισουμάμπη και ιρινοτεκάνη ενδείκνυται ως θεραπεία πρώτης γραμμής για τους ασθενείς με μεταστατικό ΚΠΕ. Ο συνδυασμός ιρινοτεκάνης με καπεσιταβίνη με ή χωρίς μπεβαζισουμάμπη δίδεται σε πρώτη γραμμή σε ασθενείς με μεταστατικό ΚΠΕ.(83)

1.7.3.4 Μπεβασιζουμάμπη

Η μπεβασιζουμάμπη είναι μονοκλωνικό αντίσωμα που αναστέλλει τη δράση του VEGF-1. Χρησιμοποιείται και στο μη μικροκυτταρικό του πνεύμονα, το μεταστατικό καρκίνο του νεφρού, και τον καρκίνο του τραχήλου. Στη μελέτη AVF2107g ο συνδυασμός ιρινοτεκάνης, 5FU/LV και αντισώματος έδωσε 20.3 μήνες επιβίωση σε σχέση με το placebo στο σκέλος του bevacizumab, αύξηση του PFS και ποσοστά ικανοποιητικής ανταπόκρισης. Σε placebo ελεγχόμενες μελέτες, η δράση το φαρμάκου φαίνεται σημαντική σε συνδυασμό με oxaliplatine ακόμα και με FU/LV σε ασθενείς που δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί η ιρινοτεκάνη. Σαν δεύτερης γραμμής θεραπεία αυξάνει το PFS και OS σε συνδυασμό με FOLFOX. Στη μελέτη ML18147, ο συνδυασμός bevacizumab με φλουοροπυριμιδίνες φάνηκε καλύτερος στο OS από τα χημειοθεραπευτικά μόνα τους. Πολλές άλλες τυχαίοποιημένες μελέτες αναδεικνύουν το επικουρική δράση του αντισώματος στο μεταστατικό καρκίνο του παχέος εντέρου (Εικόνα 12) (84).

Study	Treatment line	N randomized	Arms	Primary endpoint (s)	HR for primary endpoint (95% CI; P-value)
Bennouna et al.	Second (BEV continued after first progression)	820	Oxaliplatin/irinotecan-based chemotherapy + BEV (5 mg/kg Q2W or 7.5 mg/kg Q3W) Oxaliplatin/irinotecan-based chemotherapy	OS	0.81 (0.69–0.94; P = 0.0062)
Cunningham et al.	First	280	Capecitabine + BEV (7.5 mg/kg Q3W) Capecitabine	PFS	0.53 (0.41–0.69; P < 0.0001)
Giantonio et al.	Second	829	FOLFOX4 + BEV (10 mg/kg Q2W) FOLFOX4 BEV (10 mg/kg Q2W)	OS	0.75a (P = 0.0011)
Guan et al.	First	214	IFL + BEV (5 mg/kg Q2W) IFL	PFS, 6-month PFS	0.44 (0.31–0.63; P < 0.001) (PFS)
Hurwitz et al.	First	813	IFL + BEV (5 mg/kg Q2W) IFL + placebo	OS	0.66 (P < 0.001)
Kabbinavar et al.	First	209	FU + LV + BEV (5 mg/kg Q2W) FU + LV + placebo	OS	0.79 (0.56–1.10; P = 0.16)
Kabbinavar et al.	First	104	FU + LV + BEV (5 mg/kg Q2W) FU + LV + BEV (10 mg/kg Q2W) FU + LV	TTP, response rate	0.54b (P = 0.013) (TTP)
Passardi et al.	First	376	FOLFIRI/FOLFOX4 + BEV (5 mg/kg Q2W) FOLFIRI/FOLFOX4	PFS	0.86 (0.70–1.07; P = 0.182)
Saltz et al.	First	1401	XELOX/FOLFOX4 + BEV (7.5 mg/kg Q3W or 5 mg/kg Q2W) XELOX/FOLFOX4 + placebo	OS	0.83 (P = 0.0023)
Stathopoulos et al.	First	222	IFL + BEV (7.5 mg/kg Q3W) IFL + BEV	OS	NR (P = ns)
Tebbutt et al.	First	471	Capecitabine + mytomycin + BEV (7.5 mg/kg Q3W) Capecitabine + BEV (7.5 mg/kg Q3W) Capecitabine	OS	0.63c (0.50–0.79; P < 0.001) 0.59d (0.47–0.75; P < 0.001)

Εικόνα 12. Επιλεγμένες τυχαιοποιημένες μελέτες χρήσης της μεβασιζουμάμπης στο μεταστατικό ΚΠΕ Από: Rosen LS, Jacobs IA, Burkes RL. Bevacizumab in Colorectal Cancer: Current Role in Treatment and the Potential of Biosimilars. Target Oncol. 2017 Oct;12(5):599-610. doi: 10.1007/s11523-017-0518-1.

1.7.3.5 Ραμουκιρουμάμπη

Πρόκειται για μονοκλωνικό αντίσωμα IgG1 που συνδέεται με το εξωκυττάριο τμήμα του VEGF-2. Ο συνδυασμός με FOLFIRI σε κλινική μελέτη φάσης III βελτιώνει το OS σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο παχέος εντέρου ως δεύτερη γραμμή θεραπείας (85).

1.7.3.6 Ζιφ-αφλιμπερσέπτ

Είναι γνωστό επίσης σαν VEGFtrap. Πρόκειται για ανασυνδυασμένη πρωτεΐνη που περιλαμβάνει τμήματα των εξωκυττάρων VEGF -1 και -2 σε τήξη με το κρυσταλοποιημένο τμήμα του IgG1. Σε κλινική μελέτη III με FOLFIRI έδωσε βελτίωση του OS και PFS σε σχέση με placebo και FOLFIRI.(86).

1.8 Νεότερες Θεραπείες

1.8.1 Ανοσοθεραπεία

Βασίζεται στις κλασσικές αρχές της ανοσοποίησης και περιλαμβάνει μονοκλωνικά αντισώματα, εξασθενημένους ιούς, εμβόλια και ανοσοτροποποιητές.

1.8.1.1 Μονοκλωνικά αντισώματα

Οι μελέτες έχουν επικεντρωθεί στους PD-1 και PDL-1 που εκφράζονται στα T, B, μυελοειδή αλλά και στα καρκινικά κύτταρα. Λειτουργούν εμμέσως σαν ανοσοκαταστολείς. Το nivolumab και το pembrolizumab αναστέλλουν το PD-1, αυξάνουν τη δράση κυττοτοξικών CD8 και αυξάνουν το OS και PFS σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο παχέος εντέρου με MSI-H (87,88). Είναι σε φάση μελετών τα ABBV-181, AB122, atezolizumab, avelumab, camrelizumab. Το avelumab (anti-PD-L1) δοκιμάζεται σε ασθενείς με CMS4 καθ' ότι συνδέεται με το εξωκυττάριο TGF-βRII που παρουσιάζει υψηλή έκφραση σε ασθενείς αυτής της κατηγορίας (87).

1.8.1.2 Ιοί και εμβόλια

Πρόκειται για αντιγόνα-εμβόλια, DNA, δενδριτικά και ολοκυττάρια εμβόλια. Το sipuleucel ήταν το πρώτο εμβόλιο που εγκρίθηκε για τον καρκίνο του προστάτη. Πηγή των εμβολίων μπορεί να είναι ένας αδενοϊός, RNA ρεο-ϊός, τοξοειδή του τετάνου κ.α. Στόχοι μπορεί να είναι αντισώματα του όγκου όπως το CEA, MAGE (melanoma associated antigen), MUC1, Survivin, WT1, VEGFR κ.α. Θα μπορούσαν να είναι ιδιαίτερα ωφέλιμα σε ασθενείς με έντονη παραγωγή αντισωμάτων όπως στους MSI-H ασθενείς. Το ETBX-011 είναι ογκολυτικός ιός ενάντια στο CEA. Δοκιμάζεται μαζί με το avelumab στο μεταστατικό καρκίνο παχέος εντέρου. Το rAD-p53 είναι ανασυνδυασμένος αδενοϊός και μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε p53 μεταλλαγμένους υποτύπους (87,89).

1.8.1.3 Ανοσοτροποποιητές

Περιλαμβάνουν φάρμακα που είτε ενεργοποιούν είτε καταστέλλουν μονοπάτια των ανοσοποιητικών μηχανισμών. Το CAR-T-cell, χημειοκίνο αντιγόνο των T κυττάρων, δρα στο εξωκυττάριο πεπτίδιο του HLA. CART θεραπείες δοκιμάζονται εναντίων του CEA, EGFR ή του μεταλλαγμένου KRAS. Το νεότερο TRUCK (T cells redirected universal cytokine) δοκιμάζεται στην μεταβολή της IL12 και στα αποτελέσματα της πάνω στο EGFR. Το MGN1703 είναι αγωνιστής του TLR9, που τροποποιεί

την δράση του σε μακροφάγα, δενδριτικά κύτταρα και NK που βρίσκονται στο καρκινικό μικροπεριβάλλον. Δοκιμάζεται σαν πρώτη γραμμής θεραπεία στο μεταστατικό ΚΠΕ επιδεικνύοντας βελτίωση στο PFS.(87,90)

1.8.2 Στοχευμένες θεραπείες

1.8.2.1 Αναστολείς της κινάσης της τυροσίνης

Οι κινάσες της τυροσίνης είναι πρωτεΐνες ρυθμιστές των κυτταρικών λειτουργιών που μέσω φωσφορυλοποίησης υποστρωμάτων ρυθμίζουν τις λειτουργίες τους. Παίζουν σημαντικό ρόλο στο κυτταρικό κύκλο, τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό των κυττάρων, την απόπτωση και την αγγειογένεση. Οι platelet derived growth factor (PDGF), epidermal grow factor receptor (EGFR) και insulin-like growth factor receptor (IGFR) είναι τέτοια παραδείγματα (87). Το imatinib ήταν ο πρώτος παράγοντας που εγκρίθηκε. Τα lotinib, sorafenib, lapatinib, pazopanib και vemurafenib αποτελούν αναστολείς νεότερης γενιάς. Το binimetenib είναι αναστολέας του mitogen activated kinases 1 και 2 (MAK1 και 2) και δοκιμάζεται στο μεταστατικό ΚΠΕ σε ασθενείς θετικούς για μεταστάσεις του KRAS. Το cobimetinib είναι επίσης αναστολέας της MEK1 και του ERK. Μειώνει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Το donafenib είναι αναστολέας της RAF κινάσης, δρα μειώνοντας τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό σε RAF θετικούς όγκους και βρίσκεται ήδη σε μελέτη φάσης III. Το encorafenib αναστρέφει ευρύτερα το μονοπάτι RAF/MEK/ERK. Περιορίζει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Το famitinib δεικνύει ευρεία δράση αναστέλλοντας πολλούς υποδοχείς όπως τους VEGF2, 3, PDGF, FMS-flt1 και flt2 (87,91).

1.8.2.2 Ρυθμιστές υποδοχέων

Δένονται απευθείας σε υποδοχείς αναστέλλοντας μονοπάτια ή συμπλέγματα μονοπατιών. Το CB-103 δένεται στο σύμπλεγμα NOTCH του πυρήνα, ενώ το gprapirant μπλοκάρει το υποδοχέα EP4 των προσταγλαδινών και δοκιμάζεται στους MSS σταθερούς μεταστατικούς καρκίνους. Το LGK974 καταστέλλει τη λειτουργία του PORCN (porcupine), σημαντικό συστατικό του μονοπατιού Wnt. Το trebanabib μπλοκάρει τα Ang1 και 1, το TTI-101 και AZD9150 μπλοκάρουν υποδοχείς STAT3 ευνοώντας την απόπτωση ενώ το venetoclax μπλοκάρει το Bcl2. Το parabuscasin μπλοκάρει δρόμους που εμπλέκουν βλαστικά καρκινικά κύτταρα και δοκιμάζεται μόνο του σε φάση III με το FOLFIRI σε ασθενείς που απέτυχαν άλλες θεραπείες (87).

1.8.2.3 Ρυθμιστές επιγενετικών αλλαγών

Οι επιγενετικές αλλαγές αφορούν αλλαγές στο φαινότυπο ή τη γονιδιακή έκφραση και δεν σχετίζονται με το DNA. Λαμβάνουν χώρα ως μεθυλιώσεις του DNA, τροποποιήσεις χρωματίνης, αλλαγές στις ιστόνες ή σε RNA που δεν κωδικοποιούν. Η μεθυλίωση του DNA οδηγεί σε αναστολή ογκοκατασταλτικών. Γίνεται μέσω υπερμεθυλίωσης CpG νησιδίων ή μέσω ενεργοποίησης δυακετατυλασών από DNAmethyltransferases (DNMTs) (87). Η ενεργοποίηση των DNMT1 συνδέεται με την υπερμεθυλίωση και την καταστολή ογκοκατασταλτών. Αυξημένα επίπεδα δυακετυλάσων των ιστονών (HDAC1,-2) ανευρίσκονται στο μεταστατικό ΚΠΕ. Η guadecitabin εμποδίζει τις DNMTs ευνοώντας το τέλος του κυτταρικού κύκλου στην S1. Βρίσκεται σε μελέτη φάσης II σε MSS και CIMP θετικούς ασθενείς. Αναστολείς των HDAC όπως το entinostat, panobinostat και romidepsin βρίσκονται σε φάση μελέτης (87,92,93).

1.8.2.4 Μονοκλωνικά αντισώματα

Πρόκειται για μονοκλωνικά αντισώματα ενάντια σε παράγοντες ανάπτυξης όπως τους υποδοχείς των EGFR, HER2 και VEGFR1 και 2. Εκτός των γνωστών, τα ABBV-131 anti-HER2, ADC A166 και DC8201a είναι υπό διερεύνηση. Χρησιμοποιούν τους υποδοχείς σαν ενδιάμεσους παράγοντες μεταφοράς κυτοτοξικών (aspyrolobenzodiazepine, exatecan) στο κύτταρο. Νεότερα αντι-VEGF είναι υπό διερεύνηση όπως τα LYN-101, OMP-305B83. Σε μελέτη φάσης II συγκρίνεται το pertuzumab και το trastuzumab με το cetuximab με irinotecan σε HER-2 θετικούς ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του παχέος εντέρου (87).

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

2. Ειδικό μέρος

2.1 Εισαγωγή

Το ήπαρ αποτελεί τη συχνότερη θέση μεταστάσεων του ΚΠΕ. Αυτό καθιστά αναγκαία την κατανόηση του καρκίνου «καλής» και «κακής» πρόγνωσης και του καρκίνου που δυνητικά μπορεί να δώσει ηπατικές μεταστάσεις. Επιπλέον, η ανακάλυψη μεταλλάξεων KRAS και BRAF σαν δείκτες πρόγνωσης αλλά και ανταπόκρισης στις αντι-EGFR θεραπείες αναδεικνύουν πιο έντονα την ανάγκη αναζήτησης βιολογικών δεικτών στρωματοποίησης, πρόγνωσης αλλά και ανταπόκρισης στις στοχευμένες θεραπείες (94). Στις εξαιρεσιμες ηπατικές μεταστάσεις τα πράγματα είναι πιο περίπλοκα και φαίνεται τουλάχιστον να ξεπερνούν τα κλασσικά κριτήρια εξαιρεσιμότητας του Fong, ιδιαίτερα δε σε ασθενείς με κλινικό score 5, θεωρώντας τη βελτίωση των ηπατεκτομών με νεότερες τεχνικές όπως η ALPPS ή ο εμβολισμός της πυλαίας φλέβας (95,96). Για παράδειγμα φάνηκε ότι οι μεταλλάξεις του KRAS σε ΚΠΕ με ηπατικές μεταστάσεις είναι συχνότερες και συνδέονται αρνητικά με RFS και OS. Επιπλέον φάνηκε ότι είναι σημαντικότερο το KRAS status, που επιδρά περισσότερο στο OS και PFS, παρά τελικά η R0 ή R1 εκτομή (94).

Μια πληθώρα νεότερων δεικτών ερευνώνται διαρκώς με σκοπό την διάκριση της «καλής» από την «κακή» βιολογία των ηπατικών μεταστάσεων και με σημαντικό αντίκτυπο στην εφαρμογή νεότερων θεραπειών. Πολύς λόγος γίνεται για παράδειγμα στη σχέση χαμηλού MSI και tetranucleotide repeats (EMAST) με καλύτερη πρόγνωση για το τελευταίο (97). Επιπλέον πολύ ελκυστικές προσεγγίσεις που βασίζονται στην ανίχνευση (liquid biopsies) κυκλοφορούντων καρκινικών κυττάρων (circulating tumor cells-CTCs) ή κυκλοφορούντων καρκινικών DNAs (circulating tumor DNA) βρίσκονται στο προσκήνιο με πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα (94). Μόρια διασύνδεσης επιθηλιακών κυττάρων (EpcAM), η κυττοκερατίνη (CK) και το CD45 συνδέονται με το OS ασθενών με ΚΠΕ ενώ η αύξηση της N-cadherin, vimentin, fibronectin φαίνεται να συνδέεται με την epithelial-mesenchymal transition (EMT) και κακή πρόγνωση (98).

Το καρκινικό μικροπεριβάλλον επίσης φαίνεται σημαντικό. Η σταθερή παραγωγή miRNAs που δεν κωδικοποιούν αλλά παράγονται με τρόπο εξώκρino ή παράκρino από αρκετά νεοπλάσματα αποτελεί έναν ακόμα μη επεμβατικό βιοδείκτη. Για παράδειγμα το miR-19a φαίνεται να υπερεκφράζεται στο ΚΠΕ και να σχετίζεται με την ηπατική μετάσταση, τη λεμφαδενική συμμετοχή και το στάδιο TNM (99). Επιπλέον, τα στρωματικά και ανοσοποιητικά κύτταρα φαίνεται επίσης να είναι αξιόπιστοι βιοδείκτες. Φάνηκε για παράδειγμα ότι dMMR καρκίνοι σχετίζονται με την τοπική ανοσοκαταστολή, το Pd ligand -1 και Pd complexes. Η θεραπεία με pembrolizumab (αντι-PD1) φαίνεται πολλά

υποσχόμενη. Η ενεργοποίηση Th2-CD4⁺ κυττάρων φαίνεται επίσης σημαντική στην τροποποίηση του καρκινικού μικροπεριβάλλοντος και έχει ογκοκατασταλτική δράση (100).

Η ανάγκη στρωματοποίησης ασθενών σταδίου II υψηλού κινδύνου είναι αναγκαία στην επιλογή στοχευμένης θεραπείας αλλά και στο χαρακτηρισμό υποσταδίων. Η απώλεια corticotropin-releasing hormone receptor 2 για παράδειγμα συνδέεται με μετάσταση και μικρότερη 5ετή επιβίωση μετά την έναρξη των θεραπειών ενώ ασθενείς με αρνητικό caudal-type homeobox transcription factor 2 (CDX2) είχαν καλή DFS μετά από επικουρική χημειοθεραπεία αλλά παραδόξως μικρότερο OS από θετικούς ασθενείς σε μεταστατική νόσο (100).

Μετά ηπατεκτομή οι περισσότεροι ασθενείς θα παρουσιάσουν υποτροπή. Όπως αναφέρθηκε εισαγωγικά παραπάνω, τα πλαίσια του Fong Clinical Score στενεύουν (94) και πρόσφατα οι ογκολογική έρευνα εστιάζεται στο μοριακό προφίλ των όγκων για την επιλογή θεραπευτικών σχημάτων όπως αναφέρθηκε και στο γενικό μέρος (π.χ. CSM).

2.2 Σκοπός

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η ανασκόπηση της σύγχρονης βιβλιογραφίας που σχετίζεται με την έρευνα ή τη χρήση μοριακών δεικτών στην ηπατική μεταστατική νόσο του καρκίνου του παχέος. Επιπλέον περιγράφονται νεότερες προσεγγίσεις που εστιάζονται στον καρκίνο στο σύνολό του (π.χ. μικροπεριβάλλον, ετερογένεια του όγκου) που φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη του όγκου και που ξεπερνούν τις «απλουστευμένες» θεραπευτικές προσεγγίσεις της θεραπείας με μόνο αντι-EGFR ή μόνο αντι-VEGF.

2.3 Μεθοδολογία

2.3.1 Κριτήρια ένταξης μελετών

Η βιβλιογραφική ανασκόπηση επικεντρώθηκε σε μελέτες σχετικά με το μοριακό χαρακτήρα των επιμέρους μεταστάσεων του ήπατος από καρκίνωμα του παχέος εντέρου. Πρόκειται για μελέτες που αναδεικνύουν τη προγνωστική σημασία έκφρασης διαφόρων δεικτών.

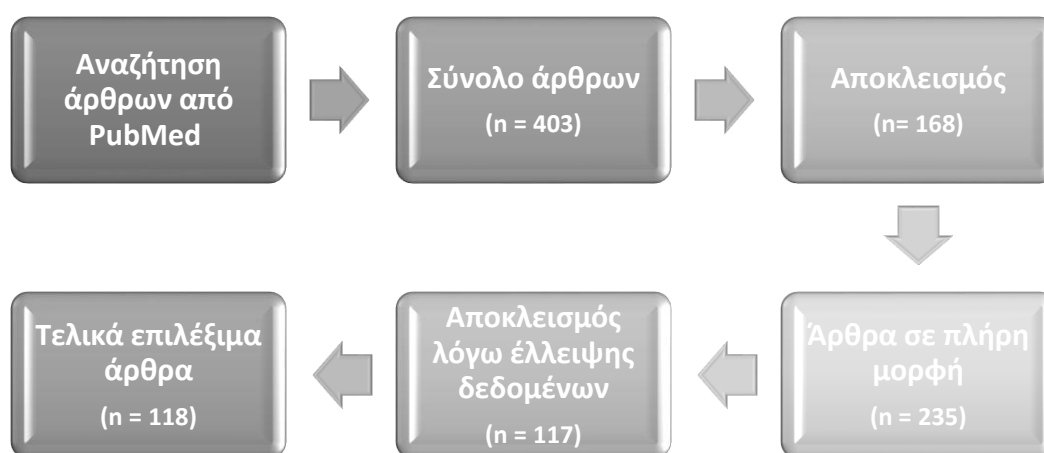
2.3.2 Όροι αναζήτησης

Η αναζήτηση των μελετών έγινε στην PubMed που αποτελεί μηχανή αναζήτησης με πρόσβαση κυρίως στη βάση δεδομένων MEDLINE. Εντοπίστηκαν σύγχρονες μελέτες δημοσιευμένες στα

Αγγλικά χρησιμοποιώντας τους εξής όρους αναζήτησης: *biomarkers/biomarkers, prognostic/predictive, colorectal, adenocarcinoma, cancer, liver, liver metastases, neoplasm metastases, neoplasm metastasis, metastasis σε prognostic/predictive, molecular profile* σε διάφορους συνδυασμούς. Βρέθηκαν συνολικά, 403 άρθρα. Βρέθηκαν επίσης 52 άρθρα σχετικά με την CMS και τις σύγχρονες και νεότερες θεραπείες κυρίως ανασκοπήσεις που χρησιμοποιήθηκαν στη παρούσα μελέτη για την υποστήριξη του γενικού μέρους. Από αυτά χρησιμοποιήθηκαν 26 κυρίως βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις.

2.3.3 Κριτήρια αποκλεισμού

Στο πρώτο στάδιο έγινε διαλογή των 403 άρθρων από τα οποία αφαιρέθηκαν 168 άρθρα που ήταν μορφολογικές μελέτες ή μελέτες στις οποίες δεν αναδεικνύεται η προγνωστική ικανότητα των δεικτών. Από τα 235 που απέμειναν εξαιρέθηκαν τα 117, που ενώ ήταν σε πλήρη μορφή παρουσίαζαν ελλείψεις σε δεδομένα ή έδινα διαφορετούμενα αποτελέσματα. Το σύνολο των άρθρων που επιλέχθηκαν με βάση τα κριτήρια ένταξης ήταν 118 (βλ. διάγραμμα 1).



Διάγραμμα 1. Σχεδιασμός της μελέτης

2.4 Αποτελέσματα

2.4.1 Η ετερογένεια του καρκίνου του παχέος εντέρου

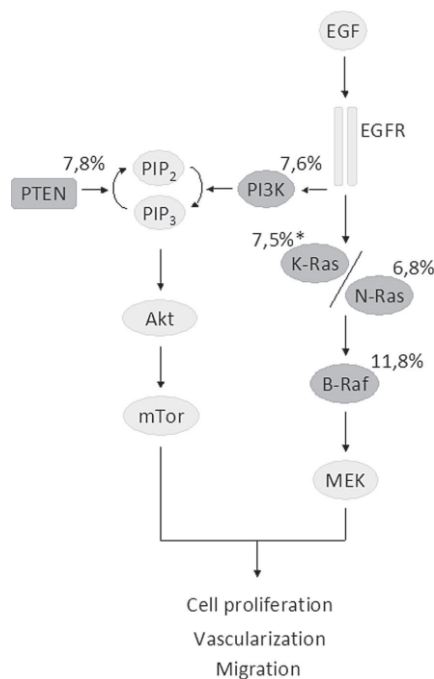
Πολλά μοντέλα προσπαθούν να περιγράψουν την ετερογένεια του ΚΠΕ. Η θεωρία των καρκινικών βλαστικών κυττάρων περιγράφει την μεταστατική διαδικασία ως αποτέλεσμα μίας μόνο

μεταστατικής καρκινικής μονάδας ενώ θεωρεί ότι ο υπόλοιπος όγκος αποτελείται από κύτταρα αδύναμα για μετάσταση όπως τα CD133, CD166 και CD44 (101,102). Ερευνητές ανέδειξαν ότι το ποσοστό αυτών των κυττάρων αυξάνεται μετά τη χημειοθεραπεία γεγονός που θα δικαιολογούσε την αντίσταση στη χημειοθεραπεία. Μια άλλη θεωρία, της κλωνικής εξέλιξης, προσεγγίζει το ζήτημα κατά τα Δαρβινικά μοντέλα (103). Η σταδιακή απόκτηση μεταλλάξεων οδηγεί καρκινικούς υποκλώνους στην προσαρμογή στο καρκινικό μικροπεριβάλλον οδηγώντας στην ετερογένεια των όγκων. Παρά ταύτα φάνηκε ότι τα KRAS, p53 και η απώλεια ετεροζυγωτίας στα χρωμοσώματα 5 και 18q φαίνεται να μειώνονται και να σταθεροποιούνται στη μετάσταση. Επιπλέον, προχωρημένοι όγκοι παρουσιάζουν έναν κυρίαρχο κλώνο, ενώ η νεοπλασματική ετερογένεια είναι σπάνια για το KRAS και P53. Οι παρατήρηση αυτή επομένως είναι σημαντική αν σκεφτεί κανείς ότι η ετερογένεια του όγκου μειώνεται με την πρόοδο της νόσου λόγω επιλογής υποκλώνων και πως τα αποτελέσματα που αυτή μπορεί να έχει στην αντίσταση στη θεραπεία. (100,104,105) Πράγματι όσο μικρότερες «διακλαδώσεις» έχει ένας όγκος τόσο πιο πιθανό να αντιμετωπισθεί θεραπευτικά. Μερικοί πράγματι θεωρούν την ετερογένεια ως κακό προγνωστικό δείκτη τουλάχιστον στο καρκίνο του οισοφάγου και του μαστού (103). Η θεωρία του Big Bang βασίζεται στη λογική της «πρώιμης» μετάλλαξης σε ένα πρώιμο στάδιο του όγκου γεγονός που θα εξηγούσε πως ένας μικρός όγκος μπορεί να δώσει μεταστάσεις ενώ ένας μεγάλος να μην δώσει μεταστάσεις (103).

Πολλά γονίδια είναι αυτά που συμμετέχουν στην καρκινογένεση ενώ περίπου 15 μεταλλάξεις είναι αυτές που οδηγούν στη καρκινογένεση και την πρόοδο της νόσου. Πράγματι συγκρίνοντας μεταλλάξεις δύο πρωτοπαθών όγκων φαίνεται ότι το μεγαλύτερο μέρος αυτών είναι «ιδίως» (private) του όγκου. Ορισμένοι ερευνητές σύγκριναν το πρωτοπαθή όγκο και τις μεταστάσεις και διαπίστωσαν ταύτιση στο 88% των μεταλλάξεων (103). Ο Vermet et al. διαπίστωσαν σημαντικές γενετικές διαφορές μεταξύ πρωτοπαθή όγκου και μεταστάσεων αλλά διαπίστωσαν ταύτιση πάνω από 95% στα κωδόνια 12 και 13 του KRAS (106). Χρωμοσωμικές αλλαγές είναι συχνές είτε στο πρωτοπαθή όγκο είτε μόνο στις μεταστάσεις και φαίνεται να αντιπροσωπεύουν την ετερογένεια του όγκου ή το μεταστατικό δυναμικό (107)

Λαμβάνοντας υπόψιν ότι η KRAS κατάσταση δεν έχει μόνο χαρακτήρα πρόγνωσης αλλά και πρόβλεψης σε σχέση με τις αντι-EGFR θεραπείες διερευνήθηκε η ενδο- και διανοπλασματική ετερογένεια σε ότι αφορά στο KRAS. Διαπιστώθηκε μια ταύτιση του 88-96% μεταξύ πρωτοπαθούς και μετάστασης με εξαίρεση ίσως το καρκίνο του πνεύμονα (36% μη ταύτιση) (103). Στη μελέτη των Mao et al. μη ταύτιση μεταξύ των πρωτοπαθών όγκων και ηπατικών μεταστάσεων διαπιστώθηκε στο 9% του WT και στο 11% των MT για το KRAS, BRAF και PIK3CA αλλά όχι για το PTEN (108). Στη μελέτη των Voutsina et al. αναγνωρίζονται υψηλά επίπεδα ταύτισης για KRAS και BRAF, συνδέεται η μετάλλαξη του KRAS με μεταλλάξεις του PIK3CA, συνδέονται οι μεταλλάξεις του KRAS με την απώλεια του PTEN και τονίζεται ο προγνωστικός ρόλος του MET σε ηπατικό ιστό

μεταστάσεων (109). Στη μετανάλυση των Therkildsen at al. δίνεται έμφαση στην αξία του εξονίου 3 στις μεταλλάξεις του KRAS, τονίζεται η ανάγκη για ευρύτερο έλεγχο του RAS και του PTEN, ενώ φαίνεται ότι η συνδυασμένη μελέτη και των τεσσάρων δίνει ανταποκρίσεις στη θεραπεία του 51% (110). (Εικόνα 13)



Εικόνα 13. Μέση συχνότητα μεταλλάξεων KRAS^{wt} πρωτογενούς όγκου. Από: Therkildsen C at al. The predictive value of KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA and PTEN for anti-EGFR treatment in metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol.* 2014 Jul;53(7):852-64.

Σε επίπεδο γονιδιώματος ερευνητές μελέτησαν διαφορετικά μονοπάτια τόσο στις μεταστάσεις όσο και στο πρωτοπαθή όγκο. Στη μελέτη του Vignot et al. μόνο δύο μονοπάτια υπερεκφράστηκαν στις μεταστάσεις (ST_ADRENERGIC, PID_REELIN pathway) και μόνο δύο μονοπάτια υποεκφράστηκαν σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (KEGG_REGULATION_AUTOPHAGY). (111) Στη μελέτη των Mogensen et al. οι μεταλλάξεις ταξινομήθηκαν σε «κοινές» (shared), «ιδίες P» (private primary) και «ιδίες M» (private metastases). Ταύτιση διαπιστώθηκε για το APC, KRAS, NRAS, TP53, BRAF (100%), ενώ μη ταύτιση στο PIK3CA (50%), AHNK2 (20%), SMAD4 (17%), BCLAF1 (50%), ARHGAP32 (100%). 196 ιδίες μεταλλάξεις διαπιστώθηκαν στις μεταστάσεις και 194 στον πρωτοπαθή όγκο. Στις μετάχρονες μεταστάσεις διαπιστώθηκαν ιδίες στα γονίδια SORBS1, AR, CNTN1, TIMP3, PLK1, SIRT7, DNAH5 και BRCA2 ενώ περισσότερες μεταλλάξεις διαπιστώθηκαν στους δεξιούς όγκους. Τα SMAD2, SMAD4, TP53, AURKA επηρεάζονταν έντονα από χρωμοσωμικές αποκλίσεις. Τα υψηλά επίπεδα ταύτισης ανταποκρίνονται στη θεωρία της διακλάδωσης των υποκλώνων (112).

Ετερογένεια στο ΚΠΕ διαπιστώνεται επίσης και στα cfDNA. Πράγματι ανευρίσκονται είτε σαν μοναχικά κύτταρα είτε σαν ομάδες κυττάρων των 2-50 μονάδων. Είναι μη επιθηλιακά κύτταρα συνδεδεμένα με στρωματικά κύτταρα που εκφράζουν υποδοχείς βλαστικών κυττάρων ή EMT δείκτες. Η αναζήτησή τους με μη επεμβατικό τρόπο (liquid biopsies) φαίνεται σημαντική στην αναγνώριση αντίστασης στην αντι-EGFR θεραπεία (103).

Το μικροπεριβάλλον επηρεάζει άμεσα την ετερογένεια των καρκινικών κυττάρων. Η υποξία αυξάνει τον hepatocyte growth factor που ευνοεί την μετανάστευση, την διείσδυση και την EMT. Τα χαμηλά επίπεδα E-cadherin και των miRNA200b και c ευνοούν την λειτουργία μονοματιών της EMT, αυξάνεται η έκκριση παραγόντων των μυοϊνοβλαστών και αυξητικών παραγόντων και η ενεργοποίηση του Wnt. (103,113)

2.4.2 Η σύγχρονη κλινική εμπειρία στη χρήση βιοδεικτών στην αντι-EGFR θεραπεία

Η σύγχρονη κλινική εμπειρία στη χρήση βιοδεικτών εστιάζει ιδιαίτερα στην ήδη αρκετά μελετημένη αντι-EGFR θεραπεία. Οι μεταλλάξεις του BRAF V600E σχετίζονται με κακή πρόγνωση της μεταστατικής νόσου του ΚΠΕ και συνδέεται με τους μοριακούς υποτύπους CMS1 και CMS3. Το BRAF αποτελεί παράγοντα στρωματοποίησης ασθενών με ΚΠΕ, είναι αρνητικός δείκτης πρόβλεψης του οφέλους στην θεραπεία με αντι-EGFR φάρμακα και δοκιμάζεται σε «τριπλά σχήματα» με αναστολείς του BRAF, PI3Kα και MEK (114).

Η ενίσχυση του Her-2 εισάγεται σταδιακά σαν υποσχόμενος δείκτης αντίστασης στους αναστολείς του EGFR (cetuximab, panitumubam). Είναι συχνός στους άπω όγκους, RAS και BRAF Wt όγκους και με συχνότητα του 8-10% στους σποραδικούς καρκίνους. Η ενίσχυση του Her-2 φαίνεται να κάνει βραχύ το PFS σε ασθενείς υπό cetuximab σε σχέση με αυτούς χωρίς ενίσχυση του Her-2 ενώ ασθενείς με προηγούμενη θεραπεία σε cetuximab ή panitumubam και ενισχυμένο Her-2 παρουσιάζουν υψηλά ποσοστά αντίστασης σε αυτές τις θεραπείες.(115,116). Πράγματι ο συνδυασμός trastuzumab που αναστέλλει το Her-2 μαζί με lapatinib, φαίνεται να μειώνει την αντίσταση στην anti-EGFR θεραπεία. Λαμβάνοντας υπόψιν ότι οι περισσότεροι ασθενείς με αριστερούς όγκους μπορούν θεωρητικά να λάβουν cetuximab, το Her-2 στρωματοποιεί ασθενείς στους οποίους η anti-EGFR θεραπεία δεν θα ήταν ωφέλιμη.(114,117)

Σε 0,5-2% ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του παχέος εντέρου ανευρίσκονται μεταλλάξεις των ALK, ROS1, NRTK1-3 και RET που συνδέονται με κινάσες της τυροσίνης (118). Πρόκειται συνήθως για δεξιούς όγκους ηλικιωμένων ασθενών, MSI-h, RAS wt, που ανθίστανται στα αντι-EGFR σχήματα αλλά ανταποκρίνονται σε ανταγωνιστές της τροπομοσίνης κινάσης όπως το entrectinib και larotrectinib (114).

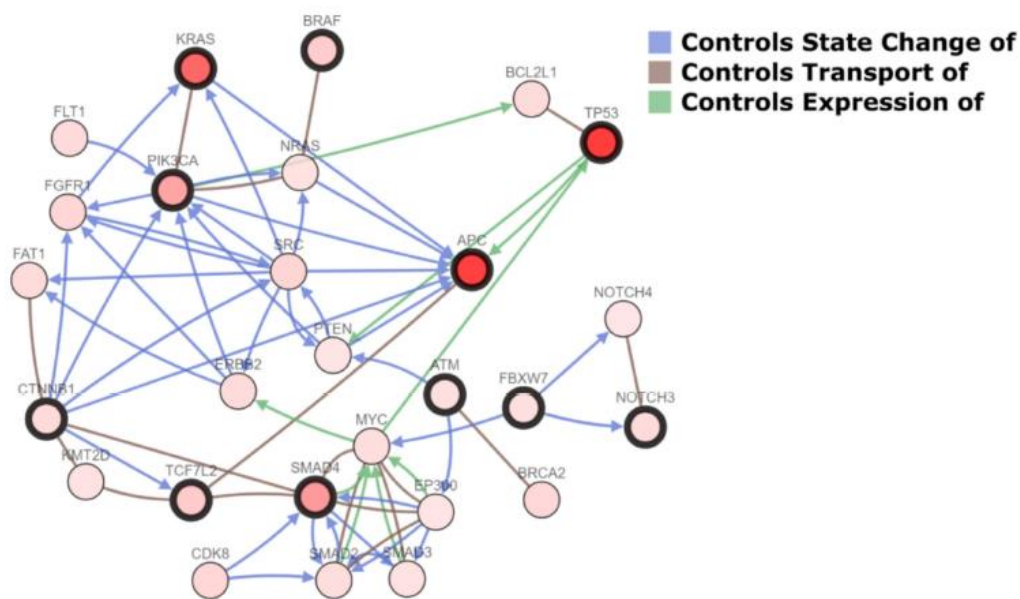
Με σκοπό να διερευνηθούν αίτια αντίστασης σε αυτές τις θεραπείες η προοπτική μελέτη PRESSING (Primary resistance in RAS and BRAF wild type metastatic colorectal cancer treated with anti-EGFR antibodies) αναζήτησε σπάνιες γονιδιακές αλλαγές στο HER-2, MET, ALK, ROST, NTRK1-3, RET, PI3K PTEN και AKT. Η μελέτη ανέδειξε αρνητικές προβλέψεις ωφέλειας μεταξύ ασθενών με αντίσταση στη θεραπεία εισάγοντας έτσι την νέα θεώρηση της «αρνητικής υπερεπιλογής ασθενών». Επιπλέον ανέδειξε τις εν λόγω αλλοιώσεις είναι συχνότερες σε δεξιούς ΚΠΕ (119). Γονιδιακοί βιοδείκτες όπως ο Insulin Receptor Substrate -2 (IRS2), οι ενισχύσεις του EGFR, οι ενισχύσεις της amphiregulin (AREG) και της epiregulin (EREG) φαίνεται να αποτελούν υποσχόμενες προσεγγίσεις (114,119).

Η μικροδορυφορική αστάθεια και μοριακοί υποτύποι CSM, όπως αναφέρθηκε στο γενικό μέρος, αποτελούν στο σύνολό τους βιοδείκτες πρόγνωσης και θεραπευτικής προσέγγισης.

2.4.3 Μοριακό προφίλ και μεταλλάξεις κλώνων μεταστατικού καρκίνου ήπατος

Τα αποτελέσματα διαφόρων μελετών αναδεικνύουν τον υψηλό βαθμό ετερογένειας στα μεταστατικά νεοπλάσματα του ήπατος. Καθώς αυξάνεται η πρωτοπαθής εστία, τα καρκινικά κύτταρα στις ηπατικές μεταστάσεις εμφανίζονται πολυκλωνικά. Φέρουν δε μια σειρά από επιγενείς μεταλλάξεις που οδηγούν στην παραγωγή διαφορετικών και συχνά ανταγωνιστικών μεταξύ τους κλώνων. Η κλωνική αυτή μετάλλαξη έχει σημαντικές κλινικές επιπτώσεις αφού σχετίζεται άμεσα με τη αποτελεσματικότητα των θεραπευτικών παρεμβάσεων (100,112,120-126). Στη μελέτη των Lopez et al γονίδια καταστολής όγκου όπως για παράδειγμα το p53 και το CDKN1A, δείκτες νεοπλασματικής αγγειογένεσης όπως η θρομβοσπονδίνη-1 μπορούν να προβλέπουν την υποτροπή των καρκινικών κυττάρων και την επιβίωση των ασθενών(120). Σε ένα περίπου μόνο 10% των περιπτώσεων ασθενών με ηπατική μεταστατική νόσο εντοπίζονται ίδιες μεταλλάξεις των καρκινικών κυττάρων. Συχνότερες μεταλλάξεις στα μεταστατικά νεοπλάσματα του ήπατος από πρωτοπαθείς όγκους του παχέος εντέρου αφορούν στα KRAS, TP53, TCF7L2, APC, SOX9, PTPRT, ATM, PIK3CA, SMAD4, BRAF, CTNNB1, FBXW7, PIK3CA και NOTCH3 (120, 127). Σύμφωνα με μελέτη των Mogensen et al. (110) δεν παρατηρείται ετερογένεια στα γονίδια APC, KRAS, NRAS, TP53 και BRAF μεταξύ των πρωτοπαθών όγκων στο παχέος εντέρου και των μεταστάσεων στο ήπαρ, σε αντίθεση με τα γονίδια PIK3CA και SMAD4, γεγονός που υποδηλώνει ότι αυτά αποτελούν οδηγούς μεταλλάξεων, συμμετέχοντας στην ανάπτυξη του κακοήθους φαινοτύπου. Σε κάθε περίπτωση υπάρχει μια στενή σχέση και διασύνδεση μεταξύ των γονιδίων που εμπλέκονται στη μετάσταση (Εικόνα 13)

Επιπρόσθετα ο αριθμός και η ετερογένεια των μεταλλάξεων σε ηπατικές μεταστάσεις ήταν υψηλότερη στις περιπτώσεις με πρωτογενή όγκο στην δεξιά πλευρά του παχέος εντέρου. Οι περισσότερες περιπτώσεις γενετικών μεταβολών σε ηπατικές μεταστάσεις από καρκίνο του παχέος εντέρου είναι μεταλλάξεις «hotspot», που σημαίνει ότι διαφορετικές νουκλεοτιδικές θέσεις μεταλλάσσονται διαφορετικά. Αξίζει να σημειωθεί ότι μόνο μερικές μεταλλάξεις υποτροπιάζουν σε ασθενείς με ηπατικές μεταστάσεις, υποδηλώνοντας ότι τα νεοπλάσματα αντιπροσωπεύουν έναν ετερογενή σχηματισμό διαφορετικών νόσων (110).



Εικόνα 13. Τα συχνότερα γονίδια που εμπλέκονται στις ηπατικές μεταστάσεις του ΚΠΕ. Από: Lopez G et al. Molecular and Immunohistochemical Markers with Prognostic and Predictive Significance in Liver Metastases from Colorectal Carcinoma. *Int J Mol Sci.* 2018 Oct 3;19(10):3014.

2.4.4 Το γονίδιο SMAD4 και ο ισχυρός του προγνωστικός ρόλος

Το γονίδιο SMAD4 είναι γονίδιο καταστολής όγκου του παχέος εντέρου. Σε διάφορες μελέτες φαίνεται να έχει τόσο ρόλο πρόγνωσης όσο και πρόβλεψης στην ανταπόκριση στη θεραπεία. Ειδικότερα, σύμφωνα με μελέτη των Lopez-Gomez et al (120) η υπερέκφραση των γονιδίων SMAD4 στη μετάσταση συνδέεται με χειρότερη πρόγνωση και συγκεκριμένα με κίνδυνο υποτροπής σε ασθενείς μετά από εκτομή ηπατικών μεταστάσεων. Επιπλέον, στην μελέτη των Kawakami et al. (21) διαπιστώθηκε ότι η απώλεια έκφρασης του SMAD4 συσχετίζεται σημαντικά με τις ηπατικές μεταστάσεις. Τόσο η υπερέκφραση, όσο και η παρουσία γονιδιακών μεταλλάξεων του SMAD4 στην μεταστατική νόσο του ήπατος είναι δείκτες επιθετικής νόσου ενώ η υπερέκφραση του SMAD4 σε ηπατικές μεταστάσεις αποτελεί δείκτη πρόβλεψης χειρότερης ανταπόκρισης των ασθενών σε

θεραπεία με χημειοθεραπεία 5-φθόρο-ουρακίλη όπως αποδεικνύεται από τις μελέτες των Kawakami et al. (21) και Boulay et al. (128).

2.4.5 Ο ρόλος των KRAS και BRAF

Όπως φάνηκε και στο γενικό μέρος, πολλές μελέτες αποδεικνύουν ότι τα δύο πρωτο-ογκογονίδια, KRAS και BRAF, συνδέονται με την αντίσταση στη χημειοθεραπεία και την κακή πρόγνωση των ασθενών με ηπατικές μεταστάσεις από καρκίνο του παχέος εντέρου (129-138). Ενδεικτικά στην μελέτη των Richman et al. (129) από το σύνολο των 69 πρωτογενών όγκων σε 68 ασθενείς, στο 10.1% των περιπτώσεων φανερώθηκε ενδοεπιπλασματική ετερογένεια (7,2% σε KRAS μεταλλάξεις στα κωδικόνια 12, 13 και 2, ενώ το υπόλοιπο 2,9% στο κωδικόνιο BRAF 600). Παρομοίως, στην μελέτη των Karagkounis et al. (138) ανιχνεύθηκαν μεταλλάξεις του γονιδίου KRAS σε περίπου το ένα τρίτο των ασθενών, ενώ μεταλλάξεις του γονιδίου BRAF μόνο στο 2% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση για ηπατικές μεταστάσεις από ΚΠΕ. Οι μεταλλάξεις KRAS συσχετίστηκαν με χειρότερη επιβίωση ασθενών καθώς και κίνδυνο επανεμφάνισης. Υπογραμμίζεται πως η συντριπτική πλειοψηφία των μελετών αναδεικνύουν μεταλλάξεις του γονιδίου KRAS που κυμαίνονται από 25% έως 52% των ασθενών. Η εν λόγω μετάλλαξη είναι αρνητικός προγνωστικός παράγοντας της συνολικής επιβίωσης.

Σε λιγότερες μελέτες αναφέρονται μεταλλάξεις του γονιδίου BRAF η οποία κυμαίνονταν από 0 έως 9,1% σε δείγματα ασθενών με ηπατικές μεταστάσεις που έχουν υποβληθεί σε εκτομή (131). Συνεπώς, οι KRAS μεταλλάξεις ανιχνεύονται στα ορθοκολικό καρκίνωμα πρώιμου σταδίου, αλλά και μεταστατικού, γεγονός που υποδηλώνει ότι οι KRAS πρωτεΐνες είναι σημαντικοί παράγοντες στην ανάπτυξη των όγκων. Περισσότερες από 54 μεταλλάξεις του KRAS επηρεάζουν τα κωδικόνια 12 και 13, και η G12D είναι η πιο κοινή αλλαγή αμινοξέως που προκύπτει από τέτοιες μεταλλάξεις. Σε αντίθεση, πολύ χαμηλότερα ποσοστά μετάλλαξης παρατηρούνται σε N-ras και H-ras (131).

2.4.6 Έκφραση μικρών μονόκλωνων μορίων miRNA

Τα miRNAs είναι μονόκλιωνα μόρια RNA που ρυθμίζουν τη γονιδιακή έκφραση, αλληλοεπιδρώντας με ειδικές θέσεις της 3' αμετάφραστης περιοχής (3' UTR) του mRNA συγκεκριμένων γονιδίων, προκαλώντας αναστολή της μετάφρασης του αγγελιαφόρου RNA (mRNA) σε πρωτεΐνες (139). Τα miRNAs συμμετέχουν στην καρκινογένεση καθώς και στην εμφάνιση μεταλλάξεων (120, 140-143). Τα μέχρι τώρα δεδομένα είναι πολλές φορές αντικρουόμενα.

Αποτελέσματα μελετών δείχνουν σημαντικά μειωμένη έκφραση ορισμένων microRNA (miR-99b-5p, miR-377 και miR-200c) στις ηπατικές μεταστάσεις από καρκίνο του παχέος εντέρου σε σχέση

με τον πρωτογενή όγκο. Άλλα αντίθετα υπερεκφράζονται όπως το miR-196b-5p που διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην καταστολή της ογκογένεσης (140, 144, 145).

Επιπλέον, το miR-200c και το miR-196b-5p φαίνεται να συσχετίζονται με μικρότερη συνολική επιβίωση ασθενών με ηπατικές μεταστάσεις σε μία μελέτη (143). Το miRNA-200 αντίθετα φαίνεται να σχετίζεται με την αναστολή της EMT, υπερεκφράζεται στις ηπατικές μεταστάσεις ευνοώντας την αντίστροφη MET (mesenchymal-epithelial transition), αυξάνοντας επιπλέον τη μεταστατική ικανότητα του όγκου, ευνοεί την υπερέκφραση της e-cadherin μέσω καταστολής γονιδίων όπως τα ZEB1, ETS και FLT1, την αναστολή της βιμεντίνης ενώ υπόκειται σταθερά σε μεθυλίωση. Υψηλά επίπεδα της -200a και -200c φαίνεται να σχετίζονται παραδόξως θετικά με το OS σε άλλη μελέτη. (103)

Άλλη μελέτη ανέδειξε υψηλότερη έκφραση του c-met με ταυτόχρονη μειωμένη έκφραση του miR-146a στις μεταστάσεις του ήπατος αλλά παρόμοιες μεταξύ πρωτοπαθούς και μεταστατικού όγκου. Η υπερέκφραση του miR-146a ενδογενώς στις μεταστάσεις συσχετίστηκε με μειωμένο κακόηθες δυναμικό τόσο εντός του πρωτοπαθούς όγκου και όσο και εντός των μεταστάσεων ήπατος (120,143). Επιπρόσθετα, το miR-9 εμπλέκεται σε ηπατικές μεταστάσεις διευκολύνοντας την κυτταρική κινητικότητα μέσω της ρύθμισης της α -κατενίνης σε καρκινικά κύτταρα RKO (145).

Υψηλή έκφραση miR-181a σχετίζεται με προχωρημένα στάδιο καρκίνου και ανάπτυξη απομακρυσμένων μεταστάσεων στο ήπαρ και θεωρείται ανεξάρτητος παράγοντας πρόγνωσης και κακής συνολικής επιβίωσης των ασθενών (145). Υψηλή έκφραση του miR-21 επίσης συσχετίζεται με χειρότερη επιβίωση ασθενών σταδίου IV (140-147).

2.4.7 Το γονίδιο DYRK2

Η κινάση 2 (dual-specificity tyrosine-regulated kinase2-DYRK2) με επτά μέλη της οικογένειας ((DYRK1A, DYRK1B, DYRK1C, DYRK2, DYRK3, DYRK4A and DYRK4B) ρυθμίζεται από τυροσίνη διπλής εξειδίκευσης του ενζύμου κινάσης και ελέγχει την επιθηλιακή - μεσεγχυματική μετάβαση (EMT) σε καρκίνου. Στην μελέτη των Ito et al. (148) διαπιστώθηκε ότι η υπερέκφραση αυτής της κινάσης συσχετίζεται με μείωση των μετασταστικών αλλοιώσεων του ήπατος. Ασθενείς με ηπατικές μεταστάσεις από καρκίνο του παχέος στις οποίες υπάρχουν χαμηλά επίπεδα της DYRK2 εμφανίζουν σημαντικά χαμηλότερη συνολική επιβίωση. Συνεπώς, λαμβάνοντας υπόψη ότι η DYRK2 ρυθμίζει τη μετάσταση των καρκινικών κυττάρων, η υπερέκφρασή της στις μεταστάσεις αποτελεί προγνωστικό δείκτη για τις ηπατικές μεταστάσεις του καρκίνου του παχέος εντέρου και σχετίζεται με χειρότερο OS και DFS. Στην μελέτη των Yan et al. τα χαμηλά επίπεδα της DYRK2 σχετίζονται με εντόπιση στο ορθό, προχωρημένο στάδιο και κακή πρόγνωση σε ασθενείς με III και IV στάδιο (149).

2.4.8 Το γονίδιο EMX2

Το γονίδιο EMX2 (Empty spiracles homeobox 2) περιέχει μεταγραφικούς παράγοντες. Η έκφρασή του είναι μειωμένη σε ιστούς ΚΠΕ ενώ το ίδιο μειώνει την μετανάστευση και τη διείσδυση, μειώνει την έκφραση της β-κατενίνης, cyclinD1, και c-myc και αναστέλλει το Wnt μονοπάτι στο καρκίνο παχέος εντέρου (150). Στη μελέτη των Aykut et al. (151) σε σύγκριση με τον αντίστοιχο υγιή βλεννογόνο, τα δείγματα καρκινικών κυττάρων παχέος εντέρου εμφανίζουν μειωμένα επίπεδα έκφρασης του γονιδίου EMX2. Επιπλέον, η μικρή έκφραση του EMX2 στον ιστό του καρκίνου του παχέος εντέρου συσχετίστηκε με απομακρυσμένη μετάσταση στο ήπαρ περιορίζοντας σημαντικά τη συνολική επιβίωση των ασθενών. Η εξουδετέρωση του EMX2 οδηγεί σε αυξημένη μετάσταση των καρκινικών κυττάρων, ενώ αντίθετα, η υπερέκφραση αυτού του γονιδίου οδηγεί σε αναστολή της μετάστασης. Συνεπώς, η ελαττωμένη προς τα κάτω ρύθμιση του EMX2 αποτελεί προγνωστικό δείκτη για τη συνολική επιβίωση των ασθενών με καρκίνο στο παχέος εντέρου (151).

2.4.9 Ο αυξητικός παράγοντας μετασχηματισμού TGF-β

Ο αυξητικός παράγοντας μετασχηματισμού TGF-β φυσιολογικά αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των επιθηλιακών κυττάρων και άρα εμποδίζει την διαδικασία της πρωτοπαθούς καρκινογένεσης (152). Παρ' όλα αυτά φαίνεται πως σε ορισμένα πλαίσια μπορεί να λειτουργεί ως θετικός ρυθμιστής της νεοπλασματικής ανάπτυξης αλλά και μετάστασης. Ειδικότερα, στο καρκίνο του παχέος εντέρου με μεσεγχυματικό και επιθετικό φαινότυπο των κυττάρων που μελετήθηκε από Brunen et al. (153), η αναστολή της σηματοδότησης από τον TGF-β αποδείχθηκε ότι μειώνει την πιθανότητα ηπατικών μεταστάσεων μετά από καρκίνο του παχέος εντέρου. Επιπλέον φάνηκε ότι η παρουσία του TGF-β στο καρκινικό μικροπεριβάλλον της μετάστασης αποκλείει το ανοσοποιητικό σύστημα των T κυττάρων και εμποδίζει την απόκτηση από μέρους τους φαινοτύπου Th1-effector με αντινεοπλασματική δράση. Θα μπορούσε να αποτελέσει σημαντικό ανοσοθεραπευτικό στόχο (154).

2.4.10 Γονίδια στο χρωμόσωμα 20p11 και η C20orf3

Στη μελέτη των Mekenkamp et al. (155) μετά από διαλογή πληθυσμού για χρωμοσωμικές ανωμαλίες φάνηκε ότι δώδεκα γονίδια που αντιστοιχούν στο χρωμόσωμα 20p11 ήταν σημαντικά υπερεκφρασμένα ως συνέπεια της αύξησης αριθμού αντιγράφων του γονιδίου. Η αύξηση του 20p11 παρατηρήθηκε συχνότερα σε ασθενείς με ηπατικές μεταστάσεις. Αυτό συσχετίστηκε με σημαντικά υψηλότερη έκφραση της πρωτεΐνης C20orf3 σε ασθενείς με ηπατικές μεταστάσεις σε σχέση με

εκείνους με εξωηπατικές μεταστάσεις. Συνεπώς η υπερέκφραση της C20orf3 στο 20p11 αποτελεί προγνωστικό δείκτη για ηπατικές μεταστάσεις στο καρκίνο του παχέος εντέρου. Επιπλέον, το πρωτοογκογονίδιο SRC ανευρίσκεται σε περιοχές του 20p11 και ευνοεί την πρόοδο της νόσου (156).

2.4.11 Ο δείκτης πολλαπλασιασμού Ki67

Η πυρηνική πρωτεΐνη Ki67 εκφράζεται κατά τη διάρκεια του κυτταρικού πολλαπλασιασμού. Η έκφραση της στις ηπατικές μεταστάσεις ΚΠΕ βρέθηκε υψηλή και σχετίστηκε με σύντομη επιβίωση των ασθενών και μικρή περίοδο υποτροπής (157). Αντίθετα, στη μελέτη των D'Angelica et al. (158) δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά όσον αφορά την έκφραση της Ki67 μεταξύ της ομάδας θανάτου εντός διετίας από την διάγνωση και της ομάδας ασθενών με παρατεταμένη επιβίωση. Η μελέτη του με ταυτόχρονο χρωματισμό με CD105 στις ηπατικές μεταστάσεις φαίνεται να υποδεικνύει και τον τρόπο νεοαγγείωσης της μετάστασης (τύπου εγκωλεασμού) (159).

2.4.12 Η πρωτεΐνη GADD45b

Η GADD45b είναι πρωτεΐνη μέλος της οικογένειας growth-arrest DNA damage inducible gene. Παίζει ρόλο στην επιδιόρθωση του DNA και την απόπτωση. Στην μελέτη των Zhao et al (160) φάνηκε ότι η υπερέκφραση της GADD45B σχετίζεται με φτωχότερη πρόγνωση για τους ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου τόσο στο OS και DFS. Η έκφρασή της αυξάνεται προοδευτικά από τον φυσιολογικό, τον πρωτοπαθή και μεταστατικό ιστό. Ασθενείς με χαμηλή έκφραση GADD45B έχουν μεγαλύτερη επιβίωση και ανταποκρίνονται καλύτερα στη χημειοθεραπεία (160).

2.4.13 Ο αυξητικός παράγοντας SDF-1

Ο αυξητικός παράγοντας SDF-1 stromal-derived cell factor-1 (SDF1) ή CXCL12 είναι χυμιοκίνη. Φαίνεται να επιδρά στην ανάπτυξη και συντήρηση βλαστικών κυττάρων ενώ αποτελεί κρίσιμο παράγοντα στην ανάπτυξη καρκινικών όγκων αλλά και στη δημιουργία μεταστάσεων (129). Σύμφωνα με μελέτη των Amara et al. (161) η υπερέκφραση του υποδοχέα CXCR4 του αυξητικού παράγοντα SDF-1 αυξάνει την επιθετικότητα του καρκίνου του παχέος εντέρου αλλά και τη πιθανότητα για μεταστάσεις στο ήπαρ με μικρό ποσοστό επιβίωσης. Συνδέεται με προχωρημένο στάδιο, κακή διαφοροποίηση και λεμφαδενική εμπλοκή. Ίσως η αναστολή του υποδοχέα CXCR4, ώστε να αναστέλλεται και η έκφραση του SDF-1 θα περιορίζει το μεταστατικό δυναμικό.

2.4.14 Το γονίδιο TBL1XR1

Το γονίδιο TBL1XR1 (trasducin β like X-linked receptor 1) είναι υποδοχέας της IL-1. Επιπλέον συνδέεται με την β-κατενίνη και το Wnt μονοπάτι (162). Συνδέεται με τη πρόβλεψη και πρόγνωση για ηπατικές μεταστάσεις στο καρκίνο του παχέος εντέρου ιδιαίτερα χαμηλού σταδίου (163). Σύμφωνα με μελέτη των Liu et al. (164) για ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου σταδίου IV, η έκφραση του TBL1XR1 συσχετίζεται με τον αριθμό των μεταστάσεων του ήπατος, ενώ τα υψηλά επίπεδα του TBL1XR1 μέσα στις ηπατικές μεταστάσεις συνδέονται με χαμηλή συνολική επιβίωση των ασθενών. Η αναστολή της επιτρέπει την διακοπή του Wnt τουλάχιστον σε ότι αφορά στα βλαστικά κύτταρα των όγκων (162).

2.4.15 Η πρωτεΐνη Γκαλεκτίνη-3

Η Γκαλεκτίνη-3 είναι πρωτεΐνη που κωδικοποιείται από ένα μόνο γονίδιο στη θέση LGALS3 του χρωμοσώματος 14 (165). Η γκαλεκτίνη-3 διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στο μετασχηματισμό των καρκινικών κυττάρων, αλλά και στην εμφάνιση μεταστάσεων, καθώς συσχετίζεται με την πρόοδο του όγκου σε διάφορους τύπους καρκίνου. Ειδικότερα, στη μελέτη των Arfaoui-Toumi et al. (166) διερευνάται αν η έκφραση γαλεκτίνης-3 συμμετέχει στη ανάπτυξη καρκίνου του παχέος εντέρου. Πραγματοποιήθηκε συγκριτική ανοσοϊστοχημική ανάλυση σε δείγμα 200 ασθενών αναφορικά με την έκφραση της εν λόγω πρωτεΐνης σε φυσιολογικό βλεννογόνο του παχέος εντέρου, σε πρωτοπαθή όγκο και σε μετάσταση. Τα ευρήματα αναδεικνύουν προοδευτική μείωση της γαλεκτίνης-3 από τον πρωτογενή ιστό του όγκου του παχέος εντέρου μέχρι τις ηπατικές μεταστάσεις. Το εύρημα σχετίζεται με τους χαμηλότερους βαθμούς διαφοροποίησης των καρκινικών κυττάρων στα μη βλεννώδη καρκινώματα. Συνεπώς, η γαλακτίνη-3 διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην πρόοδο του καρκίνου του παχέος εντέρου σε ό,τι αφορά το μη βλεννογόνο καρκίνωμα που σημαίνει ότι η εν λόγω πρωτεΐνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως προγνωστικός παράγοντας για την πρόβλεψη της κακής έκβασης των ασθενών. Η παπάγια φαίνεται να μπλοκάρει την γκαλεκτίνη 3 και να εμποδίζει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό στο καρκίνο παχέος εντέρου (167).

2.4.16 Η στρωματική μεταλλοπρωτεϊνάση (MMP-7)

Η μεταλλοπρωτεϊνάση-7 (MMP7) είναι μέλος των μεταλλοπρωτεϊνών (MMP). Πρόκειται για ενδοπεπτιδάσες που εμπλέκονται στην αποικοδόμηση της εξωκυτταρικού διάμεσου ιστού προωθώντας την αποκατάσταση των ιστών (168). Στη μελέτη των Fang et al. (169) φάνηκε ότι η

έκφραση αυτής της πρωτεΐνης στον πρωτογενή ιστό του όγκου στο παχέος έντερο θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως ένα εργαλείο πρόβλεψης πιθανού σχηματισμού ηπατικών μεταστάσεων. Η υπερέκφραση ή η ενεργοποίηση του πυρηνικού μεταγραφικού παράγοντα farnesoid X receptor που κωδικοποιείται από το NR1H4 μέσω αγωνιστών του (obeticholic acid) φαίνεται να μειώνει την έκφραση των MMP7 και να αποτελεί πιθανό στόχο νεότερων θεραπευτικών προσεγγίσεων (170).

2.4.17 Καρκινικά κύτταρα CD133+ CD54+ CD44+

Ο πληθυσμός των CD133+ CD54+ CD44+ κυττάρων στον καρκίνο του παχέος εντέρου σχετίζεται με αντίσταση στην χημειοθεραπεία (κυρίως στο FOLFOX σχήμα) αλλά και στο cetuximab, με την υποτροπή νόσου και τις ηπατικές μεταστάσεις (171-175). Σύμφωνα με μελέτη των Fang et al. (176) ασθενείς με υψηλή έκφραση CD133+ CD54+, CD133- CD54+, και CD133+ CD44+ CD54+ είχαν μικρότερη επιβίωση από ασθενείς με χαμηλότερη έκφραση. Αυτό σημαίνει ότι τα κυκλοφορούντα καρκινικά κύτταρα CD133+ CD54+ CD44+ αποτελούν προγνωστικούς παράγοντες για την εξέλιξη των ασθενών με καρκίνο του παχέος εντέρου και ηπατικές μεταστάσεις ιδιαίτερα δε σε αυτούς με χημειοθεραπεία χωρίς ηπατεκτομή. Επιπλέον η σημαντική παρουσία τους σε ασθενείς με εγκατεστημένες ηπατικές μεταστάσεις φαίνεται να ευνοεί την χρήση τους σαν υγρές βιοψίες (liquid biopsies). Αν και δεν υπάρχει πλήρης συμφωνία στο τρόπο συλλογής και τεχνικών μελέτης τους φαίνεται όμως ότι μπορούν να αποτελέσουν έναν εύκολο δείκτη μελέτης του KRAS, VEGF αλλά και νεότερων δεικτών όπως το PD-L1 και PLS3 (plastin-3) των οποίων η υψηλή έκφραση σχετίζεται με κακή επιβίωση και μεταστατικό δυναμικό (177).

2.4.18 Ο υποδοχέας του α - φολικού (FRa)

Ο υποδοχέας του α-φολικού (FRa) είναι συνδεδεμένος με τη μεμβράνη με πρωτεΐνη με υψηλή συγγένεια για δέσμευση και μεταφορά φυσιολογικού επιπέδου φολικού οξέος σε κύτταρα. Το φολικό οξύ αποτελεί βασικό συστατικό του κυτταρικού μεταβολισμού και τα ταχέως διαχωρισμένα καρκινικά κύτταρα έχουν αυξημένη απαίτηση για χρήση φολικού οξέος. Τα επίπεδα του FRa είναι αυξημένα σε κακοήθεις όγκους επιθηλιακής προέλευσης, ενώ σχετίζονται με το στάδιο του όγκου και τη διαφοροποίηση του όγκου. Μελέτες δείχνουν ότι ο FRa μπορεί να προσδώσει πλεονέκτημα ανάπτυξης στον όγκο μέσω της ρύθμιση της πρόσληψης φολικού οξέος (158, 178). Συγκεκριμένα, η έκφραση του FRa, ρυθμίζεται από την εξάντληση του φολικού οξέος, την αυξημένη συσσώρευση ομοκυστεΐνης, τις συγκεντρώσεις στεροειδών ορμονών, την αλληλεπίδραση με ειδικούς μεταγραφικούς παράγοντες και τις κυτταρολυτικές πρωτεΐνες και πιθανώς τις γενετικές μεταλλάξεις. Ο υποδοχέας FRa συνεπώς αποτελεί βιοδείκτη για τον καρκίνο και δυνητικός θεραπευτικός στόχος.

Η έκφραση του σε όγκους προφέρει χρήσιμες προγνωστικές πληροφορίες. Στη μελέτη των D'Angelica et al. (158) γίνεται εκτίμηση της προγνωστικής αξίας της έκφρασης FRa και άλλων κοινών μοριακών δεικτών (p53, p27, BCL2, ki67, MLH1, MSH2 και MGMT) σε ηπατικές μεταστάσεις από καρκίνο του παχέος εντέρου. Σύμφωνα με τα ευρήματα της μελέτης, η υψηλή έκφραση FRa σε χειρουργήσιμες ηπατικές μεταστάσεις από καρκίνο του παχέος εντέρου σχετίζεται με την ομάδα ασθενών μικρής επιβίωσης και είναι ανεξάρτητες από το Fong clinical score και R0 ή R1 εκτομή. Το folate-appended methyl-β-cyclodextrin (FA-M-β-CyD) είναι ένα πολλά υποσχόμενο σύμπλεγμα για τους θετικούς στο FRa όγκους (179).

2.4.19 Ο ενδοθηλιακός παράγοντας ενδογλίνη (CD105)

Η ενδογλίνη (CD105) σχετίζεται με την υπερπλασία και μπορεί να εκφράζεται σε μεγάλες ποσότητες στα αγγειογενετικά ενδοθηλιακά κύτταρα. Είναι υποδοχέας του TGFβ (180). Υψηλή έκφραση της ενδογλινίνης στον πρωτογενή όγκο του παχέος εντέρου αποτελεί προβλεπτικό παράγοντα για ηπατικές μεταστάσεις (181). Αναστολείς της COX2 (celecoxib) φαίνεται τουλάχιστον πειραματικά να μειώνουν τα επίπεδα της ενδογλινίνης μειώνοντας την νεοαγγειογένεση και την πρόοδο της νόσου (182).

2.4.20 Ο στρωματικός παράγοντας τεναςκίνη C

Η τεναςκίνη C είναι στόχος του miR-198. Η ενεργοποίηση miR-198 αναστέλλει την έκφρασή της στο στρώμα όγκων των παχέος εντέρου με σύγχρονη μετάσταση στο ήπαρ. Η υψηλή έκφραση τεναςκίνης C σε πρωτογενείς καρκίνους του παχέος εντέρου αναδεικνύει υψηλή συσχέτιση με σύγχρονη μετάσταση του ήπατος και η ένταση της χρώσης θεωρείται ένας ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για την πρόβλεψη της μετεγχειρητικής OS και ελεύθερης ηπατικών μεταστάσεων νόσου (183). Σχετίζεται με το στάδιο της νόσου, με όγκους με υψηλό μεταστατικό δυναμικό και θεωρείται σημαντικότερος «στρωματικός» προγνωστικός δείκτης (184). Σχετίζεται αρνητικά με το στάδιο της νόσου, μεταστάσεις, υποτροπή, OS, DFS και ενώ συνδέεται θετικά με τους Cancer associated fibroblasts, p27, e-cadherin, snail, vimentin και την EMT (185).

2.4.21 Η κυτοκίνη CCL15

Η κυτοκίνη CCL15 ανήκει στην οικογένεια των CC χημειοκινών (186). Η υπερέκφραση της CCL15 στα καρκινικά κύτταρα των μεταστάσεων ΚΠΕ σχετίζεται με την απώλεια του SMAD4, με την παρουσία μυελοειδών κυττάρων CCR1 που παράγουν MMP-9 και με μικρότερο DFS. Η χρήση του

σε επίπεδο αίματος σαν δείκτης ρίσκου και προόδου ΚΠΕ είναι στην Ιαπωνία σε φάση μελέτης (187). Η αναστολή του CCL15 φαίνεται να μειώνει τις μεταστάσεις ελαχιστοποιώντας την συσσώρευση ανώριμων μυελοειδών κυττάρων (188).

2.4.22 Τα γονίδια MLH1 / PMS2

Τα γονίδια MLH1 και PMS2 αποτελούν μέρος του συστήματος επισκευής αναντιστοιχιών DNA (MMR) δηλαδή διόρθωσης και αποκατάστασης των εσφαλμένων βάσεων (189). Σε μεταστατικούς καρκίνους του παχέος εντέρου, η ανεπάρκεια των γονιδίων MLH1 / PMS2 στον πρωτογενή ιστό του όγκου συσχετίζεται με την υπερέκφραση των γονιδίων MLH1 / PMS2 στον ηπατικό μεταστατικό ιστό (190).

2.4.23 Το γονίδιο MACC1

Το γονίδιο MACC1 είναι ένας βασικός ρυθμιστής του υποδοχέα αυξητικού ηπατικού παράγοντα (HGFR). Παίρνει μέρος στη καρκινογένεση αλλά κυρίως στην επιθηλιο-μεσεγχυματική μετάπτωση (EMT). Η έκφραση του στο πρωτοπαθή όγκο συνδέεται με ηπατικές μεταστάσεις και με κακή πρόγνωση επιβίωσης (191). Στη μελέτη των Lin A et al (192) το MACC1 αναδεικνύεται τόσο σε προγνωστικό δείκτη όσο και σε δείκτη στρωματοποίησης ασθενών. Συνδέεται με το στάδιο, το μεταστατικό δυναμικό, λεμφαδενική και αγγειακή διήθηση. Εκφράζεται περισσότερο από το κέντρο του όγκου προς την περιφέρεια (193).

2.4.24 Ο πολυμερής υποδοχέας των ανοσοσφαιρινών (pIgR)

Ο πολυμερής υποδοχέας ανοσοσφαιρίνης (pIgR) είναι μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη που εμπλέκεται στο ανοσολογικό σύστημα. Οι ασθενείς με θετική έκφραση της pIgR στις ηπατικές μεταστάσεις του καρκίνου του παχέος εντέρου εμφάνισαν σημαντικά χειρότερη πρόγνωση από τους ασθενείς με αρνητική έκφραση της εν λόγω πρωτεΐνης (194). Το γεγονός αυτό ίσως σχετίζεται και το ρυθμιστικό ρόλο της στην άμυνα του οργανισμού και της ανοχής μέσω καταστολής κυτοκινών και ενεργοποίησης ρυθμιστικών ανοσοκυττάρων (195).

2.4.25 Η ιντεγκρίνη Beta-1

Η ιντεγκρίνη Beta-1 εμπλέκεται στην κυτταρική προσκόλληση, στην ανοσοποίηση και αλλά και στη μεταστατική διάχυση κυττάρων όγκου. Η υπερέκφραση της ιντεγκρίνης Beta-1 σχετίζεται με την

ιστολογική διαφοροποίηση των μεταστάσεων του ήπατος από καρκίνο του παχέος εντέρου. Φαίνεται να έχει έμμεση προγνωστική σημασία και μπορεί να βοηθήσει στην αξιολόγηση και ταξινόμηση των ηπατικών μεταστάσεων (196). Επιπλέον, η σύγασση του ενζύμου β-1,3-N-acetylglucosaminyltransferase 8 (β3GnT8) που επιδρά στις αλυσίδες της ιντεγκρίνης β-1 φαίνεται να μειώνει την αντίσταση στην πλατίνα (197).

2.4.26 Η πρωτεΐνη β-κατενίνη

Η β-κατενίνη είναι μια πρωτεΐνη που εμπλέκεται στις διαδικασίες προσκόλλησης των κυττάρων (198). Τα αποτελέσματα για τη σχέση της β-κατενίνης με τις ηπατικές μεταστάσεις είναι αντικρουόμενα. Η μείωση ή η απώλεια έκφρασης της β-κατενίνης στον πρωτογενή όγκο του παχέος εντέρου σχετίζεται με ηπατικές μεταστάσεις σε μερικές μελέτες ενώ δεν φαίνεται να αποδεικνύεται σε άλλες (199,200). Τελευταία μια μελέτη ανέδειξε την αξία της αναστολής της β-κατενίνης σε PIK3CA mt όγκους που εμφανίζουν αντίσταση σε αναστολείς του μονοπατιού MEK (201).

2.4.27 Η πρωτεΐνη Mitosis Related Kinase 2 (Nek2)

Η πρωτεΐνη Never in Mitosis Related Kinase 2 (Nek2) επηρεάζει τις διεργασίες της μίτωσης. Συμμετέχει στο διαχωρισμό των κεντροσωμάτων και σταθεροποιεί τους μικροσωληνίσκους. Σχετίζεται με την ενδοκυττάρια τοποθέτηση της β-κατενίνης (202). Η υπερέκφραση της Nek2 τόσο στο πρωτογενή όγκο του παχέος εντέρου όσο και στις μεταστάσεις του ήπατος συνδέεται με χειρότερη επιβίωση των ασθενών (203). Σε μια άλλη μελέτη συνδέεται με το TNM στάδιο, το βαθμό διαφοροποίησης του όγκου αλλά δεν φαίνεται να σχετίζεται με την επιβίωση. Μπορεί να θεωρηθεί προγνωστικός δείκτης (204)

2.4.28 Το ένζυμο καρβονική ανυδράση 9 (CA9)

Πρόκειται για ψευδάργυρο-μεταλλοένζυμο που εμπλέκεται σε πολλές βιολογικές διεργασίες. Το CA9 σχετίζεται με την αγγειογένεση των ηπατικών μεταστάσεων και κυρίως με το μοτίβο ανάπτυξης της μεταστατικής βλάβης (pushing type) που θεωρείται ιδιαίτερα κακής πρόγνωσης (205). Πειραματικοί αναστολείς όπως ο SLC-0111 CAIX ενδυναμώνει τα κυτταροστατικά αποτελέσματα του 5FU στο ΚΠΕ. (206)

2.4.29 Το πρωτο - ογκογονίδιο c-Met

Το c-Met είναι ένα πρώτο - ογκογονίδιο που κωδικοποιεί μία πρωτεΐνη γνωστή ως υποδοχέας αυξητικού παράγοντα των ηπατοκυττάρων (HGFR). Μη φυσιολογική ενεργοποίηση του MET σε καρκίνο σχετίζεται με κακή πρόγνωση αφού το MET διεγείρει την ανάπτυξη του όγκου, το σχηματισμό νέων αιμοφόρων αγγείων και ευνοεί την μετάσταση (207). Η υψηλή έκφραση του MET στο πρωτογενή όγκο του παχέος εντέρου συνδέεται με μεταστάσεις στο ήπαρ. Το porcantharidin φαίνεται να καταστέλλει την δράση του MET και EGFR στο ΚΠΕ (208).

2.4.30 Ο πυρηνικός υποδοχέας PPAR γ

Ο υποδοχέας PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma) είναι ένας πυρηνικός υποδοχέας. Παίζει ρόλο στο μεταβολισμό της γλυκόζης και των λιπαρών οξέων (209). Η μείωση ή η απώλεια της έκφρασης του PPAR γ στον πρωτογενή όγκο του παχέος εντέρου αποτελεί προγνωστικό παράγοντα για ηπατικές μεταστάσεις (210).

2.4.31 Μεμονωμένη έκφραση μορφών CD44+

Το CD44+ εκφράζεται στην κυτταρική μεμβράνη. Διαφορετικές ισοφόρμες φαίνεται να συνδέονται με διαφορετικά μονοπάτια καρκινογένεσης. Η ισοφόρμα CD44s φαίνεται να συνδέεται με την EMT, η v6 και η v7/8 υπερκφράζονται στην υποξία ενώ ο υψηλός λόγος CD44v6/CD44v9 αποτελεί κακό προγνωστικό παράγοντα στον ΚΠΕ. Οι τύποι CD44v2 και CD44v6 συνδέονται με μικρό OS ενώ η CD44v2-10 με μεταστατικό φαινότυπο στον ΚΠΕ. Γενικά υψηλή έκφραση CD44 συνδέεται με κακή διαφοροποίηση των όγκων και με λεμφαδενικές και άλλες μεταστάσεις (211).

2.5 Συζήτηση-Συμπεράσματα

Στην παρούσα μελέτη ανασκοπήσαμε την πρόσφατη βιβλιογραφία σε ότι αφορά σε κλινικούς, μοριακούς και ανοσοϊστοχημικούς βιοδείκτες που συνδέονται με τον μεταστατικό καρκίνο του παχέος εντέρου, τον ρόλο τους σαν δείκτες πρόγνωσης αλλά και την θέση τους στην επιλογή χημειοθεραπείας, στοχευμένης θεραπείας και χειρουργικής παρέμβασης. Αξίζει να σημειωθεί ότι με τη βελτίωση των τεχνικών των ηπατεκτομών, η ανάγκη για αξιόπιστους βιοδείκτες καθίσταται ακόμα πιο σημαντική λαμβάνοντας υπόψιν ότι τόσο ο πρωτογενής όγκος όσο και βιοπτικό υλικό από τις μεταστάσεις (βιοψία ή χειρουργικό παρασκεύασμα ηπατεκτομής) προσφέρουν μόνο περιγραφικό αποτέλεσμα της επέμβασης (R0, R1 ή R2 εκτομή) που από μόνο της δεν αποτελεί τόσο αξιόπιστο αποτέλεσμα όσο για παράδειγμα η κατάσταση του KRAS. Επιπλέον, η περίοδος ανάμεσα στο τέλος της χημειοθεραπείας και τη χειρουργική παρέμβαση σε μεταστάσεις δυνητικά εξαιρέσιμες ακολουθεί κυρίως κλινικό-ακτινολογικά κριτήρια (π.χ clinical score, υποστροφή του όγκου) γεγονός που δεν μπορεί να εξασφαλίσει την θεραπεία λαμβάνοντας υπόψιν ότι η υποτροπή μετά την ηπατεκτομή κυμαίνεται σε υψηλότερα επίπεδα. Καθίσταται επομένως σημαντική η ανεύρεση νεότερων δεικτών με προγνωστική αλλά και προβλεπτική αξία απέναντι στα σχήματα θεραπειών που να αφορούν τόσο στο πρωτοπαθή όγκο όσο και στην μετάσταση.

Από τις μέχρι τώρα μελέτες είναι αποδεδειγμένος ο αρνητικός ρόλος των μεταλλάξεων του KRAS τόσο στην ολική επιβίωση όσο και στην περίοδο ελεύθερης νόσου. Από την άλλη οι μεταλλάξεις του BRAF σε παρασκευάσματα ηπατικών μεταστάσεων φαίνεται να συνδέονται με κακή πρόγνωση. Ο μεμονωμένος έλεγχος των p53, PIK3CA δεν φαίνεται να συνδέονται με το όφελος της θεραπείας. Ο συνδυασμένος όμως έλεγχος των KRAS, PTEN, MET, PIK3CA φαίνεται σημαντικός όπου τουλάχιστον στην μελέτη των Voutsina et al. παρατηρείται μη ταύτιση μεταξύ πρωτοπαθών όγκων και μετάστασης. Μεταλλάξεις του PIK3CA στο πρωτογενή όγκο και απώλεια του PTEN στις μεταστάσεις συνδέονται άμεσα με τις μεταλλάξεις του KRAS (Tsilimigras et al). Οι μεταλλάξεις του SMAD4 φαίνεται να συνδέονται με κακή πρόγνωση και υποτροπή μετά από ηπατεκτομή. Γενικά ίδιες (private) μεταλλάξεις παρουσιάζονται μόνο στο 10% των ηπατικών μεταλλάξεων ο προγνωστικός ρόλος των οποίων μένει περαιτέρω να διερευνηθεί (Mogensen et al).

Η σχετικά πρόσφατη μοριακή ταξινόμηση Consensus Molecular Subtypes (CMS) κατηγοριοποιεί τους ασθενείς με βάση το μοριακό προφίλ του όγκου (KRAS, Wnt, Myc κ.α.) αλλά και με βάση τον πιθανό τρόπο ανάπτυξης, θέση αλλά και βιολογική συμπεριφορά και επιθετικότητα. Ιδιαίτερα ο τέταρτος τύπος συνδέεται με υψηλή τάση να δίνει ηπατικές μεταστάσεις και ιδιαίτερα με ενεργοποιήσεις μονοπατιών όπως των SMAD και TGF. Γενικά τα CMS φαίνεται να στρωματοποιούν ασθενείς και στην θεραπευτική προσέγγιση. Η ενίσχυση του Her-2 φαίνεται να κάνει βραχύ το PFS σε ασθενείς υπό cetuximab σε σχέση με αυτούς χωρίς ενίσχυση του Her-2 ενώ ασθενείς με

προηγούμενη θεραπεία σε cetuximab ή panitumumab και ενισχυμένο Her-2 παρουσιάζουν υψηλά ποσοστά αντίστασης σε αυτές τις θεραπείες. Φαίνεται να αποτελεί ένα πολλά υποσχόμενο μετρήσιμο δείκτη πιθανής αντίστασης στη θεραπεία. Στη μελέτη PRESSING διαπιστώθηκαν σπάνιες γονιδιακές αλλαγές στο HER-2, MET, ALK, ROST, NTRK1-3, RET, PI3K, PTEN και AKT. Η μελέτη ανέδειξε αρνητικές προβλέψεις ωφέλειας μεταξύ ασθενών με αντίσταση στη θεραπεία εισάγοντας έτσι την νέα θεώρηση της «αρνητικής υπερεπιλογής ασθενών».

Τα αποτελέσματα για τα miRNA είναι προς το παρόν αντικρουόμενα. Ξεχωρίζουν η μειωμένη έκφραση των miR-99b-5p, miR-377 και miR-200c στις ηπατικές μεταστάσεις, το μικρό OS σε μεταστατικό ΚΠΕ σε ασθενείς με miRNA200c και miR-196b-5p, η ενδογενής υπερέκφραση του miR-146a στις μεταστάσεις με χαμηλό κακόηθες δυναμικό, η υψηλή έκφραση miR-181a που σχετίζεται με προχωρημένα στάδιο καρκίνου και ανάπτυξη μεταστάσεων στο ήπαρ και θεωρείται ανεξάρτητος παράγοντας πρόγνωσης και κακής συνολικής επιβίωσης των ασθενών και η υψηλή έκφραση του miR-21 που επίσης συσχετίζεται με χειρότερη επιβίωση ασθενών με ηπατικές μεταστάσεις σταδίου IV.

Από τα κυκλοφορούντα καρκινικά κύτταρα (CTC) οι υποπληθυσμοί CD133+ CD44+ CD54+ αναδεικνύονται προγνωστικοί παράγοντες στις μεταστάσεις και περιγράφουν ομάδες ασθενών με καλή επιβίωση που δεν υποβλήθησαν σε ηπατεκτομή. Η περαιτέρω μελέτη τους θα μπορούσε να αποτελεί ένα απλό ελάχιστο επεμβατικό δείκτη πρόγνωσης αλλά και επιλογής στην θεραπεία (χημειοθεραπεία ή ηπατεκτομή).

Για τους ανοσοϊστοχημικούς δείκτες που αναγνωρίστηκαν παραπάνω, οι μελέτες είναι πολλές φορές αντικρουόμενες σε ότι αφορά την επιβίωση αλλά η θέση των εν λόγω δεικτών στη καρκινογένεση είναι αρκετά τεκμηριωμένος. Πολλοί από αυτούς εκτός από ρόλο πρόγνωσης αλλά και πρόβλεψης ανταπόκρισης στη θεραπεία βρίσκονται υπό μελέτη σαν πιθανοί θεραπευτικοί στόχοι ή έλεγχος αντίστασης στις θεραπείες. Τέτοιες είναι η αναστολή του CXCR4 του SDF1, της γκαλεκτίνης3 (παπάγια), της MMP-7 (obeticholic acid), του φολικού οξέος (folate cyclodextrin), της ενδογλίνης (celecoxib), των MLH1/PMS2 που θα μπορούσε να ελέγχεται η αντίσταση στη χημειοθεραπεία, της ιντεγρίνης (αναστολή του ενζύμου της β3GnT8 μειώνει την αντίσταση στη πλατίνα), της καρβονικής ανυδράσης9 (το SLC-0111 CAIX ενδυναμώνει τα κυτταροστατικά αποτελέσματα του 5FU) και του MET (nortantharidin). Η τεναςκίνη φαίνεται να είναι στρωματικός δείκτης αλλά και δείκτης πρόγνωσης μετεγχειρητικά της ηπατεκτομής.

Ετερογένεια στο ΚΠΕ διαπιστώνεται επίσης και στα cfDNA. Η αναζήτησή τους με μη επεμβατικό τρόπο (liquid biopsies) φαίνεται σημαντική στην αναγνώριση αντίστασης στην αντι-EGFR θεραπεία. Το μικροπεριβάλλον επηρεάζει άμεσα την ετερογένεια των καρκινικών κυττάρων. Η υποξία αυξάνει τον hepatocyte growth factor που ευνοεί την μετανάστευση, την διείσδυση και την EMT. Τα χαμηλά

επίπεδα E-cadherin και των miRNA200b και c ευνοούν την λειτουργία μονοματιών της EMT, και ενεργοποίηση του Wnt. Το μικροπεριβάλλον θα είναι δυνητικά θεραπευτικός στόχος.

Συμπερασματικά, στο ευρύ πεδίο των μοριακών και ιστικών δεικτών αναγνωρίσαμε ορισμένους με προγνωστική και προβλεπτική για τις θεραπείες αξία σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο το παχέος εντέρου. Ευρύτερες μελέτες χρειάζονται για να καλυφθεί η ανάγκη για νέους και αξιόπιστους βιοδείκτες που θα σχετίζονται τόσο με την πρόγνωση αλλά και με την ανταπόκριση στη θεραπεία.

Βιβλιογραφία

1. World Health Organization: Cancer [Online]. 2019 Feb 8 16 [cited 2048 Sep 12]; Available from: URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>.
2. Boyle P, Langman JS *BMJ*. 2000 Sep 30; 321(7264):805-8.
3. Mantzaris G.J. Clinical and epidemiological data on colorectal cancer, inflammatory bowel disease and Helicobacter Pylori in Greece. *Ann Gastroenterol*. 2002, 15(4):374-380.
4. Patsea E, Kaklamanis L, Batistatou A. The first report of a 5-year period cancer registry in Greece (2009–2013): a pathology-based cancer registry. *Virchows Archiv*(2018) 472:677–682.
5. Deen KI, Silva H, Deen R, Chandrasinghe PC. Colorectal cancer in the young, many questions, few answers. *World J Gastrointest Oncol*. 2016;8(6):481-8.
6. Lindor NM. Hereditary colorectal cancer: MYH-associated polyposis and other newly identified disorders. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2009; 23(1), 7587.
7. Obrocea FL, Sajin M, Marinescu EC, Stoica D. Colorectal cancer and the 7th revision of the TNM staging system: review of changes and suggestions for uniform pathologic reporting. *Rom J Morphol Embryol*. 2011;52(2):537-44.
8. Weisenberg E. TNM staging of colorectal carcinoma (AJCC 8th edition). *PathologyOutlines.com* website. <http://www.pathologyoutlines.com/topic/colontumorstaging8ed.html>. Accessed April 11th, 2019
9. Patai AV, Molnár B, Tulassay Z, Sipos F. Serrated pathway: alternative route to colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2013;19(5):607-15.
10. Ashktorab H, Schaﬀer AA, Daremipouran M, Smoot DT, Lee E, et al. Distinct Genetic Alterations in Colorectal Cancer. *PLoS ONE*. 2010; 5(1): e8879.
11. Slattery ML, Mullany LE, Sakoda LS, Samowitz WS, Wolff RK, Stevens JR et al. Expression of Wnt-signaling pathway genes and their associations with miRNAs in colorectal cancer. *Oncotarget*. 2017; 9(5):6075-6085
12. Kanwal T, Kulsoom G. Colorectal cancer carcinogenesis: a review of mechanisms. *Cancer Biol Med*. 2016; 13(1): 120–135
13. Chen SW, Lin CY, Ho CM, Chang YS, Yang SF, Kao CH et al. Genetic Alterations in Colorectal Cancer Have Different Patterns on 18F-FDG PET/CT. *Clin Nucl Med*. 2015; 40(8):621-6.
14. Pino MS, Chung DC. The chromosomal instability pathway in colon cancer. *Gastroenterology*. 2010; 138(6):2059-72.
15. Kawakami H, Zaanani A, Sinicrope FA. Microsatellite instability testing and its role in the management of colorectal cancer. *Curr Treat Options Oncol*. 2015;16(7):30

16. Mojarad E, Kuppen PJ, Aghdaei HA, Zali MR. The CpG island methylator phenotype (CIMP) in colorectal cancer.
17. Mouchli MA, Ouk L, Scheitel MR, Chaudhry AP, Felmlee-Devine D, Grill DE, Rashtak S et al. Colonoscopy surveillance for high risk polyps does not always prevent colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2018; 24(8): 905-916.
18. Matsuda T, Yamashita K, Hasegawa H, Oshikiri T, Hosono M, Higashino N et al. Recent updates in the surgical treatment of colorectal cancer. *Ann Gastroenterol Surg.* 2018;2(2):129-136
19. Yao HW, Liu YH. Re-examination of the standardization of colon cancer surgery. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2013; 1(2):113-8.
20. van Helden EJ, Menke-van der Houven van Oordt CV, Heymans MW, Ket JCF, van den Oord R, Verheul HMW. Optimal use of anti-EGFR monoclonal antibodies for patients with advanced colorectal cancer: a meta-analysis. *Cancer Metastasis Rev* (2017) 36:395–406.
21. Kawakami H, Zaanen A, Sinicrope F. A MSI testing and its role in the management of colorectal cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2015 July ; 16(7): 30.
22. Sharif S, O'Connell MJ, Yothers G, Lopa S, Wolmark N. FOLFOX and FLOX Regimens for the Adjuvant Treatment of Resected Stage II and III Colon Cancer. *Cancer Invest.* 2008; 26(9): 956–963.
23. Andre T, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2009;27(19):3109-16.
24. Nelson VM, Benson AB, 3rd. Status of targeted therapies in the adjuvant treatment of colon cancer. *Journal of gastrointestinal oncology.* 2013;4(3):245-52.
25. Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, Sharif S, Petrelli NJ, Colangelo LH et al. Phase III trial assessing bevacizumab in stages II and III carcinoma of the colon: results of NSABP protocol C-08. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2011;29(1):11-6.
26. Takase N, Yamashita K, Sumi Y, Hasegawa H, Yamamoto M, Kanaji S et al. Local advanced rectal cancer perforation in the midst of preoperative chemoradiotherapy: A case report and literature review. *World J Clin Cases* 2017; 5(1): 18-23.
27. Gerard JP, Conroy T, Bonnetain F, Bouche O, Chapet O, Closon-Dejardin MT et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2006;24(28):4620-5.

28. Lee GH, Malietzis G, Askari A, Bernardo D, Al-Hassi HO, Clark SK. Is right-sided colon cancer different to left-sided colorectal cancer? - a systematic review. *European journal of surgical oncology: the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2015;41(3):300-8.
29. Shen H, Yang J, Huang Q, Jiang MJ, Tan YN, Fu JF, Zhu ZL et al. Different treatment strategies and molecular features between right-sided and left-sided colon cancers. *WJG*. 2015;21(21):6470-8.
30. Pecqueux M, Liebetau I, Werft W, Dienemann H, Muley T, Pfannschmidt J et al. A Comprehensive MicroRNA Expression Profile of Liver and Lung Metastases of Colorectal Cancer with Their Corresponding Host Tissue and Its Prognostic Impact on Survival. *Int. J. Mol. Sci*. 2016; 17: 1755.
31. Leporrier J, Maurel J, Chiche L, Bara S, Segol P, Launoy G. A population-based study of the incidence, management and prognosis of hepatic metastases from colorectal cancer. *The British Journal of Surgery*. 2006;93(4):465-74.
32. Hackl C, Neumann P, Gerken M, Loss M, Klinkhammer-Schalke M, Schlitt HJ. Treatment of colorectal liver metastases in Germany: a ten-year population-based analysis of 5772 cases of primary colorectal adenocarcinoma. *BMC cancer*. 2014;14:810.
33. Landreau P, Drouillard A, Launoy G, Ortega-Deballon P, Jooste V, Lepage C et al. Incidence and survival in late liver metastases of colorectal cancer. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2015;30(1):82-5.
34. Hideyuki I, Keiichiro I, Tomonori O, Norimichi O, Kensuke K, Norihiro H. Significance of Hepatic Lymph Node Metastasis in Patients With Unresectable Synchronous Liver Metastasis of Colorectal Cancer. *Int Surg*. 2011; 96(4):291-299.
35. Vigano L, Ferrero A, Lo Tesoriere R, Capussotti L. Liver surgery for colorectal metastases: results after 10 years of follow-up. Long-term survivors, late recurrences, and prognostic role of morbidity. *Annals of surgical oncology*. 2008;15(9):2458-64.
36. Manfredi S, Lepage C, Hatem C, Coatmeur O, Faivre J, Bouvier AM. Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer. *Annals of surgery*. 2006;244(2):254-9.
37. Mantke R, Schmidt U, Wolff S, Kube R, Lippert H. Incidence of synchronous liver metastases in patients with colorectal cancer in relationship to clinico-pathologic characteristics. Results of a German prospective multicentre observational study. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2012;38(3):259-65.
38. Hendifar A, Yang D, Lenz F, Lurje G, Pohl A, Lenz C et al. Gender Disparities in Metastatic Colorectal Cancer Survival. *Clin Cancer Res*. 2009; 15(20): 6391–6397.

39. Smith JD, Lowery MA, Fell D, Gallagher D, Nash GM, Kemeny N. Young Patients with Synchronous Colorectal Metastases. *J Surg Oncol*. 2016; 113(5): 473–476.
40. Nagai Y, Hata K, Kawai K, Murono K, Yasuda K, Otani K et al. Clinicopathological Features of Colorectal Cancer Patients Under the Age of 50: Recent Experience and Case-Control Study of Prognosis in a Japanese Cohort. *Digestion*. 2016;93(4):272-9.
41. Lee H, Choi DW, Cho YB, Yun SH, Kim HC, Lee WY et al. Recurrence pattern depends on the location of colon cancer in the patients with synchronous colorectal liver metastasis. *Annals of surgical oncology*. 2014;21(5):1641-6.
42. Langley RR, Fidler IJ. The seed and soil hypothesis revisited - the role of tumor-stroma interactions in metastasis to different organs. *Int J Cancer*. 2011; 128(11): 2527–2535.
43. Pienta KJ, Robertson BA, Coffey DS, Taichman RS. The cancer diaspora: Metastasis beyond the seed and soil hypothesis. *Clin Cancer Res*. 2013;19(21):5849–5855
44. Fidler I. The organ microenvironment cancer metastasis. *Differentiation*. 2002 Dec.; 70 (9-10):498-505.
45. Fiorentini G, Sarti D, Aliberti C, Carandina R, Mambrini A, Guadagni S. Multidisciplinary approach of colorectal cancer liver metastases. *World J Clin Oncol* 2017; 8(3): 190-202.
46. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Annals of surgery*. 1999;230(3):309-18; discussion 18-21.
47. Settmacher U, Dittmar Y, Knosel T, Schone U, Heise M, Jandt K et al. Predictors of long-term survival in patients with colorectal liver metastases: a single center study and review of the literature. *International journal of colorectal disease*. 2011;26(8):967-81.
48. Augestad KM, Bakaki PM, Rose J, Crawshaw BP, Lindsetmo RO, Dørum LM et al. K. Metastatic spread pattern after curative colorectal cancer surgery. A retrospective, longitudinal analysis. *Cancer Epidemiology* 2015; 39:734–744.
49. Akgül Ö, Çetinkaya E, Ersöz Ş, Tez M. Role of surgery in colorectal cancer liver metastases. *World J Gastroenterol*. 2014;20(20):6113-22.
50. Guo F, Gong H, Zhao H, Chen J, Zhang Y, Zhang L et al. Mutation status and prognostic values of KRAS, NRAS, BRAF and PIK3CA in 353 Chinese colorectal cancer patients. *Sci Rep*. 2018;8(1):6076.
51. Popescu I, Alexandrescu ST. Onco-Surgical Management of Liver Metastases from Colorectal Cancer. *Chirurgia (Bucur)* 2010 Mar;105(2):155-69.
52. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P et al. Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from

- colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2013;14(12):1208-15.
53. Primrose J, Falk S, Finch-Jones M, Valle J, O'Reilly D, Siriwardena A et al. Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis: the New EPOC randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2014;15(6):601-11.
54. Adam R, Wicherts DA, de Haas RJ, Ciaccio O, Levi F, Paule B et al. Patients with initially unresectable colorectal liver metastases: is there a possibility of cure? *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(11):1829-35.
55. Adam R, de Gramont A, Figueras J, Kokudo N, Kunstlinger F, Loyer E et al. of the EGOSLIM (Expert Group on OncoSurgery management of LIver Metastases) group. Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *Cancer Treat Rev*. 2015 Nov;41(9):729-41. doi: 10.1016/j.ctrv.2015.06.006. Epub 2015 Jun 30. Review.
56. Imai K, Allard MA, Castro Benitez C, Vibert E, Sa Cunha A, Cherqui D et al. Nomogram for prediction of prognosis in patients with initially unresectable colorectal liver metastases. *The British Journal of Surgery*. 2016;103(5):590-9.
57. Hasselgren K, Sandström P, Björnsson B. Role of associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy in colorectal liver metastases: a review. *World J Gastroenterol*. 2015;21(15):4491-8.
58. Worni M, Shah KN, Clary BM. Colorectal cancer with potentially resectable hepatic metastases: optimizing treatment. *Curr Oncol Rep*. 2014;16:407.
59. Selby K, Hernandez-Alejandro R. Two-stage hepatectomy for liver metastasis from colorectal cancer. *CMAJ*. 2014;186(15):1163-6.
60. Torres OJ, Moraes-Junior JM, Lima e Lima NC, Moraes AM. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS): a new approach in liver resections. *Arq Bras Cir Dig*. 2012 Oct-Dec; 25(4):290-2.
61. Ruers T, Punt C, Van Coevorden F, Pierie JP, Borel-Rinkes I, Ledermann JA et al. Radiofrequency ablation combined with systemic treatment versus systemic treatment alone in patients with non-resectable colorectal liver metastases: a randomized EORTC Intergroup phase II study (EORTC 40004). *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2012;23(10):2619-26.
62. Denecke T, Lopez H, Enrique R, Goerke A, Helmut O. Brachytherapy of Liver Metastases. *Pancreatic Cancer* 2008;95-104.
63. Scorsetti M, Clerici E, Comito T. Stereotactic body radiation therapy for liver metastases. *J Gastrointest Oncol*. 2014;5(3):190-7.

64. Wichtowski M, Nowaczyk P, Kocur J, Murawa D. Irreversible electroporation in the treatment of locally advanced pancreas and liver metastases of colorectal carcinoma. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2016;20(1):39-44.
65. Townsend AR, Chong LC, Karapetis C, Price T.J. Selective internal radiation therapy for liver metastases from colorectal cancer. *Cancer Treat. Rev*. 2016; 50:148–154.
66. Μοσχούρης, Μ. Παπαδάκη, Δ. Ματσαϊδώνης. Διακαθετηριακός ενδοαρθηριακός χημειοεμβολισμός ηπατικών όγκων: μια ανασκόπηση. Μέρος II: Κλινικές εφαρμογές. *Επιστημονικά Χρονικά* 2013;18(4): 198-212
67. Vogl TJ, Zangos S, Eichler K, Yakoub D, Nabil M. Colorectal liver metastases: regional chemotherapy via transarterial chemoembolization (TACE) and hepatic chemoperfusion: an update. *Eur Radiol*. 2007;17(4):1025-34.
68. Leslie T, Ritchie R, Illing R, Ter Haar G, Phillips R, Middleton M et al. High-intensity focused ultrasound treatment of liver tumours: post-treatment MRI correlates well with intra-operative estimates of treatment volume. *Br J Radiol*. 2012;85(1018):1363-70.
69. Baltatzis M, Chan AK, Jegatheeswaran S, Mason JM, Siriwardena AK. Colorectal cancer with synchronous hepatic metastases: Systematic review of reports comparing synchronous surgery with sequential bowel-first or liver-first approaches. *European journal of surgical oncology: the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2016;42(2):159-65
70. Kuhlmann K, van Hilst J, Fisher S, Poston G. Management of disappearing colorectal liver metastases. *European journal of surgical oncology: the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2016.
71. Bischof DA, Clary BM, Maithel SK, Pawlik TM. Surgical management of disappearing colorectal liver metastases. *The British journal of surgery*. 2013;100(11):1414-20.
72. Guinney J, Dienstmann R, Wang X, de Reyniès A, Schlicker A, Soneson C et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med*. 2015;21:1350-6.
73. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature*. 2012;487:330-7.
74. Thanki K, Nicholls ME, Gajjar A, Senagore AJ, Qiu S, Szabo C et al. Consensus Molecular Subtypes of Colorectal Cancer and their Clinical Implications. *Int Biol Biomed J*. 2017 Summer;3(3):105-111. Epub 2017 Jun 13.
75. Dienstmann R, Vermeulen L, Guinney J, Kopetz S, Tejpar S, Tabernero J. Consensus molecular subtypes and the evolution of precision medicine in colorectal cancer. *Nat Rev Cancer*. 2017;17:268.

76. Abdelkader A, Hartley C, Hagen C. Tubulovillous adenomas with serrated features are precursors to KRAS mutant colorectal carcinoma. *Modern Pathol.* 2017;30(S2):157
77. Kalia M. Biomarkers of Colorectal Cancer. *J Canver Biol Res.* 2015; 3(1): 1058
78. Cicenias J, Tamosaitis L, Kvederaviciute K, Tarvydas R, Staniute G, Kalyan K et al. KRAS, NRAS and BRAF mutations in colorectal cancer and melanoma. *Med Oncol.* 2017; 34(2):26.
79. Chung C, Christianson M. Predictive and prognostic biomarkers with therapeutic targets in breast, colorectal and non-small cell lung cancers: a systematic review of current development, evidence, and recommendation. *J Oncol Pharm Pract* 2014;20(1):11–28.
80. Lech G, Słotwiński R, Słodkowski M, Krasnodębski IW. Colorectal cancer tumour markers and biomarkers: Recent therapeutic advances. *World J Gastroenterol.* 2016; 22(5): 1745-1755
81. Bokemeyer C, Van Cutsem E, Rougier P, Ciardiello F, Heeger S, Schlichting M et al. Addition of cetuximab to chemotherapy as first-line treatment for KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: pooled analysis of the CRYSTAL and OPUS randomised clinical trials. *Eur. J. Cancer* 48 (10): 1466–75. July 2012
82. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M et al. Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2014; 25(7):1346-1355
83. Bazarbashi S, Hakoun AM, Gad AM, Elshenawy MA, Aljubran A, Alzahrani AM et al. Efficacy of second-line chemotherapy after a first-line triplet in patients with metastatic colorectal cancer. *Curr Oncol.* 2019 Feb;26(1):e24-e29. doi: 10.3747/co.26.4217. Epub 2019 Feb 1.
84. Rosen LS, Jacobs IA, Burkes RL. Bevacizumab in Colorectal Cancer: Current Role in Treatment and the Potential of Biosimilars. *Target Oncol.* 2017 Oct;12(5):599-610.
85. Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL, Obermannova R, Bodoky G, Garcia-Carbonero R et al. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015;16:499-508
86. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, Prenen H, Prausová J, Macarulla T et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol.* 2012;30:3499-3506.
87. Advani A, Kopetz S. Ongoing and future directions in the management of metastatic colorectal cancer: Update on clinical trials. *J Surg Oncol* 2019;119:642-655
88. Overman MJ, McDermott R, Leach JL, Lonardi S, Lenz HJ, Morse MA et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high

- colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study [published correction appears in *Lancet Oncol.* 2017 Sep;18(9):e510]. *Lancet Oncol.* 2017;18(9):1182–1191.
89. Wagner S, Mullins CS, Linnebacher M. Colorectal cancer vaccines: tumor-associated antigens vs neoantigens. *World J Gastroenterol.* 2018;24:5418-5432.30.
90. Krieg AM. Therapeutic potential of toll-like receptor 9 activation. *Nat Rev Drug Discovery.* 2006;5:471-484
91. Jeong W, Doroshow JH, Kummar S. US FDA approved oral kinase inhibitors for the treatment of malignancies. *Curr Probl Cancer.* 2013;37:110-144
92. Robert M-F, Morin S, Beaulieu N, Gauthier F, Chute IC, Barsalou A et al. DNMT1 is required to maintain CpG methylation and aberrant gene silencing in human cancer cells. *Nature Genet.* 2002;33:61-65
93. West AC, Johnstone RW. New and emerging HDAC inhibitors for cancer treatment. *J Clin Invest.* 2014;124:30-39
94. Veen T, Søreide K. Can molecular biomarkers replace a clinical risk score for resectable colorectal liver metastasis? *World J Gastrointest Oncol* 2017; 9(3): 98-104 A
95. Simoneau E, Hassanain M, Shaheen M, Aljiffry M, Molla N, Chaudhury P et al. Portal vein embolization and its effect on tumour progression for colorectal cancer liver metastases. *Br J Surg* 2015; 102: 1240-1249
96. Eshmuminov D, Raptis DA, Linecker M, Wirsching A, Lesurtel M, Clavien PA. Meta-analysis of associating liver partition with portal vein ligation and portal vein occlusion for two-stage hepatectomy. *Br J Surg* 2016; 103: 1768-1782
97. Koi M, Garcia M, Choi C, Kim HR, Koike J, Hemmi H et al. Microsatellite Alterations With Allelic Loss at 9p24.2 Signify Less-Aggressive Colorectal Cancer Metastasis. *Gastroenterology* 2016; 150: 944-955
98. Clawson GA, Matters GL, Xin P, Imamura-Kawasawa Y, Du Z, Thiboutot DM et al. Macrophage-tumor cell fusions from peripheral blood of melanoma patients. *PLoS One* 2015;10:e0134320.
99. Hanahan D, Coussens LM. Accessories to the crime: functions of cells recruited to the tumor microenvironment. *Cancer Cell* 2012;21:309–322.
100. Zarour LR, Anand S, Billingsley KG, Bisson WH, Cercek A, Clarke MF et al. Colorectal Cancer Liver Metastasis: Evolving Paradigms and Future Directions. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2017 Jan 20;3(2):163-173. doi: 10.1016/j.jcmgh.2017.01.006. eCollection 2017 Mar.
101. Ricci-Vitiani L, Lombardi DG, Pilozzi E, Biffoni M, Todaro M, Peschle C et al. Identification and expansion of human colon-cancer-initiating cells. *Nature* 2007 445:111–5.

102. Dalerba P, Dylla SJ, Park IK, Liu R, Wang X, Cho RW et al. Phenotypic characterization of human colorectal cancer stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007 104:10158–63.
103. Blank A, Roberts DE II, Dawson H, Zlobec I, Lugli A. Tumor Heterogeneity in Primary Colorectal Cancer and Corresponding Metastases. Does the Apple Fall Far From the Tree? *Front. Med*. 5:234. doi: 10.3389/fmed.2018.00234
104. Yap TA, Gerlinger M, Futreal PA, Pusztai L, Swanton C. Intratumor heterogeneity: seeing the wood for the trees. *Sci Transl Med*. 2012; 4:127ps10. doi: 10.1126/scitranslmed.3003854
105. Kim TM, Jung SH, An CH, Lee SH, Baek IP, Kim MS et al. Subclonal genomic architectures of primary and metastatic colorectal cancer based on intratumoral genetic heterogeneity. *Clin Cancer Res*. 2015; 21:4461–72.
106. Vermaat JS, Nijman IJ, Koudijs MJ, Gerritse FL, Scherer SJ, Mokry M et al. Primary colorectal cancers and their subsequent hepatic metastases are genetically different: implications for selection of patients for targeted treatment. *Clin Cancer Res*. 2012; 18:688–99.
107. Munoz-Bellvis L, Fontanillo C, Gonzalez-Gonzalez M, Garcia E, Iglesias M, Esteban C et al. Unique genetic profile of sporadic colorectal cancer liver metastasis versus primary tumors as defined by high-density single-nucleotide polymorphism arrays. *Mod Pathol*. 2012; 25:590–601.
108. Mao C, Wu XY, Yang ZY, Threapleton DE, Yuan JQ, Yu YY et al. Concordant analysis of KRAS, BRAF, PIK3CA mutations, and PTEN expression between primary colorectal cancer and matched metastases. *Sci Rep*. 2015 Feb 2;5:8065.
109. Voutsina A, Tzardi M, Kalikaki A, Zafeiriou Z, Papadimitraki E, Papadakis M et al. Combined analysis of KRAS and PIK3CA mutations, MET and PTEN expression in primary tumors and corresponding metastases in colorectal cancer. *Mod Pathol*. 2013 Feb;26(2):302-13.
110. Therkildsen C, Bergmann TK, Henrichsen-Schnack T, Ladelund S, Nilbert M. The predictive value of KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA and PTEN for anti-EGFR treatment in metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol*. 2014 Jul;53(7):852-64.
111. Vignot S, Lefebvre C, Frampton GM, Meurice G, Yelensky R, Palmer G et al. Comparative analysis of primary tumour and matched metastases in colorectal cancer patients: evaluation of concordance between genomic and transcriptional profiles. *Eur J Cancer*. 2015 May;51(7):791-799.
112. Mogensen MB, Rossing M, Østrup O, Larsen PN, Heiberg Engel PJ, Jørgensen LN et al. Genomic alterations accompanying tumour evolution in colorectal cancer: tracking the differences between primary tumours and synchronous liver metastases by whole-exome sequencing. *BMC Cancer*. 2018 Jul 20;18(1):752.
113. Zlobec I, Lugli A. Tumour budding in colorectal cancer: molecular rationale for clinical translation. *Nat Rev Cancer* (2018) 18:203–4.

114. Antoniotti C, Ongaro E, Falcone A, Cremolini C. The Winding Roadmap of Biomarkers toward Clinic: Lessons from Predictors of Resistance to Anti-EGFRs in Metastatic Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci.* 2018 Aug 5;19(8)
115. Raghav KPS, Overman MJ, Yu R, Meric-Bernstam F, Menter D, Kee BK et al. HER2 amplification as a negative predictive biomarker for anti-epidermal growth factor receptor antibody therapy in metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2016;34:3517
116. Sartore-Bianchi A, Trusolino L, Martino C, Bencardino K, Lonardi S, Bergamo F et al. Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES): A proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17:738–746
117. Bertotti A, Migliardi G, Galimi F, Sassi F, Torti D, Isella C et al. A molecularly annotated platform of patient-derived xenografts (“xenopatients”) identifies HER2 as an effective therapeutic target in cetuximab-resistant colorectal cancer. *Cancer Discov.* 2011;1:508–523.
118. Pietrantonio F, Di Nicolantonio F, Schrock AB, Lee J, Tejpar S, Sartore-Bianchi A et al. ALK, ROS1 and NTRK Rearrangements in Metastatic Colorectal Cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2017;109
119. Cremolini C, Morano F, Moretto R, Berenato R, Tamborini E, Perrone F et al. Negative hyper-selection of metastatic colorectal cancer patients for anti-EGFR monoclonal antibodies: The PRESSING case-control study. *Ann. Oncol.* 2017;28:3009–3014.
120. Lopez G, Boggio F, Ferrero S, Fusco N, Del Gobbo A. Molecular and Immunohistochemical Markers with Prognostic and Predictive Significance in Liver Metastases from Colorectal Carcinoma. *Int J Mol Sci.* 2018 Oct 3;19(10):3014.
121. Diaz Z, Aguilar-Mahecha A, Paquet ER, Basik M, Orain M, Camlioglu E et al. Next-generation biobanking of metastases to enable multidimensional molecular profiling in personalized medicine. *Mod. Pathol.* 2013; 26: 1413–1424.
122. Fumagalli C, Bianchi F, Raviele PR, Vacirca D, Bertalot G, Rampinelli C et al. Circulating and tissue biomarkers in early-stage non-small cell lung cancer. *Ecancermedicalscience* 2017; 11: 717.
123. Polyak K. Tumor heterogeneity confounds and illuminates: A case for darwinian tumor evolution. *Nat. Med.* 2014; 20; 344–346.
124. Ng CK, Pemberton HN, Reis-Filho JS. Breast cancer intratumor genetic heterogeneity: Causes and implications. *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2012; 12:1021–1032.
125. Fusco N, Guerini-Rocco E, Del Conte C, Pellegrini C, Bulfamante G, Di Nuovo F et al. Her2 in gastric cancer: A digital image analysis in pre-neoplastic, primary and metastatic lesions. *Mod. Pathol.* 2013; 26: 816–824

126. Lopez-Gomez M, Moreno-Rubio J, Suarez-Garcia I, Cejas P, Madero R, Casado E et al. Smad4 and its expression might predict the risk of recurrence after resection of colorectal liver metastases. *Clin. Transl. Oncol.* 2015;17: 133–138
127. Gao J, Aksoy BA, Dogrusoz U, Dresdner G, Gross B, Sumer SO et al. Integrative Analysis of Complex Cancer Genomics and Clinical Profiles Using the cBioPortal. *Sci. Signal.* 2013; 6: 269: 11-92.
128. Boulay JL, Mild G, Lowy A, Reuter J, Lagrange M, Terracciano L et al. SMAD4 is a predictive marker for 5-fluorouracil-based chemotherapy in patients with colorectal cancer. *Br. J. Cancer* 2002; 87: 630–634.
129. Richman SD, Chambers P, Seymour MT, Daly C, Grant S, Hemmings G et al. Intra-tumoral heterogeneity of KRAS and BRAF mutation status in patients with advanced colorectal cancer (ACRC) and cost-effectiveness of multiple sample testing. *Anal. Cell Pathol.* 2011; 34: 61–66.
130. Tosi F, Magni E, Amatu A, Mauri G, Bencardino K, Truini M et al. Effect of KRAS and BRAF mutations on survival of metastatic colorectal cancer after liver resection: A systematic review and meta-analysis. *Clin. Colorectal Cancer* 2017; 16: e153–e163.
131. Tsilimigras DI, Ntanasis-Stathopoulos I, Bagante F, Moris D, Cloyd J, Spartalis E et al. Clinical significance and prognostic relevance of KRAS, BRAF, PI3K and TP53 genetic mutation analysis for resectable and unresectable colorectal liver metastases: A systematic review of the current evidence. *Surg. Oncol.* 2018;27(2): 280–288.
132. Osumi H, Shinozaki E, Suenaga M, Matsusaka S, Konishi T, Akiyoshi T et al. Ras mutation is a prognostic biomarker in colorectal cancer patients with metastasectomy. *Int. J. Cancer* 2016;139: 803–811.
133. Passiglia F, Bronte G, Bazan V, Galvano A, Vincenzi B, Russo A. Can KRAS and BRAF mutations limit the benefit of liver resection in metastatic colorectal cancer patients? A systematic review and meta-analysis. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2016; 99: 150–157.
134. Schirripa M, Bergamo F, Cremolini C, Casagrande M, Lonardi S, Aprile G et al. BRAF and RAS mutations as prognostic factors in metastatic colorectal cancer patients undergoing liver resection. *Br. J. Cancer* 2015; 112: 1921–1928
135. Pikoulis E, Margonis GA, Andreatos N, Sasaki K, Angelou A, Polychronidis G et al. Prognostic role of BRAF mutations in colorectal cancer liver metastases. *Anticancer Res.* 2016; 36: 4805–4811.
136. Cohen R, Buhard O, Cervera P, Hain E, Dumont S, Bardier A et al. Clinical and molecular characterisation of hereditary and sporadic metastatic colorectal cancers harbouring microsatellite instability/DNA mismatch repair deficiency. *Eur. J. Cancer* 2017; 86: 266–274.

- 137.Laszlo L. Predictive and prognostic factors in the complex treatment of patients with colorectal cancer. *Magy. Onkol.* 2010; 54: 383–394.
- 138.Karagkounis G, Torbenson MS, Daniel HD, Azad NS, Diaz LA Jr, Donehower RC et al. Incidence and prognostic impact of KRAS and BRAF mutation in patients undergoing liver surgery for colorectal metastases. *Cancer.* 2013; 119: 4137–4144
- 139.Vaira V, Fedele G, Pyne S, Fasoli E, Zadra G, Bailey D et al. Preclinical model of organotypic culture for pharmacodynamic profiling of human tumors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2010; 107: 8352–8356.
- 140.Bleau AM, Redrado M, Nistal-Villan E, Villalba M, Exposito F, Redin E et al. Mir-146a targets c-met and abolishes colorectal cancer liver metastasis. *Cancer Lett.* 2018; 414: 257–267.
- 141.Ling H, Pickard K, Ivan C, Isella C, Ikuo M, Mitter R et al. The clinical and biological significance of mir-224 expression in colorectal cancer metastasis. *Gut* 2016; 65: 977–989.
- 142.Forno I, Ferrero S, Russo MV, Gazzano G, Giangiobbe S, Montanari E et al. Deregulation of mir-34b/sox2 Predicts Prostate Cancer Progression. *PloS one.* 2015;10:e0130060.
- 143.Li W, Chang J, Tong D, Peng J, Huang D, Guo W et al. Differential microRNA expression profiling in primary tumors and matched liver metastasis of patients with colorectal cancer. *Oncotarget* 2017, 8, 35783–35791.
- 144.Kingham TP, Nguyen HCB, Zheng J, Konstantinidis IT, Sadot E, Shia J et al. MicroRNA-203 predicts human survival after resection of colorectal liver metastasis. *Oncotarget* 2017; 8: 18821–18831.
- 145.Zhu L, Chen H, Zhou D, Li D, Bai R, Zheng et al. MicroRNA-9 up-regulation is involved in colorectal cancer metastasis via promoting cell motility. *Med. Oncol.* 2012; 29: 1037–1043.
146. Torres S, Garcia-Palmero I, Bartolome RA, Fernandez-Acenero MJ, Molina E, Calvino E et al. Combined miRNA profiling and proteomics demonstrates that different miRNAs target a common set of proteins to promote colorectal cancer metastasis. *J. Pathol.* 2017; 242: 39–51.
- 147.Tsukamoto M, Iinuma H, Yagi T, Matsuda K, Hashiguchi Y. Circulating exosomal microRNA-21 as a biomarker in each tumor stage of colorectal cancer. *Oncology* 2017; 92: 360–370.
- 148.Ito D, Yogosawa S, Mimoto R, Hirooka S, Horiuchi T, Eto K et al. Dual-specificity tyrosine-regulated kinase 2 is a suppressor and potential prognostic marker for liver metastasis of colorectal cancer. *Cancer Sci.* 2017; 108: 1565–1573
- 149.Yan H, Hu K, Wu W, Li Y, Tian H, Chu Z et al. Low Expression of DYRK2 (Dual Specificity Tyrosine Phosphorylation Regulated Kinase 2) Correlates with Poor Prognosis in Colorectal Cancer. *PLoS One.* 2016 Aug 17;11(8):e0159954.

150. Zhang Y, Cao G, Yuan QG, Li JH, Yang WB. Empty Spiracles Homeobox 2 (EMX2) Inhibits the Invasion and Tumorigenesis in Colorectal Cancer Cells. *Oncol Res.* 2017 Apr 14;25(4):537-544.
151. Aykut B, Ochs M, Radhakrishnan P, Brill A, Höcker H, Schwarz S et al. EMX2 gene expression predicts liver metastasis and survival in colorectal cancer. *BMC Cancer.* 2017;17(1):555. Published 2017 Aug 22.
152. Villalba M, Evans SR, Vidal-Vanaclocha F, Calvo A. Role of TGF- β in metastatic colon cancer: It is finally time for targeted therapy. *Cell Tissue Res.* 2017; 370: 29–39.
153. Brunen D, Willems SM, Kellner U, Midgley R, Simon I, Bernards R. TGF- β : An emerging player in drug resistance. *Cell Cycle* 2013; 12: 2960–2968
154. Tauriello DVF, Palomo-Ponce S, Stork D, Berenguer-Llgero A, Badia-Ramentol J, Iglesias M et al. TGF β drives immune evasion in genetically reconstituted colon cancer metastasis. *Nature.* 2018 Feb 22;554(7693):538-543.
155. Mekenkamp, L.J.; Haan, J.C.; Koopman, M.; Vink-Borger, M.E.; Israeli, D.; Teerenstra, S.; Ylstra, B.; Meijer, G.A.; Punt, C.J.; Nagtegaal, I.D. Chromosome 20p11 gains are associated with liver-specific metastasis in patients with colorectal cancer. *Gut* 2013;62: 94–101
156. Brandariz L, Arriba M, García JL, Cano JM, Rueda D, Rubio E et al. Differential clinicopathological and molecular features within late-onset colorectal cancer according to tumor location. *Oncotarget.* 2018 Feb 15;9(20):15302-15311.
157. Eefsen RL, Engelholm L, Willemoe GL, Van den Eynden GG, Laerum OD, Christensen IJ et al. Microvessel density and endothelial cell proliferation levels in colorectal liver metastases from patients given neo-adjuvant cytotoxic chemotherapy and bevacizumab. *Int. J. Cancer* 2016, 138, 1777–1784.
158. D'Angelica M, Ammori J, Gonen M, Klimstra DS, Low PS, Murphy L et al. Folate receptor- α expression in resectable hepatic colorectal cancer metastases: Patterns and significance. *Mod. Pathol.* 2011; 24: 1221–1228.
159. Ceașu RA, Cîmpean AM, Gaje P, Gurzu S, Jung I, Raica M. CD105/Ki67 double immunostaining expression in liver metastasis from colon carcinoma. *Rom J Morphol Embryol.* 2011;52(2):613-6.
160. Zhao Z, Gao Y, Guan X, Liu Z, Jiang Z, Liu X et al. Gadd45b as a prognostic and predictive biomarker in Stage II colorectal cancer. *Genes* 2018; 9: 361.
161. Amara S, Chaar I, Khiari M, Ounissi D, Weslati M, Boughriba R et al. Stromal cell derived factor-1 and cxcr4 expression in colorectal cancer promote liver metastasis. *Cancer Biomark* 2015; 15: 869–879

- 162.Li JY, Daniels G, Wang J, Zhang X. TBL1XR1 in physiological and pathological states. *Am J Clin Exp Urol*. 2015 Apr 25;3(1):13-23. eCollection 2015.
- 163.Liu H, Xu Y, Zhang Q, Li K, Wang D, Li S et al. Correlations between TBL1XR1 and recurrence of colorectal cancer. *Sci. Rep*. 2017; 7: 44275.
- 164.Liu H, Xu Y, Zhang Q, Yang H, Shi W, Liu Z et al. Prognostic significance of TBL1XR1 in predicting liver metastasis for early stage colorectal cancer. *Surg. Oncol*. 2017; 26: 13–20
- 165.Song L, Tang JW, Owusu L, Sun MZ, Wu J, Zhang J. Galectin-3 in cancer. *Clin. Chim. Acta* 2014; 431:185–191.
- 166.Arfaoui-Toumi A, Kria-Ben Mahmoud L, Ben Hmida M, Khalfallah MT, Regaya-Mzabi S, Bouraoui S. Implication of the galectin-3 in colorectal cancer development (about 325 tunisian patients). *Bull. Cancer* 2010; 97: E1–E8.
- 167.Prado SBRD, Santos GRC, Mourão PAS, Fabi JP. Chelate-soluble pectin fraction from papaya pulp interacts with galectin-3 and inhibits colon cancer cell proliferation. *Int J Biol Macromol*. 2019 Apr 1;126:170-178.
- 168.Yadav L, Puri N, Rastogi V, Satpute P, Ahmad R, Kaur G. Matrix metalloproteinases and cancer—Roles in threat and therapy. *Asian Pac. J. Cancer Prev*. 2014; 15: 1085–1091.
- 169.Fang YJ, Lu ZH, Wang GQ, Pan ZZ, Zhou ZW, Yun JP et al. Elevated expressions of MMP7, TROP2, and survivin are associated with survival, disease recurrence, and liver metastasis of colon cancer. *Int. J. Colorectal Dis*. 2009; 24: 875–884
- 170.Peng Z, Chen J, Drachenberg CB, Raufman JP, Xie G. Farnesoid X receptor represses matrix metalloproteinase 7 expression, revealing this regulatory axis as a promising therapeutic target in colon cancer. *J Biol Chem*. 2019 May 24;294(21):8529-8542.
- 171.Fan CW, Chen T, Shang YN, Gu YZ, Zhang SL, Lu R et al. Cancer-initiating cells derived from human rectal adenocarcinoma tissues carry mesenchymal phenotypes and resist drug therapies. *Cell Death Dis*. 2013 Oct 3;4:e828
- 172.Ernst A, Aigner M, Nakata S, Engel F, Schlotter M, Kloor M et al. A gene signature distinguishing CD133hi from CD133-colorectal cancer cells: Essential role for EGR1 and downstream factors. *Pathology* 2011; 43: 220–227
- 173.Kashihara H, Shimada M, Kurita N, Iwata T, Sato H, Kozo Y et al. CD133 expression is correlated with poor prognosis in colorectal cancer. *Hepatogastroenterology* 2014; 61: 1563–1567.
- 174.Fang C, Fan C, Wang C, Huang Q, Meng W, Yu Y et al. CD133+CD54+CD44+ circulating tumor cells as a biomarker of treatment selection and liver metastasis in patients with colorectal cancer. *Oncotarget*. 2016; 7: 77389–77403.

175. Huang X, Sheng Y, Guan M. Co-expression of stem cell genes CD133 and CD44 in colorectal cancers with early liver metastasis. *Surg. Oncol.* 2012; 21: 103–107
176. Fang C, Fan C, Wang C, Huang Q, Meng W, Yu Y et al. Prognostic value of CD133+CD54+CD44+ circulating tumor cells in colorectal cancer with liver metastasis. *Cancer Med.* 2017; 6: 2850–2857.
177. Burz C, Pop VV, Buiga R, Daniel S, Samasca G, Aldea C et al. Circulating tumor cells in clinical research and monitoring patients with colorectal cancer. *Oncotarget.* 2018 May 11; 9(36): 24561–24571
178. Kelemen LE. The role of folate receptor alpha in cancer development, progression and treatment: Cause, consequence or innocent bystander? *Int. J. Cancer* 2006; 119: 243–250.
179. Elamin KM, Motoyama K, Higashi T, Yamashita Y, Tokuda A, Arima H. Dual targeting system by supramolecular complex of folate-conjugated methyl- β -cyclodextrin with adamantane-grafted hyaluronic acid for the treatment of colorectal cancer. *Int J Biol Macromol.* 2018 Jul 1;113:386-394
180. Rosen LS, Gordon MS, Robert F, Matei DE. Endoglin for targeted cancer treatment. *Curr. Oncol. Rep.* 2014;16: 365.
181. Mitselou A, Galani V, Skoufi U, Arvanitis DL, Lampri E, Ioachim E. Syndecan-1, epithelial–mesenchymal transition markers (E-cadherin/_-catenin) and neoangiogenesis-related proteins (PCAM-1 and endoglin) in colorectal cancer. *Anticancer Res.* 2016; 36: 2271–2280
182. Ilhan N, Gungor H, Gul HF, Eroksuz H. Expression of Endoglin and Vascular Endothelial Growth Factor as Prognostic Markers in Experimental Colorectal Cancer. *Anticancer Res.* 2016 Aug;36(8):3953-9.
183. Murakami T, Kikuchi H, Ishimatsu H, Iino I, Hirotsu A, Matsumoto T et al. Tenascin c in colorectal cancer stroma is a predictive marker for liver metastasis and is a potent target of mir-198 as identified by microRNA analysis. *Br. J. Cancer* 2017; 117: 1360–1370.
184. Li M, Peng F, Li G, Fu Y, Huang Y, Chen Z, Chen Y. Proteomic analysis of stromal proteins in different stages of colorectal cancer establishes Tenascin-C as a stromal biomarker for colorectal cancer metastasis. *Oncotarget.* 2016 Jun 14;7(24):37226-37237.
185. Yang Z, Zhang C, Qi W, Cui C, Cui Y, Xuan Y. Tenascin-C as a prognostic determinant of colorectal cancer through induction of epithelial-to-mesenchymal transition and proliferation. *Exp Mol Pathol.* 2018 Oct;105(2):216-222.
186. Itatani Y, Kawada K, Fujishita T, Kakizaki F, Hirai H, Matsumoto T et al. Loss of SMAD4 from colorectal cancer cells promotes CCL15 expression to recruit CCR1+ myeloid cells and facilitate liver metastasis. *Gastroenterology* 2013; 145: 1064–1075

187. Song M, Sasazuki S, Camargo MC, Shimazu T, Charvat H, Yamaji T et al. Circulating inflammatory markers and colorectal cancer risk: A prospective case-cohort study in Japan. *Int J Cancer*. 2018 Dec 1;143:2767-2776.
188. Kitamura T, Fujishita T, Loetscher P, Revesz L, Hashida H, Kizaka-Kondoh S et al. Inactivation of chemokine (C-C motif) receptor 1 (CCR1) suppresses colon cancer liver metastasis by blocking accumulation of immature myeloid cells in a mouse model. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Jul 20;107(29):13063-8.
189. Richman, S. Deficient mismatch repair: Read all about it (review). *Int. J. Oncol*. 2015; 47: 1189–1202.
190. Larsen NB, Heiberg Engel PJ, Rasmussen M, Rasmussen LJ. Differential expression of hmlh1 in sporadic human colorectal cancer tumors and distant metastases. *Apmis* 2009; 117: 839–848.
191. Ren B, Zakharov V, Yang Q, McMahon L, Yu J, Cao W. Macc1 is related to colorectal cancer initiation and early-stage invasive growth. *Am. J. Clin. Pathol*. 2013; 140; 701–707.
192. Lin A, Zhang X, Zhang RL, He XF, Zhang JG, Yan WH. Prognostic and Risk Stratification Value of Lesion MACC1 Expression in Colorectal Cancer Patients. *Front Oncol*. 2019 Feb 5;9:28.
193. Koelzer VH, Herrmann P, Zlobec I, Karamitopoulou E, Lugli A, Stein U. Heterogeneity analysis of Metastasis Associated in Colon Cancer 1 (MACC1) for survival prognosis of colorectal cancer patients: a retrospective cohort study. *BMC Cancer*. 2015 Mar 21;15:160
194. Liu F, Ye P, Bi T, Teng L, Xiang C, Wang et al. Colorectal polymeric immunoglobulin receptor expression is correlated with hepatic metastasis and poor prognosis in colon carcinoma patients with hepatic metastasis. *Hepatogastroenterology* 2014; 61: 652–659.
195. Turula H, Wobus CE. The Role of the Polymeric Immunoglobulin Receptor and Secretory Immunoglobulins during Mucosal Infection and Immunity. *Viruses*. 2018;10:237
196. Vassos N, Rau T, Merkel S, Feiersinger F, Geppert CI, Sturzl M et al. Prognostic value of $\beta 1$ integrin expression in colorectal liver metastases. *Int. J. Clin. Exp. Pathol*. 2014; 7: 288–300.
197. Shen L, Dong X, Wang Y, Qiu L, Peng F, Luo Z. $\beta 3$ GnT8 regulates oxaliplatin resistance by altering integrin $\beta 1$ glycosylation in colon cancer cells. *Oncol Rep*. 2018;39:2006-2014.
198. MacDonald BT, Tamai K, He X. Wnt/beta-catenin signaling: Components, mechanisms, and diseases. *Dev. Cell* 2009, 17, 9–26.
199. Pancione M, Forte N, Sabatino L, Tomaselli E, Parente D, Febbraro A et al. Reduced-catenin and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma expression levels are associated with colorectal cancer metastatic progression: Correlation with tumor-associated macrophages, cyclooxygenase 2, and patient outcome. *Hum. Pathol*. 2009;40: 714–725.

200. Wang L, Cheng H, Liu Y, Yu W, Zhang G, Chen B et al. Prognostic value of nuclear β -catenin overexpression at invasive front in colorectal cancer for synchronous liver metastasis. *Ann. Surg. Oncol.* 2011; 18: 1553–1559.
201. Moon JH, Hong SW, Kim JE, Shin JS, Kim JS, Jung SA et al. Targeting β -catenin overcomes MEK inhibition resistance in colon cancer with KRAS and PIK3CA mutations. *Br J Cancer.* 2019 Apr;120:941-951
202. Fang Y, Zhang X. Targeting NEK2 as a promising therapeutic approach for cancer treatment. *Cell Cycle* 2016;15: 895–907.
203. Neal CP, Fry AM, Moreman C, McGregor A, Garcea G, Berry DP et al. Overexpression of the NEK2 kinase in colorectal cancer correlates with beta-catenin relocalization and shortened cancer-specific survival. *J. Surg. Oncol.* 2014; 110: 828–838.
204. Lu L, Zhai X, Yuan R. Clinical significance and prognostic value of Nek2 protein expression in colon cancer. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015 Nov 1;8(11):15467-73
205. Van den Eynden GG, Bird NC, Majeed AW, Van Laere S, Dirix, L.Y.; Vermeulen, P.B. The histological growth pattern of colorectal cancer liver metastases has prognostic value. *Clin. Exp. Metastasis* 2012;29: 541–549.
206. Andreucci E, Ruzzolini J, Peppicelli S, Bianchini F, Laurenzana A, Carta F, Supuran CT, Calorini L. The carbonic anhydrase IX inhibitor SLC-0111 sensitises cancer cells to conventional chemotherapy. *J Enzyme Inhib Med Chem.* 2019 Dec;34(1):117-123
207. Bottaro DP, Rubin JS, Faletto DL, Chan AM, Kmiecik TE, Vande Woude et al. Identification of the hepatocyte growth factor receptor as the c-met proto-oncogene product. *Science.* 1991 Feb 15; 251(4995):802-4
208. Peng C, Li Z, Niu Z, Niu W, Xu Z, Gao H et al. Norcantharidin Suppresses Colon Cancer Cell Epithelial-Mesenchymal Transition by Inhibiting the $\alpha v\beta 6$ -ERK-Ets1 Signaling Pathway. *Sci Rep.* 2016 Feb 5;6:20500.
209. Jones JR, Barrick C, Kim KA, Lindner J, Blondeau B, Fujimoto Y et al. Deletion of ppargamma in adipose tissues of mice protects against high fat diet-induced obesity and insulin resistance. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2005;102:6207–6212.
210. Ren B, Zakharov V, Yang, Q, McMahon L, Yu J, Cao W. Macc1 is related to colorectal cancer initiation and early-stage invasive growth. *Am. J. Clin. Pathol.* 2013; 140: 701–707.
211. Wang Z, Tang Y, Xie L, Huang A, Xue C, Gu Z et al. The Prognostic and Clinical Value of CD44 in Colorectal Cancer: A Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2019;9:309. Published 2019 Apr 30.

ΔΗΛΩΣΗ ΜΗ ΛΟΓΟΚΛΟΠΗΣ

Δηλώνω υπεύθυνα ότι η διπλωματική εργασία έχει συνταχθεί από μένα και κανένα μέρος της δεν είναι αντιγραμμένο από έντυπες ή ηλεκτρονικές πηγές, μετάφραση από ξενόγλωσσες πηγές και αναπαραγωγή από εργασίες άλλων ερευνητών ή φοιτητών. Όπου έχω βασιστεί σε ιδέες και κείμενα άλλων, έχω προσπαθήσει με όλο μου τις δυνάμεις να το προσδιορίσω σαφώς μέσα από την καλή χρήση αναφορών ακολουθώντας την ακαδημαϊκή δεοντολογία.

Ονοματεπώνυμο:

Υπογραφή:

Ημερομηνία: