



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**  
**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**  
**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**  
**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**  
**ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ- ΠΡΩΚΤΟΥ**

**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**Ο ρόλος προηγηθείσας σκωληκοειδεκτομής στη μεταβολή των βιολογικών δεικτών που σχετίζονται με την συστηματική φλεγμονώδη απάντηση στον καρκίνο του παχέος εντέρου και ορθού**

**ΚΑΣΤΑΝΑΚΗ ΠΑΓΩΝΑ**  
**ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΗ ΓΕΝΙΚΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ**

**ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

Ευάγγελος Δ. Λώλης, Επιμελητής Α' ΕΣΥ, Επιβλέπων

Κωνσταντίνος Λασιθιωτάκης, Επικ Καθηγητής Χειρουργικής, Μέλος Τριμελούς επιτροπής

Ηλίας Αθανασάκης, Διευθυντής Χειρουργός ΕΣΥ, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

**Λάρισα, 11/10/2023**



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**

**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**

**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**

**ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ- ΠΡΩΚΤΟΥ**



**THE IMPACT OF PREVIOUS APPENDECTOMY IN MODULATING  
THE INFLAMMATION RELATED BIOMARKERS IN COLORECTAL  
CANCER PATIENTS**

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

|       |                                                     |        |
|-------|-----------------------------------------------------|--------|
| 1.    | Ευχαριστίες.....                                    | 5      |
| 2.    | Περίληψη.....                                       | 6      |
| 3.    | Αγγλική περίληψη<br>Summary.....                    | –<br>8 |
| 4.    | Εισαγωγή.....                                       | 9      |
| 5.    | Γενικό Μέρος.....                                   | 12     |
| 5.1.  | Φλεγμονή και καρκίνος παχέος εντέρου και ορθού..... | 12     |
| 5.1.1 | Χρόνια φλεγμονή και καρκινογένεση.....              | 13     |
| 5.1.2 | Ογκοεπαγόμενη φλεγμονή.....                         | 14     |
| 5.1.3 | Φλεγμονή που επάγεται από θεραπεία.....             | 14     |
| 5.1.4 | Φλεγμονή και Δίαιτα.....                            | 15     |

|                                                                                        |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 5.1.5 Φλεγμονή και Μικροβίωμα .....                                                    | 15 |
| 5.1.6 Φλεγμονώδεις κυτοκίνες μεταξύ βακτηρίων και καρκίνου.....                        | 20 |
| 5.2. Σκωληκοειδεκτομή και Μικροβίωμα.....                                              | 21 |
| 5.3 Σκωληκοειδεκτομή και Καρκίνος παχέος εντέρου και<br>ορθού.....                     | 23 |
| 5.3.Βιολογικοί Βιοδείκτες .....                                                        | 27 |
| 6. Μέρους.....                                                                         | 33 |
| 6.1.Σκοπός.....                                                                        | 33 |
| 6.2.Ασθενείς μελέτης και Μέθοδος.....                                                  | 33 |
| 6.3 Προβλήματα κατά την συλλογή και επεξεργασία των δεδομένων -Τρόπος Διαχείρισης..... | 36 |
| 6.4 Στατιστική επεξεργασία – Ανάλυση.....                                              | 38 |
| 6.5 Αποτελέσματα.....                                                                  | 41 |
| 6.4. Συζήτηση- Συμπέρασμα.....                                                         | 58 |

|                                 |    |
|---------------------------------|----|
| 7. Βιβλιογραφικές αναφορές..... | 61 |
|---------------------------------|----|

Στην οικογένειά μου που με στηρίζει σε κάθε βήμα της ζωής μου

Στον επιβλέπων κ. Ευάγγελο Λώλη που είναι καθημερινός μου δάσκαλος και μέντορας στην άσκηση της ειδικότητας μου

Στο Παθολογοανατομικό τμήμα του Γ. Ν. ΧΑΝΙΩΝ

## 2. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η προηγηθείσα σκωληκοειδεκτομή φαίνεται να απασχολεί την επιστημονική κοινότητα για την επιρροή της στην συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση του οργανισμού στον κολοορθικό καρκίνο, όπως αυτή εκφράζεται από τους βιολογικούς φλεγμονώδεις δείκτες . Η σκωληκοειδής απόφυση δεν θεωρείται πλέον ένα άχρηστο υπολειπόμενο όργανο , αλλά έχει ρόλο στον καθορισμό του μικροβιώματος του παχέος εντέρου ενώ συμβάλει ταυτόχρονα στην ανοσολογική απάντηση του οργανισμού σε παθήσεις και καταστάσεις του παχέος εντέρου. Επιπλέον, η αφαίρεση της σκωληκοειδούς απόφυσης φαίνεται να επηρεάζει την μετέπειτα εμφάνιση καρκίνου παχέος εντέρου και ορθού. Επίσης το μικροβίωμα και οι μεταβολές του στην σύστασή του μπορούν να αποτελέσουν αιτία καρκινογένεσης του παχέος εντέρου και του ορθού δημιουργώντας μια τοπική φλεγμονώδη απάντηση στο έντερο, η οποία να επηρεάζει κατ' επέκταση και την συστηματική φλεγμονώδη απάντηση του οργανισμού. Η συστηματική φλεγμονώδης απάντηση του οργανισμού μπορεί να μετρηθεί μέσα από τους φλεγμονώδεις βιοδείκτες του οργανισμού.

Σκοπός της μελέτης είναι η διερεύνηση ενδεχόμενης επίδρασης προηγηθείσας σκωληκοειδεκτομής στην βιολογική συμπεριφορά και στην αντίδραση του οργανισμού στον καρκίνο παχέος εντέρου-ορθού, στην τροποποίηση της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης, όπως αυτή εκφράζεται από τους βιολογικούς δείκτες που σχετίζονται με την φλεγμονώδη απάντηση στον κολοορθικό καρκίνο.

Μέθοδος: Αναδρομική , μη παρεμβατική μελέτη παρατήρησης ασθενών που έχουν χειρουργηθεί για κολοορθικό καρκίνο στην Α χειρουργική κλινική του Γ.Ν. Χανίων την περίοδο 2019-2022. Υπολογισμός βιολογικών δεικτών που εκφράζουν τη συστηματική φλεγμονώδη απάντηση του οργανισμού στον κολοορθικό καρκίνο στους ασθενείς αυτούς. Σύγκριση των δεικτών αυτών μεταξύ των ασθενών με προηγηθείσα σκωληκοειδεκτομή και αυτών που δεν είχαν υποβληθεί σε σκωληκοειδεκτομή.

Αποτελέσματα: Οι τιμές όλων των βιολογικών δεικτών είναι μεγαλύτερες στους ασθενείς χωρίς σκωληκοειδεκτομή σε σύγκριση με τους ασθενείς με σκωληκοειδεκτομή.

Συμπέρασμα: Οι περισσότεροι φλεγμονώδεις βιοδείκτες, όντας αυξημένοι προεγχειρητικά στους ασθενείς που χειρουργήθηκαν για καρκίνο παχέος εντέρου και ορθού , δείχνουν χειρότερη επιβίωση για τους ασθενείς που δεν είχαν υποβληθεί σε σκωληκοειδή στο παρελθόν.

Λέξεις κλειδιά: Φλεγμονώδεις βιοδείκτες , συστηματική φλεγμονώδη απάντηση , σκωληκοειδεκτομή, μικροβίωμα , καρκίνος παχέος εντέρου και ορθού.

### 3. ABSTRACT

Previous appendectomy might change the systemic inflammatory response as it is measured by the inflammatory biomarkers, in patients with colorectal cancer.

The appendix is not considered anymore as a useless organ, it has been found that it has an important role in the microbiome of the colon and it can contribute also at the immune system. Appendectomy is considered an important factor, which can cause colorectal cancer later in life. Microbiome can also cause changes such as colorectal cancer or other inflammatory diseases of the colon. Local inflammation in colon can cause a more systemic inflammatory response. Considering all the above information, it is a controversial issue as far as the role of the appendix in colorectal cancer and how it can change the local and the systemic inflammatory response of the patient.

Purpose of this research study is to discover the potential role of previous appendectomy in the biological response of the organism to the tumor and the changes it can cause in systemic inflammatory reaction as it shown by the inflammatory biomarker, who are related to colorectal cancer.

Method: Retrospective, non – interventional patient study in patients that have performed a surgery during the period of 2019-2022 in A' Surgery department at General Hospital of Chania. Inflammatory biomarkers that depict the systemic inflammatory response in patients with colorectal cancer, have been measured. Patients with and without appendectomy before colorectal cancer surgery have been compared.

Results: The inflammatory biomarkers had bigger levels in patients without appendectomy in comparison to patients with appendectomy.

Conclusion: Most inflammatory biomarkers, in patients who underwent colorectal surgery, showed worse prognosis for the group of patients who had their appendix.

Key words: Inflammatory biomarkers, systemic inflammatory response, appendectomy, microbiome, colorectal cancer

#### 4. ΕΙΣΑΓΩΓΗ\_

Τα παλαιότερα χρόνια , η σκωληκοειδής απόφυση αποτελούσε ένα τμήμα του παχέος εντέρου το οποίο δεν είχε κάποια χρησιμότητα και ήταν άγνωστη η συμβολή της στην εύρυθμη λειτουργία του. Αργότερα ανακαλύφθηκε ότι τόσο η σύστασή της σε λεμφαδενικό ιστό, όσο και το μικροβίωμα που περιέχει έχουν καθοριστικό ρόλο στην σωστή λειτουργία του εντέρου . Απουσία της σκωληκοειδούς έχει συσχετισθεί με διαταραχές στο μικροβίωμα του εντέρου, φλεγμονώδους νόσους του εντέρου και με κολοορθικό καρκίνο.

Οι φλεγμονώδεις βιοδείκτες αποτελούν μια σύνθετη μέτρηση αιματολογικών παραμέτρων όπως τα λευκά αιμοσφαίρια, η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη , η αλβουμίνη , τα ουδερόφιλα , τα μονοκύτταρα και τα λεμφοκύτταρα τα οποία φαίνεται να έχουν την δυνατότητα να προσδιορίσουν την συστηματική φλεγμονώδη απάντηση του οργανισμού ποσοτικά. Οι μεταξύ τους συσχετίσεις που έχει βρεθεί ότι έχουν κλινικό αντίκτυπο είναι ο λόγος ουδετερόφιλων με λεμφοκύτταρα (neutrophil-lymphocyte ratio , NLR), ο λόγος λεμφοκυττάρων με μονοκύτταρα (lymphocyte-monocyte ratio , LMR) ,ο λόγος αιμοπεταλίων με λεμφοκύτταρα (platelet- lymphocyte ratio , PLR) ,ο λόγος λεμφοκυττάρων με C – αντιδρώσα πρωτεΐνη ( lymphocyte -C reactive protein ratio , LCR) ,ο λόγος της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης προς την αλβουμίνη Glasgow προγνωστικός δείκτης (GPS) , ο συστηματικός φλεγμονώδης δείκτης ( systemic inflammation score , SIS) ,ο προβλεπτικός δείκτης θρέψης του οργανισμού ( prognostic nutritional index , PNI) που υπολογίζεται από τον λόγο αλβουμίνης ορού +0,005 προς λεμφοκύτταρα ορού.

Στον καρκίνο παχέος εντέρου και ορθού φαίνεται να δημιουργείται τοπική φλεγμονή , η οποία επηρεάζει και συστηματικά τον οργανισμό. Χρησιμοποιούνται λοιπόν οι φλεγμονώδεις βιοδείκτες για την ερμηνεία της συστηματικής φλεγμονής του οργανισμού. Ο καρκίνος του παχέος εντέρου δημιουργεί φλεγμονώδεις διεργασίες σε τοπικό επίπεδο και ταυτόχρονα σε συστηματικό. Οι μηχανισμοί του οργανισμού που υπάρχουν και μπορούν να ενεργοποιήσουν το ανοσιακό σύστημά του είναι η ικανότητά του να καταπολεμά τον καρκίνο , την τοπική επέκταση του καρκίνου και τις απομακρυσμένες μεταστάσεις του καρκίνου. Η φλεγμονή που δημιουργείται μπορεί να είναι μεγάλη ή μικρή , και η φλεγμονώδης απάντηση του οργανισμού ανάλογα το μέγεθός της μπορεί να αναδείξει αν ο καρκίνος μεταναστεύει ή θεραπεύεται ή ακόμα αν έχει καλή ή κακή πρόγνωση . Οι φλεγμονώδεις βιοδείκτες είναι ένα βασικό εργαλείο μέτρησης αυτής της φλεγμονώδους διεργασίας που συμβαίνει στον οργανισμό .

Η οξεία σκωληκοειδίτιδα είναι μια αρκετά συχνή πάθηση της σκωληκοειδούς απόφυσης , με κύρια θεραπεία της την σκωληκοειδεκτομή. Η σκωληκοειδεκτομή μπορεί να διενεργηθεί και για καταστάσεις ή παθήσεις που μπορεί να είναι καλοήθεις ή κακοήθεις ενώ συμβαίνει ακόμα να

διενεργείται επειδή ενοχοποιείται για χρόνιο ή άτυπο κοιλιακό άλγος. Η σκωληκοειδεκτομή μπορεί να μετριάσει την πιθανότητα εμφάνιση ελκώδους κολίτιδας χωρίς όμως να έχει αποδειχθεί ότι μπορεί να λειτουργήσει προστατευτικά για στην εμφάνιση του καρκίνου του παχέος εντέρου. Η επίδραση δηλαδή της σκωληκοειδεκτομής μακροπρόθεσμα δεν έχει αποδειχθεί αν προκαλεί ή προστατεύει στην εμφάνιση του καρκίνου παχέος εντέρου και ορθού. Αρχικά υπήρχε η θεωρία ότι ο η σκωληκοειδεκτομή αυξάνει τον κίνδυνο για καρκίνο παχέος εντέρου εξαιτίας της μειωμένης ανοσολογικής ικανότητας του οργανισμού. Ωστόσο , μελέτες και έρευνες που έγιναν τα τελευταία χρόνια έχουν αναδείξει διαφορετικές οπτικές. Κάποιες μελέτες αναφέρουν ότι η σκωληκοειδεκτομή δεν επηρεάζει την εμφάνιση καρκίνου παχέος εντέρου και άλλες μελέτες αναφέρουν ότι βραχυπρόθεσμα αυξάνεται ο κίνδυνος , ιδιαίτερα σε ηλικιωμένα άτομα. Η κάθε μελέτη έχει όμως συγκεκριμένους περιορισμούς και συγκεκριμένες συνθήκες διεξαγωγής όποτε τα αποτελέσματα μπορεί να έχουν σφάλμα ως ένα βαθμό. Παραδείγματος χάριν να μην έχουμε ακριβή ιστορικό αιτίας της σκωληκοειδεκτομής και χρόνου διεξαγωγής της, οι παράγοντες κινδύνου δεν είναι οριοθετημένοι και καλά οργανωμένοι , δεν υπάρχουν σαφείς ενδείξεις κληρονομικού/οικογενειακού ιστορικού και άλλοι πολλοί παράγοντες που συμβάλλουν και επηρεάζουν την εμφάνιση καρκίνου παχέος εντέρου.

Τέλος είναι δόκιμο να γίνει αναφορά στην διττή λειτουργία της σκωληκοειδούς αποφύσεως και στην εμφάνιση καρκίνου παχέος εντέρου και ορθού. Παραδείγματος χάριν η σκωληκοειδής απόφυση είναι πλούσια σε λεμφοξυδιακό ιστό και η απουσία της μπορεί να μειώσει και να μετριάσει την φλεγμονή που μπορεί να συμβεί στο εντερικό επιθήλιο από παθογόνους μικροοργανισμούς. Η μειωμένη φλεγμονώδης απάντηση στον επιθηλιακό φραγμό του εντέρου οδηγεί σε μειωμένες πιθανότητες μετάλλαξης εντερικού επιθηλίου και κατ' επέκταση μειωμένη πιθανότητα καρκινογένεσης. Η αντίθετη άποψη που υπάρχει είναι ότι ο λεμφοξυδιακός ιστός της σκωληκοειδούς αποφύσεως μπορεί να ενεργοποιήσει την ανοσιακή απάντηση του οργανισμού, στα παθογόνα που μπορεί να προσβάλλουν το εντερικό επιθήλιο, και να το προφυλάσσει από φλεγμονώδεις διεργασίες μειώνοντας έτσι την πιθανότητα καρκινογένεσης. Ένα δεύτερο αντιφατικό θέμα είναι η τροποποίηση της μικροβιακής μικροχλωρίδας του εντέρου . Η σκωληκοειδής απόφυση αποτελεί χώρο προφύλαξης βακτηρίων του παχέος εντέρου και σε πιθανή διαταραχή της μικροχλωρίδας έχει την δυνατότητα η σκωληκοειδής απόφυση να επαναφέρει το μικροβίωμα του εντέρου στην πρότερη κατάσταση , λειτουργώντας θετικά για την εύρυθμη λειτουργία του πεπτικού σωλήνα. Ωστόσο όμως η ίδια η σκωληκοειδής απόφυση μπορεί να προκαλέσει διαταραχές στην μικροχλωρίδα του εντέρου , όπως υπερανάπτυξη κάποιων βακτηρίων στην μικροχλωρίδα του εντέρου. Η διαταραχή αυτή της μικροχλωρίδας μπορεί να δημιουργήσει μικροφλεγμονές και κατ' επέκταση καρκίνο παχέος εντέρου. Τρίτο ερώτημα προς περαιτέρω

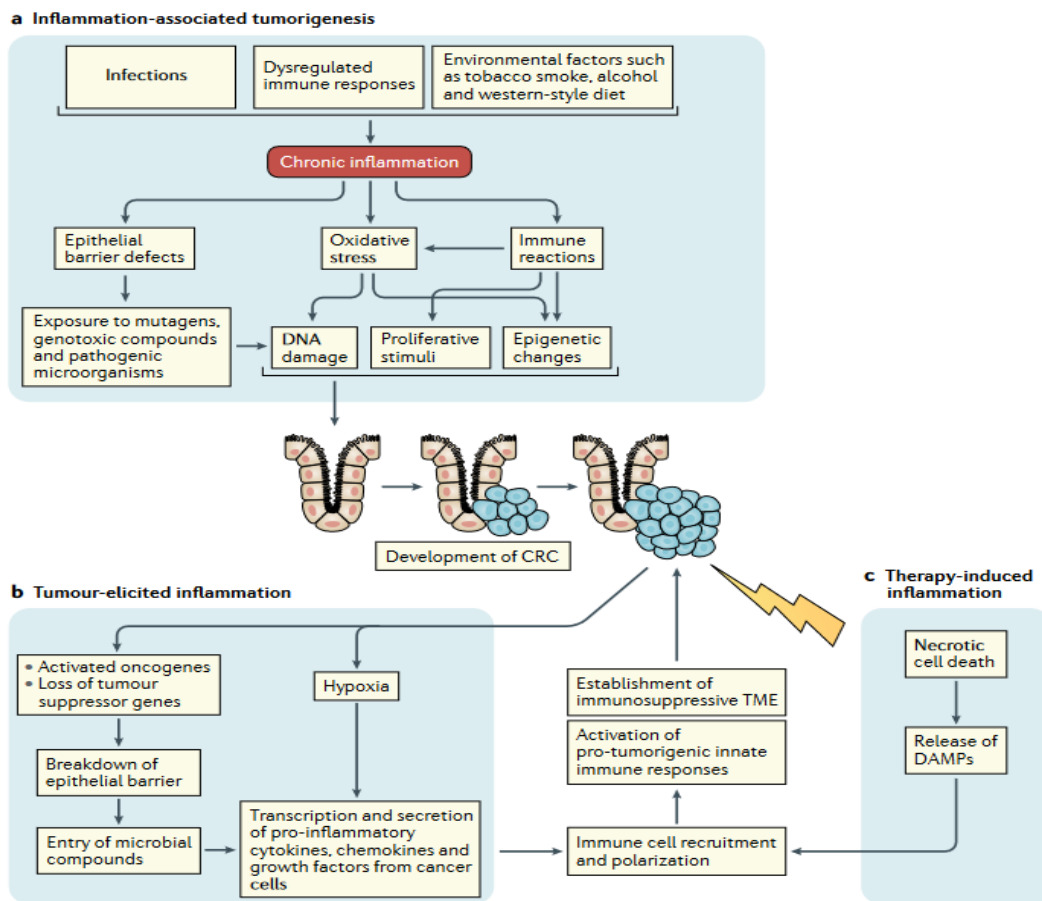
διερεύνηση, είναι η εύρεση συγκεκριμένων σημείων παχέος εντέρου τα οποία μέσω της σκωληκοειδεκτομής έχουν στατιστικά μικρότερη πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου παχέος εντέρου και ορθού. Οι στοχευμένες μελέτες θα μπορέσουν να προσφέρουν περισσότερες πληροφορίες και δεδομένα τα οποία θα αναλυθούν για την διεξαγωγή ακριβέστερων συμπερασμάτων.

Έτσι είναι σκόπιμο να μελετηθεί ο ρόλος της προηγηθείσας σκωληκοειδεκτομής στην μεταβολή των βιολογικών δεικτών στους ασθενείς με καρκίνο παχέος εντέρου και ορθού. Η μελέτη αυτή διενεργήθηκε σε ένα σύνολο 92 ασθενών από το Γενικό Νοσοκομείο Χανίων που χειρουργήθηκαν για καρκίνο παχέος εντέρου και ορθού το διάστημα 2019-2022.

## 5. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### 5.1. Φλεγμονή και καρκίνος παχέος εντέρου και ορθού

Ο καρκίνος παχέος εντέρου και ορθού φαίνεται να καθορίζεται και να επηρεάζεται από τρεις μορφές φλεγμονώδους απάντησης: η πρώτη είναι η χρόνια φλεγμονή του οργανισμού που οδηγεί στην καρκινογένεση, η δεύτερη είναι η φλεγμονή που προκαλείται από τον ίδιο τον όγκο και η τρίτη είναι η φλεγμονή του οργανισμού που προκύπτει από την θεραπεία του καρκίνου. [1],[Εικόνα 1]



Εικόνα 1: Το φλεγμονώδες περιβάλλον στον κολοορθικό καρκίνο

### 5.1.1 Χρόνια φλεγμονή και καρκινογένεση

Η χρόνια φλεγμονή στο έντερο μπορεί να προκληθεί από διάφορους παράγοντες κυριότεροι εξ' αυτών είναι εξωγενείς παράγοντες όπως κάπνισμα, διατροφή, αλκοόλ, λοίμωξη από μικροοργανισμούς αλλά και ενδογενείς παράγοντες όπως είναι οι ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου ή άλλες διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος του οργανισμού. Τα δύο βασικά μονοπάτια για την μετατροπή ενός φυσιολογικού κυττάρου σε καρκινικό είναι πρώτον η συσσώρευση μεταλλάξεων και επιγενετικών αλλοιώσεων που οδηγούν στην αδρανοποίηση των ογκοκατασταλτικών γονιδίων και δεύτερον η ενεργοποίηση των ογκογονιδίων με αποτέλεσμα την ανάπτυξη και τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων.[2],[3],[4]

Πιο συγκεκριμένα οι μηχανισμοί που δρα η φλεγμονή είναι μέσω του οξειδωτικού στρες και της καταστροφής του επιθηλιακού φραγμού από την φλεγμονώδη αντίδραση. Η χρόνια φλεγμονή πάνω στο εντερικό επιθήλιο έχει ως συνέπεια να προσελκύονται κύτταρα του ανοσοποιητικού του οργανισμού όπως είναι τα μακροφάγα και τα ουδετερόφιλα. Τα κύτταρα αυτά έχουν την δυνατότητα να παράγουν ενεργό οξυγόνο και άζωτο, ουσίες δηλαδή που μπορεί να είναι καταστροφικές για τα κύτταρα του επιθηλίου του εντερικού βλεννογόνου. Συγκεκριμένα μπορεί να προκαλέσουν βλάβες σε μοριακό επίπεδο όπως καταστροφή του γενετικού υλικού του κυττάρου και μεταλλάξεις αυτού, οι οποίες θα έχουν ως συνέπεια την πιθανή καρκινογένεση. [3]

Η καταστροφή του επιθηλιακού φραγμού από την φλεγμονώδη αντίδραση μπορεί μέσω τριών μηχανισμών να οδηγήσει στην ογκογένεση. Ο **πρώτος** μηχανισμός αφορά την έκθεση των αδιαφοροποίητων προγονικών κυττάρων στο περιβάλλον με τα παθογόνα του εντέρου, ο οποίος ενεργοποιεί εκ νέου τον μηχανισμό φλεγμονώδους απάντησης, με τοξικότερες συνέπειες πλέον για τον οργανισμό. Ο **δεύτερος** μηχανισμός αφορά την δυνατότητα να εισέλθουν παθογόνοι μικροοργανισμοί στον εντερικό φραγμό και στο μικροβίωμα του εντέρου, οι οποίοι έχουν γενετικά χαρακτηριστικά τα οποία μπορούν να επάγουν την καρκινογένεση. Ο **τρίτος** μηχανισμός αφορά την αυξημένη επιδιόρθωση που συμβαίνει ταυτόχρονα με τον αυξημένο πολλαπλασιασμό των κυττάρων στην περιοχή της φλεγμονής και να έχει σαν αποτέλεσμα μια μετάλλαξη στο εντερικό κύτταρο να είναι εύκολο να διαιωνιστεί από τις διεργασίες αυτές.[5],[6]

Τέλος η χρόνια φλεγμονώδης αντίδραση όχι μόνο οδηγεί στην παραγωγή των προστανοϊδών αλλά φαίνεται να αλληλοεπιδρά και να ενεργοποιεί όλα τα μονοπάτια που σχετίζονται με τον καρκίνο όπως p53, NF-κB και STAT3. Τα προστανοϊδή είναι ουσίες που έχουν επίδραση σε όλα τα στάδια της ογκογένεσης, για παράδειγμα επάγουν και ενισχύουν την έναρξη

της ογκογένεσης και ταυτόχρονα επάγουν των πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων. [7], [8] [9]

#### 5.1.2 Ογκοεπαγόμενη φλεγμονή

Έχουν βρεθεί αρκετοί μηχανισμοί όπου τα καρκινικά κύτταρα έχουν μηχανισμούς ρύθμισης του ανοσοποιητικού συστήματος. Ένας από αυτούς είναι η μετάλλαξη APC που οδηγεί στην καταστροφή του εντερικού επιθηλιακού φραγμού αφήνοντας έτσι προϊόντα που παράγονται από μικρόβια του εντέρου να οδηγούν τα μυελοειδή κύτταρα, του εντερικού επιθηλίου, στην παραγωγή IL-23 που οδηγεί στην παραγωγή IL-17A, έναν πρώιμο παράγοντα που επάγει τον ορθοκολικό καρκίνο. Έπειτα κύτταρα όπως μονοκύτταρα, στρωματικά κύτταρα ή καρκινικά επιθηλιακά εντερικά κύτταρα παράγουν IL-1 που έχει καθοριστικό ρόλο στην ρύθμιση και ενεργοποίηση ογκοεπαγόμενης φλεγμονώδους αντίδρασης. Επιπροσθέτως, τα ογκογονίδια και τα ογκοκατασταλτικά γονίδια επάγουν έμμεσα την ενεργοποίηση κυτοκινών, χημειοκινών, αυξητικών παραγόντων και άλλων προφλεγμονωδών παραγόντων, προκαλώντας έτσι την ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος. [10], [11]. Τέλος ένας ακόμα μηχανισμός ογκοεπαγόμενης φλεγμονής συναντάται σε μεγαλύτερους σχετικά όγκους όπου η παροχή αίματος είναι φτωχή και κυριαρχεί η υποξία και η έλλειψη θρεπτικών στοιχείων για τα κύτταρα. Αυτό έχει ως συνέπεια την νέκρωση καρκινικών κυττάρων και ταυτόχρονα την συσσώρευση φλεγμονωδών παραγόντων για την αποδόμησή τους. [12]

#### 5.1.3 Φλεγμονή που επάγεται από θεραπεία

Η ακτινοθεραπεία και η χημειοθεραπεία επάγουν τον θάνατο καρκινικών κυττάρων με αποτέλεσμα να ενεργοποιείται ένας μηχανισμός επούλωσης/φλεγμονώδους αντίδρασης. Η θεραπεία έχει διττό ρόλο στην δημιουργία φλεγμονώδους αντίδρασης. Ο ένας είναι να μπορεί να επάγει αντικαρκινικούς μηχανισμούς στον οργανισμό καθώς ο θάνατος των καρκινικών κυττάρων οδηγεί στην απελευθέρωση ουσιών που ενεργοποιούν το ανοσοποιητικό σύστημα κάνοντάς το ευαίσθητο στα νέα αντιγόνα, δηλαδή στα καρκινικά κύτταρα και δεύτερον ο άλλος μηχανισμός να μπορεί να δημιουργήσει το έδαφος για εκ νέου καρκινογένεση καθώς ο νεκρωτικός ιστός που υπάρχει μετά την θεραπεία προάγει την ενεργοποίηση κυτοκινών και αυξητικών παραγόντων με

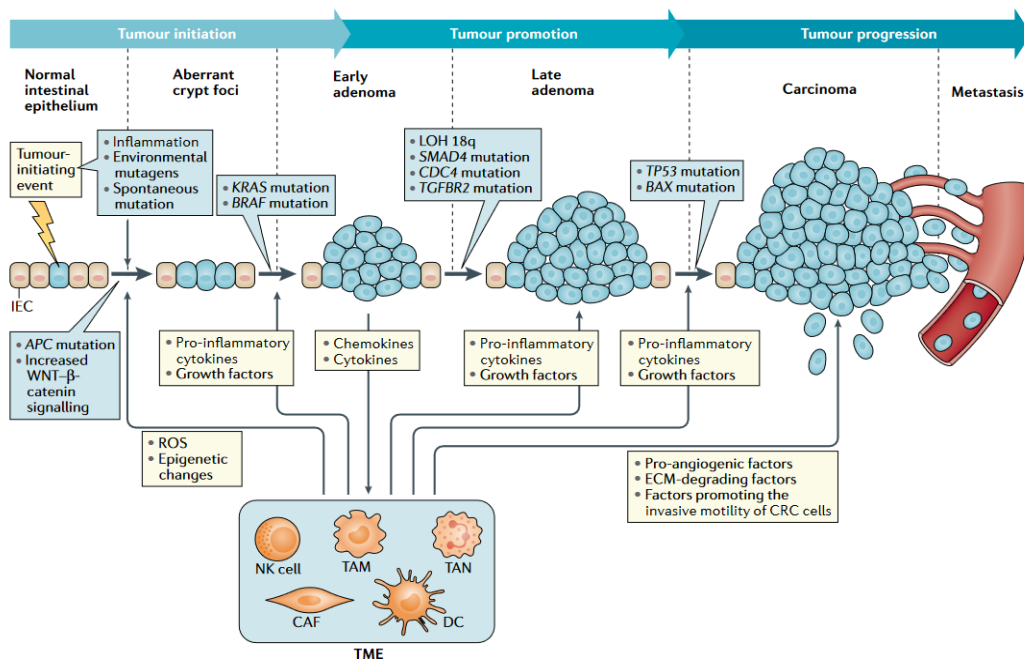
μονοπάτι αυτόν τον τελικό προορισμό. Παραδείγματος χάριν τα νεκρά καρκινικά κύτταρα παράγουν IL-1<sup>α</sup> η οποία από την μια πλευρά προκαλεί αγγειογένεση και μετανάστευση κυττάρων και από την άλλη πλευρά ενεργοποιεί ινοβλάστες οι οποίοι αποκτούν έναν φλεγμονώδη φαινότυπο και επάγουν την καρκινογένεση. [2], [13]

#### 5.1.4 Φλεγμονή και Δίαιτα

Ο Δυτικός τρόπος ζωής και η συνεχόμενη φτώχη σε θρεπτικά στοιχεία δίαιτα φαίνεται να σχετίζεται άμεσα με την καρκινογένεση και πιο συγκεκριμένα με τον καρκίνο του παχέος εντέρου και ορθού. Η γενετικά επαγόμενη παχυσαρκία και η παχυσαρκία που προκαλείται από τις διατροφικές συνήθειες έχουν διαφορετική επίδραση όχι μόνο στην σύσταση του μικροβιώματος του εντέρου αλλά και στην παραγωγή κυτοκινών και έτσι προάγουν με διαφορετικό τρόπο την φλεγμονώδη απάντηση του εντέρου και το κίνδυνο για καρκινογένεση. Μελέτες έχουν αναδείξει ότι η κακή θρέψη και η παχυσαρκία επάγουν την φλεγμονώδη αντίδραση του οργανισμού δημιουργώντας μια υποκλινική φλεγμονώδη αντίδραση του οργανισμού στο παχύ έντερο, η οποία οδηγεί σε ανεπάρκεια των T-κυττάρων και των NK-κυττάρων. [14], [15]

#### 5.1.5 Φλεγμονή και Μικροβίωμα

Το μικροβίωμα είναι απαραίτητο για την φυσιολογική ανάπτυξη του ανοσοποιητικού, του ανθρώπινου οργανισμού. Η ύπαρξη δυσβίωσης στο μικροβίωμα του εντέρου μπορεί να οδηγήσει στην δημιουργία διαφόρων νοσημάτων όπως είναι οι ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου ή ο κολοορθικός καρκίνος. Η ανάλυση των κοπράνων μπορεί να αναδείξει τα βακτήρια τα οποία ευθύνονται για συγκεκριμένες παθήσεις. Πιο συγκεκριμένα, έχουν μελετηθεί μηχανισμοί, στα βακτήρια, οι οποίοι είναι υπεύθυνοι για καρκινογένεση. [16] [Εικόνα 2]



Εικόνα 2 Ο ρόλος του μικροβιώματος και του μυκοβιώματος στον κολοορθικό καρκίνο

Η χρόνια φλεγμονή και τα βακτήρια του εντέρου φαίνεται να σχετίζονται με την ανάπτυξη του καρκίνου του παχέος εντέρου και του ορθού. Υπάρχουν τέσσερις κύριοι βασικοί μηχανισμοί όπου τα βακτήρια προάγουν την ανάπτυξη του κολοορθικού καρκίνου. Παρακάτω αναλύονται και οι μηχανισμοί αυτοί. [17] [Εικόνα 3]

- 1) Ο πρώτος μηχανισμός αφορά τα επιθηλιακά κύτταρα του εντέρου, τα οποία έχουν υποστεί μετάλλαξη και αδυνατούν να σχηματίσουν έναν υγιή φραγμό στο έντερο. Η μετάλλαξη αυτή του εντερικού επιθηλίου μπορεί να έχει προέλθει είτε από περιβαλλοντικούς παράγοντες, είτε από την έναρξη του ίδιου του κολοορθικού καρκίνου. Η απώλεια της λειτουργίας του επιθηλιακού φραγμού φέρνει σε άμεση επαφή το ανοσοποιητικό του οργανισμού με τα κοινά βακτήρια του εντέρου και των παραγώγων τους με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση της φλεγμονώδους απάντησης του οργανισμού. Οι φλεγμονώδεις διεργασίες στο εντερικό επιθήλιο έχουν αποδειχθεί από μελέτες ότι συσχετίζονται άμεσα με την δημιουργία του καρκίνου του παχέος εντέρου. Ένα ποσοστό 20% των ασθενών έχει προκαρκινοματώδη φλεγμονώδη διεργασία στο τμήμα του εντέρου όπου έχει καταστραφεί ο επιθηλιακός φραγμός του. Πιο συγκεκριμένα οι υποδοχείς TLRs των μυελοειδών κυττάρων του εντερικού επιθηλίου ενεργοποιούνται από τα κοινά βακτήρια ή των παραγώγων τους, που έχουν εισέλθει λόγω της καταστροφής του επιθηλιακού φραγμού, οδηγούν στην παραγωγή

κυτοκινών, κυρίως την IL-23. Η IL-23 με την σειρά της οδηγεί στην παραγωγή IL-17a, IL-6 και IL-22 οι οποίες προάγουν την ανάπτυξη του καρκίνου του παχέος εντέρου. [18], [19]

- 2) Ο δεύτερος μηχανισμός αφορά τα παθογόνα βακτήρια που επάγουν την φλεγμονή και την ογκογένεση στο έντερο. Ένας ασθενής μπορεί να νοσήσει από κάποιο ευκαιριακό παθογόνο βακτήριο ή να υπεραναπτυχθεί ένα ήδη υπάρχον βακτήριο του εντέρου και να προκληθεί τοπική ή συστηματική φλεγμονή. [17] Ένα χαρακτηριστικό βακτήριο που έχει συσχετισθεί με καρκινογένεση είναι το *Helicobacter pylori*, το οποίο προκαλεί γαστρίτιδα και έχει συσχετισθεί τόσο με τον καρκίνο του στομάχου όσο και γενικότερα με τον ορθοκολικό καρκίνο και άλλους τύπους καρκίνου. Το *H.pylori* μέσω της χρόνιας φλεγμονής που μπορεί να προκαλέσει στο εντερικό επιθήλιο και την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών όπως IL-6, IL-1a, IL-1b, IFN-γ και TNF-α, έχει σαν τελικό αποτέλεσμα την προώθηση των διεργασιών για δημιουργία κολορθικού καρκίνου. Επιπλέον η εντεροτοξίνη που παράγει το *Bacteroides fragilis* προκαλεί καταστροφή του εντερικού επιθηλίου και είναι από τους κυριότερους παράγοντες που προκαλούν φλεγμονώδη νόσο του εντέρου. Μελέτες έχουν συσχετίσει άμεσα το *Bacteroides fragilis* και τις τοξίνες του με τον ορθοκολικό καρκίνο και την κακή πρόγνωση αυτού. [17]

Το βακτήριο *Fusobacterium nucleatum* είναι ένα αναερόβιο Gram θετικό βακτήριο, το οποίο είναι ανιχνεύσιμο στην μικροχλωρίδα του εντέρου σε ασθενείς με κολορθικό καρκίνο. Το *F. Nucleatum* συνδέεται επιλεκτικά με την E-cadherin και ενεργοποιεί την β-catenin μέσα στα επιθηλιακά κύτταρα και ενισχύει έτσι την έκφραση ογκογόνων και προφλεγμονωδών γονιδίων. Ταυτόχρονα το *F. nucleatum* έχει μια πρωτεΐνη Fap2 η οποία συνδέεται με έναν υποδοχέα (TIGIT- t-cell immune inhibitory receptor) όπου αναστέλλει την λειτουργία των T κυττάρων και των NK-κυττάρων, τα οποία λειτουργούν για την καταστροφή των καρκινικών κυττάρων. Έτσι το παθογόνο αυτό έχει διπλό ρόλο, τόσο την ογκογένεση όσο και την καταστολή του ανοσοποιητικού κατά του κολορθικού καρκίνου.

Μελέτες επίσης δείχνουν ότι ασθενείς με αδενώματα και καρκινώματα παχέος εντέρου έχουν αυξημένη συγκέντρωση του βακτηρίου αυτού και σχετίζονται με χειρότερη πρόγνωση. [20],[21],[22]

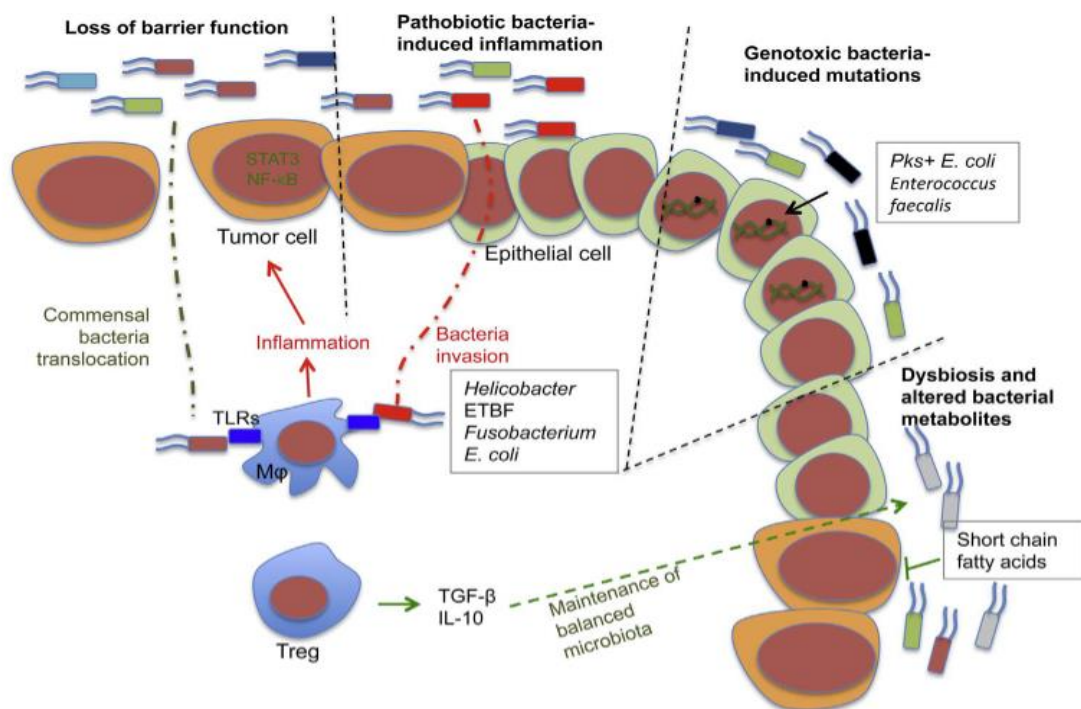
Επιπλέον χαρακτηριστικό παράδειγμα βακτηρίου που υπάρχει ήδη στο έντερο και υπεραναπτύσσεται, όταν καταστέλλεται το ανοσοποιητικό, είναι ο *Peptostreptococcus anaerobius*. Ο *Peptostreptococcus anaerobius* έχει αυξημένη συγκέντρωση στους

ασθενείς με καρκίνο παχέος εντέρου και ορθού , όπου ενεργοποιεί υποδοχείς όπως TLR2 και TLR4 του εντερικού επιθηλίου και προκαλεί παραγωγή οξειδωτικών παραγόντων προκαλώντας την σύνθεση χοληστερόλης και πολλαπλασιασμό των κυττάρων. [23] Τέλος, χρόνιες λοιμώξεις από βακτήρια όπως η *Salmonella* μπορούν να προκαλέσουν χρόνια κολίτιδα στο έντερο και κατ' επέκταση ορθοκολικό καρκίνο. [24] Είναι φανερό λοιπόν ότι από τα παραπάνω στοιχεία τόσο τα παθογόνα βακτήρια όσο και η υπερανάπτυξη βακτηρίων που προϋπάρχουν στο έντερο μπορεί να οδηγήσει σε καρκινογένεση από την φλεγμονώδη διεργασία που θα έχουν ήδη αναπτύξει .

- 3) Ο τρίτος μηχανισμός αφορά γενοτοξικά βακτήρια που προκαλούν βλάβες στο γενετικό υλικό των κυττάρων του παχέος εντέρου . Ο *Enterococcus faecalis* παράγει υπεροξείδιο και προκαλεί βλάβες στο DNA των επιθηλιακών κυττάρων του εντέρου . Επίσης το υπεροξείδιο δρα στα μακροφάγα και προκαλεί σε αυτά τα κύτταρα υπερέκφραση COX-2 ,με αποτέλεσμα την πρόκληση μεταλλάξεων στο DNA των κυττάρων. [25] Το βακτήριο *Escherichia coli* , το οποίο βρίσκεται στην φυσιολογική χλωρίδα του εντέρου , διαθέτει ένα ένζυμο συνθάσης όπου παράγει μια ουσία την κολιβακτίνη. Η κολιβακτίνη παράγει δυνητικά μεταλλαξιογόνα προϊόντα που εισέρχονται στο γενετικό υλικό , με αποτέλεσμα την δημιουργία ορθοκολικού καρκίνου. Η κολιμπακτίνη επίσης δρα ως μεταλλαξιογόνος παράγοντας και επηρεάζει την λειτουργία ογκοταστατικών ενζύμων όπως το p53, δράση που οδηγεί στην ογκογένεση. [26] Η χρόνια φλεγμονή λοιπόν δημιουργεί τις συνθήκες για την δημιουργία ορθοκολικού καρκίνου αλλά ταυτόχρονα τα βακτήρια που έχουν γενοτοξική δράση επιταχύνουν την διαδικασία της ογκογένεσης και των μεταλλάξεων που μπορούν να συμβούν στο γενετικό υλικό των επιθηλιακών κυττάρων.
- 4) Ο τέταρτος μηχανισμός αφορά την δυσβίωση , τη δίαιτα και τους μεταβολίτες των βακτηρίων και των μυκήτων του παχέος εντέρου. Η χρόνια φλεγμονή στο έντερο έχει καθοριστικό ρόλο στην συγκέντρωση των βακτηρίων και στο είδος του μικροβιώματος που διαθέτει το έντερο. Το μικροβίωμα βοηθάει στην φυσιολογική πέψη ουσιών και μεταβολιτών που παράγονται από το εντερικό επιθήλιο κατά τον μεταβολισμό των τροφών. Η διαταραχή του μικροβιώματος μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της συγκέντρωσης σε ουσίες , κυρίως οξέα , οι οποίες δυνητικά να είναι επιβλαβείς για το εντερικό επιθήλιο, οδηγώντας σε καρκινογένεση.[17],[27] Ταυτόχρονα , οι μύκητες ,αποτελούν επίσης μέρος του εντερικού επιθηλίου και η παθολογική αύξηση των μυκήτων λόγω διατροφικών αλλαγών και δυσβίωσης από άλλα βακτήρια, μπορεί να οδηγήσουν σε καρκινογένεση. Οι μύκητες και κυρίως οι

τοξίνες τους που δεν ανιχνεύονται φυσιολογικά στον οργανισμό έχουν καρκινικές δράσεις. Χαρακτηριστικό παράδειγμα μυκήτων με τοξική δράση είναι οι: *Aspergillus* spp, *Penicillium* spp , *Fusarium* spp και μερικές τοξίνες μπορεί να είναι οι : fumonisin B , aflatoxins , sterigmatocystin , ochratoxins A, trichothecenes και patulin. [28]

J. Chen et al.



Εικόνα 3 Βασικοί μηχανισμοί προαγωγής καρκίνου παχέος εντέρου από βακτήρια

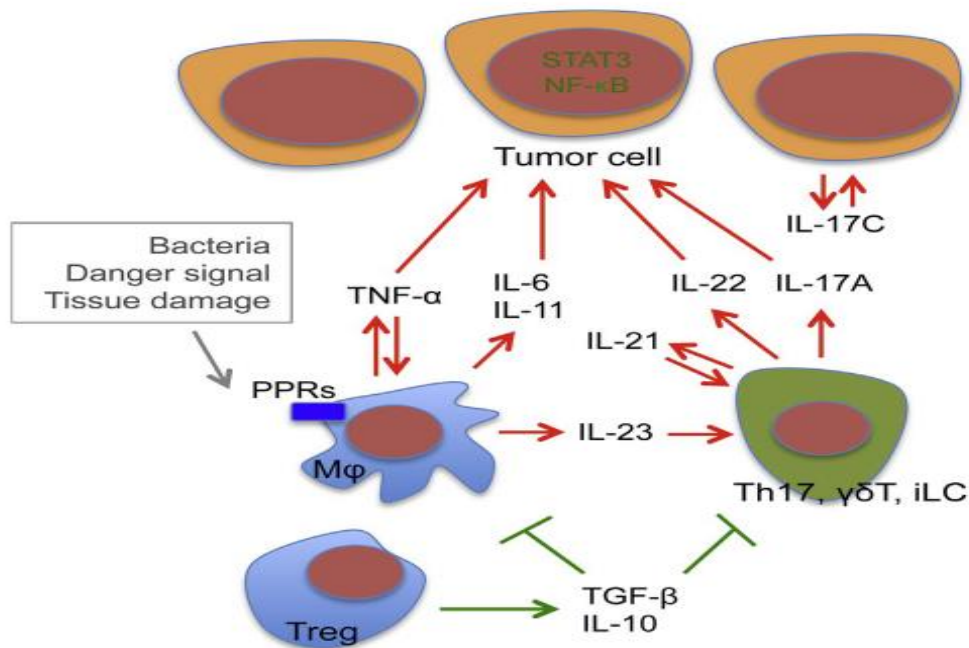
### 5.1.6 Φλεγμονώδεις κυτοκίνες μεταξύ βακτηρίων και καρκίνου

Οι κυτοκίνες αποτελούν βασικό μηχανισμό απόκρισης του ανοσοποιητικού συστήματος και έχει αποδειχθεί ότι έχουν επίδραση στην καρκινογένεση καθώς λειτουργούν σαν διαμεσολαβητές μεταξύ βακτηρίων και καρκίνου παχέος εντέρου. Ταυτόχρονα το μικροβίωμα του εντέρου έχει καθοριστικό ρόλο στο να επάγει ή να αναστέλλει την παραγωγή κυτοκινών. Έτσι οι κυτοκίνες ρυθμίζουν άμεσα ή έμμεσα την επιβίωση ή όχι των μεταλλαγμένων επιθηλιακών κυττάρων. Οι πιο βασικές κυτοκίνες που σχετίζονται με τον ορθοκολικό καρκίνο είναι οι TNF- $\alpha$  , IL-6 , IL-11, IL-17, IL-21, IL 22, IL- 23 , IL – 23 με κύριο ρόλο την προώθηση του ορθοκολικού καρκίνου ενώ οι IL- 10 , TGF- $\beta$  αναστέλλουν τον ορθοκολικό καρκίνο. [Εικόνα 4,5] [17]

Inflammatory and anti-inflammatory cytokines and colorectal cancer.

| Cytokine       | Effect on CRC                           | Effector mechanism                                                                                                                                                                                                 |
|----------------|-----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| TNF- $\alpha$  | Promotes CRC                            | Signals to immune cells to induce inflammation; activates NF- $\kappa$ B in tumor cells; supports cancer cell survival, metastasis, and tumor angiogenesis                                                         |
| IL-10          | Inhibits CRC                            | Limits tumor-associated inflammation                                                                                                                                                                               |
| TGF- $\beta$   | Inhibits early CRC, promotes metastasis | Limits tumor-associated inflammation; promotes cancer metastasis by stimulating epithelial-mesenchymal transition                                                                                                  |
| IL-6 and IL-11 | Promotes CRC                            | Activates STAT3 in tumor cells to promote their survival and proliferation                                                                                                                                         |
| IL-17          | Promotes CRC                            | Signals to tumor cells to activate NF- $\kappa$ B and ERK; promotes the production of IL-6; promotes tumor cell survival and proliferation; attracts myeloid-derived suppressor cells and inhibits type-1 immunity |
| IL-21          | Promotes CRC                            | Signals to T cells for the production of IL-17                                                                                                                                                                     |
| IL-22          | Promotes CRC                            | Signals to tumor cells to activate STAT3                                                                                                                                                                           |
| IL-23          | Promotes CRC                            | Signals to immune cells to exacerbate inflammation and induce the production of IL-17                                                                                                                              |

Εικόνα 4 Φλεγμονώδεις και μη κυτοκίνες και ορθοκολικός καρκίνος



Εικόνα 5 Μηχανισμός δράσης κυτοκινών στον κολοορθικό καρκίνο

## 5.2 Σκωληκοειδεκτομή και Μικροβίωμα

Η σκωληκοειδής απόφυση θεωρούνταν για χρόνια ένα υπολειπόμενο όργανο , το οποίο δεν είχε κάποια σημαντική λειτουργία στον οργανισμό . Μελέτες την τελευταία δεκαετία έχουν αποδείξει την σημαντική λειτουργία της για το ανοσοποιητικό σύστημα καθώς και την συμμετοχή της στην ανάπτυξη και εύρυθμη λειτουργία του πεπτικού συστήματος . Ένας από τους κυριότερους ρόλους της σκωληκοειδούς απόφυσης είναι η αλληλεπίδραση που έχει με την φυσιολογική μικροχλωρίδα του παχέος εντέρου , καθώς αποτελεί ένα όργανο στο οποίο «αποθηκεύονται» τα βακτήρια και σε περίπτωση κάποιας ασθένειας του οργανισμού έχει την ικανότητα να επανεμφυτεύει εκ νέου τα βακτήρια στο παχύ έντερο για την σωστή λειτουργία του.[29]

Η σκωληκοειδής απόφυση αποτελείται από βλεννογόνο , υποβλεννογόνιο , μυϊκό και ορογόνο χιτώνα. Ο βλεννογόνος της σκωληκοειδούς διαθέτει ποικιλία από κύτταρα όπως εντεροκύτταρα , κυπελλοειδή κύτταρα (goblet cells) , βασική μεμβράνη (lamina propria) , μυϊκές ίνες και κύτταρα και πρωτεΐνες του ανοσοποιητικού όπως μακροφάγα και ανοσοσφαιρίνες ( IgA

, IgG) και λεμφοκύτταρα . Τα λεμφοκύτταρα παράγουν κυρίως CD 8 T-ρυθμιστικά κύτταρα και T και B λεμφοκύτταρα. Ο υποβλεννογόνιος χιτώνας αποτελείται κυρίως από λεμφοζίδια τα οποία επεκτείνονται ως την lamina propria τα οποία περιέχουν λεμφοκύτταρα (T και B ) μακροφάγα και δενδριτικά κύτταρα. Έτσι φαίνεται ότι η σκωληκοειδής απόφυση διαθέτει σε μεγάλο βαθμό την ικανότητα να ανταποκρίνεται στην ύπαρξη ξενιστών και να ενεργοποιεί μια προφλεγμονώδη κατάσταση για να τους καταπολεμήσει , χωρίς αυτό να την καθιστά απολύτως απαραίτητη για το ανοσοποιητικό του οργανισμού καθότι οι ασθενείς με σκωληκοειδεκτομή συνεχίζουν να έχουν ένα ικανό ανοσολογικό μηχανισμό. [30] ,[31],

Οι βιομεμβράνες αποτελούν ένα μηχανισμό του πεπτικού συστήματος που προφυλάσσει τον εντερικό επιθηλιακό φραγμό από παθογόνα βακτήρια. Είναι μια μεμβράνη που αποτελείται από σκληρή , άκαμπτη βλέννη πάνω στο εντερικό επιθήλιο, είναι αδιάλυτη και πάνω σε αυτή υπάρχουν τα βακτήρια του εντέρου τα οποία καλύπτονται από μια άλλη βλέννη δημιουργώντας έτσι την βιομεμβράνη. Η αποβολή τμημάτων βιομεμβρανών από τμήματα του εντέρου σε άλλα τμήματα έχει την ικανότητα να οδηγεί στην μεταφορά και εγκατάσταση βακτηρίων σε άλλα τμήματα του εντέρου. [Εικόνα 5] Η σκωληκοειδής απόφυση είναι πλούσια σε βακτήρια σε βιομεμβράνες και μέσω του μηχανισμού αυτού μπορεί να μεταφέρει βακτήρια στο υπόλοιπο παχύ έντερο. Πιο συγκεκριμένα, η θέση και η μορφή της σκωληκοειδούς απόφυσης έχει το πλεονέκτημα να μην επηρεάζεται από μια παθολογική κατάσταση του εντέρου , όπως είναι ένα διαρροϊκό σύνδρομο, με αποτέλεσμα η σκωληκοειδής να αποτελεί ένα ασφαλές μέρος για το μικροβίωμα και την επανατοποθέτησή του στο εντερικό επιθήλιο . Ωστόσο όμως υπάρχουν ακόμα μελέτες για τον ακριβή προσδιορισμό του είδους των βακτηρίων που περιέχονται στις βιομεμβράνες της σκωληκοειδούς αποφύσεως. Κάθε άνθρωπος έχει διαφορετική συγκέντρωση βακτηρίων στον πεπτικό σωλήνα άρα και διαφορετικό μικροβίωμα. Συνεπώς οι βιομεμβράνες που σχηματίζει η σκωληκοειδής απόφυση του κάθε ανθρώπου επηρεάζονται από το μικροβίωμα αυτό. [32], [33]



Εικόνα 6 Σχηματισμός βιομεμβράνης από βακτήρια

### **5.3 Σκωληκοειδεκτομή και Καρκίνος παχέος εντέρου και ορθού**

Η σκωληκοειδής απόφυση έχει συσχετισθεί με τον καρκίνο του παχέος εντέρου και ορθού . Μελέτες έχουν απορρίψει ή ενισχύσει την άποψη ότι η σκωληκοειδεκτομή μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για ανάπτυξη καρκίνου στο κατώτερο πεπτικό σύστημα.

Ο καρκίνος παχέος εντέρου αποτελεί έναν από τους συχνότερους καρκίνους παγκοσμίως. Η δημιουργία και η ανάπτυξη του καρκίνου του παχέος εντέρου προκύπτει από μια σειρά μεταλλάξεων γενετικών λόγω της δράσης επιγενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων στον οργανισμό. Είναι γνωστό ότι ένα ποσοστό 2% έως 5% αφορά τον κληρονομούμενο και οικογενή καρκίνο παχέος εντέρου με αποτέλεσμα το περιβάλλον και οι συνθήκες ανάπτυξης του οργανισμού να έχουν την ικανότητα να δημιουργήσουν μηχανισμούς ενεργοποίησης και ανάπτυξης του καρκίνου. Τα μικρόβια του παχέος εντέρου φαίνεται μέσα από έρευνες ότι έχουν την δυνατότητα να προκαλέσουν μεταλλάξεις ικανές για δημιουργία καρκίνου παχέος εντέρου. Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι η δυσβίωση τις μικροβιακής χλωρίδας του εντέρου των ποντικών που οδηγεί σε καρκινογένεση του παχέος εντέρου τους. Πιο συγκεκριμένα βακτήρια όπως *Bacteroides fragilis* , *Fusobacterium nucleatum* και *Peptostreptococcus anaerobius* έχουν την ικανότητα να δημιουργήσουν συνθήκες όπως άμεση βλάβη στο DNA του οργανισμού, οξειδωτική βλάβη και ενεργοποίηση ογκογονιδίων με αποτέλεσμα να επάγουν την καρκινογένεση. [46]

Τα τελευταία χρόνια έχουν γίνει περισσότερες μελέτες για την σκωληκοειδή απόφυση και την φυσιολογία της . Αυτές οι μελέτες έχουν αναδείξει ότι η σκωληκοειδή απόφυση έχει καθοριστικό ρόλο στην ομοιόσταση και βιοποικιλότητα του μικροβιώματος του παχέος εντέρου. Έχει επίσης την ικανότητα διαφυλάσσει βακτήρια και να παράγει ανοσοσφαιρίνη Α . Απουσία λοιπόν της σκωληκοειδούς αποφύσεως θα προκαλέσει διαταραχή στην συγκέντρωση των

βακτηρίων στο παχύ έντερο και κατ' επέκταση του συνόλου του μικροβιώματος του εντέρου. Η διαταραχή αυτή μπορεί να οδηγήσει σε μεταλλάξεις στο DNA του εντερικού επιθηλίου και να οδηγήσει σε καρκινογένεση. Μέχρι και σήμερα όμως δεν έχει αποδειχθεί η συσχέτιση της σκωληκοειδεκτομής με καρκινογένεση, και είναι ακόμα σε ερευνητικό στάδιο οι μελέτες που διεξάγονται. Υπάρχουν πολλοί μηχανισμοί που δεν έχουν διερευνηθεί ακόμα με αποτέλεσμα να μην μπορούμε να εξάγουμε συγκεκριμένο συμπέρασμα για την σκωληκοειδεκτομή και τον καρκίνο του παχέος εντέρου. [46]

Το 2015 στην Ταιβάν πραγματοποιήθηκε μια μεγάλη αναδρομική μελέτη κατά την οποία μελετήθηκαν 75979 ασθενείς με σκωληκοειδεκτομή το διάστημα από το 1997 έως το 1999 και συγκρίθηκαν με 303640 ασθενείς εκείνη την περίοδο που δεν είχαν κάνει σκωληκοειδεκτομή. Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής έδειξαν ότι υπάρχει 14% μεγαλύτερη εμφάνιση κολοορθικού καρκίνου στους ασθενείς με σκωληκοειδεκτομή. Μεγαλύτερη επίπτωση φάνηκε να υπάρχει στον καρκίνο του ορθού από το δεξιό κόλον, με τις ηλικίες άνω των 60 ετών να έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου σε σχέση με του ασθενείς κάτω των 60 ετών. Οι άνδρες επίσης άνω των 60 ετών είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο σε σχέση με τις γυναίκες που είχαν κάνει σκωληκοειδεκτομή. Στην μελέτη αυτή βρέθηκε ότι υπήρχε 1.14 μεγαλύτερο ρίσκο εμφάνισης κολοορθικού καρκίνου στους ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε σκωληκοειδεκτομή. [48]

Το 2016 διενεργήθηκε μια εξίσου μεγάλη μελέτη στην Σουηδία, κατά την οποία μελετήθηκαν ασθενείς από το 1970 έως το 2009 για την παρουσία καρκίνου στο πεπτικό σύστημα με ιστορικό σκωληκοειδεκτομής. Στην έρευνα αυτή συμπεριλήφθηκαν 480.382 ασθενείς. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης δείχνουν ότι φαίνεται αρχικά μείωση του αριθμού των σκωληκοειδεκτομών στον γενικό πληθυσμό που μελετήθηκε και ταυτόχρονα ότι δεν υπάρχει αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του πεπτικού συστήματος στους ασθενείς με σκωληκοειδεκτομή. Η μόνη πιθανή εξαίρεση αφορά το αδενοκαρκίνωμα του οισοφάγου. [49]

Το 2017 διενεργήθηκε επίσης μια άλλη αναδρομική μελέτη στο Σουηδικό πληθυσμό που αφορούσε την περίοδο 1987 -2013. Στην μελέτη αυτή φάνηκε ότι οι ασθενείς με οξεία σκωληκοειδίτιδα που είχαν συντηρητική αντιμετώπιση αυτής και όχι χειρουργική είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου παχέος εντέρου και ορθού. Η πληθυσμιακή αυτή ομάδα που μελετήθηκε φάνηκε να εμφανίζει μεγαλύτερο ποσοστό καρκίνου παχέος εντέρου στο δεξιό κόλον. [50]

Το 2021 πραγματοποιήθηκε μια ακόμη μελέτη στην Κορέα κατά την οποία μελετήθηκε η συσχέτιση της σκωληκοειδεκτομής με την μετέπειτα εμφάνιση φλεγμονωδών νόσων του εντέρου και καρκίνου του παχέος εντέρου και ορθού. Το διάστημα 2005- 2013 συμπεριελήφθησαν στην μελέτη όλοι οι ενήλικες που είχαν υποβληθεί σε σκωληκοειδεκτομή και συγκρίθηκαν με μια ομάδα

ασθενών οι οποίοι δεν είχαν κάνει σκωληκοειδεκτομή. Το σύνολο του πληθυσμού που μελετήθηκε ήταν 914.208 ασθενείς με σκωληκοειδεκτομή και 486.844 ασθενείς χωρίς σκωληκοειδεκτομή. Αποτέλεσμα αυτής της μελέτης των ασθενών φάνηκε να συσχετίζει την προηγηθείσα σκωληκοειδεκτομή με εμφάνιση νόσου Crohn , ελκώδους κολίτιδας , σήψης και καρκίνου παχέος εντέρου και ορθού. [51]

Το 2021 διενεργήθηκε μια ακόμα μελέτη κατά την οποία εξετάστηκε αν ασθενείς που ανέπτυξαν κολοορθικό καρκίνο το διάστημα 2018-2021, είχαν υποβληθεί σε σκωληκοειδεκτομή και αυτό συνετέλεσε στην μετέπειτα εμφάνιση του καρκίνου του παχέος εντέρου. Στην μελέτη αυτή που διενεργήθηκε στην Ουγγαρία δεν φάνηκε να συσχετίζεται ο καρκίνος παχέος εντέρου και προηγηθείσα σκωληκοειδεκτομή. [52]

Το 2022 διενεργήθηκε άλλη μια μελέτη με ασθενείς από τρεις μεγάλες Ευρωπαϊκές μελέτες. Στην μελέτη αυτή συμπεριελήφθησαν ασθενείς με πολύ καλά οργανωμένα κλινικά δεδομένα για να γίνει εφικτή η σωστή εξαγωγή συμπερασμάτων. Ο τρόπος ζωής, το πλήρες και αναλυτικό ιστορικών των ασθενών και τα επιδημιολογικά δεδομένα τους, συμπεριελήφθησαν στην ανάλυση των δεδομένων της μελέτης. Ο μέσος όρος παρακολούθησης των ασθενών ήταν 47-51 χρόνια. Τα αποτελέσματα και των τριών Ευρωπαϊκών μελετών έδειξαν ότι η σκωληκοειδεκτομή συσχετίστηκε με μικρότερο ρίσκο κολοορθικού καρκίνου στις γυναίκες αλλά όχι στους άνδρες . Η σκωληκοειδεκτομή και για τα δύο φύλα συνολικά θεωρήθηκε ότι συσχετίζεται με μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου. Η σκωληκοειδεκτομή επίσης σχετίζεται μικρότερη πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου στο κατίον και σιγμοειδές , χωρίς να φαίνεται ότι επηρεάζει την εμφάνιση καρκίνου στο δεξιό κόλον ή ορθό. [53]

Το 2022 πραγματοποιήθηκε ακόμα μία μελέτη , όπου χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από την μελέτη του Ρότερνταμ, μια μακροπρόθεσμη προοπτική μελέτη με βάση τον πληθυσμό των ατόμων ηλικίας 55 ετών και άνω. Ξεκίνησε το 1990 και περιελάβανε 7983 ασθενείς. Τα δεδομένα που πάρθηκαν για την μελέτη ήταν είτε από το ιστορικό των ασθενών είτε από το εθνικό αυτοματοποιημένο σύστημα που διαθέτει πληροφορίες για όλους τους ασθενείς. Η ολοκλήρωση της παρακολούθησης των ασθενών έγινε το 2015 και έγινε η μελέτη συσχέτισης των ασθενών με σκωληκοειδεκτομή και καρκίνο παχέος εντέρου με μοντέλα τα οποία μπορούσαν να συμπεριλάβουν διάφορους συγχυτικούς παράγοντες και να τους εξαλείψουν . Από τους 7135 συμμετέχοντες , οι 1373 , δηλαδή το 19,2 % είχε υποβληθεί σε σκωληκοειδεκτομή και 1632 άτομα εμφάνισαν καρκίνο. Οι παράγοντες που μελετήθηκαν και μπορεί να επηρέαζαν τα δεδομένα ήταν η ηλικία , το φύλο , η κοινωνικοοικονομική κατάσταση , ο δείκτης μάζας σώματος , το ιστορικό του ασθενούς , η ύπαρξη σακχαρώδους διαβήτη και η κατανάλωση αλκοόλ . Από τη μελέτη αυτή φάνηκε ότι το ιστορικό σκωληκοειδεκτομής συσχετίστηκε με σημαντικά χαμηλότερο ποσοστό

καρκίνου γενικά με παρόμοια αποτελέσματα για την ανάλυση συγκεκριμένα των υποομάδων για καρκίνο γαστρεντερικού συστήματος , καρκίνο παχέος εντέρου και γυναικολογικό καρκίνο. Πιο συγκεκριμένα η μελέτη αυτή ανέδειξε μικρότερη συσχέτιση της σκωληκοειδεκτομής με καρκίνο παχέος εντέρου. Επίσης η εμφάνιση του καρκίνου σε πάνω από το 50 % των ασθενών της μελέτης ήταν μετά από 50 χρόνια από την σκωληκοειδεκτομή. Αυτά τα αποτελέσματα έρχονται σε αντίθεση με άλλα αποτελέσματα από προηγούμενες μελέτες που έδειχναν αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση καρκίνου παχέος εντέρου μετά από σκωληκοειδεκτομή . Οι πληροφορίες αυτές απαιτούν περεταίρω διερεύνηση για να αναγνωρισθούν οι μηχανισμοί που μπορεί να επηρεάζουν την εμφάνιση του καρκίνου παχέος εντέρου.[47]

Σε μια ακόμα σημαντική μελέτη που πραγματοποιήθηκε το 2023 ,διεξήχθη μια επιδημιολογική έρευνα και ένα πειραματικό μέρος ταυτόχρονα. Η επιδημιολογική έρευνα έγινε σε 129.155 άτομα, για να γίνει η συσχέτιση σκωληκοειδεκτομής και του επακόλουθου κινδύνου εμφάνισης καρκίνου παχέος εντέρου και ορθού. Αποτελέσματα της έρευνας ανέδειξαν σημαντική αύξηση του κολοορθικού καρκίνου μετά την σκωληκοειδεκτομή, σε μια παρακολούθηση των ασθενών για 20 χρόνια. Επίσης βρέθηκε ότι ασθενείς με σκωληκοειδεκτομή και ηλικία άνω των 50 ετών είχαν υψηλότερο ρίσκο εμφάνισης καρκίνου παχέος εντέρου και ορθού. Στο πειραματικό μέρος διενεργήθηκε ανάλυση των κοπράνων σε ένα σύνολο 314 ασθενών , εκ των οποίων οι 157 είχαν σκωληκοειδεκτομή και οι 157 δεν είχαν σκωληκοειδεκτομή . Πραγματοποιήθηκε ανάλυση των κοπράνων για να ανιχνευθεί το μικροβίωμα που διέθεταν οι ασθενείς και συγκρίθηκαν οι διαφορές τους . Ταυτόχρονα μελετήθηκαν ποντίκια τα οποία είχαν σκωληκοειδεκτομή ώστε να μελετηθούν οι μηχανισμοί ογκογένεσης παχέος εντέρου μέσω της δυσβίωσης των μικροβίων στο παχύ έντερο. Από αυτή την μελέτη αναδείχθηκαν συγκεκριμένα βακτήρια τα οποία είχαν την τάση να προκαλούν καρκινογένεση . Πιο συγκεκριμένα τα βακτήρια αυτά ήταν *Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides fragilis*, *Veillonella dispar*, *Prevotella ruminicola*, *Prevotella fucsa*, *Prevotella dentalis*, *Prevotella denticola* 5, *denticolamen*, *denticolas* *Enterococcus hirae*, *Lachnospiraceae bacterium Choco86*, *Collinsella aerofaciens*, *Blautia* sp. Η μικροβιακή αυτή δυσβίωση στο έντερο και ο εμπλουτισμός του με αυτά τα βακτήρια φάνηκε να οδηγεί σε ενεργοποίηση ογκογόνων οδών στα άτομα με σκωληκοειδεκτομή σε σχέση με τα άτομα χωρίς σκωληκοειδεκτομή. Το βακτήριο *B.fragilis* φαίνεται να κατέχει κεντρικό ρόλο στα βακτήρια που αυξάνονται στους ασθενείς με σκωληκοειδεκτομή. Ταυτόχρονα από την μελέτη του πεπτικού των ποντικών φάνηκε η δυσβίωση να του εντέρου να προκαλεί και διαταραχή στο εντερικό φραγμό των και να εξασθενεί την λειτουργία του . Έτσι συνοπτικά , η μελέτη αυτή αναφέρει ότι η μικροβιακή δυσβίωση που επιφέρει η σκωληκοειδεκτομή συνάμα με τον εμπλουτισμό του καρκινογόνου βακτηριακού φορτίου στον

πεπτικό σωλήνα, οδηγεί σε ενεργοποίηση μηχανισμών καρκινογένεσης, εξασθενώντας ταυτόχρονα το εντερικό επιθήλιο. [46]

#### **5.4 Βιολογικοί βιοδείκτες**

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου και ορθού είναι ο 3<sup>ος</sup> σε θνητότητα καρκίνος του ανθρώπινου οργανισμού και είναι σημαντική πρόληψη και έγκαιρη διάγνωση αυτού για καλύτερη θεραπεία του. Παρότι οι ασθενείς με καρκίνο παχέος εντέρου είναι αρκετοί, έχει βελτιωθεί η πρόγνωση τους όμως η μακροχρόνια επιβίωσή τους παραμένει φτωχή, με ποσοστό 5ετούς επιβίωσης περίπου 60% για όσους ασθενείς έχουν υποβληθεί σε θεραπευτική εκτομή. Έπειτα ένα ποσοστό ασθενών περίπου στο 50% θα αναπτύξει μεταστάσεις και ένα ποσοστό 25% θα έχει ήδη μετάσταση στην αρχική διάγνωση. Επομένως, είναι σαφές ότι για τους ασθενείς με κολοορθικό καρκίνο είναι σημαντικό να υπάρχει τρόπος να εντοπίσουν έγκαιρα παράγοντες που σχετίζονται με κακή πρόγνωση. Ένα βασικό σύστημα υπολογισμού πρόγνωσης είναι το σύστημα ταξινόμησης κατά TNM. Ένας άλλος βασικός παράγοντας που επηρεάζει την πρόγνωση των ασθενών είναι η θέση του όγκου και οι γενετικές πληροφορίες. Χωρίς αυτό να σημαίνει ίδια πρόγνωση για ασθενείς με ίδιο στάδιο νόσου και παρόμοια χαρακτηριστικά.[45]

Τα τελευταία χρόνια έχουν γίνει μελέτες που αφορούν αρκετούς εργαστηριακούς δείκτες που μετρούνται πριν την θεραπεία των ασθενών οι οποίοι έχουν στόχο την διάγνωση και την βραχυπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη πρόγνωση των ασθενών με καρκίνο παχέος εντέρου και ορθού. Η απλές εξετάσεις αίματος αποτελούν έναν εύκολο τρόπο καταμέτρησης των τιμών αυτών και οι τιμές τους μπορούν να έχουν προγνωστική αξία για τον καρκίνο του παχέος εντέρου και ορθού. Οι κύριες μετρήσεις που γίνονται αφορούν πλήρη αιματολογικό έλεγχο και εξετάσεις ομάδας αίματος με κύριες τιμές που μελετώνται να είναι : η αιμοσφαιρίνη, τα ουδερόφιλα, τα λεμφοκύτταρα, τα αιμοπετάλια, λεμφοκυττάρων, η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη και διάφοροι λόγοι που προκύπτουν από αυτές τις τιμές όπως πιο σύνθετοι δείκτες όπως ο λόγος ουδετερόφιλων (NLR), ο λόγος αιμοπεταλίων – λεμφοκυττάρων (PLR). Αυτοί οι δείκτες έχουν την ικανότητα να αναδεικνύουν τις φλεγμονώδη αντίδραση του οργανισμού των ασθενών.[45]

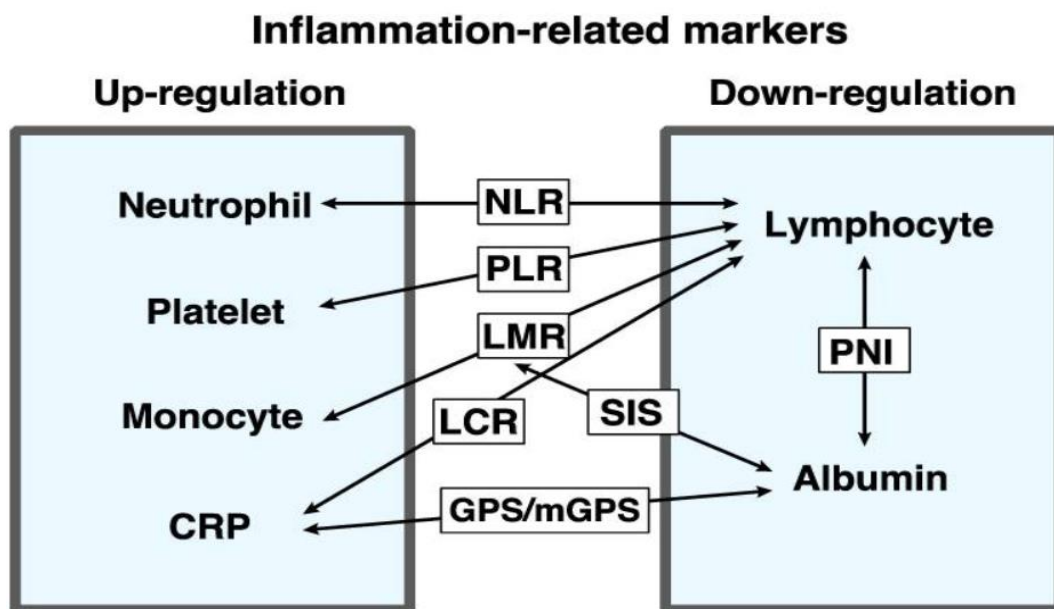
Η φλεγμονώδης απάντηση του οργανισμού, η οποία σχετίζεται με τον καρκίνο του παχέος εντέρου και ορθού αποτελεί ένα σημαντικό δείκτη προόδου της νόσου. Η εύρεση μηχανισμών

που καθορίζουν την φλεγμονώδη απάντηση συνεισφέρει σημαντικές πληροφορίες για την πορεία και την έκβαση των ασθενών με καρκίνο παχέος εντέρου και ορθού. Οι βιολογικοί βιοδείκτες , που υπολογίζονται με μετρήσεις στον ορό του αίματος, προσδιορίζουν και ποσοτικοποιούν την φλεγμονώδη αυτή απάντηση του οργανισμού και σχετίζονται με την πρόγνωση του ασθενούς. [34]

Αυτοί είναι:

- I. ο λόγος ουδετερόφιλων με λεμφοκύτταρα ( neutrophil-lymphocyte ratio , NLR)
- II. ο λόγος λεμφοκυττάρων με μονοκύτταρα ( lymphocyte-monocyte ratio , LMR)
- III. ο λόγος αιμοπεταλίων με λεμφοκύτταρα (platelet- lymphocyte ratio , PLR)
- IV. ο λόγος λεμφοκυττάρων με C – αντιδρώσα πρωτεΐνη ( lymphocyte -C reactive protein ratio , LCR)
- V. ο λόγος της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης προς την αλβουμίνη Glasgow προγνωστικός δείκτης (GPS)
- VI. ο συστηματικός φλεγμονώδης δείκτης ( systemic inflammation score , SIS)
- VII. ο προβλεπτικός δείκτης θρέψης του οργανισμού ( prognostic nutritional index , PNI) που υπολογίζεται από τον λόγο αλβουμίνης ορού +0,005 προς λεμφοκύτταρα ορού

Οι παράμετροι που ορίζουν τους βιολογικούς βιοδείκτες κατηγοριοποιούνται σε δύο υποομάδες , στις παραμέτρους που αυξάνονται με την πρόοδο της νόσου όπως είναι τα ουδετερόφιλα , τα αιμοπετάλια , τα μονοκύτταρα και η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη και σε εκείνες που μειώνονται με την πρόοδο της νόσου όπως είναι τα λεμφοκύτταρα και η αλβουμίνη του ορού. [34], [Εικόνα 6 ]



Εικόνα 7 Συνοπτικός πίνακας σχέσης βιολογικών δεικτών

Ο **NLR** , είναι ένας σημαντικός δείκτης φλεγμονής για να προβλέψει την πρόγνωση του ασθενούς. Είναι ευρέως χρησιμοποιούμενος δείκτης , ο οποίος ορίζεται ως η απόλυτη τιμή των ουδετερόφιλων προς την απόλυτη τιμή των λεμφοκυττάρων [45]

Όταν μετράτε προεγχειρητικά, είναι ένας σημαντικός δείκτης πρόγνωσης της επιβίωσης των ασθενών που πάσχουν από κολοορθικό καρκίνο. Τα αυξημένα ουδετερόφιλα και τα μειωμένα λεμφοκύτταρα είναι χαρακτηριστικός δείκτης συστηματικής φλεγμονής οπότε ο λόγος τους (NLR) είναι σημαντικός δείκτης φλεγμονώδους απάντησης του οργανισμού στον κολοορθικό καρκίνο. Η αυξημένη τιμή του NLR μπορεί να διαφέρει ανάλογα το είδος του καρκίνου . [34] Επίσης η τιμή NLR μπορεί να προβλέψει την πρόγνωση κακοήθων όγκων , καθώς αν έχει χαμηλή τιμή αυτού του δείκτη πιθανολογείται καλύτερη πρόγνωση του ασθενούς. Αυξημένες τιμές NLR έχουν συσχετισθεί με χειρότερη πρόγνωση σε ασθενείς με κολοορθικό καρκίνο διότι οι ασθενείς φαίνεται να έχουν αυξημένες φλεγμονώδεις διεργασίες οι οποίες μπορεί να οφείλονται στην καταπολέμηση του όγκου από τον οργανισμό , στην πιθανότητα επιπλοκής από τον όγκο , σε μεταστάσεις ή σε τοπική υποτροπή. [35] Η συνολική επιβίωση είναι μια ακόμη παράμετρος που μπορεί να μας δείξει ο δείκτης NLR. [34] Επιπλέον η αυξημένη τιμή NLR προεγχειρητικά ανέδειξε αυξημένη πιθανότητα μεγαλύτερης νοσηλείας των ασθενών μετεγχειρητικά. Έπειτα η τιμή NLR μπορεί να αναδείξει και μακροπρόθεσμα αποτελέσματα με χειρότερο disease free survival στην 5ετία. Το NLR χρησιμοποιήθηκε επίσης για την μελέτη της έκβασης των ασθενών μετά την λήψη

χημειοθεραπείας . Αυξημένες τιμές του λόγου αυτού πριν την ακτινο/χημειοθεραπεία των ασθενών είναι κακός προγνωστικός παράγοντας για την παθολογική πλήρη ανταπόκριση. Ταυτόχρονα μελέτες ανέδειξαν ότι ο NLR όταν είναι αυξημένος αποτελεί ανεξάρτητο κακό προγνωστικό παράγοντα για την επιβίωση χωρίς υποτροπή (RFS).[45]

Όσον αφορά τον **GPS** , η τιμή της αλβουμίνης έχει σημαντικό ρόλο προεγχειρητικά για τον άρρωστο καθώς αντιπροσωπεύει την θρέψη του ασθενούς. [34] Επιπλέον, η αλβουμίνη αποτελεί πρωτεΐνη οξείας φάσης και στην φλεγμονώδη απάντηση έναντι του καρκίνου φαίνεται να μειώνονται οι τιμές της . Αυτό έχει ως συνέπεια αυξημένες τιμές GPS να δείχνουν ταυτόχρονα συστηματική φλεγμονή και μειωμένη θρέψη του ασθενούς.[34] Η GPS είναι επίσης καλός βιοδείκτης ένδειξης μεταστάσεων για τον κολοορθικό καρκίνο και αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη συνολικής επιβίωσης.[36]

Το GPS είναι χρήσιμο για να προβλέψει την πρόγνωση των ασθενών με κολοορθικό καρκίνο και άλλων κακοήθων όγκων. Χρησιμοποιεί ένα σύστημα βαθμολόγησης στο οποίο αν κάποιος ασθενής έχει υπολευκωματιναιμία και αυξημένη CRP βαθμολογείται με 2 . Εάν ένα από τα δύο είναι δεν είναι παθολογικό η βαθμολογία είναι 1 και αν και τα δύο είναι φυσιολογικά η βαθμολογία ήταν 0. Βέβαια η υπολευκωματιναιμία με φυσιολογική CRP ήταν σπάνιο φαινόμενο και δεν συσχετίστηκε με κακή πρόγνωση , αυτό που έγινε ήταν να τροποποιηθεί GPS και να βάλουμε το mGPS (modified GPS -τροποποιημένο GPS).

Στο mGPS η ταξινόμηση έγινε ως εξής: Αν φυσιολογική CRP και αυξημένη ALB τότε δίνουμε τιμή μηδέν , αν αυξημένο CRP και φυσιολογική ALB δίνουμε τιμή ένα και αν αυξημένο CRP και μειωμένη ALB δίνουμε τιμή δύο. Παράλληλα πραγματοποιήθηκε μια μεγάλη αναδρομική μελέτη στην οποία οι ασθενείς που είχαν αυξημένο mGPS και καρκίνο παχέος εντέρου και ορθού συσχετίστηκαν με επείγουσα ρύθμιση του καρκίνου , μεγάλη ηλικία, προχωρημένο στάδιο νόσου με κακή διαφοροποίηση, περιτοναϊκή νόσο και διάτρηση του καρκίνου. Ταυτόχρονα η μελέτη αυτή έδειξε ότι το mGPS συσχετίστηκε και με μακροπρόθεσμα αποτελέσματα σχετικά με την συνολική επιβίωση του ασθενούς και μετεγχειρητικά με μολυσματικές επιπλοκές στους ασθενείς με καρκίνο παχέος εντέρου και ορθού. Αυξημένο mGPS πριν την θεραπεία συσχετίστηκε με κακή πρόγνωση των ασθενών. Τέλος αυξημένο GPS/m GPS αποτελεί ένδειξη κακής λειτουργικότητας του πεπτικού συστήματος των ασθενών και κακό CSS των ασθενών που υποβλήθηκαν σε χειρουργική εκτομή ή χημειοθεραπεία. [45]

Η μέτρηση επίσης του **PNI** αποτελεί ένα επιπλέον δείκτη που χρησιμοποιεί την αλβουμίνη σαν παράμετρο και φαίνεται από μελέτες ,ειδικά στους Ιάπωνες οι οποίοι το χρησιμοποιούν αρκετά , ότι χαμηλό PNI είναι ανεξάρτητος παράγοντας που σχετίζεται με την συνολική επιβίωση.[37]

Το **LMR** αποτελεί σημαντικό δείκτη πρόγνωσης καθώς εξαρτάται από την τιμή των μονοκυττάρων στον ορό του αίματος. Τα μονοκύτταρα έχουν σημαντικό ρόλο καθώς διαφοροποιούνται σε μακροφάγα που σχετίζονται με τον όγκο ( tumor -associated macrophages , TAMS ) , όπου κάποια από αυτά βοηθούν στην εναπόθεση και μετάσταση των καρκινικών κυττάρων. Η αύξηση των μονοκυττάρων από μόνη της δείχνει δραστηριότητα των TAMS άρα επέκταση του όγκου. [34] Τα TAMs είναι μακροφάγα με δύο κύριες μορφές , τα M1 μακροφάγα τα οποία δραστηριοποιούνται κατά του όγκου και τα M2 μακροφάγα τα οποία επάγουν τον όγκο. Αυτές οι δύο κατηγορίες TAMs μπορούν να συνυπάρχουν όταν μελετάμε έναν όγκο . Τα TAMs επίσης φαίνεται να σχετίζονται με το στάδιο TNM του καρκίνου και τις απομακρυσμένες μεταστάσεις που μπορεί να έχει προκαλέσει ο καρκίνος καθώς βοηθάνε στην μετανάστευση του εντερικού επιθηλίου και προάγουν την αντιαποπτωτική ιδιότητα των κυττάρων αυτών, διαδραματίζοντας έτσι ένα καθοριστικό ρόλο στην συσχέτιση της φλεγμονώδους απάντησης του οργανισμού με τον κολοορθικόκαρκίνο.[35] Συνεπώς όταν το LMR είναι χαμηλό δείχνει ότι τα λεμφοκύτταρα είναι χαμηλά και τα μονοκύτταρα αυξημένα άρα υπάρχει αυξημένη φλεγμονώδης δραστηριότητα του όγκου και πιθανή επέκταση αυτού. [34]

Ο **SIS** αποτελεί το συνδυασμό προεγχειρητικής αλβουμίνης ορού και LMR όπου ασθενείς με αυξημένο LMR και αλβουμίνη χαρακτηρίζονται με τιμή SIS=0 , ασθενείς με τιμή αυξημένη LMR ή αλβουμίνης είχαν τιμή SIS=1 και ασθενείς με μειωμένη τιμή αλβουμίνης και LMR είχαν τιμή SIS=2. Αυξημένο SIS , όπως φαίνεται από μελέτες, χαρακτηρίζει τον ασθενή με κακή πρόγνωση. [41]

Ένας από τους κυριότερους δείκτες που σχετίζονται με την εκτίμηση της φλεγμονώδους απάντησης του οργανισμού προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά είναι η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) . Η CRP αποτελεί έναν απλό, κοινό και πολύ σημαντικό δείκτη ποσοτικού προσδιορισμού της φλεγμονής στον οργανισμό. Είναι πολύ ευαίσθητος δείκτης και αυξάνεται μετά από χειρουργείο για κολοορθικό καρκίνο αναδεικνύοντας πιθανή διαφυγή από την αναστόμωση ή λόγω κάποιας άλλης παθολογίας που ενεργοποιεί την φλεγμονώδη απάντηση του οργανισμού. [35] Μελέτες που υπολογίζουν τις τιμές **LCR** ,του λόγου δηλαδή λεμφοκυττάρων προς CRP , προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά αναδεικνύουν την συσχέτιση των τιμών LCR με την συνολική επιβίωση του ασθενούς και το διάστημα χωρίς υποτροπή της νόσου του. [34]

Ο αριθμός των αιμοπεταλίων από μόνοος του (platelet count , **PC**) όσο και ο βιοδείκτης **PLR** είναι προγνωστικοί δείκτες στον καρκίνο του παχέος εντέρου και ορθού. Το PLR ορίζεται ως η αναλογία του αριθμού των αιμοπεταλίων προς τον αριθμό των λεμφοκυττάρων . Αυξημένες τιμές PLR δείχνουν αυξημένες τιμές αιμοπεταλίων και μειωμένες τιμές λεμφοκυττάρων. Οι ασθενείς με αυξημένο PLR έχουν κακή πρόγνωση όσος αφορά την συνολική επιβίωση.[38] Αυξημένες τιμές

επίσης μόνο του PC σχετίζονται με την 5 ετή επιβίωση του ασθενούς . Αυτό συμβαίνει διότι τα αιμοπετάλια βοηθούν στην αγγειογένεση , στην αύξηση της διαπερατότητας των μικρών αγγείων , στην διαπύδηση καρκινικών κυττάρων από τα αγγεία , στην παραγωγή αυξητικών παραγόντων (VEGF , PDGF, TGF-β) και στην ρύθμιση της συσχέτισης μεταξύ των καρκινικών κυττάρων και του ενδοθηλίου στο σημείο μετάστασης. [39]

Μελέτες επίσης για ασθενείς με καρκίνο ορθού T1 έως T2 ανέδειξαν ότι ένα αυξημένο PLR πριν από την θεραπεία συσχετίστηκε με υψηλότερο ποσοστό μετεγχειρητικής νοσηρότητας . Άλλη μελέτη έδειξε η προθεραπευτική PLR αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για μακροπρόθεσμα ογκολογικά αποτελέσματα όσον αφορά το διάστημα ελεύθερο νόσου και την επιβίωση σχετιζόμενη με τον καρκίνο σε ασθενείς σταδίου II με καρκίνο παχέος εντέρου και ορθού. Μια μετανάλυση των Huanf et al. ανέδειξε ότι ασθενείς με κολοορθικό καρκίνο σχετίζονται με φτωχή συνολική επιβίωση , διάστημα ελεύθερο νόσου, επιβίωση σχετιζόμενη με τον καρκίνο και διάστημα χωρίς υποτροπή. Πιο συγκεκριμένα το PLR όντας αυξημένο συσχετίζεται με αρνητικά κλινικοπαθολογικά χαρακτηριστικά ,παραδείγματος χάριν μεγαλύτερο στάδιο του όγκου και κακή διαφοροποίηση αυτού. Τέλος το PLR φάνηκε μέσα από πολυπαραγοντική μελέτη να είναι καλύτερος προγνωστικός δείκτης από το NLR. [45]

Ένας ακόμα σημαντικός δείκτης είναι ο συστηματικός δείκτης ανοσίας-φλεγμονής (systemic immune-inflammation index , **SII**) ο οποίος υπολογίζεται ως  $SII = (P \times N) / L$  όπου P είναι τα αιμοπετάλια του ορού , N τα ουδετερόφιλα και L τα λεμφοκύτταρα. Το SII αποτελεί έναν ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα της συνολικής επιβίωσης και της επιβίωσης ελεύθερης νόσου. [40]

## 6. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### 6.1 Σκοπός

Διερεύνηση ενδεχόμενης επίδρασης προηγηθείσας σκωληκοειδεκτομής στη βιολογική συμπεριφορά και την αντίδραση του οργανισμού στον όγκο, στην τροποποίηση της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης, όπως αυτή εκφράζεται από τους βιολογικούς δείκτες που σχετίζονται με την φλεγμονώδη απάντηση στον κολοορθικό καρκίνο.

Δευτερεύων Σκοπός της Μελέτης: Ύπαρξη κάποιας υποομάδας πληθυσμού που η επιρροή είναι πιο έντονη.

### 6.2. Ασθενείς μελέτης και Μέθοδος .

#### Ασθενείς της μελέτης:

Ασθενείς που έχουν αντιμετωπισθεί για καρκίνο παχέος εντέρου-ορθού στην Α Χειρουργική Κλινική του ΓΝ Χανίων.

Κριτήρια εισόδου τη μελέτη: Στη μελέτη συμπεριλαμβάνονται όλοι οι ασθενείς, άνω των 18 ετών οι οποίοι υποβλήθηκαν σε επεμβάσεις κολεκτομής, για κακοήθεις νεοπλασίες σε προγραμματισμένη και επείγουσα βάση.

Κριτήρια Αποκλεισμού: Στη μελέτη δεν θα εισάγονται ασθενείς οι οποίοι νοσηλεύτηκαν στην χειρουργική κλινική χωρίς να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση. Στην περίπτωση πολλαπλών επεμβάσεων στην ίδια νοσηλεία λαμβάνεται υπόψιν η πρώτη επέμβαση. Ασθενείς ηλικίας <18 ετών. Ασθενείς με ιστορικό οικογενών συνδρόμων ή ιδιοπαθών φλεγμονώδων νόσων του εντέρου. Ασθενείς που δεν χειρουργήθηκαν λόγω σημαντικών συννοσηροτήτων. Ασθενείς που χειρουργήθηκαν παρηγορητικά λόγω γενικευμένης καρκινωμάτωσης (ειλεοστομίες, κολοστομίες). Ασθενείς που χειρουργήθηκαν για υποτροπή του πρωτοπαθούς όγκου.

Η μελέτη έλαβε την έγκριση του Επιστημονικού Συμβουλίου του ΓΝ Χανίων και της επιτροπής Βιοηθικής της 7ης ΥΠΕ

Τα δεδομένα που συλλέχθηκαν είναι

| Μεταβλητή                                                                                      | Περιγραφή                                                                 | Τύπος μεταβλητής |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|------------------|
| Φύλο                                                                                           | Φύλο ασθενούς                                                             | Ποιοτική         |
| Ηλικία                                                                                         | Ηλικία ασθενούς                                                           | Ποσοτική         |
| Χειρουργείο                                                                                    | Είδος χειρουργείου                                                        | Ποιοτική         |
| Εντόπιση (Τυφλό, Ανιόν, Ηπατική Καμπή , Εγκάρσιο , Σπληνική καμπή , Κατιόν , Σιγμοειδές, Ορθό) | Εντόπιση όγκου στο παχύ έντερο                                            | Ποιοτική         |
| Σκωληκοειδεκτομή (Ναι ,Όχι)                                                                    | Εάν έχουν υποβληθεί σε χειρουργείο σκωληκοειδεκτομής ή όχι προεγχειρητικά | Ποιοτική         |
| Ιστολογική (T)                                                                                 | Το T στάδιο όγκου από το αποτέλεσμα της ιστολογικής                       | Ποιοτική         |
| Ιστολογική (N)                                                                                 | Οι λεμφαδένες στο χειρουργικό παρασκεύασμα από την ιστολογική απάντηση    | Ποιοτική         |
| WBC K/μl                                                                                       | Λευκά αιμοσφαίρια                                                         | Ποσοτική         |

|                                   |                                                             |          |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------|----------|
| NEUTROPHIL K/ $\mu$ l             | Ουδετερόφιλα                                                | Ποσοτική |
| LYMPOCYTE                         | Λεμφοκύτταρα                                                | Ποσοτική |
| PLATELETS K/ $\mu$ l              | Αιμοπετάλια                                                 | Ποσοτική |
| ALBOUMIN g/dL                     | Αλβουμίνη                                                   | Ποσοτική |
| CRP mg/dL                         | C- αντιδρώσα πρωτεΐνη                                       | Ποσοτική |
| NLR (NEUTROPHIL/LYMPHOCYTE)       | ΠηλίκΟ Ουδετερόφιλων με<br>Λεμφοκύτταρα                     | Ποσοτική |
| LMR(LYMPHOCYTE/MONOCYTE)          | ΠηλίκΟ Λεμφοκυττάρων με<br>Μονοκύτταρα                      | Ποσοτική |
| PLR(PLATELET/LYMPHOCYTE)          | ΠηλίκΟ Αιμοπεταλίων με<br>Λεμφοκύτταρα                      | Ποσοτική |
| LCR(LYMPHOCYTE/CRP)               | ΠηλίκΟ Λεμφοκυττάρων με<br>CRP                              | Ποσοτική |
| GPS(CRP/ALB)                      | ΠηλίκΟ CRP με αλβουμίνη                                     | Ποσοτική |
| PNI(ALB+0,005/ LYMPHOCYTE)        | ΠηλίκΟ Αλβουμίνης +0,005<br>με Λεμφοκύτταρα                 | Ποσοτική |
| SII ((PLTxNEUTROPHIL)/LYMPHOCYTE) | ΠηλίκΟ Αιμοπεταλίων επί<br>Ουδετερόφιλων με<br>Λεμφοκύτταρα | Ποσοτική |

### Μέθοδος :

Αναδρομική μελέτη παρατήρησης 3 ετών, που αφορά την περίοδο 2019 έως 2022. Καταγράφηκαν τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών, όλες οι κλινικοεργαστηριακές μεταβλητές (WBC, NEUTROPHIL, LYMPHOCYTE, MONOCYTE, PLTS, ALBOUMIN , CRP), η εντόπιση των καρκίνων, τα είδη των επεμβάσεων, το ατομικό αναμνηστικό του ασθενούς με έμφαση αν είχε γίνει σκωληκοειδεκτομή ή όχι, και οι παθολογοανατομικές εξετάσεις των παρασκευασμάτων. Οι καταγραφές έγιναν σε ηλεκτρονική βάση δεδομένων. Υπολογίστηκαν, προεχειρητικά, οι βιολογικοί δείκτες που σχετίζονται με την συστηματική φλεγμονώδη απάντηση στο καρκίνο του παχέος εντέρου και ορθού. Τα προσωπικά στοιχεία των ασθενών για λόγους ανωνυμίας και προσωπικών δεδομένων δεν θα αναφερθούν. Τα δεδομένα της μελέτης τα επεξεργάστηκε ειδικός στατιστικολόγος.

### 6.3 Προβλήματα κατά την συλλογή και επεξεργασία των δεδομένων-Τρόπος Διαχείρισης

- 1) Υπήρχαν μεταβλητές όπως η εντόπιση του όγκου , η ιστολογική (T) και οι λεμφαδένες (N) στις οποίες αν υπήρχε αδυναμία εύρεσης των δεδομένων , το ορίσαμε ως μηδέν.

Οι μεταβλητές που είχαν μηδέν μέσα είναι :

- Εντόπιση (ΤΥΦΛΟ, ANION , ΗΠΑΤΙΚΗ , ΕΓΚΑΡΣΙΟ , ΣΠΛΗΝΙΚΗ , ΚΑΤΙΟΝ, ΣΙΓΜΟΕΙΔΕΣ , ΟΡΘΟ) : σύνολο 2 άγνωστες τιμές
- Ιστολογική (T) : σύνολο 2 (Είχε προηγηθεί πλήρης εκτομή από κολονοσκόπηση)
- Ιστολογική (N) : σύνολο 4 ( Περιορισμένες κολεκτομές για παραρηγορικό λόγω )

Σε όλες τις τιμές όπου υπήρχε απουσία δεδομένων χρησιμοποιήσαμε το "Mode". Το Mode είναι η επικρατούσα τιμή , δηλαδή η τιμή μιας κατανομής που εμφανίζει τη μεγαλύτερη συχνότητα, η τιμή

που παρατηρήθηκε περισσότερες φορές σε ένα σύνολο δεδομένων. Έτσι για να καλύψουμε τα μηδενικά, υπολογίστηκε το Mode και αντικαταστήσαμε τα μηδενικά. [42]

- 2) Έπειτα παρατηρήθηκε από την μελέτη των δεδομένων ότι υπήρχε ανισορροπία στις τιμές μεταξύ των ασθενών που είχε προηγηθεί σκωληκοειδεκτομή ή όχι . Με αποτέλεσμα να έπρεπε να προσαρμοστεί η βάση δεδομένων σε μια νέα βάση δεδομένων με καλύτερη ισορροπία , χωρίς όμως να προκαλείται διαταραχή στην ποιότητα των δεδομένων. Έτσι χρησιμοποιήθηκε το Synthetic Data Points ( SMOTE) ένας αλγόριθμος που χρησιμοποιεί συνθετικά δεδομένα από τα γνήσια δεδομένα, χωρίς να δημιουργεί διπλότυπα και απλά διαφέρουν ελάχιστα από τα αρχικά δεδομένα. [43]

Έτσι πριν το SMOTE είχαμε 90 δεδομένα με 75 ασθενείς χωρίς σκωληκοειδεκτομή και 15 με σκωληκοειδεκτομή .

```
data_final['NAI'].value_counts()
```

```
0    75
1    15
Name: NAI, dtype: int64
```

Ενώ μετά το SMOTE έχουμε 104 δεδομένα ασθενών με 52 ασθενείς με σκωληκοειδεκτομή και 52 χωρίς. Δημιουργώντας ισορροπία στην μελέτη των δεδομένων μας.

```
os_data_y.value_counts()
```

```
NAI
0     52
1     52
dtype: int64
```

- 3) Αδυναμίες στην μελέτη βρέθηκαν λόγο του γεγονότος ότι η μελέτη αποτελεί αναδρομική μελέτη παρατήρησης και επομένως δημιουργούνται αρκετά προβλήματα στο περιεχόμενο το δεδομένων που μελετάμε. Πιο συγκεκριμένα είναι άγνωστο το διάστημα των ασθενών που είχαν σκωληκοειδεκτομή από το χειρουργείο για τον καρκίνο παχέος εντέρου, έπειτα είναι άγνωστο το follow up των ασθενών για να επιβεβαιώσουμε τα αποτελέσματα που βρήκαμε και τέλος ο αριθμός των δεδομένων θα μπορούσε να ήταν μεγαλύτερος .

#### 6.4 Στατιστική επεξεργασία – Ανάλυση

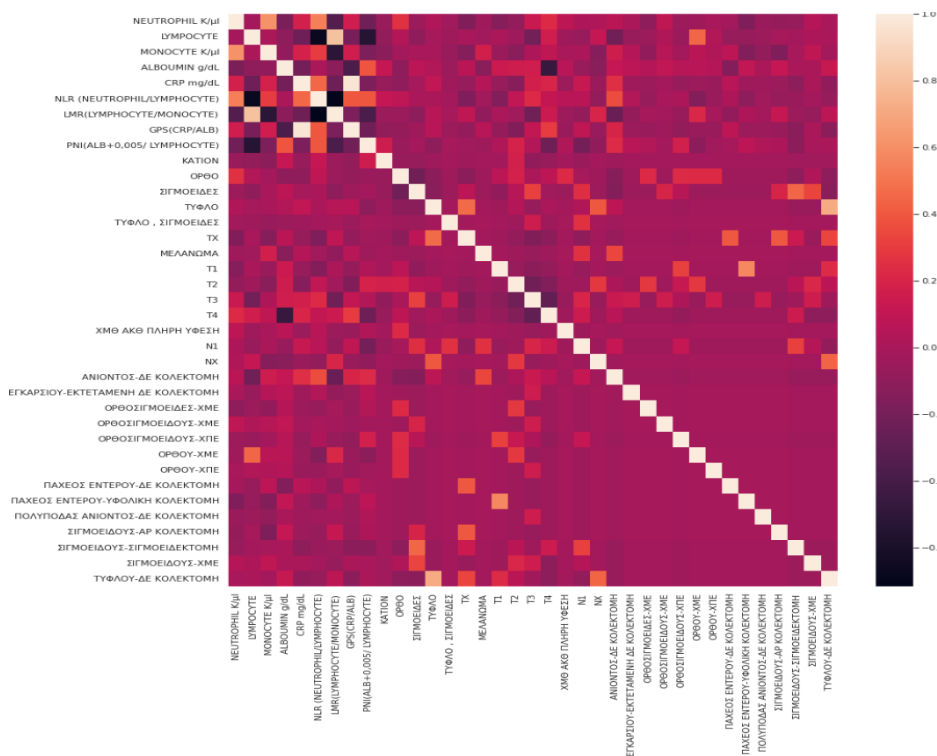
Χρησιμοποιώντας την μέθοδο Recursive feature elimination (RFE) , όπου είναι ένα μοντέλο το οποίο μελετάει και αφαιρεί τις αδύναμες τιμές και διατηρεί τις σημαντικές τιμές που επιφέρουν αποτέλεσμα/συσχέτιση . [44]

Σύμφωνα με αυτό το μοντέλο μελετήθηκαν οι παρακάτω τιμές :

'WBC K/μl', 'NEUTROPHIL K/μl', 'LYMPOCYTE', 'MONOCYTE K/μl' , 'ALBOUMIN g/dL',  
'CRP mg/dL',  
'NLR(NEUTROPHIL/LYMPHOCYTE)', 'LMR(LYMPHOCYTE/MONOCYTE)', 'GPS(CRP/ALB  
)', 'PNI(ALB+0,005/ LYMPHOCYTE)', 'KATION', 'ΟΡΘΟ', 'ΣΙΓΜΟΕΙΔΕΣ',  
'ΤΥΦΛΟ', 'ΤΧ', 'ΜΕΛΑΝΩΜΑ', 'T1', 'T2', 'T3', 'T4', 'ΧΜΘ ΑΚΘ ΠΛΗΡΗ ΥΦΕΣΗ', 'N1', 'NX',  
'ΑΝΙΟΝΤΟΣ-ΔΕ ΚΟΛΕΚΤΟΜΗ', 'ΕΓΚΑΡΣΙΟΥ-ΕΚΤΕΤΑΜΕΝΗ ΔΕ  
ΚΟΛΕΚΤΟΜΗ', 'ΚΑΤΙΟΝΤΟΣ-ΑΡ ΚΟΛΕΚΤΟΜΗ', 'ΟΡΘΟΣΙΓΜΟΕΙΔΕΣ-ΧΜΕ',  
'ΟΡΘΟΣΙΓΜΟΕΙΔΟΥΣ-ΧΜΕ', 'ΟΡΘΟΣΙΓΜΟΕΙΔΟΥΣ-ΧΠΕ', 'ΟΡΘΟΥ-ΧΜΕ', 'ΟΡΘΟΥ-ΧΜΕ-  
ΚΟΛΟΣΤΟΜΙΑ', 'ΟΡΘΟΥ-ΧΠΕ', 'ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ-ΔΕ ΚΟΛΕΚΤΟΜΗ', 'ΠΑΧΕΟΣ  
ΕΝΤΕΡΟΥ-ΥΦΟΛΙΚΗ ΚΟΛΕΚΤΟΜΗ', 'ΠΟΛΥΠΟΔΑΣ ΑΝΙΟΝΤΟΣ-ΔΕ ΚΟΛΕΚΤΟΜΗ',  
'ΣΙΓΜΟΕΙΔΟΥΣ-ΑΡ ΚΟΛΕΚΤΟΜΗ', 'ΣΙΓΜΟΕΙΔΟΥΣ-ΣΙΓΜΟΕΙΔΕΚΤΟΜΗ', 'ΣΙΓΜΟΕΙΔΟΥΣ-  
ΧΜΕ', 'ΤΥΦΛΟΥ-ΔΕ ΚΟΛΕΚΤΟΜΗ']

## Πίνακας συσχέτισης δεδομένων

.



Από τον παραπάνω πίνακα μελετάμε την συσχέτιση των δεδομένων που χρησιμοποιήσαμε, αναζητώντας τις μεταβλητές που έχουν συσχέτιση πάνω από 0,8 . Επίσης αφαιρέθηκαν οι μεταβλητές , οι οποίες ήταν κατά 90% μηδενικές τιμές, δηλαδή εμφανίζονταν σε ελάχιστους.

Οι μεταβλητές που είχαν επαρκή αριθμό εμφανίσεων σε ασθενείς είναι αυτές που αξιοποιήθηκαν στην λογιστική παλινδρόμηση.

WBC K/ $\mu$ l  
 NEUTROPHIL K/ $\mu$ l  
 LYMPHOCYTE  
 MONOCYTE K/ $\mu$ l  
 ALBOUMIN g/dL  
 CRP mg/dL  
 NLR (NEUTROPHIL/LYMPHOCYTE)  
 LMR (LYMPHOCYTE/MONOCYTE)  
 GPS (CRP/ALB)  
 PNI (ALB+0,005/ LYMPHOCYTE)  
 ΟΡΘΟ  
 ΣΙΓΜΟΕΙΔΕΣ  
 T2  
 T3  
 T4  
 N1

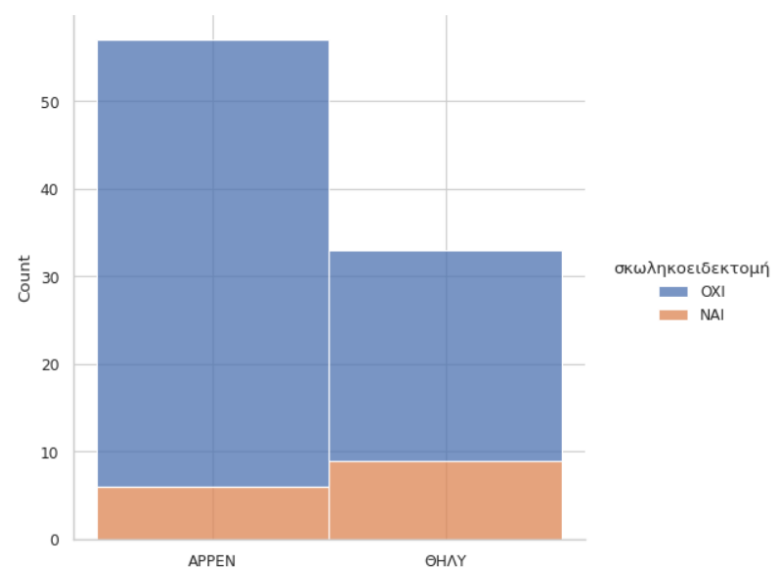
Για να επιτευχθεί ο στόχος χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος της λογιστικής παλινδρόμησης.

Για να υπάρξει κατανόηση των δεδομένων πραγματοποιήθηκαν μέθοδοι περιγραφικής στατιστικής καθώς και γραφήματα για κάποιες από τις μεταβλητές.

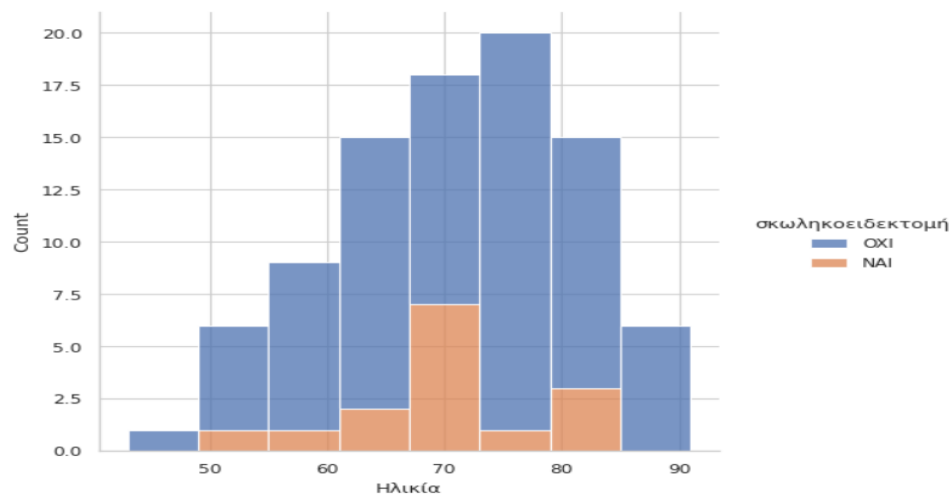
Για την δημιουργία των παρακάτω γραφημάτων χρησιμοποιήθηκε το πακέτο Seaborn displot – Οικόπεδα Διανομής σε Python .

## 6.5 Αποτελέσματα

Το παρακάτω γράφημα αφορά σύγκριση μεταξύ ανδρών και γυναικών που έχουν υποβληθεί ή όχι σε σκωληκοειδεκτομή το διάστημα αυτό . Φαίνεται λοιπόν ότι οι παρότι σε αριθμό ήταν περισσότεροι οι άντρες που είχαν χειρουργηθεί για καρκίνο παχέος εντέρου και ορθού το διάστημα αυτό , οι γυναίκες σε μεγαλύτερο αριθμό είχαν υποβληθεί σε σκωληκοειδεκτομή συγκριτικά με τους άνδρες



Στο παρακάτω γράφημα γίνεται ανασκόπηση της ηλικιακής ομάδας των ασθενών που μελετήθηκαν. Οι ηλικίες των ασθενών της μελέτης κυμαίνονται από 25 έως 92 ετών , με τους περισσότερους ασθενείς να είναι στην ηλικιακή ομάδα των 70-80 ετών. Σε όλες τις ηλικιακές ομάδες υπερτερούν οι ασθενείς οι οποίοι δεν είχαν υποβληθεί σε σκωληκοειδεκτομή .

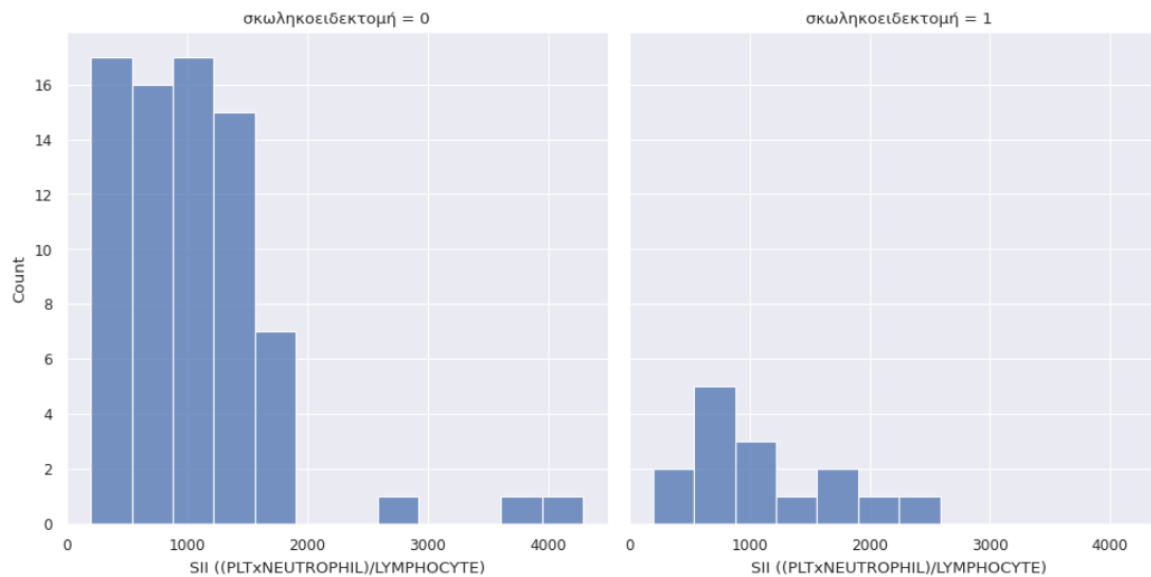


Στα γραφήματα που ακολουθούν συγκρίνουμε ασθενείς της έρευνας ανεξαρτήτου φύλου , με το ερώτημα πως επηρεάζονται οι επιμέρους φλεγμονώδεις βιοδείκτες προεγχειρητικά και με βάση αν έχουν υποβληθεί σε σκωληκοειδεκτομή ή όχι πριν το χ/ο για καρκίνο παχέος εντέρου και ορθού.

Όχι σκωληκοειδεκτομή = 0

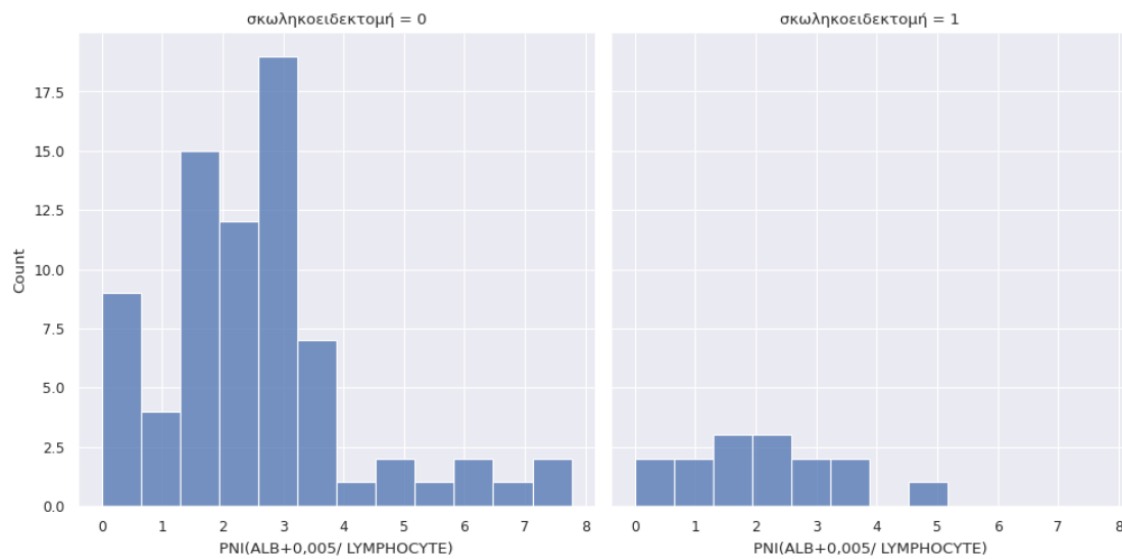
Ναι σκωληκοειδεκτομή = 1

Διάγραμμα κατανομής SII για τα άτομα που έχουν κάνει ή όχι σκωληκοειδεκτομή

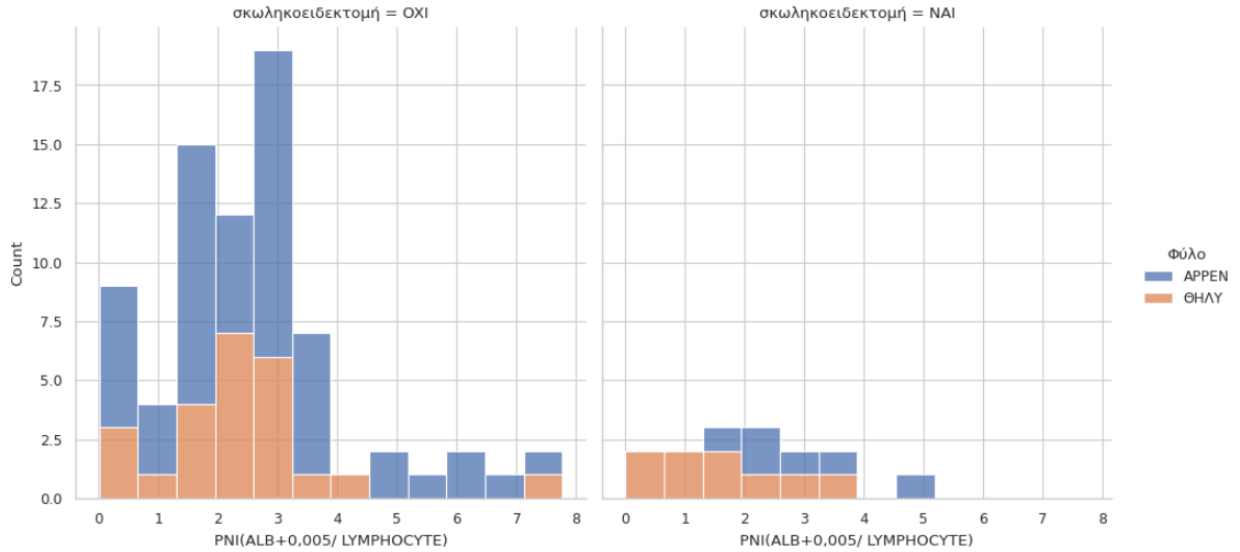


Σε αυτό το γράφημα φαίνεται ότι οι ασθενείς όπου είχαν σκωληκοειδεκτομή παρουσίαζαν μικρότερες τιμές SII σε σχέση με αυτούς που δεν είχαν κάνει σκωληκοειδεκτομή. Ο συστηματικός δείκτης ανοσίας-φλεγμονής (systemic immune-inflammation index ,SII ) αποτελεί έναν ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα της συνολικής επιβίωσης και της επιβίωσης ελεύθερης νόσου. Οι ασθενείς προεγχειρητικά που εμφάνισαν αυξημένες τιμές SII θα έχουν καλύτερη επιβίωση και μεγαλύτερο διάστημα ελεύθερης νόσου μετά την εκτομή του καρκίνου.

### Διάγραμμα κατανομής PNI για τα άτομα που έχουν κάνει ή όχι σκωληκοειδεκτομή

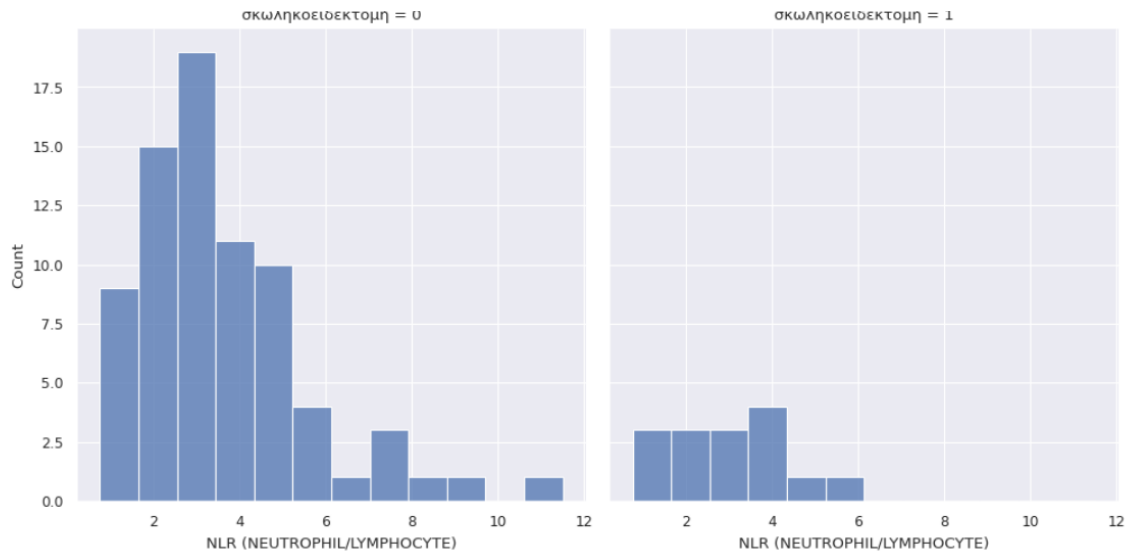


Στο παραπάνω γράφημα γίνεται αντιληπτό ότι στους ασθενείς που έχουν κάνει σκωληκοειδεκτομή φαίνεται να έχουν χαμηλότερες τιμές PNI σε σχέση με τους ασθενείς που δεν έχουν κάνει. Οι χαμηλές τιμές PNI σχετίζονται με την συνολική επιβίωση. Άρα οι ασθενείς με σκωληκοειδεκτομή μετεγχειρητικά θα επηρεάσουν την συνολική τους επιβίωση αρνητικά. Η τιμή του λόγου PNI περιέχει την τιμή της αλβουμίνης με αποτέλεσμα να είναι λογικό οι ασθενείς με χαμηλή αλβουμίνη – να θεωρούνται υποθρεπτικοί και αυτό να εμφανίζεται σαν αρνητικός προγνωστικός παράγοντας στην συνολική επιβίωση των ασθενών που υποβλήθηκαν σε κολεκτομή για καρκίνο παχέος εντέρου. Η μελέτη προεγχειρητικά της τιμής του PNI μας δίνει αποτέλεσμα ότι οι ασθενείς που έχουν σκωληκοειδή απόφυση θα έχουν και χειρότερη συνολική επιβίωση.

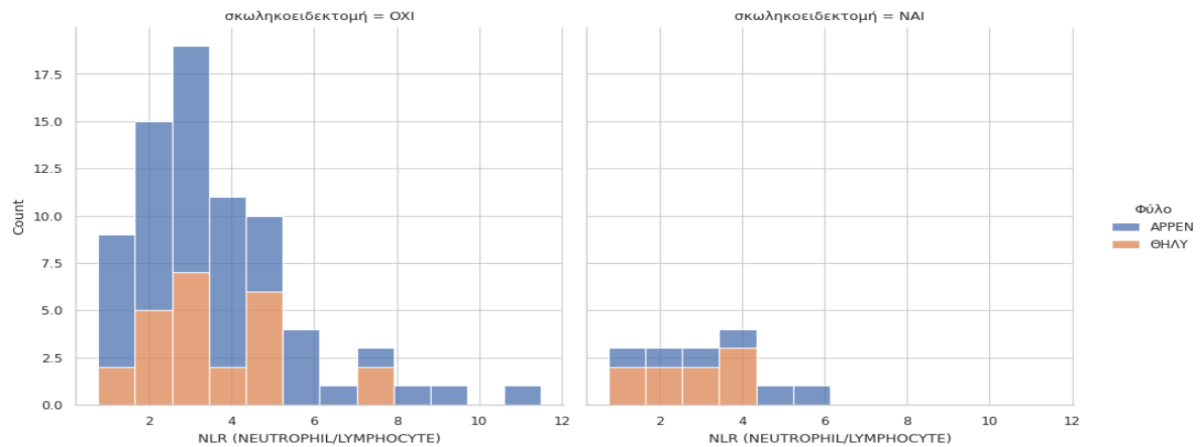


Στο παραπάνω γράφημα αναλύεται ξανά ο δείκτης PNI με την διαφορά ότι ξεχωρίζουμε στα δεδομένα τους άνδρες (μπλε) με τις γυναίκες (πορτοκαλί) . Τα αποτελέσματα αυτού του γραφήματος δείχνουν ότι είναι περισσότερες οι γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε σκωληκοειδεκτομή χωρίς αυτό όμως να επηρεάσει το γεγονός ότι οι τιμές του PNI είναι μεγαλύτερες σε όλους του ασθενείς οι οποίοι είχαν την σκωληκοειδή απόφυση προεγχειρητικά.

### Διάγραμμα κατανομής NLR για τα άτομα που έχουν κάνει ή όχι σκωληκοειδεκτομή

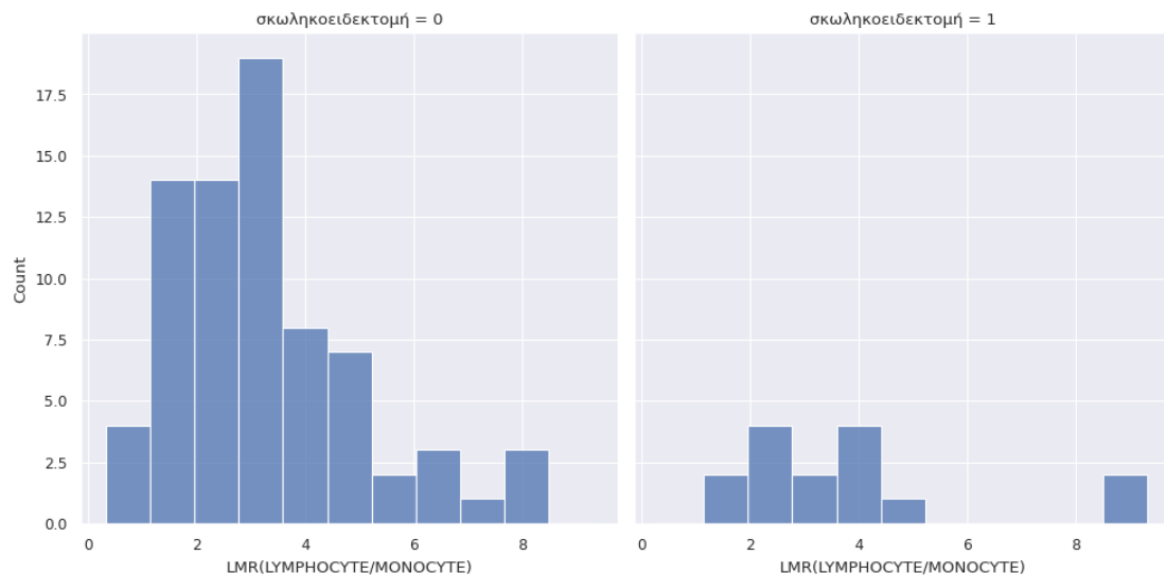


Ομοίως σε αυτό το γράφημα φαίνεται ξανά οι ασθενείς χωρίς σκωληκοειδεκτομή να έχουν μεγαλύτερες τιμές NLR σε σχέση με ασθενείς με σκωληκοειδεκτομή. Η τιμή NLR αφορά πρόγνωση επιβίωσης ασθενών που πάσχουν από καρκίνο παχέος εντέρου και ορθού. Αυξημένες τιμές NLR έχουν χειρότερη πρόγνωση στους ασθενείς με κολοορθικό καρκίνο καθότι μπορεί να σημαίνει ότι συμβαίνουν διεργασίες καταπολέμησης του καρκίνου σε τοπικό επίπεδο, μπορεί να υπάρχει πιθανότητα τοπικής υποτροπής ή να δημιουργούνται μεταστάσεις από τον όγκο. Οι τιμές μάλιστα του NLR είναι αρκετά πιο αυξημένες στους ασθενείς χωρίς σκωληκοειδεκτομή σε σχέση με τους ασθενείς με σκωληκοειδεκτομή.

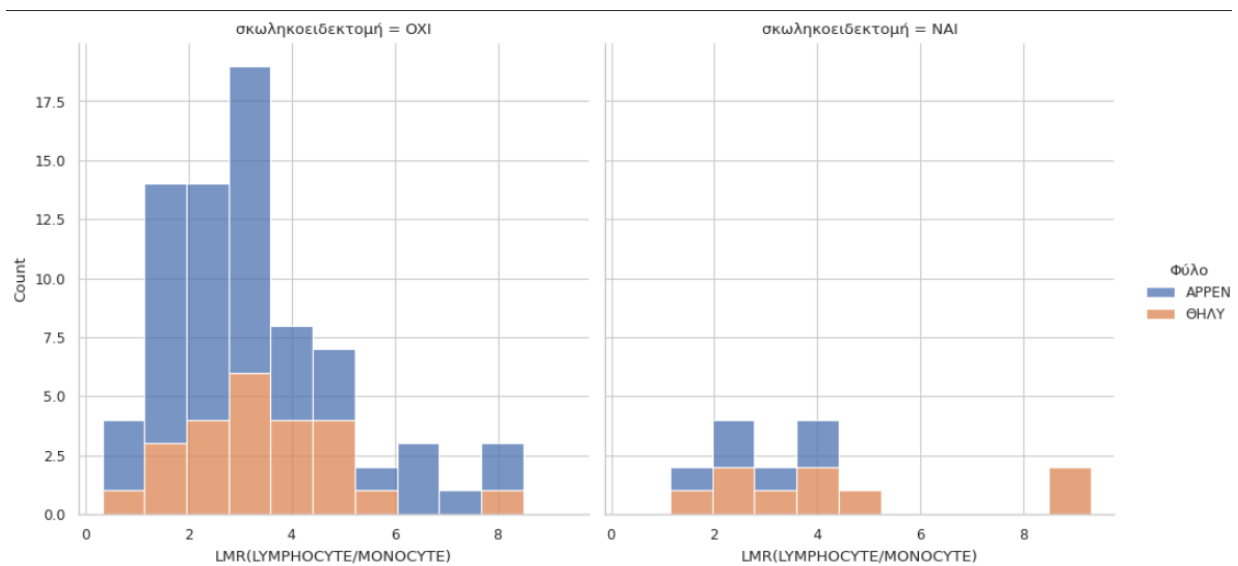


Ομοίως το παραπάνω γράφημα αναλύει πιο συγκεκριμένα την διαφορά μεταξύ ανδρών και γυναικών με τις γυναίκες και τους άνδρες με σκοληκοειδεκτομή να φαίνεται ότι με βάση το βιοδείκτη NLR προεγχειρητικά, θα έχουν χειρότερη πρόγνωση μετεγχειρητικά.

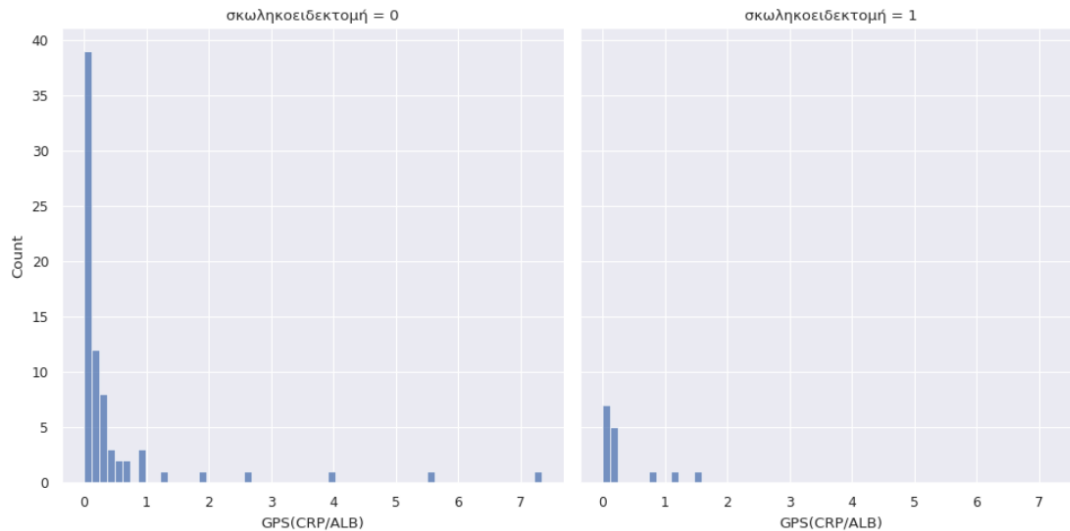
#### Διάγραμμα κατανομής LMR για τα άτομα που έχουν κάνει ή όχι σκοληκοειδεκτομή



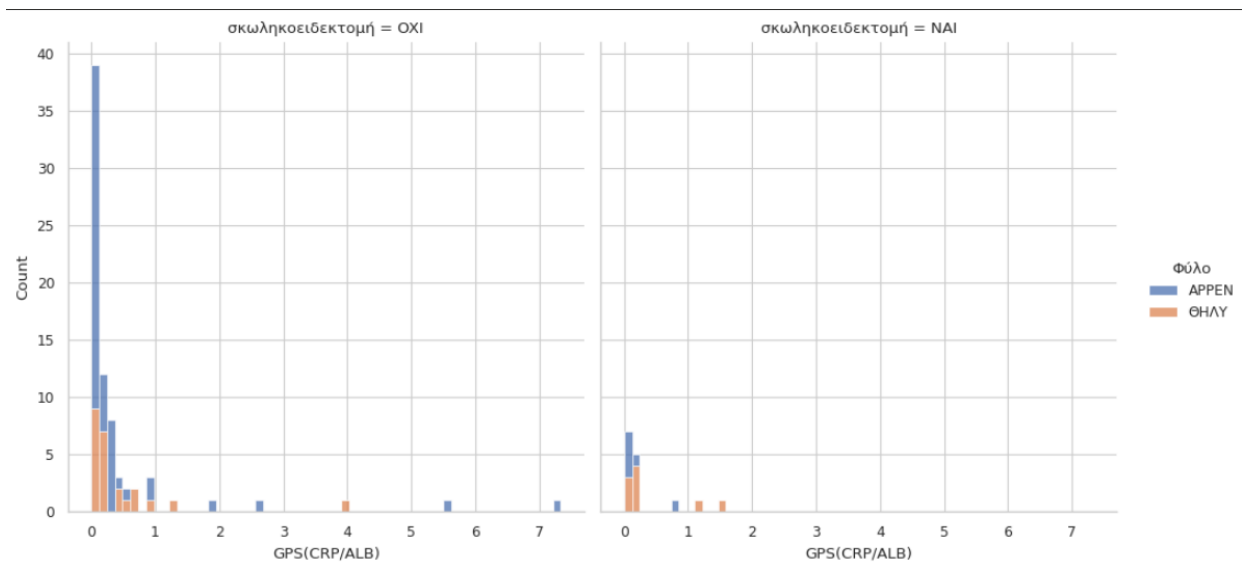
Ομοίως ο λόγος LMR φαίνεται να έχει μεγαλύτερες τιμές σε ασθενείς χωρίς σκωληκοειδεκτομή σε αντίθεση με ασθενείς με σκωληκοειδεκτομή. Επομένως τα λεμφοκύτταρα εμφανίζουν μεγαλύτερες τιμές στους ασθενείς χωρίς σκωληκοειδεκτομή και τα μονοκύτταρα μικρότερες τιμές σε αυτούς τους ασθενείς.



### Διάγραμμα κατανομής GPS για τα άτομα που έχουν κάνει ή όχι σκωληκοειδεκτομή

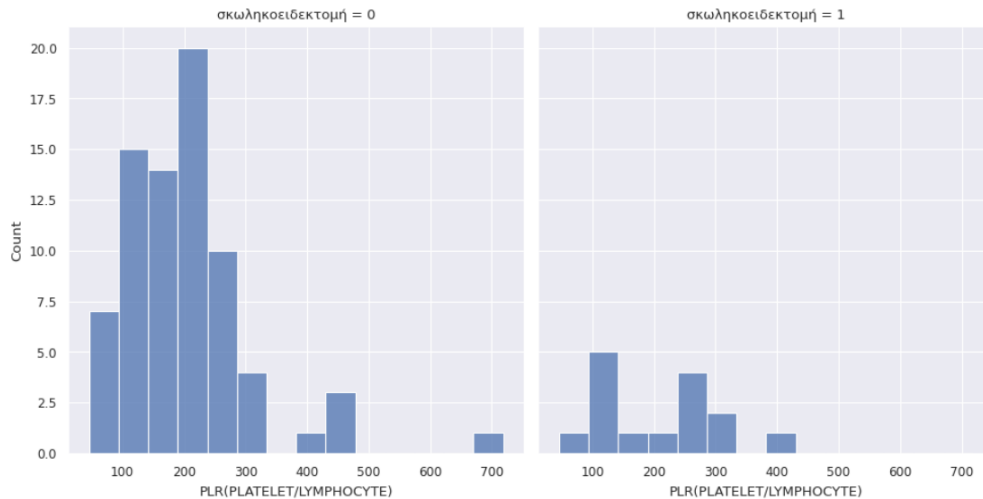


Επίσης εδώ παρατηρείται ότι υπάρχουν πιο υψηλές τιμές GPS σε άτομα χωρίς σκωληκοειδεκτομή σε αντίθεση με τα άτομα με σκωληκοειδεκτομή. Το GPS αποτελεί βιοδείκτη τόσο θρέψης του ασθενούς όσο και φλεγμονώδους διεργασίας. Αποτελεί βιοδείκτη για που αυξάνεται σε μεταστάσεις κολοορθικού καρκίνου και είναι ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης συνολικής επιβίωσης. Σε αυξημένη φλεγμονώδη διεργασία του οργανισμού αυξάνεται τόσο η CRP όσο και μειώνεται η αλβουμίνη (θρέψη ασθενούς) άρα ο λόγος GPS αυξάνεται. Οι ασθενείς με σκωληκοειδή και αυξημένη GPS προεγχειρητικά έχουν αρνητικό προγνωστικό δείκτη συνολικής επιβίωσης και μεγαλύτερες πιθανότητες για μεταστατική δραστηριότητα του όγκου.

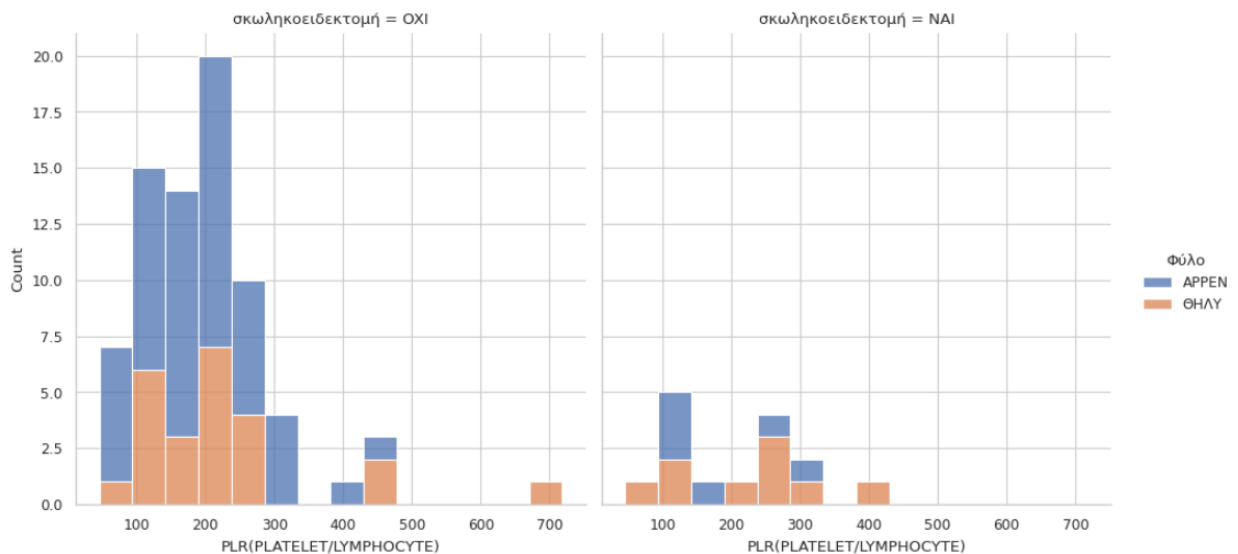


Στο παραπάνω γράφημα φαίνεται ότι οι γυναίκες ασθενείς προεγχειρητικά είχαν μικρότερες τιμές του GPS και ας είχαν σκληροεξιδρομή απόφυση. Οι μικρότερες τιμές GPS των γυναικών με σκληροεξιδρομή απόφυση πιθανά να οδηγήσουν σε καλύτερη συνολική επιβίωση σε σχέση με τους άνδρες με σκληροεξιδρομή απόφυση.

### Διάγραμμα κατανομής PLR για τα άτομα που έχουν κάνει ή όχι σκωληκοειδεκτομή

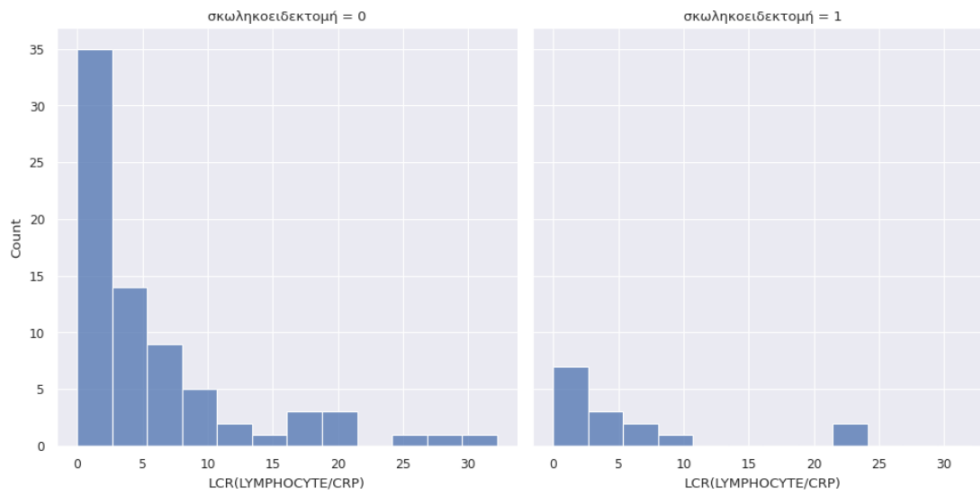


Ομοίως ο λόγος PLR είναι υψηλότερος στα άτομα χωρίς σκωληκοειδεκτομή σε σχέση με τα άτομα με σκωληκοειδεκτομή. Ο δείκτης PLR αποτελεί δείκτη συνολικής επιβίωσης των ασθενών και αυξημένες τιμές του δείχνουν κακή πρόγνωση των ασθενών. Επομένως οι ασθενείς που δεν είχαν σκωληκοειδεκτομή προεγχειρητικά έχουν χειρότερη πρόγνωση σε σχέση με τους ασθενείς που είχαν.

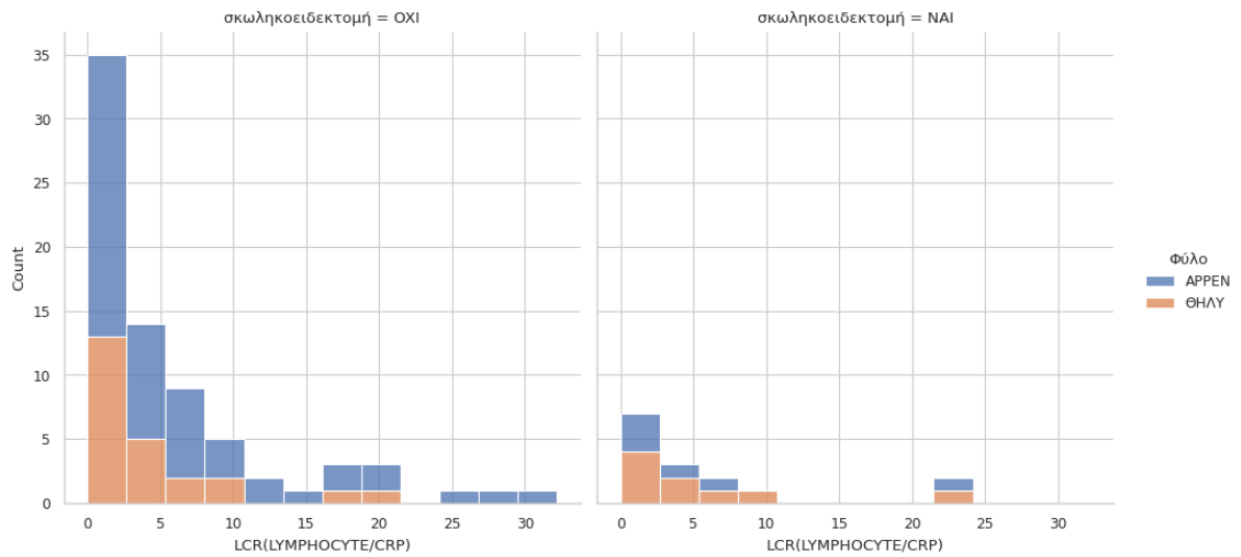


Το παραπάνω γράφημα ξεχωρίζει τις γυναίκες και τους άνδρες με ή χωρίς σκωληκοειδεκτομή όσον αφορά τον δείκτη PLR. Σε αυτό το γράφημα γίνεται φανερό ότι οι τιμές PLR στους άνδρες είναι μεγαλύτερες σε σχέση με τις γυναίκες , ανεξάρτητα αν είχαν ή όχι σκωληκοειδεκτομή. Επομένως οι άνδρες και ειδικότερα αυτοί χωρίς σκωληκοειδεκτομή να έχουν χειρότερη πρόγνωση μετά την εκτομή του καρκίνου του παχέος εντέρου και ορθού.

#### Διάγραμμα κατανομής LCR για τα άτομα που έχουν κάνει ή όχι σκωληκοειδεκτομή



Τέλος ο λόγος LCR φαίνεται να έχει υψηλότερες τιμές σε ασθενείς χωρίς σκωληκοειδεκτομή σε αντίθεση με ασθενείς με σκωληκοειδεκτομή. Ο λόγος LCR σχετίζεται επίσης με την συνολική επιβίωση των ασθενών και το διάστημα χωρίς υποτροπή της νόσου του. Αυξημένες τιμές LCR προεγχειρητικά έχουν χειρότερη πρόγνωση , άρα οι ασθενείς που δεν έχουν σκωληκοειδεκτομή έχουν χειρότερη πρόγνωση προεγχειρητικά.



Στον παραπάνω πίνακα οι τιμές των ανδρών είναι μεγαλύτερες σε σχέση με τις γυναίκες. Οι διαφορές επίσης στις τιμές μεταξύ των ανδρών που είχαν σκωληκοειδεκτομή σε σχέση με τους άνδρες που δεν είχαν σκωληκοειδεκτομή προεγχειρητικά είναι μεγαλύτερες συγκριτικά με την αντίστοιχη κατηγορία στις γυναίκες.

### Αποτελέσματα πρώτου μοντέλου λογιστικής παλινδρόμησης

Optimization terminated successfully.  
Current function value: 0.295199  
Iterations 10

#### Results: Logit

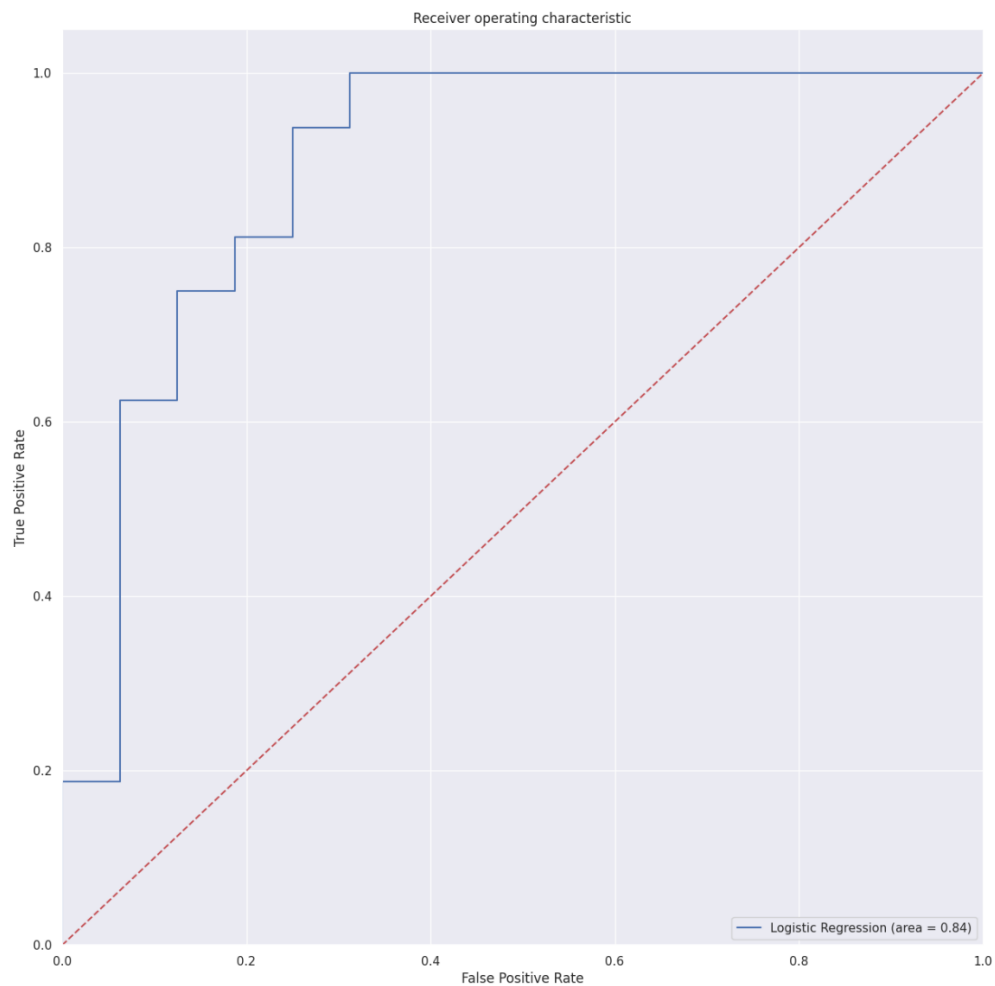
|                             |                  |                   |            |        |          |         |
|-----------------------------|------------------|-------------------|------------|--------|----------|---------|
| Model:                      | Logit            | Pseudo R-squared: | 0.574      |        |          |         |
| Dependent Variable:         | NAI              | AIC:              | 93.4014    |        |          |         |
| Date:                       | 2023-05-06 10:42 | BIC:              | 135.7116   |        |          |         |
| No. Observations:           | 104              | Log-Likelihood:   | -30.701    |        |          |         |
| Df Model:                   | 15               | LL-Null:          | -72.087    |        |          |         |
| Df Residuals:               | 88               | LLR p-value:      | 2.1652e-11 |        |          |         |
| Converged:                  | 1.0000           | Scale:            | 1.0000     |        |          |         |
| No. Iterations:             | 10.0000          |                   |            |        |          |         |
| -----                       |                  |                   |            |        |          |         |
|                             | Coef.            | Std.Err.          | z          | P> z   | [0.025   | 0.975]  |
| -----                       |                  |                   |            |        |          |         |
| WBC K/μl                    | 3.9230           | 3.9938            | 0.9823     | 0.3260 | -3.9046  | 11.7507 |
| NEUTROPHIL K/μl             | -2.4482          | 3.8189            | -0.6411    | 0.5215 | -9.9331  | 5.0367  |
| LYMPHOCYTE                  | -4.9843          | 4.5717            | -1.0903    | 0.2756 | -13.9447 | 3.9761  |
| MONOCYTE K/μl               | -2.1148          | 7.9327            | -0.2666    | 0.7898 | -17.6626 | 13.4331 |
| ALBOUMIN g/dL               | -0.1376          | 0.8147            | -0.1689    | 0.8659 | -1.7344  | 1.4592  |
| CRP mg/dL                   | -1.8817          | 1.6346            | -1.1512    | 0.2497 | -5.0854  | 1.3220  |
| NLR (NEUTROPHIL/LYMPHOCYTE) | -2.5820          | 1.0727            | -2.4070    | 0.0161 | -4.6844  | -0.4796 |
| LMR(LYMPHOCYTE/MONOCYTE)    | -0.0961          | 0.6974            | -0.1378    | 0.8904 | -1.4630  | 1.2707  |
| GPS(CRP/ALB)                | 6.0519           | 5.8645            | 1.0320     | 0.3021 | -5.4424  | 17.5462 |
| PNI(ALB+0,005/ LYMPHOCYTE)  | 1.1562           | 0.7930            | 1.4579     | 0.1449 | -0.3982  | 2.7105  |
| OP00                        | -0.9773          | 1.2450            | -0.7850    | 0.4325 | -3.4174  | 1.4628  |
| ΣΙΓΜΟΕΙΔΕΣ                  | -6.9434          | 3.1027            | -2.2379    | 0.0252 | -13.0245 | -0.8622 |
| T2                          | -0.7893          | 1.0961            | -0.7200    | 0.4715 | -2.9377  | 1.3592  |
| T3                          | -2.6865          | 1.0604            | -2.5334    | 0.0113 | -4.7649  | -0.6081 |
| T4                          | 5.0592           | 2.7933            | 1.8112     | 0.0701 | -0.4156  | 10.5339 |
| N1                          | -3.6790          | 2.3865            | -1.5416    | 0.1232 | -8.3565  | 0.9985  |
| =====                       |                  |                   |            |        |          |         |

Το πρώτο μοντέλο έχει κρατήσει σαν σημαντικές τις παραπάνω τιμές ,στην ερώτηση αν έχει αφαιρεθεί η σκωληκοειδής απόφυση από το ιστορικό του ασθενούς, ποιες μεταβλητές φαίνεται να αλλάζουν ή να επηρεάζονται. Με βάση το p-value είναι στατιστικά σημαντικές οι παρακάτω τιμές , ο λόγος NLR , εντόπιση στο σιγμοειδές και οι όγκοι T3. Έτσι φαίνεται η προηγηθείσα σκωληκοειδεκτομή να έχει συσχέτιση με τους ασθενείς που εμφάνισαν αργότερα καρκίνο στο σιγμοειδές και ταυτόχρονα συσχετίστηκε με την παρουσία T3 σταδίου του καρκίνου σαν ανεξάρτητες τιμές. Αξιοσημείωτη είναι και η συσχέτιση της προηγηθείσας σκωληκοειδεκτομής με τον λόγο ουδετερόφιλων προς λεμφοκύτταρα (NLR) στην προεγχειρητική εκτίμηση των

ασθενών αυτών. Με βάση τα αποτελέσματα των δεδομένων από τους ασθενείς του Γ.Ν Χανίων συγκεκριμένα , φαίνεται ότι προεγχειρητικά οι τιμές NLR είναι μειωμένες σε ασθενείς με σκωληκοειδεκτομή.

Model Accuracy: 84%

ROC Model 1:0,84



Iterations 10

Results: Logit

```

=====
Model:                Logit                Pseudo R-squared:    0.574
Dependent Variable:    NAI                    AIC:                93.4014
Date:                 2023-05-06 12:52        BIC:                135.7116
No. Observations:     104                    Log-Likelihood:     -30.701
Df Model:              15                    LL-Null:            -72.087
Df Residuals:          88                    LLR p-value:        2.1652e-11
Converged:             1.0000                Scale:              1.0000
No. Iterations:       10.0000
=====

```

Αυτό το μοντέλο με βάση το R squared – 0,56 δείχνει ότι το μοντέλο που μελετήσαμε είναι αποδεκτό με ικανό βαθμό απόδοσης σωστά των δεδομένων που τοποθετήσαμε για ανάλυση

**Το δεύτερο μοντέλο ανάλυσης των δεδομένων αναφέρεται παρακάτω**

Results: Logit

```

=====
Model:                Logit                Pseudo R-squared:    0.526
Dependent Variable:    NAI                    AIC:                90.3083
Date:                 2023-05-06 10:46        BIC:                119.3966
No. Observations:     104                    Log-Likelihood:     -34.154
Df Model:              10                    LL-Null:            -72.087
Df Residuals:          93                    LLR p-value:        3.2261e-12
Converged:             1.0000                Scale:              1.0000
No. Iterations:       8.0000
=====

```

|                             | Coef.   | Std.Err. | z       | P> z   | [0.025  | 0.975]  |
|-----------------------------|---------|----------|---------|--------|---------|---------|
| WBC K/μl                    | 0.6389  | 0.2252   | 2.8367  | 0.0046 | 0.1975  | 1.0803  |
| NLR (NEUTROPHIL/LYMPHOCYTE) | -1.2916 | 0.5698   | -2.2669 | 0.0234 | -2.4083 | -0.1749 |
| LMR(LYMPHOCYTE/MONOCYTE)    | -0.3553 | 0.2280   | -1.5587 | 0.1191 | -0.8021 | 0.0915  |
| GPS(CRP/ALB)                | 0.2645  | 0.9503   | 0.2783  | 0.7808 | -1.5981 | 2.1271  |
| PNI(ALB+0,005/ LYMPHOCYTE)  | 0.6864  | 0.3657   | 1.8768  | 0.0605 | -0.0304 | 1.4033  |
| OP80                        | -1.1892 | 0.9186   | -1.2946 | 0.1954 | -2.9896 | 0.6112  |
| ΣΙΓΜΟΕΙΔΕΣ                  | -5.1107 | 1.7407   | -2.9360 | 0.0033 | -8.5224 | -1.6990 |
| T2                          | -1.2122 | 0.9881   | -1.2269 | 0.2199 | -3.1488 | 0.7244  |
| T3                          | -3.0836 | 1.0089   | -3.0564 | 0.0022 | -5.0611 | -1.1062 |
| T4                          | 3.1586  | 1.4925   | 2.1163  | 0.0343 | 0.2333  | 6.0839  |
| N1                          | -3.2012 | 1.6904   | -1.8937 | 0.0583 | -6.5145 | 0.1120  |

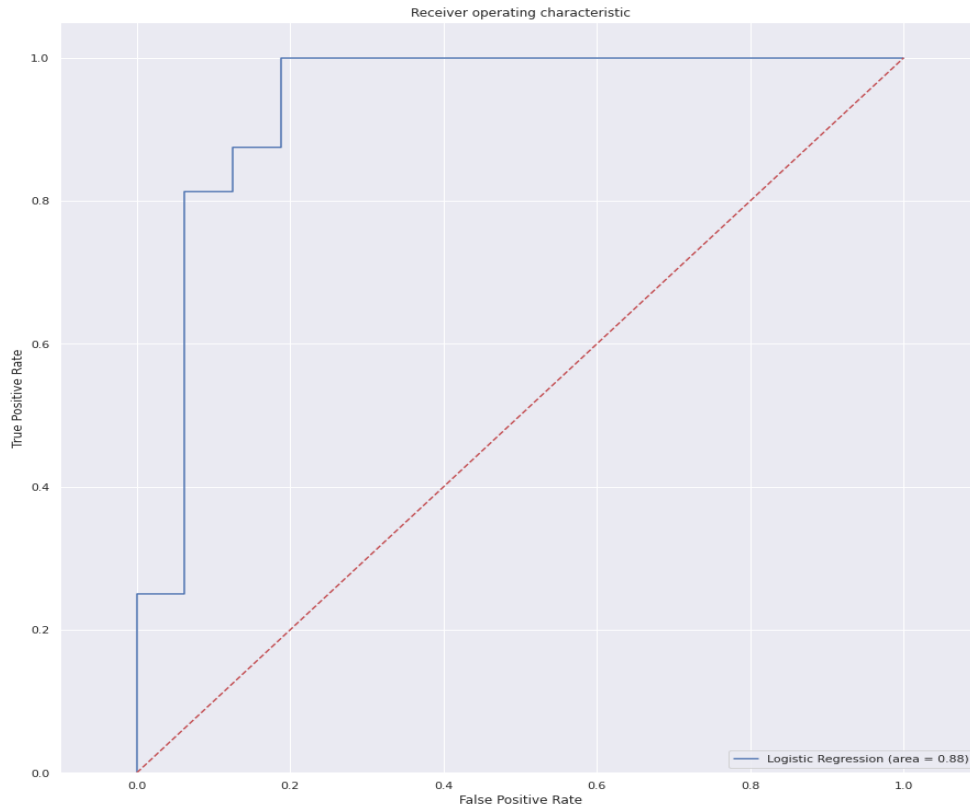
Model Accuracy 88%

Σε αυτό το μοντέλο είναι στατιστικά σημαντικά τα λευκά αιμοσφαίρια , ο λόγος NLR, το PNI και η εντόπιση του όγκου στο σιγμοειδές και οι T3 όγκοι.

Αυτό το μοντέλο έχει καλύτερη απόδοση στην ανάλυση των δεδομένων μας , καθώς αφαιρέθηκαν οι συσχετισμένες τιμές , με αποτέλεσμα να εμφανίζεται πάλι η συσχέτιση της προηγηθείσας σκωληκοειδεκτομής με την παρουσία καρκίνου αργότερα στο σιγμοειδές. Ταυτόχρονα φαίνεται να μην απορρίπτεται η συσχέτιση της προηγηθείσας σκωληκοειδεκτομής με την παρουσία καρκίνου T3. Εξίσου σημαντική είναι και η εμφάνιση συσχέτισης του λόγου της αλβουμίνης με τα λεμφοκύτταρα με την προηγηθείσα σκωληκοειδεκτομή , σε αντίθεση με το προηγούμενο μοντέλο όπου ήταν ο λόγος NLR μόνο.

Αυτό το μοντέλο με βάση το R squared – 0,52 δείχνει ότι το μοντέλο που μελετήσαμε είναι αποδεκτό με ικανό βαθμό απόδοσης σωστά των δεδομένων που τοποθετήσαμε για ανάλυση.

ROC curve



#### 6.4 Συζήτηση- Συμπεράσματα

Η έρευνα αφορά ασθενείς με καρκίνο παχέος εντέρου και ορθού που χειρουργήθηκαν το διάστημα 2019-2022 . Οι φλεγμονώδεις βιοδείκτες αντικατοπτρίζουν την συστηματική φλεγμονώδη απάντηση του οργανισμού των ασθενών προεγχειρητικά. Η φλεγμονώδης αυτή απάντηση του οργανισμού προεγχειρητικά μπορεί να επηρεαστεί από διάφορους παράγοντες. Ένας σημαντικός παράγοντας που φαίνεται να επηρεάζει την φλεγμονώδη απάντηση του οργανισμού είναι η ύπαρξη σκωληκοειδούς αποφύσεως στους ασθενείς.

Η σκωληκοειδής απόφυση έχει μελετηθεί ως προς την λειτουργία της και το ρόλο της στον ανθρώπινο οργανισμό . Έχει ρυθμιστική λειτουργία για το μικροβίωμα του παχέος εντέρου λόγω της συμβολής της στο σχηματισμό των βιομεμβρανών[24]. Επιπλέον, προκαλεί ανοσιακή απάντηση του οργανισμού σε παθογόνα , λόγο της σύστασής της σε λεμφοξιδιακό ιστό [31]. Τα αποτελέσματα της έρευνάς μας υποστηρίζουν το γεγονός ότι η παρουσία/ απουσία της σκωληκοειδής απόφυση μεταβάλλει όλους τους βιολογικούς βιοδείκτες . Αυτό αναδεικνύει και επιβεβαιώνει την ανοσοτροποποιητική δράση που διαθέτει . Συγκεκριμένα, όλοι οι βιοδείκτες που μελετήθηκαν είχαν υψηλότερα επίπεδα σε ασθενείς που έχουν την σκωληκοειδή απόφυση σε σχέση με αυτούς στους οποίους έχει αφαιρεθεί. Μελέτες [30], [31] έχουν αναδείξει μηχανισμούς όπου η σκωληκοειδής απόφυση λόγω της σύστασής της σε λεμφοξιδιακό ιστό προάγει την ανοσολογική απάντηση του οργανισμού , χωρίς όμως να σημαίνει ότι η απουσία της αποκλείει την απάντηση αυτή του οργανισμού. Ο κάθε δείκτης φαίνεται από μελέτες να ερμηνεύεται διαφορετικά για την σημασία του. Πιο συγκεκριμένα οι βιολογικοί δείκτες SII και PNI όταν είναι αυξημένοι προσδίδουν καλύτερη πρόγνωση στους ασθενείς σε αντίθεση με τους δείκτες NLR ,PLR ,LMR,,LCR που αναδεικνύουν χειρότερη πρόγνωση. Το αυξημένο SII αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα συνολικής επιβίωσης και αυξημένες τιμές του σημαίνει καλύτερη συνολική επιβίωση του ασθενούς. Η τιμή PNI περιέχει ως μεταβλητή την αλβουμίνη , με αποτέλεσμα να επηρεάζεται και από την θρεπτική κατάσταση του ασθενούς προεγχειρητικά. Αυξημένες τιμές PNI υποδηλώνουν καλύτερη πρόγνωση [37] . Επομένως οι αυξημένες τιμές της που βρέθηκαν στους ασθενείς της μελέτης μας, που είχαν δηλαδή σκωληκοειδή απόφυση, δηλώνει και καλύτερη συνολική επιβίωση αυτών μετεγχειρητικά. Επειδή δεν έχει γίνει κατηγοριοποίηση των ασθενών με βάση τη θρέψη τους δεν μπορούμε να ερμηνεύσουμε με βεβαιότητα αν αυτή η διαφοροποίηση του δείκτη αυτού οφείλεται στην θρέψη ή/και ως προς τα λεμφοκύτταρα. Ο NLR όντας αυξημένος στους ασθενείς με σκωληκοειδή απόφυση δείχνει χειρότερη πρόγνωση και διάστημα ελεύθερο

νόσου, καθώς θεωρείται ότι οι ασθενείς έχουν ενεργοποιημένες φλεγμονώδεις διεργασίες στον οργανισμό, οι οποίες θα λειτουργήσουν αρνητικά στην πρόγνωση τους. Οι διεργασίες αυτές που αυξάνουν την φλεγμονώδη απάντηση του οργανισμού είναι η μηχανισμοί καταπολέμησης του όγκου από τον οργανισμό, η πιθανότητα επιπλοκής του όγκου, ή οι μεταστατικές διεργασίες του όγκου. Το NLR βρέθηκε και στα δύο στατιστικά μοντέλα που μελετήσαμε και ως στατιστικά σημαντική τιμή στην συσχέτιση της σκωληκοειδεκτομής με την επιρροή της στους φλεγμονώδεις βιοδείκτες[45]. Συνεπώς στην μελέτη μας φαίνονται δύο διαφορετικές πληροφορίες, οι ασθενείς με σκωληκοειδή απόφυση και αυξημένο NLR και ταυτόχρονα αυξημένο PNI. Είναι άξιο περεταίρω μελέτης να μπορέσει να διαχωριστεί ποιος δείκτης υπερισχύει, ή αν υπάρχουν άλλοι παράγοντες που μπορεί επηρεάζουν τα αποτελέσματα αυτά. Έπειτα, τα επίπεδα του PLR είναι αυξημένα, στην μελέτη μας, σε ασθενείς που έχουν την σκωληκοειδή απόφυσή τους, υποδηλώνοντας χειρότερη πρόγνωση για αυτούς[38]. Τα επίπεδα του LMR που είναι αυξημένα στους ασθενείς με καρκίνο που έχουν τη σκωληκοειδή απόφυση δείχνουν επεκτατική δραστηριότητα του όγκου και χειρότερη πρόγνωση των ασθενών [34]. Το PLR όντας αυξημένο στους ασθενείς με σκωληκοειδή απόφυση οφείλεται στην τιμή των αυξημένων αιμοπεταλίων των ασθενών. Αυτό δείχνει ενεργοποιημένους μηχανισμούς αγγειογένεσης, δραστηριότητα αυξητικών παραγόντων και κατ' επέκταση κακή πρόγνωση των ασθενών με σκωληκοειδή απόφυση[38]. Τα επίπεδα του LCR αναδεικνύουν το διάστημα χωρίς υποτροπή νόσου και αυξημένες τιμές του υποδηλώνουν κακή πρόγνωση για το ασθενή[34]. Αυτό αναδεικνύει ότι οι ασθενείς με σκωληκοειδή απόφυση έχουν χειρότερη πρόγνωση σε σχέση με αυτούς με σκωληκοειδεκτομή.

Στατιστικά σημαντική βρέθηκε η εμφάνιση καρκίνου στο σιγμοειδές σε ασθενείς με σκωληκοειδεκτομή καθώς επίσης και η εμφάνιση καρκίνων T3 στην ίδια ομάδα ασθενών.

Στις λειτουργίες της σκωληκοειδούς είναι η ομοιόσταση του μικροβιώματος. Η απώλεια της σκωληκοειδούς αποφύσεως επηρεάζει το παχύ έντερο και το ορθό και κάποιες μελέτες υποστηρίζουν ότι προκαλεί κολοορθικό καρκίνο ενώ άλλες υποστηρίζουν ότι προστατεύει από αυτόν. Αυτό μπορεί να προκύψει από διάφορους μηχανισμούς που δεν έχουν εξακριβωθεί πλήρως μέσω της διαταραχής της συγκέντρωσης και της ποικιλότητας των βακτηρίων στο παχύ έντερο από την απώλεια της σκωληκοειδούς αποφύσεως. Έχουν διατυπωθεί πολλές μελέτες με αντικρουόμενες απόψεις για την σκωληκοειδεκτομή και καρκινογένεση παχέος εντέρου και ορθού. Πιο συγκεκριμένα τρεις μελέτες το 2015 στην Ταιβάν[48], το 2021 στην Κορέα[51], και το 2023 μια πειραματική μελέτη και μελέτη παρατήρησης[46] αναδεικνύουν ότι η σκωληκοειδεκτομή συσχετίζεται με την εμφάνιση κολοορθικού καρκίνου ενώ 4 μελέτες το 2016 στην Σουηδία [49], το 2021 στην Ουγγαρία [52], το 2022 από πληθυσμό 3 Ευρωπαϊκών μελετών [53] και του

Ρότερνταμ [47] φαίνεται ότι δεν σχετίζεται η σκωληκοειδεκτομή με καρκίνο παχέος εντέρου και σε κάποιες μελέτες αναφέρεται και η μικρότερη επίπτωση στους ασθενείς αυτούς.

Στην έρευνα αυτή υπήρχαν κάποια μειονεκτήματα και αδυναμίες. Πρώτον είναι αναδρομική μελέτη, δεύτερον είναι άγνωστο το χρονικό διάστημα της σκωληκοειδεκτομής και ως εκ τούτου δεν είναι γνωστό το διάστημα από την σκωληκοειδεκτομή μέχρι την εμφάνιση του καρκίνου του παχέος εντέρου και ορθού, τρίτον ο αριθμός των περιστατικών είναι μικρός και ειδικά των ασθενών που είχαν υποβληθεί σε σκωληκοειδεκτομή, τέταρτον δεν υπήρχε μακροχρόνιο follow up των ασθενών και τέλος είναι πολλοί οι παράγοντες που μπορεί να επηρεάσουν την φλεγμονώδη απάντηση του οργανισμού και δεν έχουν συμπεριληφθεί στην έρευνα.

Επομένως παρότι βρέθηκε, καταρχήν, συσχέτιση των φλεγμονωδών βιοδεικτών με την προηγηθείσα ή όχι σκωληκοειδεκτομή, δεν είναι ασφαλή τα συμπεράσματα σε ασθενείς με καρκίνο παχέος εντέρου και ορθού. Είναι σκόπιμο λοιπόν να πραγματοποιηθούν περεταίρω μελέτες με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών και περισσότερο όγκο δεδομένων για τον κάθε ασθενή ώστε να δοθούν πιο συγκεκριμένες απαντήσεις στο ερώτημα που έχει τεθεί.

## Βιβλιογραφία

- 1) Mark Schmitt, F. R. (2021). The inflammatory pathogenesis of colorectal cancer. *Springer Nature Review*.
- 2) Grivennikov, S. . (2010). *Immunity inflammation , and cancer* (883-899).
- 3) Meira, L. e. (2008). *DNA damage induced by chornic inflammation contributes to colon carcinogenesis in mice.* (2516-2525). \_
- 4) Ju Chen, E. P. (2017). Microbiome, inflammation and colorectal cancer .
- 5) Janney A., P. F. (2020). Host-microbiota maladaptation in colorectal cancer. *Nature* 585.
- 6) Schmitt, M. a. (2018). Paneth cells respond to inflammation and contribute to tissue regeneration by acquiring stem-like features through SCF/c-kit signaling (2312-2328). *Cell Rep.* 24.
- 7) Cooks, T. .. (2013). Mutant p53 prolongs NF-kB activation and promotes chronic inflammation and inflammation associated colorectal cancer (634-646). *Cancer Cell* 23.
- 8) Grivennikov, S. ... (2013). Inflammation and colorectal cancer : colitis associated neoplasia. (229-244). *Semin Immunopathol.* 35
- 9) Wang, D. &. (2018). Role of prostanoids in gastrointestinal cancer (2732-2742). *J. Clin . Invest* 128.
- 10 ) Grivennikov, S. .. (2012). Adenoma-linked barrier defects and microbial products drive IL-23/IL-17 - mediated tumour growth. *Nature* 491, σσ. 254-258.
- 11) Dmitrieva- Posocco, O. e. (2019). Cell-type -specific responses to interleukin-1 control microbial invasion and tumor-elicited inflammation in colorectal cancer. *Immunity* 50, σσ. 166-180.
- 12 ) Kim, E. W. (26). Programmed necrosis and disease : we interrupt your regular programming to bring you necroinflammation. *Cell Death Differ* 26, σσ. 25-40.
- 13) Ghiringhelli, f. /. (2019). Is there a place for immunotherapy for microsatellite stable colorectal cancer? *Front. Immunol.* 10.
- 14) Zitvogel, L. P. (2017). Nutrition, inflammation and cancer. *Nat. Immunol.* 18, σσ. 843-850.
- 15) Schulz, M. e. (2014). High -fat- diet mediated dysbiosis promotes intestinal carcinogenesis independently of obesity. *Nature* 514, σσ. 508-512.
- 16 ) Wang, J. &. (2014). Metagenom -wide association studies : fine -mining the microbiome. *Nat. Rev. Microbiol* 14, σσ. 508-522.
- 17) Ju Chen, E. P. (2017). Microbiome, inflammation and colorectal cancer. *Seminars in Immunology*.
- 18) S.I Grivennikov, F. G. (χ.χ.). Immunity : inflammation and cancer . *Cell* 140 , σσ. 883-899.

- 19) S.I. Grivennikov, et al. (2012). Adenoma -linked barrier defects and microbial products drive IL-23/IL17 mediated tumour growth. *Nature* 491, σσ. 254-258.
- 20) T.Tahara et al. (2014). Fusobacterium in colonic flora and molecular features of colorectal carcinoma. *Cancer Res* 74, σσ. 1311-1318.
- 21) M.R. Rubinstein et al., (2013). Fusobacterium nucleatum promotes colorectal carcinogenesis by modulating E cadherin/beta -catenin signaling via its FadA adhesin. *Cell Host. Microb.* 15, σσ. 195-206.
- 22) C. Gur et al., (2015). Binding of the Fap2 protein Fusobacterium nucleatum to human inhibitory receptor TIGIT protects tumors from immune cell attack . *Immunity* 42, σσ. 344-355.
- 23) H. Tsoi, et al., (2017). Peptostreptococcus anaerobius induces intracellular cholesterol biosynthesis in colon cells to induce proliferation and causes dysplasia in mice . *Gastroenterology* 152, σσ. 1419-1433.
- 24) R. Lu, et al. (2014). Enteric bacterial protein AvrA promotes colonic tumorigenesis and activates colonic beta-catenin signaling pathway. *Oncogenesis* 3, σ. 105.
- 25) X. Wang, M. H. (2007). Extracellular superoxide production by Enterococcus faecalis promotes chromosomal instability in mammalian cells . *Gastroenterology* 132, σσ. 551-561.
- 26) I. Elatrech, et al., (2015). Escherichia coli LF82 differentially regulates ROS production and mucin expression in intestinal epithelial TSS cells : implication of NOX1 . *Inflamm. Bowel Dis.* 21, σσ. 1018-1026.
- 27) M.Y Zeng, N. I. (2017). Mechanisms of inflammation -driven bacterial dysbiosis in the gut. *Mucosal Immunol* 10, σσ. 18-26.
- 28) Hallen-Adams, H. &. (2017). Fungi in the healthy human gastrointestinal tract. *Virulence* 8, σσ. 352-358.
- 29) I.A Kooij, et al. (2016). The immunology of the vermiform appendix : a review of the literature. *Immunology*.
- 30) Ross MH . Fisher, P. W. (2010). *Histology: a text and atlas with correlated cell and molecular biology* . Lippincott Williams & Wilkins
- 31) Watson Ng WS, et al. (2007). A murine model of appendicitis and the impact of inflammation on appendiceal lymphocyte constituents . *Clin. Exp Immunology* 150, pp. 169-178.
- 32) Abelson M., M. J. (2012). Of biomes , biofilm and the ocular surface . *Rev. Ophthalmol.*
- 33) Round JL., Mazmanian SK., (2009). The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease . *Nat. Rev . Immunol.*
- 34) Takehito Yamamoto et al. (2021). Inflammation-Related Biomarkers for the Prediction of prognosis in colorectal cancer patients. *International Journal of Molecular Sciences*.

- 35) Feng Zhang, S. Q. (2021). Research Progress on the Relationship Between Inflammation and colorectal cancer. *Annals of Gastreterology Surgery*.
- 36) Kobayashi T., T. M. (2010). Elevated C-reactive protein and hypoalbuminemia measured before resection of colorectal liver metastases predict postoperative survival. *Dig. Surg* , pp. 285-290.
- 37) Tokunaga R., et al. (2017). Comparison of systemic inflammatory and nutritional scores in colorectal cancer patients who underwent potentially curative resection. *Int. J. Cli. Oncol.* 22, pp. 740-748.
- 38) Ishizuka J.H., Nagata, et al. (2012). Preoperative thrombocytosis is associated with survival after surgery for colorectal cancer. *J. Surg. Oncol.* , pp. 887-891.
- 39) Corrado Pedrazzani et al. (2017). Assessment of neutrophil-to-lymphocyte ratio , platelet-to-lymphocyte ratio and platelet count as predictors of long-term outcome after R0 resection for colorectal cancer. *Scientific Reports*.
- 40) Jian-Hui Chen et al.(2017). Systemic immune-inflammation index for predicting prognosis of colorectal cancer. *World Journal of Gastreterology*.
- 41) Xiaobin Fu et al. (2019). Preoperative systemic inflammation score (SIS) is superior to neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) as a predicting indicator in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Research Gate*.
- 42) EFNIL / κέντρο πιστοποίησης ελληνικής γλώσσας. Search: MODE  
<https://www.greek-language.gr/certification/research/lexicon/show.html?id=127>
- 43) SMOTE | Towards Data Science
- 44) Powerful Feature Selection with Recursive Feature Elimination (RFE) of Sklearn | Towards Data Science
- 45) Sanghyun An et al. (2022) . Pretreatment inflammatory markers predicting treatment outcomes in colorectal cancer. *Annals of Coloproctology*
- 46) Feiyu Shi et al. (2023) Altered gut microbiome composition by appendectomy contributes to colorectal cancer. *Oncogene*
- 47) A.L. van de Boom et al. (2022). Appendectomy and the subsequent risk of cancer: A prospective population- based cohort study with long follow-up. *Cancer Epidemiology*, Vol 77
- 48) Shih-Chi Wu et al. (2015). Association between Appendectomy and Subsequent Colorectal Cancer Development: An Asian Population study. *Plos One / Research article*

- 49) Huan Song, et al. (2016). Risk of Gastrointestinal Cancers among Patients with appendectomy: A large -Scale Swedish Register -Based Cohort Study during 1970-2000. Plos One/ Research article
- 50) Malin Enblang, Helgi Birgisson et al. (2017) Increased incidence of bowel cancer after non-surgical treatment of appendicitis. EJSO the Journal of cancer Surgery.
- 51) Seohee Lee Eun Jin Jang , et al. (2021) Long-term impacts of appendectomy associated with increased incidence of inflammatory bowel disease , infection , and colorectal cancer. International Journal of Colorectal Disease
- 52) Miklos Mandi, Gyorgy Keleti, Miklos Juhasz, (2021) The role of appendectomy and cholecystectomy in the pathogenesis of colorectal carcinomas. Annals of Medicine and Surgery, 72
- 53) N. Murphy and GD, Letter to the editor (2021), Colorectal cancer risk following appendectomy: a pooled analysis of three large prospective cohorts studies. Cancer Communications, 42: 486-489