



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

Α΄ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ

Διευθυντής: Ν. Καβαντζάς Καθ. Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ:

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

Διευθυντής ΠΜΣ

Στ. Θεοχάρης Καθ. Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**ΘΕΜΑ: Ανοσοϊστοχημικοί δείκτες ως προγνωστικοί
παράγοντες στον καρκίνο του παχέος εντέρου**

Όν/μο: Σκόντα Κωνσταντία

Αρ. μητρώου: 2014227

Ιδιότητα: Τεχνολόγος Ιατρικών Εργαστηρίων

Επιβλέπων ΜΔΕ: Σακελλαρίου Στρατηγούλα

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

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

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

Η ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ

ΒΑΘΜΙΔΑ

ΥΠΟΓΡΑΦΗ

Σ. ΣΑΚΕΛΛΑΡΙΟΥ (Επιβλέπων)

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια

.....

Ε. ΛΑΚΙΩΤΑΚΗ

Επίκουρη Καθηγήτρια

.....

Ε.ΘΥΜΑΡΑ

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια

.....

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου και τις θερμές μου ευχαριστίες στην κα. Σακελλαρίου Στρατηγούλα, αναπληρώτρια καθηγήτρια Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, που κλήθηκε επιβλέπουσα καθηγήτριά μου, παρέχοντας μου την πολύτιμη βοήθεια και καθοδήγησή της, καθώς και τις συμβουλές της, στη συνέχεια διεκπεραίωσης και ολοκλήρωσης της διπλωματικής μου εργασίας.

Ακόμα, θα ήθελα να ευχαριστήσω την παθολογοανατόμο κα. Πανταζοπούλου Ακριβή για την βοήθειά της.

Σκόντα Κωνσταντία

Αθήνα, 2023

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	
Συντομογραφίες	6
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	8
1. Παχύ έντερο	9
1.1. Ανατομία	9
1.2. Φυσιολογία	10
1.3. Ιστολογία	12
2. Καρκίνος παχέος εντέρου	13
2.1. Επιδημιολογία	13
2.2. Πρόγνωση	14
2.3. Παράγοντες κινδύνου	14
2.4. Πρόληψη	18
2.5. Διάγνωση	19
2.6. Καρκινογένεση	20
2.7. Ιστολογία	21
2.8. Ιδιαίτεροι ιστολογικοί τύποι αδenoκαρκινώματος παχέος εντέρου	23
2.9. Σημαντικά ιστολογικά χαρακτηριστικά αδenoκαρκινώματος παχέος εντέρου	25
2.10. Μοριακή ταξινόμηση αδenoκαρκινώματος παχέος εντέρου	26
2.11. Σταδιοποίηση	29
2.12. Προγνωστικοί-προβλεπτικοί παράγοντες	33
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	37
3. Ανοσοϊστοχημικοί προγνωστικοί δείκτες αδenoκαρκινώματος παχέος εντέρου	38
3.1. MMR	39
3.2. Her2	47
3.3. PD-L1	50
3.4. CD3-CD8 (Immunoscore)	54

3.5.BRAF pV600E	59
3.6.Ki-67	65
3.7.p53	66
3.8.CDX2	69
3.9.CK7	74
3.10.BCL-2	75
3.11. Synaptophysin	76
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	78
SUMMARY	80
Βιβλιογραφία	82

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

ΠΧ	Παχύ Έντερο
ΚΠΕ	Καρκίνος Παχέος Εντέρου
UICC	Union for International Cancer Control
NCRT	Neoadjuvant chemoradiotherapy
LI	Labeling Indices
UC	Ulcerative Colitis
CIN	Chromosomal Instability
CIMP	CpG island methylator phenotype
NENs	Neuroendocrine Neoplasms
NETs	Neuroendocrine Tumors
NECs	Neuroendocrine Carcinoma
MINENs	Mixed Neuroendocrine-Non-Neuroendocrine Neoplasms
IHC	Immunohistochemistry
DFS	Disease-Free Survival
DSS	Disease-Specific Survival
OS	Overall Survival
PFS	Progression-Free Survival
RFS	Relapse-free survival
TTR	Time To Recurrence
CSS	Cancer-Specific Survival
CPS	Combined Positive Score
TPS	Tumor Proportion Score

OC	OutCome
OR	Odds Ratios
TILs	Tumor-Infiltrating Lymphocytes
TLRS	Toll-Like Receptors
CSC	Cancer Stem Cell
SC	Stem Cell
Lad-R	Locally Advanced Rectal Cancer
MMR	Mismatch Repair
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
pT	primary Tumor
MSI	Microsatellite Instability
MSS	Microsatellite Stable
EMVI	Extramural Vascular Invasion
NCCTG	North Central Cancer Treatment Group
TCGA	The Cancer Genome Atlas
AJCC	American Joint Committee on Cancer
LNM	Lymph Node Metastasis
KDR	Kinase insert Domain Receptor
IOD	Integrated Optical Density
T2B	Type-2 Diabetes
XT	Hypertension
BMI	Body-Mass Index
HR	Hazard Ratio

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΠΑΧΥ ΕΝΤΕΡΟ

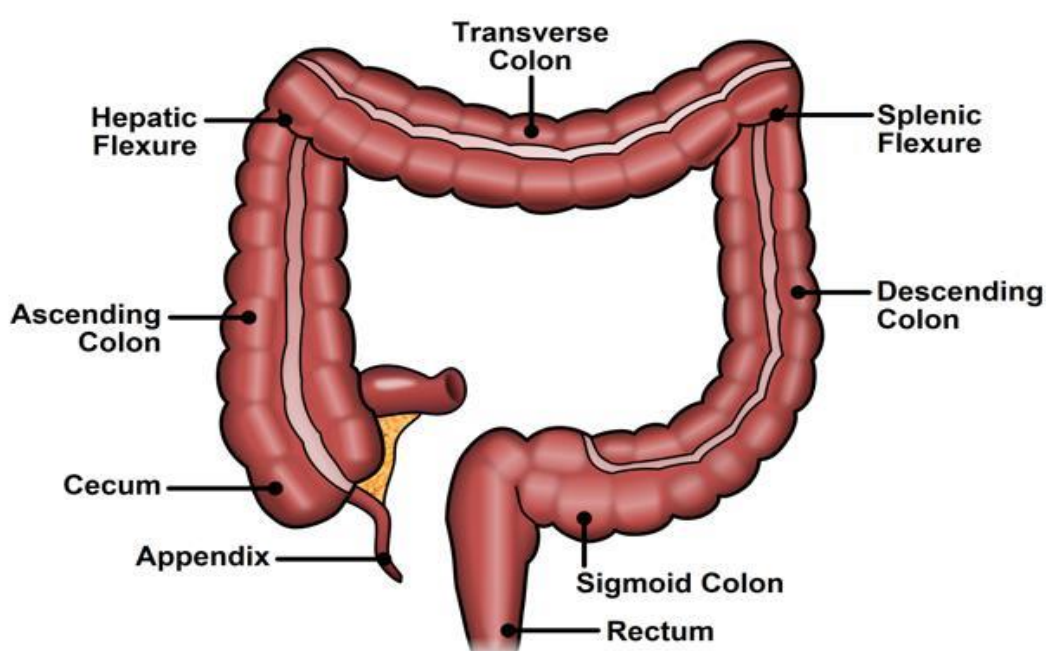
1.1. Ανατομία

Το έντερο είναι μέρος του πεπτικού συστήματος και αποτελείται από το λεπτό και το παχύ έντερο. Το παχύ έντερο (ΠΕ) είναι το τελευταίο τμήμα του γαστρεντερικού συστήματος, Εκτείνεται από την ειλεοκολική βαλβίδα έως τον πρωκτό, και περιλαμβάνει το τυφλό με τη σκωληκοειδή απόφυση, το ανιόν κόλον, το εγκάρσιο κόλον, το κατιόν κόλον, το σιγμοειδές κόλον και το ορθό, το οποίο καταλήγει στον πρωκτικό σωλήνα. (AJCC, 2015). Το κόλον στο σύνολό του (ανιόν, εγκάρσιο, κατιόν, σιγμοειδές) μοιάζει με ένα σωλήνα από μυς σε σχήμα U και βρίσκεται κάτω από το στομάχι. Το ορθό είναι ένας πιο μικρός σωλήνας, και μαζί έχουν μήκος περίπου 1,5-2 μέτρα. Περιβάλλονται από άλλα όργανα, όπως τον σπλήνα, το ήπαρ, το πάγκρεας, την ουροδόχο κύστη και τα αναπαραγωγικά όργανα. (CCS)

Το τυφλό, πρώτη και ευρύτερη μοίρα του παχέος εντέρου, είναι μία σακοειδής διεύρυνση η οποία κρέμεται κάτω από την ειλεοτυφλική βαλβίδα. Εντοπίζεται στο δεξί λαγόνιο βόθρο και επενδύεται εν μέρει από περιτόναιο, ενώ συχνά είναι καθηλωμένο στο οπίσθιο κοιλιακό τοίχωμα. Το μήκος του είναι 6-9 εκ. Από την οπίσθια και έσω επιφάνεια του τυφλού ξεκινάει ένα τυφλό εντερικό εκκόλπωμα με σύνηθες μήκος 6-10εκ, η σκωληκοειδής απόφυση. Λειτουργικά, το τυφλό έντερο, το εγκάρσιο και σιγμοειδές κόλον διαθέτουν μία σημαντική κινητικότητα, ενώ το ανιόν και κατιόν είναι σταθερά συνδεδεμένα με το οπίσθιο κοιλιακό τοίχωμα. Το ανιόν κόλον επεκτείνεται από την ειλεοτυφλική βαλβίδα έως τη δεξιά κολική ή ηπατική καμπή. Η δεξιά κολική καμπή είναι το σημείο όπου το κόλον στρέφεται απότομα προς τα αριστερά. Ακολουθεί το εγκάρσιο κόλον, το πιο μακρύ τμήμα του παχέος εντέρου, το οποίο εκτείνεται από την δεξιά κολική καμπή έως την αριστερή κολική ή σπληνική καμπή. Το κατιόν κόλον εντοπίζεται μεταξύ της αριστερής κολικής καμπής και του αριστερού λαγόνιου βόθρου. Το ανιόν επενδύεται από περιτόναιο στο πρόσθιο και δύο πλάγια τοιχώματα ενώ μένει ακάλυπτο το οπίσθιο τοίχωμα. Το εγκάρσιο τμήμα αποτελεί το ενδοπεριτοναϊκό τμήμα του παχέος εντέρου, ενώ ακολουθεί το κατιόν το οποίο όπως και το ανιόν καταλαμβάνει οπισθοπεριτοναϊκή θέση. Το σιγμοειδές κόλον ξεκινάει στο ύψος της αριστερής λαγόνιας ακρολοφίας. Το όνομά του οφείλεται στο σχήμα «ς». Είναι ενδοπεριτοναϊκό τμήμα του εντέρου και διακρίνεται σε δύο μοίρες τη λαγόνιο και τη πυελική.

Το σιγμοειδές κόλον είναι αυτό που συνδέεται με το ορθό. Το ανιόν κόλον μαζί με το εγκάρσιο αποτελούν το εγγύς κόλον, ενώ το κατιόν κόλον μαζί με το σιγμοειδές αποτελούν το άπω κόλον. (CCS)

Το ορθό είναι το κατώτερο τμήμα του παχέος εντέρου και είναι συνέχεια του σιγμοειδούς κόλου. Έχει μήκος 15 εκ. και λαμβάνει τα απόβλητα από το κόλον και τα αποθηκεύει μέχρι να εξέλθουν από το σώμα μέσω του πρωκτού. (CCS)

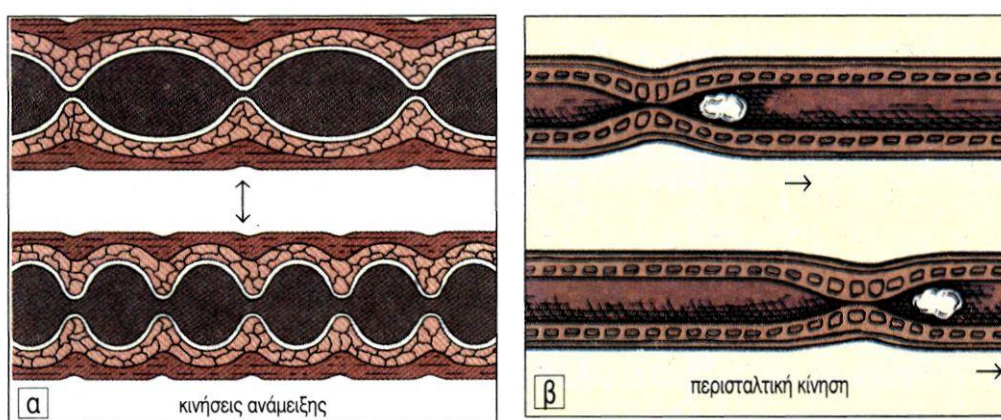


Εικόνα 1: Ανατομία παχέος εντέρου (ASCRS)

1.2. Φυσιολογία

Το ΠΕ εκτελεί απορροφητικές, εκκριτικές και κινητικές λειτουργίες. Η κύρια λειτουργία του ΠΕ είναι η απορρόφηση του νερού και των θρεπτικών συστατικών από τις τροφές και τα υγρά που καταναλώνουμε ώστε να σχηματιστούν τα κόπρανα τα οποία αποθηκεύουν και μεταφέρουν τα απόβλητα από το σώμα. Η διασπασμένη ή η χωνεμένη τροφή μετακινείται από το λεπτό έντερο στο ΠΕ. Τμήματα του κόλον σφίγγονται και χαλαρώνουν ώστε να μετακινηθεί η τροφή μέσω του παχέος εντέρου. Η κίνηση αυτή ονομάζεται περισταλτισμός. Στο κόλον η τροφή διασπάται σε μικρότερα κομμάτια μέσω βακτηρίων. Το επιθήλιο απορροφά νερό και κάποια

θρεπτικά συστατικά και τα υγρά απόβλητα που παραμένουν σχηματίζουν τα ημιστερεά κόπρανα. Τα κόπρανα μετακινούνται εύκολα μέσω του ΠΕ, λόγω της βλέννας που παράγει ο βλεννογόνος, όπου φεύγουν από το κόλον και περνάν στο ορθό, και μένουν εκεί μέχρι να αποβληθούν από τον πρωκτό. Ο ορθοπρωκτικός σωλήνας συλλέγει, σχηματοποιεί και αποθηκεύει τα κόπρανα, με τελικό σκοπό την εγκράτεια και την απόδευση. Η εγκράτεια επιτυγχάνεται με την ορθοπρωκτική γωνία, την ορθοπρωκτική αισθητικότητα και την αντίληψη της ανάγκης για απόδευση. (CCS)



Εικόνα 2: Κινήσεις του εντέρου (α) κινήσεις ανάμειξης (β) περισταλτική κίνηση

Η έκκριση του ΠΕ αφορά κάλιο, νερό και διττανθρακικά. Τα κυλινδρικά και καλυκοειδή κύτταρα του επιθηλίου εκκρίνουν βλέννη. Τα εντεροενδοκρινικά κύτταρα απελευθερώνουν ορμόνες, ενώ τα λεμφοζίδια του χορίου παράγουν IgA.

Το ΠΕ είναι το όργανο με τον μεγαλύτερο μικροβιόκοσμο, επομένως παίζει τεράστιο ρόλο στη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος του οργανισμού.

Η απορρόφηση πραγματοποιείται κυρίως από το εγγύς ήμισυ και η αποθήκευση από το άπω ήμισυ του ΠΕ. Η απορροφητική ικανότητα του ΠΕ αφορά την απορρόφηση ύδατος αλλά και λοιπών ουσιών, όπως προϊόντων αποδόμησης του βακτηριακού μεταβολισμού και ηλεκτρολύτες. Ο υδαρής χυμός του λεπτού εντέρου εισέρχεται στο τυφλό όπου πραγματοποιείται η απορρόφηση ύδατος και σταδιακά το περιεχόμενο στερεοποιείται έως ότου φτάσει στο ορθό, όπου τα κόπρανα αποθηκεύονται

προσωρινά. Η απορρόφηση ηλεκτρολυτών γίνεται με ενεργητική μεταφορά μέσω διαύλων στο επιθήλιο.

Η δραστηριότητα του ΠΕ καθορίζεται από το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ), το οποίο με την σειρά του ελέγχει τον λείο μυ και τον βλεννογόνο, είναι αυτόνομο, και μεταδίδει τις πληροφορίες του στο υπόλοιπο σώμα μέσω αισθητήριων και κινητικών νευρώνων. Εκτός από το ΚΝΣ, το ΠΕ ρυθμίζεται από το συμπαθητικό και παρασυμπαθητικό σύστημα. Κυκλικές, δακτυλοειδείς κινήσεις κατάτμησης συμβάλλουν στην ανάμειξη, και περισταλτικές, μαζικές κινήσεις στην προώθηση του εντερικού περιεχομένου(Εικόνα 2).

1.3 Ιστολογία

Το τοίχωμα του παχέος εντέρου αποτελείται από τους εξής τέσσερις χιτώνες ξεκινώντας από μέσα προς τα έξω: τον βλεννογόνο, τον υποβλεννογόνο, τον μυϊκό και τον ορογόνο.

Ο βλεννογόνος αποτελείται από το επιθήλιο, το χόριο και την βλεννογόνια μυϊκή στοιβάδα. Στο επιθήλιο συναντούμε κυλινδρικά απορροφητικά κύτταρα, καλκοειδή κύτταρα, καλυπτήρια των λεμφοζιδίων, εντεροενδοκρινικά κύτταρα και αρχέγονα κύτταρα. Το χόριο αποτελείται από συνδετικό ιστό και δρα στηρικτικά στο επιθήλιο. Τέλος, η βλεννογόνια μυϊκή στοιβάδα χωρίζει τον βλεννογόνο από τον υποβλεννογόνο χιτώνα.

Ο υποβλεννογόνιος χιτώνας περιέχει αρτηρίες, φλέβες, λεμφαγγεία και το υποβλεννογόνο νευρικό πλέγμα του Meissner.

Ο μυϊκός χιτώνας αποτελείται από την έσω κυκλοτερή στιβάδα, η οποία σχηματίζεται από κυκλοτερώς διατασσόμενες λείες μυϊκές ίνες και την έξω επιμήκη στιβάδα, η οποία σχηματίζεται από επιμήκεις λείες μυϊκές ίνες.

Ο ορογόνος είναι το έξω τοίχωμα του πεπτικού σωλήνα και αποτελείται από μονόστιβο πλακώδες επιθήλιο και συνδετικό ιστό. (CSS)

2. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ

2.1. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ

Παγκοσμίως, πάνω από 1.800.000 νέες περιπτώσεις καρκίνου του παχέος εντέρου (ΚΠΕ), και 881.000 θάνατοι υπολογίζονται ότι πραγματοποιήθηκαν το 2018, αντιπροσωπεύοντας περίπου 1 στις 10 περιπτώσεις καρκίνου και θανάτου από καρκίνο, κατατάσσοντας τον, τον τρίτο πιο συχνό διαγνωσμένο καρκίνο. Η επίπτωση και η θνησιμότητα του στις γυναίκες είναι περίπου 25% χαμηλότερες, από ότι στους άντρες. Στην Αμερική ο αριθμός των περιπτώσεων του ΚΠΕ έχει μειωθεί από τα μέσα περίπου του 1980. Από το 2011 έως το 2019, υπολογίζεται ότι ο αριθμός των περιπτώσεων του ΚΠΕ μειώθηκε κατά 1 % κάθε χρονιά στους ενήλικες από 50 ετών και άνω. Αυτό οφείλεται στην αυξημένη χρήση απεικονιστικών μεθόδων.(ASCO, 2023)

Γεωγραφικώς τα ποσοστά αλλάζουν, καθώς τα υψηλότερα ποσοστά παρατηρούνται στις αναπτυγμένες χώρες και συγκεκριμένα μέρη της Ευρώπης, όπως στην Ουγγαρία, τη Σλοβενία, τη Σλοβακία, την Ολλανδία και Νορβηγία, την Αυστραλία/Νέα Ζηλανδία, Βόρεια Αμερική και Ανατολική Ασία (Ιαπωνία και Δημοκρατία της Κορέας, Σιγκαπούρη). Τα ποσοστά του ΚΠΕ τείνουν να είναι χαμηλά στις περισσότερες περιοχές της Αφρικής και της Νότιας Ασίας(Brayetal., 2018).

Ωστόσο, σε πολλές αναπτυσσόμενες χώρες η επίπτωση του ΚΠΕ αυξάνεται σημαντικά, ενώ είναι σταθερή ή ελαττώνεται στις αναπτυγμένες χώρες. Το γεγονός αυτό οφείλεται στις εθνικές πρακτικές προληπτικού ελέγχου, στην αυξημένη κολοноσκόπηση, αλλά και στις αλλαγές τρόπου ζωής και διατροφής. Από την άλλη πλευρά έχει παρατηρηθεί μεγάλη αύξηση ασθενών με ΚΠΕ σε ηλικία μικρότερη των 50 ετών, κυρίως στον καρκίνο του ορθού. Η όλο και μεγαλύτερη αύξηση του ΚΠΕ πρώιμης έναρξης παρατηρήθηκε το 2003. Μετά από χρόνια παρακολούθησης οι επιδημιολογικές μελέτες έδωσαν κάποιες ενδείξεις για το τι μπορεί να προκαλεί την αύξηση αυτή. Ο τρόπος ζωής, η παχυσαρκία και γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες ενδέχεται να συμβάλλουν στην αύξηση αυτή. Επίσης, υπάρχουν διαφορές στην ανατομική υποπεριοχή, στο στάδιο κατά την διάγνωση, στη φυλή, στην εθνικότητα αλλά και στην γεωγραφική περιοχή διαμονής. (Dekker et al., 2019)

Ο πρόωγης έναρξης ΚΠΕ αποτελεί ένα πρόβλημα δημόσιας υγείας που συνεχώς αυξάνεται, και έχει σημαντικές επιπτώσεις στους ασθενείς και στις οικογένειές τους. Περίπου 30% του καρκίνου του ορθού διαγιγνώσκεται σε ασθενείς νεότερους από 55 ετών. Γι αυτό η Αμερικανική Αντικαρκινική Εταιρεία συνιστά ο προσυμπτωματικός έλεγχος να αρχίζει στην ηλικία των 45 ετών για τον πληθυσμό μέσου κινδύνου. (Siegel et al., 2020)

2.2. Πρόγνωση

Εκτιμάται ότι το 2018 σημειώθηκαν 881.000 θάνατοι, παγκοσμίως, που οφείλονται στον ΚΠΕ. Με βάση τα δεδομένα αυτά, η θνησιμότητα κατατάσσεται στην δεύτερη θέση όσον αφορά τις γυναίκες, και στην τρίτη θέση όσον αφορά τους άντρες. (Aguilar et al., 2020)

Προβλέψεις για τον ΚΠΕ δείχνουν ότι, έως το 2035 η θνησιμότητα από κολικό καρκίνο θα αυξηθεί κατά 60,0%, ενώ από καρκίνο του ορθού κατά 71,5%. (Araghi et al., 2018)

Τα ποσοστά 5ετούς επιβίωσης ποικίλλουν ανά τον κόσμο. Στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής η 5ετή επιβίωση για τον ΚΠΕ είναι στο 65%. Αν ο καρκίνος ανιχνευτεί σε πρώιμο στάδιο, η πενταετή επιβίωση φτάνει το 90%, το ποσοστό του καρκίνου όμως που ανιχνεύεται σε πρώιμο στάδιο είναι το 39% όλων των ΚΠΕ. Λόγω της ελλιπούς χρήσης του προσυμπτωματικού ελέγχου. Στην Ευρώπη, και συγκεκριμένα στην Πολωνία το ποσοστό της πενταετούς επιβίωσης κυμαίνεται στο 38,8% και στην Ελβετία στο 59,9%. Στις χώρες της Δυτικής και Βόρειας Ευρώπης τα ποσοστά πενταετούς επιβίωσης είναι πιο υψηλά, ενώ στην Ανατολική Ευρώπη πιο χαμηλά. (Global cancer, facts and figures, 2nd edition)

2.3. Παράγοντες κινδύνου

Παράγοντας κινδύνου ορίζεται οτιδήποτε μπορεί να αυξήσει την πιθανότητα ανάπτυξης καρκίνου σε ένα άτομο. Υπάρχουν περιπτώσεις όπου άτομα με παράγοντες κινδύνου δεν αναπτύσσουν ποτέ καρκίνο, ενώ άλλα χωρίς γνωστούς παράγοντες κινδύνου αναπτύσσουν.

- Η εκβιομηχάνιση και η οικονομική ανάπτυξη οδηγούν σε δυτικό πρότυπο διατροφής, καθιστική ζωή και παχυσαρκία, τα οποία έχουν ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη κινδύνου ΚΠΕ. Η δυτικοποίηση των χωρών συνήθως ακολουθείται από αυξημένη επίπτωση του ΚΠΕ. Η μεγάλη διεθνής διακύμανση οφείλεται σε συνδυασμό παραγόντων, όπως ο τρόπος ζωής, η γενετική, ακόμα και το προσδόκιμο ζωής (στις υπανάπτυκτες χώρες μπορεί να έχουμε χαμηλά ποσοστά επίπτωσης, καθώς λιγότεροι άνθρωποι φτάνουν την ηλικία των 65-79 χρονών όπου γίνεται η διάγνωση). Τα διαχρονικά πρότυπα επίπτωσης ΚΠΕ ποικίλλουν, επίσης, παγκοσμίως. Στη Νότια Αμερική, την Ανατολική Ευρώπη και την Ασία οι οικονομικά μεταβατικές χώρες παρουσιάζουν αυξανόμενα ποσοστά επίπτωσης (Βραζιλία, Σλοβακία, Κίνα). Στις υψηλού εισοδήματος χώρες, όπως στην Βόρεια Αμερική, στην Ευρώπη, στην Ωκεανία, τα ποσοστά της επίπτωσης είτε μειώνονται μετά από μία κορύφωση (Αμερική, Γαλλία, Νέα Ζηλανδία), μένουν στάσιμα (Ηνωμένο Βασίλειο, Αυστραλία), είτε αυξάνονται (Ιταλία, Νορβηγία, Ισπανία).
- Ηλικία : Όσο μεγαλώνει ο άνθρωπος αυξάνονται και οι πιθανότητες ανάπτυξης ΚΠΕ. Το 90% των περιπτώσεων εμφάνισης και θανάτου από ΚΠΕ εκτιμάται ότι συμβαίνει μετά την ηλικία των 50 ετών. Ωστόσο, μπορεί να εμφανιστεί σε εφήβους και νέους ανθρώπους.
- Φύλο : Στους άντρες η μέση ηλικία εμφάνισης είναι τα 68 έτη, ενώ στις γυναίκες είναι τα 72 έτη. Το υψηλότερο ποσοστό ΚΠΕ στους άντρες μπορεί να οφείλεται σε συνδυασμό πολλών παραγόντων. Σε αντίθεση με τις γυναίκες, οι άντρες φαίνεται ότι επηρεάζονται περισσότερο από περιβαλλοντικούς παράγοντες, παρά από γενετικούς στην καρκινογένεση του ΠΕ. Η κληρονομικότητα εκτιμάται σε 28% για τους άντρες και 45% για τις γυναίκες.
- Εθνικότητα : Όσον αφορά τη φυλετική ή εθνοτική ανισότητα, για παράδειγμα, στις ΗΠΑ το 2015 τα ποσοστά ήταν υψηλότερα σε άτομα αφρικανικής και χαμηλότερα σε άτομα ασιατικής καταγωγής ή με καταγωγή από τα νησιά του Ειρηνικού, όσον αφορά την συχνότητα εμφάνισης (43,2 έναντι 28,8 κρουσμάτων ανά 100.000 πληθυσμό) όσο και στους θανάτους από ΚΠΕ (18,6 έναντι 9,9 ανά 100.000 πληθυσμό).

- Γενετικοί : Ο αθροιστικός κίνδυνος ανάπτυξης ΚΠΕ πριν τα 75 έτη εκτιμάται ότι είναι 5% για τα άτομα τα οποία προέρχονται από χώρες με υψηλή συχνότητα εμφάνισης ΚΠΕ (Σλοβενία, Σλοβακία). Ο κίνδυνος αυξάνεται περισσότερο όταν τα άτομα αυτά έχουν οικογενειακό ιστορικό ΚΠΕ ή κληρονομικά σύνδρομα καρκίνου. Τα άτομα με οικογενειακό ιστορικό ΚΠΕ , σύμφωνα με μία έρευνα , έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης κατά 2,24 φορές όταν έχουν έναν , τουλάχιστον , προσβεβλημένο συγγενή πρώτου βαθμού (γονείς, αδέρφια ή παιδιά), και κατά 3,97 φορές για άτομα με τουλάχιστον 2 προσβεβλημένους συγγενείς πρώτου βαθμού. Αν οι συγγενείς αυτοί είχαν διαγνωσθεί πριν από την ηλικία των 50 ετών, οι συσχετίσεις αυτές γίνονται ισχυρότερες. Εκτός από σπάνια κληρονομικά σύνδρομα καρκίνων, οι περισσότερες από τις γνωστές κληρονομικές μεταλλάξεις, αν και προδιαθέτουν για ΚΠΕ , είναι χαμηλής διεισδυτικότητας. Επομένως, ένα μεγάλο ποσοστό των ΚΠΕ που συγκεντρώνεται σε οικογένειες δεν είναι κληρονομικό, αλλά συμβαίνουν μέσω επίκτητων γονιδιωματικών ανωμαλιών, αυτό μας δείχνει πόσο σημαντικοί είναι οι κίνδυνοι από περιβαλλοντικούς παράγοντες στην πιθανή ανάπτυξη ΚΠΕ. Οι κληρονομικές παθήσεις που ενδέχεται να αυξάνουν την πιθανότητα ανάπτυξης ΚΠΕ είναι : Σύνδρομο Lynch(κληρονομικός μη πολυποδιακός ΚΠΕ- HNPCC), οικογενής αδενωματώδης πολυποδίαση – FAP), εξασθενημένη οικογενής αδενωματώδης πολυποδίαση- AFAP, σύνδρομο Garden(υπότυπος FAP), σύνδρομο νεανικής πολυπόθεσης, σύνδρομο Muir-Torre- υπότυπος συνδρόμου Lynch, πολυποδίαση που σχετίζεται με την ΜΥΗ, σύνδρομο Peutz-Jeghers, σύνδρομο Turcot- υπότυπος του FAP και του συνδρόμου Lynch.
- ΚΠΕ με πρώιμη έναρξη : Σε χώρες με πτωτικά ή σταθεροποιητικά ποσοστά επίπτωσης ΚΠΕ (όπως Καναδά και ΗΠΑ), τις τελευταίες δεκαετίες παρατηρείται αυξητική τάση καρκίνων πρώιμης έναρξης (πριν την ηλικία των 50 ετών), με την τάση αυτή να είναι πιο εμφανής στον ορθικό καρκίνο παρά στο κόλον. Αν και τα κληρονομικά σύνδρομα καρκίνου , το οικογενειακό ιστορικό ΚΠΕ και η ιδιοπαθής φλεγμονώδης νόσος του εντέρου προδιαθέτουν για ΚΠΕ πρώιμης έναρξης, οι περισσότεροι ΚΠΕ πρώιμης έναρξης προκύπτουν σποραδικά από άτομα μέσου κινδύνου. Μόνο το 13% του ΚΠΕ πρώιμης έναρξης είχε γενετικές μεταλλάξεις σε γονίδια που διέπουν

κληρονομικά σύνδρομα ΚΠΕ. Οι ΚΠΕ πρώιμης έναρξης ανιχνεύονται συχνά σε προχωρημένο στάδιο, ωστόσο, δεν παρατηρείται στατιστικά σημαντική διαφορά 5ετούς επιβίωσης σε σχέση με τον ΚΠΕ όψιμης έναρξης.

- Τρόπος ζωής και διατροφικοί παράγοντες : Σε αντίθεση με τους γενετικούς παράγοντες που συμβάλλουν στον ατομικό κίνδυνο, τα ποσοστά ΚΠΕ σε έναν πληθυσμό επηρεάζονται σε μεγάλο βαθμό από την διατροφή και τον τρόπο ζωής. Τα ποσοστά ΚΠΕ μπορούν να αλλάξουν δραματικά σε μικρό χρονικό διάστημα, όπου μετανάστες από χώρες με χαμηλά ποσοστά ΚΠΕ υιοθετούν γρήγορα τα υψηλά ποσοστά της χώρας που τους υποδέχτηκε. Σύμφωνα με έκθεση από το Παγκόσμιο Ταμείο Έρευνας για τον καρκίνο (WCRF) και το Αμερικανικό Ινστιτούτο Έρευνας για τον καρκίνο (AICR) του 2017, βασισμένη σε συστηματική ανασκόπηση των μελετών που υπάρχουν σε παγκόσμιο επίπεδο, έδειξε ότι η παχυσαρκία , η χαμηλή σωματική δραστηριότητα, η κακή διατροφή (υψηλή περιεκτικότητα σε κόκκινο κρέας, χαμηλή περιεκτικότητα σε φυτικές ίνες και δημητριακά ολικής αλέσεως, και το χαμηλό ασβέστιο) και το αλκοόλ αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης ΚΠΕ. Το 47% των περιπτώσεων του ΚΠΕ στις ΗΠΑ και το 45% στο Ηνωμένο Βασίλειο εκτιμάται ότι οφείλεται στους προαναφερόμενους παράγοντες κινδύνου. Επιπλέον, το κάπνισμα αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης ΚΠΕ. Ο δυτικός τρόπος ζωής και η καθιστική ζωή είχε ως αποτέλεσμα τον τριπλασιασμό του ποσοστού της παχυσαρκίας από 13,4% το 1960-1962 σε 37,7% το 2013-2014. Πολλές μελέτες συσχετίζουν με συνέπεια το υψηλό σωματικό λίπος στους ενήλικες με αυξημένο κίνδυνο για ΚΠΕ. (Keum et al., 2019)
- Ιδιοπαθής φλεγμονώδης νόσος του εντέρου : ένα υγιές μικροβίωμα είναι απαραίτητο για την ανάπτυξη του ανοσοποιητικού συστήματος και τον συντονισμό των ανοσολογικών αποκρίσεων, ενώ η δυσβίωση (ποιοτικές και ποσοτικές αλλαγές στη σύνθεση της εντερικής χλωρίδας) , συνοδεύεται από διάφορες ασθένειες όπως φλεγμονώδη νόσο του εντέρου. Άτομα με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, δηλαδή ελκώδη κολίτιδα και η νόσο του Chron, ενδεχομένως να αναπτύξουν χρόνια φλεγμονή ΠΕ, με αποτέλεσμα να αυξάνεται ο κίνδυνος ανάπτυξης ΚΠΕ. (Schmitt, 2021)

- Αδενωματώδεις πολύποδες (αδενώματα) : Ορισμένοι τύποι πολύποδων, τα αδενώματα, μπορούν να εξελιχθούν σε ΚΠΕ με την πάροδο του χρόνου.
- Προσωπικό ιστορικό σε ορισμένους τύπους καρκίνου : Άτομα που στο παρελθόν είχαν διαγνωσθεί με ΚΠΕ ή καρκίνο των ωοθηκών ή της μήτρας έχουν περισσότερες πιθανότητες ανάπτυξης ΚΠΕ.

2.4. Πρόληψη

Τρόπος ζωής : Αν και οι μελέτες δείχνουν ότι υπάρχει συσχέτιση του ΚΠΕ με την αυξημένη κατανάλωση αλκοόλ, δεν υπάρχουν αποδείξεις ότι η μειωμένη κατανάλωση αλκοόλ μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης ΚΠΕ. Το ίδιο ισχύει και για το τσιγάρο. Έρευνες δείχνουν ότι το κάπνισμα αυξάνει την πιθανότητα ΚΠΕ. Σύμφωνα με μία μετά-ανάλυση του 2008 οι καπνιστές είχαν διπλάσιες πιθανότητες να εμφανίσουν ΚΠΕ. Δεν υπάρχουν όμως αποδείξεις που να δείχνουν ότι η διακοπή του καπνίσματος μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης ΚΠΕ. (Wilkins et al., 2019)

Οι προστατευτικοί παράγοντες που συσχετίζονται με την μείωση της επίπτωσης είναι η συχνή σωματική δραστηριότητα, η διατροφή πλούσια σε φυτικές ίνες, φυλλικό οξύ, ασβέστιο, γαλακτοκομικά προϊόντα , βιταμίνη D, βιταμίνη Β6, πρόσληψη μαγνησίου, κατανάλωση ψαριών, σκόρδο. (Thanikachalam et al., 2019)

Σύμφωνα με μία μετά-ανάλυση του 2014, η βαριατρική χειρουργική σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης ΚΠΕ κατά 27% σε σύγκριση με άτομα με παχυσαρκία που δεν υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση. Η αυξημένη σωματική δραστηριότητα σχετίζεται, επίσης, με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης ΚΠΕ, όπως και η αυξημένη επαγγελματική και ψυχαγωγική δραστηριότητα, σύμφωνα με μετά-ανάλυση του 2017. Η χρήση ασπιρίνης φαίνεται ότι μειώνει την συχνότητα εμφάνισης του ΚΠΕ κατά 40%, ωστόσο, η United States Preventive Services Task Force (USPSTF) το 2016, συνιστά την μη χρήση της ασπιρίνης στον πληθυσμό μέσου κινδύνου, λόγω του κινδύνου γαστρεντερικής αιμορραγίας και αιμορραγικού εγκεφαλικού. (Wilkins et al., 2018)

Σύμφωνα με μελέτες τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα και οι αναστολείς της κυκλοοξυγενάσης-2 μειώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης ΚΠΕ. Ωστόσο, ο κίνδυνος για ανεπιθύμητες ενέργειες είναι πιο μεγάλος από τα πιθανά οφέλη για τους περισσότερους ασθενείς. (Wilkins et al., 2018)

Ορισμένοι οργανισμοί όπως η USPSTF, συστήνουν τον έλεγχο ατόμων από 50 ετών και άνω, με κολονοσκόπηση, σιγμοειδοσκόπηση ή εξέταση κοπράνων με σκοπό την μείωση εμφάνισης ΚΠΕ. Σχεδόν όλοι οι καρκίνοι του παχέος εντέρου πρωτοεμφανίζονται ως προκαρκινικοί πολύποδες στο ΠΕ ή στο ορθό. Ο προληπτικός έλεγχος μπορεί να βρει τους προκαρκινικούς πολύποδες με σκοπό να αφαιρεθούν πριν προλάβουν να μετατραπούν σε καρκίνο. Επιπλέον, με τον προσυμπτωματικό έλεγχο μπορεί να εντοπιστεί ο ΚΠΕ νωρίς, όπου η θεραπεία θα λειτουργήσει καλύτερα. (Siegel et al., 2020)

2.5. Διάγνωση

Η διάγνωση του ΚΠΕ γίνεται σύμφωνα με την κλινική εικόνα, την ενδοσκόπηση, τις απεικονιστικές μεθόδους, εργαστηριακές εξετάσεις και παθολογοανατομική εξέταση.

Κλινική εικόνα : Ο πρώιμος ΚΠΕ δεν παρουσιάζει συχνά συμπτώματα, γι 'αυτό ο προληπτικός έλεγχος είναι πολύ σημαντικός. Οι περισσότερες περιπτώσεις ΚΠΕ ξεκινάνε με έναν πολύποδα, ο οποίος όσο μεγαλώνει μπορεί να προκαλέσει αιμορραγία ή να αποφράξει το έντερο. Τα πιθανά συμπτώματα του ΚΠΕ είναι η αιμορραγία από το ορθό, αίμα στα κόπρανα ή στο χαρτί τουαλέτας μετά από κένωση, αλλαγές στις συνήθειες του εντέρου(διάρροια ή δυσκοιλιότητα) ή του χρώματος/σχήματος των κοπράνων, κοιλιακό άλγος, αίσθημα κόπωσης και αδυναμίας, τεινεσμός και απουσία βάρους. Σε μερικές περιπτώσεις η απώλεια αίματος από τον καρκίνο οδηγεί σε αναιμία (χαμηλά ερυθρά αιμοσφαίρια), προκαλώντας συμπτώματα όπως αδυναμία και υπερβολική κόπωση. (Astin et al., 2011) (Holtedahel et al., 2021) (Rasmussen et al., 2015)

Ενδοσκόπηση : Η ενδοσκόπηση είναι η κύρια διαδικασία για την διάγνωση του ΚΠΕ και μπορεί να πραγματοποιηθεί είτε με σιγμοειδοσκόπηση ή πλήρη κολονοσκόπηση μέχρι το τυφλό. Αυτή η εξέταση μαζί με την ιστολογική εξέταση, θεωρείται "goldstandard"-μέθοδος εκλογής για την διάγνωση των αλλοιώσεων του ΚΠΕ λόγω υψηλής εργαστηριακής απόδοσης. Ο εντοπισμός προχωρημένων βλαβών με κολονοσκόπηση είναι σχετικά απλός, αλλά οι πρώιμοι ΚΠΕ υπάρχει περίπτωση να εμφανιστούν ως ανεπαίσθητες βλεννογονικές (π.χ. ένας αθώος επίπεδος πολύποδας με πλευρική εξάπλωση). Για να γίνει σίγουρη ανίχνευση, οι βλάβες θα πρέπει να

εξετάζονται προσεκτικά και να γίνεται πλήρη επιθεώρηση του βλεννογόνου. Παρ'όλα αυτά, ένα μεγάλο ποσοστό των ασθενών θα έχει ελλιπή κολonosκόπηση λόγω κακής προετοιμασίας εντέρου, κακής ανοχής ασθενούς, απόφραξη ή άλλες τεχνικές δυσκολίες. Σε αυτές τις περιπτώσεις γίνεται κολονογραφία. (Buccafusca et al., 2019)

Απεικόνιση : η απεικόνιση παίζει καθοριστικό ρόλο στην εκτίμηση του σταδίου για ειδική θεραπεία και την παρακολούθηση των ασθενών με ΚΠΕ με κύρια λειτουργία τον καθορισμό της τοπικής έκτασης, τον εντοπισμό σύγχρονων βλαβών και απομακρυσμένων μεταστάσεων. Η αξονική τομογραφία έχει ευαισθησία 74-84% και ειδικότητα 95-96% στην ανίχνευση ηπατικών μεταστάσεων του ΚΠΕ, είναι όμως φτωχή στον εντοπισμό των λεμφαδένων. Αν η αξονική τομογραφία είναι ανεπαρκής ή εάν η αξονική τομογραφία με IV σκιαγραφικό αντενδείκνυται, μια μαγνητική τομογραφία κοιλίας/πυέλου με σκιαγραφικό συν μία αξονική τομογραφία θώρακος χωρίς σκιαγραφικό θα πρέπει να εξετάζονται. (Buccafusca et al., 2019)

Εργαστηριακές εξετάσεις : γίνεται πλήρης αιματολογική γενική εξέταση αίματος και εξετάσεις ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας. Επίσης, γίνεται έλεγχος του καρκινοεμβρυικού αντιγόνου κατά την διάγνωση. Αυξημένη συγκέντρωση καρκινοεμβρυικού αντιγόνου σχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση και συγκεντρώσεις που δεν ομαλοποιούνται στην μετεγχειρητική φάση μπορεί να υποδηλώνουν υπολειμματική νόσο. (Buccafusca et al, 2019)

Παθολογοανατομία : η ιστολογία αποτελεί την βάση για την παθολογοανατομική σταδιοποίηση και την διαχείριση που ακολουθεί. Η σταδιοποίηση όλων των καρκίνων, όπως και του ΚΠΕ, είναι σημαντική και απαραίτητη, καθώς δίνει πληροφορίες για την έκταση της νόσου, την ιστολογική υποτυποποίηση, την ταξινόμηση και την ιστολογική αξιολόγηση της λεμφικής, περινευρικής και φλεβικής διείσδυσης.

2.6. Καρκινογένεση

Ο καρκίνος χωρίζεται σε 4 στάδια : έναρξη, προαγωγή, εξέλιξη και μετάσταση. Στην έναρξη έχουμε μη αναστρέψιμες γενετικές βλάβες (του DNA) που προδιαθέτουν σε πιθανό νεοπλασματικό σχηματισμό των προσβεβλημένων κυττάρων. Στο δεύτερο στάδιο τα προσβεβλημένα κύτταρα πολλαπλασιάζονται, προκαλώντας βλάβη (νεόπλασμα). Στην συνέχεια τα κύτταρα υποβάλλονται σε περαιτέρω γενετικές και

επιγενετικές μεταβολές, τα καλοήθη κύτταρα μετατρέπονται σε κακοήθη καρκινικά κύτταρα και αποκτούν επιθετικά χαρακτηριστικά και μεταστατικό δυναμικό. Τέλος, επέρχεται μετάσταση, όπου τα καρκινικά κύτταρα εξαπλώνονται από το πρωτογενές όργανο σε άλλα όργανα ή ιστούς, είτε μέσω της κυκλοφορίας του αίματος είτε μέσω του λεμφικού συστήματος. Δεν υπάρχει συγκεκριμένο χρονικό διάστημα που διαρκεί η κάθε φάση, συνήθως χρειάζονται δεκαετίες για να ολοκληρωθούν όλα τα στάδια. Στους κληρονομικούς όμως ΚΠΕ η εξέλιξη είναι ταχύτερη. Εξετάζεται όλο και περισσότερο η παρουσία βλαστικών κυττάρων, τα οποία ίσως παίζουν ρόλο στην καρκινογένεση του ΚΠΕ, κατά την οποία καρκινικά κύτταρα ή πανομοιότυπα θυγατρικά κύτταρα διαιρώντας ταχέως και συνέχεια, σχηματίζοντας έτσι έναν πολλαπλασιαστικό πληθυσμό καρκινικών κυττάρων. Η καρκινογένεση του ΠΕ περιλαμβάνει 3 μεγάλες γενετικές και επιγενετικές ανωμαλίες: χρωμοσωμική αστάθεια (CIN), φαινότυπο μεθυλίωσης των νησίδων CpG (CIMP) και μικροδορυφορική αστάθεια (MSI). Η CIN χαρακτηρίζεται από ανωμαλίες στον αριθμό των χρωμοσωμικών αντιγράφων και δομών, οι οποίες προκαλούνται από σφάλματα κατά την μίτωση, συμπεριλαμβανομένων ελαττωμάτων στο σημείο ελέγχου της μίτωσης, πρωτεϊνών και του αριθμού κεντροσωμάτων. Η CIMP, ως μία μορφή επιγενετικής τροποποίησης, αναφέρεται σε υπερμεθυλίωση σε επαναλαμβανόμενα νουκλεοτίδια CG, σε περιοχές υποκινητών γονιδίων καταστολής όγκων (MLH1, MINT1, MINT2, MINT3). Η MSI χαρακτηρίζεται από μεταβολές στο μήκος των μικροδορυφόρων. Αν και οι μοριακοί φαινότυποι έχουν διακριτά χαρακτηριστικά, δεν αποκλείεται να συνυπάρχουν. Δηλαδή η CIMP και η MSI συσχετίζονται, δεδομένου ότι η υπερμεθυλίωση των νησίδων CpG είναι ένας μηχανισμός που αδρανοποιεί τα γονίδια επιδιόρθωσης αταίριαστο ζευγών βάσεων του DNA και ως αποτέλεσμα έχει υψηλά ποσοστά MSI. (Keum et al., 2019)

2.7. Ιστολογία

Υπάρχουν αρκετοί τύποι καρκίνου του παχέος εντέρου που περιλαμβάνουν επιθηλιακά και μεσεγχυματικά κακοήθη νεοπλάσματα καθώς και λεμφώματα. Ο πιο συνηθισμένος τύπος είναι το αδenoκαρκίνωμα.

Αδενοκαρκίνωμα παχέος εντέρου.

Είναι ένας κακοήθης επιθηλιακός όγκος με βλεννώδη ή/και αδενική διαφοροποίηση. Αποτελεί το 90% των ΚΠΕ και χαρακτηρίζεται από τη διάσπαση της βλεννογονίου μυϊκής στιβάδας με επέκταση στον υποβλεννογόνιο χιτώνα.

Εντοπισμός: το ΚΠΕ χωρίζεται σε 3 ομάδες ανάλογα με την τοποθεσία: καρκίνωμα του δεξιού ή εγγύς ΠΕ (τυφλό, ανιόν και εγκάρσιο κόλον), καρκίνωμα του αριστερού ΠΕ (οπουδήποτε από την σπληνική καμπή έως το σιγμοειδές) και καρκίνωμα του ορθού. Οι περισσότεροι ΚΠΕ συνήθως εντοπίζονται στο αριστερό τμήμα ή στο ορθό, ωστόσο παρατηρείται μείωση στους εντοπιζόμενους στο αριστερό τμήμα, πιθανώς λόγω της ορθοσιγμοειδοσκόπησης που χρησιμοποιείται περισσότερο.

Νευροενδοκρινή νεοπλάσματα παχέος εντέρου

Τα νευροενδοκρινή νεοπλάσματα του ΠΕ (NENs) είναι επιθηλιακά νεοπλάσματα με νευροενδοκρινή διαφοροποίηση και περιλαμβάνουν καλά διαφοροποιημένους νευροενδοκρινείς όγκους (NETs) grade I-III, πτωχά διαφοροποιημένα νευροενδοκρινή καρκινώματα (NECs) και ειδικότερα το μικροκυτταρικό και το μεγαλοκυτταρικό νευροενδοκρινές καρκίνωμα, καθώς και μικτά νευροενδοκρινή – μη νευροενδοκρινή νεοπλάσματα (MINENs).

Εντοπισμός: όλα τα νευροενδοκρινή νεοπλάσματα μπορούν να βρεθούν οπουδήποτε στο παχύ έντερο, πιο συχνά όμως εμφανίζονται στο ορθό.

Υπότυποι ανάλογα με τη λειτουργικότητά τους: όγκος των κυττάρων L, όγκος που παράγει πεπτίδια που μοιάζουν με τη γλυκαγόνη, όγκος που παράγει PP/PYY, καρκινοειδές των εντεροχρωμαφινικών κυττάρων, όγκος που παράγει σεροτονίνη,

Στρωματικοί όγκοι γαστρεντερικού συστήματος

Οι στρωματικοί όγκοι γαστρεντερικού συστήματος (GIST) είναι μεσεγχυματικά νεοπλάσματα με ποικίλη συμπεριφορά, που χαρακτηρίζονται από διαφοροποίηση προς τα διάμεσα κύτταρα Cajal.

Εντοπισμός: οι GIST μπορούν να εμφανιστούν οπουδήποτε στον γαστρεντερικό σωλήνα, το 54% όλων των GIST εμφανίζεται στο στομάχι, το 30% στο λεπτό έντερο,

5% στο παχύ έντερο και το 1% στον οισοφάγο. Το 10% των περιπτώσεων βρίσκονται διασκορπισμένα και η προέλευσή τους δεν μπορεί να καθοριστεί με βεβαιότητα.

Υπότυπος: γαστρεντερικός στρωματικός όγκος με ανεπάρκεια της ηλεκτρικής αφυδρογονάσης (Succinate dehydrogenase-SDH).

Στη συνέχεια θα ασχοληθούμε αποκλειστικά με το αδενοκαρκίνωμα του ΠΕ, καθώς αποτελεί τη συντριπτική πλειοψηφία των ΚΠΕ.

2.8. Ιδιαίτεροι τύποι αδενοκαρκινώματος παχέος εντέρου

Ο πιο συχνός υπότυπος του αδενοκαρκινώματος είναι το αδενοκαρκίνωμα μη περαιτέρω τυποποιούμενο (Not Otherwise Specified-NOS), ωστόσο διακρίνονται και διάφοροι άλλοι λιγότερο συχνοί ιστοπαθολογικοί υπότυποι.

- Βλεννώδες αδενοκαρκίνωμα : ένας όγκος χαρακτηρίζεται ως βλεννώδες αδενοκαρκίνωμα εάν >50% της βλάβης αποτελείται από λίμνες εξωκυτταρικής βλέννης που περιέχουν κακώθες επιθήλιο ως αθροίσεις, χορδές ή μεμονωμένα καρκινικά κύτταρα, συμπεριλαμβανομένων των κυττάρων τύπου σφραγιστήρος δακτυλίου (signetring). Αυτός είναι πιο συνηθισμένος υπότυπος, με επιπολασμό που κυμαίνεται από 5% έως 20%. Συγκριτικά με το αδενοκαρκίνωμα NOS δεν υπάρχει καμία προγνωστική διαφορά, αν και υπάρχει σχετικά πτωχή ανταπόκριση στη συστηματική θεραπεία στο μεταστατικό στάδιο. Σε σύγκριση με το αδενοκαρκίνωμα NOS , το ποσοστό των περιπτώσεων με MSI είναι αυξημένο. Η παρουσία MSI δεν έχει ανεξάρτητη προγνωστική αξία, επομένως, η ταξινόμηση θα πρέπει να γίνεται με βάση τον σχηματισμό αδένων και την επιθηλιακή ωρίμανση.
- Καρκίνωμα από κύτταρα τύπου σφραγιστήρος δακτυλίου (signetring): χαρακτηριστικό του υπότυπου αυτού είναι ότι >50% των καρκινικών κυττάρων έχουν εμφανή ενδοκυττάρια βλέννη. Αυτός ο υπότυπος έχει χαμηλό ποσοστό εμφάνισης, μόνο 1%, και συνήθως εντοπίζεται στο δεξιό κόλον. Συχνά ανευρίσκονται σε προχωρημένο στάδιο. Αναπτύσσονται γρήγορα μεταστάσεις και σε πολλές θέσεις που δεν είναι συνηθισμένες για ΚΠΕ.
- Μυελοειδές καρκίνωμα : χαρακτηριστικό του υπότυπου αυτού είναι τα κακώθη κύτταρα με φυσαλιδώδεις πυρήνες, προβάλλοντα πυρήνια και

άφθονο ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα, που παρουσιάζουν εμφανή διήθηση από λεμφοκύτταρα και ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρρηνα. Εμφανίζει συχνά MSI, συχνότερα σε συνδυασμό με μεταλλάξεις BRAF, και έχει καλή πρόγνωση. Ο υπότυπος αυτός έχει παράδοξο ανοσοϊστοχημικό πρότυπο, με αρνητικό CDX2 και CK20. Επίσης, ανοσοϊστοχημικά οι νευροενδοκρινικοί δείκτες είναι αρνητικοί.

- Οδοντωτό αδενοκαρκίνωμα : ο υπότυπος αυτός χαρακτηρίζεται από μορφολογικές ομοιότητες με οδοντωτούς πολύποδες, με οδοντωτά αδένια που μπορεί να συνοδεύονται από βλεννώδεις περιοχές. Το οδοντωτό αδενοκαρκίνωμα αντιστοιχεί περίπου στο 10% με 15% όλων των ΚΠΕ.
- Μικροθηλώδες αδενοκαρκίνωμα : χαρακτηριστικό του είναι οι μικρές ομάδες καρκινικών κυττάρων μέσα σε στρωματικούς χώρους που μιμούνται αγγειακούς αυλούς. Περισσότερο από >5% του όγκου πρέπει να παρουσιάζει αυτήν την αρχιτεκτονική για να διαγνωστεί με αυτόν τον υπότυπο. Εμφανίζεται από 5% έως 20% σε μονοκεντρικές σειρές. Χαρακτηρίζεται από υψηλό κίνδυνο λεμφαδενικής μετάστασης και από κακούς προγνωστικούς παράγοντες όπως είναι η λεμφαγγειακή διήθηση, η εξωτοιχωματική αγγειακή διήθηση (EMVI) και η περινευρική διήθηση.
- Αδενοκαρκίνωμα που μοιάζει με αδένωμα : ορίζεται ως διηθητικό αδενοκαρκίνωμα στο οποίο >50% των διηθητικών περιοχών εμφανίζουν όψη που μοιάζει με αδένωμα με λαχνώδεις δομές, και χαμηλόβαθμα κυτταρολογικά χαρακτηριστικά. Η επίπτωση του κυμαίνεται από 3% έως 9%. Χαρακτηρίζεται από δυσκολία στη διάγνωση, υψηλό ποσοστό μεταλλάξεων KRAS και ευνοϊκή πρόγνωση.
- Αδενοπλακώδες καρκίνωμα : σπάνιος υπότυπος με επίπτωση μόλις <0,1%, όμοια χαρακτηριστικά με αδενοκαρκίνωμα και πλακώδες καρκίνωμα, αλλά και με αδενοπλακώδη καρκινώματα σε άλλα σημεία του γαστρεντερικού σωλήνα.
- Καρκινώματα με σαρκωματοειδή στοιχεία : μία μικρή ομάδα του ΚΠΕ χαρακτηρίζεται από μερικώς αδιαφοροποίητη ιστολογία και σαρκωματοειδή στοιχεία, όπως ατρακτόμορφα κύτταρα ή ραβδωειδή χαρακτηριστικά με άφθονα ενδοκυτταροπλασματικά, ηωσινόφιλα ραβδωειδή έγκλειστα. Οι όγκοι

χαρακτηρίζονται από μεγάλο μέγεθος και οι ασθενείς συνήθως έχουν κακή πρόγνωση.

- Αδιαφοροποίητο καρκίνωμα : τα καρκινώματα αυτά δεν έχουν μορφολογικές, ανοσοϊστοχημικές και μοριακές ενδείξεις διαφοροποίησης, πέραν αυτής ενός επιθηλιακού όγκου. Εμφανίζουν σπάνια MSI.

2.9. Σημαντικά ιστολογικά χαρακτηριστικά

- Λεμφαγγειακή διήθηση

Η λεμφαγγειακή διήθηση, δηλαδή η παρουσία μεμονωμένων κυττάρων ή ομάδων καρκινικών κυττάρων σε λεμφαγγεία (ορίζονται ως αγγεία από ενδοθηλιακά κύτταρα χωρίς ερυθροκύτταρα) αποτελεί ιστολογικό παράγοντα κινδύνου για την παρουσία λεμφαδενικών μεταστάσεων σε pT1 ΚΠΕ. Πρόσθετη ανοσοϊστοχημεία μπορεί να είναι χρήσιμη.

- Ενδοτοιχωματική και εξωτοιχωματική αγγειακή διήθηση

Η αγγειακή διήθηση μπορεί να υποκατηγοριοποιηθεί ανάλογα με την εντόπιση, εντός του τοιχώματος του εντέρου (ενδοτοιχωματική (IMVI) έναντι της εκτός του τοιχώματος του εντέρου (EMVI). Η IMVI αναφέρεται ότι έχει επίπτωση 4-40% (12,5% συνολική αναφερόμενη επίπτωση) και σχετίζεται με κακή έκβαση. Η επίπτωση της EMVI είναι υψηλότερη από εκείνη της IMVI, αλλά το χαρακτηριστικό αυτό εξακολουθεί να θεωρείται ότι δεν έχει αναφερθεί επαρκώς. Ο αρνητικός προγνωστικός αντίκτυπος του EMVI είναι υψηλότερος από εκείνον της IMVI. Χαρακτηριστικά που βοηθούν στην αναγνώριση του EMVI είναι το σημείο της ορφανής αρτηρίας (οζίδιο όγκου που εντοπίζεται δίπλα σε μια αρτηρία και το οποίο πιθανόν αφορά φλέβα) και το σημείο της προεξέχουσας γλωσσίδα (μία γλωσσίδα όγκου που προβάλλει πέρα από τα όρια του όγκου εντός φλέβας του περίξ λιπώδους ιστού). Η χρώση των ελαστικών ινών ή η ανοσοϊστοχημεία χρησιμοποιείται κάποιες φορές για τη βελτίωση της ανίχνευσης.

- Περινευρική διήθηση

Η ανάπτυξη του καρκινώματος κατά μήκος του νεύρου ονομάζεται περινευρική διήθηση. Τα καρκινικά κύτταρα θα πρέπει εξ ορισμού να περιβάλλουν τουλάχιστον το ένα τρίτο της περιφέρειας του νεύρου και μπορεί να υπάρχουν σε οποιαδήποτε από

τις τρεις στρώσεις των νεύρων (επινεύριο, περινεύριο και ενδονεύριο). Η επίπτωση αναφέρεται ότι είναι περίπου στο 20%, με αυξημένη επίπτωση στο ορθό, σε υψηλότερα στάδια όγκου και στην ύπαρξη άλλων παραγόντων κινδύνου (π.χ. αγγειακή και λεμφική διήθηση). Η περινευρική διήθηση σχετίζεται με τοπική υποτροπή, απομακρυσμένη υποτροπή και μειωμένη επιβίωση.

- Εκβλαστήσεις του όγκου, πτωχά διαφοροποιημένες καρκινικές ομάδες και πρότυπα ανάπτυξης

Εκβλαστήσεις ορίζονται ως μεμονωμένα κύτταρα ή αθροίσεις ως 4 καρκινικών κυττάρων στο διηθητικό μέτωπο του όγκου, που προσδιορίζεται με χρώση H&E με βάση ενός συστήματος βαθμολόγησης τριών επιπέδων σύμφωνα με τη διεθνή συναίνεση. Η παρουσία υψηλού βαθμού εκβλαστήσεων σχετίζεται με κακή έκβαση σε διάφορες υποομάδες του ΚΠΕ. Η εκβλάστηση θεωρείται η μορφολογική εκδήλωση της επιθηλιο-μεσεγχυματικής μετατροπής. Οι πτωχά διαφοροποιημένες ομάδες είναι ομάδες > 5 καρκινικών κυττάρων, χωρίς σχηματισμό αδενίων, και αποτελούν δυσμενές προγνωστικό χαρακτηριστικό. Μπορούν να διακριθούν δύο τύποι προτύπων ανάπτυξης: η διηθητική ανάπτυξη και η απωστική. Η τελευταία, σχετίζεται με βελτιωμένη έκβαση και χαμηλότερο στάδιο.

- Ανοσολογική απόκριση

Η σχέση της ανοσολογικής απάντησης με την έκβαση έχει αποδειχθεί. Τα εντός του όγκου λεμφοκύτταρα και η αντίδραση τύπου Crohn σχετίζονται με καλύτερη έκβαση. Και τα δύο χαρακτηριστικά σχετίζονται με παρουσία MSI - ωστόσο, η σχέση με την έκβαση φαίνεται να είναι ανεξάρτητη από την κατάσταση MSI. Πιο πρόσφατα, μια τυποποιημένη εξέταση της παρουσίας λεμφοκυττάρων στο διηθητικό μέτωπο του όγκου, με τη χρήση ανοσοϊστοχημείας για CD3 και CD8, έδειξε ότι το χαρακτηριστικό αυτό έχει σημαντική προγνωστική δύναμη. (WHO,2019)

2.10. Μοριακή ταξινόμηση

Έχουν χρησιμοποιηθεί δύο διαφορετικές προσεγγίσεις για τη μοριακή ταξινόμηση του αδενοκαρκινώματος του ΠΕ: η γονιδιωματική (ταξινόμηση με βάση το DNA), η οποία υποστηρίζεται από μια ολοκληρωμένη μοριακή ανάλυση που

πραγματοποιήθηκε από το δίκτυο The Cancer Genome Atlas (TCGA), και η μεταγραφική (RNA-based) που χαρακτηρίζει το ΚΠΕ χρησιμοποιώντας τεχνολογίες αλληλούχισης RNA ή με βάση συστοιχίες.

- Γονιδιωματική ταξινόμηση

Αυτή η προσέγγιση ταξινομεί τα αδενοκαρκινώματα του ΚΠΕ σε δύο κύριες ομάδες με βάση το ποσοστό μεταλλάξεων: υπερμεταλλαγμένους και μη υπερμεταλλαγμένους καρκίνους, οι οποίοι συνδυάζονται με τα μονοπάτια MSI και χρωμοσωμικής αστάθειας και είναι συνεπείς με προηγούμενα συστήματα ταξινόμησης με βάση το DNA. Οι υπερμεταλλαγμένες περιπτώσεις (~15% των ΚΠΕ) έχουν υψηλή συχνότητα μεταλλάξεων και οι περισσότερες εμφανίζουν MSI λόγω ελαττωματικής επιδιόρθωσης αταίριαστων βάσεων DNA. Περιλαμβάνονται οι σποραδικοί υπερμεταλλαγμένοι καρκίνοι MSI λόγω υπερμεθυλίωσης του υποκινητή MLH1 που προκαλεί απώλεια της έκφρασης του MLH1 και απενεργοποίηση του μηχανισμού επιδιόρθωσης αταίριαστων ζευγών βάσεων του DNA (-13%). Σχεδόν όλοι αυτοί οι όγκοι παρουσιάζουν τον φαινότυπο μεθυλίωσης νησίδων CpG, με αποσιώπηση πολλών άλλων γονιδίων λόγω υπερμεθυλίωσης του υποκινητή. Ένας μικρός αριθμός καρκίνων εμφανίζει είτε κληρονομικές (σύνδρομο Lynch) είτε σωματικές μεταλλάξεις στα γονίδια επιδιόρθωσης αταίριαστων ζευγών βάσεων. Ένα επιπλέον ποσοστό περίπου 2-3% είναι υπερμεταλλαγμένοι καρκίνοι, με εξαιρετικά υψηλά ποσοστά μεταλλάξεων και χαρακτηριστικό φάσμα αλλαγών νουκλεοτιδικών βάσεων, που προκύπτουν από την παρουσία μιας μετάλλαξης που αδρανοποιεί τη λειτουργία επιδιόρθωσης στην περιοχή της εξωνουκλεάσης του ενζύμου POLE, ή σπανιότερα του POLD1. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αποτυχία διόρθωσης της λανθασμένης ενσωμάτωσης νουκλεοτιδίων κατά τη διάρκεια της αντιγραφής του DNA ή της επιδιόρθωσης από το μεταλλαγμένο POLE (ή το POLD1). Οι υπερμεταλλαγμένοι και οι ultra-μεταλλαγμένοι καρκίνοι συνήθως συνδυάζονται σε μία ενιαία ομάδα με πολλά περισσότερα επαναλαμβανόμενα μεταλλαγμένα γονίδια από τους μη υπερμεταλλαγμένους ΚΠΕ. Οι υπερμεταλλαγμένοι καρκίνοι MSI έχουν πολύ λιγότερα DNA SCNAS από ό,τι οι μη υπερμεταλλαγμένοι, αλλά παρουσιάζουν το ίδιο μοτίβο προσβεβλημένων χρωμοσωμικών βραχιόνων και υποβραχιόνων.

Οι μη-υπερμεταλλαγμένες περιπτώσεις (-85% των αδενοκαρκινωμάτων ΠΕ) έχουν χαμηλή συχνότητα μεταλλάξεων και σε μικροδορυφορικά σταθερά (MSS), αλλά

έχουν υψηλή συχνότητα DNA SCNAS, συχνά ως κέρδη και απώλειες χρωμοσωμικών τμημάτων (βραχίονα και υποβραχίονα). Τα γονίδια που μεταλλάσσονται επανειλημμένως στα μη-υπερμεταλλαγμένα MSS αδενοκαρκινώματα ΠΕ περιλαμβάνουν τα APC (80%), TP53 (60%) και KRAS (45%), μεταξύ πολλών άλλων σε χαμηλότερες συχνότητες. Οι πιο συχνές μεταβολές των σηματοδοτικών μονοπατιών από γονιδιακές μεταλλάξεις, διαγραφές, ενισχύσεις και μετατοπίσεις είναι η ενεργοποίηση των WNT, MAPK και PI3K αναπτυξιακών μονοπατιών σηματοδότησης και η απενεργοποίηση των ανασταλτικών μονοπατιών TGF- β και p53, τα οποία είναι σημαντικά για στοχευμένες θεραπείες. Το σηματοδοτικό μονοπάτι WNT ενεργοποιείται στο 93% των μη υπερμεταλλαγμένων και στο 97% των υπερμεταλλαγμένων καρκίνων, με τη συμμετοχή της διμερούς αδρανοποίησης του APC ή της ενεργοποίησης του CTNNB1 σε > 80% των ΚΠΕ, μαζί με αλλαγές σε πολλά άλλα γονίδια που εμπλέκονται στη ρύθμιση του μονοπατιού WNT.

- Μεταγραφικό προφίλ

Η κοινοπραξία υποτύπων του καρκίνου του ΠΕ (CRCSC) συγκέντρωσε δεδομένα σχετικά με το προφίλ έκφρασης RNA από πολλαπλές μελέτες και υπήρξε ομοφωνία προσδιορίζοντας τέσσερις κύριες ομάδες συναίνεσης μοριακών υποτύπων (CMS). Σχεδόν όλοι οι υπερμεταλλαγμένοι καρκίνοι MSI ανήκαν στην πρώτη κατηγορία: CMS1 (MSI-ανοσιακοί, 14%). Οι υπόλοιποι καρκίνοι MSS υποκατηγοριοποιούνται σε τρεις κύριες ομάδες: CMS2 (canonical, 37%), CMS3 (metabolic, 13%) και CMS4 (mesenchymal, 23%), με μια εναπομένουσα μη ταξινομημένη ομάδα με μεικτά χαρακτηριστικά (13%) που μπορεί να αντιπροσωπεύει είτε έναν μεταβατικό φαινότυπο είτε ενδοογκική ετερογένεια. Τα CMS1 ΚΠΕ έχουν υπερμεταλλαγμένο MSI λόγω αποσιώπησης του MLH1 και κατά συνέπεια φαινότυπο μεθυλίωσης νησίδας CpG με συχνές μεταλλάξεις BRAF και χαμηλό αριθμό SCNAS. Αυτό ταυτίζεται με την προηγουμένως καλά χαρακτηρισμένη σποραδική υποομάδα MSI CRC. Το προφίλ γονιδιακής έκφρασης αποκάλυψε επιπλέον ενδείξεις ισχυρής ανοσολογικής ενεργοποίησης στην ομάδα CMS1, που συνάδουν με τις παθολογοανατομικές περιγραφές προβάλλουσας διήθησης από CD8+ κυτταροτοξικών T λεμφοκυττάρων στον όγκο, γεγονός που υποδεικνύει πιθανή ανταπόκριση σε αναστολείς σημείων ανοσολογικού ελέγχου. Το σύστημα ταξινόμησης CMS βασίζεται σε βιολογικές διεργασίες που υποδεικνύονται από μοτίβα γονιδιακής έκφρασης και προτείνεται ως βάση για μελλοντική κλινική

διαστρωμάτωση σε κλινικές και άλλες μελέτες με δυνατότητες για στοχευμένες παρεμβάσεις βάσει υποτύπων, αν και απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για την επικύρωση αυτού. Ένα εναλλακτικό σύστημα είναι η CRC intrinsic signature (CRIS), επικεντρώνεται σε υπογραφές έκφρασης των καρκινικών κυττάρων, προκειμένου να αποφευχθεί η ενδοογκική ετερογένεια που προέρχεται από το στρώμα. Αυτό επέτρεψε τη σύμφωνη ομαδοποίηση των δειγμάτων όγκου ανεξάρτητα από την περιοχή προέλευσης, αλλά απαιτεί επικύρωση. (WHO,2019)

2.11. Σταδιοποίηση

Το 1932 δημιουργήθηκε το πρώτο σύστημα ταξινόμησης από τον Άγγλο παθολογοανατόμο Cuthbert Dukes, το οποίο αρχικά ήταν για τον καρκίνο του ορθού και έπειτα προσαρμόστηκε και στον ΚΠΕ (Dukes A-D). Έπειτα από λίγα χρόνια το σύστημα τροποποιήθηκε από τους Astler και Coller, υποδιαιρώντας τα στάδια Β και C. Το σύστημα ταξινόμησης TNM (Tumor-Nodal-Metastasis), προτάθηκε από τον Γάλλο γιατρό Dr Pierre Denoix στα μέσα της δεκαετίας του 20^{ου} αιώνα, και υιοθετήθηκε από διάφορους οργανισμούς , όπως το American Joint Committee on Cancer, Union for International Cancer Control κ.α., και το 1987 καθιερώθηκε επίσημα παγκοσμίως. Το προτέρημα του συστήματος TNM είναι ότι προσφέρει περισσότερες πληροφορίες και προσδίδει μεγαλύτερη ακρίβεια με την δημιουργία υποκατηγοριών, οι οποίες σχετίζονται με διαφορετική πρόγνωση αλλά και διαφορετική θεραπευτική προσέγγιση. (AJCC, 2015)

Η σταδιοποίηση της νόσου κατά την αρχική διερεύνηση είναι κλινική και έπειτα από την χειρουργική εκτομή και την ιστολογική εξέταση έχουμε και παθολογοανατομική σταδιοποίηση. Η κλινική σταδιοποίηση (CtNm) στηρίζεται στο ιστορικό του ασθενούς και τη φυσική εξέταση. Διενεργείται απεικονιστικός έλεγχος , ο οποίος περιλαμβάνει ολική κολonosκόπηση και αξονική τομογραφία θώρακος και κοιλίας. Σε ορισμένες περιπτώσεις διενεργούνται μαγνητική τομογραφία και υπερηχογράφημα με σκιαγραφικό. (Sobin et al, 2009)

Η σταδιοποίηση του ΚΠΕ γίνεται με βάση τα κλινικά ευρήματα σε συνδυασμό με τα αποτελέσματα των βιοψιών και των απεικονιστικών μεθόδων, βάσει του συστήματος TNM(Tumor - Node - Metastasis). Το σύστημα αυτό περιγράφει την τοπική έκταση

του όγκου- πρωτοπαθής όγκος (T) , την διήθηση ή μη τοπικών λεμφαδένων (N) , και την πιθανή απομακρυσμένη μετάσταση (M).

Παθολογοανατομική σταδιοποίηση με το σύστημα TNM

TNM Ορισμός

T στάδιο

Tx Δεν μπορεί να εκτιμηθεί ο πρωτοπαθής όγκος

T0 Καμία ένδειξη πρωτοπαθούς όγκου

Tis Όγκος περιορισμένος στο βλεννογόνο, μη διήθηση της βλεννογόνιας μυϊκής στοιβάδας / Καρκίνωμα in situ: διήθηση χορίου

T1 Διήθηση του υποβλεννογονίου χιτώνα, διαμέσου της βλεννογόνιας μυϊκής στοιβάδας, χωρίς διήθηση του μυϊκού χιτώνα

T2 Διήθηση του μυϊκού χιτώνα, χωρίς επέκταση πέραν των ορίων αυτού

T3 Διήθηση του υποορογονίου χιτώνα ή του μη επενδύομενου ορθοπερικολικού ή περιορθικού ιστού ή και των δύο.

T4 Ο όγκος διηθεί κατά συνέχεια ιστού άλλα όργανα ή δομές ή/και διαπερνά το σπλαχνικό περιτόναιο

T4a Ο όγκος διασπά το σπλαχνικό περιτόναιο

T4b Ο όγκος διηθεί κατά συνέχεια ιστού άλλα όργανα ή δομές

N στάδιο

Nx Περιχικοί λεμφαδένες δεν μπορούν να εκτιμηθούν

N0 Δεν υπάρχουν μεταστάσεις σε περιχικούς λεμφαδένες

N1 Μετάσταση σε 1 έως 3 περιφερειακούς λεμφαδένες

N1a Μετάσταση σε 1 περιχικό λεμφαδένα

N1b Μετάσταση σε 2-3 περιχικούς λεμφαδένες

N1c Νεοπλασματικές εστίες πχ δορυφόρες εστίες στο υπορογόνιο χιτώνα ή σε μη επενδύμενο από περιτόναιο περικολικό ή περιπρωκτικό λιπώδη ιστό, χωρίς περιχική λεμφαδενική μετάσταση

N2 Μετάσταση σε 4 ή περισσότερους περιχικούς λεμφαδένες

N2a Μετάσταση σε 4-6 περιχικούς λεμφαδένες

N2b Μετάσταση σε 7 ή περισσότερους περιχικούς λεμφαδένες

M στάδιο

M0 Απουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων

M1 Απομακρυσμένη μετάσταση

M1a Μετάσταση σε 1 απομακρυσμένο όργανο (ήπαρ, πνεύμονα, ωθήκη, μη περιχικό λεμφαδένα) χωρίς περιτοναϊκή μετάσταση

M1b Μετάσταση σε περισσότερα από 1 απομακρυσμένα όργανα

M1c Μετάσταση στο περιτόναιο με ή χωρίς τη συμμετοχή άλλου οργάνου

Ανατομική σταδιοποίηση

Στάδιο	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1,T2	N0, N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
III	Any T	N1,N2	M0
IIIA	T1-T2 ,	N1	M0
	T1	N2a	M0
IIIB	T1-T2	N2b	M0
	T2,T3	N2a	M0
	T3,T4a	N2b	M0
IIIC	T3-T4a	N2b	M0
	T4a	N2a	M0
	T4b	N1,N2	M0
IV	Any T	Any N	M1
IVA	Any T	Any N	M1a
IVB	Any T	Any N	M1b
IVC	Any T	Any N	M1c

(WHO,2019)

2.12. Προγνωστικοί-προβλεπτικοί παράγοντες

Ο ΚΠΕ είναι αναμφισβήτητα ο πιο μελετημένος καρκίνος ιστορικά, με αποτέλεσμα να υπάρχει πολύ μεγάλος αριθμός δυνητικών προγνωστικών και προβλεπτικών βιοδεικτών. Οι βιοδείκτες μπορούν να διακριθούν στους καθιερωμένους με σαφή προβλεπτική αξία που χρησιμοποιούνται για τον καθορισμό της θεραπείας και σε εκείνους που είναι μερικώς καθιερωμένοι ή υπό ανάπτυξη.

- Καθιερωμένοι προβλεπτικοί βιοδείκτες
- Γονίδια RAS

Οι πρωτεΐνες που κωδικοποιούνται από το RAS είναι μια οικογένεια πρωτεϊνών που σχετίζονται με μικρές GTPάσες και εμπλέκονται στη μεταγωγή κυτταρικού σήματος. Οι μεταλλάξεις στα ογκογονίδια RAS συγκαταλέγονται μεταξύ των συχνότερων μεταλλάξεων στους ανθρώπινους καρκίνους και έχουν βιολογική σημασία στον ΚΠΕ. Υπάρχουν τρία γονίδια RAS, δύο από τα οποία (KRAS και NRAS) έχουν θεραπευτική σημασία. Οι διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν την ανάλυση των κωδικονίων 12, 13, 59, 61, 117, και 146 στα γονίδια KRAS και NRAS, επειδή αυτά τα κωδικόνια συσχετίζονται γενικά με την αντίσταση σε μονοκλωνικά αντισώματα που απευθύνονται στην εξωκυτάρια περιοχή του EGFR (HER1). Αυτά τα αντισώματα εμποδίζουν τον διμερισμό του EGFR και τα ογκογενετικά μονοπάτια σηματοδότησης που ακολουθούν. Σχεδόν το 50% των ΚΠΕ φέρουν μια κλινικά σημαντική μετάλλαξη RAS και δεν πρέπει να αντιμετωπίζονται με θεραπεία αντισωμάτων κατά του EGFR. Ωστόσο, μόνο το 40-60% των περιπτώσεων RAS-wildtype εμφανίζουν ανταπόκριση σε αυτή τη θεραπεία, γεγονός που υποδηλώνει μια πιο σύνθετη βιολογία σε σχέση με αυτή τη θεραπευτική επιλογή.

- BRAF

Ο BRAF είναι ένα ογκογονίδιο της οικογένειας των κινάσων θρεονίνης RAF. Ο BRAF είναι ένας υπερ-βιοδείκτης σχετικός με τη θεραπεία και τη διάγνωση του μελανώματος, της λευχαιμίας των τριχωτών κυττάρων, του αδενοκαρκινώματος του πνεύμονα και του καρκίνου του θυρεοειδούς. Στον ΚΠΕ, ο BRAF αποτελεί βιοδείκτη υψηλής σημασίας. Οι μεταλλάξεις του BRAF στο αμινοξύ 600 και γύρω από αυτό (συχνότερα p.V600E) συνεπάγονται δυσμενή πρόγνωση. Οι μεταλλάξεις του BRAF

είναι χρήσιμες για τον αποκλεισμό του συνδρόμου Lynch. Οι μεταλλάξεις του BRAF εκπροσωπούνται σε ορισμένους από τους μορφολογικούς υπότυπους. Επιπλέον, ο BRAF μπορεί επίσης να έχει προγνωστική/θεραπευτική αξία: Οι μεταλλάξεις RAS και BRAF είναι γενικά αμοιβαία αποκλειόμενες, και παρόλο που τα στοιχεία είναι λιγότερο πειστικά προς το παρόν, εν μέρει λόγω του χαμηλού επιπολασμού των μεταλλάξεων BRAF στον ΚΠΕ, αρκετές μελέτες έχουν αναφέρει ότι οι ασθενείς με μεταλλάξεις BRAF V600E δεν επωφελούνται από τη θεραπεία κατά του EGFR, και οι ογκολόγοι μπορούν να τις χρησιμοποιούν στη διαδικασία λήψης θεραπευτικών αποφάσεων.

- MSI

Η μικροδορυφορική αστάθεια MSI προκύπτει από τον ελαττωματικό μηχανισμό επιδιόρθωσης αιτάριαστων ζευγών βάσεων που οδηγεί σε προδιάθεση για μεταλλάξεις. Η MSI οδηγεί σε έναν από τους βασικούς μηχανισμούς ογκογένεσης στον ΚΠΕ και αποτελεί μία από τις εξετάσεις αναφοράς για τη διάγνωση του συνδρόμου Lynch. Από τη σκοπιά της λήψης θεραπευτικών αποφάσεων, η παρουσία MSI είναι σημαντική σε δύο βασικά σενάρια. Πρώτον, στις περιπτώσεις με μεταλλαγμένο τύπο BRAF, η MSI προσδίδει καλή πρόγνωση και ανεξάρτητα από την κατάσταση BRAF, η MSI μειώνει το όφελος της χημειοθεραπείας με βάση τη φθοριοουρακίλη. Οι ΚΠΕ με MSI, και μετάλλαξης BRAF, φέρουν γενικά κακή πρόγνωση. Δεύτερον, η παρουσία MSI είναι σημαντική στο πλαίσιο της ανοσοθεραπείας του καρκίνου. Πιο πρόσφατα, μελέτες ανέφεραν σημαντική ανταπόκριση των καρκίνων με MSI (ΚΠΕ και άλλων) σε αναστολείς του PDL1 σε ασθενείς που η συμβατική θεραπεία απέτυχε. Αυτή η εξέταση μπορεί να χρησιμεύσει στον ΚΠΕ ως υποκατάστατο για την εξέταση φορτίου μεταλλάξεων του όγκου που εφαρμόζεται σε άλλους τύπους καρκίνου.

- Βιοδείκτες εν μέρει καθιερωμένοι ή/και υπό ανάπτυξη
- Ανοσοθεραπεία του καρκίνου

Η επιτυχία της αναστολής του PD1/PDL1 στον ΚΠΕ με MSI είναι πολύ ενθαρρυντική, αλλά περιορίζεται από τη βιολογία και το στάδιο της νόσου μέχρι σήμερα. Σημαντικές εργασίες βρίσκονται σε εξέλιξη στο χώρο του MSS ΚΠΕ και της πρώιμης έναρξης της νόσου, γεγονός που καθιστά αυτόν έναν από τους πιο πιθανούς τομείς ανάπτυξης στο μέλλον για την ανάλυση βιοδεικτών στον ΚΠΕ. Οι

παθολογοανατόμοι έχουν πρωτοστατήσει στην ανάλυση της προσαρμοστικής ανοσίας στον ΚΠΕ και έχουν επικυρώσει την αναπαραγωγιμότητα των συστημάτων βαθμολόγησης στο εν λόγω ζήτημα σε πολυκεντρικές μελέτες, αλλά αυτό αποτελεί σήμερα ένα εργαλείο ταξινόμησης της νόσου και καθορισμού της πρόγνωσης και όχι προβλεπτικό. Ως εκ τούτου, είναι πιο πιθανό να συμπληρώσει τις παραδοσιακές διαδικασίες σταδιοποίησης στο εγγύς μέλλον.

- Άλλοι προγνωστικοί βιοδείκτες

Η ανάλυση του μεταγραφικού προφίλ αποτελεί ένα από τα σημαντικότερα συστήματα ταξινόμησης στον ΚΠΕ. Επιπλέον, υπάρχουν συγκεκριμένες υπογραφές γονιδιακής έκφρασης που είναι σε θέση να προβλέψουν την υποτροπή μετά από χειρουργική επέμβαση. Τόσο η δοκιμασία Oncotype DX όσο και η δοκιμασία ColDx παρέχουν μια βαθμολογία για την υποτροπή σε ΚΠΕ ενδιάμεσου σταδίου και χρησιμοποιούνται στη διαστρωμάτωση των ασθενών. Ωστόσο, το γεγονός ότι πραγματοποιούνται μόνο σε ορισμένα κεντρικά εργαστήρια του εξωτερικού μειώνει την εφαρμοσιμότητά τους, ιδίως σε καθολικά συστήματα υγειονομικής περίθαλψης. Η PIK3CA, που κωδικοποιεί την καταλυτική υπομονάδα της PI3K, μεταλλάσσεται στο 10-20% των ΚΠΕ, κυρίως στα εξώνια 9 και 20. Σε RAS μη μεταλλαγμένο ΚΠΕ, οι μεταλλάξεις PIK3CA μπορεί να σχετίζονται με χειρότερη κλινική εικόνα και με αρνητική πρόβλεψη της ανταπόκρισης σε στοχευμένες θεραπείες με μονοκλωνικά αντισώματα κατά του EGFR. Επιπλέον, οι μεταλλάξεις στην PIK3CA μπορούν να προβλέψουν την επιτυχή επικουρική θεραπεία με ακετυλοσαλικυλικό οξύ σε ασθενείς με ΚΠΕ. Η c-Met, μια κινάση τυροσινικού υποδοχέα, υπερεκφράζεται συχνά σε γαστρεντερικούς όγκους- γενικά, έχει αναφερθεί ανώμαλη έκφραση, δράση, ενίσχυση και μετάλλαξη της c-Met σε υποομάδες ασθενών με ΚΠΕ και οι MET Copy-number gains ή MET exon 14 skipping μεταλλάξεις mutations μπορεί να αποτελούν δυνητικούς προγνωστικούς βιοδείκτες για αναστολείς της c-Met.

Η υγρή βιοψία, δηλαδή η ανάλυση του περιφερικού αίματος του ασθενούς, έχει χρησιμοποιηθεί για τη διάγνωση του μεταστατικού ΚΠΕ και για την ανίχνευση προγνωστικών δεικτών ανταπόκρισης. Μεταξύ όλων των δυνητικών εξετάσεων που πραγματοποιούνται στο αίμα (ανίχνευση κυκλοφορούντων καρκινικών κυττάρων, εξωσωμάτων ή DNA χωρίς κύτταρα), η ανίχνευση των μεταλλάξεων (K)RAS και

BRAF εφαρμόζεται επί του παρόντος σε ορισμένα κέντρα και είναι πιθανό να γίνει ευρέως αποδεκτή στο εγγύς μέλλον. (WHO,2019)

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

3. Προγνωστικοί ανοσοϊστοχημικοί δείκτες στον ΚΠΕ

Η ανοσοϊστοχημεία (ICH) είναι μία τεχνική επιλεκτικής απεικόνισης αντιγόνων στα κύτταρα ενός ιστού, η οποία λειτουργεί μέσω της αρχής της ειδικής σύνδεσης των αντισωμάτων σε αντιγόνα. Επινοήθηκε και εφαρμόστηκε το 1941 από τον Άλμπερτ Κουνς. Είναι μία ευρέως χρησιμοποιούμενη μέθοδος με σκοπό την ταξινόμηση, την διάγνωση και την πρόγνωση των όγκων. Η τεχνική αυτή έχει και κάποιους περιορισμούς, εξαιτίας της μεγάλης μεταβλητότητας μεταξύ των παρατηρητών και της ικανότητας επισημάνσης ενός μόνο δείκτη ανά τομή ιστού.

Προγνωστικός παράγοντας είναι ένα χαρακτηριστικό της νόσου, το οποίο χρησιμοποιείται για να εκτιμηθεί η πιθανότητα θετικής ή αρνητικής έκβασης της νόσου ή η πιθανότητα να υποτροπιάσει μετά την θεραπεία. Επίσης, οι προγνωστικοί παράγοντες δίνουν πληροφορίες για την κλινική πορεία της νόσου κατά την διάγνωση.

Σκοπός της διπλωματικής εργασίας είναι να παρουσιαστούν εκείνοι οι ανοσοϊστοχημικοί δείκτες που σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία συσχετίζονται με την πρόγνωση του ΚΠΕ. Η βιβλιογραφία στηρίχθηκε κυρίως, σε επιστημονικές έρευνες, που δημοσιεύτηκαν σε διεθνή περιοδικά, τα τελευταία 5 έτη. Η αναζήτηση έγινε στη βάση δεδομένων PubMed. Τα επιλέξιμα άρθρα ταυτοποιήθηκαν μέσω αναζήτησης από το έτος 2018 έως το 2022. Οι όροι αναζήτησης περιελάμβαναν: (colorectal adenocarcinoma) AND (immunohistochemistry) AND (prognosis). Αναζητήθηκαν άρθρα μόνο στην αγγλική γλώσσα. Η αναζήτηση επεκτάθηκε και στις βιβλιογραφικές αναφορές των συνεκτικών δημοσιεύσεων. Τα κριτήρια επιλεξιμότητας ήταν τα άρθρα να είναι σε μορφή ανασκόπησης, να υπάρχει δομημένη περίληψη (abstract) και να μην αποτελούν τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες (randomizedcontrolledtrial), ή «casereport».

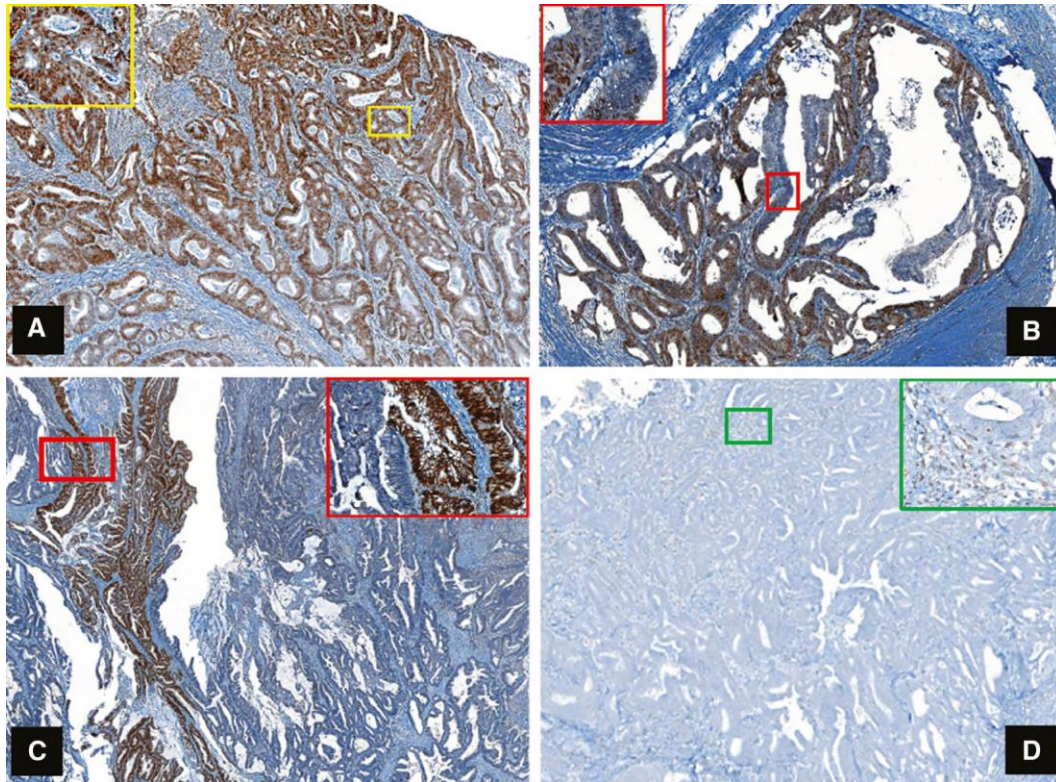
3.1.Επιδιόρθωση αταίριαστων ζευγών βάσεων-Mismatch Repair(MMR)

Σε κάθε κυτταρική διαίρεση το DNA αντιγράφεται. Κατά την αντιγραφή του DNA, προκύπτουν διάφορα λάθη που μπορεί να επιδιορθωθούν με συγκεκριμένους μηχανισμούς. Το λανθασμένο ζευγάρι βάσεων είναι μια από τις βλάβες κατά την αντιγραφή του DNA πχ T-G αντί T-A. Ο μηχανισμός επιδιόρθωσης αταίριαστων βάσεων (MMR) αναγνωρίζει και επιδιορθώνει τις αναντιστοιχίες που συμβαίνουν κατά την αντιγραφή. Το σύστημα MMR είναι μία κυτταρική διαδικασία, όπου συμμετέχουν πολλές πρωτεΐνες, με σκοπό τον εντοπισμό και την επιδιόρθωση των βάσεων που δεν ταιριάζουν, οι οποίες προκύπτουν κατά την αντιγραφή του DNA. Η επιδιόρθωση επιτελείται κυρίως μέσω 4 ενζύμων που κωδικοποιούνται από τα γονίδια MLH1, MSH2, MSH6 και PMS2. Όταν μία από τις πρωτεΐνες δεν λειτουργεί ο μηχανισμός επιδιόρθωσης είναι ανεπαρκής(deficient MMR)

Οι μικροδορυφόροι είναι μικρές επαναλαμβανόμενες αλληλουχίες DNA από ένα έως 4 ζεύγη βάσεων στο ανθρώπινο γονιδίωμα, σε κωδικοποιημένες και μη περιοχές. Ως αποτέλεσμα της επαναλαμβανόμενης δομής, οι μικροδορυφόροι είναι επιρρεπείς σε σφάλματα αντιγραφής. Τα σφάλματα αυτά επιδιορθώνονται από το σύστημα επιδιόρθωσης αναντιστοιχιών (MMR).

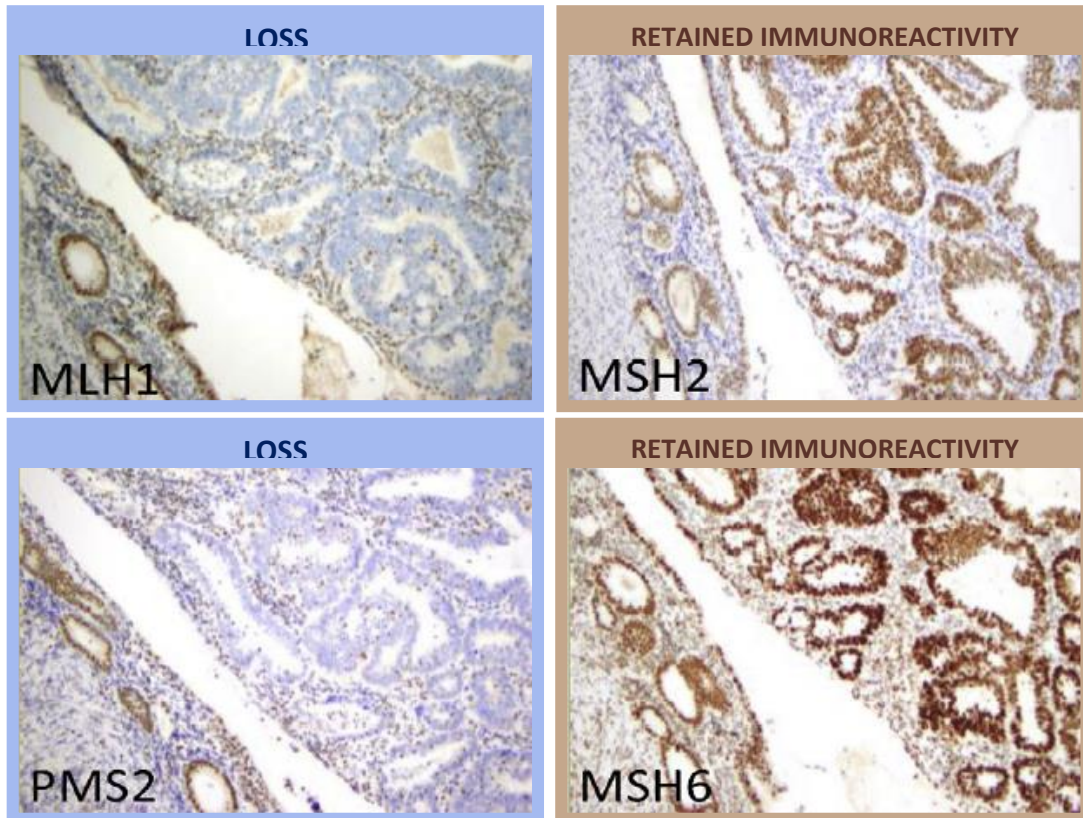
Αν τα σφάλματα αυτά δεν διορθωθούν εξαιτίας ενός ελαττωματικού συστήματος MMR, η γονιδιακή σταθερότητα διαταράσσεται κατά την αντιγραφή του DNA, γεγονός που προκαλεί πολλαπλές μεταλλάξεις που σχετίζονται με τον καρκίνο. Η ανεπάρκεια του MMR (dMMR) έχει ως αποτέλεσμα την μικροδορυφορική αστάθεια (MSI). Η MSI χαρακτηρίζεται από εκτεταμένους πολυμορφισμούς κατά μήκος των μικροδορυφορικών αλληλουχιών λόγω ολίσθησης της DNA πολυμεράσης και είναι από τις κύριες καρκινογενετικές οδούς στον ΚΠΕ. (Malapelle et al., 2021)

Το ανεπαρκές σύστημα MMR (deficientMMR) προκύπτει από βλαστική σειρά, γαμετικές ή σωματικές μεταλλάξεις, καθώς και επιγενετικές αλλαγές οι οποίες απενεργοποιούν τα γονίδια MMR. Έτσι, ο προσδιορισμός των ελαττωματικών γονιδίων MMR είναι πολύ σημαντικός για τους ασθενείς με καρκίνο. (Malapelle et al., 2021)



Εικόνα 3:(Α) Φυσιολογική έκφραση MSH6 στους πυρήνες των καρκινικών κυττάρων. (Περίπτωση κληρονομικού ΚΠΕ -). (Β) Απώλεια λιγότερο από 75% της πυρηνικής έκφρασης MSH6 (Περίπτωση σποραδικού ΚΠΕ -). (Γ) Απώλεια > 75% της πυρηνικής έκφρασης MSH6. (Περίπτωση κληρονομικού ΚΠΕ). (Δ) Πλήρης απώλεια MLH1 στα καρκινικά κύτταρα. (Περίπτωση ύποπτη για σύνδρομο Lynch). (Tantoğlu et al. *Turkish Journal of Biochemistry*, 2017)

Όπως ήδη αναφέρθηκε, οι κυριότερες πρωτεΐνες του συστήματος MMR είναι οι MLH1, MSH2, MSH6 και PMS2, ενώ δευτερεύουσας σημασίας είναι οι MLH3, MSH3, PMS1 και Exo1. Οι MLH1 και MSH2 σχηματίζουν υποχρεωτικά ετεροδιμερή με άλλη πρωτεΐνη, συνήθως MLH1-PMS2 και MSH2-MSH6, σπανιότερα MLH1-PMS1, MLH1-MSH3, MSH2-MSH3 ώστε να επιδιορθωθούν οι βλάβες του DNA. Φυσιολογικά στην αντιγραφή του DNA με επαρκές MMR (pMMR) τα σφάλματα αναντιστοιχίας DNA ανιχνεύονται και δεσμεύονται από τα ετεροδιμερή MSH2/MSH6 και MSH2/MSH3. Έπειτα το MLH1/PMS2 συμβάλλουν στην αποκοπή και ανασύνθεση μίας νέας διορθωμένης αλυσίδας DNA.



Εικόνα 4: Οι χρώσεις MMR στον όγκο δείχνουν την παρουσία των MSH2 και MSH6 και την απουσία των MLH1 και PMS2. Wangetal., J Mol Diagn. 2017

Για την ανίχνευση απώλειας της πρωτεϊνικής έκφρασης των γονιδίων MMR, ελέγχονται ευρέως ανοσοϊστοχημικά οι MLH-1, PMS-2, MSH-2 και MSH-6. Ανεπάρκεια του συστήματος MMR προκύπτει επί της απουσίας έκφρασης τουλάχιστον 1 από τις πρωτεΐνες MLH1, MSH2, MSH6, PMS2.

Οι μεταλλάξεις στο MLH1 σχετίζονται με απώλεια τόσο του MLH1 όσο και του PMS2, ενώ οι μεταλλάξεις στο MSH2 σχετίζονται με την απώλεια τόσο του MSH2 όσο και του MSH6. Αντίθετα, όταν συμβαίνουν μεταλλάξεις σε γονίδια των δευτερογενών πρωτεϊνών (δηλαδή PMS2 και MSH6), τα ετεροδιμερή μπορεί να παραμένουν σταθερά και να μην υπάρχει ταυτόχρονη απώλεια του υποχρεωτικού συντρόφου. Αυτό συμβαίνει επειδή η λειτουργία των δευτερογενών πρωτεϊνών μπορεί να αντισταθμιστεί από άλλες πρωτεΐνες, όπως MSH3 αντί για MSH6 και MLH3 ή PMS1 αντί για PMS2. Κατά συνέπεια, το αντίσωμα PMS2 ανιχνεύει όλες τις περιπτώσεις απώλειας είτε MLH1 είτε PMS2 και το αντίσωμα MSH6 ανιχνεύει όλες τις περιπτώσεις απώλειας είτε MSH2 είτε MSH6. Τα MLH1 και MSH2 από μόνα

τους δεν αναγνωρίζουν περιπτώσεις που έχουν ανωμαλίες PMS2 ή MSH6. Δεδομένου ότι απώλεια των MLH1 ή MSH2 προκαλεί αποικοδόμηση και της δευτερεύουσας πρωτεΐνης μπορεί χάριν οικονομίας να γίνει αρχικό screening με τα 2 αντισώματα PMS2/MSH6 και εάν αναδειχθεί απώλεια έκφρασης ή εστιακή ή ασθενής ανοσοχρώση (ιδιαίτερα για το MSH6) πραγματοποιείται σε δεύτερο χρόνο ανοσοϊστοχημεία και για MLH1 και MSH2.

Παρόλο που η εξέταση του MMR συνιστάται σε όλους τους ασθενείς με ΚΠΕ, δεν μπορεί να εφαρμοστεί σε όλους εξαιτίας του υψηλού του κόστους. Προκειμένου να μειωθεί το κόστος μπορεί να εφαρμοστεί η μικροσυστοιχία ιστών (TMA). Πρόκειται για ένα αυτόματο σύστημα που επιτρέπει την κατανομή μερικών δεκάδων δειγμάτων ιστών από τα αρχικά τους μπλοκ παραφίνης σε ένα μόνο TMA μπλοκ παραφίνης, με σκοπό τη χρώση ενός πλακιδίου που θα περιλαμβάνει πολλαπλά δείγματα. Δηλαδή, ενώ ένα μπλοκ παραφίνης αντιπροσωπεύει έναν μόνο ασθενή, το μπλοκ παραφίνης TMA αντιπροσωπεύει πολλούς ασθενείς ταυτόχρονα. Τα πλεονεκτήματα αυτής της μεθόδου είναι ότι μειώνονται ο χρόνος και το κόστος. (Farkashetal., 2022)

Η απώλεια έκφρασης της πρωτεΐνης MMR κατά τον έλεγχο με ανοσοϊστοχημεία σημαίνει την πλήρη απουσία της πυρηνικής χρώσης στον όγκο. Ωστόσο κάποιες μελέτες περιγράφουν ετερογένεια ή ασυμφωνία της χρώσης στον ΚΠΕ, και οι περισσότεροι από αυτούς εμφανίζουν περιοχές με ασθενή χρώση ή καθόλου χρώση αναμειγμένες με περιοχές με διάχυτη και ισχυρή χρώση. Ερευνητές θεωρούν ότι μη κολοβωμένες ή και κολοβωμένες μεταλλάξεις των γονιδίων MMR ενδέχεται να έχουν μειωμένη λειτουργική δραστηριότητα χωρίς την πλήρη απουσία των πρωτεϊνών MMR, ιδίως αναφορικά με την MLH-1. Υπάρχουν και κάποιες μελέτες που αποδίδουν την ασυμφωνία των ανοσοϊστοχημικών ευρημάτων σε μία πιο εκτεταμένη και ετερογενή μεθυλίωση της MLH-1.

Για τους ανωτέρω λόγους και κυρίως εξαιτίας προ-αναλυτικών και αναλυτικών παραγόντων που επηρεάζουν την αντιγονικότητα του δείγματος, μπορεί να είναι δύσκολη η αξιολόγηση και η ερμηνεία των αποτελεσμάτων της ανοσοϊστοχημείας. Γι αυτό το λόγο εναλλακτικά ο έλεγχος μπορεί να πραγματοποιηθεί και μοριακά με την αξιολόγηση της μικροδορυφορικής αστάθειας (MSI) . Η αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR) , η τριχοειδής ηλεκτροφόρηση και η γονιδιωματική αλληλουχία-

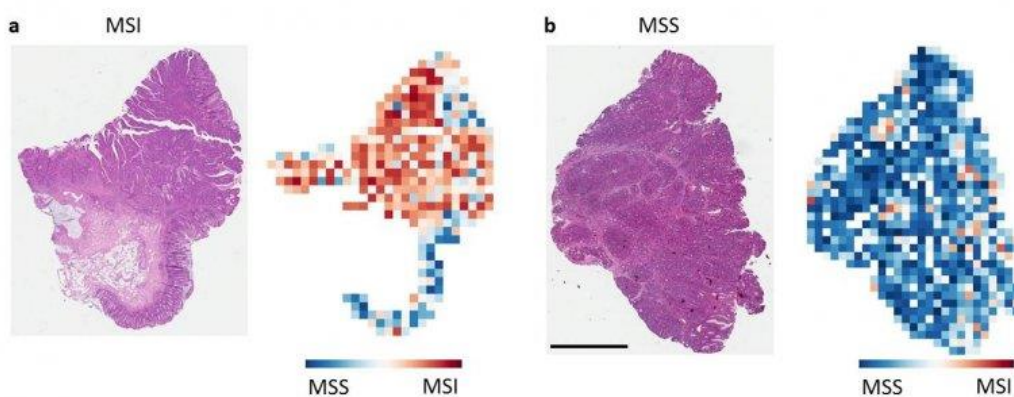
NGS είναι οι εναλλακτικές για να αντιμετωπιστούν κάποια προβλήματα που προκύπτουν από την ανοσοϊστοχημεία. (Malapelle et al., 2021)

Είναι σημαντική η ανίχνευση ελαττωματικής επιδιόρθωσης αναντιστοιχιών στον ΚΠΕ, με σκοπό να γίνει η ανίχνευση του συνδρόμου Lynch, το οποίο ευθύνεται για το 2% - 4% όλων των καρκίνων του ΠΕ. Το NCCN προτείνει στους ασθενείς με ιστορικό ΚΠΕ να κάνουν έλεγχο MMR ή MSI.

Σύμφωνα με την Αμερικανική Εταιρεία Κλινικής Παθολογίας, του Κολεγίου Αμερικανών Παθολόγων, της Ένωσης μοριακής Παθολογίας και της Αμερικανικής Εταιρείας Κλινικής Ογκολογίας οι ασθενείς με ΚΠΕ πρέπει να υποβάλλονται σε ανίχνευση ελαττωματικού συστήματος MMR όχι μόνο για την ανίχνευση του συνδρόμου Lynch αλλά και για προγνωστική στρωματοποίηση.(Farkash et al., 2022)

Για να εντοπιστεί αν οι ασθενείς έχουν το σύνδρομο Lynch συνίσταται να γίνονται οι εξής εξετάσεις 1) ανοσοϊστοχημεία για MMR πρωτεϊνική έκφραση, ή/και 2) ανάλυση για μικροδορυφορική αστάθεια. Ο εντοπισμός ασθενών με ελαττωματικό MMR στον ΚΠΕ έχει προγνωστική σημασία και είναι χρήσιμος για την εφαρμογή της κατάλληλης θεραπείας για την νόσο. (CAP, 2019)

Ασθενείς με ΚΠΕ , κληρονομικό ή σποραδικό, που υποκρύπτουν ανεπάρκεια του μηχανισμού MMR του DNA, διαγιγνώσκονται σε πρώιμα στάδια, έχουν μικρότερο δυναμικό μετάστασης, παρουσιάζουν καλύτερη πρόγνωση και μεγαλύτερη επιβίωση χωρίς νόσο (DFS) σε σύγκριση με τους όγκους με επαρκές MMR . (Farkash et al., 2022)



Εικόνα 5: Ιστός από ασθενή (α) με μικροδορυφορική αστάθεια (MSI) και ασθενή (β) με μικροδορυφορική σταθερότητα (MSS). (Jakob Nikolas Kather,2019)

Μελέτες δείχνουν ότι το MMR και το MSI μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως προγνωστικοί βιοδείκτες αλλά και προβλεπτικοί ώστε ασθενείς να επωφεληθούν από τη θεραπεία αναστολής των σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού συστήματος PD-1/PD-L1. Τα στοιχεία της μελέτης έδειξαν ότι οι ασθενείς με ανεπαρκές MMR ή h-MSI παρουσίαζαν υψηλό ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης και μεγαλύτερη επιβίωση χωρίς εξέλιξη (PFS), σε σχέση με τους ασθενείς με επαρκές MMR ή μικροδορυφορική σταθερότητα (MSS) μετά τη λήψη ανοσοθεραπείας. Άρα η κατάσταση MMR είναι καθοριστική όταν λαμβάνεται ανοσοθεραπεία ως θεραπευτική επιλογή. (Zheng et al., 2019)

Οι όγκοι με MSI εντοπίζονται πιο συχνά στο δεξιό κόλον και έχουν βλεννώδη χαρακτηριστικά, διήθηση από μεγάλο αριθμό λεμφοκυττάρων, πτωχή διαφοροποίηση με μυελώδη μοτίβο ανάπτυξης και λεμφοκυτταρική αντίδραση τύπου Crohn. Το 12% των όγκων με MSI είναι επίκτητοι και προκαλούνται από την σχετιζόμενη με την μεθυλίωση αποσιώπηση ενός γονιδίου που κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη MMR του DNA, το 4%-5% περιλαμβάνει γενετικές μεταλλάξεις σε ένα από τα γονίδια MMR. Εμφανίζονται πιο συχνά στο στάδιο II, και η παρουσία τους στους μεταστατικούς όγκους δεν είναι συχνή. Στους σποραδικούς όγκους συνήθως οι ασθενείς είναι ηλικιωμένες γυναίκες. Ο ΚΠΕ με MSI περιγράφεται με διπλοειδή DNA με λίγες απώλειες και κέρδη χρωμοσωμικών περιοχών.

Περίπου το 90% των μεταλλάξεων της γενετικής γραμμής ανιχνεύονται στα γονίδια MLH1 και MSH2. Οι μεταλλάξεις της γενετικής γραμμής στο MLH1 ανιχνεύτηκαν πρώτη φορά σε πολλαπλούς κληρονομικούς ΚΠΕ. Τα γονίδια PMS1 και PMS2 εμπλέκονται σε οικογενή ΚΠΕ. (Jin et al., 2021)

Αρκετές μελέτες δείχνουν ότι οι ασθενείς με ΚΠΕ με MSI έχουν καλύτερη πρόγνωση από τους όγκους με MSS, και πιστεύεται ότι αυτή η πρόγνωση οφείλεται στην έντονη αντικαρκινική ανοσολογική απόκριση του ξενιστή. Πλήθος μελετών υποστηρίζουν έλλειψη οφέλους της 5-FU χημειοθεραπείας σε ασθενείς με MSI. In vitro δεδομένα δείχνουν ότι οι ασθενείς θα πρέπει να έχουν άθικτο το σύστημα MMR για την πρόκληση απόπτωσης του τροποποιημένων με φθοριοουρακίλη (FU) DNA.

Προγνωστική σημασία dMMR / MSI

Ανεπαρκές MMR (dMMR) / μικροδορυφορική αστάθεια (MSI) στον ΚΠΕ εμφανίζεται πιο συχνά στα πρώιμα στάδια της νόσου , η επίπτωση στο στάδιο II είναι στο 20% , 11% στο στάδιο III και 3,5% στη μεταστατική νόσο, και αυτό συνεπάγεται ότι τα MSI ΚΠΕ έχουν μειωμένη προδιάθεση για απομακρυσμένες μεταστάσεις. Το dMMR / MSI είναι ένας ισχυρός προγνωστικός δείκτης στα πρώιμα στάδια του ΚΠΕ με ευνοϊκό αντίκτυπο στην επιβίωση .(Jin et al, 2021)

Σε ανάλυση της βάσης δεδομένων του προγράμματος Adjuvant Colon Cancer Endpoint (ACCENT) στις 17 κλινικές μελέτες , το 23,1% των ασθενών με ΚΠΕ σταδίου II είχαν dMMR / MSI. Το dMMR / MSI σε ασθενείς με ΚΠΕ στο στάδιο II μετά από χειρουργική εκτομή συσχετίστηκε με βελτιωμένη συνολική επιβίωση (OS) και χρόνο μέχρι την υποτροπή (TTR) σε σύγκριση με ασθενείς με επαρκές MMR/μικροδορυφορική σταθερότητα (pMMR / MSS) . Υπάρχουν αντικρουόμενα δεδομένα όσον αφορά την προγνωστική αξία του dMMR /MSI στον ΚΠΕ στο στάδιο III, και με λιγότερο σαφή προγνωστική αξία σε σχέση με το στάδιο II. (Jin et al., 2021)

Σε ανάλυση 2.141 ασθενών με ΚΠΕ σταδίου II και σταδίου III , το 16,1% των ασθενών βρέθηκαν με dMMR / MSI που σχετίζονται με μειωμένα ποσοστά 5-ετούς υποτροπής , καθυστερημένη TTR και βελτιωμένη DFS σε σχέση με τους όγκους με pMMR / MSS. (Sinicrope et al, 2011)

Σε δοκιμή επικουρικής θεραπείας PETACC3 συμμετείχαν 1.404 ασθενείς με ΚΠΕ , από τους οποίους το 15% των ασθενών εμφάνιζε dMMR / MSI, το 22% ήταν σταδίου II και το 12% ήταν σταδίου III. Οι ασθενείς με dMMR / MSI είχαν καλύτερες τιμές RFC και OS , σε σχέση με αυτούς με MSS. Μελέτη του NCCTG έδειξε ότι το dMMR / MSI στον ΚΠΕ σταδίου III δεν έχει προγνωστική σημασία. Σε δοκιμή που συμμετείχαν 2.580 ασθενείς με ΚΠΕ, το 12% είχαν dMMR / MSI και η μελέτη αποκάλυψε ότι δεν σχετίζεται με καλύτερο DFS σε σχέση με το pMMR / MSS. Παρόλα αυτά διαπιστώθηκε ότι η κατάσταση MMR αλληλεπιδρά σημαντικά με την DFS ανάλογα με την εντόπιση του πρωτοπαθούς όγκου. Η DFS που παρατηρήθηκε στους όγκους dMMR στο εγγύς κόλον ήταν καλύτερη από αυτήν στο απομακρυσμένο κόλον. Σε ανάλυση της PETACC3 μελέτης η κατάσταση dMMR /

MSI συσχετίστηκε με καλύτερη RFS και OS στο συνολικό πληθυσμό της μελέτης, κυρίως εξαιτίας τα προγνωστικής επίδρασης του σταδίου II . (Jin et al, 2021)

Εκτιμάται ότι τα προγνωστικά οφέλη της dMMR / MSI οφείλονται στην ανοσολογική αντίδραση που σχετίζεται με την dMMR / MSI. Στον ΚΠΕ με dMMR / MSI ανιχνεύεται ενισχυμένη ανοσολογική αντίδραση με αποτέλεσμα να αυξάνεται η ανοσία του ξενιστή κατά του όγκου για την καταστολή της μετάστασης.

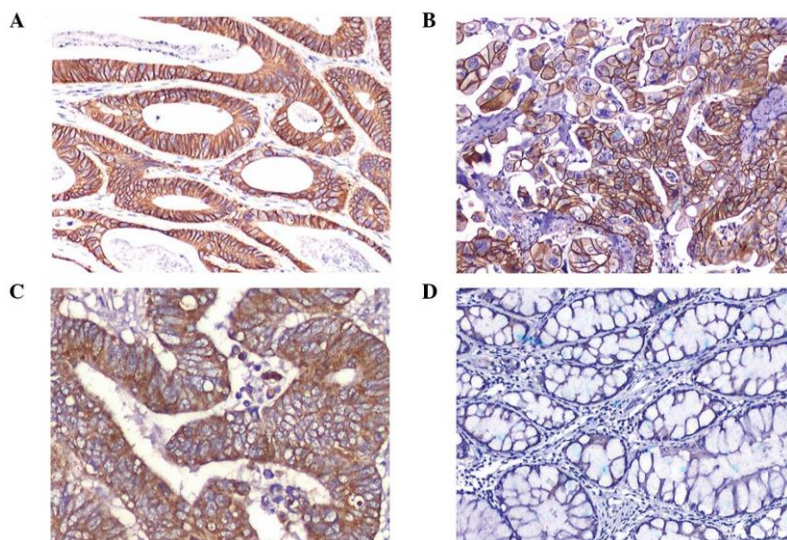
Παρατηρείται μειωμένη επίπτωση των όγκων με dMMR / MSI με την πρόοδο του σταδίου. Θεωρείται ότι όσο εξελίσσεται η νόσος και αναπτύσσονται μεταστάσεις , αναπτύσσονται μηχανισμοί αποφυγής του ανοσοποιητικού συστήματος που επιτρέπουν στους όγκους dMMR / MSI να αποφεύγουν την ανοσολογική επιτήρηση χάνοντας ένα προγνωστικό πλεονέκτημα. Αυτό φαίνεται στον ΚΠΕ σταδίου IV με dMMR / MSI όπου δεν παρατηρείται κανένα προγνωστικό πλεονέκτημα. (Jin et al, 2021)

Σε μελέτη των Bing Zhu και συν. παρατηρείται ότι ασθενείς με ΚΠΕ dMMR / MSI που παρουσιάζουν απώλεια έστω και μίας πρωτεΐνης MMR έχουν καλύτερη κλινική έκβαση από αυτούς με pMMR..(Bing,2018)

Οι Julien Taieb και συν. αναφέρουν επίσης ότι η κατάσταση dMMR / MSI έχει προγνωστική αξία στους μεταστατικούς και μη μεταστατικούς καρκίνους στο παχύ έντερο. (Taieb et al, 2022)

3.2. HER2

Ο υποδοχέας 2 του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (HER2) αποτελεί έναν πολλά υποσχόμενο θεραπευτικό στόχο. Το γονίδιο HER2 είναι ένα πρωτο-ογκογονίδιο που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 17q21, το οποίο κωδικοποιεί το HER2 και στην συνέχεια εμπλέκεται στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση. Η πρωτεΐνη HER2 είναι ένας διαμεμβρανικός υποδοχέας κινάσης τυροσίνης και ανήκει στην οικογένεια των υποδοχέων του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα. Η αυξημένη έκφραση HER2 πυροδοτεί ένα παθολογικό πολλαπλό μονοπάτι σημάτων που οδηγεί σε αυξημένο κυτταρικό πολλαπλασιασμό, μειωμένη απόπτωση, αυξημένη κινητικότητα των κυττάρων και αυξημένη αγγειογένεση. (Wang et al., 2019)



Εικόνα 6 ΚΠΕ: Ανοσοϊστοχημική χρώση για τον ανθρώπινο υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα 2 (HER-2). (A) HER-2 (IHC3+), καλά διαφοροποιημένος ΚΠΕ. (B) HER-2 (IHC3+), μέτρια και πτωχά διαφοροποιημένος ΚΠΕ. (C) HER-2 (IHC2+), καλά και μέτρια διαφοροποιημένος ΚΠΕ. (D) Το HER-2 ήταν αρνητικό στα φυσιολογικά επιθηλιακά κύτταρα που συνορεύουν με τον όγκο. (Jinhua Tu, 2014)

Στην έρευνα των Xin-Yu Wang και συν. δεν βρέθηκε συσχέτιση της υπερέκφρασης του HER2 με την OS και την DFS, αν και υπήρξε συσχέτιση της OS με τον βαθμό διαφοροποίησης του όγκου, τον ιστολογικό τύπο, τις λεμφαδενικές μεταστάσεις και το στάδιο του όγκου. Στους ασθενείς όμως με αυξημένη την πρωτεΐνη HER2 με σωληνώδες αδενοκαρκίνωμα, παρατηρήθηκε μικρότερη μέση OS. Στους ασθενείς με μέτρια έως πτωχά διαφοροποιημένα σωληνώδη αδενοκαρκινώματα, η υπερέκφραση

HER2 συσχετίστηκε με βραχύτερη μέση OS σε σύγκριση με αυτούς που δεν παρουσίαζαν υπερέκφραση. Επίσης, στους ασθενείς με αδenoκαρκίνωμα σταδίου T2 έως T4, οι ασθενείς με όγκους με ενισχυμένο το HER2 παρουσίασαν μικρότερη OS, από εκείνους με όγκους χωρίς ενισχυμένο HER2. Επισημαίνεται ότι η ανοσοχρώση βαθμολογήθηκε χρησιμοποιώντας μια 4βάθμια κλίμακα (0, 1+, 2+, 3+) σύμφωνα με τις συστάσεις σχετικά με τη βαθμολογία HER2 για τον καρκίνο του στομάχου ως εξής:

0 (απουσία χρώσης ή μεμβρανική χρώση σε <10% των καρκινικών κυττάρων),

1+ (ασθενής/ελάχιστα ορατή μεμβρανική χρώση σε τουλάχιστον 10% των κυττάρων ή μερική χρώση της μεμβράνης τους),

2+ (ασθενής έως μέτρια πλήρης ή βασοπλευρική μεμβρανική χρώση σε τουλάχιστον 10% των καρκινικών κυττάρων),

3+ (ισχυρή πλήρης ή βασοπλευρική μεμβρανική χρώση σε τουλάχιστον 10% των καρκινικών κυττάρων).

Οι περιπτώσεις με 2+ και 3+ θεωρήθηκαν ως «HER2 θετικές», ενώ εκείνες με 0 και 1+ θεωρήθηκαν ως «HER2 αρνητικές». (Wang et al., 2019)

Οι Ismail Saygin και συν. παρατήρησαν στην μελέτη τους ότι οι περιπτώσεις με θετικό HER2 (σκορ 3- έντονη χρώση στο >10% των κυττάρων, πλήρης, μεμβρανική, βασικοπλευρική) ήταν μεταστατικές. Από τις 5 περιπτώσεις με θετικό HER2, οι 4 παρουσίασαν λεμφαδενική μετάσταση και η 1 μετάσταση σε απομακρυσμένο όργανο. Επίσης, δεν παρατήρησαν υποτροπή και θάνατο των περιπτώσεων με θετικό HER2 σε διάστημα παρακολούθησης 2-6 έτη. Αν και δεν βρήκαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του HER2 και του βάθους διήθησης του όγκου, οι περιπτώσεις με θετικό HER2 (σκορ 3) ήταν T3 και T4 παθολογοανατομικού σταδίου. Η ηλικία, το φύλο, το μέγεθος του όγκου, η εντόπιση του όγκου, ο βαθμός και το στάδιο δεν συσχετίστηκαν σημαντικά με την έκφραση του HER2. Παρόλα αυτά, οι ασθενείς με θετικό HER2 ήταν άντρες ηλικίας 65 ετών και άνω, με συνήθη εμφάνιση του όγκου στο αριστερό κόλον και οι όγκοι ήταν καλά ή μέτρια διαφοροποιημένοι. Ακόμα, δεν παρατήρησαν συσχέτιση μεταξύ των MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 και HER2. Βρήκαν όμως συσχέτιση μεταξύ των θετικών MLH1 ή PMS2 και του HER2 στους μεταστατικούς ΚΠΕ. (Saygin et al., 2022)

Οι Wenbai Huang και συν. μελέτησαν ΚΠΕ σταδίων I, II και III. Παρατήρησαν ότι δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στην DFS ανάμεσα στους ασθενείς με HER2 θετικό (score 3 \pm) και HER2 αρνητικό (score 0-1 \pm). Υπήρξε όμως διαφορά στην OS. Πιο συγκεκριμένα, στα στάδια I και II δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στην DFS και OS στους ασθενείς με έκφραση ή απουσία HER2. Στο στάδιο III, όμως, πολυμεταβλητή ανάλυση Cox έδειξε ότι η έκφραση HER2 αποτελεί οριακό παράγοντα κινδύνου για την DFS και έναν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την OS. Όσον αφορά ασθενείς σταδίου IV με θετικότητα HER2, παρουσίασαν χειρότερη PFS και OS. (Wenbai et al., 2021)

Ο προγνωστικός ρόλος του HER2 στον ΚΠΕ παραμένει αμφιλεγόμενος. Αρκετές μελέτες διαπίστωσαν αρνητική προγνωστική επίδραση της υπερέκφρασης του HER2 στον ΚΠΕ, ενώ άλλες δεν διαπίστωσαν κάποια συσχέτιση της έκφρασης του HER2 με την έκβαση. Παρόλα αυτά, σε πολλές μελέτες το HER2 έχει μελετηθεί ως θεραπευτικός στόχος του μεταστατικού καρκίνου του παχέος εντέρου. (El Hanbuli et al., 2021)

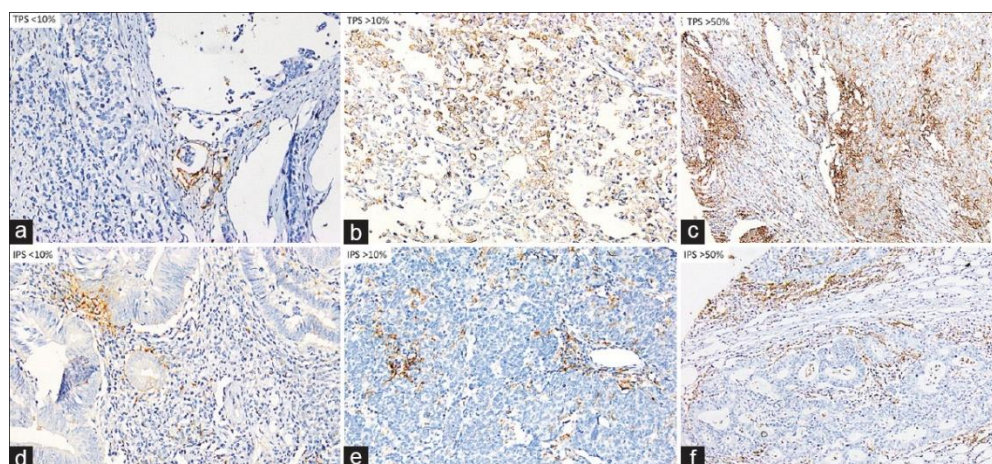
3.3. PD-L1

Η πρωτεΐνη προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου 1(PD-1)/ και ο συνδέτης της (PD-L1) είναι ο άξονας που σχετίζεται με την ανοσολογική ανοχή μέσω της αναστολής ενεργοποίησης Τα λεμφοκυττάρων. (Enkhbat et al., 2018)

Η PD-1 έχει δύο συνδέτες, το PD-L1 και το PD-L2. Η PD-1 εκφράζεται από τα λεμφοειδή και μη λεμφοειδή κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος και ρυθμίζεται πιο υψηλά μετά την εμπλοκή των υποδοχέων T-κυττάρων ή B-κυττάρων σε παρθένα λεμφοκύτταρα. Η ενεργοποίηση της PD-1 από τον συνδέτη PD-L1 προκαλεί την καθοδική ρύθμιση του πολλαπλασιασμού των λεμφοκυττάρων και της παραγωγής των κυτταροκινών, με αποτέλεσμα την καταστροφή των λεμφοκυττάρων. (Berntsson et al., 2018)

Το PD-L1 είναι ένα ανοσορρυθμιστικό μόριο που, όταν αλληλεπιδρά με τον υποδοχέα του (PD-1) καταστέλλει την κυτταροτοξική ανοσοαπόκριση μέσω των CD8 σε φυσιολογικές και παθολογικές οδούς. Εκφράζεται στην επιφάνεια των ενεργοποιημένων T λεμφοκυττάρων και ρυθμίζει τον πολλαπλασιασμό και την ενεργοποίησή τους. (Ghada et al., 2022)

Η ανοσοϊστοχημική χρώση για την αξιολόγηση της έκφρασης PD-L1 είναι τυποποιημένη στον καρκίνο του ανώτερου γαστρεντερικού σωλήνα, όχι όμως στον καρκίνο του παχέος εντέρου. (Alexander et al., 2020)



Εικόνα 7: αντιπροσωπευτικές φωτογραφίες της έντασης και του ποσοστού της ανοσοϊστοχημικής έκφρασης PD-L1 στα καρκινικά κύτταρα (TCs) και στα λεμφοκύτταρα που διηθούν τον όγκο (TILs) στον ΚΠΕ. (pathology and microbiology)

Στην έρευνα των Tumenjin Enkhbat και συν. συμμετείχαν ασθενείς με ΚΠΕ σταδίου II και III και είχαν υποβληθεί σε θεραπευτική κολεκτομή. Η ένταση της χρώσης διαβαθμίστηκε ως εξής: 0 για καθόλου χρώση, 1+ για ασθενή χρώση, 2+ για μέτρια χρώση και 3+ για ισχυρή χρώση. Η κατανομή βαθμολογήθηκε σύμφωνα με το ποσοστό των PD-L1-θετικών καρκινικών κυττάρων και στη συνέχεια διαιρέθηκε σε τεταρτημόρια όπως: καμία χρώση από 0-5%, χρώση- 1+ από 6-25%, χρώση- 2+ από 26-50%, χρώση- 3+ από 51-75% και χρώση και 4+ 76-100%. Συνολικά βαθμολογία άνω του 3+ ορίστηκε ως θετική έκφραση του PD-L1. Η έκφραση PD-L1 συσχετίστηκε με την ηλικία, τη λεμφαγγειακή διήθηση, την εντόπιση του όγκου, την έκφραση FOXP3 και την έκφραση TGF-β. Στην ομάδα με έκφραση PD-L1 η OS ήταν χειρότερη από την ομάδα χωρίς έκφραση του PD-L1. Το ίδιο παρατήρησαν και στην ομάδα με θετική έκφραση της PD-1, όπου η OS ήταν σημαντικά χειρότερη από ότι στην ομάδα με αρνητική έκφραση της PD-1. Η πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε ότι το PD-L1 αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου. Η ομάδα που είχε θετική έκφραση PD-1 αλλά και PD-L1 είχε σημαντικά χειρότερη OS από την ομάδα με διπλά αρνητική έκφραση, ωστόσο δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στην DFS. Συμπερασματικά της μελέτης αυτής, η θετική έκφραση της PD-1 (>20% των καρκινικών κυττάρων) και του PD-L1 αποτελεί κακό προγνωστικό παράγοντα σε ασθενείς με ΚΠΕ μετά από χειρουργική εκτομή και μπορεί να αποτελέσει ένα χρήσιμο θεραπευτικό στόχο για τη μελλοντική θεραπεία του ΚΠΕ. (Enkhbat et al., 2018)

Η ανάλυση Kaplan-Meier στην έρευνα των Jonna Berntsson και συν. έδειξε ότι η έκφραση της PD-1 (<1 καρκινικά κύτταρα χαμηλή έκφραση, >1 καρκινικά κύτταρα υψηλή έκφραση, το ίδιο και στο PD-L1) στα ανοσοποιητικά κύτταρα δεν σχετιζόταν σημαντικά με την επιβίωση, ενώ η υψηλή και ενδιάμεση έκφραση του PD-L1 στα ανοσοποιητικά κύτταρα σχετίστηκε σημαντικά με βελτιωμένη συνολική 5ετή επιβίωση (OS) στους όγκους στο δεξιό και αριστερό κόλον, όχι όμως στο ορθό. Η μονομεταβλητή ανάλυση Cox επιβεβαίωσε ότι η υψηλή έκφραση PD-1 συσχετίζεται με βελτιωμένη 5ετή OS. Οι συσχετίσεις αυτές δεν παρέμειναν σημαντικές στην πολυπαραγοντική ανάλυση, μετά από την προσαρμογή για την ηλικία, το φύλο, το στάδιο TNM, το βαθμό διαφοροποίησης και την αγγειακή διήθηση. Η υψηλή έκφραση του PD-L1 στα ανοσοκύτταρα συσχετίστηκε με τη βελτιωμένη 5ετή OS, και

επιβεβαιώθηκαν και με την μονοπαραγοντική ανάλυση και με την πολυπαραγοντική ανάλυση. (Berntsson et al., 2018)

Η έρευνα των Yusuke Omura και συν. έδειξε ότι η υψηλή έκφραση PD-L1 (76%-100% καρκινικών κυττάρων) σε όγκους στον ΚΠΕ συσχετίστηκε με μικρότερη OS και DFS στους ασθενείς με ΚΠΕ σταδίου I-III. (Omura et al., 2020)

Σε άλλη έρευνα εφαρμόστηκε το TPS για να προσδιοριστεί η έκφραση του PD-L1 και τα αποτελέσματα έδειξαν ότι δεν υπήρξε διαφορά επιβίωσης στους ασθενείς με $TPS \geq 1\%$ και $TPS < 1\%$. Οι ασθενείς με υψηλή έκφραση PD-L1, και $CPS \geq 3$ ή 5, εμφάνισαν σημαντικά καλύτερη RFS από τους ασθενείς με χαμηλή έκφραση του PD-L1. Η OS έδωσε καλύτερα αποτελέσματα στους ασθενείς με υψηλή έκφραση PD-L1, σε σχέση με τους ασθενείς με χαμηλή έκφραση PD-L1, ιδίως σε ασθενείς με $CPS \geq 5$. Ως αποτέλεσμα, το CPS θα μπορούσε είναι ένας προγνωστικός δείκτης για τον ΚΠΕ σε πρώιμο στάδιο. Οι ασθενείς με $CPS \geq 5$ και υψηλή έκφραση PD-L1, παρουσίαζαν πιο συχνά τον όγκο στην δεξιά πλευρά. Δεν βρέθηκε σημαντική διαφορά ανάμεσα στους ασθενείς με υψηλή έκφραση PD-L1 και χαμηλή έκφραση PD-L1 όσον αφορά την ηλικία, το φύλο, την ιστολογία του όγκου, τον βαθμό του όγκου και τις μεταλλάξεις RAS και BRAF. Η πολυμεταβλητή ανάλυση έδειξε ότι η έκφραση του PD-L1 είναι ένας ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για RFS. (Chung et al., 2022)

Μετά-ανάλυση πραγματοποιήθηκε από τους Yan Li και συν. με σκοπό την αξιολόγηση της έκφρασης του PD-L1 και των προγνωστικών παραμέτρων (OS, DFS, RFS). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το συγκεντρωτικό HR για την OS στην TC από έξι μελέτες, έδειξε ότι η έκφραση του PD-L1 σχετίζεται σημαντικά με κακή OS στον ΚΠΕ. Η συγκεντρωτική HR για την DFS στην TC, έδειξε ότι η έκφραση του PD-L1 σχετιζόταν σημαντικά με μικρότερη DFS. Η συγκεντρωτική HR για την RFS στην TC, καθώς και η συγκεντρωτική HR για την RFS σε διηθητικούς όγκους λεμφοκυττάρων (TILs) έδειξε ότι η έκφραση του PD-L1 σχετιζόταν σημαντικά με φτωχή RFS τόσο στα TC όσο και στα TLIs. Επίσης, διαπίστωσαν ότι το συγκεντρωτικό OR δεν έδειξε συσχέτιση της έκφρασης του PD-L1 με το φύλο, την ηλικία, το μέγεθος του όγκου, το στάδιο Tα, την LNM και το στάδιο TNM. Βρήκαν όμως συσχέτιση της έκφρασης του PD-L1 με την θέση εντοπισμού και την

διαφοροποίηση. Καταλήγουν ότι η θετική έκφραση του PD-L1 θα μπορούσε να είναι ένας βιοδείκτης κακής πρόγνωσης στον ΚΠΕ. (Li et al., 2019)

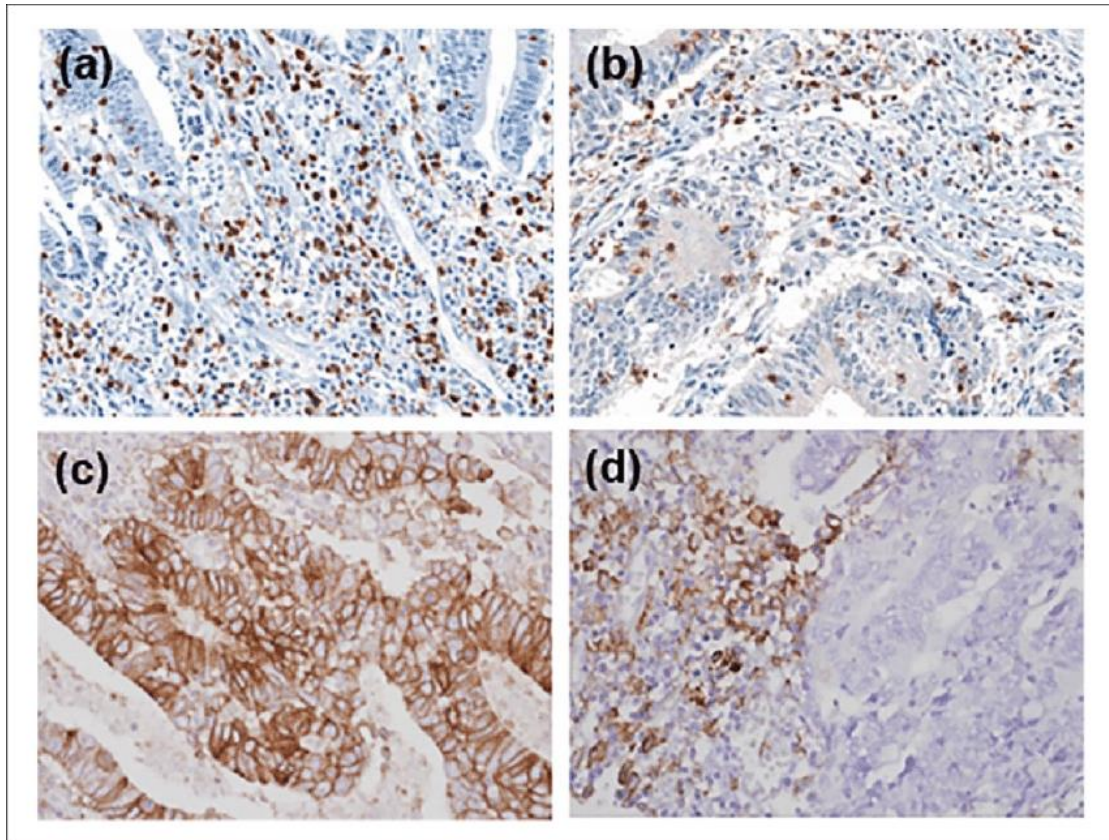
Σε δεύτερη μετά-ανάλυση, η συγκεντρωτική OR έδειξε ότι υπάρχει σημαντική συσχέτιση της έκφρασης του PD-L1 (score >6) με την λεμφαδενική μετάσταση, το μέγεθος του όγκου με τη διαφοροποίηση και την αγγειακή διείσδυση. Δεν βρήκαν όμως συσχέτιση της έκφρασης του PD-L1 με το φύλο, την ηλικία, το στάδιο TNM, τη θέση του όγκου, το βαθμό διήθησης και απομακρυσμένες μεταστάσεις. Επίσης, επιβεβαίωσαν ότι η έκφραση του PD-L1 συσχετίζεται με την OS, PFS και την DFS. Τέλος, καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η έκφραση του PD-L1 θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως ανεξάρτητος κακός προγνωστικός παράγοντας για τον ΚΠΕ. (Shuxia et al., 2020)

Έρευνα που πραγματοποιήθηκε για το PD-L2 έδειξε ότι συσχετίζεται θετικά με το PD-L1 στα καρκινώματα στο κόλον. Η έκφραση του PD-L2 (0-10% καρκινικά κύτταρα (score 0), 10-25% κυττάρων όγκου - score 1, 26-50% θετικό ποσοστό καρκινικών κυττάρων - score 2 και 51%-100% ποσοστό καρκινικών κυττάρων -score 3) συσχετίστηκε σημαντικά με την 5ετή OS σε προχωρημένο στάδιο καρκίνου στο κόλον, ειδικά σε ασθενείς με μετεγχειρητική χημειοθεραπεία. (Chih-Yang Huang et al., 2020)

3.4. CD3-CD8 (Immunoscore)

Για την κατανόηση της συμπεριφοράς του όγκου, το μικροπεριβάλλον του όγκου είναι σημαντικό στα περισσότερα νεοπλάσματα, συμπεριλαμβανομένου του ΚΠΕ. Ολοένα και περισσότερα στοιχεία αποδεικνύουν ότι η εξέλιξη του καρκίνου εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από το πολύπλοκο μικροπεριβάλλον του όγκου (TME) στο οποίο αναπτύσσεται. Το TME περιλαμβάνει μια ποικιλία κυτταρικών οντοτήτων συμπεριλαμβανομένων των ινοβλαστών, των ενδοθηλιακών κυττάρων, των αιμοφόρων αγγείων, των λεμφαγγείων, και τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος. Εκτός από τα κυτταρικά συστατικά το TME περιλαμβάνει διάφορους διαλυτούς παράγοντες, όπως κυτταροκίνες, χημειοκίνες και προϊόντα του κυτταρικού μεταβολισμού. Η εξέλιξη του όγκου και η επιβίωση των ασθενών αντικατοπτρίζουν επομένως πολύπλοκες κυτταρικές και μοριακές αλληλεπιδράσεις του όγκου με το ανοσοποιητικό σύστημα του ξενιστή.

Συσχέτιση μεταξύ των λεμφοκυττάρων που διηθούν τον όγκο (Tumor Infiltrating Lymphocytes-TILs) και της πρόγνωσης έχει αναφερθεί σε διάφορους καρκίνους, συμπεριλαμβανομένου του ΚΠΕ. Μάλιστα αναφέρεται ότι η παρουσία ορισμένων κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος έχει προγνωστική αξία ανώτερη από τα κλασικά χαρακτηριστικά του όγκου, συμπεριλαμβανομένου του βαθμού, του σταδίου και της μεταστατικής κατάστασης. Σε ασθενείς με καρκίνο του νεφρού και γλοίωμα, παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ των TILs και χειρότερη πρόγνωση. Ωστόσο, ορισμένες μελέτες διαπίστωσαν ότι τα CD8- θετικά T λεμφοκύτταρα σχετίζονται με καλύτερη πρόγνωση σε ασθενείς με ΚΠΕ. Πρόσφατες μελέτες ανέφεραν ότι οι προγνωστικές επιπτώσεις διέφεραν ανάλογα με τους τύπους των ανοσοποιητικών κυττάρων. Η προγνωστική σημασία διέφερε ανάλογα με τον τύπο των διηθούντων ανοσοκυττάρων. Για παράδειγμα, τα κύτταρα T-helper 1, τα μακροφάγα M1 και τα φυσικά κύτταρα-φονείς, αλλά όχι τα M2 μακροφάγα και τα B λεμφοκύτταρα, συσχετίστηκαν σημαντικά με καλύτερη πρόγνωση. Επιπλέον, η εντοπιση των ενδοογκικών ανοσολογικών κυττάρων μπορεί να επηρεάσει την επιβίωση του ασθενούς. Επίσης, τα λεμφοκύτταρα που διεισδύουν στον όγκο σχετίζονται με τη μικροδορυφορική αστάθεια και είναι συχνά σε καρκίνους του παχέος εντέρου με MSI. (Ko et al., 2019)



Εικόνα 8: Αντιπροσωπευτικές εικόνες που δείχνουν τις εκφράσεις CD3 (a), CD8 (b) και PD-L1 στα καρκινικά κύτταρα (c) και στα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος (d) ΚΠΕ. (The International Journal of Biological Markers, 2019)

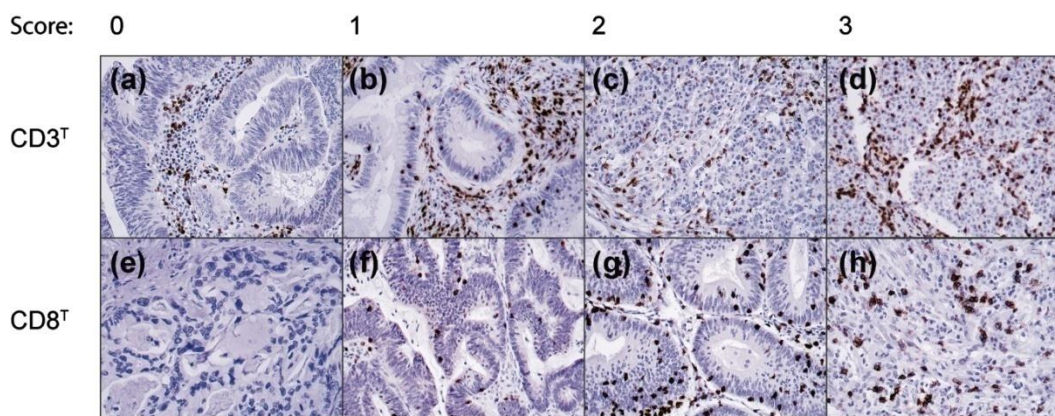
Το ανοσοποιητικό σύστημα αναγνωρίζει και καταστρέφει τα καρκινικά κύτταρα. Ωστόσο, τα καρκινικά κύτταρα αναπτύσσουν μηχανισμούς για να αποφύγουν την ανίχνευση εκφράζοντας πρωτεΐνες κυτταρικής επιφάνειας. Η έκφραση ειδικών πρωτεϊνών επιφάνειας καρκινικών κυττάρων (π.χ. HLA-G, PD-L1, CDX2) είτε μόνες τους είτε σε συνδυασμό με την παρουσία ανοσοποιητικών κυττάρων (CD3 και CD8 θετικά T-λεμφοκύτταρα) στον καρκινικό ιστό μπορεί να είναι ενδεικτικές της ικανότητας των καρκινικών κυττάρων να αποφεύγουν την καταστροφή τους από το ανοσοποιητικό σύστημα. (Bjørn Bennedsen et al., 2022)

Τα κυτταροτοξικά T-λεμφοκύτταρα (CTLs) που διεισδύουν στον όγκο με άμεση ικανότητα καταστροφής των καρκινικών κυττάρων σχετίζονται με καλή πρόγνωση στους περισσότερους καρκίνους. Οι άλλες υποομάδες T-λεμφοκυττάρων που μπορεί να παράγουν κυτταροκίνες με ανοσοδιεγερτικές και κατασταλτικές δραστηριότητες επηρεάζουν την πρόγνωση με διαφορετικό τρόπο ανάλογα τον καρκίνο. Τα CTLs και τα κύτταρα T-helper 1 (Th1) φαίνεται να υποδηλώνουν καλή πρόγνωση στον ΚΠΕ,

ενώ τα κύτταρα Th2, τα ρυθμιστικά κύτταρα (Treg) και τα κύτταρα Th17 φαίνεται να επιφέρουν διαφορετικά αποτελέσματα. (kazurinen et al., 2022)

Οι πρωτεΐνες της κυτταρικής επιφάνειας, όπως τα αντιγόνα CD3 και CD8 που εκφράζονται από τα T-λεμφοκύτταρα, μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον ανοσοϊστοχημικό προσδιορισμό διαφορετικών υποομάδων T-λεμφοκυττάρων. Για παράδειγμα, το CD3 εκφράζεται σε όλα τα αναπτυξιακά στάδια των T-λεμφοκυττάρων και μπορεί να βρεθεί στα CTLs, Treg και Th κύτταρα, καθιστώντας έναν εξαιρετικά ειδικό pan-T-κυτταρικό δείκτη σε δείγματα ιστού. Επιπλέον, το CD8 εκφράζεται κυρίως στα CTLs και, συνεπώς, χρησιμεύει ως ειδικός δείκτης για αυτό το υποσύνολο των T-λεμφοκυττάρων. (kazurinen et al., 2022)

Μια πιθανή κλινική μετάφραση του ανοσολογικού πλαισίου ως ένα προγνωστικό δείκτη στον ΚΠΕ καθιερώθηκε και ονομάστηκε "Immunoscore", (Angell et al., 2020) Το Immunoscore είναι ένα σύστημα βαθμολόγησης των T κυττάρων που βασίζεται στην ποσοτικοποίηση με τη βοήθεια υπολογιστή των πυκνοτήτων των CD3+ και CD8+ κυττάρων στο κέντρο του όγκου και στο διηθητικό μέτωπο. (Elomaa et al., 2022). Το Immunoscore έχει αποδειχθεί ότι έχει ανεξάρτητη προγνωστική αξία στον ΚΠΕ και προτείνεται να συμπεριληφθεί στη σταδιοποίηση κατά TNM (TNMi), καθώς η σταδιοποίηση κατά TNM παρέχει ελλιπείς προγνωστικές πληροφορίες και κυρίως δεν παρέχει πληροφορίες για την ανοσολογική κατάσταση του όγκου, συνεπώς δεν μπορεί να προβλέψει την ανταπόκριση σε μια ποικιλία θεραπευτικών μεθόδων (Angell et al., 2020). Το Immunoscore θεωρείται επίσης ότι επηρεάζει τη μεταστατική διασπορά, καθώς οι σύγχρονες μεταστάσεις στον ΚΠΕ σχετίζονται με χαμηλότερες τιμές Immunoscore στον πρωτοπαθή όγκο. Το ανοσολογικό πλαίσιο έχει μελετηθεί στις ηπατικές μεταστάσεις του ΚΠΕ και όλο και περισσότερο σε πνευμονικές μεταστάσεις, αναφέροντας την προγνωστική αξία των λεμφοκυττάρων που διηθούν τον όγκο επίσης στις μεταστάσεις του ΚΠΕ. (Elomaa et al., 2022)



Εικόνα 9: Αντιπροσωπευτικές εικόνες διαφορετικής πυκνότητας έκφρασης CD3 και CD8 εντός του όγκου μεταξύ ασθενών με ΚΠΕ (Kazurinen, 2022)

Η πυκνότητα των Τ κυττάρων ποικίλλει εντός του όγκου και μεταξύ διαφορετικών όγκων. Η πυκνότητα είναι γενικά υψηλότερη στο διηθητικό μέτωπο από ό,τι στο κέντρο του όγκου. Σε ΚΠΕ με d- MMR, η πυκνότητα των Τ κυττάρων είναι συνήθως υψηλότερη από ό,τι σε MMR επαρκείς όγκους. Το υψηλό Immunoscore (> 70%-100%) έχει συσχετιστεί με καλύτερη πρόγνωση και έχει επικυρωθεί διεθνώς ως μία ανεξάρτητη προγνωστική παράμετρος σε μια ομάδα περισσότερων από 2600 περιπτώσεις ΚΠΕ σταδίου I-III. Ωστόσο, οι περισσότερες μελέτες που αξιολογούν τις διηθήσεις ανοσοκυττάρων στον ΚΠΕ έχουν περιοριστεί σε αναλύσεις με βάση την πυκνότητα ενώ η σημασία του συν-εντοπισμού μεταξύ καρκινικών κυττάρων και Τ-κυττάρων δεν είναι επαρκώς τεκμηριωμένη. (Elomaa et al., 2022)

Η συσχέτιση μεταξύ του Immunoscore και της επιβίωσης διερευνήθηκε στον ΚΠΕ. Ασθενείς με χαμηλό Immunoscore παρουσιάζουν πτωχή συνολική επιβίωση σε σύγκριση με ασθενείς με υψηλό Immunoscore. (Ko et al., 2019)

Μελέτες έχουν καταδείξει σημαντική αύξηση της πυκνότητας των CD3⁺ και CD8⁺ κυττάρων στις μεταστάσεις σε σύγκριση με τον πρωτοπαθή όγκο. Το αποτέλεσμα επιβεβαιώνεται και στην πρώτη πνευμονική μετάσταση, όπου οι πυκνότητες των CD3⁺ και CD8⁺ Τ κυττάρων ήταν σημαντικά υψηλότερες σε σύγκριση με τον πρωτοπαθή όγκο. Υπήρξε επίσης στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των πυκνοτήτων Τ-κυττάρων στον πρωτοπαθή όγκο και στις πρώτες πνευμονικές μεταστάσεις, ιδίως μεταξύ της πυκνότητας CD8⁺ του πρωτοπαθούς όγκου στο διηθητικό μέτωπο και των πυκνοτήτων Τ-κυττάρων των πρώτων πνευμονικών μεταστάσεων. Αυτή η μελέτη καταλήγει στο συμπέρασμα ότι τα ανοσοκύτταρα στις

απομακρυσμένες πνευμονικές μεταστάσεις του CRC έχουν προγνωστική αξία. Υπάρχει σημαντική συσχέτιση μεταξύ των πυκνοτήτων των ανοσοκυττάρων του πρωτοπαθούς όγκου και των πνευμονικών μεταστάσεων και η ανοσολογική διήθηση επίσης αυξάνεται σημαντικά στις μεταστάσεις σε σύγκριση με τον πρωτοπαθή όγκο. (Elomaa et al., 2022)

3.5. BRAF

Η BRAF είναι μια πρωτεϊνική κινάση, αναπόσπαστο συστατικό της οδού της MAP κινάσης που διενεργεί τη μεταγωγή ενός αναπτυξιακού σήματος από την κυτταρική μεμβράνη στον πυρήνα μέσω μιας αλυσίδας πρωτεϊνικών κινασών και είναι υπεύθυνη για τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και την επιβίωση. Μεταλλάξεις στο γονίδιο BRAF εμφανίζονται στο 12% των ασθενών με μεταλλαγμένο ΚΠΕ, με πρόσφατες εκτιμήσεις που κυμαίνονται από 5% έως 21%. Η πλειονότητα αυτών των μεταλλάξεων χαρακτηρίζεται από την αντικατάσταση της βαλίνης με γλουταμινικό στο κωδικόνιο 600 (V600E), έχει ως αποτέλεσμα τη συνισταμένη σηματοδότηση MAPK και ανεξέλεγκτη κυτταρική ανάπτυξη αντιπροσωπεύει περισσότερο από το 90% όλων των μεταλλάξεων BRAF και αφορά περίπου το 10% των ασθενών με μεταλλαγμένο ΚΠΕ. ΚΠΕ με μετάλλαξη BRAF V600E παρουσιάζουν μοναδικά κλινικοπαθολογοανατομικά χαρακτηριστικά, όπως προτίμηση στις γυναίκες, μεγαλύτερη ηλικία και πιο προχωρημένο στάδιο κατά τη διάγνωση, θέση του όγκου στη δεξιά πλευρά, πτωχή διαφοροποίηση, βλεννώδη ιστολογία πιθανόν σε συνδυασμό με την παρουσία οδοντωτού αδενώματος και ελαττωματικό MMR/MSI. Οι όγκοι αυτοί τείνουν να παρουσιάζουν χαμηλότερα ποσοστά ανταπόκρισης και μικρότερη διάρκεια της ανταπόκρισης στις συνήθεις χημειοθεραπείες και μπορούν να αναπτύξουν αντίσταση στα αντισώματα κατά του EGFR λόγω της ενεργοποίησης της MAPK κινάσης. Η διάμεση συνολική επιβίωση του BRAF V600 ΚΠΕ είναι μικρότερη από 12 μήνες σε αντίθεση με τους BRAF μη μεταλλαγμένους όγκους που είναι περίπου 30 μήνες, γεγονός που υπογραμμίζει την κακή τους πρόγνωση, καθώς και την έλλειψη ανταπόκρισης στις συνήθεις θεραπείες. Κατά συνέπεια, υπάρχει μια ανεκπλήρωτη ανάγκη για τη βελτίωση των κλινικών αποτελεσμάτων των ασθενών με BRAF V600 ΚΠΕ. (Kam et al., 2021)

Πιο συγκεκριμένα, η αρχική τυπική χημειοθεραπεία για τον BRAF V600E- μεταλλαγμένο ΚΠΕ έχει ως αποτέλεσμα κακή έκβαση και οι προσπάθειες ενίσχυσης της θεραπείας έχουν περιορισμένη επιτυχία. Μετά την αποτυχία της αρχικής θεραπείας, οι επόμενες γραμμές θεραπείας έχουν ελάχιστη επίδραση, και καταλήγουν σε ταχέως εξελισσόμενη νόσο και μικρή συνολική επιβίωση. Παρόλο που η BRAF V600E είναι μια μετάλλαξη που ανευρίσκεται σε πολλούς τύπους όγκων και οι αναστολείς BRAF έχουν κλινική δραστηριότητα σε BRAF V600E- μεταλλαγμένο μελάνωμα και μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, οι αναστολείς BRAF από

μόνοι τους έχουν περιορισμένη δραστηριότητα στον ΚΠΕ με μετάλλαξη BRAF V600E. Προκλινικά μοντέλα ΚΠΕ με μετάλλαξη BRAF V600E έχουν δείξει ότι η αναστολή του BRAF προκαλεί ταχεία ανατροφοδοτούμενη ενεργοποίηση μέσω του υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR), επομένως, η θεραπεία με αναστολέα BRAF από μόνη της δεν αναστέλλει επαρκώς τη σηματοδότηση της οδού, γεγονός που εξηγεί την έλλειψη κλινικής αποτελεσματικότητας της αναστολής του BRAF σε αυτόν τον τύπο καρκίνου. Μετάφραση αυτών των ευρημάτων σε κλινικές δοκιμές έδειξε ότι οι BRAF αναστολείς έχουν αυξημένη αντικαρκινική δραστηριότητα σε BRAF V600-μεταλλαγμένο καρκίνο του παχέος εντέρου όταν συνδυάζονται με μονοκλωνικά αντισώματα κατά του EGFR. Προκλινικές μελέτες έχουν υποδείξει ότι ο συνδυασμός αναστολής του BRAF και της κινάσης MAPK (MEK) είναι πιο αποτελεσματική από τους αναστολείς του BRAF σε συνδυασμό με αντι-EGFR παράγοντες. Το εύρημα αυτό επικυρώθηκε κλινικά σε επακόλουθες δοκιμές που συνδυάστηκαν αναστολείς BRAF με αντι-EGFR μονοκλωνικά αντισώματα και αναστολείς της MEK. (Korpetz et al., 2019)

Επισημαίνεται ότι μια ενεργοποιητική μετάλλαξη V600E αποτελεί ένα πρώιμο γεγονός στην ογκογένεση της οδοντωτής οδού σχετιζόμενη με μικροδορυφορική αστάθεια (MSI) Η μετάλλαξη BRAF V600E εμφανίζεται νωρίς στην καρκινογένεση της οδοντωτής νεοπλασίας που περιγράφει την εξέλιξη ενός οδοντωτού πρόδρομου πολύποδα, που συχνά ακολουθείται από την εμφάνιση επιγενετικής αστάθειας που περιλαμβάνει μεθυλίωση του υποκινητή και αποσιώπηση βασικών καρκινικών κατασταλτικών γονιδίων. Ένα ποσοστό των μεταλλαγμένων αλλοιώσεων του BRAF θα μεθυλίωσε ένα γονίδιο επιδιόρθωσης MMR, το MLH1, το οποίο οδηγεί στην εμφάνιση μικροδορυφορικής αστάθειας (MSI). Η αναφερόμενη επίπτωση των μεταλλαγμένων αλλοιώσεων BRAF που αναπτύσσουν MSI κυμαίνεται από 46% έως 75%, και αυτοί οι μεταλλαγμένοι BRAF/ MSI καρκίνοι έχουν χαρακτηριστεί καλά ώστε να παρουσιάζουν τυπικά κλινικοπαθολογικά χαρακτηριστικά, όπως προτίμηση σε ηλικιωμένες γυναίκες και σε εγγύς θέση. Οι υπόλοιποι μεταλλαγμένοι καρκίνοι BRAF που δεν μεθυλιώνουν την MLH1 παραμένουν ως μικροδορυφορικά σταθεροί (MSS). Αυτή η τελευταία υποομάδα καρκίνου με μετάλλαξη BRAF/MSS δεν έχει μελετηθεί τόσο καλά, αλλά είναι γνωστό ότι σχετίζεται με ιδιαίτερα πτωχή έκβαση των ασθενών. Οι καρκίνοι με μετάλλαξη BRAF/MSS αποτελούν μια ξεχωριστή

οντότητα και σε αντίθεση με τους καρκίνους MSI, έχουν επιθετικό φαινότυπο και σχετίζονται με κακή έκβαση των ασθενών

Σημειωτέον, μεταλλάξεις BRAF μη V600E εμφανίζονται σε 2,2% του συνόλου των ασθενών με μεταλλαγμένο ΚΠΕ και ως επί το πλείστον καθορίζουν ένα κλινικά διακριτό υπότυπο του ΚΠΕ με καλή πρόγνωση. Η πλειονότητα των μη V600E μεταλλάξεων του BRAF εμφανίζεται στο κωδικόνιο 594 και έχει κλινικά χαρακτηριστικά διαφορετικά από εκείνα του BRAF V600E: υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης σε όγκους της αριστερής πλευράς, νεότερους ασθενείς (διάμεση ηλικία 58 έτη), ανδρικό φύλο και χαμηλό επιπολασμό περιτοναϊκής μετάστασης. (Martelli et al., 2022)

Παρόλο που δεν υπάρχουν τρέχουσες συστάσεις θεραπείας για το μη-V600E BRAF-μεταλλαγμένο ΚΠΕ, οι ασθενείς με αυτόν τον υπότυπο έχουν παρόμοια πρόγνωση με τους μη μεταλλαγμένους RAS/BRAF (RAS WT/BRAF WT) ΚΠΕ. Αρκετές αναφορές περιστατικών υποδηλώνουν ότι η αντι-EGFR θεραπεία μπορεί να ωφελήσει τους ασθενείς με μη V600E BRAF-μεταλλαγμένο ΚΠΕ. (Grothey et al., 2021)

ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ BRAF ΩΣ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Η μετάλλαξη BRAF V600E αναγνωρίζεται ολοένα και περισσότερο ως αρνητικός προγνωστικός παράγοντας, ανεξάρτητα από τις λοιπές κλινικοπαθολογοανατομικές μεταβλητές και είναι ένας από τους πιο συνεπείς μοριακούς δείκτες που προσδίδουν κακή έκβαση. Η επίδραση αυτή είναι ιδιαίτερα εμφανής κατά την παρουσία της μετάλλαξης BRAF σε μη-MSI υπόβαθρο δεδομένου των σημαντικά πτωχότερων ποσοστών επιβίωσης των καρκίνων με μετάλλαξη BRAF/MSS σε σύγκριση με άλλους υποτύπους ΚΠΕ. Οι καρκίνοι πρώιμου σταδίου με μετάλλαξη BRAF/MSI έχουν ενεργοποιημένο ανοσολογικό προφίλ με λεμφοκυτταρική διήθηση, η οποία θα μπορούσε να είναι αιτιώδης για την καλή πρόγνωσή τους. Η συχνότητα των καρκίνων MSI σε προχωρημένο στάδιο είναι χαμηλότερη από MSS καρκίνους, γεγονός που αντανακλά τον χαμηλότερο μεταστατικό κίνδυνο των MSI καρκίνων. Ωστόσο το προγνωστικό όφελος που παρέχει το MSI χάνεται σε περίπτωση μεταστατικού ΚΠΕ όπου οι MSI καρκίνοι με μετάλλαξη BRAF είχαν παρόμοια πτωχά ποσοστά επιβίωσης όπως με τους MSS ΚΠΕ με μετάλλαξη BRAF. Αυτό υποδεικνύει ότι η δυσμενής πρόγνωση που παρατηρείται στους καρκίνους MSI σε προχωρημένο στάδιο οφείλεται σε παρουσία της μετάλλαξης BRAF. Δύο μελέτες που

εξέτασαν μεγάλες ομάδες ασθενών σταδίου II και III ΚΠΕ ανέφεραν ότι οι καρκίνοι MSS με BRAF μετάλλαξη είχαν χειρότερη πρόγνωση σε σύγκριση με εκείνους με μετάλλαξη KRAS, και αυτό ήταν ανεξάρτητο από τη νόσο, το στάδιο και τη συμπληρωματική θεραπεία. Επιπλέον, μια μελέτη που ανέλυσε την επιβίωση των μεταστατικών καρκίνων με μετάλλαξη KRAS και BRAF μετά από πλήρη εκτομή του ήπατος διαπίστωσε ότι υπήρχαν συγκρίσιμα ποσοστά συνολικής επιβίωσης αν και ήταν διαθέσιμα λιγότερα δεδομένα για τους BRAF μεταλλαγμένους καρκίνους. Παρόλο που η παρουσία CIMP έχει συσχετιστεί με χειρότερη επιβίωση σε καρκίνους MSS σε σύγκριση με εκείνους χωρίς CIMP, η αρνητική επίδραση της μετάλλαξης BRAF υπερέβαινε κατά πολύ εκείνη της CIMP, γεγονός που υποδηλώνει ότι η μετάλλαξη BRAF δρούσε ανεξάρτητα από την CIMP. Επιπλέον, οι όγκοι με υψηλή CIMP και με μετάλλαξη BRAF είχαν χειρότερο ποσοστό επιβίωσης σε σύγκριση με τους όγκους με υψηλό CIMP μη μεταλλαγμένους για BRAF, γεγονός που ενισχύει περαιτέρω τη θεωρία ότι η μετάλλαξη BRAF αποτελεί καθοριστικό παράγοντα για την επιβλαβή έκβαση των ασθενών σε μικροδορυφορικά σταθερούς καρκίνους. (Bond et al., 2018)

Η κακή πρόγνωση του ΚΠΕ με μετάλλαξη BRAF μπορεί να οφείλεται, εν μέρει, στον ανώμαλο προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο. Οι BRAF V600E μεταλλάξεις έχει αποδειχθεί ότι καταστέλλουν την έκφραση του CDX2, ενός ογκοκατασταλτικού και μεταγραφικού παράγοντα που εμπλέκεται στη ρύθμιση της εντερικής διαφοροποίησης των επιθηλιακών κυττάρων, της κυτταρικής προσκόλλησης και της πολικότητας. Οι μεταστάσεις και η κακή πρόγνωση στο ΚΠΕ έχουν συσχετιστεί με την απώλεια του CDX2.

Συνοψίζοντας, η προγνωστική αξία των μεταλλάξεων BRAF V600E στον ΚΠΕ έχει αποδειχθεί σε αρκετές κλινικές μελέτες, οι οποίες έδειξαν ότι οι μεταλλάξεις BRAF σχετίζονται με κακή επιβίωση σε σχέση με ασθενείς με BRAF μη μεταλλαγμένο ΚΠΕ. Η μέση επιβίωση μπορεί να είναι περίπου διπλάσια έως τριπλάσια σε ασθενείς με μη μεταλλαγμένους όγκους σε σχέση με τους BRAF μεταλλαγμένους (δηλ. 2-3 έτη έναντι 1 έτους, αντίστοιχα). Δεδομένης της συνολικής ευνοϊκής πρόγνωσης, οι όγκοι MSI μπορεί να μετριάσουν τη δυσμενή προγνωστική επίδραση των μεταλλάξεων BRAF, ιδίως σε πρώιμα στάδια της νόσου. Οι όγκοι MSI με μετάλλαξη BRAF έχουν ένα λιγότερο επιθετικό κλινικό φαινότυπο και βελτιωμένη OS σε σχέση με τους όγκους MSS με μετάλλαξη BRAF. Αρκετές μελέτες έχουν προτείνει ότι η BRAF

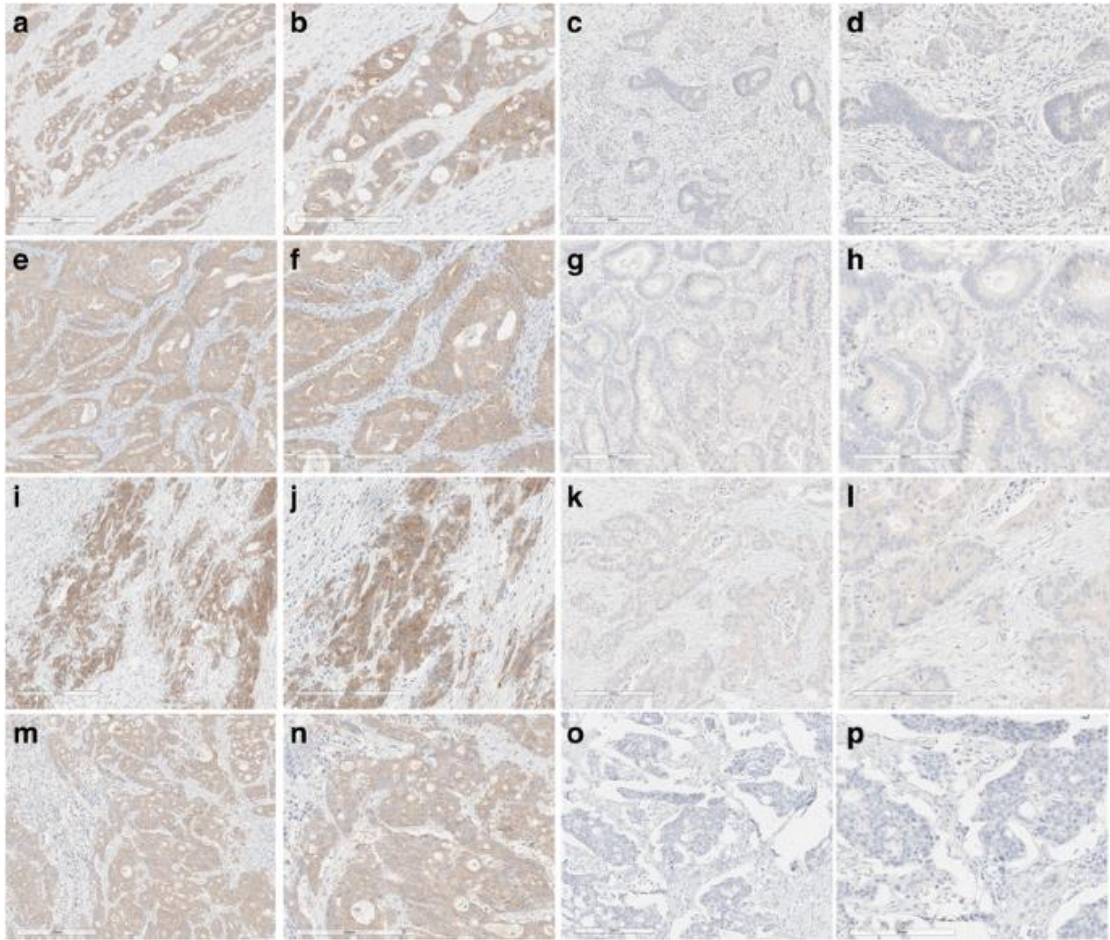
V600E μετάλλαξη αποτελεί προγνωστικό δείκτη για περιορισμένη ευαισθησία στα μονοκλωνικά αντισώματα EGFR (π.χ. cetuximab, panitumumab) μόνα τους ή σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία. Με βάση αυτά τα ευρήματα, η διερεύνηση των σχετικών θεραπευτικών στρατηγικών που στοχεύουν στη μοναδική βιολογία του ΚΠΕ με μετάλλαξη BRAF είναι δικαιολογημένη. (Grothey et al., 2021)

Ανοσοϊστοχημική ανάδειξη της μετάλλαξης BRAF V600E

Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις από πολλαπλές μελέτες ότι ο ανοσοϊστοχημικός έλεγχος με τη χρήση αντισώματος anti-BRAF V600E (VE1) εμφανίζει ιδιαίτερα υψηλή συμφωνία με τις μοριακές εξετάσεις για τη μετάλλαξη BRAF V600E. Συνολικά, 4041 δείγματα ασθενών αξιολογήθηκαν σε αυτές τις μελέτες, η συνολική ευαισθησία και ειδικότητα της ανοσοϊστοχημείας με τη χρήση anti-BRAF V600E (VE1) σε σύγκριση με τη μοριακή ανάλυση ήταν 93% (934/1008) και 96% (2922/3033), αντίστοιχα.

Με βάση τα ευρήματα των Dvorak et al., και σε συμφωνία με άλλες βιβλιογραφικές αναφορές, η πλειονότητα των θετικών περιπτώσεων BRAF V600E

(κυτταροπλασματική ή μεμβρανική έκφραση σε περισσότερο από το 75% των νεοπλασματικών κυττάρων) επιδεικνύει ομοιόμορφο ή σχεδόν ομοιόμορφο, διάχυτο πρότυπο χρώσης στην πλειονότητα των καρκινικών κυττάρων. Προτείνουν ότι στη μειοψηφία των περιπτώσεων με διαφορετικό πρότυπο έκφρασης, θα πρέπει να διενεργείται πρόσθετος μοριακός έλεγχος για την αξιολόγηση της μεταλλακτικής κατάστασης του BRAF. (Dvorak et al., 2017)



Εικόνα 10: Αντιπροσωπευτικές εικόνες από οκτώ περιπτώσεις ΚΠΕ που επεξεργάστηκαν με μονοκλωνικό αντίσωμα mouse anti-BRAF V600E (VE1). Η μετάλλαξη BRAF V600E επιβεβαιώθηκε στις περιπτώσεις που παρουσιάζονται στις εικόνες A,B,E,F,I,J,M,N με μοριακό έλεγχο, ενώ καμία μετάλλαξη BRAF V600E δεν ανιχνεύθηκε με μοριακό έλεγχο στις περιπτώσεις που φαίνονται στις εικόνες C,D,G,H,K,L,O,P. Μεγέθυνση 10× (A,C,D,E,G,I,K,M,O) και 20× (B,D,F,H,J,L,N,P). (Dvorak et al., 2017)

Οι González-Colunga et al., κατέληξαν και αυτοί στο συμπέρασμα ότι η ανοσοϊστοχημεία έναντι του BRAFV600E με τη χρήση του κλώνου VE1 έδειξε εξαιρετικά αποτελέσματα, καθιστώντας την εφικτή ως εναλλακτική λύση για τη μοριακή εξέταση. (González-Colunga et al., 2019)

3.6. Ki67

Η Ki-67 είναι μία πρωτεΐνη που δεσμεύει το DNA, εμφανίζεται στις φάσεις G1,S και G2 του κυτταρικού κύκλου και χρησιμοποιείται ως δείκτης κυτταρικού πολλαπλασιασμού. Υψηλή έκφραση του Ki-67 ($\geq 60\%$ των καρκινικών κυττάρων) υποδηλώνει χαμηλό ποσοστό επιβίωσης και λειτουργεί ως προγνωστικός δείκτης στον ΚΠΕ. (Min et al., 2022)

Ωστόσο, κάποιοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι δεν υπάρχει συσχέτιση της έκφρασης του Ki67 με την πρόγνωση της νόσου, ενώ άλλοι σημειώνουν υψηλό δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού Ki67 και μεγάλα ποσοστά επιβίωσης των ασθενών. (Luo et al., 2019)

Στην έρευνα των Anas Taha και συν. οι ασθενείς που υπέστησαν μόνο χειρουργική εκτομή, χωρίς ακτινοθεραπεία, παρουσίασαν υψηλή έκφραση Ki-67 το οποίο αποτέλεσε δείκτη κακής πρόγνωσης. (Taha et al., 2022)

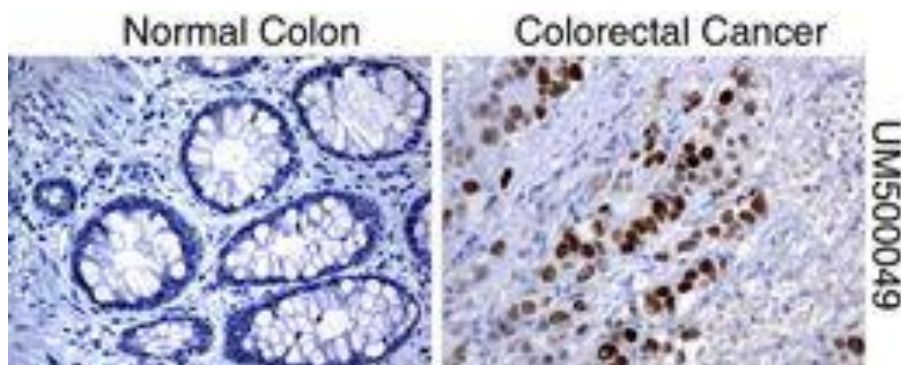
Σε μελέτη των Guojun Tong και συν. η υψηλή έκφραση Ki-67 ($>75\%$) συσχετίστηκε με το στάδιο και το μέγεθος του όγκου, την παρουσία όζων, την διαφοροποίηση και βάθος διήθησης του όγκου και την χημειοθεραπεία. Υψηλά επίπεδα έκφρασης Ki-67 συνοδεύονται από πτωχή επιβίωση ελεύθερη νόσου και ολική επιβίωση και συσχετίζονται με κακή πρόγνωση. (Guojun et al., 2020)

Οι Zhao-Wen Luo και συν. παρουσιάζουν ,επίσης, ότι η υψηλή έκφραση Ki-67 συσχετίστηκε με κακή πρόγνωση σε ασθενείς με ΚΠΕ. (Luo et al., 2019)

3.7. P53

Ο ανοσοϊστοχημικός δείκτης p53 είναι ένας δείκτης που αντανακλά την υποκείμενη μετάλλαξη TP53 και χρησιμοποιείται στην ιστολογική εκτίμηση των όγκων. Η μετάλλαξη του γονιδίου p53 συνδέεται στενά με την καρκινογένεση στις περισσότερες κακοήθεις ασθένειες. Ταυτοποιήθηκε πρώτη φορά ως ογκοπρωτεΐνη το 1979. (Nagao et al., 2022)

Το p53 ενεργοποιείται από το κυτταρικό στρες, τη βλάβη του DNA, τα μειωμένα τελομερή, την υποξία, τα ανώμαλα σήματα ανάπτυξης και την χημειοθεραπεία. Όσον αφορά τις βλάβες του DNA, το ενεργοποιημένο p53 οδηγεί σε διακοπή του κυτταρικού κύκλου στην φάση G1 και επαγωγή της επιδιόρθωσης του DNA μέσω της μεταγραφικής ρύθμισης της CDKN1A και των γονιδίων GADD45. Η μεταλλαγμένη μορφή της πρωτεΐνης p53 υπερεκφράζεται λόγω παρατεταμένου χρόνου ημιζωής και μπορεί εύκολα να ανιχνευθεί με ανοσοϊστοχημεία. (Hyeon et al., 2018)



Εικόνα 11: Ανοσοϊστοχημική χρώση ανθρώπινου βλεννογόνου ΠΕ και καρκινικού ιστού ΠΕ με τη χρήση μονοκλωνικού αντισώματος anti-TP53 ποντικού. (Origene)

Η μετάλλαξη του p53 παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του ΚΠΕ. Έχουν γίνει πολλές έρευνες προσπαθώντας να συσχετίσουν την έκφραση του p53 με την πρόγνωση ή την θεραπεία του ΚΠΕ, ωστόσο τα αποτελέσματα είναι αντιφατικά. Δεν υπάρχει σημαντική συσχέτιση μεταξύ της έκφρασης της πρωτεΐνης p53 και ορισμένων κοινών κλινικοπαθολογοανατομικών μεταβλητών, όπως η ηλικία, το φύλο, η περιοχή του όγκου, ο παθολογικός τύπος και το στάδιο της νόσου. (Mohammad-Reza et al., 2007)

Σχεδόν οι μισοί ΚΠΕ εμφανίζουν μεταλλάξεις του p53. Πιο συχνά παρατηρούνται στους όγκους του απομακρυσμένου παχέος εντέρου και του ορθού, και λιγότερο

συχνά στους εγγύς όγκους και στους όγκους με φαινότυπο μικροδορυφορικής αστάθειας. Οι μεταλλάξεις του γονιδίου TP53 έχουν μικρή ή καθόλου προγνωστική σημασία στους ασθενείς με ΚΠΕ που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση, ενώ σχετίζονται με κακή επιβίωση σε ασθενείς που δέχονται χημειοθεραπεία. (Iacopetta 2003)

Σύμφωνα με την έρευνα των Anas Taha και συν. δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ του p53 και μορφολογικών ή κλινικών παραμέτρων όπως η ηλικία, το φύλο, το μέγεθος του όγκου και το στάδιο της νόσου. Οι ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε χειρουργική θεραπεία είχαν χαμηλό ποσοστό επιβίωσης και υψηλά επίπεδα έκφρασης p53. Ανάλυση ROC στην οποία οι ασθενείς έλαβαν προεγχειρητική ακτινοθεραπεία έδειξε χαμηλή ευαισθησία του δείκτη p53, ενώ σε ασθενείς με χειρουργική επέμβαση έδειξε υψηλή ευαισθησία. (Taha et al., 2022)

Σε έρευνα των Kazuhiro Nagao και συν. η ανοσοδραστικότητα του p53 συσχετίστηκε με το μέγεθος του όγκου, την παραγωγή βλέννης και το status MMR. Η υπερέκφραση του p53 (πυρηνική έντονη θετικότητα >80% των καρκινικών κυττάρων) εμφάνισε καλύτερη πρόγνωση ενώ ασθενείς με πλήρη απώλεια του p53 εμφάνισαν χειρότερη κλινική έκβαση. Το p53 που ενεργοποιείται από την χημειοθεραπεία προκαλεί αποπτωτικό κυτταρικό θάνατο στα καρκινικά κύτταρα. Βάση αυτού ασθενείς που δεν είχαν υποβληθεί σε χημειοθεραπεία μετά από χειρουργική εκτομή και είχαν έκφραση μη μεταλλαγμένου p53 εμφάνισαν χειρότερη πρόγνωση. Αντίθετα ασθενείς ΚΠΕ με έκφραση μη μεταλλαγμένου p53 που υποβλήθηκαν σε χημειοθεραπεία μετά την χειρουργική εκτομή παρουσίασαν καλύτερη επιβίωση από εκείνους με υπερέκφραση ή πλήρη απώλεια του p53. Έτσι, η συστηματική χημειοθεραπεία είναι πιο αποτελεσματική σε ασθενείς με έκφραση μη μεταλλαγμένου p53, εξαιτίας της διατηρούμενης αποπτωτικής επαγωγικής ικανότητας του p53. Άρα, σύμφωνα με την δική τους έρευνα η ανοσοϊστοχημεία του p53 μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την πρόγνωση και την επιλογή της θεραπείας σε ασθενείς με ΚΠΕ. (Nagao et al., 2022)

Το TCGA δείχνει ότι ασθενείς με χαμηλή TP53 στον ΚΠΕ παρουσιάζουν δυσμενέστερη επιβίωση και ότι δεν συμβαδίζουν τα επίπεδα έκφρασης του TP53 με την ανοσοδραστικότητα του p53. Επίσης, ασθενείς με μετάλλαξη TP53 στον ΚΠΕ έχουν την τάση να σχετίζονται με δυσμενέστερη κλινική έκβαση. (Nagao et al., 2022)

Οι Hyeon Jeong Oh και συν. στην έρευνα τους, χώρισαν τα περιστατικά σε τέσσερις ομάδες: στην ομάδα χωρίς έκφραση του p53 (<1%), στην ομάδα ήπιας έκφρασης του p53 (1-10%), στην ομάδα μέτριας έκφρασης του p53 (10-50%) και στην ομάδα ισχυρής έκφρασης του p53 (>50%). Σκοπός της έρευνας ήταν να διαπιστώσουν αν η έκφραση ή μη του p53 συσχετίζεται με την κλινική έκβαση ασθενών με ΚΠΕ που έλαβαν θεραπεία με FOLFOX ή XELOX. Η μονοπαραγοντική ανάλυση έδειξε ότι οι ασθενείς με ήπια έκφραση του p53 παρουσίασαν χειρότερη 5ετή επιβίωση χωρίς υποτροπή (RFS) και 5ετή ειδική για τον καρκίνο επιβίωση (CSS), από τους ασθενείς χωρίς έκφραση του p53, με μέτρια έκφραση του p53 και με ισχυρή έκφραση του p53. Το ίδιο αποτέλεσμα έδειξε και η πολυπαραγοντική ανάλυση. (Hyeon et al., 2018)

Οι Alessandro Ottaiano και συν. μελέτησαν την σχέση της έκφρασης του p53 με το διαβήτη τύπου 2 (T2D), την υπέρταση (XT) και τον δείκτη μάζας σώματος (BMI), δεδομένου το p53 εμπλέκεται επαναπρογραμματισμό του μεταβολισμού στον καρκίνο και σε διάφορες μεταβολικές διαταραχές. Το p53 βρέθηκε μεταλλαγμένο στο 58,5% των ασθενών που εξετάστηκαν, και υπήρξε έντονη συσχέτιση του p53 με το BMI, όχι όμως με τη T2D και XT. Οι ασθενείς με μεταλλαγμένο p53 εμφάνισαν χειρότερη πρόγνωση (OS: 12 μήνες) από τους ασθενείς με μη μεταλλαγμένο p53 (OS: 44 μήνες). Στους ασθενείς όπου υπήρχε μεταλλαγμένο p53 και BMI >25kg/m² ενισχύθηκε περισσότερο ο αρνητικός προγνωστικός αντίκτυπος (OS: 11 μήνες). (Ottaiano et al., 2022)

3.8. CDX2

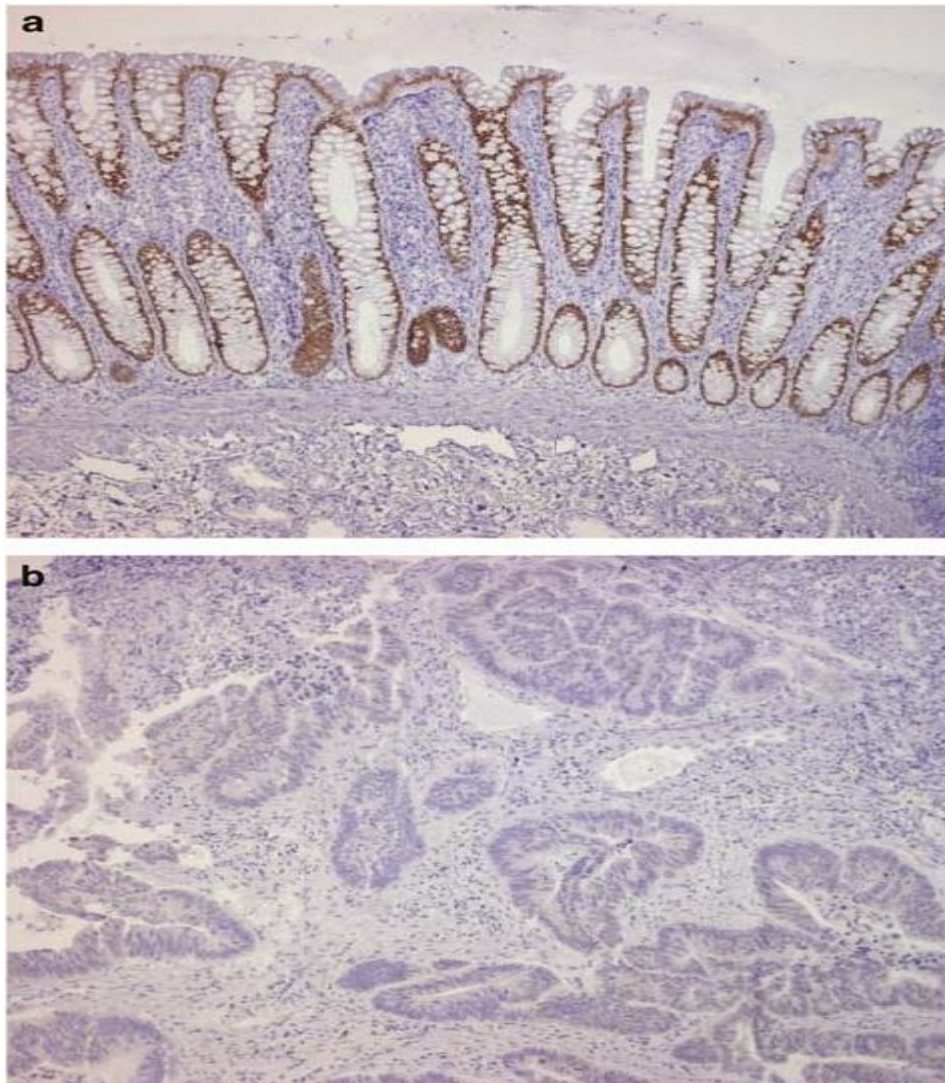
Ο μεταγραφικός παράγοντας Caudal-type homeobox transcription factor 2 (CDX2) εκφράζεται στον πυρήνα των εντερικών επιθηλιακών κυττάρων. Είναι απαραίτητος για τη διαφοροποίηση του εντέρου και τον εμβρυικό σχηματισμό. Η μειωμένη έκφραση του συμβάλλει στην δημιουργία μεταστατικών όγκων. (Asgari-Karchekani et al., 2019)

Η έκφραση του CDX2 είναι παρούσα σε περισσότερο από 90% των αδenoκαρκινωμάτων του ΠΕ. Θεωρείται ευαίσθητος ανοσοϊστοχημικός δείκτης του φυσιολογικού και παθολογικού επιθηλίου του ΠΕ, ο οποίος είναι απαραίτητος για τη διαφορική διάγνωση του πρωτοπαθούς με το μεταστατικό αδenoκαρκίνωμα. (Korhaisarn et al., 2021)

Τα τελευταία δέκα χρόνια το CDX2 έχει συνδεθεί με την πρόοδο του ΚΠΕ και η μειωμένη έκφραση της πρωτεΐνης συσχετίζεται με προχωρημένο στάδιο όγκου, διήθηδη αγγείων και μετάσταση. Απώλεια έκφρασης του CDX2 εμφανίζεται σπάνια στον ΚΠΕ. Οι Janina Graule και συν. παρατήρησαν στην μονοπαραγοντική ανάλυση ότι η μειωμένη έκφραση του CDX2 σχετίζεται σημαντικά με χειρότερη συνολική επιβίωση (δεδομένου ότι το CDX2 είναι κανονικά παρόν σε όλα τα κύτταρα του φυσιολογικού βλεννογόνου του ΚΠΕ, ποσοτικοποίησαν το ποσοστό των ανοσοδραστικών κυττάρων στον όγκο και στη συνέχεια όρισαν "μειωμένη ή απώλεια" έκφρασης όταν λιγότερο από 100% των κυττάρων εξέφραζαν και <<πλήρη>> απώλεια όταν το 0% των κυττάρων εξέφραζαν CDX2). Ασθενείς με αρνητική CDX2 με και χωρίς χημειοθεραπεία δεν παρουσίασαν καμία διαφορά στη συνολική επιβίωση με τη μετεγχειρητική θεραπεία, χωρίς όμως να αξιολογούν επαρκώς το όφελος επιβίωσης, κυρίως λόγω της χαμηλής στατιστικής ισχύος των αρνητικών CDX2. (Graule et al., 2018)

Στην έρευνα των Jagdeep Singh και συν. παρατηρήθηκε ότι η απώλεια έκφρασης του CDX2 συσχετίστηκε σημαντικά με το προχωρημένο στάδιο, την ορθική περιοχή, τον χαμηλό βαθμό διαφοροποίησης και την λεμφαγγειακή διήθησης. Η παρακολούθηση των ασθενών διήρκεσε περίπου 16 μήνες, η PFS στα 2 έτη ήταν 30% για τους ασθενείς με CDX2 αρνητικούς, και 67% στους ασθενείς με θετικό CDX2 (Η βαθμολόγηση του CDX2 έγινε με την ποσοτική μέθοδο). Η OS στα 2 έτη ήταν 46% για τους ασθενείς με αρνητικό CDX2, και 77% για τους ασθενείς με θετικό CDX2.

Έτσι, συσχέτισαν την απώλεια έκφρασης του CDX2 με χειρότερη PFS και OS, άρα θεώρησαν ότι λειτουργεί ως κακός προγνωστικός παράγοντας στον ΚΠΕ. (Singh et al., 2022)



Εικόνα 12: Η έκφραση του CDX2 στον ΚΠΕ (b) ήταν σημαντικά μειωμένη σε σύγκριση με εκείνη του φυσιολογικού ΠΕ (a). Οι ιστοί στα A και B προέρχονταν από τον ίδιο ασθενή. (modern pathology, 2007)

Η μελέτη των Krittiya Korphaisarn και συν. κατέδειξε ότι η απώλεια έκφρασης του CDX2 (απώλεια της έκφρασης του CDX-2 ορίστηκε η απουσία πυρηνικής χρώσης ή πυρηνική χρώση σε λιγότερο από 10% του όγκου) στους πρώιμους ΚΠΕ συσχετίστηκε με όγκους δεξιάς πλευράς, dMMR, μετάλλαξη BRAF και κακή πρόγνωση, ανεξάρτητα από την κατάσταση MMR. Δεν παρατήρησαν όμως συσχέτιση μεταξύ της έκφρασης CDX2 και του φύλου, του σταδίου του όγκου, του ιστολογικού υπότυπου και τη διαφοροποίηση του όγκου. Επίσης, η απώλεια

έκφρασης του CDX2 συσχετίστηκε σημαντικά με χειρότερη OS και στους ασθενείς με MSI, σε όλη την κοορτή αλλά και στους ασθενείς με στάδιο I-III. Η απώλεια έκφρασης του CDX2 συσχετίστηκε και με πτωχότερη 5ετή DFS. (Korphaisarn et al., 2021)

Η έρευνα των Shafiqheh Asgari-Karchekani και συν. έδειξε ότι το CDX2 ήταν υψηλότερο στους άντρες παρά στις γυναίκες (τα αρνητικά ή ελάχιστα χρωματισμένα δείγματα σε λιγότερο από το 10% των κυττάρων χαρακτηρίστηκαν ως αρνητικά, ασθενής έως μέτρια χρώση από 10 έως 29% των κυττάρων ως ασθενής, μέτρια έως έντονη χρώση από 30 έως 49% των κυττάρων χαρακτηρίστηκε μέτρια και ισχυρή χρώση σε περισσότερο από το 50% των κυττάρων ως ισχυρή), και σημαντικά χαμηλότερο στους όγκους της δεξιάς πλευράς από τους όγκους της αριστερής πλευράς. Παρατήρησαν ότι η έκφραση του CDX2 ήταν σημαντικά υψηλότερη στο αδενοκαρκίνωμα από ότι στο βλεννώδες. Η μειωμένη έκφραση του CDX2 συσχετίστηκε με τη συνολική παθολογική σταδιοποίηση. Επιπλέον, η μειωμένη CDX2 συσχετίστηκε με τη συμμετοχή των λεμφαδένων και τον υψηλό βαθμό του όγκου. Συμπερασματικά, η μειωμένη έκφραση του CDX2 συσχετίζεται με το γυναικείο φύλο, τους όγκους δεξιάς πλευράς, τους βλεννώδεις όγκους, την συμμετοχή λεμφαδένων, όγκο υψηλού βαθμού και προχωρημένη συνολική παθολογική σταδιοποίηση. Λόγω αυτών το CDX2 θα μπορούσε να θεωρηθεί πιθανός προγνωστικός παράγοντας. (Asgari-Karchekani et al., 2019)

Στην μελέτη των Björn Konukiewitz και συν. παρατήρησαν ότι ασθενείς με καθόλου ή χαμηλή έκφραση CDX2 (η έκφραση του CDX2 αναφέρθηκε ως αρνητική όταν παρατηρήθηκε πλήρης απώλεια της πυρηνικής έκφρασης του CDX2 ή ασθενής πυρηνική έκφραση σε λιγότερο από το 10% των καρκινικών κυττάρων) παρουσίασαν χειρότερη OS, DFS και DSS από τους ασθενείς με υψηλή έκφραση CDX2. Επιπλέον, στους ασθενείς με χαμηλή ή καθόλου έκφραση του CDX2 η μειωμένη επιβίωση ήταν πιο έκδηλη στην υποομάδα με MSS, όχι όμως σημαντική στο MSI. Στα περιστατικά σταδίου II/III κατά UICC, οι ασθενείς με καθόλου ή χαμηλή έκφραση CDX2 παρουσίασαν ελαφρώς χαμηλότερη DFS, δεν παρατήρησαν όμως ιδιαίτερες διαφορές στην OS και DSS ανάμεσα στα γκρουπ με το CDX2. Στους MSS ΚΠΕ σταδίου II/III κατά UICC οι όγκοι με καθόλου ή χαμηλή έκφραση CDX2 παρουσίασαν μικρότερη DFS και DSS, όχι όμως OS, ενώ σε αυτούς με MSI το CDX2 δεν είχε καμία επίδραση στις παραμέτρους επιβίωσης (OS, DFS, DSS). Στους όγκους που μελετήθηκαν με

βάση την θέση ανάπτυξής τους, αυτοί που βρέθηκαν στην αριστερή πλευρά εμφάνισαν απώλεια CDX2, όπως και οι MSI και MSS αριστερής πλευράς. Στους ΚΠΕ δεξιάς πλευράς δεν παρατηρήθηκε προγνωστική επίδραση του CDX2. (Konukiewicz et al., 2021)

Οι Sara Ribeirinho-Soares και συν. παρατήρησαν ότι ο συνδυασμός υψηλής έκφρασης CDX2 (αξιολογήθηκε όσον αφορά την πυρηνική έκφραση και οι περιπτώσεις όπου ο όγκος παρουσίαζε >25% θετικών κυττάρων χαρακτηρίστηκε ως CDX2 υψηλό), με χαμηλή έκφραση MUC2 και απουσία SOX2 ή ανεπάρκεια MMR στον ΚΠΕ στο στάδιο II, έδωσε σημαντικά χειρότερη πρόγνωση. (Ribeirinho-Soares et al., 2021)

Στην μελέτη των Jens Neumann και συν. παρατήρησαν ότι η έκφραση του CDX2 (η έκφραση του CDX2 αναφέρθηκε ως αρνητική όταν παρατηρήθηκε πλήρης απώλεια της πυρηνικής έκφρασης του CDX2 ή παρατηρήθηκε ασθενής πυρηνική έκφραση σε λιγότερο από το 10% των καρκινικών κυττάρων) συσχετίζεται σημαντικά με μειωμένη OS. Βρήκαν επίσης σημαντική συσχέτιση της έκφρασης του CDX2 με την ανεπάρκεια MMR και τη παρουσία μετάλλαξης BRAF, όχι όμως με τη σύγχρονη μετάσταση. Οι ΚΠΕ με επαρκές κατάσταση MMR συσχετίστηκαν με απώλεια CDX2 και σύγχρονη μετάσταση, ενώ στους ασθενείς με ανεπαρκές κατάσταση MMR και απώλεια CDX2 δεν παρατηρήθηκαν απομακρυσμένες μεταστάσεις. Απέδειξαν ότι η μειωμένη OS στους ασθενείς με ΚΠΕ και αρνητικό CDX2 δεν προκαλείται από υψηλότερα ποσοστά απομακρυσμένων μεταστάσεων. Συμπερασματικά της έρευνας, η προγνωστική αξία του CDX2 εξαρτάται από την κατάσταση BRAF και την κατάσταση MMR, τονίζοντας ότι το CDX2 δεν αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη για τον ΚΠΕ. (Neumann et al., 2018)

Αφού πραγματοποίησαν μετά-ανάλυση, οι Gianluca Tomasello και συν. υποστήριξαν ότι η έκφραση του CDX2 αποτελεί ισχυρό προγνωστικό παράγοντα στα στάδια II και III στον ΚΠΕ. (Tomasello et al., 2018)

Σε ανάλυση των Jarle Bruun και συν. η απώλεια έκφρασης του CDX2 (η πυρηνική χρώση μετρήθηκε ημιποσοτικά όσον αφορά το ποσοστό των θετικών κυττάρων και την ένταση της χρώσης) συσχετίστηκε με όγκους χαμηλού βαθμού κακοήθειας, δεξιάς εντόπισης, MSI, μετάλλαξη BRAF και αδιαφοροποίητους τύπους CMS1/4. Μονομεταβλητή ανάλυση έδειξε ότι η απώλεια CDX2 σχετιζόταν με σημαντικά

μικρότερη 5ετή OS στα στάδια II και III. Πολυμεταβλητές αναλύσεις έδειξαν ότι το CDX2 είχε προγνωστική αξία ανεξάρτητα από τους σχετικούς προγνωστικούς παράγοντες (ιστοπαθολογικού βαθμού, θέση όγκου, MSI, μετάλλαξη BRAF). Πάντως, η απώλεια έκφρασης CDX2 συσχετίστηκε ασθενώς με προχωρημένο στάδιο καρκίνου, αναλύοντας τα 4 στάδια διαπιστώθηκε σημαντική συσχέτιση με 5ετή συνολική επιβίωση μόνο στο στάδιο IV. (Bruun et al., 2018)

Οι διαφορές μεταξύ των ερευνών μπορεί να οφείλονται σε διαφορές στις μεθόδους που χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση της έκφρασης του CDX2, όπως διαφορές στους τύπους εξετασθέντων ιστών (μικροσυστοιχίες ιστών ή ολόκληρη τομή), διαφορές στο αντίσωμα και διαφορές στα κριτήρια που χρησιμοποιούνται για τον ορισμό της αρνητικής χρώσης. (Korphaisarn et al., 2021)

3.9. CK7

Οι κυτταροκίνες (CKs) είναι μέλη μιας ομάδας 20 κυτταροσκελετικών δομικών πρωτεϊνών που εμφανίζονται στα επιθήλια και στους όγκους οι οποίοι προέρχονται από επιθήλια. Η έκφρασή τους ρυθμίζεται συνήθως από τα νεοπλασματικά κύτταρα, και γι αυτό ειδικά αντισώματα κατά των CK χρησιμοποιούνται ευρέως στη συνήθη ιστοπαθολογική διάγνωση για τον προσδιορισμό της προέλευσης των όγκων, ιδιαίτερα σε μεταστάσεις. (Hrudka et al., 2021)

Στην έρευνα των Jan Hrudka και συν. παρατήρησαν ότι οι ασθενείς με έκφραση της CK7 >10% των καρκινικών κυττάρων είχαν σημαντικά μικρότερη CSS από τους ασθενείς χωρίς έκφραση της CK7 ($\leq 10\%$). Οι ασθενείς με ΚΠΕ που εμφανιζόταν στο δεξιό κόλον είχαν καλύτερη CSS από αυτούς που ο όγκος εμφανιζόταν στο αριστερό κόλον. Επίσης, αυτοί που είχαν όγκους υψηλού βαθμού κακοήθειας παρουσίασαν μικρότερη CSS, από αυτούς με ΚΠΕ χαμηλού βαθμού κακοήθειας. Η CSS και η 5ετής επιβίωση ήταν μικρότερη στους όγκους με CK7 έκφραση από τους όγκους χωρίς έκφραση CK7, ανεξάρτητα από τον βαθμό, τη θέση και το προχωρημένο στάδιο. Η έκφραση CK7, ο υψηλός βαθμός, το προχωρημένο στάδιο UICC και η εγγύς θέση του όγκου χαρακτηρίστηκαν αρνητικοί δείκτες σε σχέση με την πρόγνωση. (Hrudka et al., 2021)

3.10. Bcl2

Η πρωτεΐνη Bcl2 συμμετέχει στη ρύθμιση της απόπτωσης και η υπερέκφρασή της στον ΚΠΕ σχετίζεται με καλύτερη πρόγνωση. Η έκφραση Bcl2 προσδιορίστηκε ως ο αριθμός των θετικά χρωματισμένων κυττάρων σε έξι μη επικαλυπτόμενα μικροσκοπικά οπτικά. Σε πολυπαραγοντική ανάλυση το στάδιο της νόσου, το αντρικό φύλο και η έκφραση p53 και Bcl2 είναι ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες υποτροπής για τον ορθικό καρκίνο. Ορισμένες μελέτες δείχνουν ότι η έκφραση Bcl2 συσχετίζεται με ευνοϊκή πρόγνωση, ενώ άλλες αναφέρουν ότι δεν υπάρχει στατιστική συσχέτιση μεταξύ της έκφρασης Bcl2 και των προγνωστικών παραγόντων όπως ο βαθμός διαφοροποίησης του όγκου. (Taha et al., 2022)

Το ποσοστό της ανοσοϊστοχημικής έκφρασης του Bcl2 στον ΚΠΕ διαφέρει αρκετά από μελέτη σε μελέτη και αυτό οφείλεται στους διαφορετικούς πληθυσμούς, στα διαφορετικά συστήματα ταξινόμησης και τις διαφορετικές στατιστικές αναλύσεις, καθώς στην ανοσοϊστοχημική τεχνική και την ανάλυση των αποτελεσμάτων. (Shilpa et al., 2019)

Σε έρευνα των Anas Taha και συν. ασθενείς με ακτινοθεραπεία δεν έχουν διαφορές στην έκφραση του Bcl2 με ποσοστό επιβίωσης μεγαλύτερο ή μικρότερο των τριών ετών. Ενώ ασθενείς που έχουν υποβληθεί μόνο σε χειρουργική εκτομή, εμφανίζουν χαμηλή έκφραση Bcl2 και ποσοστό επιβίωσης μικρότερο των τριών ετών. (Taha et al., 2022)

Στην μελέτη των Shilpa T Patil και συν. οι όγκοι με καλή και μέτρια διαφοροποίηση έχουν μεγαλύτερη έκφραση Bcl2, από τους όγκους με πτωχή διαφοροποίηση, χωρίς όμως σημαντική στατιστική συσχέτιση. Οι όγκοι σε πρώιμο στάδιο, grade I και II, εμφανίζουν μεγαλύτερη έκφραση Bcl2 από τους όγκους σε προχωρημένο στάδιο, grade III και IV, και πάλι χωρίς σημαντική στατιστική συσχέτιση. Αυτή η έλλειψη στατιστικής συσχέτισης της ανοσοϊστοχημικής έκφρασης του Bcl2 και των προγνωστικών παραμέτρων, υποδηλώνει ότι η ανοσοϊστοχημική έκφραση του Bcl2 (>50% των καρκινικών κυττάρων) ίσως να μην αποτελεί προγνωστικό παράγοντα στον ΚΠΕ. (Shilpa et al., 2019)

3.11. SYNAPTOPHYSIN

Η οικογένεια των πρωτεϊνών φυσίνης αποτελείται από την Synaptophysin (SYP), Synaptophysinlike 1 (SYPL1), Synaptophysinlike 2 (SYPL2), Synaptotropin (SYNRP). Η SYP αποτελεί απαραίτητο δείκτη για την ιστοπαθολογική ταυτοποίηση των νευροενδοκρινικών νεοπλασιών (NEN), κυρίως των γαστρεντεροπαγκρεατικών NEN. (Leietal., 2022)

Η SYPL1 είναι μία πρωτεΐνη που εκφράζεται τόσο σε νευρωνικούς όσο και σε μη νευρωνικούς ιστούς, σχετίζεται με τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων καθώς και με κακή πρόγνωση. (Zhaoetal., 2022)

Η SYPL2 σχετίζεται με το νευροενδοκρινικό σύστημα και εκφράζεται ιδιαίτερα σε σκελετικούς μύες και στην γλώσσα, και σύμφωνα με την GSEA σχετίζεται με την ρύθμιση της μετανάστευσης των επιθηλιακών κυττάρων, την ανάπτυξη των αγγείων, τις οδούς στον καρκίνο και αρκετά ζωτικά μονοπάτια που σχετίζονται με τον όγκο. Υψηλή έκφραση της SYP2 στα καρκινικά κύτταρα συσχετίζεται με χειρότερη OS και PFS. (Zhaoetal., 2022)

Σε έρευνα των Matteo Fassan και συν. αναφορικά με τη συσχέτιση της έκφρασης συναπτοφυσίνης και τη πρόγνωση σε αδenoκαρκινώματα ΠΕ κατά την πολυμεταβλητή ανάλυση η ανταπόκριση στην θεραπεία πρώτης γραμμής και η απουσία συναπτοφυσίνης σχετίζονται με καλύτερη PFS, ενώ οι μη ανταποκρινόμενοι στην χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής ΚΠΕ, η pMMR και η έκφραση συναπτοφυσίνης είναι ανεξάρτητοι παράγοντες που σχετίζονται με χειρότερη OS. (Fassanetal., 2021)

Στην έρευνα των Zong-Xian Zhao και συν. η έκφραση της SYP στον ΚΠΕ είναι χαμηλότερη από τους φυσιολογικούς ιστούς του ΠΕ. Τα υψηλά επίπεδα της SYP στον ΚΠΕ συσχετίστηκαν με LNM και με χειρότερη πρόγνωση ασθενών, καθώς και με σημαντικά μικρότερη OS και επιβίωσης χωρίς νόσο. Η υψηλή έκφραση της SYP συσχετίστηκε και με χειρότερη OS τόσο στο στάδιο II όσο και στο στάδιο III στον ΚΠΕ. Τα υψηλά επίπεδα έκφρασης της SYPL2 σε ασθενείς με ΚΠΕ συσχετίζονται με λεμφαδενικές μεταστάσεις (στάδιο N), και πιο προχωρημένους όγκους (στάδιο T). Μονοπαραγοντικές και πολυπαραγοντικές αναλύσεις Cox έδειξαν ότι τα επίπεδα έκφρασης της SYPL2 είναι ένας δυναμικά ανεξάρτητος δείκτης κακής πρόγνωσης για τους ασθενείς με ΚΠΕ. Επίσης, επισήμαναν ότι η έκφραση της SYP συσχετίζεται με την έκφραση της KDR και της μετάλλαξης BRAFV600E. Η μετάλλαξη BRAFV600E εμφανίζεται περίπου στο 10% των ΚΠΕ και συσχετίζεται με ιδιαίτερα κακή πρόγνωση. Αυτό διαπίστωσαν και στην συγκεκριμένη έρευνα, ότι η υψηλή έκφραση της SYPL2 στην μετάλλαξη BRAFV600E σχετίζεται με κακή πρόγνωση. Η μετάλλαξη BRAFV600E συνδέεται με την στοχευμένη θεραπεία του μεταστατικού ΚΠΕ. Συμπερασματικά της έρευνας, η SYPL2 μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως βιοδείκτης για την πρόβλεψη της στοχευμένης θεραπείας των ασθενών στον ΚΠΕ. (Zhaoetal., 2022)

Τα μικτά αδενοκαρκινώματα και νευροενδοκρινή καρκινώματα του ΠΕ (MANECs) είναι ιδιαίτερα επιθετικά νεοπλάσματα. Αποτελούνται από μορφολογικά διακριτά συστατικά αδενοκαρκινώματος και νευροενδοκρινικού καρκινώματος. Τα MANECs επιβεβαιώνονται με την ανοσοϊστοχημική χρώση της συναπτοφυσίνης. Η έκφραση της SYP στα συμβατικά αδενοκαρκινώματα του ΠΕ συσχετίζεται με μειωμένη DFS, όχι όμως με την OS ή την ειδική για την ασθένεια επιβίωση (DSS). Τα MANECs, αντιθέτως, παρουσιάζουν σημαντικά χαμηλότερη επιβίωση, σε σχέση με τα συμβατικά αδενοκαρκινώματα, ανεξάρτητα από το αν εκφράζεται η συναπτοφυσίνη ή όχι. Σε μονοπαραγοντικές και πολυπαραγοντικές αναλύσεις (που περιελάμβαναν την ηλικία, το φύλο, το στάδιο UICC και το βαθμό WHO) τα MANECs έχουν σημαντικά χαμηλότερη OS, DSS και DFS από τα συμβατικά αδενοκαρκινώματα με διάχυτη έκφραση της SYP. (Konukiewitzetal., 2021)

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου (ΚΠΕ) είναι από τις πιο συχνές μορφές καρκίνου και από τις κύριες αιτίες θανάτου από καρκίνο, παγκοσμίως. Οι αιτίες εμφάνισης ΚΠΕ είναι περιβαλλοντικοί και γενετικοί/κληρονομικοί παράγοντες. Υπάρχει μία σταδιακή αύξηση των κρουσμάτων τα τελευταία χρόνια, και αυτό οφείλεται κυρίως στον σύγχρονο τρόπο ζωής στις ανεπτυγμένες κοινωνίες. Η ανάγκη για την έγκαιρη ανίχνευση του ΚΠΕ είναι μεγάλη, καθώς όσο πιο γρήγορα ανιχνευθεί τόσο πιο αντιμετωπίσιμος είναι. Η κολonosκόπηση είναι η κύρια εξέταση για την πρόληψη του ΚΠΕ. Όταν, όμως, εμφανιστούν τα συμπτώματα, ο καρκίνος βρίσκεται ήδη σε προχωρημένο στάδιο. Κάποια από τα συμπτώματα είναι το αίμα στα κόπρανα και οι αλλαγές στις εντερικές συνήθειες. Η σταδιοποίηση του καρκίνου του παχέος εντέρου γίνεται με το σύστημα TNM. Η συνήθης και πιο αποτελεσματική μέθοδος αντιμετώπισης του είναι η χειρουργική εκτομή.

Τα περιστατικά με καρκίνο του παχέος εντέρου ελέγχονται ανοσοϊστοχημικά με σκοπό τη διάγνωση την πρόγνωση και τον καθορισμό της θεραπείας. Οι πιο ευρέως χρησιμοποιούμενοι ανοσοϊστοχημικοί δείκτες που σχετίζονται με την πρόγνωση του ΚΠΕ είναι οι πρωτεΐνες MMR, HER2, PD-L1, CD3-CD8, p53 και CDX2 . Ασθενείς με ανεπαρκές MMR έχουν καλύτερη πρόγνωση και η κατάσταση αυτή αποτελεί έναν ισχυρό προγνωστικό δείκτη στα πρώιμα στάδια του ΚΠΕ με ευνοϊκό αντίκτυπο. Η έκφραση του PD-L1 αφενός είναι ένας κακός προγνωστικός παράγοντας αφετέρου αποτελεί ένα πιθανά χρήσιμο θεραπευτικό στόχο για την μελλοντική θεραπεία του ΚΠΕ. Η υψηλή πυκνότητα των CD3 και CD8 Τ λεμφοκυττάρων εντός του όγκου και ιδιαίτερα το υψηλό Immunoscore σχετίζεται με καλύτερη πρόγνωση. Το HER2 έχει έναν αμφιλεγόμενο προγνωστικό ρόλο στον ΚΠΕ, καθώς τα αποτελέσματα των ερευνών δεν έχουν συμφωνία. Το Ki-67 στον ΚΠΕ είναι ένας δυνητικός προγνωστικός δείκτης κακής πρόγνωσης, καθώς η υψηλή έκφρασή του, συνήθως, σχετίζεται με κακή πρόγνωση. Το CDX2 χρησιμεύει για την διαφορική διάγνωση του πρωτοπαθούς με το μεταστατικό αδενοκαρκίνωμα, και αναφέρεται ότι η απώλεια έκφρασής του σχετίζεται με κακή πρόγνωση. Παρόλα αυτά οι απόψεις δίστανται για το αν αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα. Η έκφραση της CK7 δείχνει να σχετίζεται με κακή πρόγνωση, και τέλος αντικρουόμενα αποτελέσματα έχουμε στο BCL2 και p53. Οι διαφορές στις έρευνες ενδέχεται να οφείλονται στην αξιολόγηση

της έκφρασης των δεικτών, διαφορές στους ιστολογικούς τύπους, στα αντισώματα και στα κριτήρια για τον ορισμό της χρώσης ως θετική ή αρνητική

Επιπλέον, η μετάλλαξη BRAFV600E μπορεί να ανιχνευθεί με το αντίσωμα anti-BRAFV600E (VEI) και σε σύγκριση με τον μοριακό έλεγχο δίνει ευαισθησία και ειδικότητα 93% και 96%, αντίστοιχα, ενώ αποτελεί αρνητικό προγνωστικό παράγοντα ιδιαίτερα σε ΚΠΕ με επάρκεια του MMR.

Συμπερασματικά, η ανοσοϊστοχημεία μπορεί να λειτουργήσει ως ένα ισχυρό, χαμηλού κόστους εργαλείο για τον καθορισμό της πρόγνωσης στο ΚΠΕ. Ωστόσο, υπάρχει ανάγκη για επιπλέον έρευνα ώστε να διασφαλιστεί η ακρίβεια των ήδη υπαρχόντων δεικτών και να βρεθούν νέοι προγνωστικοί ανοσοϊστοχημικοί δείκτες για τον ΚΠΕ.

SUMMARY

Colorectal cancer (CRC) is one of the most common forms of cancer and one of the main causes of cancer-related death worldwide. The causes of CRC are environmental and genetic/hereditary factors. There has been a gradual increase in cases in recent years, and this is mainly due to the modern lifestyle in developed societies. The need for the early detection of CRC is great, as the sooner it is detected, the more treatable it is. Colonoscopy is the primary screening test for CRC prevention. However, when symptoms appear, the cancer is already in an advanced stage. Some of the symptoms are blood in the stool and changes in bowel habits. Colon cancer is staged using the TNM system. The usual and most effective method of treating it is surgical excision.

In CRC cases immunohistochemistry is performed for the purpose of diagnosis, prognosis and determination of treatment. The most widely used immunohistochemical markers related to the prognosis of CRC are MMR, HER2, PD-L1, CD3-CD8, p53 and CDX2 proteins. Patients with deficient MMR have a better prognosis and this condition is a strong prognostic marker in the early stages of CRC with a favorable impact. PD-L1 expression is on the one hand a poor prognostic factor and on the other hand it is a potentially useful therapeutic target for the future treatment of CRC. A high density of CD3 and CD8 T lymphocytes within the tumor and especially a high Immunoscore is associated with a better prognosis. HER2 has a controversial prognostic role in CRC, as research results are inconsistent. Ki-67 in CRC is a potential prognostic marker of poor prognosis, as its high expression is usually associated with poor prognosis. CDX2 serves for the differential diagnosis of primary versus metastatic adenocarcinoma, and its loss of expression is reported to be associated with poor prognosis. However, opinions differ as to whether it is an independent prognostic factor. CK7 expression appears to be associated with poor prognosis, and finally we have conflicting results for BCL2 and p53. Differences in studies may be due to the assessment of marker expression, differences in histological types, antibodies, and criteria for defining staining as positive or negative.

In addition, the BRAFV600E mutation can be detected with the anti-BRAFV600E antibody (VEI) and compared to molecular testing it gives a sensitivity and specificity of 93% and 96%, respectively, while it is a negative prognostic factor especially in MMR-proficient CRC.

In conclusion, immunohistochemistry can serve as a powerful, low-cost tool for determining prognosis in CRC. However, there is a need for additional research to ensure the accuracy of already existing markers and to find predictive new prognostic immunohistochemical markers for CRC.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Alexander Peter G., McMillan Donald C., Park James H. (2020). A meta-analysis of CD274 (PD-L1) assessment and prognosis in colorectal cancer and its role in predicting response to anti-PD-1 therapy. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, (), 103147–. doi:10.1016/j.critrevonc.2020.103147

Aguiar Samuel Junior , Max Moura de Oliveira , Diego Rodrigues Mendonça E Silva , Celso Abdon Lopes de Mello , Vinicius Fernando Calsavara , Maria Paula Curado (2020) SURVIVAL OF PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER IN A CANCER CENTER. *Arq Gastroenterol.* 172-177 doi: 10.1590/S0004-2803.202000000-65.

AJCC Cancer Staging Manual, Seventh Edition, (2015) Chapter 1 : purpose and Principles of cancer Staging

Aoife J McCarthy, Jose-Mario Capo-Chichi, Tara Spence, Sylvie Grenier, Tracy Stockley , Suzanne Kamel-Reid , Stefano Serra , Peter Sabatini and Runjan Chetty. Heterogenous loss of mismatch repair (MMR) protein expression: a challenge for immunohistochemical interpretation and microsatellite instability (MSI) evaluation. *The Journal of Pathology: Clinical Research J Pathol Clin Res*; April 2019; 5: 115–129 Published online 19 December 2018 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/cjp2.120

Araghi Marzieh, Isabelle Soerjomataram, Mark Jenkins, James Brierley, Eva Morris, Freddie Bray, Melina Arnold. (2018)Global trends in colorectal cancer mortality: projections to the year 2035. *International Journal of Cancer*, (), *ijc.32055–*. doi:10.1002/ijc.32055

ASCO 2023. Colorectal cancer:statistics

Asgari-Karchekani, S., Karimian, M., Mazoochi, T., Taheri, M. A., & Khomehchian, T. (2019). CDX2 Protein Expression in Colorectal Cancer and Its Correlation with Clinical and Pathological Characteristics, Prognosis, and Survival Rate of Patients. *Journal of Gastrointestinal Cancer*. doi:10.1007/s12029-019-00314-w

Astin, Margaret; Griffin, Tom; Neal, Richard D; Rose, Peter; Hamilton, William (2011). The diagnostic value of symptoms for colorectal cancer in primary care: a systematic review. *British Journal of General Practice*, 61(586), 231–243. doi:10.3399/bjgp11x572427

Astrid Louise Bjørn Bennedsen, Luyi Cai, Rune Petring Hasselager, Aysun Avci Özcan, Khadra Bashir Mohamed, Jens Ole Eriksen, Susanne Eiholm, Michael Bzorek, Anne-Marie Kanstrup Fiehn, Thomas Vauvert F. Hviid and Ismail Gögenur (2022): An exploration of immunohistochemistrybased prognostic markers in patients undergoing curative resections for colon cancer. *BMC Cancer* 22:62 <https://doi.org/10.1186/s12885-022-09169-0>

Barry Iacopetta (2003). TP53 mutation in colorectal cancer. , 21(3), 271–276. doi:10.1002/humu.10175

Berntsson Jonna, Jakob Eberharda , Bjorn Nodin, Karin Leanderssonb , Anna H. Larssona , and Karin Jirstrom(2018) Expression of programmed cell death protein 1 (PD-1) and its ligand PD-L1 in colorectal cancer: Relationship with sidedness and prognosis. ONCOIMMUNOLOGY 2018, VOL. 7, NO. 8, e1465165 (16 pages) <https://doi.org/10.1080/2162402X.2018.1465165>

Bing Zhu, Jie Luo, Yiyao Jiang, Luhua Yu, Mulin Liu, Jun Fu. (2018).Prognostic significance of nomograms integrating IL-37 expression, neutrophil level, and MMR status in patients with colorectal cancer. wileyonlinelibrary.com/journal/cam4. Cancer Medicine. 2018;7:3682–3694. DOI: 10.1002/cam4.1663

Bing-Syuan Chung, I-Chuang Liao, Peng-Chan Lin, Shang-Yin Wu, Jui-Wen Kang, Bo-Wen Lin, Po-Chuan Chen, Ren-Hao Chan, Chung-Ta Lee , Meng-Ru Shen , Shang-Hung Chen and Yu-Min Yeh(2022) PD-L1 Expression in High-Risk Early-Stage Colorectal Cancer—Its Clinical and Biological Significance in Immune Microenvironment. Int. J. Mol. Sci. 2022, 23, 13277. <https://doi.org/10.3390/ijms232113277>

Bjørn Bennedsen Astrid Louise, Luyi Cai, Rune Petring Hasselager, Aysun Avci Özcan, Khadra Bashir Mohamed, Jens Ole Eriksen, Susanne Eiholm, Michael Bzorek, Anne-Marie Kanstrup Fiehn, Thomas Vauvert F. Hviid and Ismail Gögenur. (2022). An exploration of immunohistochemistrybased prognostic markers in patients undergoing curative resections for colon cancer. BMC Cancer 22:62 <https://doi.org/10.1186/s12885-022-09169-0>

Bond Catherine E. and Vicki L. J. Whitehall (2018) How the BRAF V600E Mutation Defines a Distinct Subgroup of Colorectal Cancer: Molecular and Clinical Implications. Gastroenterology Research and Practice <https://doi.org/10.1155/2018/9250757>

Bray Freddie, Ferlay Jacques, Soerjomataram Isabelle, Siegel Rebecca L., Torre Lindsey A., Jemal, Ahmedin (2018). Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians, (), –. doi:10.3322/caac.21492

Bruun J., Sveen A., Barros R., Eide P. W., Eilertsen, I., Kolberg M., Lothe R. A. (2018). Prognostic, predictive, and pharmacogenomic assessments of CDX2 refine stratification of colorectal cancer. Molecular Oncology. doi:10.1002/1878-0261.12347

Buccafusca Gabriella, Ilaria Proserpio, Antonino Tralongo, Sebastiano Rametta Giuliano, Paolo Tralongo (2019). Early colorectal cancer: diagnosis, treatment and survivorship care. Critical Reviews in Oncology/Hematology, (), S1040842817304511–. doi:10.1016/j.critrevonc.2019.01.023

CAP, 2019. Mismatch Repair (MMR) or Microsatellite Instability (MSI) Biomarker Testing to Inform Clinical Management and Treatment Decisions in Patients with Primary or Metastatic Colorectal Carcinoma. [online] Available at: file:///C:/Users/User/Downloads/cap-18-mmr-msi-for-crc-2019%20(2).pdf

CAP, Testing of Specimens From Patients With Advanced Colorectal Carcinoma. [Online] Available at: <https://www.cap.org/member-resources/articles/testing-of-specimens-from-patients-with-advanced-colorectal-carcinoma>

Cervantes A., R. Adam, S. Roselló, et al, on behalf of the ESMO Guidelines Committee, Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up, *Ann Oncol.* 2023;34(1):10-32
<https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/gastrointestinal-cancers/metastatic-colorectal-cancer>

Dekker, Evelien; Tanis, Pieter J; Vleugels, Jasper L A; Kasi, Pashtoon M; Wallace, Michael B (2019). Colorectal cancer. *The Lancet*, 394(10207), 1467–1480. doi:10.1016/S0140-6736(19)32319-0

Dvorak Katerina Amanda Higgins, John Palting, Michael Cohen & Patrick Brunhoeber (2019) Immunohistochemistry with Anti-BRAF V600E (VE1) Mouse Monoclonal Antibody is a Sensitive Method for Detection of the BRAF V600E Mutation in Colon Cancer: Evaluation of 120 Cases with and without KRAS Mutation and Literature Review. *Pathology & Oncology Research* volume 25, pages349–359.

Enkhat Tumenjin, Nishi Masaaki, Takasu Chie, Yoshikawa Kozo, Jun Higashijima, Tokunaga Takuya, Kashihara Hideya, Ishikawa Daichi, Shimada Mitsuo (2018). Programmed Cell Death Ligand 1 Expression Is an Independent Prognostic Factor in Colorectal Cancer. *Anticancer Research*, 38(6), 3367–3373. doi:10.21873/anticancer.12603

El Hanbuli HM, Amer SI, Ibrahim HA.(2022) Expression of septin 2 and her2/neu in colorectal cancer. *J Microsc Ultrastruct* 2022;10:197-203. DOI: 10.4103/jmau.jmau_38_21

Elomaa Hanna, Maarit Ahtiainen, Sara A. Väyrynen, Shuji Ogino, Jonathan A. Nowak, Marjukka Friman, Olli Helminen, Erkki-Ville Wirta 10, Toni T. Seppälä, Jan Böhm, Markus J. Mäkinen, Jukka-Pekka Mecklin, Teijo Kuopio and Juha P. Väyrynen. (2022) Prognostic significance of spatial and density analysis of T lymphocytes in colorectal cancer. *British Journal of Cancer*.
<https://doi.org/10.1038/s41416-022-01822-6>

Farkash Shai, Naama Schwartz, Natalia Edison, Sophia Greenberg, Hila Belhanes Peled, Wail Sindiany and Judit Krausz. (2022) Tissue microarray: a potential cost-effective approach for mismatch repair testing in colorectal cancer. *BMC Gastroenterology* (2022) 22:504 <https://doi.org/10.1186/s12876-022-02573-7>

Fassan M., Milione M., Maddalena G., Cremolini C., Schirripa, M., Pietrantonio F., Loupakis, F. (2021). Synaptophysin expression in mutated advanced colorectal cancers identifies a new subgroup of tumours with worse prognosis. *European Journal of Cancer*, 146, 145–154. doi:10.1016/j.ejca.2021.01.016

Franck Pagès, Bernhard Mlecnik, Florence Marliot, Gabriela Bindea, Fang-Shu Ou, Carlo Bifulco, Alessandro Lugli, Inti Zlobec, Tilman T Rau, Martin D Berger, Iris D Nagtegaal, Elisa Vink-Börger, Arndt Hartmann, Carol Geppert, Julie Kolwelter, Susanne Merkel, Robert Grützmann, Marc Van den Eynde, Anne Jouret-Mourin, Alex Kartheuser, Daniel Léonard, Christophe Remue, Julia Y Wang, Prashant Bavi, Michael H A Roehrl, Pamela S Ohashi, Linh T Nguyen, SeongJun Han, Heather L MacGregor, Sara Hafezi-Bakhtiari, Bradley G Wouters, Giuseppe V Masucci, Emilia K Andersson, Eva Zavadova, Michal Vocka, Jan Spacek, Lubos Petruzelka, Bohuslav Konopasek, Pavel Dunder, Helena Skalova, Kristyna Nemejcova, Gerardo Botti, Fabiana Tatangelo, Paolo Delrio, Gennaro Ciliberto, Michele Maio, Luigi Laghi, Fabio Grizzi, Tessa Fredriksen, Bénédicte Buttard, Mihaela Angelova, Angela Vasaturo, Pauline Maby, Sarah E Church, Helen K Angell, Lucie Lafontaine, Daniela Bruni, Carine El Sissy, Nacilla Haicheur, Amos Kirilovsky, Anne Berger, Christine Lagorce, Jeffrey P Meyers, Christopher Paustian, Zipei Feng, Carmen Ballesteros-Merino, Jeroen Dijkstra, Carlijn van de Water, Shannon van Lent-van Vliet, Nikki Knijn, Ana-Maria Muşină, Dragos-Viorel Scripcariu, Boryana Popivanova, Mingli Xu, Tomonobu Fujita, Shoichi Hazama, Nobuaki Suzuki, Hiroaki Nagano, Kiyotaka Okuno, Toshihiko Torigoe, Noriyuki Sato, Tomohisa Furuhashi, Ichiro Takemasa, Kyogo Itoh, Prabhu S Patel, Hemangini H Vora, Birva Shah, Jayendrakumar B Patel, Kruti N Rajvik, Shashank J Pandya, Shilin N Shukla, Yili Wang, Guanjun Zhang, Yutaka Kawakami, Francesco M Marincola, Paolo A Ascierto, Daniel J Sargent*, Bernard A Fox, Jérôme Galon (2018) International validation of the consensus Immunoscore for the classification of colon cancer: a prognostic and accuracy study. *Lancet* 2018; 391: 2128–39 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30789-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30789-X)

Ghada N. Al-Jussani, Anas Alsughayer, Mustafa S. Yousuf, Yaseen Mullahuwash, Tamara Dabbagh, and Maher A. Sughayer (2022) The clinicopathological features of programmed death ligand-1 expression in colorectal carcinoma, *The International Journal of Biological Markers* Volume 37, Issue 3, September 2022, Pages 322-327, Article Reuse Guidelines. <https://doi.org/10.1177/03936155221104122>

Gian Luigi de'Angelis, Lorena Bottarelli, Cinzia Azzoni, Nicola de'Angelis, Gioacchino Leandro, Francesco Di Mario, Federica Gaiani, Francesca Negri. Microsatellite instability in colorectal cancer. *Acta Biomed* 2018; Vol. 89, Supplement 9: 97-101 DOI: 10.23750/abm.v89i9-S.7960

Global Cancer Facts and Figures 2nd Edition

González-Colunga Karla J. & Leonardo S. Lino-Silva & Rosa A. Salcedo-Hernández & Erika B. Ruiz-García & César Zepeda-Najar. (2019) BRAF V600E Expression by

Immunohistochemistry in Colon Cancer and Clinico-pathologic Features Associated with BRAF-Mutated Colonic Cancers in Mexican Patients. *Journal of Gastrointestinal Cancer* <https://doi.org/10.1007/s12029-018-00191-9>

Graule, J., Uth, K., Fischer, E., Centeno, I., Galván, J. A., Eichmann, M., ... Zlobec, I. (2018). CDX2 in colorectal cancer is an independent prognostic factor and regulated by promoter methylation and histone deacetylation in tumors of the serrated pathway. *Clinical Epigenetics*, 10(1). doi:10.1186/s13148-018-0548-2

Grothey A, M. Fakih;J. Tabernero (2021). Management of BRAF-mutant metastatic colorectal cancer: a review of treatment options and evidence-based guidelines . *Annals of Oncology*, (), -. doi:10.1016/j.annonc.2021.03.206

Guojun Tong, Guiyang Zhang , Jian Liu, Zhaozheng Zheng, Yan Chen, Pingping Niu And Xuting Xu. Cutoff Of 25% For Ki67 Expression Is A Good Classification Tool For Prognosis In Colorectal Cancer In The Ajcc-8 Stratification. *Oncology Reports* 43: 1187-1198, 2020. Doi: 10.3892/Or.2020.7511

Gupta, Ruby; Sinha, Surajit; Paul, Rabindra N. (2018). The impact of microsatellite stability status in colorectal cancer. *Current Problems in Cancer*, (), S0147027217301691-. doi:10.1016/j.currprobcancer.2018.06.010

Helen K. Angell, Daniela Bruni, J. Carl Barrett, Ronald Herbst, and Jerome Galon (2019) The Immunoscore: Colon Cancer and Beyond. *American Association of Cancer Research* doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-1851

Hirota Furuke;Tomohiro Arita;Yoshiaki Kuriu;Hiroki Shimizu;Jun Kiuchi;Yusuke Yamamoto;Hirota Konishi;Ryo Morimura;Atsushi Shiozaki;Hisashi Ikoma;Takeshi Kubota;Masayoshi Nakanishi;Hitoshi Fujiwara;Kazuma Okamoto;Eigo Otsuji; (2021). The survival after recurrence of colorectal cancer: a retrospective study focused on time to recurrence after curative resection . *Surgery Today*, (), -. doi:10.1007/s00595-021-02336-z

Holtedahl Knut, Lars Borgquist, Gé A. Donker, Frank Buntinx, David Weller, Christine Campbell, Jörgen Månsson, Victoria Hammersley, Tonje Braaten & Ranjan Parajuli: Symptoms and signs of colorectal cancer, with differences between proximal and distal colon cancer: a prospective cohort study of diagnostic accuracy in primary care, *BMC Family Practice*

Hrudka J., Fišerová H., Jelínková K., Matěj R., & Waldauf P. (2021). Cytokeratin 7 expression as a predictor of an unfavorable prognosis in colorectal carcinoma. *Scientific Reports*, 11(1). doi:10.1038/s41598-021-97480-4

Huang Kevin Chih-Yang , Shu-Fen Chiang , Tsung-Wei Chen, WilliamTzu-Liang Chen, Pei-ChenYang , Tao-Wei Ke & K. S. Clifford Chao (2020) Prognostic relevance of programmed cell death 1 ligand 2 (PDCD1LG2/PD-L2) in patients with advanced

stage colon carcinoma treated with chemotherapy. Scientific Reports | (2020) 10:22330 | <https://doi.org/10.1038/s41598-020-79419-3>

Hyeon Jeong Oh, Jeong Mo Bae, Xianyu Wen, Seorin Jung, Younghoon Kim, Kyung Ju Kim, Nam-Yun Cho, Jung Ho Kim, Sae-Won Han, Tae-You Kim and Gyeong Hoon Kang (2019) p53 expression status is associated with cancer-specific survival in stage III and high-risk stage II colorectal cancer patients treated with oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy. *British Journal of Cancer* (2019) 120:797–805; <https://doi.org/10.1038/s41416-019-0429-2>

Jin Z, Sinicrope F.A. (2021) Prognostic and Predictive Values of Mismatch Repair Deficiency in Non-Metastatic Colorectal Cancer. *Cancers* 2021, 13, 300. <https://doi.org/10.3390/cancers13020300>

Johdi, Nor Adzimah; Sukor, Nur Fazilah (2020). Colorectal Cancer Immunotherapy: Options and Strategies. *Frontiers in Immunology*, 11(), 1624–. doi:10.3389/fimmu.2020.01624

Justin Guinney, Rodrigo Dienstmann, Xin Wang, Aurélien de Reyniès, Andreas Schlicker, Charlotte Sonesson, Laetitia Marisa, Paul Roepman, Gift Nyamundanda, Paolo Angelino, Brian M Bot, Jeffrey S Morris, Iris M Simon, Sarah Gerster, Evelyn Fessler, Felipe De Sousa E Melo, Edoardo Missiaglia, Hena Ramay, David Barras, Krisztian Homicsko, Dipen Maru, Ganiraju C Manyam, Bradley Broom, Valerie Boige, Beatriz Perez-Villamil, Ted Laderas, Ramon Salazar, Joe W Gray, Douglas Hanahan, Josep Taberner, Rene Bernards, Stephen H Friend, Pierre Laurent-Puig, Jan Paul Medema, Anguraj Sadanandam, Lodewyk Wessels, Mauro Delorenzi, Scott Kopetz, Louis Vermeulen & Sabine Tejpar (2015) The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nature Medicine* doi:10.1038/nm.3967

Kam Audrey E., Cathy Eng. (2021). BRAF V600E mutated metastatic colorectal cancer: current progress and future directions . *Expert Opinion on Biological Therapy*, (), –. doi:10.1080/14712598.2021.1908994

Karjula Topias, Hanna Elomaa, Anne Niskakangas, Olli Mustonen, Iris Puro, Teijo Kuopio, Maarit Ahtiainen, Jukka-Pekka Mecklin, Toni T. Seppälä, Erkki-Ville Wirta, Eero Sihvo, Juha P. Väyrynen, Fredrik Yannopoulos and Olli Helminen. (2022) CD3+ and CD8+ T-Cell-Based Immune Cell Score and PD-(L)1 Expression in Pulmonary Metastases of Microsatellite Stable Colorectal Cancer. *Cancers* 2023, 15, 206. <https://doi.org/10.3390/cancers15010206>

Kasurinen Jussib, Hagström Jaanab, Kaprio Tuomasa, Beilmann-Lehtonen Inesa, Haglund Caja, Böckelman Camillaa (2022). Tumor-associated CD3- and CD8-positive immune cells in colorectal cancer: The additional prognostic value of CD8+ to-CD3+ ratio remains debatable. *Tumor Biology*. DOI: 10.3233/TUB-211571

- Keum NaNa and Edward Giovannucci (2019). Global burden of colorectal cancer: emerging trends, risk factors and prevention strategies. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, (), –.doi:10.1038/s41575-019-0189-8
- Ko Young San and Jung-Soo Pyo (2019) Clinicopathological significance and prognostic role of tumor-infiltrating lymphocytes in colorectal cancer *The International Journal of Biological Markers*.
<https://doi.org/10.1177/1724600818817320>
- Konukiewitz Björn, Atsuko Kasajima , Maxime Schmitt , Kristina Schwamborn , Tanja Groll , Felix Schick Tanz , Claire Delbridge , Lisa Marie Schütze , Dirk Wilhelm , Corinna Lang , Sebastian Lange , Sebastian Foersch , Paul Jank , Katja Steiger , Alexander von Werder , Carsten Denkert , Wilko Weichert , Günter Klöppel and Moritz Jesinghaus (2021). Neuroendocrine Differentiation in Conventional Colorectal Adenocarcinomas: Incidental Finding or Prognostic Biomarker?. *Cancers* 2021, 13, 5111. <https://doi.org//10.3390cancers 13205111>
- Konukiewitz Björn, Maxime Schmitt, Miguel Silva, Junika Pohl, Corinna Lang, Katja Steiger, Kathrin Halfter, Jutta Engel, Anna Melissa Schlitter, Melanie Boxberg, Nicole Pfarr, Dirk Wilhelm, Sebastian Foersch, Markus Tschurtschenthaler, Wilko Weichert, and Moritz Jesinghaus (2021) Loss of CDX2 in colorectal cancer is associated with histopathologic subtypes and microsatellite instability but is prognostically inferior to hematoxylin–eosin-based morphologic parameters from the WHO classification. *Br J Cancer*. 125(12): 1632–1646. doi: 10.1038/s41416-021-01553-0
- Kopetz S, A. Grothey, R. Yaeger, E. Van Cutsem, J. Desai, T. Yoshino, H. Wasan, F. Ciardiello, F. Loupakis, Y.S. Hong, N. Steeghs, T.K. Guren, H.-T. Arkenau, P. Garcia-Alfonso, P. Pfeiffer, S. Orlov, S. Lonardi, E. Elez, T.-W. Kim, J.H.M. Schellens, C. Guo, A. Krishnan, J. Dekervel, V. Morris, A. Calvo Ferrandiz, L.S. Tarpgaard, M. Braun, A. Gollerkeri, C. Keir, K. Maharry, M. Pickard, J. Christy-Bittel, L. Anderson, V. Sandor, and J. Tabernero (2019) Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E–Mutated Colorectal Cancer. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1908075>
- Korphaisarn Krittiya, Kanjana Sukhokanjanachusak, Ananya Pongpaibul, Vitoon Chinswangwatanakul, Charuwan Akewanlop (2021) Loss of CDX-2 expression is an independent poor prognostic biomarker in patients with early-stage deficient mismatch repair colorectal cancer. *Asia-Pac J Clin Oncol*. 2021;1–10. wileyonlinelibrary.com/journal/ajco
- Lei Liu , Xue Yao , Yanrong Wang , Ruiqi Hu , Chao Fan , Hongping Gong , Jinbo Liu , Yuanbiao Guo (2022) Physins in digestive system neoplasms. *Adv Clin Chem* 2022;111:157-176. doi: 10.1016/bs.acc.2022.08.002
- Li Y, He M, Zhou Y, Yang C, Wei S, Bian X, Christopher O and Xie L (2019) The Prognostic and Clinicopathological Roles of PD-L1 Expression in Colorectal Cancer:

A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Pharmacol.* 10:139. doi: 10.3389/fphar.2019.00139

Lindsay Alpert, Reetesh K. Pai, Amitabh Srivastava, Wendy McKinnon, Rebecca Wilcox, Rhonda K. Yantiss, Ramir Arcega, Hanlin L. Wang, Marie E. Robert, Xiuli Liu, Rish K. Pai, Lei Zhao, Maria Westerhoff, Heather Hampel, Sonia Kupfer, Namrata Setia, Shu-Yuan Xiao, John Hart, Wendy L. Frankel.(2018) Colorectal Carcinomas With Isolated Loss of PMS2 Staining by Immunohistochemistry. *Archives of Pathology and laboratory medicine.* <https://doi.org/10.5858/arpa.2017-0156-OA>

Luchini C., F. Bibeau, M.J.L. Ligtenberg, J.-Y. Douillard, F. Andre, A. Scarpa (2019) ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach. *ESMO.*
DOI:<https://doi.org/10.1093/annonc/mdz116>

Magaki, S., Hojat, S. A., Wei, B., So, A., & Yong, W. H. (2018). An Introduction to the Performance of Immunohistochemistry. *Biobanking*, 289–298. doi:10.1007/978-1-4939-8935-5_25

Malapelle U, Parente P, Pepe F, De Luca C, Pisapia P, Sgariglia R, Nacchio M, Gragnano G, Russo G, Conticelli F et al.(2021) Evaluation of Micro Satellite Instability and Mismatch Repair Status in Different Solid Tumors: A Multicenter Analysis in a Real World Setting. *Cells* 2021, 10, 1878. <https://doi.org/10.3390/cells10081878>

Martelli Valentino, Alessandro Pastorino, Alberto F. Sobrero(2022) Prognostic and predictive molecular biomarkers in advanced colorectal cancer. *Pharmacology & Therapeutics.* <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2022.108239>

Min Zhang, Lei Meng, Zhaoxuan Zhang, Jing Wu, Xi Chen, Yuejing Wang & Jie He (2022)The relationships of OSBPL3 expression with KI-67 expression and KRAS mutations in CRC: implications for diagnosis and prognosis. *BMC Medical Genomics*

Mohammad-Reza Ghavam-Nasiri , Ezzatollah Rezaei, Kamran Ghafarzadegan, Mehdi Seilanian-Toosi, Hamideh Malekifard(2007): Expression of p53 in colorectal carcinoma: correlation with clinicopathologic features, 2007 Jan;10(1):38-42

Nagao K., Koshino A., Sugimura-Nagata A., Nagano A., Komura M., Ueki A., Ebi M., Ogasawara N., Tsuzuki T., Kasai K. The Complete Loss of p53 Expression Uniquely Predicts Worse Prognosis in Colorectal Cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23, 3252. <https://doi.org/10.3390/ijms23063252>

Neumann, J., Heinemann, V., Engel, J., Kirchner, T., & Stintzing, S. (2018). The prognostic impact of CDX2 correlates with the underlying mismatch repair status and

BRAF mutational status but not with distant metastasis in colorectal cancer. *Virchows Archiv*, 473(2), 199–207. doi:10.1007/s00428-018-2360-y

Omura Yusuke, Toiyama Yuji, Okugawa Yoshinaga, Yin Chengzeng, Shigemori Tsunehiko, Kusunoki Kurando, Kusunoki Yukina, Ide Shozo, Shimura Tadanobu, Fujikawa Hiroyuki, Yasuda Hiromi, Hiro Junichiro, Ohi Masaki, Kusunoki Masato (2020). Prognostic impacts of tumoral expression and serum levels of PD-L1 and CTLA-4 in colorectal cancer patients. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, (), – . doi:10.1007/s00262-020-02645-1

Ottaiano A, Santorsola M, Circelli L, Perri F, Cascella M, Sabbatino F, Capuozzo M, Granata V, Zappavigna S, Lombardi A, Scrima M, Petrillo N, Ianniello M, Casillo M, Gualillo O, Nasti G, Caraglia M and Savarese G (2023) Hypertension, type 2 diabetes, obesity, and p53 mutations negatively correlate with metastatic colorectal cancer patients' survival. *Front. Med.* 10:1091634. doi: 10.3389/fmed.2023.1091634

Rasmussen Sanne, Larsen Pia V, Søndergaard Jens, Elnegaard Sandra, Svendsen Rikke P, Jarbøl Dorte E (2015). Specific and non-specific symptoms of colorectal cancer and contact to general practice. *Family Practice*, (), cmv032– . doi:10.1093/fampra/cmv032

Ribeirinho-Soares S., Pádua D., Amaral A. L., Valentini E., Azeved D., Marques C., Almeida, R. (2021). Prognostic significance of MUC2, CDX2 and SOX2 in stage II colorectal cancer patients. *BMC Cancer*, 21(1). doi:10.1186/s12885-021-08070-6

Richard L. Drake ,Jennifer M. McBride, *Anatomy of colon and rectum, chapter 148, Mastery of surgery* <https://basicmedicalkey.com/anatomy-of-the-colon-and-rectum/>

Saygin I, Cakir E.(2022) The status of HER2 in colorectal carcinoma and the relation of HER2 with prognostic parameters and MSI. *Indian J Pathol Microbiol* 2022;65:336-42. https://doi.org/10.4103/ijpm.ijpm_1418_20

Schmitt Mark, Florian R. Greten (2021). The inflammatory pathogenesis of colorectal cancer . *Nature Reviews Immunology*, (), –. doi:10.1038/s41577-021-00534-x

Shilpa T Patil, Clement Wilfred, Prasanna Shetty. *Histopathological Evaluation and Analysis of Immunohistochemical Expression of Bcl-2 Oncoprotein in Colorectal Carcinoma. Iranian Journal of Pathology.* <https://doi.org/10.30699/ijp.2019.102982.2028>

Siegel, Rebecca L.; Jakubowski, Christopher Dennis; Fedewa, Stacey A.; Davis, Anjee; Azad, Nilofer S. (2020). *Colorectal Cancer in the Young: Epidemiology, Prevention, Management. American Society of Clinical Oncology Educational Book*, (40), 1–14. doi:10.1200/EDBK_279901

Singh, Jagdeep; Rajesh, NG; Dubashi, Biswajit; Maroju, Nanda Kishore; Ganesan, Prasanth; Matta, Kiran Kumar; Charles, I; Kayal, Smita (2022) Pattern of expression

of CDX2 in colorectal cancer and its role in prognosis. *Journal of Cancer Research and Therapeutics* 18 S420-S427. DOI: 10.4103/jcrt.JCRT_1723_20

Shuxia Wang & Bo Yuan & Yun Wang & Mingyang Li & Xibo Liu & Jing Cao & Changtian Li & Jihong Hu (2020) Clinicopathological and prognostic significance of PD-L1 expression in colorectal cancer: a meta-analysis. *International Journal of Colorectal Disease* (2021) 36:117–130. <https://doi.org/10.1007/s00384-020-03734-4>

Sinicrope Frank A., Nathan R. Foster, Stephen N. Thibodeau, Silvia Marsoni, Genevieve Monges, Roberto Labianca, Greg Yothers, Carmen Allegra, Malcolm J. Moore, Steven Gallinger, Daniel J. Sargent. (2011). DNA Mismatch Repair Status and Colon Cancer Recurrence and Survival in Clinical Trials of 5-Fluorouracil-Based Adjuvant Therapy. Published by Oxford University Press DOI: 10.1093/jnci/djr153

Sinicrope Frank A, Michelle R. Mahoney, Thomas C. Smyrk, Stephen N. Thibodeau, Robert S. Warren, Monica M. Bertagnolli, Garth D. Nelson, Richard M. Goldberg, Daniel J. Sargent, and Steven R. Alberts. (2013). Prognostic Impact of Deficient DNA Mismatch Repair in Patients With Stage III Colon Cancer From a Randomized Trial of FOLFOX-Based Adjuvant Chemotherapy. *J Clin Oncol* 31:3664-3672. © 2013 by American Society of Clinical Oncology. DOI: 10.1200/JCO.2013.48.9591

Sobin L.H., M.K. Gospodarowicz and Ch. Wittekind, Seventh Edition, 2009, TNM classification Union Against Cancer, chapter: TNM clinical classification

Society AC, Colorectal Cancer Facts and Figures 2011-2013, 2011 Atlanta

Taha, A., Taha-Mehlitz, S. Petzold, S. Achinovich, S.L. Zinovkin, D. Enodien, B. Pranjol, M.Z.I. Nadyrov, E.A. (2022) Prognostic Value of Immunohistochemical Markers for Locally Advanced Rectal Cancer. *Molecules* 2022, 27, 596. <https://doi.org/10.3390/molecules27030596>

Taieb Julien, Magali Svrcek , Romain Cohen , Debora Basile, David Tougeron, Jean-Marc Phelip.(2022). Deficient mismatch repair/microsatellite unstable colorectal cancer: Diagnosis, prognosis and treatment. *European journal of cancer* 175(2022)136-157. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.07.020>

Tan W. C. C., Nerurkar S. N., Cai H. Y., Ng H. H. M., Wu D., Wee, Y. T. F., Lim T. K. H. (2020). Overview of multiplex immunohistochemistry/immunofluorescence techniques in the era of cancer immunotherapy. *Cancer Communications*, 40(4), 135–153. doi:10.1002/cac2.12023

Thanikachalam, Kannan; Khan, Gazala (2019). Colorectal Cancer and Nutrition. *Nutrients*, 11(1), 164–. doi:10.3390/nu11010164

Tomasello G., Barni S., Turati L., Ghidini M., Pezzica E., Passalacqua R., & Petrelli, F. (2018). Association of CDX2 Expression With Survival in Early Colorectal

Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Colorectal Cancer*, 17(2), 97–103. doi:10.1016/j.clcc.2018.02.001

Wang XY, Zheng ZX, Sun Y, Bai YH, Shi YF, Zhou LX, Yao YF, Wu AW, Cao DF(2019) Significance of HER2 protein expression and HER2 gene amplification in colorectal adenocarcinomas. *World J Gastrointest Oncol* 2019; 11(4): 335-347. <https://dx.doi.org/10.4251/wjgo.v11.i4.335>

Wang Yang, Chanjuan Shi, Rosana Eisenberg, and Cindy L. Vnencak-Jone (2017) Differences in Microsatellite Instability Profiles between Endometrioid and Colorectal Cancers A Potential Cause for False-Negative Results?. *The Journal of Molecular diagnostics*. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmoldx.2016.07.008>

Wenbai Huang;Yijiao Chen;Wenju Chang;Li Ren;Wentao Tang;Peng Zheng;Qi Wu;Tianyu Liu;Yu Liu;Ye Wei;Jianmin Xu; (2021). HER2 positivity as a biomarker for poor prognosis and unresponsiveness to anti-EGFR therapy in colorectal cancer . *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, (), -. doi:10.1007/s00432-021-03655-x

WHO,2019, Colorectal Cancer.σελίδες:177-190

Wilkins Thad, Danielle McMechan and Asif Talukder. (2018) *Colorectal Cancer Screening and Prevention*, Medical College of Georgia at Augusta University, Augusta, Georgia

Yoonjin Kwak, Jiwon Koh, Duck-Woo Kim, Sung-Bum Kang, Woo Ho Kim, Hye Seung Lee. (2016) Immunoscore encompassing CD3+ and CD8+ T cell densities in distant metastasis is a robust prognostic marker for advanced colorectal cancer. www.impactjournals.com/oncotarget/

Zhao-Wen Luo, Ming-Gu Zhu, Zhi-Qiao Zhang, Feng-Jun Ye, Wen-Heng Huang and Xue-Zhang Luo. Increased expression of Ki-67 is a poor prognostic marker for colorectal cancer patients: a meta analysis. *BMC Cancer* (2019) 19:123 <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5324-y>

Zhao Zong-Xian, Qin-Lingfei Liu, Yao Yuan, Fu-Sheng Wang (2022) Synaptophysin-like 2 expression correlates with lymph node metastasis and poor prognosis in colorectal cancer patients. *World J Gastrointest Oncol* 2022; 14(11): 2122-2137. <https://dx.doi.org/10.4251/wjgo.v14.i11.2122>

Zheng Wang, Xiaoli Tang, Xiaoqing Wu , Meiyuan Yang and Daorong Wang. (2019) Mismatch repair status between primary colorectal tumor and metastatic tumor, a retrospective consistent study, *Bioscience Reports* (2019) 39 BSR20190730 <https://doi.org/10.1042/BSR20190730>

Μιχαλόπουλος Α, Σ. Αποστολίδης, Σ. Νέττα: Ανατομία και φυσιολογία του παχέος εντέρου και του πρωκτού. Κεφάλαιο Ι. σελ:20-22

Εικόνες

<https://www.origene.com/catalog/antibodies/primary-antibodies/um500049cf/p53-tp53-mouse-monoclonal-antibody-clone-id-umab55>

<https://fascrs.org/patients/diseases-and-conditions/a-z/the-colon-what-it-is,-what-it-does>

<https://health.sunnybrook.ca/cancer/prevent-colon-cancer/>

Byeong-Joo Noh, Jae Young Kwak & Dae-Woon Eom (2020) Immune classification for the PD-L1 expression and tumour-infiltrating lymphocytes in colorectal adenocarcinoma BMC Cancer volume 20, Article number: 58

Dekker Evelien, Tanis Pieter J, Vleugels Jasper L A, Kasi Pashtoon M, Wallace Michael B (2019). Colorectal cancer. The Lancet, 394(10207), 1467–1480. doi:10.1016/S0140-6736(19)32319-0

Fay Kastrinos(2017) National Cancer Institute

Jakob Nikolas Kather(2019) NCT Heidelberg

Jinhua Tu, Yinghao Yu, Wei Liu, Shunping Chen(2014) Significance of human epidermal growth factor receptor 2 expression in colorectal cancer. Experimental and therapeutic medicine. <https://doi.org/10.3892/etm.2014.2063>

Kasurinen Jussi, Jaana Hagstrom, Tuomas Kaprio, Ines Beilmann-Lehtonen, Caj Haglund and Camilla Bockelman (2022) Tumor-associated CD3- and CD8-positive immune cells in colorectal cancer: The additional prognostic value of CD8+to-CD3+ ratio remains debatable. Tumor Biology 44 (2022) 37–52 DOI:10.3233/TUB-211571

Keum NaNa, Giovannucci Edward (2019). Global burden of colorectal cancer: emerging trends, risk factors and prevention strategies. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, (), –. doi:10.1038/s41575-019-0189-8

Liu Qiang, Teh Ming, Ito Kosei, Shah Nilesh, Ito Yoshiaki, Yeoh Khay Guan (2007). CDX2 expression is progressively decreased in human gastric intestinal metaplasia, dysplasia and cancer. , 20(12), 1286–1297. doi:10.1038/modpathol.3800968

Uccella Silvia, Sessa Fausto, Rosa Stefano La (2015). Diagnostic approach to neuroendocrine neoplasms of the gastrointestinal tract and pancreas. Turkish Journal of Pathology, (), -. doi:10.5146/tjpath.2015.01319

Young San Ko and Jung-Soo Pyo(2019) Clinicopathological significance and prognostic role of tumor-infiltrating lymphocytes in colorectal cancer. The International Journal of Biological Markers