



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΧΗΜΕΙΑΣ ΚΑΙ ΒΙΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Πρόβλεψη του καρκίνου του παχέος εντέρου με αλγορίθμους μηχανικής μάθησης

Prediction of colorectal cancer with machine learning algorithms

Ελένη Λιάπη του Αλεξάνδρου

Λάρισα, 2024

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή

Επιβλέπων καθηγητής:

Τασουλής Σωτήρης: Επίκουρος καθηγητής Εισαγωγής στον προγραμματισμό - Εξόρυξης και Ανάλυσης Δεδομένων Μεγάλου Όγκου - Τεχνητής Νοημοσύνης, του τμήματος Πληροφορικής με Εφαρμογές στη Βιοϊατρική, της Σχολής Θετικών Επιστημών, του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

SOTIRIOS TASOULIS
11/09/2024 10:26

Συνεπιβλέποντες καθηγητές:

Γιακουντής Αντώνιος: Επίκουρος καθηγητής Μοριακής Βιολογίας-Γονιδιωματικής, του τμήματος Βιοχημείας και Βιοτεχνολογίας, της Σχολής Επιστημών Υγείας, του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

**Antonis
Giakountis**

Digitally signed by Antonis
Giakountis
DN: cn=Antonis Giakountis,
o=Department of Biochemistry and
Biotechnology, ou=University of
Thessaly,
email=agiakountis@uth.gr, c=GR
Date: 2024.09.10 11:41:00 +03'00'

Πλαγιανάκος Βασίλειος: Καθηγητής Αναγνώρισης Προτύπων- Τεχνητής Νοημοσύνης, του τμήματος Πληροφορικής με Εφαρμογές στη Βιοϊατρική, της Σχολής Θετικών Επιστημών, του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

VASILEIOS PLAGIANAKOS
05/09/2024 09:10

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά όλα τα μέλη της Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής, για την ελευθερία που μου παρείχαν καθ' όλη τη διάρκεια εκπόνησης της διπλωματικής μου εργασίας, καθώς και για την άμεση ανταπόκριση τους σε κάθε προσπάθεια προσέγγισης, απορία ή προβληματισμό μου. Αισθάνομαι απεριόριστη ευγνωμοσύνη προς τα τρία αυτά πρόσωπα και ιδιαιτέρως προς τον επιβλέπων καθηγητή Δρ.Σωτήρη Τασουλή για την ευκαιρία που μου προσέφεραν να εργαστώ πάνω σε ένα θέμα επιλογής μου, το οποίο αποτέλεσε ένα πολύ όμορφο ταξίδι, και με εισήγαγε στον συναρπαστικό κόσμο της Μηχανικής Μάθησης.

Παρά τα εμπόδια και τους φόβους που κλήθηκα να αντιμετωπίσω κατά τη διάρκεια των σπουδών μου, καταφέρνω με το παρόν κείμενο να ολοκληρώσω αυτόν τον κύκλο χάρις στην πολύτιμη στήριξη της οικογένειας και των φίλων μου, τους οποίους υπεραγαπώ και τους ευχαριστώ από τα βάθη της καρδιάς μου για την ευλογία να τους έχω δίπλα μου.

Οφείλω να παραδεχτώ ότι η συγκεκριμένη πτυχιακή αποτέλεσε την πιο αντισυμβατική από τις μέχρι τώρα επιλογές μου, με παίδευσε, μ' έδωσε τ' ωραίο το ταξίδι και φρόντισα να είναι μακρύς ο δρόμος, γεμάτος περιπέτειες και νέες γνώσεις, έτσι ώστε να νιώθω όμορφα με αυτήν την επιλογή μου.

Συνοψίζοντας, θα ήθελα να αφιερώσω την διπλωματική μου εργασία σε δύο άτομα. Στην μνήμη του παππού μου Αλέξανδρου Λιάπη, ο οποίος απεβίωσε σε νεαρή ηλικία, από πρώιμης-έναρξης καρκίνο του πεπτικού σωλήνα, και στην μνήμη του Αχιλλέα, ο οποίος πάλεψε σθεναρά με τον καρκίνο του παχέος εντέρου. Η ιστορία τους αποτέλεσε ένα ισχυρό κίνητρο αλλά και έμπνευση για την ερευνητική μου εργασία.

Περιεχόμενα

Περίληψη	1
Abstract	2
1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ	3
1.1 Ο καρκίνος του παχέος εντέρου	3
1.1.1 Επιδημιολογικά Χαρακτηριστικά	4
1.1.2 Τα στάδια της νόσου	8
1.1.3 Αίτια εμφάνισης	9
1.1.4 Διάγνωση της ασθένειας	14
1.1.5 Το κόστος της νόσου	16
1.2 Ταξινόμηση του καρκίνου του παχέος εντέρου	19
1.2.1 Κατηγοριοποίηση βάσει ανατομίας	19
1.2.2 Ιστολογική ταξινόμηση υποτύπων	19
1.2.3 Μοριακή ταξινόμηση υποτύπων	23
1.3 Το ανθρώπινο μικροβίωμα	26
1.3.1 Ο ρόλος του μικροβιώματος του παχέος εντέρου στον καρκίνο	27
1.3.2 Μηχανισμοί μικροβιακής καρκινογένεσης στον καρκίνο του παχέος εντέρου	28
1.4 Μηχανική μάθηση	31
1.4.1 Η Μηχανική Μάθηση στην πρόβλεψη του καρκίνου	32
2 ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ	33
3 ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ	34
3.1 Υλικά	34
3.1.1 Γλώσσα και Εργαλεία Προγραμματισμού	34
3.1.2 Δεδομένα και Καθαρισμός δεδομένων	34
3.2 Μέθοδοι	36
3.2.1 Οπτικοποίηση Πλαισίου Δεδομένων	36
3.2.2 Αλγόριθμοι Πρόβλεψης	36
4 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	39
5 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΥΖΗΤΗΣΗ	46
6 ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ	47
6.1 Ανατομικά και φυσιολογικά χαρακτηριστικά του παχέος εντέρου	47
6.2 Η ανάπτυξη του παχέος εντέρου	49
6.3 Μονοπάτια σηματοδότησης στην κολοορθική καρκινογένεση	50
7 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	51

Περίληψη

Τα τελευταία 20 χρόνια έχει ξεκινήσει μία πιο εντατική εξερεύνηση του ανθρώπινου μικροβιώματος. Παλαιότερα ο τομέας αυτός δεν είχε απασχολήσει ιδιαίτερα την ερευνητική κοινότητα, καθώς η σημαντικότητά του είχε αγνοηθεί, όμως, πλέον, είναι γνωστό ότι το ανθρώπινο σώμα περιέχει πολύ περισσότερα μικροβιακά εκφραζόμενα γονίδια συγκριτικά με τα δικά του, και η επιρροή του μικροβιώματος στην σωματική αλλά και τη νοητική υγεία είναι ευρύτερη από τις αρχικές εκτιμήσεις της επιστήμης. Επιπλέον, οι τεχνολογίες νέας γενεάς στην αλληλούχηση των γονιδιωμάτων και η ανάπτυξη των τομέων της γονιδιωματικής και της μεταγονιδιωματικής ανάλυσης, έχουν επιτρέψει την εκτενέστερη και ποιοτικότερη έρευνα στις ποικίλες κοινότητες μικροβίων.

Σε αυτήν την προσπάθεια έρχεται να προστεθεί και η ραγδαία ανάπτυξη του τομέα της μηχανικής μάθησης. Πλέον η σύγκληση των εργαστηριακών αποτελεσμάτων και της εφαρμογής αλγορίθμων με στόχο την περαιτέρω ανάλυσή τους και την εξαγωγή ακριβέστερων αποτελεσμάτων, μπορεί να μας παρέχει μία νέα οπτική και νέες διεξόδους σε πλήθος ασθενειών.

Μία από αυτές τις ασθένειες είναι και ο καρκίνος. Ο καρκίνος είναι η κύρια αιτία θανάτου σήμερα και πέρα από τις αμέτρητες πληγές που αφήνει στο πέρασμά του, είναι επίσης και άκρως βλαπτικός για το οικονομικό σύστημα των εκάστοτε χωρών. Η πρόνοια για καλύτερη πρόβλεψη αυτής της ασθένειας αποτελεί αδήριτη ανάγκη, προκειμένου να μειωθεί στο ελάχιστο η ζημία που προκαλεί.

Για όλους τους παραπάνω λόγους λοιπόν, στην παρούσα εργασία συντελέστηκε μία προσπάθεια εξερεύνησης αυτών των νέων τεχνολογιών, και η εξέταση του πώς τρεις διαφορετικοί χώροι όπως αυτός της μελέτης του καρκίνου, της εξερεύνησης των μικροβιακών κοινοτήτων και της τεχνητής νοημοσύνης μπορεί να συγκλίνουν και να συνδυάζονται με σκοπό την επίλυση προβλημάτων της σημερινής κοινωνίας. Κατά την πειραματική διαδικασία αναζητήθηκαν οι αποδόσεις και οι περιορισμοί ορισμένων αλγορίθμων στην χρήση τους για την πρόβλεψη του καρκίνου του παχέος εντέρου με δεδομένα προερχόμενα από μεταγονιδιωματική ανάλυση του μικροβιώματος του εντέρου.

Abstract

The last 20 years we have seen a more intensive exploration of the human microbiome. Previously, this area was of little interest to the research community, as its importance was ignored, but it is now known that the human body contains many more microbially expressed genes than its own, and the influence of the microbiome on physical and mental health is broader than initially thought. In addition, new generation technologies in genome sequencing and the development of the fields of genomics and metagenomic analysis have enabled more extensive and higher quality research into diverse microbial communities.

This effort is complemented by the rapid development of the field of machine intelligence. Nowadays, the convergence of laboratory results and the application of algorithms to further analyse them and obtain more accurate results can provide us with a new perspective and new avenues to a multitude of diseases.

One of these diseases is cancer. Cancer is the leading cause of death today and, apart from the countless wounds it leaves in its wake, it is also extremely damaging to the economic system of the countries concerned. Provision for better prevention of this disease is an urgent necessity in order to minimise the damage it causes.

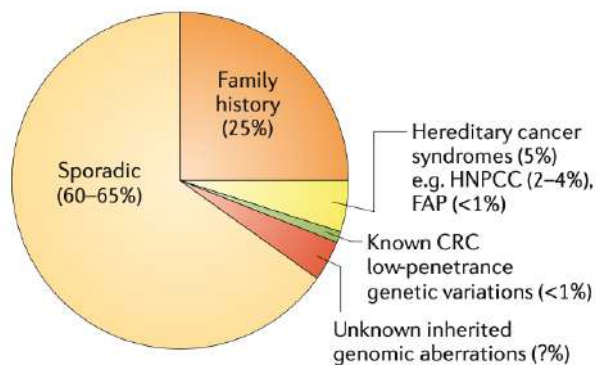
For all of the above reasons, this paper is an attempt to explore these new technologies, and to examine how three different fields such as cancer research, microbial community exploration and artificial intelligence can converge and combine to solve problems in today's society. During the experimental process, the performance and limitations of certain algorithms were explored in their use for predicting colorectal cancer with data derived from metagenomic analysis of the gut microbiome.

1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 Ο καρκίνος του παχέος εντέρου

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου, ο οποίος συχνά αναφέρεται στην βιβλιογραφία και ως ορθοκολικός ή κολοορθικός καρκίνος, είναι μια διαταραχή που εμφανίζεται αποκλειστικά στο κόλον ή στο ορθό, καθώς οι νεοπλασίες αυτών των δύο περιοχών εμφανίζουν σημαντικά παρόμοια χαρακτηριστικά, συμπτώματα και μοτίβα γονιδιωματικής αλλοίωσης [1]. Γενικά ως καρκίνος ορίζεται η ανεξέλεγκτη ανάπτυξη κυττάρων που παρεκκλίνουν από τη φυσιολογική τους κατάσταση, και μπορούν να εισβάλουν σε γειτονικούς ιστούς ή να εξαπλωθούν σε άλλα σημεία του σώματος. Ειδικότερα, ο καρκίνος του παχέος εντέρου αναπτύσσεται συχνότερα σε διάστημα αρκετών ετών ξεκινώντας από μικρές προεξοχές, που ονομάζονται πολύποδες, σε οποιοδήποτε σημείο κατά μήκος του παχέος εντέρου, και σταδιακά εξελίσσονται σε ενδοβλεννογόνιο καρκίνωμα.

Όπως σημειώνεται στην [Εικόνα 1](#) περισσότερα από τα μισά περιστατικά είναι τυχαία χωρίς να προϋπάρχει κάποιο οικογενειακό ιστορικό ή κληρονομικές μεταλλάξεις, οι οποίες προδιαθέτουν για εμφάνιση της νόσου. Συνεπώς, η σποραδική αυτή εμφάνιση αντανακλά επίκτητες σωματικές γενετικές και επιγενετικές μεταλλάξεις, και αποδίδεται σε δυνητικά τροποποιησιμους παράγοντες κινδύνου. Τα υπόλοιπα εναπομείναντα περιστατικά αποδίδονται σε κάποια κληρονομική συνιστώσα (η οποία συνήθως δεν είναι πλήρως κληρονομήσιμη, καθώς περιβαλλοντικοί παράγοντες συμβάλλουν επίσης στην καρκινογένεση), το ένα τέταρτο (1/4) εξ αυτών έχει κάποιο οικογενειακό ιστορικό και το ένα εικοστό (1/20) κάποιο γνωστό κληρονομικό γενετικό σύνδρομο. Οι κοινές αλλά χαμηλής διεισδυτικότητας γενετικές παραλλαγές που είναι γνωστό ότι σχετίζονται με τον κίνδυνο ανάπτυξης ορθοκολικού καρκίνου, εξηγούν λιγότερο από ένα εκατοστό (1/100) της κληρονομικότητας, και το απειροελάχιστο υπόλοιπο ποσοστό πιθανώς να οφείλεται σε άγνωστες μέχρι τώρα κληρονομικές γενετικές μεταλλάξεις[2].



Εικόνα 1: Τα περιστατικά του καρκίνου του παχέος εντέρου σε ποσοστά. [2]

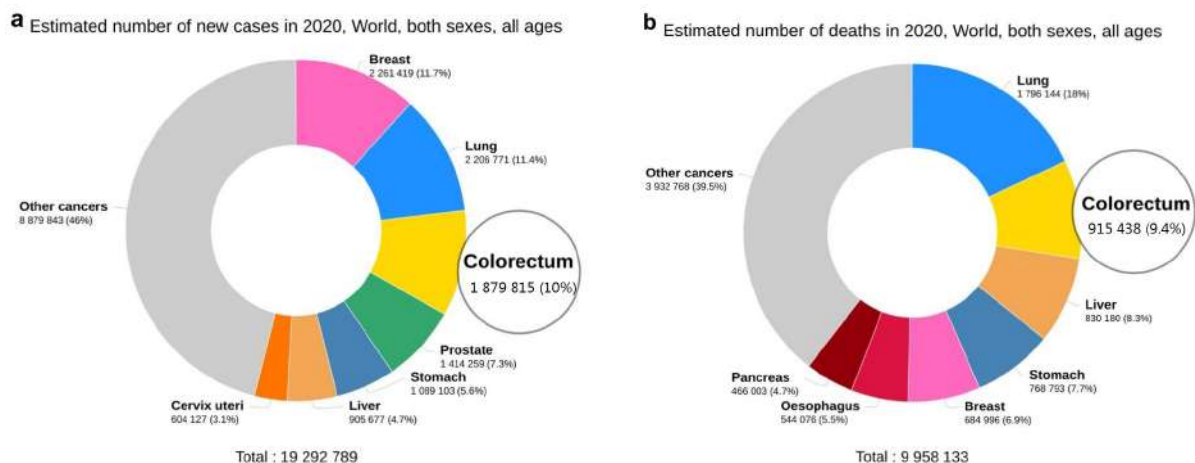
Επιπλέον, αυτό το είδος καρκίνου εμφανίζει εξαιρετική γενετική ποικιλομορφία και μπορεί να αναπτυχθεί μέσω πολλών διαφορετικών μοναδικών μηχανισμών (βλ. [Ενότητα 6.3](#)).

Τα κύρια συμπτώματα του καρκίνου του παχέος εντέρου περιλαμβάνουν: αιμορραγία από τον πρωκτό, παρουσία αίματος στα κόπρανα, ανεξήγητη κόπωση και απώλεια βάρους, κοιλιακό πόνο ή διόγκωση της κοιλιάς, και αλλαγές στις κινήσεις του εντέρου.

1.1.1 Επιδημιολογικά Χαρακτηριστικά

Τον Δεκέμβριο του 2020 ο Διεθνής Οργανισμός Έρευνας για τον Καρκίνο (IARC) δημοσίευσε τα στατιστικά στοιχεία της επικαιροποιημένης βάσης δεδομένων «GLOBOCAN 2020», στην οποία περιλαμβάνονται οι νέες εκτιμήσεις σχετικά με την παγκόσμια επιβάρυνση από τον καρκίνο [3]. Σύμφωνα με αυτά τα δεδομένα, στο παγκόσμιο γίνεσθαι, ο καρκίνος του παχέος εντέρου συγκαταλέγεται στην τρίτη πιο συχνά διαγνωσμένη κακοήθεια με 1.879.815 νέα περιστατικά ετησίως και επίπτωση 10% ανάμεσα στα υπόλοιπα είδη καρκίνου, ενώ καθιστά το δεύτερο πιο θανατηφόρο τύπο καρκίνου μετά τον καρκίνο του πνεύμονα, καθώς ανέρχεται σε ποσοστό θνησιμότητας 9.4% με 915.438 θανάτους σε ετήσια βάση (Εικόνα 2).

Με την εφαρμογή του τυποποιημένου κατά ηλικία ρυθμού (ASR: *Age-Standardized Rate*)¹ στα προαναφερόμενα δεδομένα, έχει καταστεί δυνατή η καλύτερη διάκριση της επίπτωσης στις διαφορετικές χώρες του κόσμου. Πιο συγκεκριμένα, στον παγκόσμιο χάρτη επίπτωσης αν και παρατηρείται μεγάλη ποικιλομορφία μεταξύ των διάφορων χωρών, οι περιοχές με την εμφάνιση περισσότερων περιστατικών φαίνεται να είναι αυτές της Ευρώπης, της Βόρεια Αμερικής, και της Ωκεανίας (Εικόνα 3a). Ωστόσο, «η ευρεία διεθνής διακύμανση που παρατηρείται στον χάρτη, αντικατοπτρίζει την επίδραση πολλαπλών παραγόντων όπως ο τρόπος ζωής, το γενετικό υπόβαθρο, το προσδόκιμο ζωής, και η ποιότητα των δεδομένων που έχουν συλλεχθεί σε κάθε περιοχή» [2]. Παραδείγματος χάριν, για ορισμένες περιοχές του κόσμου δεν υπάρχουν καλής ποιότητας δεδομένα, ή τα ήδη υπάρχοντα δεδομένα δεν είναι πλήρως αντιπροσωπευτικά, καθώς παρά την ηλικιακή τυποποίηση, σε αρκετές υπανάπτυκτες χώρες λιγότεροι άνθρωποι ξεπερνούν την ηλικία των 65 ετών, δηλαδή όταν διαγιγνώσκονται και οι περισσότεροι καρκίνοι.

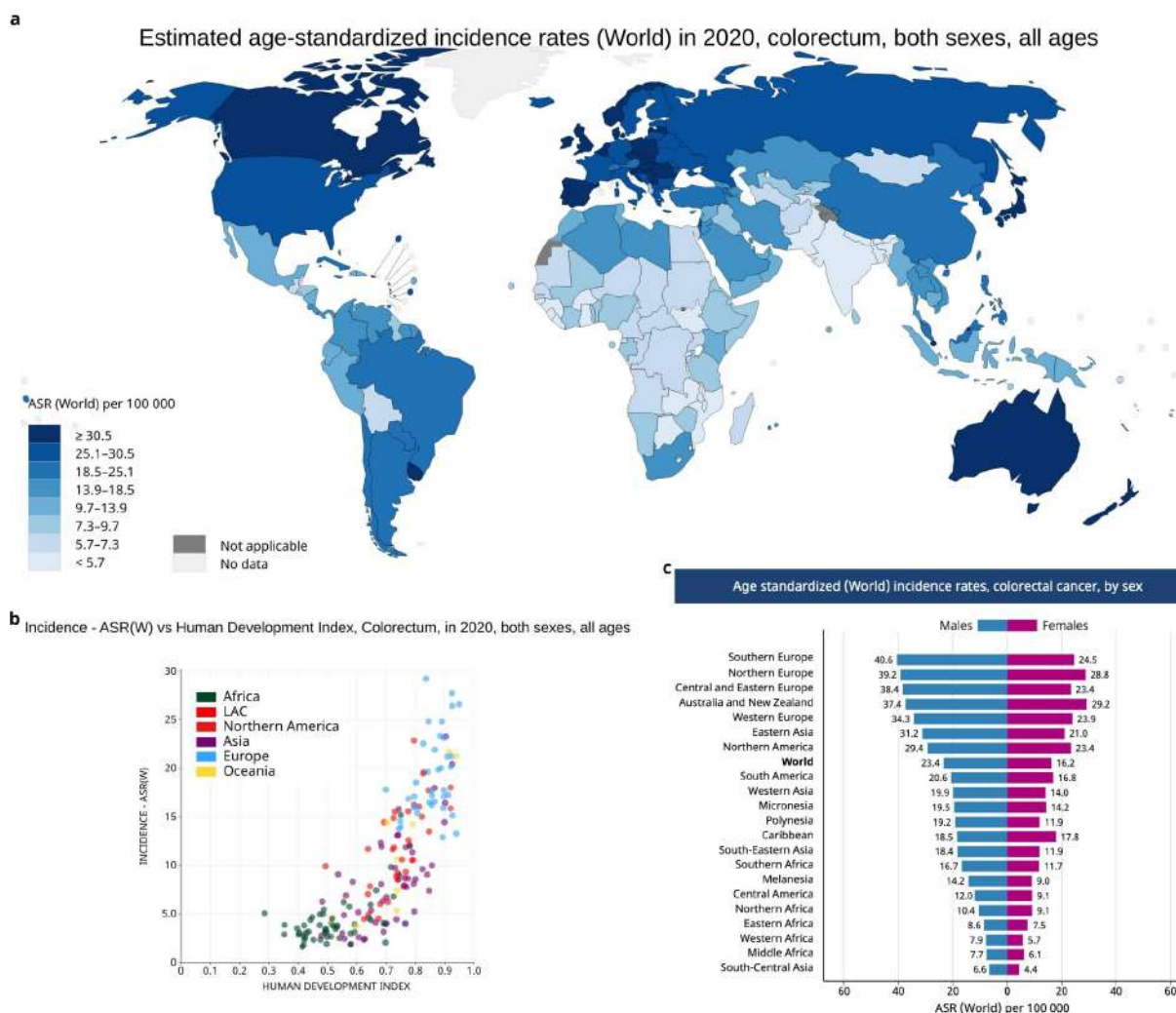


Εικόνα 2: Εκτιμώμενος αριθμός α) συχνότητας εμφάνισης και β) θνησιμότητας, ανά τύπο καρκίνου παγκοσμίως. Πηγή δεδομένων: GLOBOCAN 2020, Παραγωγή γραφημάτων από: [5]

Ταυτόχρονα, εξετάζοντας την συσχέτιση μεταξύ του ποσοστού εμφάνισης νέων περιστατικών

¹Ο τυποποιημένος κατά ηλικία ρυθμός (ASR) είναι ένα συνοπτικό μέτρο του ρυθμού που θα είχε παρατηρηθεί εάν ο πληθυσμός είχε τυποποιημένη ηλικιακή δομή. Η στάθμιση αυτή είναι απαραίτητη όταν συγκρίνονται διάφοροι πληθυσμοί που διαφέρουν ως προς την ηλικία, επειδή η ηλικία επηρεάζει σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου. Ένας ηλικιακά τυποποιημένος ρυθμός είναι ένας σταθμισμένος μέσος όρος των ειδικών για την ηλικία ποσοστών και η στάθμιση αυτή βασίζεται στην πληθυσμιακή κατανομή ενός πρότυπου πληθυσμού. Ο πιο συχνά χρησιμοποιούμενος πρότυπος πληθυσμός είναι ο «Παγκόσμιος Πρότυπος Πληθυσμός (World Standard Population)». Ο υπολογιζόμενος ρυθμός επίπτωσης ή θνησιμότητας καλείται στη συνέχεια ηλικιακά τυποποιημένος ρυθμός επίπτωσης ή θνησιμότητας και εκφράζεται ανά 100.000 άτομα ανά έτος.[4]

και του δείκτη ανθρώπινης ανάπτυξης (HDI: *Human Development Index*)², προκύπτει το συμπέρασμα ότι η επίπτωση του καρκίνου του παχέος εντέρου μπορεί να ποικίλει επίσης ανάλογα με την εθνικότητα/φυλή και την κοινωνικοοικονομική κατάσταση μιας χώρας. Έχει παρατηρηθεί ότι οι μη-ισπανόφωνοι μαύροι εμφανίζουν τα υψηλότερα ποσοστά επίπτωσης, περίπου 50% υψηλότερα από αυτά των Ασιατών και πληθυσμών στα νησιά του Ειρηνικού, και περίπου 20% υψηλότερο από αυτά των μη-ισπανόφωνων λευκών [7]. Επίσης, με βάση την αναπαράσταση στην Εικόνα 3b, ο πιο υψηλός δείκτης ανθρώπινης ανάπτυξης, συνεπάγεται και πολύ πιο αυξημένη συχνότητα εμφάνισης της νόσου, με τις περισσότερες χώρες της Ευρώπης να σημειώνουν τις υψηλότερες τιμές και στις δύο αυτές παραμέτρους.



Εικόνα 3: α) Παγκόσμιος χάρτης επίπτωσης για τον καρκίνο του παχέος εντέρου το 2020. β) Συσχέτιση μεταξύ του δείκτη ανθρώπινης ανάπτυξης (HDI) μιας χώρας και των ποσοστών εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου παγκοσμίως το 2020. γ) Ηλικιακά τυποποιημένος ρυθμός επίπτωσης του καρκίνου του παχέος εντέρου ανά φύλο, το 2023. Πηγή δεδομένων: GLOBOCAN 2020, Παραγωγή γραφημάτων από: [5], [8]

Πράγματι, από τα δεδομένα που έχουν αξιολογηθεί μέχρι σήμερα, αποδεικνύεται ότι ο καρκίνος

²Ο Δείκτης Ανθρώπινης Ανάπτυξης(HDI) είναι μία σύνθετη παράμετρος η οποία σχετίζεται με το πόσο αναπτυγμένη είναι μία χώρα και αντανακλά την οικονομική της πρόοδο, λαμβάνοντας υπόψη το προσδόκιμο ζωής, την εκπαίδευση και το εισόδημα σε αυτήν.[6]

του παχέος εντέρου έχει επικρατήσει στις πιο αναπτυγμένες χώρες του κόσμου με υψηλό και πολύ υψηλό δείκτη ανθρώπινης ανάπτυξης. Ωστόσο, το πρότυπο αυτό μεταβάλλεται. Πλέον, η ταχύτερη άνοδος στο ποσοστό εμφάνισης του ορθοκολικού καρκίνου παρατηρείται σε αναπτυσσόμενες χώρες, οι οποίες υφίστανται μετάβαση προς το μοντέλο του δυτικού τρόπου ζωής, και κυρίως αυτές στην Ανατολική Ασία και την Ανατολική Ευρώπη. Κατά συνέπεια, οι συγκεκριμένες χώρες παρουσιάζουν ραγδαία αύξηση των καρκίνων που είναι ήδη συχνότεροι στις χώρες υψηλού εισοδήματος. Έτσι, ο καρκίνος του παχέος εντέρου θεωρείται πλέον από τους ερευνητές ένας από τους «χαρακτηριστικότερους δείκτες μετάβασης στον καρκίνο, αντικαθιστώντας τους καρκίνους που σχετίζονται με λοιμώξεις σε χώρες που υφίστανται ραγδαίες κοινωνικές και οικονομικές αλλαγές». [9].

Επιπρόσθετη διακύμανση παρατηρείται και στη συχνότητα εμφάνισης της νόσου ανάλογα με το φύλο και την ηλικία. Σε παγκόσμιο επίπεδο, η επίπτωση είναι κατά 30% υψηλότερη στους άνδρες, με το τυποποιημένο ποσοστό να ανέρχεται σε 23,4 ανά 100.000 άτομα, σε αντίθεση με το ποσοστό 16,2 ανά 100.000 άτομα, των γυναικών (Εικόνα 3c), και αυτή η διάκριση μεταξύ των δύο φύλων είναι πιο έντονη για τον καρκίνο του ορθού από ό,τι για τον καρκίνο του κόλου. Επιπλέον, οι άντρες συνήθως έχουν χειρότερη πρόγνωση και περίπου 40% υψηλότερη θνησιμότητα, ενώ οι γυναίκες είναι πιο επιρρεπείς σε ανάπτυξη καρκίνου στη δεξιά πλευρά του παχέος εντέρου, ο οποίος συχνά διαγιγνώσκεται σε πιο προχωρημένο στάδιο και φαίνεται να είναι πιο επιθετικός από τους όγκους στην αριστερή πλευρά [10],[11]. Σύμφωνα με την σύγχρονη βιβλιογραφία, οι αξιοσημείωτες αυτές διαφορές της επίπτωσης ανάμεσα στα δύο φύλα μπορεί να σχετίζονται με ένα συνδυασμό διαφορετικών παραγόντων [2], όπως :

- Περιβαλλοντικοί παράγοντες, από τους οποίους οι άντρες φαίνεται να επηρεάζονται σε μεγαλύτερο βαθμό καθώς η κληρονομικότητα του κολοορθικού καρκίνου υπολογίζεται στο 45% για τις γυναίκες και στο 28% για τους άντρες[12].
- Διαφορές μεταξύ των δύο φύλων στον τρόπο ζωής και τις προσωπικές επιλογές, που οδηγούν σε εκτενέστερη έκθεση σε παράγοντες κινδύνου(π.χ. συσσώρευση σπλαχνικού λίπους, κακές διατροφικές συνήθειες, κατανάλωση αλκοόλ, κάπνισμα, χαμηλή συμμετοχή σε εξετάσεις προσυμπτωματικού ελέγχου [13], [14], [15], [16], [17]).
- Ορμονικές διαφορές, όπως η προστατευτική επίδραση των ενδογενών οιστρογόνων στις γυναίκες, η οποία απουσιάζει στους άνδρες[18]. Τα υψηλά επίπεδα ενδογενών οιστρογόνων παρέχουν προστασία έναντι του κολοορθικού καρκίνου στις γυναίκες και τα υψηλά επίπεδα ενδογενούς τεστοστερόνης ενδέχεται να μειώνουν τον κίνδυνο στους άνδρες. [19]. Η αύξηση του λίπους με τη γήρανση έχει διαφορετικές επιδράσεις σε αυτές τις ορμόνες- τα λιποκύτταρα γίνονται η κύρια περιοχή παραγωγής οιστρογόνων μετά την εμμηνόπαυση στις γυναίκες, ενώ τα επίπεδα τεστοστερόνης μειώνονται με τη λιπώδη ανάπτυξη στους άνδρες-. Επιπλέον, οι ορμονικές διαφορές σχετίζονται με το μικροβίωμα και την προσαρμογή του οιστροβολώματος (ένα γονιδιακό ρεπερτόριο του εντερικού μικροβιοκόσμου που είναι ικανό να εκτελεί μεταβολισμό οιστρογόνων) [20], [21].
- Η διαδικασία αδρανοποίησης του χρωμοσώματος X στα θηλυκά, η οποία εκλείπει στα αρσενικά. Τα *EXITs* (=ογκοκατασταλτικά γονίδια που ξεφεύγουν από την απενεργοποίηση του X) μπορεί να ευθύνονται για τη χαμηλότερη τάση εμφάνισης καρκίνου στα θηλυκά σε σύγκριση με τα αρσενικά, ενώ η απενεργοποίηση του χρωμοσώματος Xi λόγω απώλειας της έκφρασης του XIST προκαλεί δυσμενείς αλλαγές σε όλο το γονιδίωμα (αντιγραφή του DNA, διαχωρισμός

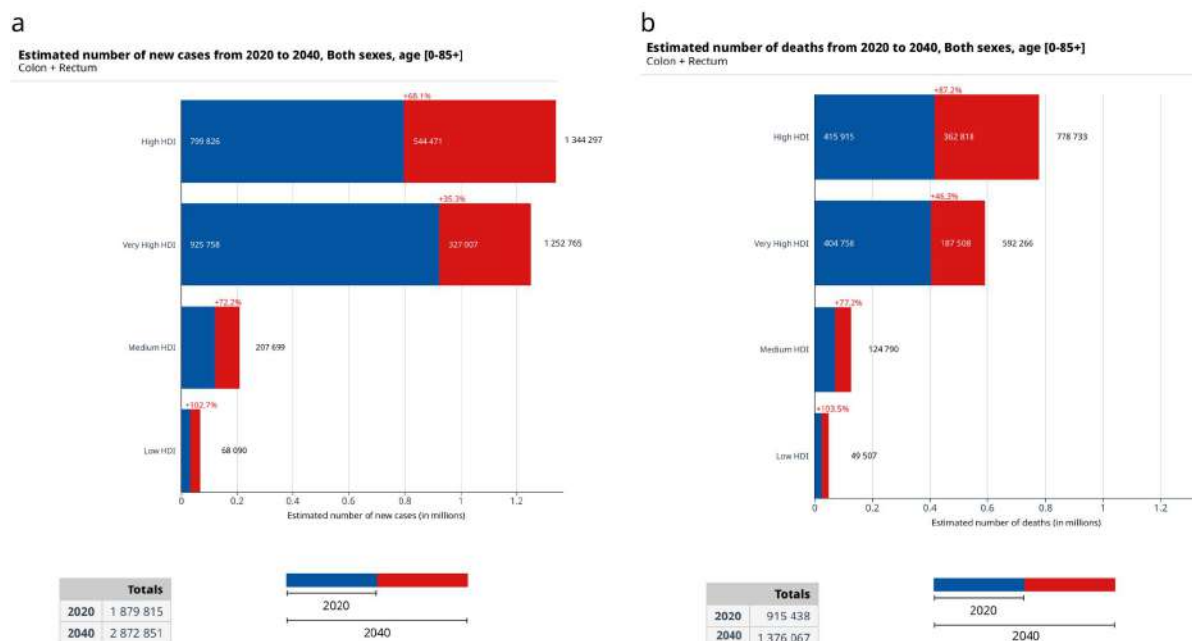
χρωμοσωμάτων, σημεία ελέγχου του κυτταρικού κύκλου και αιμοποιητικές γενετικές διαταραχές)[22].

- Διαφορές στην ανοσολογική απόκριση. Περίπου 50 γονίδια, συνδεδεμένα στο X χρωμόσωμα, συμπεριλαμβανομένων των FOXP3 και TLR8, εμπλέκονται στην προσαρμοστική και έμφυτη ανοσία. Έτσι φαίνεται ότι τα θηλυκά είναι σε θέση να αναπτύσσουν ισχυρότερες ανοσολογικές αποκρίσεις από τα αρσενικά και η μείωση της ανοσίας έναντι του καρκίνου εμφανίζεται σε μεγαλύτερη ηλικία στα θηλυκά άτομα [22].

Το υψηλότερο ποσοστό συχνότητας για τις γυναίκες εμφανίζεται στην περιοχή Αυστραλίας-Νέα Ζηλανδίας, ενώ για τους άντρες στη Νότια Ευρώπη. Ακόμα, η συχνότητα εμφάνισης του καρκίνου του παχέος εντέρου γενικά αυξάνεται με την ηλικία, με το 90% των περιπτώσεων να συμβαίνουν μετά την ηλικία των 50 χρόνων [23]. Παραδείγματος χάριν, στις Ηνωμένες Πολιτείες μετά την ηλικία των 65 χρόνων, ο κίνδυνος ανάπτυξης ορθοκολικού καρκίνου είναι τρεις φορές μεγαλύτερος από άτομα ηλικίας 50-64 ετών, και περίπου 30 φορές μεγαλύτερος από άτομα ηλικίας 25-49 ετών [24]. Το υπόλοιπο 10% αναφέρεται στην βιβλιογραφία ως πρόωμης-έναρξης καρκίνος του παχέος εντέρου, κάνοντας την εμφάνισή του σε άτομα ηλικίας κάτω των 50 ετών. Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια έχει παρατηρηθεί μία ανησυχητική αύξηση στα περιστατικά πρόωμης έναρξης και σε θανάτους νεότερων ασθενών ανά τον κόσμο, και ιδίως σε χώρες υψηλού εισοδήματος [25], [26], [27], [28]. Η αύξηση αυτή αναμένεται να συνεχιστεί τα επόμενα χρόνια και εκτιμάται ότι θα υπερδιπλασιαστεί έως το έτος 2030 [29].

Εντούτοις, είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι τα αυξημένα ποσοστά συχνότητας εμφάνισης της νόσου, δεν συνεπάγονται πάντα κλιμάκωση των ποσοστών θνησιμότητας. Σε μερικές χώρες με υψηλά ποσοστά επίπτωσης, η θνησιμότητα εμφανίζεται μειωμένη (π.χ. **Αυστραλία**: *Επίπτωση* ($ASR(1/10^5)$)= 33.1, *Θνησιμότητα* ($ASR(1/10^5)$)= 8.9) γεγονός που πιθανότατα οφείλεται κυρίως στην καλύτερη εφαρμογή δοκιμασιών προσυμπτωματικού ελέγχου και στην πρόοδο στις θεραπευτικές προσεγγίσεις, οι οποίες οδηγούν σε έγκαιρη διάγνωση και βελτιωμένη θεραπεία. Αντίθετα, σε οικονομικά ασθενέστερες χώρες με αυξημένα ποσοστά επίπτωσης, οι οποίες ενδεχομένως να σημειώνουν ελλείψεις σε μεθόδους πρόληψης και σε ιατροφαρμακευτική περίθαλψη, τα ποσοστά θνησιμότητας εμφανίζονται αυξημένα (π.χ. **Σερβία**: *Επίπτωση* ($ASR(1/10^5)$)= 33.6, *Θνησιμότητα* ($ASR(1/10^5)$)= 16.7). Τα υψηλότερα ποσοστά θνησιμότητας από τον καρκίνο του παχέος εντέρου βρίσκονται στην Κεντρική και Ανατολική Ευρώπη. Αντίθετα, τα χαμηλότερα αναφερόμενα ποσοστά θνησιμότητας βρίσκονται σήμερα στη Νότια και Κεντρική Ασία[5].

Παρά τις ποικίλες ανομοιογενείς τάσεις που παρατηρούνται για τον καρκίνο του παχέος εντέρου, ο αριθμός των νέων περιστατικών και ο αριθμός των θανάτων αναμένεται να αυξηθούν σε όλες τις χώρες τα επόμενα χρόνια, λόγω της αύξησης και της γήρανσης του πληθυσμού. Πιο συγκεκριμένα, με βάση τις πιο πρόσφατες εκτιμήσεις, το 2040 προβλέπεται ο αριθμός των νέων περιστατικών να έχει αυξηθεί κατά 52.8%, ενώ ο αριθμός των θανάτων κατά 50.3% (Εικόνα 4). Αν και η πιο ραγδαία αύξηση αναμένεται να συμβεί σε χώρες χαμηλού δείκτη ανθρώπινης ανάπτυξης, τα μεγαλύτερα ποσοστά συχνότητας και θανάτων θα συνεχίσουν να υφίστανται οι χώρες υψηλού και πολύ υψηλού δείκτη ανθρώπινης ανάπτυξης. Σύμφωνα με αυτά τα δεδομένα, προκειμένου μέχρι το έτος 2040 ο αριθμός της επίπτωσης να διατηρηθεί στα ίδια επίπεδα με αυτά του έτους 2020, θα χρειαστεί μείωση του ποσοστού εμφάνισης της νόσου κατά περίπου 3% ετησίως[30].



Εικόνα 4: Πρόγνωση για την εξέλιξη του καρκίνου του παχέος εντέρου έως το 2040. Εκτιμώμενος αριθμός α) νέων περιστατικών και β) θανάτων, συγκριτικά με τον δείκτη ανάπτυξης(HDI: Human Development Index). Πηγή δεδομένων:GLOBOCAN 2020, Παραγωγή γραφημάτων από: [31]

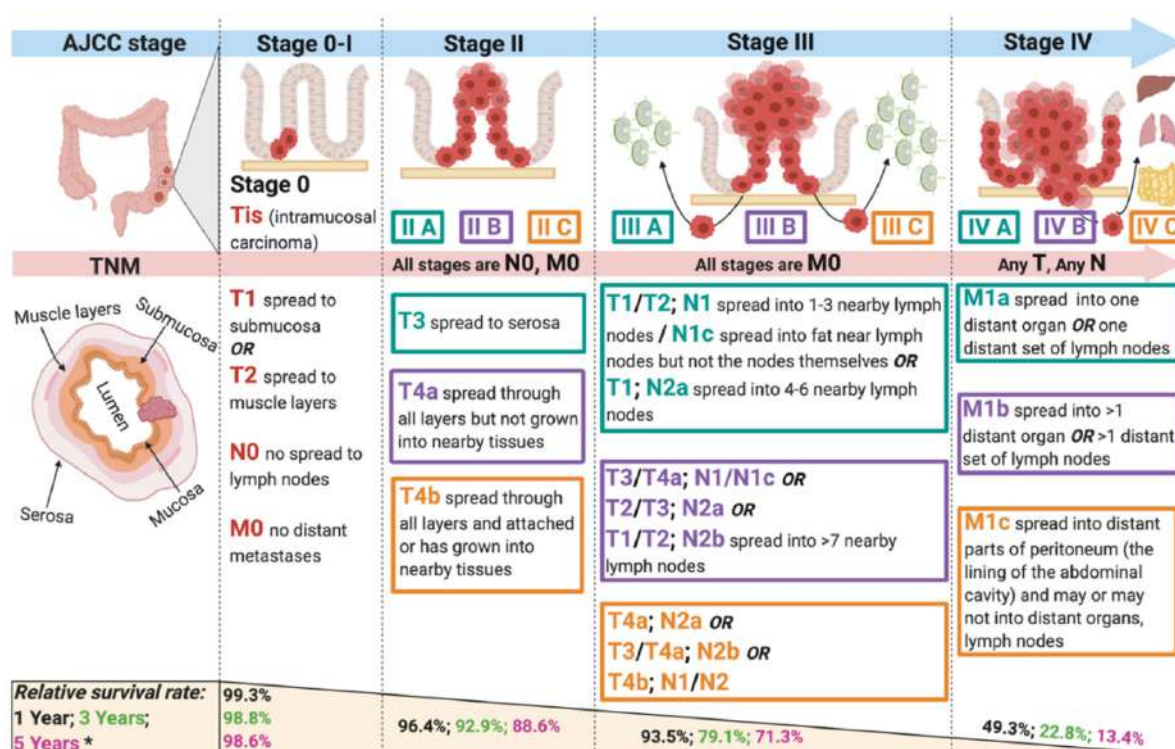
1.1.2 Τα στάδια της νόσου

Η σταδιοποίηση του κάθε τύπου καρκίνου επινοήθηκε έτσι ώστε να μπορεί να περιγραφεί το εύρος της εξάπλωσης της νόσου και η ποσότητα αυτής που υπάρχει στο σώμα. Ως εκ τούτου, ο ακριβής προσδιορισμός του σταδίου της νόσου είναι χρήσιμος στο να καθοριστεί η σοβαρότητα της κατάστασης και ο καλύτερος τρόπος αντιμετώπισης, ενώ συχνά χρησιμοποιείται και στην ανάλυση στατιστικών στοιχείων επιβίωσης. Ο κοινώς αποδεκτός τρόπος εκτίμησης των σταδίων του κολοορθικού καρκίνου, είναι για την ιατρική κοινότητα το σύστημα TNM της Αμερικανικής Κοινής Επιτροπής για τον Καρκίνο (AJCC: American Joint Committee on Cancer). Το συγκεκριμένο σύστημα συμπεριλαμβάνει κλινική και παθολογική σταδιοποίηση, και βασίζεται σε τρεις βασικές πληροφορίες από τις οποίες προκύπτουν και τα αρχικά της ονοματολογίας του [32], [33]:

1. Το μέγεθος του όγκου (T), δηλαδή τον βαθμό εξάπλωσης του καρκίνου στα στρώματα του τοιχώματος του κόλου ή του ορθού (τα στρώματα αυτά περιγράφονται αναλυτικά στην [Ενότητα 6.1](#)).
2. Την εξάπλωση του καρκίνου σε κοντινούς περιφερειακούς λεμφαδένες (N).
3. Την μετάσταση (M) του καρκίνου σε απομακρυσμένες περιοχές.

Στην [Εικόνα 5](#) που ακολουθεί, παρουσιάζονται συνοπτικά τα στάδια του κολοορθικού καρκίνου και ο ρυθμός σχετικής επιβίωσης (*Relative survival rate*)³ σε καθένα από αυτά.

³Ο ρυθμός σχετικής επιβίωσης (*Relative survival rate*) είναι ένα χαρακτηριστικό που συγκρίνει άτομα με το συγκεκριμένο ιστολογικό τύπο και στάδιο καρκίνου, με το συνολικό πληθυσμό σε μια συγκεκριμένη περιοχή.



Εικόνα 5: Τα στάδια του καρκίνου του παχέος εντέρου σύμφωνα με το σύστημα TNM AJCC (όγδοη έκδοση). Ο ρυθμός σχετικής επιβίωσης 1,3 και 5 ετών μειώνεται δραστικά καθώς ο καρκίνος του παχέος εντέρου εξελίσσεται από το στάδιο 0 στο στάδιο IV. [34]

1.1.3 Αίτια εμφάνισης

Όπως σημειώθηκε και στην αρχή της ενότητας (Εικόνα 1), στην διεθνή βιβλιογραφία υπάρχουν δύο ευρύτατα διαδεδομένες συνιστώσες δυνάμεων που επηρεάζουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου: η γενετική σύσταση (σε ποσοστό περίπου 35%) και οι τροποποιήσιμες περιβαλλοντικές συνθήκες (σε ποσοστό περίπου 65%). Ωστόσο, για μία πιο βέλτιστη κατηγοριοποίηση οι παράγοντες κινδύνου θα μπορούσαν να εντάσσονται σε τρεις μεγάλες ομάδες :

- το οικογενειακό και προσωπικό ιατρικό ιστορικό,
- ο τρόπος ζωής και οι καθημερινές συνήθειες,
- άλλοι ιδιότυποι παράγοντες, όπως i) οι επιδημιολογικοί συντελεστές: ηλικία - φύλο - φυλή - κοινωνικοοικονομικό υπόβαθρο - που έχουν αναλυθεί προηγουμένως στα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά του κολορρθικού καρκίνου (Υποενότητα 1.1.1) -, και ii) η μικροβιακή μικρο-χλωρίδα του κάθε ατόμου, που πρόκειται να επεξηγηθεί εκτενέστερα στη συνέχεια (Ενότητα 1.3).

ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ ΚΑΙ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟ ΙΑΤΡΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ

- Το **οικογενειακό ιστορικό**, δηλαδή η οικογενειακή ευαισθησία που εμφανίζεται σε μία ετερογενή ομάδα, η οποία έχει αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης κολορρθικού καρκίνου λόγω κοινών γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων κινδύνου. Σημαντικές πληροφορίες που λαμβάνονται υπόψιν σχετικά με το οικογενειακό ιστορικό είναι: 1) η γενεαλογική απόσταση μεταξύ

ατόμων που νόσησαν και των συγγενών τους που διατρέχουν κίνδυνο, 2) η ηλικία στην οποία οι συγγενείς πρώτου βαθμού εμφάνισαν καρκίνο του παχέος εντέρου, 3) ο αριθμός των οικογενειακών μελών που έχουν διαγνωστεί με καρκίνο του παχέος εντέρου, 4) οικογενειακή συνύπαρξη άλλων νεοπλασιών, και 5) το προσωπικό ιστορικό καρκίνου. Άτομα με προσβεβλημένο συγγενή πρώτου βαθμού έχουν κατά μέσο όρο δύο φορές υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου σε σύγκριση με τα άτομα χωρίς οικογενειακό ιστορικό, ενώ ο κίνδυνος αυξάνεται κατά πολύ εάν ο συγγενής έχει διαγνωστεί πριν την ηλικία των 60 χρόνων. Όσο περισσότεροι συγγενείς πάσχουν από την ίδια ασθένεια, τόσο αυξάνεται και ο κίνδυνος.

2. Τα **σπάνια κληρονομικά καρκινικά σύνδρομα**. Τα άτομα που τα φέρουν διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης του καρκίνου σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό, επειδή φέρουν μεταλλάξεις στη γενετική τους σειρά σε γονίδια υψηλού κινδύνου, που ακολουθούν κυρίως το αυτοσωμικό επικρατές πρότυπο κληρονομής.

Αδενωματώδη σύνδρομα :

- Το πιο συχνό σύνδρομο κολορθηκού καρκίνου είναι το **σύνδρομο Lynch** (προηγούμενως γνωστό ως κληρονομικός μη-πολυποδιακός ορθοκολικός καρκίνος (HNPCC: **Hereditary Non Polypsis Colorectal Cancer**). Είναι μια αυτοσωμική επικρατής πάθηση με διεισδυτικότητα 80%, της οποίας η βάση είναι μία μετάλλαξη στο σύστημα επιδιόρθωσης του DNA. Χαρακτηριστικό γνώρισμα της νόσου είναι η σχέση της με άλλους καρκίνους, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου του ενδομητρίου, των ωοθηκών, του στομάχου, του ανώτερου ουροποιητικού, των χοληφόρων, του λεπτού εντέρου και του εγκεφάλου[35].
- Το δεύτερο πιο συχνό σύνδρομο που σχετίζεται με τον ορθοκολικό καρκίνο είναι η **οικογενής αδενωματώδης πολυποδίαση (FAP: Familial Adenomatous Polyposis)**. Κληρονομείται με τον αυτοσωμικό επικρατή χαρακτήρα και έχει διεισδυτικότητα σχεδόν 100%. Οφείλεται σε μετάλλαξη του γονιδίου APC, ένα ογκοκατασταλτικό γονίδιο που εμποδίζει τα κύτταρα από το να διαιρούνται ανεξέλεγκτα. Όμως, οι ασθενείς αυτοί είναι πιο πιθανό να αναπτύξουν ορθοκολικό καρκίνο στο αριστερό κόλον και σε πρωιμότερη ηλικία. Τα άτομα με κλασική οικογενή αδενωματώδη πολυποδίαση τυπικά έχουν περισσότερα από 100 αδενώματα στο παχύ έντερο και κάποιες φορές μπορεί να έχουν και πάνω από 1000. Αυτά αναπτύσσονται σε πρώιμη ηλικία και ανευρίσκονται στο 50% των ασθενών μέχρι την ηλικία των 15 ετών. Αντίθετα, οι ασθενείς με τον εξασθενημένο τύπο της οικογενούς αδενωματώδους πολυποδίαςής έχουν κατά μέσο όρο 30 πολύποδες οι οποίοι αναπτύσσονται μετά τα 25 χρόνια[35].
- Η **MUTYH σχετιζόμενη πολυποδίαση** είναι ένα σύνδρομο που προκύπτει από μία δυαδική γεννητική μετάλλαξη στο επιδιορθωτικό γονίδιο MUTYH, το οποίο συμμετέχει στους μηχανισμούς επιδιόρθωσης λαθών που πραγματοποιούνται κατά την αντιγραφή του γενετικού υλικού και είναι επίσης κρίσιμο για την επιδιόρθωση οξειδωτικών βλαβών στο γονίδιο APC. Η πάθηση κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο. Ο φαινότυπος είναι παρόμοιος με αυτόν στην οικογενή αδενωματώδη πολυποδίαση, αλλά με μεταγενέστερη ηλικία έναρξης(στα 40-50 έτη) και λιγότερα αδενώματα [35].
- Η **αδενωματώδης πολυποδίαση άγνωστης αιτιολογίας** αφορά τα άτομα που έχουν δέκα ή περισσότερα αδενώματα στο παχύ έντερο, χωρίς όμως να έχουν βρεθεί παθογόνες μεταλλάξεις στον γενετικό έλεγχο [35].

- **Άλλα κληρονομικά αδενωματώδη σύνδρομα** που συσχετίζονται με διάφορα γονίδια. Τα γονίδια *CHEK2* και *TP53* (σύνδρομο Li-Fraumeni) εμπλέκονται σε μέτρια αύξηση του κινδύνου εμφάνισης του παχέος εντέρου. Ακόμα, σπάνιες μορφές πολυποδίασης αφορούν τα γονίδια: *GREM1* στο κληρονομικό σύνδρομο μικτής πολυποδίασης, *POLE/POLD1* στην πολυποδίαση που σχετίζεται με την λειτουργία της πολυμεράσης, *AXIN2* στην γαστρεντερική πολυποδίαση και εξωδερμική δυσπλασία, *NTHL1* στον εξασθενημένο φαινότυπο πολυποδίασης με αμφίδρομη παθογενετική παραλλαγή, *MSH3* στην πολυποδίαση με αμφίδρομη παθογενετική παραλλαγή, *GALNT12* στον εξασθενημένο φαινότυπο πολυποδίασης, και *RPS20* που εμφανίστηκε σε καρκίνο πρώιμης-έναρξης σε μία μόνο φιλανδική οικογένεια με καρκίνο του παχέος εντέρου πολλών γενεών [35].

Αμαρτωματώδη⁴ σύνδρομα :

- Η **νεανική πολυποδίαση** είναι ένα σπάνιο σύνδρομο το οποίο χαρακτηρίζεται από την ανάπτυξη μεγάλου αριθμού μη αδενωματωδών πολύποδων. Είναι μια κατάσταση που κληρονομείται με τον αυτοσωματικό επικρατή τύπο, και σχετίζεται με μεταλλάξεις των γαμετικών κυττάρων. Το σύνδρομο διαγιγνώσκεται με την παρουσία πέντε ή περισσότερων νεανικών πολύποδων στον γαστρεντερικό σωλήνα ή στην παρουσία οποιουδήποτε άλλου αριθμού νεανικών πολύποδων με οικογενειακό ιστορικό νεανικής πολυποδίασης[35].
- Το σύνδρομο **Peutz-Jeghers** είναι ένα σπάνιο σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από την παρουσία πολλαπλών αμαρτωμάτων στον γαστρεντερικό σωλήνα (από το στομάχι έως το ορθό), από την υπέρχρωση των βλεννογόνων και του δέρματος, και από τον αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του γαστρεντερικού, του μαστού, του παγκρέατος, του τραχήλου της μήτρας, των ωοθηκών και των όρχεων[35].
- Το **σύνδρομο PTEN-αμαρτωματικού όγκου (PTEN Hamartoma Tumor Syndrome)** προκαλείται από την αδρανοποίηση του ογκοκατασταλτικού γονιδίου *PTEN*, και είναι ένας όρος που περιλαμβάνει το σύνδρομο Cowden, το σύνδρομο Bannayan-Riley-Ruvalcaba και τα σύνδρομα Proteus και Proteus-like. Χαρακτηρίζεται από έναν μικτό φαινότυπο πολυποδίασης με αμαρτώματα, οδοντωτές αλλοιώσεις, αδενώματα και γαγγλιονευρώματα. [35].
- Το **σύνδρομο πολυποδίασης με οδοντωτούς πολύποδες** περιλαμβάνει τις άμισχες οδοντωτές αλλοιώσεις με ή χωρίς δυσπλασία, τα οδοντωτά αδενώματα και τους υπερπλαστικούς πολύποδες. Αν και σε ένα πολύ μικρό ποσοστό των ατόμων με αυτό το σύνδρομο εμφανίζεται παραλλαγή στα γονίδια *RNF43* και *MUTYH*, οι περισσότεροι ασθενείς δεν φέρουν μία μόνο παθογόνα παραλλαγή[35].

Ωστόσο, είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι οι περισσότερες από τις γνωστές κληρονομικές μεταλλάξεις αν και προδιαθέτουν γενετικά για την ανάπτυξη ορθοκολικού καρκίνου, είναι χαμηλής διεισδυτικότητας, πράγμα που σημαίνει ότι στην πλειονότητα των περιστατικών μεγάλου

⁴Τα αμαρτώματα είναι μια ετερογενής ομάδα πολύποδων, που σχηματίζονται από την υπερπλασία ή υπερτροφία διαφόρων τμημάτων του εντερικού τοιχώματος. Τα αμαρτώματα είναι ως επί το πλείστον καλοήθεις τοπικές δυσπλασίες που μοιάζουν με νεόπλασμα τοπικού ιστού, αλλά συνήθως οφείλονται σε υπερανάπτυξη πολλαπλών ανώμαλων κυττάρων λόγω γενετικής πάθησης, και όχι σε ανάπτυξη που προέρχεται από ένα μεταλλαγμένο κύτταρο, όπως συμβαίνει σε ένα καλοήθες νεόπλασμα/όγκο. Ωστόσο, μπορεί να προδιαθέτουν τα άτομα που τα φέρουν προς κακοήθειες και κάποια στιγμή να συμβεί κακοήθης μετασχηματισμός.

τερη σημασία στην διαμόρφωση του κινδύνου έχουν οι περιβαλλοντικοί παράγοντες.

3. Τα **φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου** είναι η τρίτη σοβαρότερη κατάσταση κινδύνου μετά το σύνδρομο Lynch και την οικογενή αδενωματώδη πολυποδίαση, καθώς ανάλογα με την έκταση και την ένταση που εμφανίζονται, αυξάνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης κολοορθικού καρκίνου κατά 2-6 φορές συγκριτικά με τα υγιή άτομα [36]. Οι δύο πιο κοινοί τύποι αυτών των νοσημάτων είναι η νόσος του Crohn και η ελκώδης κολίτιδα, τα οποία είναι ανίατα νοσήματα που επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα του γαστρεντερικού σωλήνα και προκαλούν ανεξέλεγκτη φλεγμονή, βλάπτοντας το παχύ έντερο σε χρόνια βάση. Τα ακριβή αίτια των νόσων αυτών δεν έχουν εντοπιστεί ακόμα, αλλά πιστεύεται ότι αυτά υπάγονται σε ένα συνδυασμό γενετικών, ανοσολογικών και περιβαλλοντικών παραγόντων [37],[24].
4. Ο **σακχαρώδης διαβήτης**, είναι μία νόσος, η οποία συνεισφέρει ως ανεξάρτητος παράγοντας στην προδιάθεση για διάφορους τύπους καρκίνου, καθώς τα υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα προάγουν το φαινόμενο Warburg⁵. Πιο συγκεκριμένα, φαίνεται ότι ο διαβήτης προσδίδει στους πάσχοντες από διπλάσιο έως και τριπλάσιο ποσοστό κινδύνου για την ανάπτυξη καρκίνου του παχέος εντέρου [39],[40]. Οι επιπλοκές του διαβήτη τύπου 2 που φαίνεται να σχετίζονται με την ανάπτυξη καρκίνου του παχέος εντέρου είναι: η υπερινσουλιναίμια, ο άξονας των ινσουλινομορφων αυξητικών παραγόντων, η υπεργλυκαιμία, η φλεγμονή που προκαλείται από την δυσλειτουργία του λιπώδους ιστού, η διαταραχή της γαστρεντερικής κινητικότητας και η εξασθενημένη ανοσολογική επιτήρηση [41].
5. **Χολοκυστεκτομή**. Η αφαίρεση της χολυδόχου κύστης είναι πιθανό να συσχετίζεται με επακόλουθη εμφάνιση καρκίνου του παχέος εντέρου. Υπό φυσιολογικές συνθήκες η χοληδόχος κύστη απελευθερώνει χολικά οξέα ως απάντηση στην πρόσληψη τροφής. Όταν όμως αυτήν απουσιάζει, συντελείται συνεχής ροή της χολής προς το έντερο, η οποία έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη βακτηριακή βιομετατροπή των χολικών οξέων σε δευτερογενή χολικά οξέα. Τα δευτερογενή χολικά οξέα έχουν τη δυνατότητα να παράγουν ελεύθερες ρίζες οξυγόνου και αζώτου, να διαταράσσουν την κυτταρική μεμβράνη και να προκαλούν βλάβες στο DNA και απόπτωση στα κύτταρα του βλεννογόνου του παχέος εντέρου, τα οποία αυξάνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του παχέος εντέρου. Από τη διεθνή βιβλιογραφία σε κάποιες μελέτες εντοπίζεται συσχέτιση της χολοκυστεκτομής με τον καρκίνου του παχέος εντέρου, ενώ σε άλλες όχι.[42].

ΤΡΟΠΟΣ ΖΩΗΣ ΚΑΙ ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΕΣ ΣΥΝΗΘΕΙΕΣ

1. Η **παχυσαρκία**. Δύο μεγέθη που χρησιμοποιούνται για τη μέτρηση του λίπους είναι ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) και η περιφέρεια της μέσης [43]. Με κάθε αύξηση του ΔΜΣ κατά 8 kg/m², ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου αυξάνεται κατά 10% [44]. Ο λιπώδης ιστός είναι ένα ενδοκρινικό όργανο που διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στη ρύθμιση της πρόσληψης

⁵Το φαινόμενο Warburg είναι μια σημαντική ανακάλυψη στον τομέα της κυτταρικής βιολογίας και της ογκολογίας, που περιγράφει τον τρόπο παραγωγής ενέργειας από τα καρκινικά κύτταρα. Πιο συγκεκριμένα, αναφέρεται στην παρατήρηση ότι τα περισσότερα καρκινικά κύτταρα παράγουν ενέργεια κυρίως μέσω αναερόβιας γλυκόλυσης-γαλακτικής ζύμωσης, αντί για αερόβια αναπνοή (κύκλος κιτρικού οξέος ή μέσω της αναπνευστικής αλυσίδας) όπως κάνουν τα φυσιολογικά κύτταρα, ακόμα και όταν υπάρχουν επαρκείς ποσότητες οξυγόνου. Η κύρια επίπτωση αυτού του φαινομένου είναι η πολυμορφία και η ανθεκτικότητα που αποκτούν τα καρκινικά κύτταρα, καθώς αυτήν η μεταβολική αλλαγή συντελεί στην ταχεία ανάπτυξη των καρκινοκυττάρων, στην ανθεκτικότητά τους σε συνθήκες υποξίας και στην ικανότητά τους να επηρεάζουν το μικροπεριβάλλον του όγκου [38].

ενέργειας και της φλεγμονώδους απόκρισης. Η μη φυσιολογική υπερβολική συσσώρευση λίπους προκαλεί εναλλαγές στις εκκρίσεις ορμονών και κυτταροκινών του λιπώδους ιστού, με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση μηχανισμών, οι οποίοι διέπουν την αύξηση του κινδύνου για την ανάπτυξη κολοορθικού καρκίνου. Αυτοί οι μηχανισμοί προκαλούν την αντίσταση στην ινσουλίνη ή την υπερινσουλιναιμία, τη χρόνια φλεγμονή, το οξειδωτικό στρες, τη βλάβη του DNA και τα αυξημένα επίπεδα του ινσουλινοειδούς αυξητικού παράγοντα-1 (IGF-1), διεγείροντας τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό [45].

2. Η **καθιστική ζωή** και η παρακολούθηση τηλεόρασης για πολλές ώρες έχει αποδειχθεί ότι αυξάνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του παχέος εντέρου. Πιο συγκεκριμένα, για κάθε δίωρη ημερήσια προσθήκη σε καθιστική στάση παρατηρείται αύξηση του κινδύνου κατά 2 % [46]. Πέρα από την συμπεριφορική τάση πολλών ατόμων να καταναλώνουν μεγαλύτερες ποσότητες ανθυγιεινού φαγητού όταν κάθονται μπροστά στην τηλεόραση, ένας επιπλέον προτεινόμενος μηχανισμός ο οποίος πιθανότατα να εμπλέκεται στις παραπάνω παρατηρήσεις είναι ότι η παρατεταμένη καθιστική ζωή υποβαθμίζει τη λειτουργία των σκελετικών μυών και διευκολύνει την αντίσταση στην ινσουλίνη, προάγοντας έτσι την καρκινογένεση [47].

3. Η **φτωχή διατροφή**, η οποία χαρακτηρίζεται από:

- **Υψηλή πρόσληψη κόκκινου και επεξεργασμένου κρέατος.** Το κόκκινο και το επεξεργασμένο κρέας περιέχουν καρκινογόνες ενώσεις όπως ο αιμικός σίδηρος, οι εξωγενείς νιτρώδεις ενώσεις, τα ιονισμένα λιπαρά οξέα και τα δευτερογενή χολικά οξέα που αποδίδονται στο λίπος των κρεάτων, οι ετεροκυκλικές αμίνες και οι πολυκυκλικοί υδρογονάνθρακες που σχηματίζονται όταν τα κρέατα μαγειρεύονται σε υψηλές θερμοκρασίες [48],[49].
- **Χαμηλή πρόσληψη φυτικών ινών.** Οι αδιάλυτες ίνες αυξάνουν τον όγκο των κοπράνων και μειώνουν τον χρόνο διέλευσης τους, με αποτέλεσμα την ελάττωση της έκθεσης του επιθηλίου του παχέος εντέρου σε καρκινογόνες ουσίες. Όσο αυξάνονται οι φυτικές ίνες αυξάνεται και η ποσότητα νερού στο περιεχόμενο των κοπράνων και πραγματοποιείται αραιώση των καρκινογόνων και προκαρκινογόνων ουσιών σε αυτά. Επιπλέον, αυτές οι ίνες μπορούν να δεσμεύουν μεταβολίτες που εμπλέκονται στην καρκινογένεση, προάγουν την ανάπτυξη οφέλιμων μικροοργανισμών στο έντερο, και ζυμώνονται από τον αναερόβιο εντερικό μικροβιόκοσμο σε λιπαρά οξέα βραχείας αλυσίδας όπως το βουτυρικό οξύ, τα οποία ασκούν ογκοκατασταλτικές επιδράσεις, ρυθμίζουν αρνητικά τα διάφορα προφλεγμονώδη μονοπάτια, προάγουν την επιβίωση των φυσιολογικών κυττάρων και την απόπτωση των νεοπλασματικών [50], [42].
- **Χαμηλή πρόσληψη ασβεστίου, βιταμίνης D και γαλακτοκομικών προϊόντων.** Το ασβέστιο και η βιταμίνη D είναι συστατικά των γαλακτοκομικών προϊόντων (αν και η κύρια πηγή βιταμίνης D για τον άνθρωπο είναι η έκθεση του δέρματος στο ηλιακό φως). Το ασβέστιο έχει αποδειχθεί ότι δεσμεύει τα δευτερογενή χολικά οξέα και τα λιπαρά οξέα, περιορίζοντας την καρκινογόνο δυναμική τους, και είναι ικανό να επάγει την απόπτωση των καρκινικών κυττάρων και να μειώνει διακριτά πρότυπα μεταλλάξεων στο πρωτοογκογονίδιο KRAS[50]. Από την άλλη, ο πρωταρχικός ρόλος της βιταμίνης D είναι η διατήρηση της ομοιόστασης του ασβεστίου μέσω της ενίσχυσης της εντερικής απορρόφησης του. Ωστόσο, η βιταμίνη D παρουσιάζει επίσης αντιφλεγμονώδη δράση, αναστέλλει την αγγειογένεση και βελτιώνει την ανοσολογική απόκριση, ενώ είναι υπεύθυνη και για άλ-

λες σημαντικές λειτουργίες, όπως η τροποποίηση της έκφρασης διάφορων γονιδίων που εμπλέκονται στη ρύθμιση της ανάπτυξης, του πολλαπλασιασμού, της διαφοροποίησης, και της απόπτωσης των επιθηλιακών κυττάρων[51], [52] .

4. Η **κατανάλωση αλκοόλ**. Όταν το αλκοόλ εισέρχεται στον εντερικό αυλό, η αιθανόλη μεταβολίζεται από την μικροβιακή αλκοολική αφυδρογονάση σε ακεταλδεΐδη, προκαλώντας τραυματισμό του βλεννογόνου και αναγεννητικό κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Παράλληλα, μέσω της κυκλοφορίας του αίματος και της διάχυσης οι μεταβολίτες της αιθανόλης εισέρχονται στα κύτταρα του παχέος εντέρου και προάγουν την καρκινογένεση του παχέος εντέρου προκαλώντας βλάβη στο DNA και καταστρέφοντας το ενδοκυττάριο φυλλικό οξύ, που απαιτείται για τη σωστή σύνθεση και μεθυλίωση του DNA. Η υπερβολική χρήση αλκοόλ έχει έντονη συσχέτιση με την εμφάνιση πρώιμης-έναρξης καρκίνου του παχέος εντέρου [53].
5. Το **κάπνισμα**. Από διάφορες μελέτες που έχουν προηγηθεί εξετάστηκε η συσχέτιση μεταξύ της χρήσης καπνού και του καρκίνου του παχέος εντέρου, και εκτιμήθηκε ότι σε σύγκριση με τους μη-καπνιστές, ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου ήταν 1,06 για 5 πακέτα-έτη⁶, 1,11 για 10 πακέτα-έτη, 1,21 για 20 πακέτα-έτη και 1,26 για 30 πακέτα-έτη [44]. Έτσι, αν και το κάπνισμα αποτελεί έναν τροποποιήσιμο παράγοντα κινδύνου, αποδεικνύεται ότι ο κίνδυνος για την ανάπτυξη καρκίνου του παχέος εντέρου αυξάνεται με την αύξηση του αριθμού των τσιγάρων που καταναλώνονται. Αντίθετα, φαίνεται ότι ο κίνδυνος μειώνεται όσο αυξάνεται η ηλικία έναρξης του καπνίσματος (περίπου 4% μείωση ανά 10ετή καθυστέρηση [54]. Επιπρόσθετα, σε πιο πρόσφατη μελέτη τεκμηριώθηκε ότι ο καπνός του τσιγάρου μπορεί να προάγει την κολοορθική καρκινογένεση μέσω της επαγωγής δυσβίωσης στο εντερικό μικροβίωμα, η οποία με τη σειρά της ενεργοποιεί κοινά ογκογόνα μονοπάτια σηματοδότησης [55]. Ο καπνός του τσιγάρου περιέχει ένα μείγμα χημικών ουσιών, όπως N-νιτροζαμίνες, πολυκυκλικούς αρωματικούς υδρογονάνθρακες, αρωματικές αμίνες, αλδεΐδες και μέταλλα, οι οποίες έχουν τεκμηριωθεί ως καρκινογόνες. Στο παχύ έντερο οι ουσίες αυτές βλάπτουν το DNA των επιθηλιακών κυττάρων και προκαλούν γενετικές και επιγενετικές μεταλλάξεις, οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν στην ανάπτυξη πολύποδων και αδενοκαρκινωμάτων [56]. Ωστόσο, η επίδραση του καπνίσματος στον ορθοκολικό καρκίνο απαιτεί μεγάλο χρονικό διάστημα για να εμφανιστεί και σε ορισμένες περιπτώσεις ενδεχομένως να είναι αναστρέψιμη, καθώς έχει παρατηρηθεί ότι η διακοπή του καπνίσματος μπορεί να επαναφέρει τα επίπεδα μεθυλίωσης του DNA στο φυσιολογικό [57].

1.1.4 Διάγνωση της ασθένειας

Όπως σημειώθηκε και στην **Υποενότητα 1.1.2**, το στάδιο στο οποίο διαγιγνώσκεται ο καρκίνος αποτελεί έναν ισχυρό καθοριστικό παράγοντα για την επιβίωσή του ατόμου. Έτσι, η πιο έγκαιρη διάγνωση του καρκίνου του παχέος εντέρου μπορεί να έχει δραματική επίδραση στην επιβίωση και τη θεραπεία. Γι' αυτόν τον λόγο σήμερα επιστρατεύονται διάφορες τεχνικές προ-συμπτωματικού ελέγχου, οι οποίες αποσκοπούν στην ανίχνευση του καρκίνου του παχέος εντέρου όταν αυτός βρίσκεται στο πρόδρομο στάδιο ή σε πρώιμο στάδιο καρκίνου. Οι τεχνικές αυτές χωρίζονται σε δύο κατηγορίες:

⁶Ο όρος πακέτα-έτη χρησιμοποιείται από την ιατρική κοινότητα όταν θέλουν να αναφερθούν στο ιστορικό καπνίσματος ενός ατόμου. Εκφράζει τον αριθμό των πακέτων των τσιγάρων που καπνίζονται ανά ημέρα πολλαπλασιασμένο με τον αριθμό των ετών καπνίσματος. Για παράδειγμα, ένα άτομο που καπνίζει 2 πακέτα τσιγάρα την ημέρα για 10 χρόνια έχει ιστορικό καπνίσματος 20 πακέτα-έτη.

i) τις εξετάσεις στα κόπρανα, και ii) τις δομικές εξετάσεις, οι οποίες περιλαμβάνουν την εξέταση του εσωτερικού του εντέρου.

ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΣΤΑ ΚΟΠΡΑΝΑ:

1. Ανοσοχημική εξέταση κοπράνων (FIT: Fecal Immunochemical Test):

- Πλεονεκτήματα της μεθόδου: α)έχει χαμηλό κόστος, β)είναι μη επεμβατική και δεν απαιτείται καθαρισμός του εντέρου ή καταστολή, γ)πραγματοποιείται στο σπίτι, και δ) πραγματοποιείται μία φορά κάθε χρόνο.
- Μειονεκτήματα της μεθόδου: α)απαιτεί πολλαπλά δείγματα κοπράνων, β)έχει μέτρια απόδοση στον καρκίνο και χαμηλή πολυπλοκότητα, γ)δεν εντοπίζει τους περισσότερους πολύποδες, δ)μπορεί να παράξει ψευδώς θετικά αποτελέσματα (αλλά είναι λίγο πιο αποτελεσματική όταν συνδυάζεται με εύκαμπτη σιγμοειδοσκόπηση κάθε πέντε χρόνια.), και ε)εάν δείξει θετικά αποτελέσματα είναι απαραίτητο να ακολουθήσει κολonosκόπηση.

2. Υψηλής ευαισθησίας ανίχνευση αίματος στα κόπρανα (gFOBT:Guaic Fecal Occult Blood Test): Παρουσιάζει τα ίδια πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα με την Ανοσοχημική Εξέταση Κοπράνων(FIT).

3. FIT- DNA Test: Παρουσιάζει παρόμοια πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα με τις δύο προηγούμενες μεθόδους, αλλά διαφέρει στο ότι απαιτεί μόνο ένα μοναδικό δείγμα κοπράνων, έχει υψηλότερο κόστος από τις άλλες δύο μεθόδους, και πραγματοποιείται κάθε τρία χρόνια.

ΔΟΜΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ:

1. Κολonosκόπηση:

- Πλεονεκτήματα της μεθόδου:α)έχει την καλύτερη απόδοση και τη μεγαλύτερη πολυπλοκότητα από όλες τις αντίστοιχες εξετάσεις, β)εξετάζει ολόκληρο το παχύ έντερο, γ)με αυτήν μπορεί να συντελεστεί βιοψία και αφαίρεση πολύποδων, δ)μπορεί να διαγνώσει και άλλες ασθένειες, και ε)απαιτείται όταν προκύψουν μη φυσιολογικά αποτελέσματα από όλες τις άλλες εξετάσεις.
- Μειονεκτήματα της μεθόδου: α)απαιτεί πλήρη καθαρισμό του εντέρου, β)είναι κοστοβόρα, γ)χρειάζεται αγωγή, η οποία απαιτεί συνοδό για την επιστροφή στο σπίτι, δ)ο εξεταζόμενος μπορεί να χάσει μία ημέρα εργασίας, ε)ενέχει υψηλότερο κίνδυνο για ρήξεις ή λοιμώξεις του εντέρου σε σύγκριση με άλλες εξετάσεις, στ)πραγματοποιείται κάθε δέκα χρόνια.

2. Αξονική κολonosκόπηση(κολονογραφία CTC):

- Πλεονεκτήματα της μεθόδου:α)έχει καλή απόδοση για τους μεγάλους πολύποδες και μέτρια πολυπλοκότητα, β)εξετάζει ολόκληρο το παχύ έντερο, γ)είναι γρήγορη δ) δεν απαιτεί νάρκωση ε)είναι μη επεμβατική.
- Μειονεκτήματα της μεθόδου: α)απαιτεί πλήρη καθαρισμό του εντέρου, β)δεν μπορεί να αφαιρέσει πολύποδες ή να εκτελέσει βιοψίες, γ)ενέχει έκθεση σε χαμηλή δόση ακτινοβολίας, δ)εάν δείξει θετικά αποτελέσματα είναι απαραίτητο να ακολουθήσει κολonosκόπηση, ε)δεν καλύπτεται από όλα τα ασφαλιστικά προγράμματα, στ)πραγματοποιείται κάθε 5 χρόνια.

3. Βαριούχος υποκλυσμός:

- Πλεονεκτήματα της μεθόδου: α)έχει καλή απόδοση για τους μεγάλους πολύποδες και υψηλή πολυπλοκότητα, β)μπορεί να απεικονίσει ολόκληρο το παχύ έντερο, γ)έχει ελάχιστες επιπλοκές δ) δεν απαιτεί νάρκωση.
- Μειονεκτήματα της μεθόδου: α)απαιτεί πλήρη καθαρισμό του εντέρου, β)δεν μπορεί να αφαιρέσει πολύποδες ή να εκτελέσει βιοψίες, γ)ενέχει έκθεση σε χαμηλή δόση ακτινοβολίας, δ)εάν ενυποπιστούν ανωμαλίες είναι απαραίτητη η κολονοσκόπηση, ε)παράγει ορισμένα ψευδώς θετικά αποτελέσματα, στ)έχει περιορισμένη διαθεσιμότητα, ζ) πραγματοποιείται κάθε 5 χρόνια.

4. Εύκαμπτη σιγμοειδοσκόπηση:

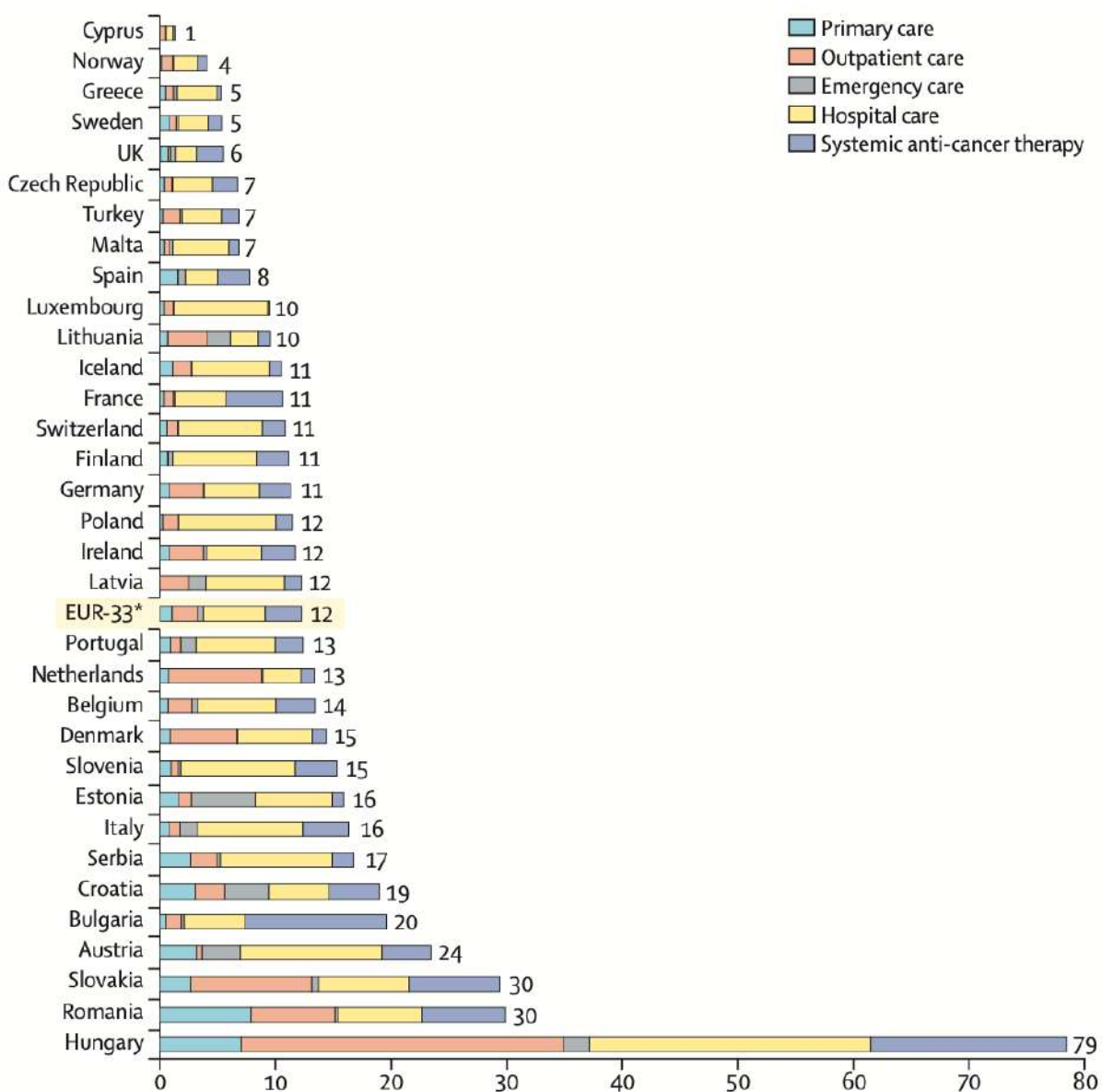
- Πλεονεκτήματα της μεθόδου: α)έχει καλή απόδοση για το ορθό και το κατión κόλον, και μέτρια πολυπλοκότητα, β)είναι σύντομη, γ)έχει ελάχιστες επιπλοκές δ) χτειάζεται ελάχιστα στη προετοιμασία του εντέρου, ε)δεν απαιτεί νάρκωση ή ειδικό.
- Μειονεκτήματα της μεθόδου: α)απαιτεί μερικό καθαρισμό του εντέρου, β)δεν μπορεί να αφαιρέσει μεγάλους πολύποδες, γ)απεικονίζει μόνο το ένα τρίτο του κόλου, δ)ενέχει μικρό κίνδυνο μόλυνσης ή ρήξης του εντέρου, ε)εάν εντοπιστούν ανωμαλίες είναι απαραίτητη η κολονοσκόπηση, στ)έχει περιορισμένη διαθεσιμότητα, ζ)πραγματοποιείται κάθε 5 χρόνια.

Αρκετά συχνά συντελούνται παράλληλα και επιπρόσθετες εργαστηριακές εξετάσεις όπως η γενική αίματος και η μέτρηση συγκεκριμένων δεικτών. Για την αξιολόγηση της έκτασης του όγκου και την εξερεύνηση απομακρυσμένων μεταστάσεων επιστρατεύονται απεικονιστικές εξετάσεις όπως η αξονική τομογραφία και η μαγνητική τομογραφία, το διορθικό υπερηχογράφημα και το σπινθηρογράφημα εκπομπής ποζιτρονίων (PET scan). Εν τέλει, η ιστοπαθολογική διάγνωση του καρκίνου του παχέος εντέρου λαμβάνει χώρα είτε με τη χρήση δειγμάτων που λαμβάνονται μέσω κολονοσκόπησης (από ενδοσκοπική βιοψία ή/και πολυποδεκτομή), είτε με τη μελέτη δείγματος ιστού μετά από χειρουργείο. Συνεπώς, μέχρι σήμερα η καλύτερη μέθοδος διάγνωσης του κολοορθικού καρκίνου είναι ο πλήρης έλεγχος μέσω κολονοσκόπησης. Παρόλα αυτά τα μειονεκτήματα της μεθόδου είναι αρκετά περιοριστικά, και γι' αυτόν τον λόγο η ιατρική κοινότητα με χαρά θα καλωσόριζε νέες βελτιωμένες προσεγγίσεις που θα διευκολύνουν την έγκαιρη διάγνωση της νόσου.

1.1.5 Το κόστος της νόσου

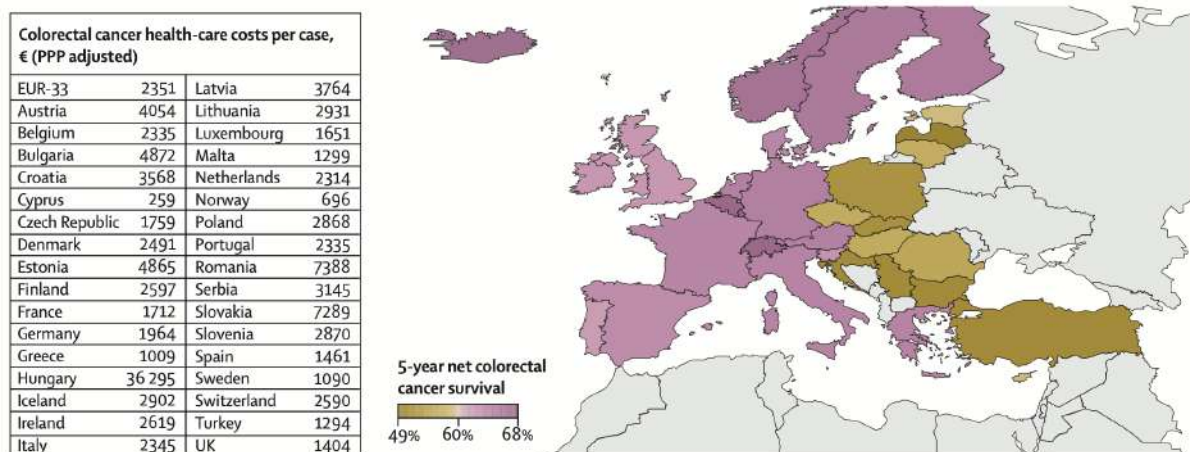
Από τη στιγμή της διάγνωσης του καρκίνου του παχέος εντέρου, ακολουθεί ένα πολύ σημαντικό έξοδο που βαραίνει τον ασθενή, το οποίο φαίνεται να εξαρτάται από το στάδιο και τον υπότυπο του καρκίνου, τη χώρα, και την επιθυμία του ασθενή ως προς την αποδοχή ή όχι της θεραπείας. Σε μερικές πληθυσμιακές μελέτες, έχει αποδειχθεί ότι το υψηλότερο κόστος θεραπείας καταγράφεται σταθερά κατά το τελευταίο έτος περίθαλψης και το πρώτο έτος περίθαλψης. [58], [59]. Παραδείγματος χάριν, στις ΗΠΑ, το συνολικό ετήσιο κόστος ιατρικής περίθαλψης του ορθοκολικού καρκίνου για το 2020 εκτιμήθηκε στα 24,3 δισεκατομμύρια δολάρια, αντιπροσωπεύοντας το 12,6% του συνόλου των δαπανών θεραπείας όλων των καρκίνων [60]. Το μέσο κόστος ιατρικών υπηρεσιών ανά ασθενή ήταν υψηλότερο στο τελευταίο έτος της ζωής τους (110.100\$), ακολουθούμενο από τη φάση αρχικής φροντίδας (66.500\$) και τη φάση συνεχούς φροντίδας(6.200\$), δηλαδή το χρόνο που μεσολαβεί μεταξύ της αρχικής και τελικής φάσης [61].

Όσον αφορά την αξιολόγηση για τον καρκίνο του παχέος εντέρου στην Ευρωπαϊκή Ένωση, το έτος 2018 η συνολική οικονομική επιβάρυνση εκτιμήθηκε στα 19 δισεκατομμύρια ευρώ (περίπου 12.2 δισεκατομμύρια για τον καρκίνο του κόλου και 6.8 δισεκατομμύρια για τον καρκίνο του ορθού) [62]. Γενικά «οι άμεσες δαπάνες υγειονομικής περίθαλψης αντιπροσωπεύουν περίπου το μισό του συνολικού κόστους της ασθένειας, ενώ το υπόλοιπο μισό σχετίζεται με έμμεσες δαπάνες, όπως η μείωση της παραγωγικότητας, ο θάνατος και το κόστος ευκαιρίας για τους άτυπους φροντιστές» [63].



Εικόνα 6: Δαπάνες υγειονομικής περίθαλψης ανά κάτοικο(€) σε 33 ευρωπαϊκές χώρες το 2015, ανά κατηγορία υπηρεσιών υγείας: Πρωτοβάθμια περίθαλψη (Primary care), Φροντίδα σε εξωτερικά ιατρεία (Outpatient care), Περίθαλψη στα επείγοντα (Emergency care), Συστηματική αντικαρκινική θεραπεία (Systemic anti-cancer therapy). [64]

Όπως παρατηρείται στην [Εικόνα 6](#) και στην [Εικόνα 7](#) γενικά οι χώρες με υψηλότερη επίπτωση και θνησιμότητα στον καρκίνο του παχέος εντέρου χαρακτηρίζονται από υψηλότερο κόστος στην περίθαλψη των ασθενών (π.χ. Βουλγαρία, Ουγγαρία, Ρουμανία, Σλοβακία), ενώ οι χώρες με τους λιγότερους θανάτους από τον καρκίνο του παχέος εντέρου από χαμηλότερο κόστος (π.χ. Γερμανία, Νορβηγία, Σουηδία). «Αυτά τα στοιχεία αντανακλούν το γεγονός ότι το κόστος θεραπείας της νόσου αυξάνεται σε πιο προχωρημένα στάδια και σε λιγότερο αποτελεσματικά συστήματα υγείας. Επιπλέον, η υψηλότερη πενταετής επιβίωση συνδέεται άμεσα με την καλύτερη διαθεσιμότητα πόρων, όπως ο αριθμός των ογκολόγων (χειρουργών και ιατρών), των αξονικών τομογράφων και του εξοπλισμού για ακτινοθεραπεία» [64].



Εικόνα 7: Χάρτης πενταετής επιβίωσης από τον καρκίνο του παχέος εντέρου σε διάφορες ευρωπαϊκές χώρες και κόστος υγειονομικής περίθαλψης ανά περιστατικό (€) το 2015. [64]

Έτσι λοιπόν, αν και στις διάφορες χώρες της Ευρώπης υπάρχει σημαντική διαφοροποίηση στις συνολικές δαπάνες, η διαφοροποίηση αυτή δε σχετίζεται με τα αποτελέσματα των ασθενών, καθώς αυτά παραμένουν ανεπαρκή. Η σημαντική σπατάλη που παρατηρείται σε όλες τις ευρωπαϊκές χώρες, για τη φροντίδα του κολοορθικού καρκίνου, υποδεικνύει την ανάγκη μιας συνολικής προσέγγισης που θα βελτιώσει τα συστήματα πρόγνωσης, για καλύτερα αποτελέσματα.

Συνολικά, από τους σύγχρονους ερευνητές προτείνεται η λήψη μέτρων για μεγαλύτερη εστίαση της δημόσιας πολιτικής στα αποτελέσματα, και στην οικονομική προσιτότητα της φροντίδας για τον καρκίνο του παχέος εντέρου, ενώ προβλέπεται επίσης η αξιοποίηση του συγκεκριμένου τύπου καρκίνου ως δείκτη της αποδοτικότητας των νέων συστημάτων για τον καρκίνο, από οικονομική άποψη [64]. Τα νέα μέτρα που πρόκειται να ληφθούν προς αυτήν την κατεύθυνση κρίνονται κρίσιμα, καθώς τα επόμενα χρόνια η συνολική οικονομική επιβάρυνση αναμένεται να αυξηθεί σημαντικά στις περισσότερες χώρες, λόγω του αυξανόμενου επιπολασμού της νόσου, του κόστους θεραπείας και της αυξανόμενης απώλειας ανθρώπινου κεφαλαίου ανά κάτοικο [59], [65].

1.2 Ταξινόμηση του καρκίνου του παχέος εντέρου

1.2.1 Κατηγοριοποίηση βάσει ανατομίας

Το πρώτο σύστημα κατηγοριοποίησης του καρκίνου του παχέος εντέρου αφορά την ανατομική θέση του όγκου, και χωρίζεται σε τρεις υποτύπους:

1. Το τμήμα του **εγγύς κόλου** (ή αλλιώς **αριστερό κόλον**), που περιλαμβάνει το τυφλό, το ανιόν κόλον, την ηπατική κάμψη και το εγκάρσιο κόλον.
2. Το τμήμα του **άπω κόλου** (**δεξιό κόλον**) που περιλαμβάνει τις περιοχές της σπληνικής κάμψης, του κατιού κόλου και του σιγμοειδούς.
3. Το **ορθό**.

Για την καλύτερη μελέτη του καρκίνου, είναι σημαντικό να σημειωθούν τα κύρια χαρακτηριστικά των παραπάνω υποτύπων, τα οποία παρουσιάζονται συνοπτικά στον πίνακα που ακολουθεί:

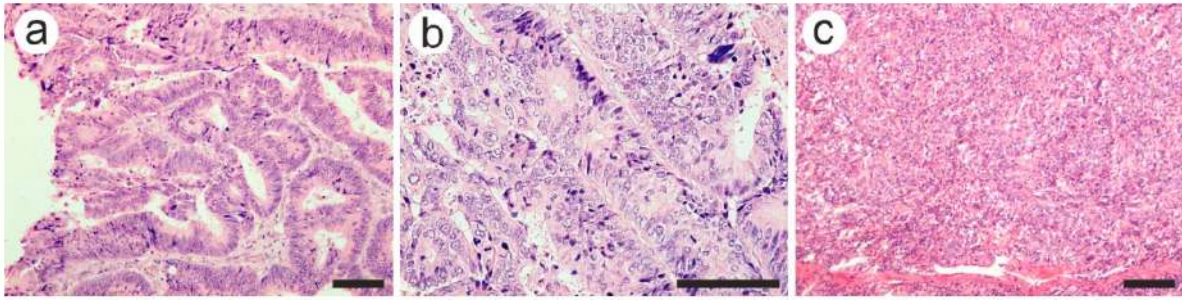
Πίνακας 1: Διαφορές των ανατομικών υποτύπων του ορθοκολικού καρκίνου. Τροποποιημένο από [66].

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ	ΕΓΓΥΣ ΚΟΛΟΝ	ΑΠΩ ΚΟΛΟΝ	ΟΡΘΟ
ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ			
Εμβρυολογική Προέλευση	Μέσο έντερο	Οπίσθιο έντερο	Οπίσθιο έντερο
Τροφοδοσία αίματος	Άνω μεσεντέρια αρτηρία	Κάτω μεσεντέρια αρτηρία	Κάτω μεσεντέρια αρτηρία, Λαγόνια αρτηρία
Νεύρωση	Πνευμονογαστρικό νεύρο	Ίνες S2, S3, S4	Ίνες S2, S3, S4
Ιστολογία	Πυκνά βλεννώδη κυστίδια	Υψηλότερη αναλογία καλυκοειδών κυττάρων	Πλούσιο σε ενδοκρινή κύτταρα
Κύρια φυσιολογική λειτουργία	Απορρόφηση θρεπτικών και νερού	Απορρόφηση θρεπτικών και νερού	Αποθήκευση κοπράνων
Άλλα φυσιολογικά χαρακτηριστικά	Λιπαρά οξέα βραχείας αλυσίδας και ζύμωση αιθανόλης	Ζύμωση πρωτεϊνών-επικράτηση ουδέτερων βλεννοπολυσακχαριτών	Επικράτηση όξινης βλέννας
ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗ			
Μοριακοί μηχανισμοί	MSI, CIMP, μεταλλάξη BRAF	CIN (μεταλλάξεις στα γονίδια APC, KRAS, TP53)	MSI, CIN(TP53 και μονοπάτι APC/β-κατενίνης, υπερέκφραση του COX2, λιγότερες μεταλλάξεις του K-ras)
Επικρατούσα κληρονομική νόσος	Σύνδρομο Lynch	Οικογενής αδενωματοώδης πολυποδίαση	Πρώιμης έναρξης καρκίνος
ΕΠΙΔΡΑΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ			
Φυτικές ίνες	Μεγαλύτερη προστατευτική επίδραση	Προστατευτική επίδραση	Λιγότερη ή καθόλου προστατευτική επίδραση
Κατανάλωση κρέατος	Ψητό κρέας	Επεξεργασμένο κρέας	Κόκκινο κρέας
Ασβέστιο και βιταμίνη D	Μικρότερη προστατευτική επίδραση	Μεγαλύτερη προστατευτική επίδραση	Μεγαλύτερη προστατευτική επίδραση
Φυσική δραστηριότητα	Προστατευτική επίδραση	Προστατευτική επίδραση	Καθόλου προστατευτική επίδραση

1.2.2 Ιστολογική ταξινόμηση υποτύπων

Με βάση την σύγχρονη βιβλιογραφία [67] και τις οδηγίες που έχουν διατεθεί από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας η ιστοπαθολογική ταξινόμηση [68], του καρκίνου του παχέος εντέρου διακρίνεται στους εξής τύπους:

1. **Αδενοκαρκινώματα:** είναι κακοήθεις επιθηλιακοί όγκοι που έχουν διαπεράσει την βλεννογόνια μυϊκή στιβάδα (mucosa muscularis) και έχουν εισχωρήσει στον υποβλεννογόνιο(submucosa). Αποτελούν την πλειονότητα των κακοηθιών του παχέος εντέρου, και διακρίνονται σε τρεις βαθμίδες με βάση τη διαφοροποίηση του αδενώματος ως: χαμηλού βαθμού διαφοροποιημένα, μέτριου βαθμού διαφοροποιημένα και υψηλού βαθμού διαφοροποιημένα (**Εικόνα 8**). Τα περισσότερα εξ αυτών είναι τύπου **αδενοκαρκινώματα-NOS (Not Otherwise Specified)**. Ωστόσο, επιπλέον υπότυποι του αδενοκαρκινώματος αποτελούν οι εξής:

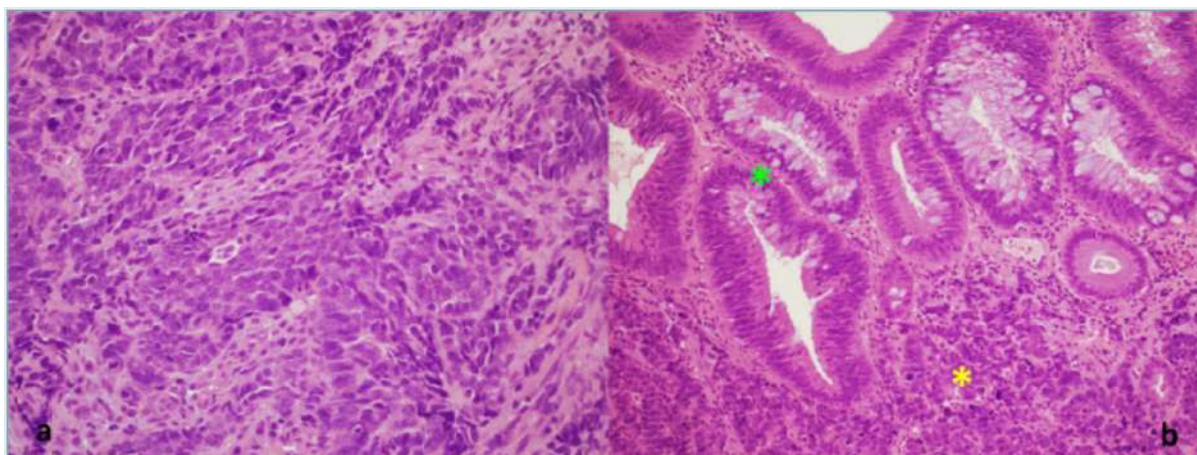


Εικόνα 8: Αδενοκαρκίνωμα του παχέος εντέρου. α)Υψηλού, β)Μέτριου, και γ)Χαμηλού βαθμού διαφοροποιημένο αδενοκαρκίνωμα. [69]

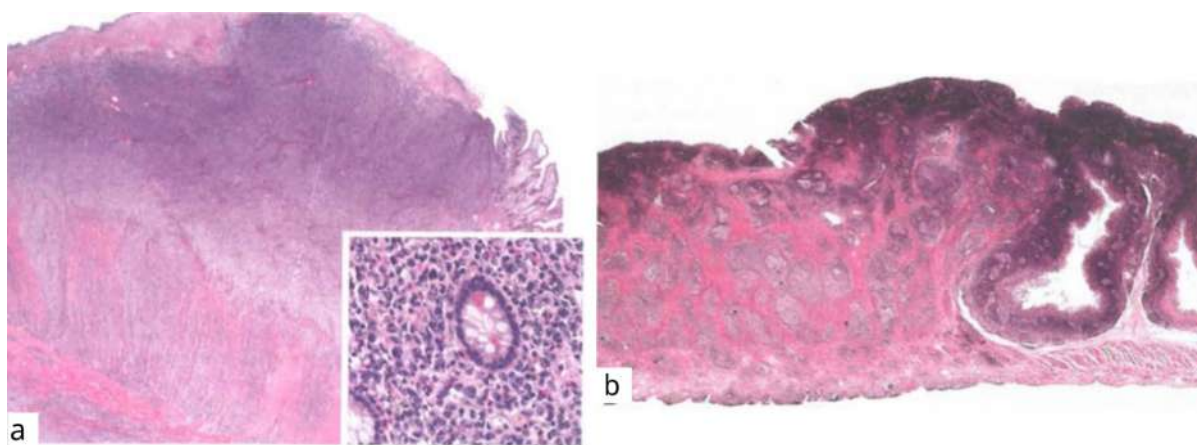
- **Βλεννώδες αδενοκαρκίνωμα:** στην περίπτωση αυτήν παρατηρείται παρουσία ανώμαλων επιθηλιακών κυττάρων και εξωκυττάρια βλέννα σε ποσοστό μεγαλύτερο του 50%.
 - **Αδενοκαρκίνωμα με κύτταρα δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου:** χαρακτηρίζεται από έντονη παραγωγή ενδοκυττάριας βλέννας, η οποία μετατοπίζει τον πυρήνα προς την περιφέρεια, αλλά και εξωκυττάριας βλέννας. Πρόκειται για ιδιαίτερα επιθετικούς όγκους που εμφανίζονται συνήθως σε προχωρημένα στάδια.
 - **Μυελικό αδενοκαρκίνωμα:** εμφανίζει επιπολασμό περίπου της τάξεως του 4%, και χαρακτηρίζεται από κακοήγη κύτταρα με κυψελώδεις πυρήνες, προεξέχοντα νουκλεοσώματα και άφθονο ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα. Επίσης, συχνά παρουσιάζει διήθηση από λεμφοκύτταρα και ουδετερόφιλα κοκκιοκύτταρα.
 - **Μικροθηλώδες αδενοκαρκίνωμα:** για την διάγνωσή του θα πρέπει περισσότερο από το 5% του όγκου να εμφανίζει μικρές συστάδες καρκινικών κυττάρων μέσα σε στρωματικούς χώρους που μιμούνται αγγειακούς διαύλους. Τα νεοπλασματικά κύτταρα εμφανίζουν επίσης ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα και συμπαγείς βλάστες με ανάστροφη πολικότητα. Παρουσιάζει ιδιαίτερα επιθετική συμπεριφορά με υψηλό κίνδυνο λεμφαδενικής μετάστασης, λεμφαδενικής διήθησης, εξωσωματικής αγγειακής διήθησης και περινευρικής διήθησης.
 - **Οδοντωτό αδενοκαρκίνωμα:** ιστολογικά παρουσιάζει οδοντωτό αδένωμα, συνοδευόμενο από βλεννώδεις περιοχές και μοιάζει πολύ μορφολογικά στους οδοντωτούς πολύποδες. Εμφανίζεται σε ποσοστό περίπου 10-15% όλων των τύπων καρκίνου του παχέος εντέρου.
 - **Αδενοκαρκίνωμα που μοιάζει με αδένωμα:** έχει περιγραφεί προηγουμένως και ως «λαχνωτό αδενοκαρκίνωμα» ή «διηθητικό θηλώδες αδενοκαρκίνωμα». Ορίζεται ως το αδενοκαρκίνωμα στο οποίο πάνω από το 50% των επιθηλιακών περιοχών του παρουσιάζουν λαχνωτές δομές και όψη που μοιάζει με αδένωμα.
 - **Αδενοπλακώδες καρκίνωμα:** είναι ένας πολύ σπάνιος υπότυπος με συχνότητα εμφάνισης μικρότερη από 0,1%. Μορφολογικά παρουσιάζει χαρακτηριστικά και αδενοκαρκινώματος και πλακώδους καρκινώματος.
2. **Νευροενδοκρινικά νεοπλάσματα (Εικόνα 9):** πρόκειται για επιθηλιακά νεοπλάσματα με νευροενδοκρινική διαφοροποίηση που διακρίνονται σε : **καλά διαφοροποιημένους νευροενδοκρινείς όγκους (NET)**, **φτωχά διαφοροποιημένα νευροενδοκρινικά καρκινώματα (NEC)**,

μικτά νευρο- ενδοκρινικά-μη νευροενδοκρινικά νεοπλάσματα (MiNEN) , και μικτό αδενονευροενδοκρινικό καρκίνωμα(MANEC).

3. **Λεμφώματα:** είναι όγκοι, οι οποίοι προέρχονται από λεμφοκύτταρα και ξεκινούν από το λεμφικό σύστημα. Οι συχνότεροι ιστολογικοί υπότυποι που εμφανίζονται στον καρκίνο του παχέος εντέρου είναι το *διάχυτο λέμφωμα μεγάλων Β-κυττάρων*, και το *εξωλεμφαδενικό λέμφωμα από Β-κύτταρα της οριακής ζώνης λεμφικού ιστού του βλεννογόνου(MALT)* (Εικόνα 10). Σε πολύ μικρότερη συχνότητα, ακολουθούν το *λέμφωμα από κύτταρα του μανδύα*, το *λέμφωμα Burkitt*, το *οζώδες λέμφωμα*, και το *λέμφωμα από Τ-κύτταρα* [70].
4. **Μεσεγχυματικοί όγκοι:** εμφανίζονται κυρίως σε μαλακούς ιστούς του σώματος και σε σπλαχνικά σημεία. Τα κακοήθη νεοπλάσματα των μαλακών μορίων παρουσιάζουν γενικά πυρηνικό πλειομορφισμό, μιτωτική δραστηριότητα και νέκρωση σε διάφορους βαθμούς. Οι *γαστρεντερικοί στρωματικοί όγκοι(GIST)* (Εικόνα 11) είναι οι συχνότεροι μεσεγχυματικοί όγκοι στον πεπτικό σωλήνα . Σε αυτούς τους όγκους το κύριο χαρακτηριστικό είναι η αυξημένη μιτωτική δραστηριότητα. Λοιποί μεσεγχυματικοί όγκοι της γαστρεντερικής οδού υπάγονται στις εξής κατηγορίες [71]:
 - Νεοπλάσματα με ινοβλαστική/μυοϊνοβλαστική διαφοροποίηση: στα οποία ανήκουν τα καλοήγη νεοπλάσματα *πλεγματικό ινομύξωμα* και *φλεγμονώδης ινομώδης πολύποδας*, και τα τοπικά επιθετικά νεοπλάσματα *δεσμοειδής ινωμάτωση*, *φλεγμονώδης μυοϊνοβλαστικός όγκος* και *μονήρης ινώδης όγκος*.
 - Νεοπλάσματα με λιποκυτταρική διαφοροποίηση: στα οποία ανήκουν το καλοήγη *λίπωμα* και τα κακοήγη *καλά διαφοροποιημένο/αποδιαφοροποιημένο λιποσάρκωμα*, *επιθηλιοειδές πλειομορφικό λιποσάρκωμα*.
 - Νεοπλάσματα του λείου μυός: στα οποία ανήκουν το καλοήγη *λειομύωμα* και το κακοήγη *λειομυοσάρκωμα*.
 - Όγκοι με νευρική διαφοροποίηση: στους οποίους συγκαταλέγονται το *αμάρτωμα των κυττάρων Schwann του βλεννογόνου* και το *Schwannoma*.
 - Περιαγγειακά νεοπλάσματα:στα οποία συγκαταλέγεται το *γλωμαγγείωμα*.
 - Όγκοι με αβέβαιη διαφοροποίηση: όπως ο κακοήγη *γαστρεντερικός νευροεκτοδερμικός όγκος*, και το *σάρκωμα του αρθρικού υμένα*.
5. **Μελανώματα:** προκύπτουν από δυσλειτουργίες κυττάρων που παράγουν μελανίνη. Αν και αποτελούν πολύ σπάνιες περιπτώσεις μπορούν να εμφανιστούν και στο παχύ έντερο ως πρωτοπαθή μελανώματα. Θεωρούνται μία σοβαρή μορφή καρκίνου, γιατί αυτά τα καρκινικά κύτταρα έχουν την ικανότητα να αποσπώνται από τον πρωτοπαθή όγκο και να μεταφέρονται μέσω της λέμφου και του αίματος σε άλλες περιοχές του σώματος.
6. **Μεταστατικοί όγκοι:** Τα πιο κοινά πρωτοπαθή όργανα που μπορεί να οδηγήσουν στην εμφάνιση μεταστατικού όγκου στο παχύ έντερο είναι: το στομάχι, ο μαστός, ο τράχηλος της μήτρας και ο πνεύμονας. Συνήθως οι μεταστατικές αλλοιώσεις είναι ιστολογικά παρόμοιες με την πρωτοπαθή αλλοίωση, αν και κάποιες φορές μπορεί να εμφανιστεί και απώλεια ή αλλαγή της διαφοροποίησης, ιδίως υπό συνθήκες θεραπευτικής πίεσης ή υποξίας. Ακόμα, σε μεταστάσεις μικτής διαφοροποίησης, εμφανίζεται ένα μέρος μόνο της διαφοροποίησης του αρχικού όγκου.

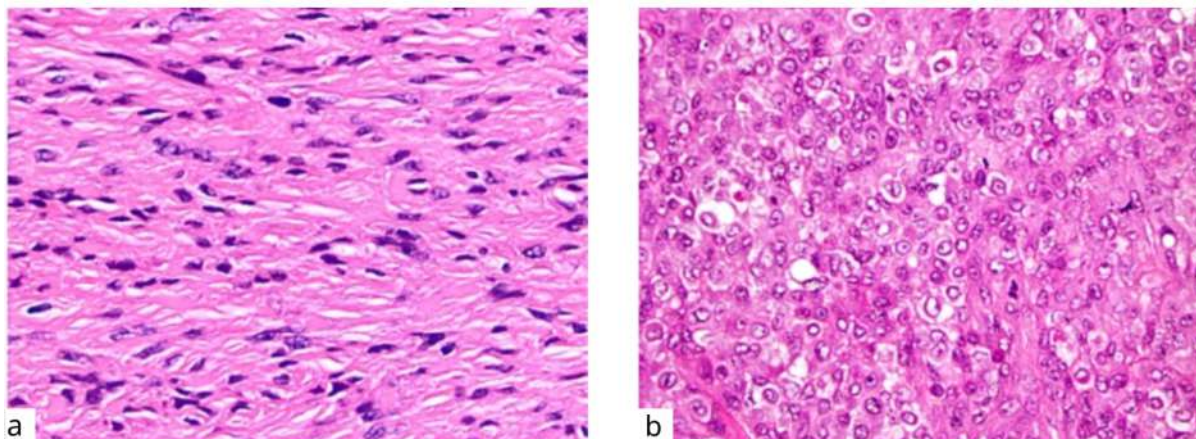


Εικόνα 9: «Νευροενδοκρινικά νεοπλάσματα: α) Φτωχά διαφοροποιημένο νευροενδοκρινικό καρκίνωμα του παχέος εντέρου(NEC), β) Μικτό νευροενδοκρινικό νεόπλασμα (MiNEN) με φτωχά διαφοροποιημένο νευροενδοκρινικό τμήμα(κίτρινος αστερίσκος) και αδενωματώδες τμήμα (πράσινος αστερίσκος).»[72]



Εικόνα 10: «Τα δύο πιο κοινά λεμφώματα του παχέος εντέρου: α) Εντερικό διάχυτο λέμφωμα μεγάλων Β-κυττάρων με διατοιχωματική διήθηση μεγάλων λεμφικών κυττάρων και επιφανειακή εξέλιξη, β)Εξωλεμφαδενικό λέμφωμα από Β-κύτταρα της οριακής ζώνης λεμφικού ιστού του βλεννογόνου(MALT): το λέμφωμα επεκτείνεται στην μυϊκή στιβάδα.»[68]

Ωστόσο, σε ορισμένες περιπτώσεις μία μετάσταση μπορεί να θεωρηθεί καρκίνωμα άγνωστης προέλευσης (CUP: Carcinoma of Unknown Primary). Η πλειονότητα αυτών (80%) είναι αδενοκαρκινώματα ή αδιαφοροποίητα καρκινώματα, ποσοστό 5-8% αυτών είναι καρκινώματα πλακωδών κυττάρων, και 2-4% νευροενδοκρινικά νεοπλάσματα [68].



Εικόνα 11: «Γαστρεντερικοί στρωματικοί όγκοι του παχέος εντέρου: a) Χαμηλού κινδύνου που παρουσιάζει ατρακτοειδή μορφολογία και χαμηλό μιτωτικό ρυθμό, b) Υψηλού κινδύνου με επιθηλιοειδή μορφολογία και υψηλό μιτωτικό ρυθμό.» [73]

1.2.3 Μοριακή ταξινόμηση υποτύπων

1. Η μοριακή ταξινόμηση με βάση το γενετικό υπόβαθρο προσδιορίζεται λαμβάνοντας υπόψιν τους εξής παράγοντες:

- Την χρωμοσωμική αστάθεια (CIN). Ως η πλέον συχνή, εμφανίζεται σε ποσοστό περίπου 84% στις περιπτώσεις σποραδικού κολοορθικού καρκίνου. Εκδηλώνεται μέσω ανευπλοειδιών και μεταλλάξεων στη χρωμοσωμική δομή, μέσω απώλειας ετεροζυγωτίας σε περιοχές ογκοκατασταλτικών γονιδίων, αλλά και με προσθήκες ή απώλειες και αναδιατάξεις χρωμοσωμικών τμημάτων, που οδηγούν σε παραλλαγές του αριθμού αντιγράφων γονιδίων. Η συσσώρευση μεταλλάξεων σε πολλά ογκοκατασταλτικά γονίδια (*APC*, *TP53*, *PTEN*, *DCC*) και πρωτοογκογονίδια (*RAS*, *PIK3CA*, *c-Myc*, *BRAF*) μπορεί να οδηγήσει σε χρωμοσωμική αστάθεια. Διάφορες τεχνικές που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την μέτρηση της χρωμοσωμικής αστάθειας είναι η κυτταρομετρία, η ανάλυση απώλειας ετεροζυγοτείας, ο καρυότυπος, ο φθορίζων υβριδισμός *in situ* (FISH) και ο συγκριτικός γονιδιωματικός υβριδισμός (cGH) [74].
- Την μικροδορυφορική αστάθεια (MSI). Εμφανίζεται σε ποσοστό περίπου 13-16% στον σποραδικό καρκίνο του παχέος εντέρου (κυρίως στο εγγύς κόλον), και στην πλειονότητα των περιστατικών που πάσχουν από σύνδρομο Lynch [75]. Οφείλεται κυρίως σε ελαττωματική επιδιόρθωση αναντιστοιχιών του DNA, ή σε βλάβες τύπου ενθέσεις ή διαγραφές, που σημειώνονται κατά την ολίσθηση της πολυμεράσης του DNA, με αποτέλεσμα να προκύπτουν αλληλόμορφα με διαφορετικό μέγεθος από αυτά των φυσιολογικών κυττάρων. Οι πιο συνηθείς μεταλλάξεις που δημιουργούν αστάθεια σε μικροδορυφορικές περιοχές, είναι αυτές των γονιδίων *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* που επιδιορθώνουν αναντιστοιχίες του DNA, αλλά και του γονιδίου *EPCAM*, το οποίο κωδικοποιεί μία πρωτεΐνη ρύθμισης του *MSH2*. Γενικά, η μικροδορυφορική αστάθεια μπορεί να ανιχνευθεί με PCR, με αλληλούχιση DNA, ή και με ανοσοϊστοχημική ανάλυση των πρωτεϊνών επιδιόρθωσης αναντιστοιχιών. Περαιτέρω ταξινόμηση αυτής πραγματοποιείται ως εξής: οι ασταθείς μικροδορυφορικοί δείκτες σε ποσοστό μεγαλύτερο από 30% χαρακτηρίζονται «υψηλής μικροδορυφορικής αστάθειας» (MSI-H), οι δείκτες με ποσοστό αστάθειας μικρότερο από 30% χαρακτηρίζο-

νται «χαμηλής μικροδορυφορικής αστάθειας»(MSI-L) και οι δείκτες χωρίς αστάθεια ονομάζονται «σταθεροί μικροδορυφόροι»(MSS)[76]. Ωστόσο, συνήθως το επίπεδο της αστάθειας προσδιορίζεται από τις συναινετικές κατευθυντήριες γραμμές «Bethesda», μέσω ενός τυποποιημένου πίνακα μικροδορυφορικών δεικτών [77].

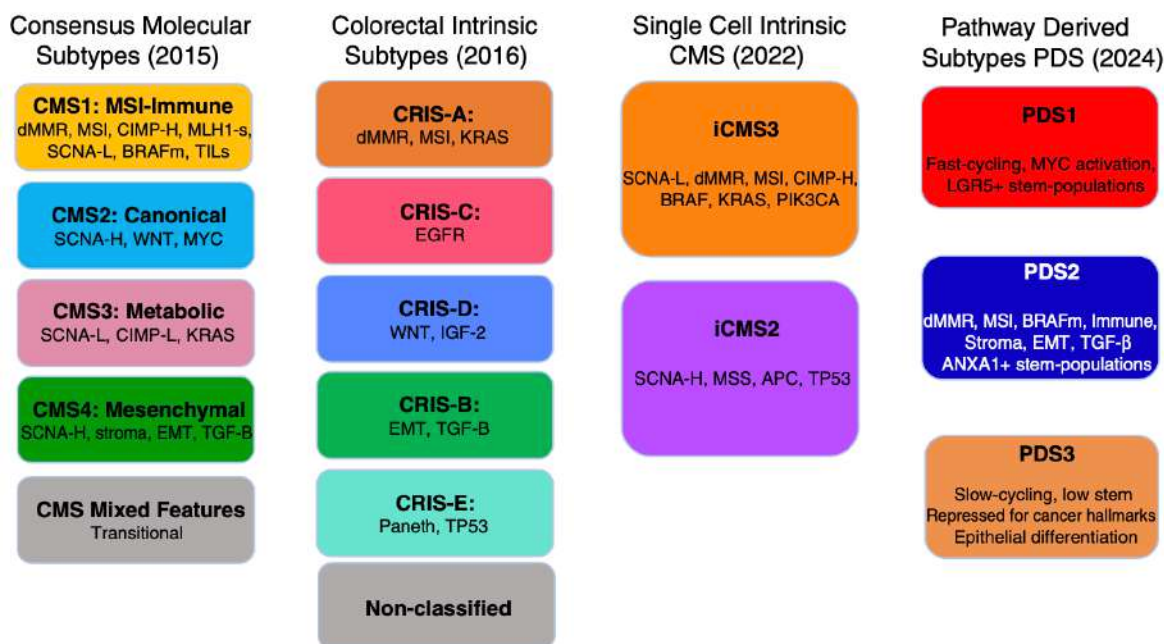
- Το φαινότυπο μεθυλίωσης των CpG (CIMP). Γενικά η μεθυλίωση των δινοκλεοτιδίων γουανίνης και κυτοσίνης φαίνεται να εμπλέκεται στην ανάπτυξη καρκίνου, όταν σημειώνεται υπερμεθυλίωση γονιδίων σε περιοχές υποκινητών, η οποία οδηγεί σε μεταγραφική σίγηση, αλλά και στην υπομεθυλίωση γονιδίων, όταν αυτή οδηγεί σε ενεργοποίηση ογκογονιδίων [78]. Η κοινή ονομασία του φαινότυπου υψηλής μεθυλίωσης είναι «CIMP». Συχνά ο φαινότυπος αυτός συμβαδίζει με την υψηλή μεθυλίωση του γονιδίου MLH1 που οδηγεί σε μικροδορυφορική μεταβλητότητα. Ο φαινότυπος αυτός προσδιορίζεται μέσω ανάλυσης μεθυλίωσης σε όλο το γονιδίωμα, και για την ταξινόμηση του (σε CIMP-υψηλό ή CIMP-χαμηλό) εξετάζεται το προφίλ μεθυλίωσης των γονιδίων: *MINT1*, *MINT2*, *MINT31*, *CDKN2A*, *hMLH1*, *CACNA1G*, *IGF2*, *NEUROG1*, *RUNX3*, *SOCS* [77].
- Διάφορους μοριακούς δείκτες όπως τα πρωτο-ογκογονίδια *RAS*, *BRAF*, *PIK3CA* και *HER2* [78]. Ο έλεγχος για μεταλλάξεις στα συγκεκριμένα γονίδια θεωρείται πλέον απαραίτητος, επειδή μπορεί να καθοδηγήσει σε εξειδικευμένη φαρμακευτική αγωγή ως προς τον εκάστοτε μοριακό μηχανισμό, με αποτέλεσμα μία καλύτερη και πιο στοχευμένη θεραπεία της νόσου.

2. Η μοριακή ταξινόμηση με βάση το μεταγράφημα :

Το καλύτερο σύστημα ταξινόμησης μέχρι σήμερα δημιουργήθηκε με την αξιοποίηση δεδομένων ανάλυσης μεταγράφων. Αυτή η ανάλυση οδήγησε σε τέσσερις κύριες υποομάδες ("CMS": "Consensus Molecular Subtypes"), στις οποίες εμπίπτει το 87% των περιστατικών καρκίνου του παχέος εντέρου, ενώ τα εναπομείναντα περιστατικά (13%) παρουσιάζουν ένα μικτό μοντέλο γονιδιακής έκφρασης με διαφορετικό συνδυασμό χαρακτηριστικών κάθε φορά, το οποίο πιθανολογείται πως είτε χαρακτηρίζει ένα μεταβατικό στάδιο στην εξέλιξη του καρκίνου, είτε οφείλεται σε υψηλή ετερογένεια του όγκου [79]. Πιο συγκεκριμένα, οι υποομάδες αυτές είναι :

- Ο τύπος "Immune" (CMS1): ονομάζεται έτσι λόγω της ανοσοποιητικής υπερδραστηριότητας που σημειώνεται, ενώ εντοπίζεται στο 14% των περιπτώσεων, χαρακτηρίζεται από υπερμεταλλαγή και μικροδορυφορική μεταβλητότητα.
- Ο τύπος "Canonical" (CMS2): εντοπίζεται στο 37% των περιπτώσεων, και σημειώνει έντονη ενεργοποίηση των μονοπατιών WNT και MYC. Επιπλέον, είναι επιθηλιακός, και χαρακτηρίζεται από χρωμοσωμική αστάθεια.
- Ο τύπος "Metabolic" (CMS3): ονομάζεται έτσι γιατί χαρακτηρίζεται από μεταβολική απορρύθμιση. Εντοπίζεται στο 13% των περιπτώσεων, και είναι επιθηλιακός.
- Ο τύπος "Mesenchymal" (CMS4): Εμφανίζει αγγειογένεση και στρωματική διήθηση. Εντοπίζεται στο 23% των περιπτώσεων, και χαρακτηρίζεται από υψηλή ενεργοποίηση του αυξητικού παράγοντα TGF-β.

Ωστόσο, η έρευνα για ένα καλύτερο σύστημα ταξινόμησης συνεχίζεται και από το 2016 μέχρι σήμερα, έχουν δημοσιευθεί νέες προσεγγίσεις ταξινόμησης οι οποίες αξίζει να σημειωθούν. Όλες μαζί αναπαριστώνται στην [Εικόνα 12](#).



Εικόνα 12: Τα νέα συστήματα μοριακής ταξινόμησης του καρκίνου του παχέος εντέρου. [80]

3. Η μοριακή ταξινόμηση με βάση το πρωτέωμα:

Δεδομένης της πολυεπίπεδης μετα-μεταγραφομικής ρύθμισης, γνωρίζουμε πλέον ότι το γονιδίωμα και το μεταγράφομα δεν αντικατοπτρίζουν πλήρως τα επίπεδα έκφρασης των πρωτεϊνών. Έτσι αν και η έρευνα σε επίπεδο πρωτεώματος είναι αρκετά περιοριστική, γίνονται προσπάθειες από διάφορες ερευνητικές ομάδες για την κατηγοριοποίηση του καρκίνου του παχέος εντέρου σε υποτύπους μέσω ομαδοποίησης δεδομένων πρωτεομικής, με ενδεικτικές πηγές τις εξής μελέτες: [81], [82], [83].

1.3 Το ανθρώπινο μικροβίωμα

Ο όρος **μικροβίωμα** αναφέρεται πρωτίστως στα μικρόβια τα οποία αποτελούν μέλη μιας συγκεκριμένης μικροβιακής κοινότητας. Τα μέλη αυτά μπορεί να είναι βακτήρια, αρχαία, μύκητες, πρώτιστα ή φύκη και ως επί το πλείστον διαβιούν σε συμβιωτικές συνθήκες μεταξύ τους. Κάποια από αυτά τα μικρόβια είναι ιδιαίτερα ωφέλιμα καθώς βοηθούν στην άμυνα των οργανισμών που τα φέρουν, και σε άλλες σημαντικές λειτουργίες όπως η πέψη, όταν βρίσκονται σε ισορροπία. Ωστόσο, το μικροβίωμα δεν περιορίζεται μόνο στους μικροοργανισμούς, αλλά περιλαμβάνει και τα παράγωγα της δραστηριότητας αυτών των μικροβίων όπως τα δομικά τους συστατικά (πεπτίδια/πρωτεΐνες, λιπίδια, πολυσακχαρίτες, νουκλεϊκά οξέα - μεταθετά γενετικά στοιχεία) και τους μεταβολίτες τους (σηματοδοτικά μόρια, τοξίνες, οργανικά/ανόργανα μόρια), ο συνδυασμός των οποίων μπορεί να επηρεάζει τις συνθήκες στο περιβάλλον τους (PH, αλατότητα κλπ.)^[84]. Πιο συγκεκριμένα, το ανθρώπινο μικροβίωμα αναφέρεται στο μικροβίωμα που βρίσκεται σε σημεία του ανθρώπινου σώματος(μέσα ή πάνω σε αυτό) και χαρακτηρίζεται από:

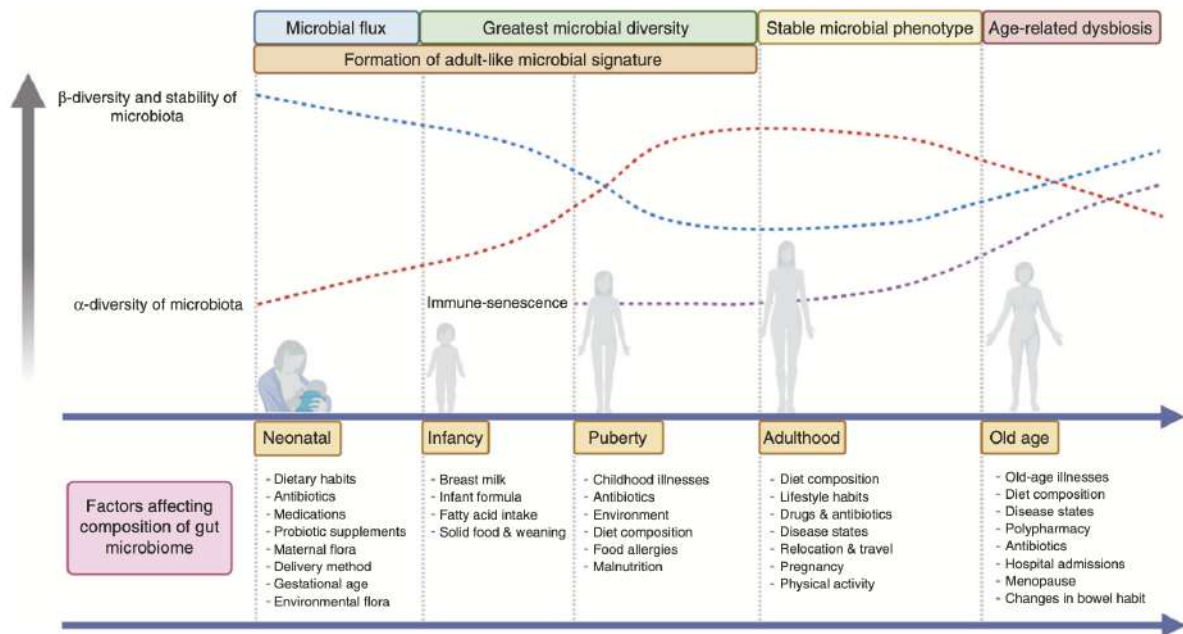
- Εξειδίκευση των μικροβιακών κοινοτήτων ανάλογα με την περιοχή του σώματος.
- Υψηλή διακύμανση ανάμεσα σε διαφορετικά άτομα (η οποία καθορίζεται από παράγοντες όπως οι διατροφικές συνήθειες, η εθνικότητα, το γονιδίωμα του ξενιστή, η ηλικία και η χρήση φαρμακευτικώνσκευασμάτων).
- Χρονική σταθερότητα της σύστασής του σε κάθε άτομο.

Ειδικότερα, το εντερικό μικροβίωμα του ανθρώπου αποτελείται από περίπου 10-100 τρισεκατομμύρια μικροοργανισμούς, κωδικοποιεί περισσότερα από 3 εκατομμύρια γονίδια και παράγει χιλιάδες μεταβολίτες που διαμορφώνουν το εσωτερικό περιβάλλον του ξενιστή. Σε κάθε άτομο ξεχωριστά, και ο φυσιολογικός εντερικός μικροβιόκοσμος επιτελεί εξειδικευμένες λειτουργίες στο μεταβολισμό των θρεπτικών συστατικών του ξενιστή, στο μεταβολισμό των ξενοβιοτικών και των φαρμάκων, στη διατήρηση της δομικής ακεραιότητας του βλεννογόνου του εντέρου, στην ανοσορρύθμιση και στην προστασία από παθογόνα. Το φυσιολογικό μικροβίωμα του εντέρου αποτελείται από δύο κύρια φύλα : *Bacteroides* και *Firmicutes*, ενώ σε μικρότερο βαθμό από *Proteobacteria* και *Actinobacteria* ^[85]. Σε ηλικία περίπου ενός έτους, οι μικροβιακές κοινότητες του εντέρου ενός ατόμου είναι πολύ πιο ποικιλόμορφες από όταν αυτό γεννήθηκε, και συνεχίζουν να αναπτύσσονται με την βρώση στέρεης τροφής και την εξερεύνηση του κόσμου γύρω του. Οι μικροβιακές κοινότητες γίνονται πιο σταθερές και εξαιρετικά πολύπλοκες με την ενηλικίωση, αλλά κατά την τρίτη ηλικία χάνεται μέρος αυτής της σταθερότητας. Στην **Εικόνα 13** παρουσιάζεται η εξέλιξη του μικροβιώματος του εντέρου από την γέννηση έως την τρίτη ηλικία σε σχέση με την α-ποικιλότητα (**α -diversity**)⁷, τη β-ποικιλότητα (**β -diversity**)⁸, την ποικιλομορφία και τη σχέση μεταξύ ανοσίας και γήρανσης, καθώς και τους εξωτερικούς παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν την σύστασή της μικροχλωρίδας.

Η διαταραχή και η αλλοίωση της ευαίσθητης ισορροπίας των κοινών βακτηρίων παρατηρείται στο πλαίσιο αυτού που συχνά αναφέρεται ως **δυσβίωση**, μια κάπως ασαφής κατάσταση που χαρακτηρίζεται από μια λιγότερο ποικιλόμορφη και λιγότερο σταθερή μικροβιακή χλωρίδα, με πιθανό εμπλουτισμό των παθογόνων βακτηρίων ^[86]. Αλλοιώσεις του μικροβιώματος έχουν παρατηρηθεί σε πολυάριθμα κλινικά πλαίσια και χρόνιες παθήσεις όπως: αλλεργίες, αυτοάνοσα νοσήματα,

⁷ Η α-ποικιλότητα (α -diversity) των μικροβίων εκφράζει την ποικιλομορφία των ειδών εντός του ίδιου ατόμου.

⁸ Η β-ποικιλότητα (β -diversity) εκφράζει την ποικιλομορφία των μικροβιακών ειδών ανάμεσα σε διαφορετικά άτομα.



Εικόνα 13: Η διαμόρφωση του εντερικού μικροβιώματος στα διάφορα στάδια ζωής ενός ατόμου.[86]

κυστική ίνωση, καρκίνος (πάγκρεας/ήπαρ/ παχύ έντερο/αίμα), στερεοί όγκοι, παθολογίες του ήπατος(μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα, κίρρωση), ελκώδης κολίτιδα, νόσος του Crohn, σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου, διάρροια από *Clostridium Difficile*, διαβήτη τύπου 1 και 2, μεταβολικό σύνδρομο, παχυσαρκία, αυτισμός, κατάθλιψη, πολλαπλή σκλήρυνση. Ένα κοινό χαρακτηριστικό όλων των παραπάνω παθήσεων είναι η διαταραχή της συμβίωσης ξενιστή-μικροβιώματος κατά την οποία εκτός από την μεταβολή του μικροβιώματος παρατηρείται επίσης μεταβολή του εντερικού φραγμού ως προς την διαπερατότητα του, η οποία οδηγεί σε φλεγμονή και στην συνέχεια σε οξειδωτικό στρες. Μεγάλος αριθμός μικροβίων του εντέρου είναι Gram-θετικά βακτήρια, τα οποία είναι πολύ ευαίσθητα στις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, και αυτό το γεγονός έχει σαν αποτέλεσμα την έναρξη ενός φαύλου κύκλου, κατά τον οποίο η μεταβολή ενός και μόνο στοιχείου του συστήματος, είναι αρκετή για την πρόκληση διαρκούς μεταβολής της συμβίωσης ξενιστή-μικροβιώματος. [87], [88].

1.3.1 Ο ρόλος του μικροβιώματος του παχέος εντέρου στον καρκίνο

Καθώς αυξάνεται η ηλικία ενός ατόμου, αυξάνεται και η πιθανότητα να αναπτυχθεί δυσβίωση στο μικροβίωμά του, η οποία μπορεί να οφείλεται σε πολλούς παράγοντες, όμως αφορά κυρίως αλλαγές στο μικροβίωμα. Πλέον εξετάζεται το ενδεχόμενο σύνδεσης αυτού του γεγονότος με την επικρατούσα τάση εμφάνισης του καρκίνου σε πιο προχωρημένες ηλικίες. [89].

Μία νέα έννοια που έχει κάνει την εμφάνισή της πρόσφατα είναι το **ογκομικροβίωμα**, και ορίζεται ως το μικροβίωμα του καρκίνου, δηλαδή όλες τις διαφορετικές διαμορφώσεις του μικροβιώματος, οι οποίες μπορούν να επηρεάσουν τον καρκίνο με διάφορους τρόπους [84]. Κατά συνέπεια, υπάρχουν συγκεκριμένες μικροβιακές ταυτοποιήσεις οι οποίες έχουν συσχετιστεί με νεοπλάσματα και σήμερα έχει διαμορφωθεί η ιδέα ότι τα διάφορα μικρόβια του εντέρου μπορούν να δράσουν τόσο ως κατασταλτικοί παράγοντες, όσο και ως προαγωγοί όγκων [90], [91], [92]. Έτσι, το ογκομικροβίωμα επηρεάζει την έναρξη και την εξέλιξη των όγκων μέσω άμεσων επιδράσεων στα καρκινικά κύτταρα ή και έμμεσα μέσω της επίδρασης στο ανοσοποιητικό σύστημα. Στην διαδικασία της ανοσοτροποποίησης,

τα μικρόβια του βλεννογόνου θα μπορούσαν να διαμορφώσουν το ανοσοποιητικό σύστημα τοπικά, μετατοπιζόμενα στα σημεία ανάπτυξης όγκων ή μέσω διαμεσολαβητών όπως οι μεταβολίτες τους (π.χ. οι κυτταροκίνες, οι χημειοκίνες, οι τοξίνες και τα κυστίδια). Τα μικρόβια αλληλεπιδρούν άμεσα με τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος ή έμμεσα μέσω ανοσοτροποποίησης ή φλεγμονής. Η φλεγμονή μπορεί να είναι προ-ογκογόνος ή αντικαρκινική μέσω ποικίλου φάσματος επιδράσεων στο έμφυτο και στο επίκτητο ανοσοποιητικό σύστημα.

Εκτός αυτού, υπάρχουν περαιτέρω διαφορετικοί τρόποι με τους οποίους το μικροβίωμα του παχέος εντέρου μπορεί να συσχετιστεί με τον καρκίνο. Ένας από αυτούς είναι ότι μπορεί να επηρεάσει και να διαμορφώσει την απόκριση στην θεραπευτική προσέγγιση που θα εφαρμοστεί. Παραδειγματός χάριν, σε ένα επιστημονικό άρθρο, οι ερευνητές εντόπισαν ότι διαφορετικές βακτηριακές τάξεις σε όγκους του παγκρέατος, εκφράζουν μία ισομορφή της απαμινάσης της κυτιδίνης που μπορεί να αδρανοποιήσει το αντικαρκινικό φάρμακο gemcitabine, μειώνοντας τις τοπικές συγκεντρώσεις της και προσδίδοντας αντίσταση στο φάρμακο [93]. Ως εκ τούτου ο χαρακτηρισμός του μικροβιώματος μπορεί να εφαρμοστεί για την επιλογή της καλύτερης θεραπευτικής προσέγγισης, αλλά και να συνεισφέρει και σε άλλες εφαρμογές του πεδίου της ιατρικής ακριβείας όπως στη διάγνωση του καρκίνου, και στην πρόβλεψη της εξέλιξης της νόσου και του ποσοστού επιβίωσης.

Επιπλέον εφαρμογή του μικροβιώματος αφορά την ρύθμιση του μικροβιώματος σε ασθενείς με καρκίνο, μέσω μεταμόσχευσης κοπρανώδους μικροβιώματος (FMT: Fecal Microbiota Transplantation). Σε μία πρόσφατη μελέτη, ερευνητές χρησιμοποίησαν την τεχνική FMT σε ασθενείς με μελάνωμα οι οποίοι δεν ανταποκρίνονταν θετικά σε ανοσοθεραπεία anti-PD1, και παρατήρησαν ότι μετά την μεταμόσχευση, το 40% των ασθενών άρχισαν να ανταποκρίνονται καλύτερα στην ανοσοθεραπεία [94].

Τέλος, το μικροβίωμα μπορεί να σχετίζεται και με άλλες συννοσηρότητες του καρκίνου όπως η παχυσαρκία, και η εξερεύνηση της επίδρασης του στους δυναμικούς συσχετισμούς που αναπτύσσονται μεταξύ ποικίλων νοσημάτων, ενδεχομένως θα μπορούσε να δώσει απαντήσεις και σε πολλές άλλες υποθέσεις για νόσους που η προέλευση τους παραμένει άγνωστη μέχρι σήμερα.

1.3.2 Μηχανισμοί μικροβιακής καρκινογένεσης στον καρκίνο του παχέος εντέρου

Το 2014 είχε αποδειχτεί για πρώτη φορά ότι στον καρκίνο του δεξιού κόλου κυρίως, εμπλέκεται η ύπαρξη βακτηριακών βιοφίλμ, δηλαδή πυκνών κοινοτήτων βακτηρίων που συνάπτονται στα επιθηλιακά κύτταρα. Σύμφωνα με την έρευνα η παρουσία αυτού του βιοφίλμ σχετίζεται με βακτηριακή διείσδυση στον ιστό, αλλαγές στην βιολογία του ιστού, και ενισχυμένο κυτταρικό πολλαπλασιασμό [95]. Μέχρι στιγμής στην διεθνή βιβλιογραφία υπάρχουν οι εξής κύριες υποθέσεις μηχανισμών μικροβιακής καρκινογένεσης στο παχύ έντερο και αυτοί είναι :

1. Μέσω αλλαγών στο μικροβίωμα του εντέρου, κατά τις οποίες διαταράσσεται η σταθερή κατάσταση του μικροβιώματος οδηγώντας σε κάποιου είδους δυσβίωση και μετατόπιση συγκεκριμένων ειδών.
2. Μέσω της παραγωγής τοξινών, οι οποίες προκαλούν βλάβες στο γενετικό υλικό.
3. Μέσω της παραγωγής διαφορετικών μικροβιακών μεταβολιτών.
4. Μέσω της επαγωγής φλεγμονής στο εντερικό επιθήλιο.
5. Μέσω της διαταραχής του ανοσοποιητικού συστήματος στο έντερο.

Εκτός αυτού, σε πλήθος δημοσιεύσεων γίνεται λόγος για ορισμένα μικροβιακά είδη τα οποία έχουν εδραιωθεί στην επιστημονική κοινότητα ότι δίνουν το παρόν στην καρκινογένεση του εντέρου. Αυτά είναι:

- Το *Fusobacterium nucleatum*, το οποίο συνήθως συναντάται στην στοματική κοιλότητα, και ιδιαίτερα σε περιστατικά περιοδοντίτιδας, σπάνια εντοπίζεται στο φυσιολογικό ανθρώπινο έντερο ενώ επικρατεί σε ποσοστό 30% σε καρκίνους του παχέος εντέρου. Επιπλέον, έχει αποδειχτεί ότι το συγκεκριμένο είδος διατηρείται σε απομακρυσμένες μεταστάσεις που έχουν προέλθει από καρκίνο του παχέος εντέρου, μαζί με άλλα συνυπάρχοντα βακτηριακά είδη (*Bacteroides*, *Selenomonas* και *Prevotella*), και εντοπίζεται κυρίως εντός των μεταστατικών κυττάρων, αποδεικνύοντας την σταθερότητα του μικροβιώματος μεταξύ πρωτογενών και μεταστατικών όγκων [96].
- *Helicobacter pylori*: αποτελεί το νούμερο ένα καρκινογόνο βακτήριο του γαστρεντερικού συστήματος και διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι προτιμάει να διαβιώνει σε αδενοκαρκινώματα [97]. Ορισμένα στελέχη αυτού του βακτηρίου παράγουν ενεργές ρίζες οξυγόνου που πιθανολογείται ότι εμπλέκονται και στη δημιουργία καρκίνου.
- *Escherichia coli*: είναι ένα μικρόβιο που είναι ευρύτατα διαδεδομένο σε υγιή ανθρώπινα περιτώματα και προάγει την ομοίωση του εντέρου. Η φυλογενετική ανάλυση έχει αποκαλύψει 4 στελέχη αυτού του βακτηρίου τα A, B1, B2 και D. Από αυτά, παθογόνα στελέχη είναι όσα ανήκουν στις ομάδες B1 και D, ενώ στα περισσότερα κόπρανα κυρίως συναντούμε τα A και B1 [98]. Αυτά παράγουν τοξίνες (κυκλομοδουλίνες) οι οποίες οδηγούν σε καρκινογένεση.
- *Bacteroides fragilis*: είναι ένα βακτήριο, το οποίο βρίσκεται σε πολύ μικρό ποσοστό στο έντερο υγείων ατόμων, αλλά η αφθονία του αυξάνεται σε άτομα που νοσούν από ορθοκολικό καρκίνο [99]. Αυτό το βακτήριο εκκρίνει την καρκινογόνα τοξίνη BFT, και φαίνεται ότι εμπλέκεται και στην επαγωγή βλεννογονικής διαπερατότητας [100].
- *Streptococcus gallolyticus*: αυτό το είδος προτιμάει να εντοπίζεται στον καρκινικό βλεννογόνο και φαίνεται ότι σε εκείνες τις περιοχές επάγει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό είτε ενεργοποιώντας τα αντίστοιχα σηματοδοτικά μονοπάτια πολλαπλασιασμού (π.χ. WNT/β-catenin), είτε επάγωντας τον επιθηλιακό πολλαπλασιασμό του εντέρου [101].
- *Enterococcus faecalis*: συναντάται συνήθως στην στοματική κοιλότητα, αλλά είναι παθογόνο αν βρεθεί στο παχύ έντερο. Σε πείραμα που τελέστηκε σε ποντίκια βρέθηκε ότι προάγει την καρκινογένεση και την χρωμοσωμική αστάθεια [102].

Ακόμα οι πιο γνωστοί ογκομεταβολίτες που παράγονται από μικροοργανισμούς στο έντερο είναι:

Τα δευτερογενή χολικά οξέα: όταν αυτά βρίσκονται στο έντερο σε αυξημένες συγκεντρώσεις μπορούν να οδηγήσουν σε δυσβίωση του μικροβιώματος και κατά συνέπεια σε προαγωγή της καρκινογένεσης. Αποτελέσματα κλινικών δοκιμών αποδεικνύουν την ύπαρξη αυξημένης ποσότητας δευτερογενών χολικών οξέων σε ασθενείς με ορθοκολικό καρκίνο [103]. Ένα συγκεκριμένο δευτερογενές χολικό οξύ, το δεοξυχολικό οξύ έχει αποδειχτεί πως έχει καρκινογόνα επίδραση στο έντερο παρεμποδίζοντας την ανάπτυξη των εξαιρετικά ωφέλιμων βακτηρίων για την υγεία του εντέρου [104].

Οι πολυαμίνες: έχει βρεθεί ότι είναι αυξημένες σε δείγματα ασθενών που πάσχουν από τη νόσο και φαίνεται να συσχετίζονται με τη δημιουργία βακτηριακού βιοφίλμ δηλαδή την προώθηση ενός πε-

ριβάλλοντος που ευνοεί την καρκινογένεση[105]. Διάφοροι άλλοι μηχανισμοί με τους οποίους δρουν οι πολυαμίνες ως ογκομεταβολίτες είναι μέσω της συνδρομής τους στην γενετοξική δράση του *E. coli*, και της δράσης τους ως τροποποιητές του ανοσοποιητικού συστήματος[106], [107].

Το Ν-οξείδιο της τριμεθυλαμίνης (ΤΜΑΟ): Η τριμεθυλαμίνη είναι μία αμίνη που προέρχεται κυρίως μέσω της διατροφής από την χολίνη και την καρνιτίνη. Στο ήπαρ η τριμεθυλαμίνη οξειδώνεται και περνάει στην κυκλοφορία του αίματος. Η οξειδωμένη τριμεθυλαμίνη έχει συσχετιστεί με σχηματισμό αφροκυττάρων, υπερδιέγερση των αιμοπεταλίων, αθηροσκλήρωση, θρόμβωση, και με διάφορους δείκτες φλεγμονής όπως το εγκεφαλικό, η καρδιακή ανεπάρκεια και η χρόνια νεφρική νόσος. Ένας πιθανός τρόπος με τον οποίο το οξείδιο της τριμεθυλαμίνης δρα ως καρκινογόνο μπορεί να τελειώνει αυξάνοντας την έκκριση αυξητικών παραγόντων που οδηγούν σε αυξημένο κυτταρικό πολλαπλασιασμό, και αγγειογένεση [108].

Οι Ινδολαμίνες: αποτελούν μεταβολίτες οι οποίοι ανακαλύφθηκαν μέσα από μεταβολομική ανάλυση, και εμφανίζουν γενετοξική δράση προκαλώντας μεταλλάξεις στο DNA των επιθηλιακών κυττάρων του εντέρου. Οι ουσίες αυτές εκκρίνονται από το είδος *Morganella morganii*, το οποίο έχει συσχετιστεί με τον καρκίνο του παχέος εντέρου[109].

Η Αμμωνία: είναι κυτταροτοξική και παράγεται στο παχύ έντερο από τη διάσπαση της τροφής μέσω ειδικών μικροβιακών ενζύμων που ονομάζονται ουρεάσες. Επιπλέον, έχει την ικανότητα να ελαττώνει την κυτταροπροστατευτική δράση των Τ-κυττάρων [110].

Το Υδρόθειο: έχει την ικανότητα να προκαλεί βλάβη στον εντερικό επιθηλιακό φραγμό με αποτέλεσμα να διευκολύνεται η εισχώρηση των διάφορων κυτταροτοξικών βακτηριακών προϊόντων μέσα στα κύτταρα. Μερικά γνωστά σουλφιδιογόνα μικρόβια, που διαβιούν στο ανθρώπινο πεπτικό σύστημα είναι τα είδη: *Bilophila wadsworthia*, *Pyramidobacter spp.* και *Atopobium parvulum*. Το τελευταίο εξ αυτών έχει συσχετιστεί με την κολίτιδα που οδηγεί σε καρκινογένεση και έχει εντοπιστεί σε αυξημένες ποσότητες σε άτομα που νοσούν από καρκίνο του παχέος εντέρου από τα αρχικά κιόλας στάδια [111].

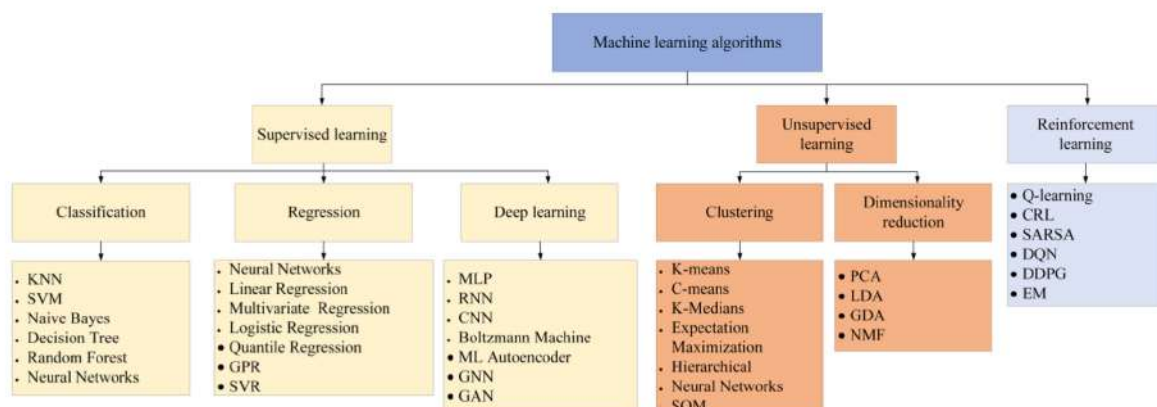
1.4 Μηχανική μάθηση

Η αποτελεσματικότητα των αλγορίθμων και του λογισμικού (software) της τελευταίας δεκαετίας [112], σε συνδυασμό με την συνεχώς επιταχυνόμενη εξέλιξη της τεχνολογίας του υλικού (hardware) έχουν οδηγήσει στην αύξηση της υπολογιστικής ισχύος. Επιπλέον η μεγάλη διαθεσιμότητα δεδομένων της εποχής, συνδυαστικά με τα παραπάνω, έχουν συνδράμει καθοριστικά στην πρόοδο της μηχανικής μάθησης. Η μηχανική μάθηση είναι ένας κλάδος της τεχνητής νοημοσύνης και πιο συγκεκριμένα μια διαδικασία μέσω της οποίας καθίσταται δυνατή σε διαφορετικά συστήματα, η ανάπτυξη μοντέλων που έχουν την ικανότητα να λαμβάνουν αποφάσεις ή να κάνουν προβλέψεις. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω ειδικών αλγορίθμων που στόχο έχουν κάθε φορά να μαθαίνουν και να γενικεύουν τη γνώση τους σε νέα δεδομένα. Με αυτό τον τρόπο, είναι εφικτή η λύση σε διαφορετικά είδη προβλημάτων. Ειδικότερα, τα δύο βασικά είδη επίλυσης προβλημάτων της μηχανικής μάθησης είναι:

Εποπτευόμενη Μάθηση (Supervised Learning) Σε αυτήν την περίπτωση τα μοντέλα προσεγγίζουν την συνάρτηση του προβλήματος. Η εκτίμηση αυτής της συνάρτησης, αντιστοιχεί κάθε φορά ένα σύνολο εισόδων, σε ένα σύνολο εξόδων, μοντελοποιώντας με αυτό τον τρόπο την σχέση των δεδομένων. Με δεδομένη λοιπόν την εκπαίδευση της σχέσης αυτής, τα μοντέλα μπορούν να κατηγοριοποιούν νέα δεδομένα και να προβλέπουν. Κοινοί αλγόριθμοι που χρησιμοποιούνται για κατηγοριοποίηση τέτοιου είδους είναι οι "SVM(Support Vector Machines)", "Random Forests" και "Neural Networks".

Μη εποπτευόμενη Μάθηση (Unsupervised Learning) Σε αυτήν την περίπτωση Μηχανικής μάθησης, σε αντίθεση με την Εποπτευόμενη Μάθηση, οι αλγόριθμοι προσπαθούν να βρουν συσχετισμούς μέσα στα δεδομένα ή μοτίβα χωρίς όμως να διαθέτουν το σύνολο εξόδων. Δηλαδή δεν υπάρχει γνώση σχετικά με τις ετικέτες (labels) του προβλήματος κάθε φορά, ώστε να μετριέται η διαφορά μεταξύ της προβλεπόμενης τιμής του μοντέλου και της ετικέτας. Συγκεκριμένα, οι κύριες τεχνικές και αλγόριθμοι που χρησιμοποιούνται είναι: η μείωση διαστάσεων (Dimensionality Reduction: PCA, LDA, MRPV, t-SNE), η εύρεση ομάδων δεδομένων (Clustering: K-means, Hierarchical Clustering, DBSCAN) και η ανίχνευση ανομαλιών (Anomaly Detection: CAD methods) [113].

Υπάρχει και ένα τρίτο είδος που ονομάζεται Ενισχυτική Μάθηση (Reinforcement Learning), το οποίο λειτουργεί ως μια επαναληπτική μέθοδος ανατροφοδοτούμενη στην οποία ένα σύστημα αλληλεπιδρά με το περιβάλλον του και για κάθε δράση λαμβάνει μία ανταμοιβή ή μια ποινή έχοντας σαν στόχο κάθε φορά να μεγιστοποιηθεί η συνολική ανταμοιβή. Ωστόσο, η διατριβή επικεντρώνεται στις δύο παραπάνω μεθόδους.

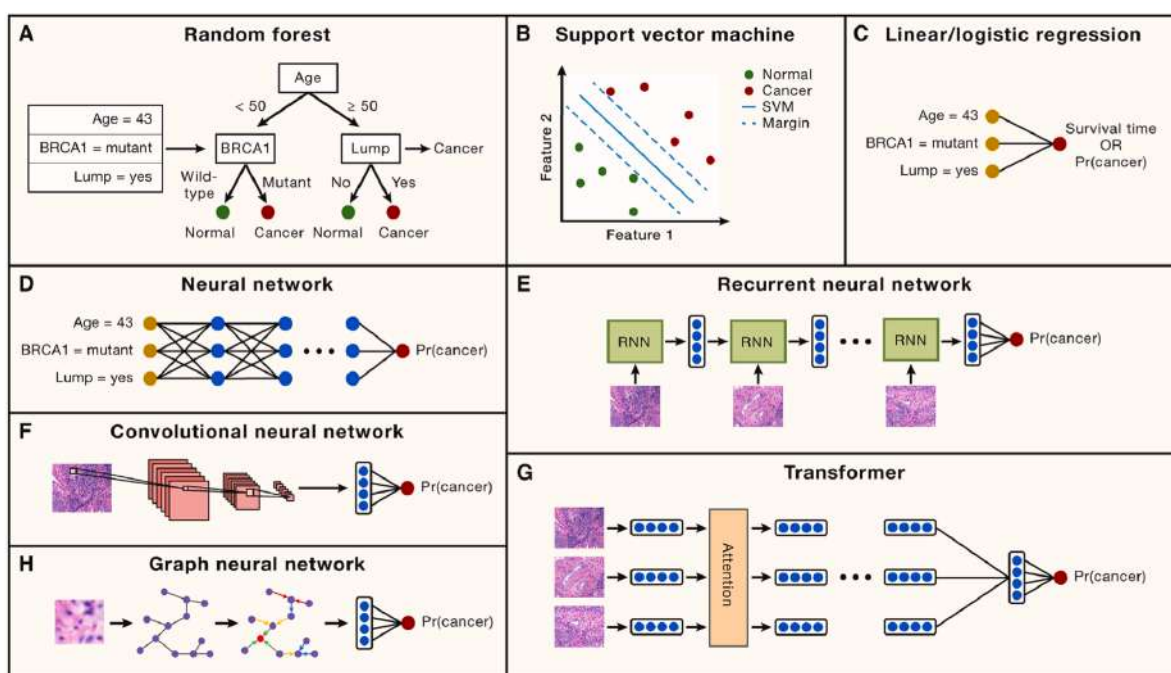


Εικόνα 14: Κύριοι αλγόριθμοι στην μηχανική μάθηση. [114]

1.4.1 Η Μηχανική Μάθηση στην πρόβλεψη του καρκίνου

Η μηχανική μάθηση λοιπόν, ως ένα ταχέως εξελισσόμενο πεδίο που βρίσκει αμέτρητες εφαρμογές στην καθημερινή ζωή, δε θα μπορούσε παρά να εισχωρήσει και στον χώρο των βιοεπιστημών και της ιατρικής. Σε αυτήν την κατεύθυνση έχουν συμβάλει και τα αμέτρητα σύνολα δεδομένων που είναι πλέον διαθέσιμα όπως κλινικά δεδομένα, ιστορικά ασθενών, ιατρικές απεικονίσεις, αποτελέσματα γονιδιωματικών και βιοχημικών αναλύσεων και δημογραφικά στοιχεία. Ωστόσο, συχνά ο μεγάλος όγκος αυτών των πληροφοριών μπορεί να ξεπερνά τον όγκο που δύνανται να διαχειριστούν οι επαγγελματίες υγείας. Η τεχνητή νοημοσύνη μπορεί να διευκολύνει αυτήν την κατάσταση με την εξαγωγή αποτελεσμάτων σε σύντομο χρονικό διάστημα και με καλύτερη ακρίβεια, συγκριτικά με τις παραδοσιακές μεθόδους. Παραδείγματος χάριν η [Εικόνα 15](#) απεικονίζει μοντέλα πρόβλεψης, τα οποία βρίσκουν εφαρμογές στον καρκίνο.

Σήμερα σε ιατρικά δεδομένα εικόνων και δεδομένα μοριακών αναλύσεων η μηχανική μάθηση χρησιμοποιείται με σκοπό την διάγνωση, την ανάλυση κινδύνου νόσησης, την πρόγνωση, την επιλογή κατάλληλης θεραπευτικής προσέγγισης και την επίβλεψη της πορείας της νόσου. Σήμερα οι ερευνητές μπορούν να κάνουν διάγνωση πολλών τύπων καρκίνου αξιοποιώντας την τεχνική νοημοσύνη και δεδομένα αλληλούχισης RNA [115]. Μερικές ενδιαφέρουσες τεχνολογίες, που έχουν εγκριθεί από ρυθμιστικούς οργανισμούς για χρήση στο πεδίο του καρκίνου συνοψίζονται σε αυτό το άρθρο: [116].



Εικόνα 15: Συχνά χρησιμοποιούμενες τεχνικές μηχανικής μάθησης στην πρόβλεψη του καρκίνου.[116]

Επιπλέον εφαρμογές που έχουν αναπτυχθεί πρόσφατα είναι μία εφαρμογή που διευκολύνει τους γιατρούς να επιλέξουν την κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή για τον ασθενή τους [117], και μία άλλη προσέγγιση η οποία προσπαθεί να εντοπίσει το από ποιον ιστό ξεκίνησε ο καρκίνος [118].

2 ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Ο σκοπός της παρούσας διατριβής είναι αρχικά η παραγωγή μιας βιβλιογραφικής ανασκόπησης με παράθεση όλων των πρόσφατων στοιχείων για το φάσμα του καρκίνου του παχέος εντέρου. Επόμενος στόχος θα είναι η δοκιμή δύο "Ensemble" προσεγγίσεων προκειμένου να ελέγξουμε την ικανότητα πρόβλεψης που σημειώνουν για τον καρκίνο του παχέος εντέρου αξιοποιώντας ρεαλιστικά και αξιόπιστα μεταγονιδιωματικά δεδομένα, προερχόμενα από το Πρόγραμμα του Ανθρώπινου Μικροβιώματος (Human Microbiome Project). Τέλος, ο απώτερος στόχος κατόπιν μιας καλής πρόβλεψης, είναι να εντοπιστούν οι πιο καθοριστικές μεταβλητές και να εξεταστεί αν αυτές δύνανται να μας παρέχουν νέα δεδομένα προς διερεύνηση σχετικά με αχαρτογράφητους μέχρι στιγμής βιολογικούς δείκτες της νόσου.

3 ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ

3.1 Υλικά

3.1.1 Γλώσσα και Εργαλεία Προγραμματισμού

Για την πραγματοποίηση του πειράματός μας χρησιμοποιήθηκε η προγραμματιστική γλώσσα R(version 4.4.1), το λογισμικό «Bioconductor» (version 3.19) και οι βιβλιοθήκες «curatedMetagenomic Data» (version 3.6.2), «dplyr» (version 1.1.4), «tidyr»(1.3.1), «caret» (version 6.0.94), «glmnet» (version 4.1.8), «class» (version 7.3.22), «ranger» (0.16.0), «kernlab» (version 0.9.33), «pROC»(version 1.18.5), «ggplot2» (version 3.5.1), «gridExtra»(version 2.3), «vip»(version 0.4.1), «MASS» (version 7.3.61) .

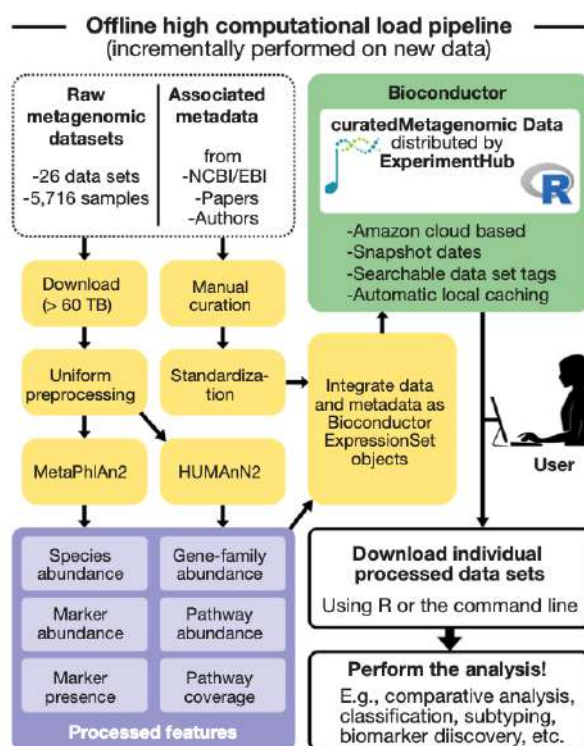
3.1.2 Δεδομένα και Καθαρισμός δεδομένων

Τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν προέρχονται από το πακέτο «curatedMetagenomicData» του λογισμικού Bioconductor, το οποίο έχει σχεδιαστεί για την εύκολη εύρεση και ανάλυση μεταγονιδιωμάτων συνόλων δεδομένων. Όπως περιγράφεται και στην (Εικόνα 16) για την δημιουργία αυτού του πακέτου χρησιμοποιήθηκαν ακατέργαστα αρχεία αλληλούχισης σε μορφή fastq και μεταδεδομένα μελετών. Τα δείγματα που χρησιμοποιήθηκαν είναι αυτά στα οποία πραγματοποιήθηκε μεταγονιδιωμική αλληλούχιση, από το «Human Microbiome Project».

Στα αρχεία της αλληλούχισης εφαρμόστηκε ομοιόμορφη επεξεργασία μέσω δύο προγραμμάτων:

- 1) Το πακέτο MetaPhlAn2 εφαρμόστηκε για τον προσδιορισμό της αφθονίας των ειδών και την αντίστοιχη ταξινόμηση, αλλά και της αφθονίας των δεικτών που χρησιμοποιήθηκαν για τον προσδιορισμό των εν λόγω ταξινομικών αφθονιών.
- 2) Το πακέτο HUMAnN2 χρησιμοποιήθηκε για την παροχή της παρουσίας και την αφθονίας μεταβολικών μονοπατιών, καθώς και των οικογενειών γονιδίων που χρησιμοποιήθηκαν για τον προσδιορισμό της αφθονίας αυτών των μεταβολικών μονοπατιών.

Συνολικά, το πακέτο περιέχει πληροφορίες : αφθονίας ειδών, αφθονίας δεικτών, παρουσίας δεικτών, αφθονίας οικογενειών γονιδίων, αφθονίας μονοπατιών, και κάλυψης μονοπατιών. Τα σχετικά μεταδεδομένα τυποποιήθηκαν με χειροκίνητη επιμέλεια. Όλα αυτά στη συνέχεια ενσωματώθηκαν ως αντικείμενα συνόλων έκφρασης (ExpressionSet objects) του Bioconductor παρέχοντας τα δεδομένα μικροβιώματος με ένα σύνολο έκφρασης ανά τύπο δεδομένων (δηλαδή υπάρχουν 6 σύνολα έκφρασης ανά τύπο δεδομένων), μαζί με τα δεδομένα ανά ασθενή(π.χ. ηλικία, κατάσταση της νόσου) και πειράματος(π.χ. παραπο-



Εικόνα 16: Η πορεία κατασκευής του πακέτου «curatedMetagenomicData». [119]

μπή δημοσίευσης). Αυτά καταγράφηκαν αυτόματα και στη συνέχεια διατέθηκαν μέσω του πακέτου ExperimentHub, το οποίο είναι μία πλατφόρμα για τη διανομή πειραματικών δεδομένων στην επιφάνεια εργασίας της R. Πιο συγκεκριμένα ο χρήστης μπορεί να έχει πρόσβαση σε μεταδεδομένα μέσω μιας βάσης δεδομένων SQL, η οποία φιλοξενείται από το Bioconductor και πρόσβαση στα μαζικά δεδομένα μέσω κόμβων Amazon S3 ενός τυπικού πακέτου λογισμικού R [119].

Καθώς τα δεδομένα αφθονίας ειδών και γονιδίων είναι συνήθως πιο διαδεδομένα στις διάφορες προσεγγίσεις πρόβλεψης σε επιστημονικές δημοσιεύσεις, για την πειραματική μας διαδικασία επιλέχθηκαν να χρησιμοποιηθούν τα δεδομένα αφθονίας μεταβολικών μονοπατιών. Οι τιμές αυτών των δεδομένων εκφράζονται ως συναρτήσεις των επιμέρους μεταβολικών αντιδράσεων, και η αφθονία κάθε αντίδρασης περιγράφεται από το άθροισμα της αφθονίας γονιδίων που καταλύουν την αντίδραση. Έτσι, αυτήν τους η ιδιότητα να εκφράζουν το λειτουργικό δυναμικό των μικροβιακών κοινοτήτων, τα καθιστά ιδανικά για δείκτες πρόβλεψης. Τα επιλεγμένα δεδομένα, προέρχονται από δέκα δημοσιευμένες μελέτες για τον καρκίνο του παχέος εντέρου ([120] ([121], [122], [123], [124], [125], [126], [127], [128],[129])). Η αξιοποίησή τους οδήγησε στη δημιουργία δύο συνόλων δεδομένων τα οποία στη συνέχεια χρησιμοποιήθηκαν για πρόβλεψη.

ΚΑΘΑΡΙΣΜΟΣ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

1. Σύνολο δεδομένων pathway_abundance

- Αφού συνενώθηκαν όλα τα δεδομένα των παραπάνω μελετών (διατηρώντας μόνο τις κοινές μεταβλητές για όλα τα δείγματα και αφαιρώντας όσες εμφάνιζαν "N/A" τιμές υπόλοιπες) σε ένα σύνολο δεδομένων, προστέθηκε σε αυτό η μεταβλητή στόχος (με προέλευση από τα μεταδεδομένα του πακέτου), η οποία αναφέρεται στην κατάσταση του δείγματος, δηλαδή αν αυτό προέρχεται από άτομο που πάσχει από καρκίνο του παχέος εντέρου ή από υγιές άτομο.
- Στη συνέχεια στη στήλη μεταβλητής στόχου διατηρήσαμε μόνο τις κλάσεις "CRC" και "Control" απορρίπτοντας τις υπόλοιπες. Έτσι, το σύνολο δεδομένων είναι ισορροπημένο, δηλαδή οι δύο κλάσεις της μεταβλητής στόχου έχουν περίπου τον ίδιο αριθμό παρατηρήσεων ("CRC": 701, "control": 694). Αυτή η ιδιότητα του προσδίδει την δυνατότητα να εκπαιδευτεί καλύτερα.
- Τέλος, συγχωνεύθηκαν οι στήλες με το ίδιο μονοπάτι αλλά διαφορετικά είδη, αθροίζοντας τις τιμές αφθονίας, και από τα ονόματα των στηλών αφαιρέθηκε η ταξινόμια. Επίσης, αφαιρέθηκαν οι μεταβλητές "UNMAPPED" και "UNINTEGRATED".
- Το τελικό πλαίσιο δεδομένων που παράχθηκε αποτελείται από 1395 σειρές παρατηρήσεων δειγμάτων και 405 στήλες μεταβλητών με ονόματα λειτουργικών μονοπατιών του μικροβιώματος του εντέρου.

2. Σύνολο δεδομένων pa_Ya

Για τη δημιουργία του συνόλου αυτού χρησιμοποιήθηκαν μόνο τα δεδομένα από τη μελέτη με τίτλο YachidaS_2019. Ακολουθήθηκε η ίδια διαδικασία με την προαναφερόμενη, με την μόνη διαφορά ότι σε αυτό το σύνολο δεδομένων δεν συγχωνεύθηκαν οι στήλες από το ίδιο μονοπάτι, αλλά αντίθετα διατηρήθηκαν μόνο όλες οι στήλες που αντιστοιχούσαν σε ταξινόμια είδους, και όλες οι υπόλοιπες ("UNMAPPED", "UNINTEGRATED", "Unclassified") απορρίφθηκαν. Στο τέλος, πήραμε πάλι ένα ισορροπημένο σύνολο δεδομένων με δύο κλάσεις στη μεταβλητή-στόχο ("CRC" :258, "control" : 251). Οι τελικές διαστάσεις αυτού του συνόλου δεδομένων είναι 509 δείγματα x 29734 μεταβλητές.

3.2 Μέθοδοι

3.2.1 Οπτικοποίηση Πλαισίου Δεδομένων

Όπως έχει αναφερθεί παραπάνω, στόχος της πειραματικής διαδικασίας είναι οι αλγόριθμοι και οι τεχνικές που θα χρησιμοποιηθούν να προβλέψουν αποδοτικά το σύνολο δεδομένων. Αρχικά, εφαρμόστηκε «Principal Component Analysis» (PCA) [130] και «t-distributed Stochastic Neighbor Embedding» (t-SNE) [131] για την ανάλυση και την οπτικοποίηση των δεδομένων. Συγκεκριμένα, η PCA είναι μια τεχνική που βοηθάει στην οπτικοποίηση των δεδομένων, ειδικά όταν τα δεδομένα έχουν πολλές διαστάσεις. Παράλληλα, η κύρια λειτουργία του είναι να μειώνει τις διαστάσεις του προβλήματος, χρησιμοποιώντας κάθε φορά την μέγιστη δυνατή διακύμανση των συνιστώσεων η οποία αποφέρει την πιο σημαντική πληροφορία των δεδομένων. Με αυτό τον τρόπο, συνήθως τα δεδομένα προβάλλονται σε δύο ή τρεις κύριες συνιστώσες ώστε να είναι δυνατή η οπτικοποίησή τους. Ο αλγόριθμος t-SNE χρησιμοποιείται στις περιπτώσεις όπου η PCA δεν μπορεί να μειώσει αποτελεσματικά τις διαστάσεις, λόγω κυρίως της μη-γραμμικότητας των δεδομένων. Επιπλέον, όταν τα δεδομένα έχουν πιο περίπλοκη δομή στο χώρο, ο αλγόριθμος προσπαθεί να διατηρεί τα δεδομένα κοντά ακόμα και σε μικρότερες διαστάσεις.

Στην [Εικόνα 17](#) παρατηρείται επικάλυψη μεταξύ των δύο κλάσεων (control και CRC) των δεδομένων μας καθώς μοιράζονται παρόμοια χαρακτηριστικά. Αυτό σημαίνει ότι η διάκριση μεταξύ των κλάσεων με την χρήση δύο κύριων συνιστωσών δεν είναι η καλύτερη δυνατή για να γίνει αποτελεσματικά η ταξινόμησή τους. Ακόμα, τα δεδομένα παρουσιάζουν ακραίες τιμές και η κύρια συνιστώσα 1 εμφανίζεται να έχει μεγαλύτερη διακύμανση από την κύρια συνιστώσα 2. Συνεπώς, με βάση την εικόνα, το σύνολο δεδομένων έχει περίπλοκη δομή και θα χρειαστούν περισσότερες κύριες συνιστώσες ή άλλες τεχνικές για την ταξινόμηση των κλάσεων.

Το διάγραμμα στην [Εικόνα 18](#), παρουσιάζει το ποσοστό της διακύμανσης που συνεισφέρει η κάθε συνιστώσα. Με βάση το σχήμα αγκώνα (elbow), μπορεί να γίνει η επιλογή του αριθμού των κύριων συνιστωσών σε ένα PCA μοντέλο ή η επιλογή χαρακτηριστικών για διαφορετικές αναλύσεις.

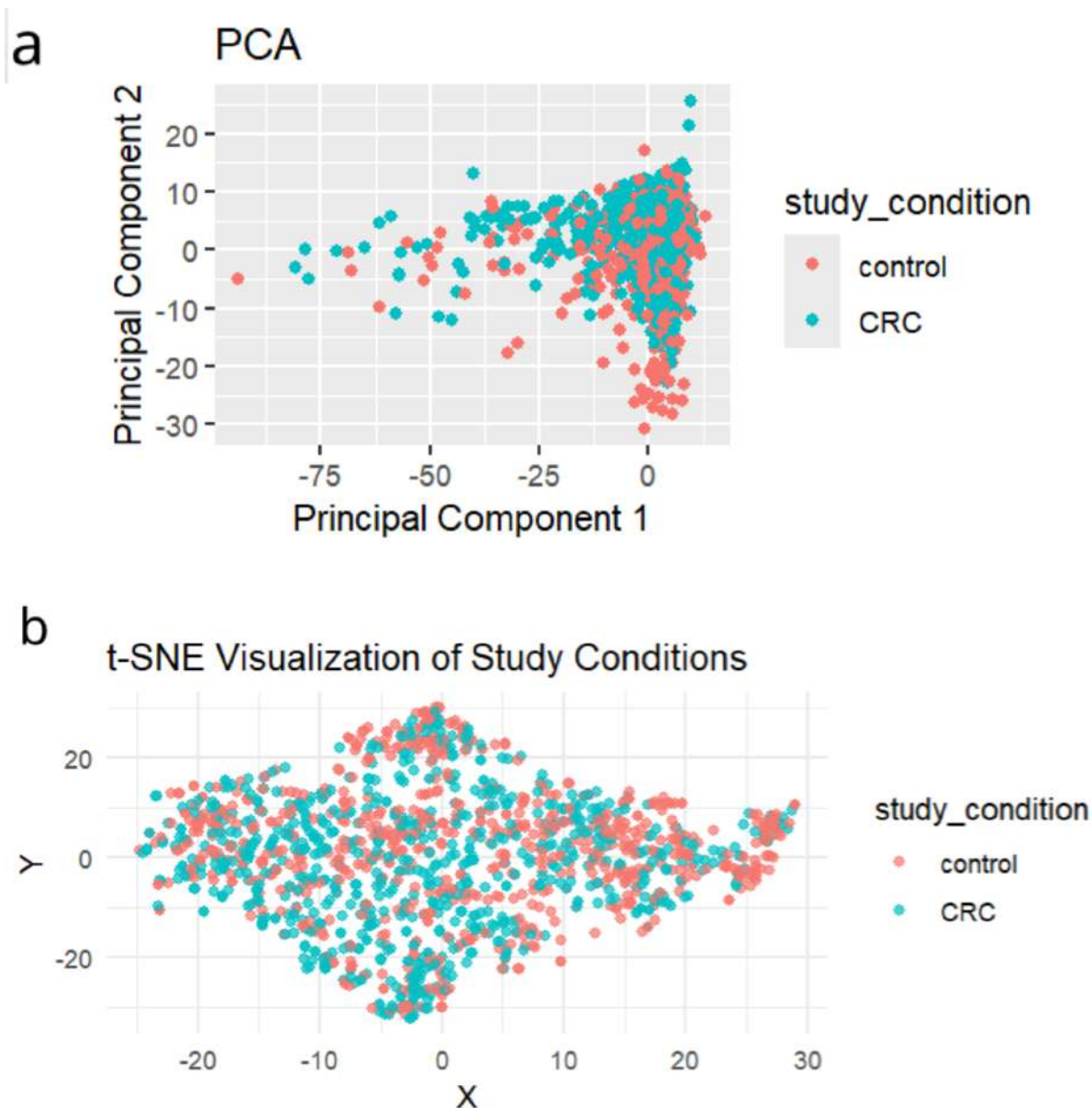
Αντίστοιχα, στην [Εικόνα 19](#) παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της οπτικοποίησης του συνόλου δεδομένων pa_Ya . Και σε αυτήν την περίπτωση οι δύο κλάσεις εμφανίζονται αλληλεπικαλυπτόμενες.

3.2.2 Αλγόριθμοι Πρόβλεψης

Στο σύνολο δεδομένων pathway_abundance:

Στην διαδικασία του πειράματος, πριν την εκπαίδευση των αλγορίθμων πραγματοποιήθηκε επιλογή χαρακτηριστικών με την τεχνική «Least Absolute Shrinkage and Selection Operator» (LASSO)[132]. Αυτή η μέθοδος, ωθώντας κάποιους συντελεστές στο μηδέν εκτελεί ταυτόχρονα κανονικοποίηση και επιλογή χαρακτηριστικών, θεωρώντας σημαντικούς τους υπόλοιπους που δεν είναι μηδέν.

Τα δεδομένα χωρίστηκαν σε δεδομένα εκπαίδευσης κατά 80% και δεδομένα ελέγχου κατά 20%. Στο πλαίσιο της ταξινόμησης των κλάσεων, ως ταξινομητής χρησιμοποιήθηκε η τεχνική «Logistic Regression» [133]. Ο αλγόριθμος αυτός χρησιμοποιείται για προβλήματα δυαδικής ταξινόμησης όπως αυτό που διερευνάται στην παρούσα εργασία. Ειδικότερα, η λειτουργία του βασίζεται σε έναν γραμμικό συνδυασμό των χαρακτηριστικών εισόδου και η κύρια ιδέα είναι ότι με την χρήση της σιγμοειδούς συνάρτησης ενεργοποίησης (sigmoid activation function), τα αποτελέσματα εξόδου είναι πάντα



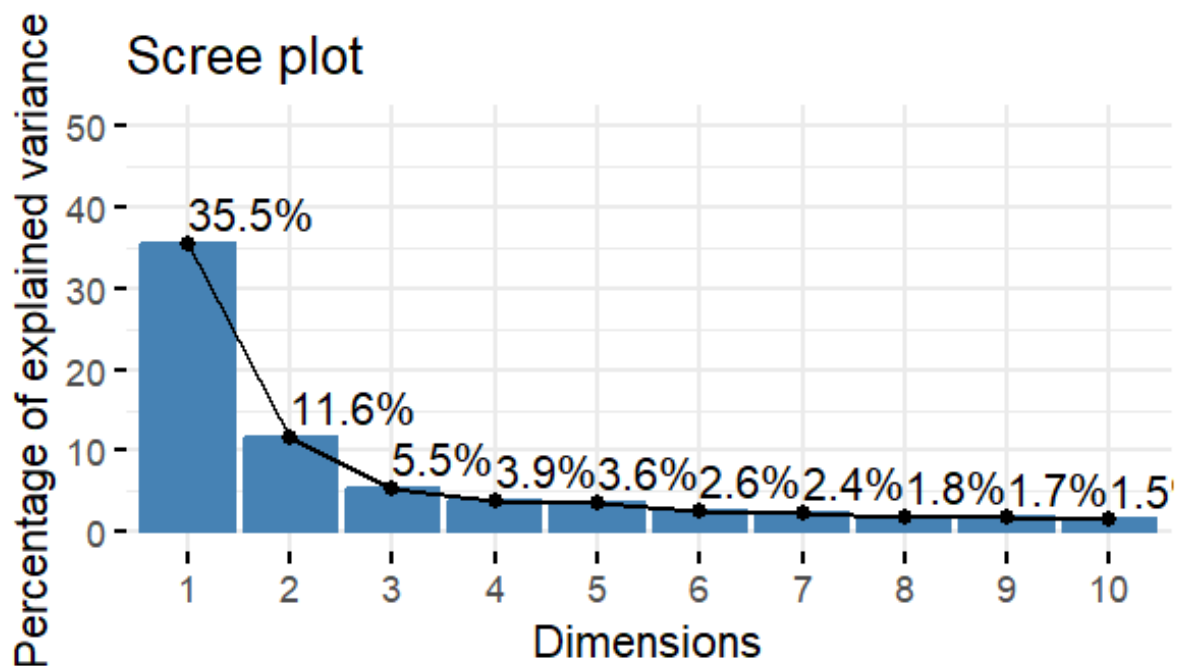
Εικόνα 17: Οπτικοποίηση δύο-διαστάσεων του συνόλου δεδομένων με τις τεχνικές PCA και t-SNE για το σύνολο δεδομένων pathway_abundance.

μεταξύ μηδέν και ένα. Η τιμή αυτή, αντιπροσωπεύει την πιθανότητα να βρίσκεται το δείγμα μιας κλάσης σε μία από τις δύο κατηγορίες.

Άλλοι αλγόριθμοι που εξετάστηκαν ως προς την απόδοσή τους είναι οι: «Random Forest (RF)» [134], «Support-Vector Machines» (SVMs) [135], «K-Nearest Neighbor (KNN)» [136], αλλά τελικά δεν απέδωσαν καλή ακρίβεια.

Ο RF αλγόριθμος λειτουργεί ως μάθηση συνόλου (Ensemble Learning), δηλαδή ένα σύνολο από «Decision Trees» [137] όπου με αυτόν τον τρόπο επιτυγχάνεται καλύτερη απόδοση σε σχέση με ένα απλό Decision Tree.

Ο SVM αλγόριθμος είναι ένας αποδοτικός αλγόριθμος ταξινόμησης ο οποίος βρίσκει το βέλτιστο όριο ή υπερεπίπεδο διαχωρίζοντας με τον καλύτερο δυνατό τρόπο τα διαφορετικά σημεία των



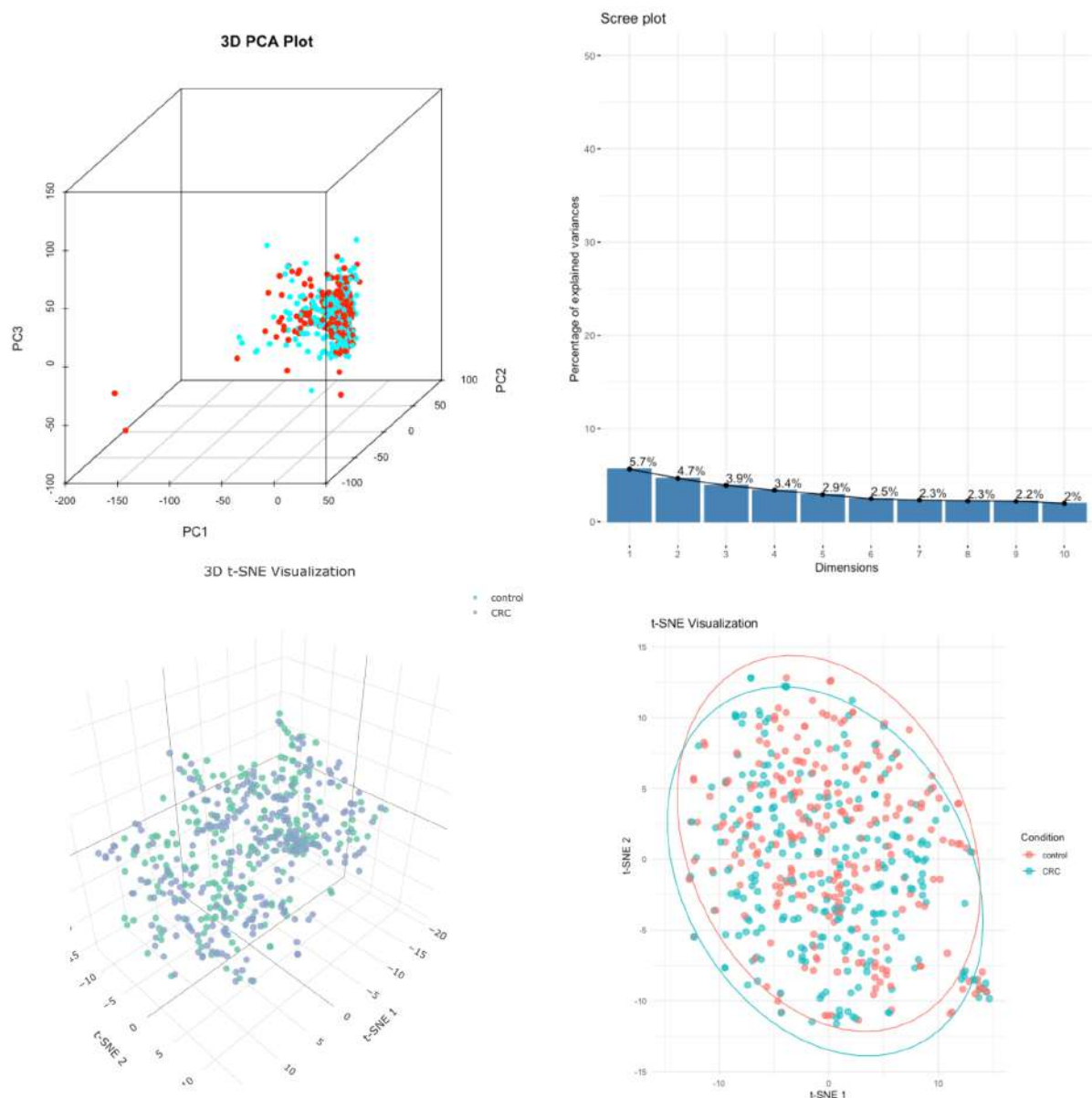
Εικόνα 18: Διάγραμμα διακύμανσης των κύριων συνιστωσών της τεχνικής PCA για το σύνολο δεδομένων pathway_abundance.

δεδομένων ανάλογα με την τάξη τους. Συγκεκριμένα, στις δύο διαστάσεις το υπερεπίπεδο είναι μια ευθεία γραμμή αλλά σε μεγαλύτερες διαστάσεις μπορεί να πάρει διαφορετικές μορφές για να διαχειριστεί την μη γραμμικότητα των δεδομένων. Ακόμα, χρησιμοποιώντας τα διανύσματα υποστήριξης δηλαδή τα κοντινότερα σημεία κάθε κλάσης (support vectors) καθορίζεται η θέση του υπερεπιπέδου. Ο στόχος είναι το περιθώριο (margin) που είναι η απόσταση από το υπερεπίπεδο έως τα κοντινότερα σημεία δεδομένων, να μεγιστοποιείται.

Ο KNN αλγόριθμος χρησιμοποιείται για την ταξινόμηση και πρόβλεψη των στοιχείων. Βασίζεται στις μετρικές απόστασης όπως η Ευκλίδεια απόσταση και με βάση τις μετρικές σε ένα σημείο δεδομένων και τον αριθμό k-γειτόνων βρίσκει τα πλησιέστερα σε αυτό σημεία και τα ταξινομεί.

Στο σύνολο δεδομένων pa_Ya:

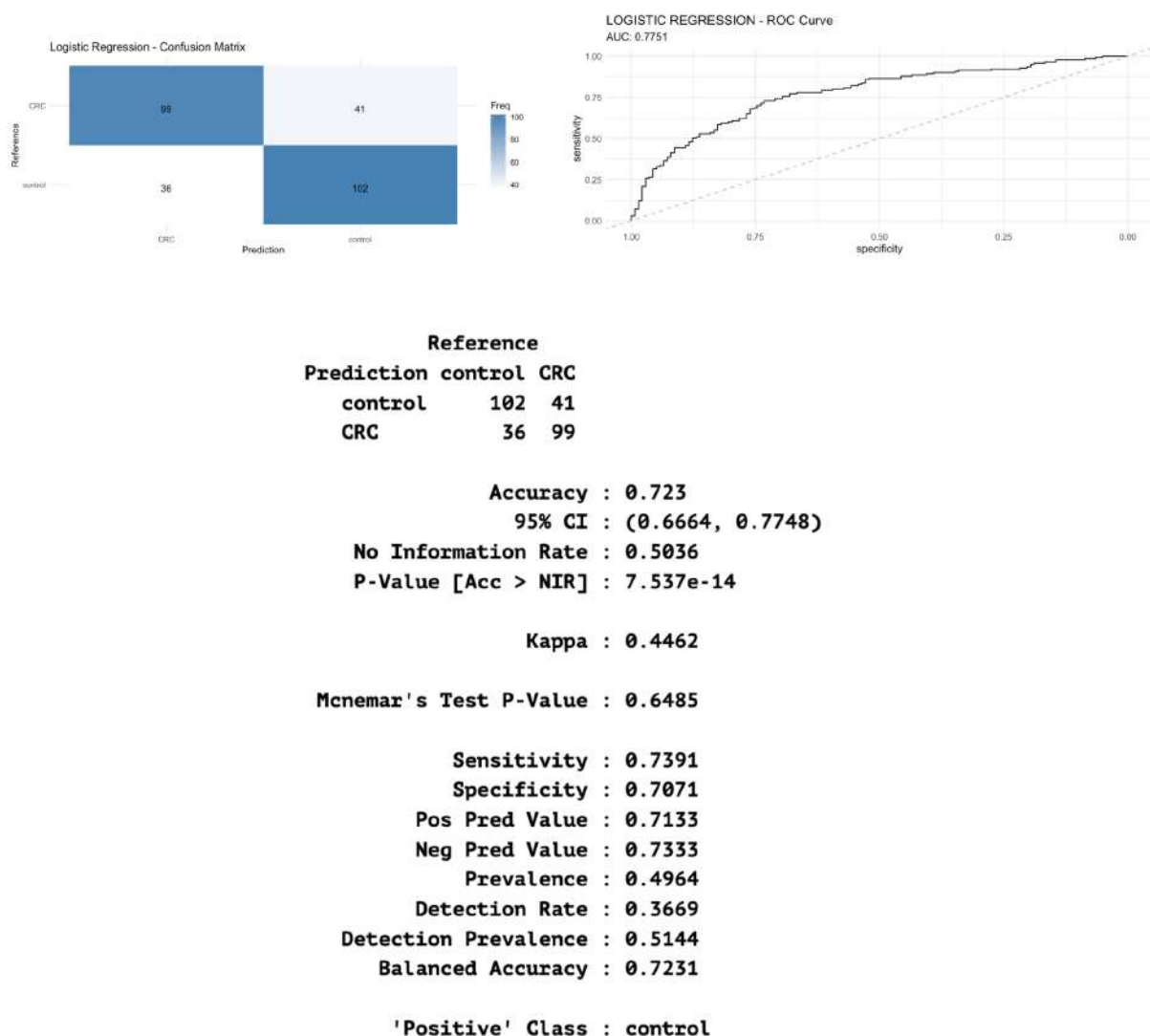
Εφαρμόστηκε η τεχνική «MRPV», όπως περιγράφεται στην επιστημονική δημοσίευση [138], με χρήση των ίδιων παραμέτρων όπως αυτές που προτείνονται από τους ερευνητές. Όπως και στην δημοσίευση, χρησιμοποιήθηκαν οι ταξινομητές KNN και LDA. Ο αλγόριθμος MRPV είναι μία μέθοδος «Ensemble» η οποία συνδυάζει πολλαπλούς ταξινομητές που εκπαιδεύονται σε διαφορετικές τυχαίες προβολές των δεδομένων, ώστε να οδηγηθεί σε μία τελική πρόβλεψη μέσω ψηφοφορίας. Όπως αναφέρεται και σε αντίστοιχη επιστημονική δημοσίευση, «η τεχνική αυτή έχει τέσσερα μέρη: αρχικά δημιουργούνται πολλαπλές τυχαίες προβολές υποχώρων, στη συνέχεια ακολουθεί η εκπαίδευση ενός ταξινομητή για κάθε χώρο, η πρόβλεψη για το δείγμα ελέγχου και η τελική πρόβλεψη κάθε δείγματος με τον προσδιορισμό της κλάσης» [139].



Εικόνα 19: Οπτικοποίηση με τις τεχνικές PCA και t-SNE για το σύνολο δεδομένων *ra_Ya*.

4 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η τεχνική LASSO σε συνδυασμό με τον αλγόριθμο ταξινόμησης Logistic regression μας δίνει ένα αποτέλεσμα πρόβλεψης με Training Accuracy = 0.7278 και Test Set Accuracy = 0.723. Από τις μετρικές στην Εικόνα 20 παρατηρούμε ότι αυτό το μοντέλο έχει καλές επιδόσεις με συνολική ακρίβεια 72,3% , ευαισθησία 73,91% και ειδικότητα 70,71%. Επιπλέον από την τιμή *p*-value φαίνεται ότι η ακρίβεια που το χαρακτηρίζει έχει στατιστικά σημαντική διαφορά από μία τυχαία πρόβλεψη. Ωστόσο, υπάρχει περιθώριο βελτίωσης .

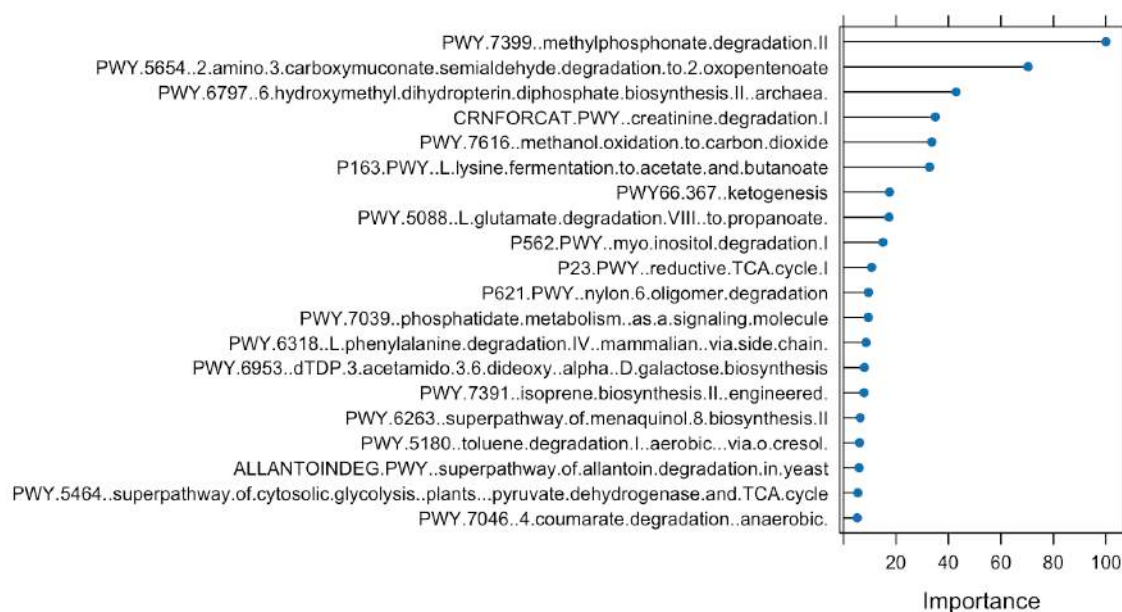


Εικόνα 20: Απόδοση του αλγόριθμου Logistic Regression για το σύνολο δεδομένων pathway_-abundance.

Η **Εικόνα 21** παρουσιάζει τα αποτελέσματα της επιλογής των πιο σημαντικών χαρακτηριστικών για την πρόβλεψη. Αυτά τα λειτουργικά μονοπάτια θα μπορούσαν να διερευνηθούν για την ανακάλυψη νέων μοριακών δεικτών αλλά και λειτουργιών του μικροβιώματος, τόσο σε επίπεδο μικροοργανισμού, όσο και σε επίπεδο κοινότητας. Ακόμα οι γνώσεις αυτές θα μπορούσαν να καθοδηγήσουν στην ανάπτυξη στοχευμένων θεραπειών με βάση τα μεταβολικά τρωτά σημεία των καρκινικών κυττάρων του παχέος εντέρου. Πιο αναλυτικά :

PWY.7399..methylphosphonate.degradation.ll: Αυτό το μονοπάτι βρίσκεται στην κορυφή του καταλόγου και θα μπορούσε να έχει μεγάλη σημασία για τον καρκίνο του παχέος εντέρου. Η αποικοδόμηση του μεθυλοφωσφονικού άλατος περιλαμβάνει διεργασίες που σχετίζονται με τον μεταβολισμό των φωσφονικών αλάτων, οι οποίες ενδέχεται να επηρεάζουν την επιβίωση των κυττάρων, τον πολλαπλασιασμό ή τον ενεργειακό μεταβολισμό στα καρκινικά κύτταρα. Επιπλέον, ίσως τα φωσφονικά

Top 20 Important Variables



Εικόνα 21: Τα είκοσι πιο σημαντικά μονοπάτια στο μοντέλο πρόβλεψης Logistic Regression για το σύνολο δεδομένων pathway_abundance .

άλατα να επηρεάζουν κι αυτά κάπως το περιβάλλον των κυττάρων καθώς μπορούν να δρουν και ως αντιβιοτικά [140].

PWY.5654..2.amino.3.carboxymuconate.semialdehyde.degradation.to.2.oxopentenoate: Αυτή η οδός σχετίζεται με τη διάσπαση των ενδιάμεσων προϊόντων της οδού της κυνουρενίνης, [141] η οποία συνδέεται με το μεταβολισμό της τρυπτοφάνης. Οι μεταβολές στο μεταβολισμό της τρυπτοφάνης έχουν ενοχοποιηθεί για την εξέλιξη του καρκίνου και την παράκαμψη του ανοσοποιητικού συστήματος [142].

PWY.6797..6.hydroxymethyl.dihydropterin.diphosphate.biosynthesis.II.archaea: Η εμπλοκή αυτής της οδού υποδηλώνει ότι ο μεταβολισμός του φυλλικού οξέος (με ενδιάμεσα προϊόντα τετραϋδροφυλλικού οξέος) θα μπορούσε να διαδραματίσει ρόλο στον καρκίνο του παχέος εντέρου. Ο μεταβολισμός του φυλλικού οξέος αποτελεί κλειδί για τη σύνθεση και την επιδιόρθωση του DNA, διαδικασίες που συχνά απορρυθμίζονται στον καρκίνο [143].

PWY.7616..methanol.oxidation.to.carbon.dioxide: Η εμπλοκή μονοπατιών που σχετίζονται με την οξείδωση της μεθανόλης θα μπορούσε να υποδηλώνει μη φυσιολογικές οξειδωτικές διεργασίες ή αλλαγές στην οξειδοαναγωγική ισορροπία, οι οποίες είναι κρίσιμες για τον μεταβολισμό και την επιβίωση του όγκου [144].

Lysine fermentation (P163.PWY) and L-glutamate degradation (PWY.5088): Αυτές οι οδοί σχετίζονται με το μεταβολισμό των αμινοξέων. Τα μονοπάτια αμινοξέων συχνά απορρυθμίζονται στον καρκίνο, όπου τα καρκινικά κύτταρα μπορεί να βασίζονται σε ορισμένα αμινοξέα για ενέργεια ή βιοσύνθεση (ένα παράδειγμα μεταβαλλόμενης μεταβολικής ζήτησης που είναι γνωστή ως «μεταβολικός επαναπρογραμματισμός» στον καρκίνο) [145].

TCA Cycle and Reductive Metabolism (P23.PWY, PWY.5088): Οι οδοί που περιλαμβάνουν τον κύκλο TCA και τον αναγωγικό μεταβολισμό είναι θεμελιώδεις για την παραγωγή ενέργειας και τη βιοσύνθεση στα κύτταρα. Στον καρκίνο, οι διαδικασίες αυτές μπορούν να επαναπρογραμματιστούν για να υποστηρίξουν την ταχεία ανάπτυξη [146], [147].

Phosphatidate Metabolism (PWY.7039): Τα φωσφατιδικά άλατα είναι βασικά ενδιάμεσα προϊόντα στη βιοσύνθεση των λιπιδίων [148]. Ο μεταβολισμός των λιπιδίων συχνά μεταβάλλεται στους καρκίνους και αυτό το μονοπάτι θα μπορούσε να συμβάλει στη βιογένεση των μεμβρανών ή στη σηματοδότηση στον κολορθικό καρκίνο [149].

Ορισμένες γενικές ιδέες/παρατηρήσεις σχετικά με τα παραπάνω ευρήματα :

- Πολλές από τις οδούς που επισημαίνονται στα αποτελέσματά μας εμπλέκονται στον κεντρικό μεταβολισμό, όπως ο μεταβολισμός των αμινοξέων (λυσίνη, γλουταμινικό), η παραγωγή ενέργειας (κύκλος TCA, κρεατινίνη) και ο μεταβολισμός των λιπιδίων (φωσφατιδικό). Αυτό μπορεί να συνδέεται με την υπόθεση ότι τα καρκινικά κύτταρα του παχέος εντέρου υφίστανται μεταβολικό επαναπρογραμματισμό [150] για να υποστηρίξουν την ταχεία ανάπτυξη, διαίρεση και επιβίωση υπό συνθήκες στρες.
- Η σημασία μονοπατιών όπως η βιοσύνθεση της διυδροπτερίνης υποδηλώνει ότι ο μεταβολισμός του φυλλικού οξέος και ο αναγωγικός μεταβολισμός, που είναι ζωτικής σημασίας για τη σύνθεση νουκλεοτιδίων και τη μεθυλίωση του DNA, μπορεί να είναι ιδιαίτερα σημαντικοί στον ορθοκολικό καρκίνο. Αυτό συνάδει με την υπάρχουσα έρευνα, καθώς η ανεπάρκεια φυλλικού οξέος έχει συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου [151].

MRPV-KNN

Confusion Matrix and Statistics

	Reference	
Prediction	control	CRC
control	23	30
CRC	27	21

Accuracy : 0.4356
95% CI : (0.3372, 0.538)
No Information Rate : 0.505
P-Value [Acc > NIR] : 0.9324

Kappa : -0.1282

Mcnemar's Test P-Value : 0.7911

Sensitivity : 0.4600
Specificity : 0.4118
Pos Pred Value : 0.4340
Neg Pred Value : 0.4375
Prevalence : 0.4950
Detection Rate : 0.2277
Detection Prevalence : 0.5248
Balanced Accuracy : 0.4359

'Positive' Class : control

MRPV-LDA

Confusion Matrix and Statistics

	Reference	
Prediction	control	CRC
control	29	28
CRC	21	23

Accuracy : 0.5149
95% CI : (0.4133, 0.6155)
No Information Rate : 0.505
P-Value [Acc > NIR] : 0.4605

Kappa : 0.0309

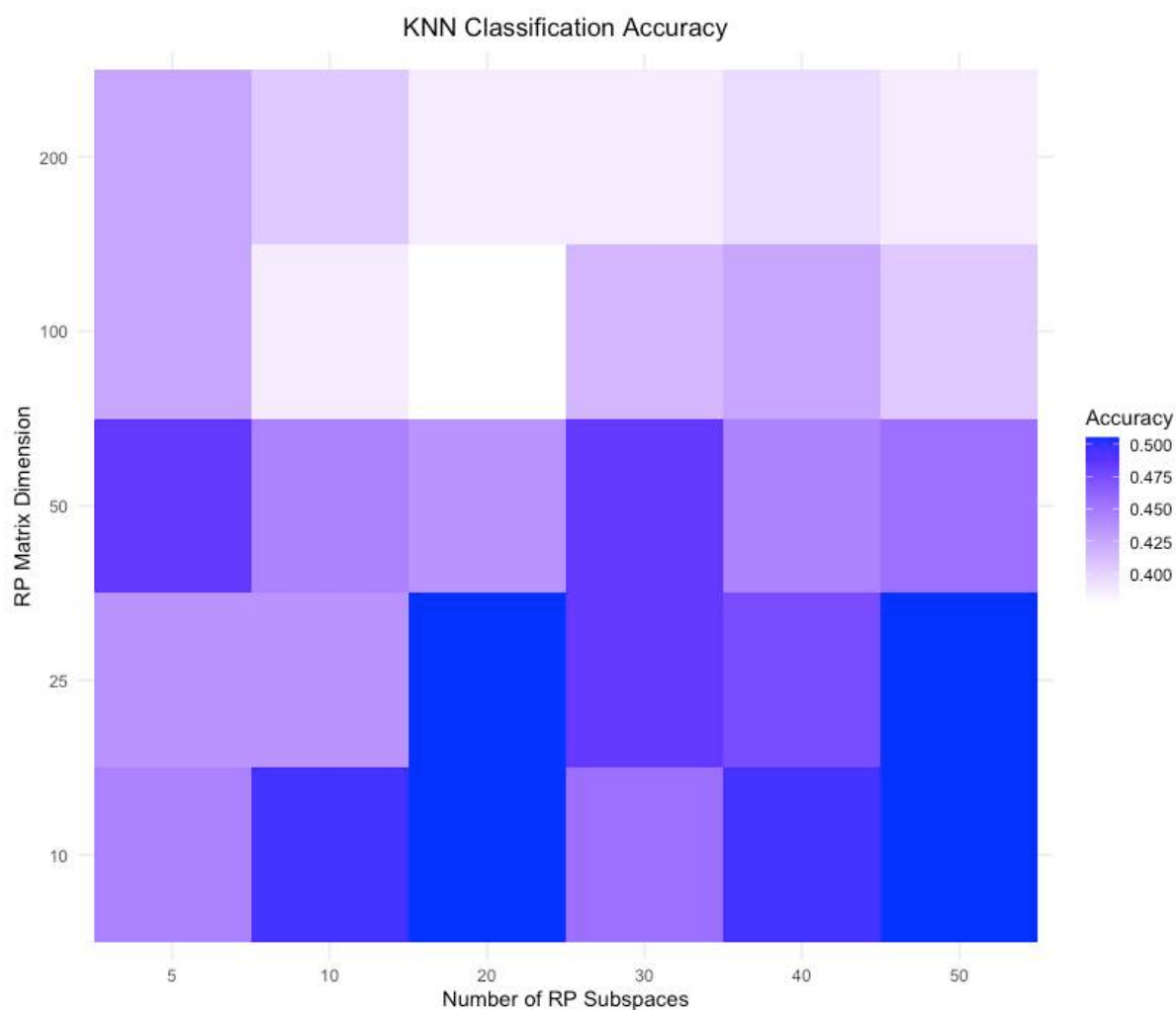
Mcnemar's Test P-Value : 0.3914

Sensitivity : 0.5800
Specificity : 0.4510
Pos Pred Value : 0.5088
Neg Pred Value : 0.5227
Prevalence : 0.4950
Detection Rate : 0.2871
Detection Prevalence : 0.5644
Balanced Accuracy : 0.5155

'Positive' Class : control

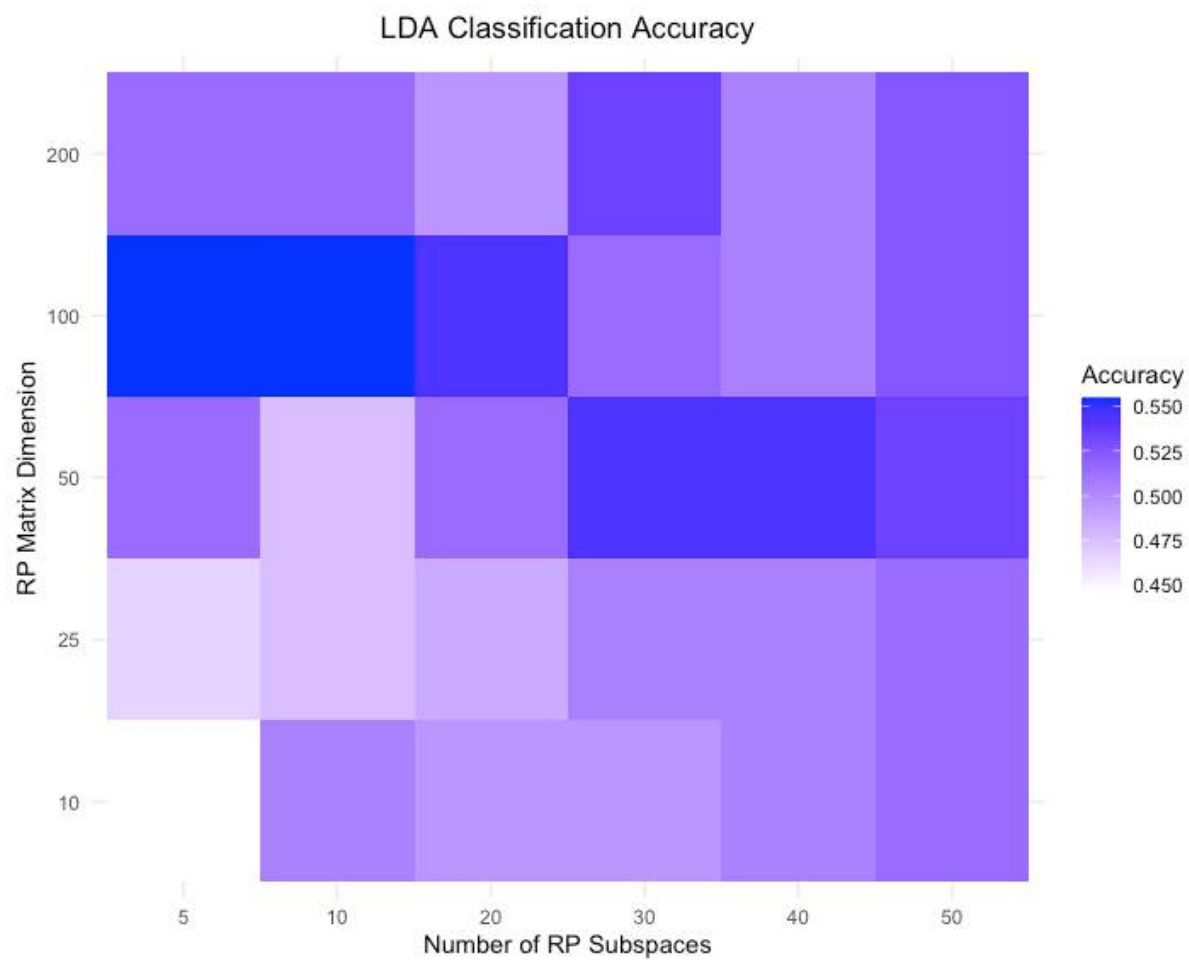
Εικόνα 22: Απόδοση των αλγορίθμων MRPV-KNN, MRPV-LDA στο σύνολο δεδομένων pa_Ya .

Όπως παρατηρείται από την Εικόνα 22, το συγκεκριμένο μοντέλο πρόβλεψης που εφαρμόστηκε δεν είχε καλή απόδοση, με κανέναν από τους δύο ταξινομητές. Οι ερευνητές στο άρθρο τους αναφέρουν πως για την εφαρμογή των δύο αυτών ταξινομητικών μοντέλων έθεσαν αυθαίρετα τις παραμέτρους $R=50$ και $l=20$, $k=10$ για την KNN και $a=1$ για την LDA. Ενδεχομένως, ο ορισμός αυτών των παραμέτρων σε άλλες τιμές, να απέδιδε καλύτερα. Παραδείγματος χάριν όταν θέσαμε τις τιμές $R=20$ και $l=50$ τα μοντέλα σημείωσαν ελάχιστα καλύτερη απόδοση KNN Accuracy: 0.4752 και LDA Accuracy: 0.5347. Ωστόσο, η τιμή p-value συνέχισε να υποδεικνύει ότι η ακρίβεια της πρόβλεψης δεν είναι στατιστικώς σημαντική. Δοκιμάζοντας και άλλες παραλλαγές των παραμέτρων διαπιστώσαμε ότι τα αποτελέσματα δεν βελτιώθηκαν ιδιαίτερα, δηλαδή η τιμή της ακρίβειας δεν ξεπέρασε ποτέ κατά πολύ τις προαναφερόμενες τιμές.



Εικόνα 23: Απόδοση του αλγορίθμου MRPV-KNN με παραλλαγές των παραμέτρων R και l.

Πιο συγκεκριμένα, ερευνήθηκε ο συνδυασμός των παραμέτρων με τιμές για την R: 10, 25, 50, 100, 200 και για την l: 5, 10, 20, 30, 40, 50, όπως απεικονίζεται στην [Εικόνα 23](#) και την [Εικόνα 24](#). Η τεχνική MRPV-LDA σημείωσε πιο υψηλές τιμές ακρίβειας για τους συνδυασμούς (R,l)= (100, 5) και (100,10), από αυτήν της MRPV-KNN γενικότερα. Ωστόσο, η ακρίβεια της πρόβλεψης συνέχισε να παραμένει φτωχή με όλους τους παραπάνω συνδυασμούς. Η διερεύνηση με μεγαλύτερες τιμές κατέστη αδύνατη, λόγω περιορισμών της υπολογιστικής ισχύος.



Εικόνα 24: Απόδοση του αλγορίθμου MRPV-LDA με παραλλαγές των παραμέτρων R και l.

5 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Συνοψίζοντας, μετά από εκτενή αναζήτηση στην διεθνή βιβλιογραφία, και διάφορες δοκιμές με πλήθος κοινών αλγορίθμων, κατέστη δυνατός ο εντοπισμός μίας αξιοπρεπής προσέγγισης πρόβλεψης για το σύνολο δεδομένων *pathway_abundance*, ο οποίος προσέφερε και μερικά ευρήματα βιολογικής σημασίας για περαιτέρω αναζήτηση. Επιπλέον, όσον αφορά το δεύτερο σύνολο δεδομένων *pa_Ya*, αν και αυτό προσομοίαζε σε μέγεθος διαστάσεων με το σύνολο δεδομένων της μελέτης-πηγής, μας απέδωσε πολύ φτωχά αποτελέσματα. Έτσι, επιβεβαιώνεται η υπόθεση ότι ανάλογα με τη φύση των δεδομένων και το πώς αυτά κατανέμονται στο χώρο σε κάθε περίπτωση, υπάρχουν διαφορετικές τεχνικές που αποδίδουν καλύτερα κάθε φορά. Από τις διαφορετικές τεχνικές που δοκιμάστηκαν, και δεν είχαν επιτυχία τελικά, (είτε γιατί παρουσίαζαν υπερπροσαρμογή, είτε γιατί δεν σημείωναν σημαντική στατιστική διαφορά από την τυχαία πρόβλεψη), εξάγεται το συμπέρασμα ότι η πολυπλοκότητα των συνόλων δεδομένων πολλών διαστάσεων του πραγματικού κόσμου, συνεχίζει να αποτελεί μία πρόκληση στον τομέα της πληροφορικής - βιοπληροφορικής. Σήμερα, υπάρχει ανάγκη για ανάπτυξη νέων και βελτιωμένων προσεγγίσεων που θα αποφέρουν καλύτερα αποτελέσματα στην πρόβλεψη, ώστε να είναι δυνατή η κλινική τους εφαρμογή. Ωστόσο, κάποιοι από τους περιορισμούς, οι οποίοι αποτρέπουν ακόμα στην μηχανική μάθηση να αξιοποιηθεί αποτελεσματικά στον τομέα της υγείας, και ειδικότερα στον χώρο της ανάλυσης του μικροβιώματος για πρόβλεψη του καρκίνου είναι:

- Ότι είναι δύσκολο να εκτιμηθεί η ρεαλιστική απόδοση ενός μοντέλου πρόβλεψης για καθημερινή χρήση σε πλήθος δοκιμών, που θα μπορεί να εγγυηθεί μία αξιόπιστη διάγνωση.
- Υπάρχει έλλειψη καταρτισμένων επιστημόνων που να γνωρίζουν σε βάθος πώς να χειρίζονται αυτές τις νέες τεχνολογίες.
- Υπάρχει έλλειψη μεγάλων δεδομένων και διαθέσιμων μελετών για το μικροβίωμα και τον καρκίνο, με συνέπεια την ανεπαρκή εκπαίδευση των μοντέλων.
- Οι ρυθμιστικοί κανονισμοί που θα πρέπει να τηρούνται ως προς την ασφάλεια των ατόμων που συναινούν να παρέχουν βιολογικά δείγματα, αλλά και ως προς την ασφάλεια των δεδομένων και των βάσεων στις οποίες αυτά καταχωρούνται.
- Ότι για την αξιοποίηση καλύτερων μοντέλων πρόβλεψης και πιο πολύπλοκων "Ensemble" προσεγγίσεων, σε πολυδιάστατα δεδομένα του πραγματικού κόσμου, απαιτείται μεγάλη υπολογιστική ισχύς, η οποία δεν είναι ευρέως διαδεδομένη.

Ωστόσο, κάθε μέρα που περνάει συντελείται ένα βήμα προς την επίλυση των παραπάνω περιορισμών, και σύντομα πρόκειται να έρθει η στιγμή που η επιστημονική κοινότητα θα μπορεί να ενσωματώνει και να μοιράζεται δεδομένα σε όλον τον κόσμο, και να αξιοποιεί εργαλεία νοημοσύνης που θα είναι πολύ πιο εύκολα στην χρήση τους. Με αυτόν τον τρόπο αναμένεται να εκτοξευθεί η παραγωγή νέας γνώσης και η επίλυση πολλών μυστηρίων στο πεδίο της βιοϊατρικής έρευνας.

6 ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

6.1 Ανατομικά και φυσιολογικά χαρακτηριστικά του παχέος εντέρου

ANATOMIA TOY ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ:

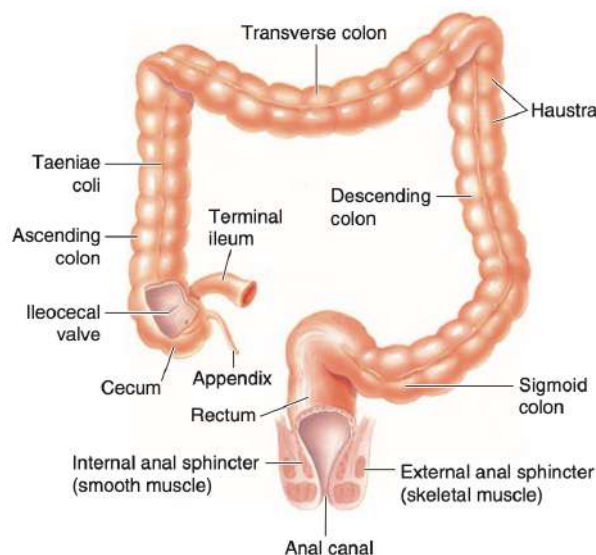
Όπως φαίνεται στην [Εικόνα 25](#) το παχύ έντερο χαρακτηρίζεται από τέσσερα κύρια τμήματα με την εξής σειρά:

«1) Το **τυφλό (Cecum)**: είναι το πρώτο τμήμα του παχέος εντέρου στο οποίο εκβάλλει ο ειλεός (Terminal Ileum).

2) Η **σκωληκοειδής υπόφυση (Appendix)**: είναι ένας λεμφικός ιστός που φιλοξενεί λεμφοκύτταρα, και εκβάλλει κάτω από την ειλεοτυφλική συμβολή.

3) Το **κόλον**: αποτελείται από τρία τμήματα, το **ανιόν κόλον (Ascending colon)**, το **εγκάρσιο κόλον (Transverse colon)** και το **κατιόν κόλον (Descending colon)**.

4) Το **ορθό (Rectum)**: εκτείνεται μετά από το σιγμοειδές, που είναι το τελικό τμήμα του κατιόν κόλου, από την ορθοσιγμοειδική συμβολή έως τον ορθοπρωκτικό δακτύλιο, περίπου 4 εκ από το πρωκτικό άνοιγμα, και είναι επίσης γνωστό ως «απευθυσμένο» λόγω του ευθειασμένου σχήματός του.» [\[152\]](#)

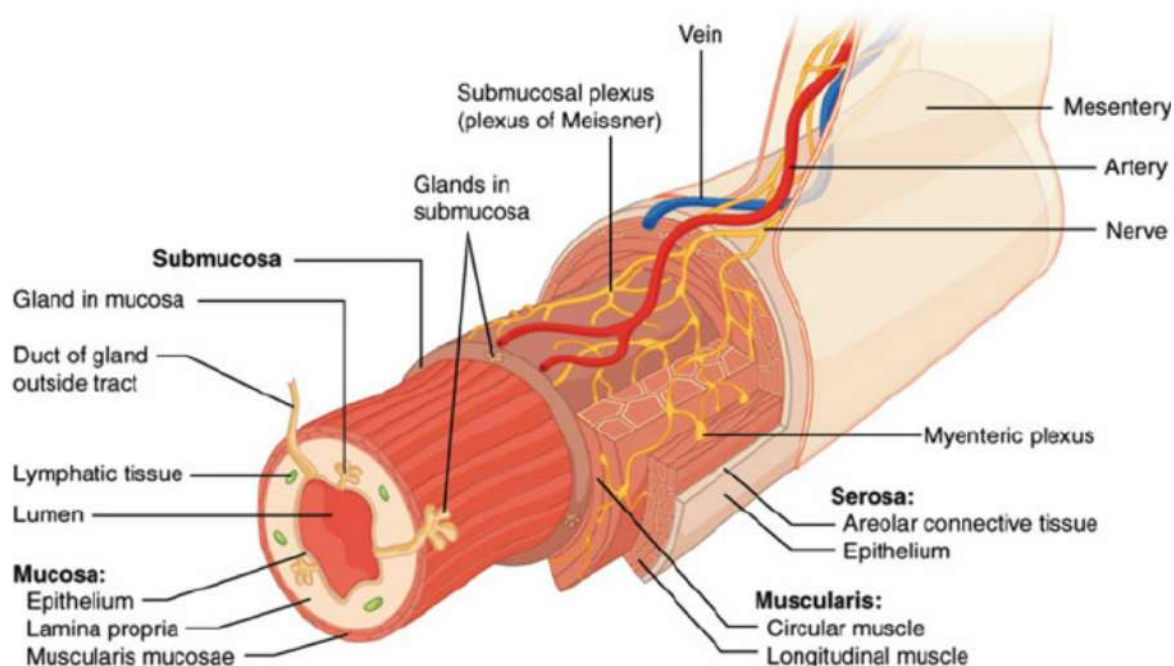


[Εικόνα 25: Ανατομία του παχέος εντέρου. \[152\]](#)

Το τοίχωμα του παχέος εντέρου αποτελείται από διαφορετικούς χιτώνες, οι οποίοι από τα μέσα (τον αυλό) προς τα έξω είναι οι εξής: ο **βλεννογόνος (Mucosa)**, ο **υποβλεννογόνιος (Submucosa)**, ένα παχύ **μυϊκό στρώμα (Muscularis propria)**, ο **υποορογόνος (Subserosa)** ένα στρώμα που καλύπτεται από λίπος, και ένα λεπτό στρώμα ιστού που ονομάζεται **ορογόνος (Serosa)** ([Εικόνα 26](#)). Ο βλεννογόνος χιτώνας αποτελείται από τρεις υποστιβάδες: α) τη **βλεννογόνια μυϊκή στιβάδα (Mucosa muscularis)**, που είναι ένα λεπτό στρώμα λείων μυϊκών ινών, β) το **βλεννογονικό χόριο (Lamina propria)**, που αποτελείται από συνδετικό ιστό, ο οποίος εκτείνεται από τη βάση της κρύπτης έως τον πυρήνα της λάχνης και γ) **μία συνεχή στιβάδα εξειδικευμένων κυλινδρικών επιθηλιακών κυττάρων**, που συνδέονται μεταξύ τους σχηματίζοντας επιμήκεις αδένες. Τα επιθηλιακά κύτταρα του παχέος εντέρου εκκρίνουν βλέννα, η οποία συντελεί στην μετακίνηση της πεπτόμενης τροφής κατά μήκος του παχέος εντέρου.

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ:

Ο φυσιολογικός ρόλος του παχέος εντέρου περιλαμβάνει κυρίως την αποθήκευση και απέκκριση των κοπράνων και την απορρόφηση του νερού (ωσμωτική μεταφορά) και των ηλεκτρολυτών νάτριο (ενεργητική μεταφορά) και χλώριο (παθητική μεταφορά). Ωστόσο, στο κόλον συντελείται και η απορρόφηση της βιταμίνης K που παράγεται από τα συμβιωτικά βακτήρια, και μικρών ποσοτήτων από



Εικόνα 26: Τα στρώματα του παχέος εντέρου. [153]

άλλους ηλεκτρολύτες. Στο δεξιό κόλον λαμβάνουν χώρα διεργασίες ανάμειξης και αποθήκευσης των κοπράνων, το αριστερό κόλον λειτουργεί ως δίοδος διέλευσης, και το ορθό επιτρέπει την αποβολή των περιττωμάτων μέσω του αντανακλαστικού της αφόδευσης, ενώ και στα τρία τμήματα μπορεί να πραγματοποιηθεί απορρόφηση στις κρύπτες των επιθηλίων [154]. Επιπλέον, «το παχύ έντερο εκκρίνει ένα αλκαλικό πλούσιο σε διττανθρακικό νάτριο, βλεννώδες υγρό, η βασική λειτουργία του οποίου είναι η προστασία του βλεννογόνου από μηχανικούς και χημικούς τραυματισμούς. Η βλέννη δρα λιπαντικά διευκολύνοντας τη διέλευση των κοπράνων και το διττανθρακικό νάτριο, εξουδετερώνει τα ερεθιστικά οξέα που παράγονται στον αυλό του εντέρου από τη ζύμωση των συστατικών των κοπράνων από τα βακτήρια του εντέρου. Η έκκριση του παχέως εντέρου αυξάνεται από τη μηχανική και τη χημική διέγερση του βλεννογόνου του μέσω βραχέων και μακρών (παρασυμπαθητικών) αντανακλαστικών.» [152]

6.2 Η ανάπτυξη του παχέος εντέρου

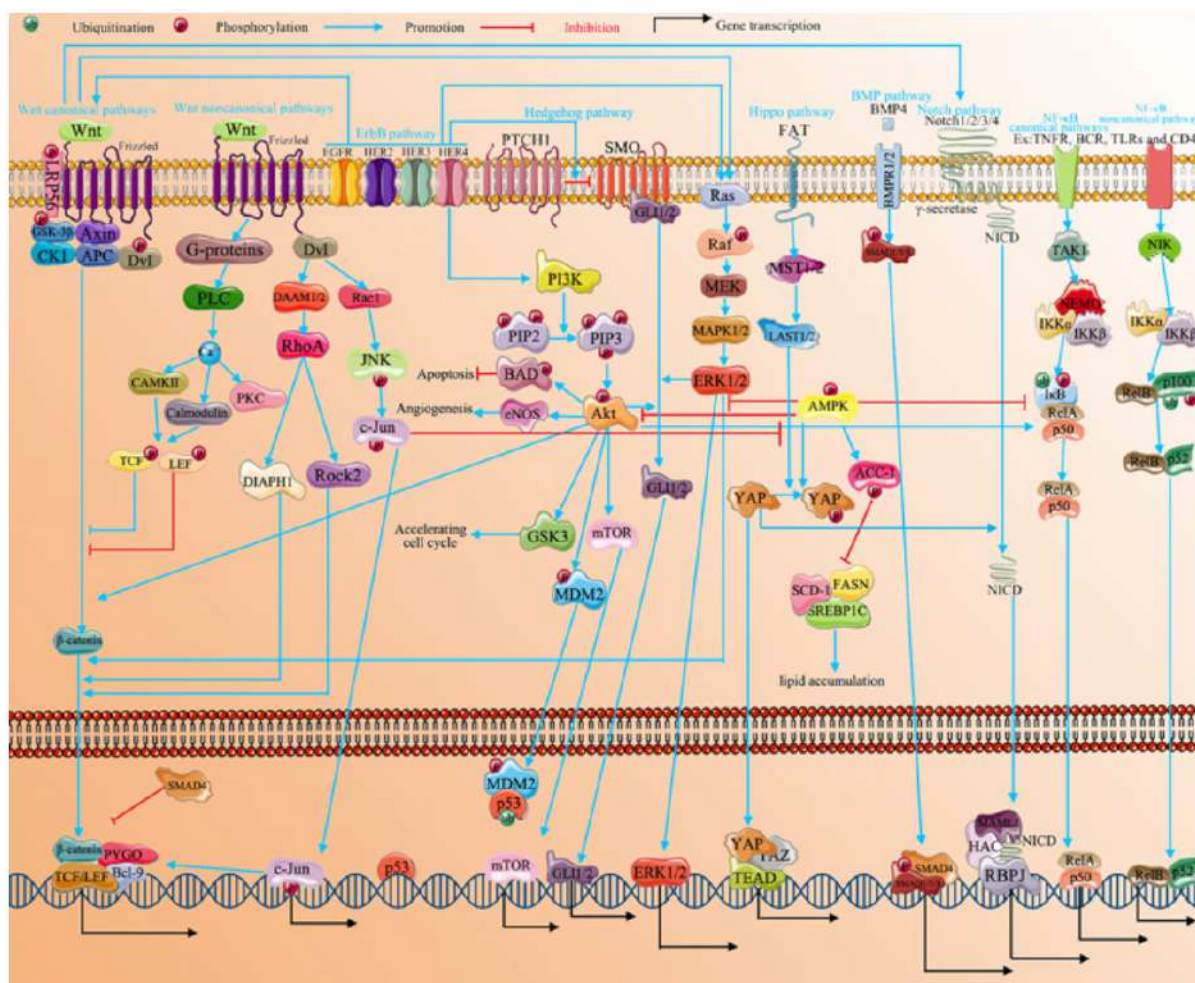
Στα πρώιμα στάδια της ανάπτυξης λαμβάνει χώρα η διαδικασία της γαστριδίωσης, η οποία δίνει γένεση στις τρεις κύριες βλαστικές στιβάδες: το ενδόδερμα, το μεσόδερμα, και το εξώδερμα. Στη διαδικασία του σχηματισμού του γαστρεντερικού σωλήνα, από το ενδόδερμα σχηματίζεται το εσωτερικό κομμάτι του, δηλαδή η επιθηλιακή στιβάδα του βλεννογόνου, από το μεσόδερμα σχηματίζεται το βλεννογονικό χόριο και τα υπόλοιπα μυϊκά στρώματα, ενώ από το εξώδερμα κατασκευάζεται το νευρικό σύστημα του εντέρου.

Γενικά στην φάση κατασκευής του πεπτικού σωλήνα έχουμε την απόλυτη συνεργασία του ενδοδέρματος και του σπλαχνικού μεσοδέρματος. Ξεκινώντας από το οπίσθιο αρχέντερο το πλευρικό σπλαχνικό μεσόδερμα προσλαμβάνεται από το ενδόδερμα. Στον πρώτο μήνα της ανάπτυξης έχουν σχηματιστεί οι δομές: του πρόσθιου εντέρου(που δίνει γένεση σε οισοφάγο, στομάχι, πάγκρεας και δωδεκαδάκτυλο), του μέσου εντέρου (που δίνει άπω δωδεκαδάκτυλο, ειλεό, τυφλό, ανιόν κόλον, εγγύς κόλον και στα δύο τρίτα του εγκάρσιου κόλου) και του οπίσθιου εντέρου(που δίνει το άπω εγκάρσιο κόλον, το κατión κόλον και το ορθό)[155]. Σε αυτήν την χρονική περίοδο το παχύ έντερο αναπτύσσεται με πολύ γρήγορους ρυθμούς και από το μέσο έντερο προκύπτει ένας βρόγχος, το πάνω άκρο του οποίου σχηματίζει τον ειλεό, ενώ το κατión άκρο του το παχύ έντερο [156]. Από αυτό το σημείο και μετά το έντερο υπόκειται σε μία διαδρομή περιστρεφόμενων κινήσεων και αναπτυξιακών τροποποιήσεων. Πιο συγκεκριμένα, στο χρονικό διάστημα μεταξύ τέταρτης και έβδομης εβδομάδας ολοκληρώνεται η ενσωμάτωση των νευρικών κυττάρων του παχέος εντέρου, που είναι υπεύθυνα για την ενδογενή νεύρωση του. Στην ένατη εβδομάδα ξεκινάει η δημιουργία των μικρολαχμών του επιθηλίου και ανοίγει η κλοάκη, ενώ μέχρι και την ενδέκατη εβδομάδα είναι πλέον εμφανή και λειτουργικά τα λεία μυϊκά στρώματα.

Σε μοριακό επίπεδο κατά την διαφοροποίηση των εντερικών περιοχών, το γονίδιο *NODAL* επάγει την έκφραση των *Hhex*, *FoxA2*, *Sox2*, *Cdx2* και *Wnt*. Στο οπίσθιο τμήμα του αρχεντέρου έχουμε πολύ έντονη σηματοδότηση του μονοπατιού *Wnt*, η οποία ευθύνεται για την παρουσία πλήθους μεταγραφικών παραγόντων, οι οποίοι τελικά θα καθορίσουν τον εμπροσθοπίσθιο άξονα του πεπτικού σωλήνα. Πιο συγκεκριμένα, στο ενδόδερμα έχουμε την παρουσία των μεταγραφικών παραγόντων: *cdxA*, *Hoxa-2*, *Hoxb-8*, *Hoxb-9*, *Hoxc-9*, *Hoxa-13* *Hoxd-13*, ενώ στο μεσόδερμα τους μεταγραφικούς παράγοντες: *Hoxd-12*, *Hoxa-11* *Hoxd-11*, *Bapx1* και η έκκριση *Shh* (από το μονοπάτι Sonic-Hedgehog) από το οπίσθιο ενδόδερμα είναι αυτή που θα επάγει ένα επικαλυπτόμενο πρότυπο έκφρασης *Hox* στο μεσόδερμα [157].

6.3 Μονοπάτια σηματοδότησης στην κολοορθική καρκινογένεση

Τα κύρια σηματοδοτικά μονοπάτια που εμπλέκονται στον καρκίνο του παχέος εντέρου και ο τρόπος που αυτά συσχετίζονται διαφαίνονται στην Εικόνα 27.



Εικόνα 27: Μονοπάτια σηματοδότησης στην ανάπτυξη του καρκίνου του παχέος εντέρου. [158]

7 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Αναφορές

- [1] C. G. A. Network *et al.*, “Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer,” *Nature*, vol. 487, no. 7407, p. 330, 2012.
- [2] N. Keum and E. Giovannucci, “Global burden of colorectal cancer: emerging trends, risk factors and prevention strategies,” *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*, vol. 16, no. 12, pp. 713–732, 2019.
- [3] J. Ferlay, M. Colombet, I. Soerjomataram, D. M. Parkin, M. Piñeros, A. Znaor, and F. Bray, “Cancer statistics for the year 2020: An overview,” *International journal of cancer*, vol. 149, no. 4, pp. 778–789, 2021.
- [4] E. M. Ferlay J, Laversanne M, “Global cancer observatory: cancer today,” Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2020. [Online]. Available: <https://gco.iarc.fr/today/about>
- [5] —, “Global cancer observatory: cancer today,” Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2020. [Online]. Available: <https://gco.iarc.fr/today>
- [6] “Statistical update and human development index,” United Nations Development Programme, 2018. [Online]. Available: <https://hdr.undp.org/>
- [7] L. Ellis, R. Abrahão, M. McKinley, J. Yang, M. Somsouk, L. L. Marchand, I. Cheng, S. L. Gomez, and S. Shariff-Marco, “Colorectal cancer incidence trends by age, stage, and racial/ethnic group in california, 1990–2014,” *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, vol. 27, no. 9, pp. 1011–1018, 2018.
- [8] “Globocan 2020: Cancer fact sheets — colorectal cancer,” International Agency for Research on Cancer, 2020. [Online]. Available: https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/10_8_9-Colorectum-fact-sheet.pdf
- [9] M. Arnold, M. S. Sierra, M. Laversanne, I. Soerjomataram, A. Jemal, and F. Bray, “Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality,” *Gut*, vol. 66, no. 4, pp. 683–691, 2017.
- [10] S.-E. Kim, H. Y. Paik, H. Yoon, J. E. Lee, N. Kim, and M.-K. Sung, “Sex-and gender-specific disparities in colorectal cancer risk,” *World journal of gastroenterology: WJG*, vol. 21, no. 17, p. 5167, 2015.
- [11] R. Schmuck, M. Gerken, E.-M. Teegen, I. Krebs, M. Klinkhammer-Schalke, F. Aigner, J. Pratschke, B. Rau, and S. Benz, “Gender comparison of clinical, histopathological, therapeutic and outcome factors in 185,967 colon cancer patients,” *Langenbeck’s archives of surgery*, vol. 405, pp. 71–80, 2020.
- [12] R. E. Graff, S. Möller, M. N. Passarelli, J. S. Witte, A. Skytthe, K. Christensen, Q. Tan, H.-O. Adami, K. Czene, J. R. Harris *et al.*, “Familial risk and heritability of colorectal cancer in the nordic twin study of cancer,” *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, vol. 15, no. 8, pp. 1256–1264, 2017.

- [13] K. Karastergiou, S. R. Smith, A. S. Greenberg, and S. K. Fried, "Sex differences in human adipose tissues—the biology of pear shape," *Biology of sex differences*, vol. 3, no. 1, pp. 1–12, 2012.
- [14] F. Imamura, R. Micha, S. Khatibzadeh, S. Fahimi, P. Shi, J. Powles, and D. Mozaffarian, "Dietary quality among men and women in 187 countries in 1990 and 2010: a systematic assessment," *The lancet global health*, vol. 3, no. 3, pp. e132–e142, 2015.
- [15] R. W. Wilsnack, S. C. Wilsnack, A. F. Kristjanson, N. D. Vogeltanz-Holm, and G. Gmel, "Gender and alcohol consumption: patterns from the multinational genacis project," *Addiction*, vol. 104, no. 9, pp. 1487–1500, 2009.
- [16] "Global report on trends in prevalence of tobacco smoking," World Health Organization, 2015. [Online]. Available: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/156262/9789241564922_eng.pdf;jsessionid=3E603A72D553D128773D0836AECE325E?sequence=1
- [17] N. Clarke, L. Sharp, A. Osborne, and P. M. Kearney, "Comparison of uptake of colorectal cancer screening based on fecal immunochemical testing (fit) in males and females: a systematic review and meta-analysis," *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, vol. 24, no. 1, pp. 39–47, 2015.
- [18] N. Murphy, H. D. Strickler, F. Z. Stanczyk, X. Xue, S. Wassertheil-Smoller, T. E. Rohan, G. Y. Ho, G. L. Anderson, J. D. Potter, and M. J. Gunter, "A prospective evaluation of endogenous sex hormone levels and colorectal cancer risk in postmenopausal women," *Journal of the National Cancer Institute*, vol. 107, no. 10, p. djv210, 2015.
- [19] J. H. Lin, S. M. Zhang, K. M. Rexrode, J. E. Manson, A. T. Chan, K. Wu, S. S. Tworoger, S. E. Hankinson, C. Fuchs, J. M. Gaziano *et al.*, "Association between sex hormones and colorectal cancer risk in men and women," *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, vol. 11, no. 4, pp. 419–424, 2013.
- [20] F. Valeri and K. Endres, "How biological sex of the host shapes its gut microbiota," *Frontiers in Neuroendocrinology*, vol. 61, p. 100912, 2021.
- [21] K. Yoon and N. Kim, "Roles of sex hormones and gender in the gut microbiota," *Journal of neurogastroenterology and motility*, vol. 27, no. 3, p. 314, 2021.
- [22] I. Baraibar, J. Ros, N. Saoudi, F. Salvà, A. García, M. Castells, J. Tabernero, and E. Élez, "Sex and gender perspectives in colorectal cancer," *ESMO open*, vol. 8, no. 2, p. 101204, 2023.
- [23] C. Thélin and S. Sikka, "Epidemiology of colorectal cancer—incidence, lifetime risk factors statistics and temporal trends," *Screening for colorectal Cancer with colonoscopy. London: IntechOpen Limited*, pp. 61–77, 2015.
- [24] P. Rawla, T. Sunkara, and A. Barsouk, "Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors," *Gastroenterology Review/Przegląd Gastroenterologiczny*, vol. 14, no. 2, pp. 89–103, 2019.
- [25] S. G. Patel, J. J. Karlitz, T. Yen, C. H. Lieu, and C. R. Boland, "The rising tide of early-onset colorectal cancer: a comprehensive review of epidemiology, clinical features, biology, risk factors, prevention, and early detection," *The lancet Gastroenterology & hepatology*, vol. 7, no. 3, pp. 262–274, 2022.

- [26] R. L. Siegel, L. A. Torre, I. Soerjomataram, R. B. Hayes, F. Bray, T. K. Weber, and A. Jemal, "Global patterns and trends in colorectal cancer incidence in young adults," *Gut*, vol. 68, no. 12, pp. 2179–2185, 2019.
- [27] F. E. Vuik, S. A. Nieuwenburg, M. Bardou, I. Lansdorp-Vogelaar, M. Dinis-Ribeiro, M. J. Bento, V. Zadnik, M. Pellisé, L. Esteban, M. F. Kaminski *et al.*, "Increasing incidence of colorectal cancer in young adults in europe over the last 25 years," *Gut*, vol. 68, no. 10, pp. 1820–1826, 2019.
- [28] K. Saad El Din, J. M. Loree, E. C. Sayre, S. Gill, C. J. Brown, H. Dau, and M. A. De Vera, "Trends in the epidemiology of young-onset colorectal cancer: a worldwide systematic review," *Bmc Cancer*, vol. 20, no. 1, pp. 1–14, 2020.
- [29] F. A. Sinicrope, "Increasing incidence of early-onset colorectal cancer," *New England Journal of Medicine*, vol. 386, no. 16, pp. 1547–1558, 2022.
- [30] E. Morgan, M. Arnold, A. Gini, V. Lorenzoni, C. Cabasag, M. Laversanne, J. Vignat, J. Ferlay, N. Murphy, and F. Bray, "Global burden of colorectal cancer in 2020 and 2040: Incidence and mortality estimates from globocan," *Gut*, vol. 72, no. 2, pp. 338–344, 2023.
- [31] E. M. Ferlay J, Laversanne M, "Global cancer observatory: cancer tomorrow," Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2020. [Online]. Available: <https://gco.iarc.fr/tomorrow>
- [32] "Colorectal cancer stages," American Cancer Society, 2023. [Online]. Available: <https://www.cancer.org/cancer/types/colon-rectal-cancer/detection-diagnosis-staging/staged.html>
- [33] M. Amin, F. Greene, S. Edge, D. Byrd, R. Brookland, M. Washington, J. Gershenwald, C. Compton, K. Hess, D. Sullivan, J. Jessup, J. Brierley, L. Gaspar, R. Schilsky, C. Balch, D. Winchester, E. Asare, M. Madera, D. Gress, and L. Vega, "Ajcc cancer staging manual eighth edition," 2018.
- [34] D. Shek, L. Akhuba, M. S. Carlino, A. Nagrial, T. Moujaber, S. A. Read, B. Gao, and G. Ahlenstiel, "Immune-checkpoint inhibitors for metastatic colorectal cancer: a systematic review of clinical outcomes," *Cancers*, vol. 13, no. 17, p. 4345, 2021.
- [35] J. E. Nuk and J. J. Telford, "Familial and hereditary colorectal cancer," *BCMj*, vol. 65, pp. 216–223, 2023.
- [36] D. Keller, A. Windsor, R. Cohen, and M. Chand, "Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: review of the evidence," *Techniques in coloproctology*, vol. 23, pp. 3–13, 2019.
- [37] A. Hnatyszyn, S. Hryhorowicz, M. Kaczmarek-Ryś, E. Lis, R. Słomski, R. J. Scott, and A. Pławski, "Colorectal carcinoma in the course of inflammatory bowel diseases," *Hereditary cancer in clinical practice*, vol. 17, no. 1, pp. 1–9, 2019.
- [38] M. G. Vander Heiden, L. C. Cantley, and C. B. Thompson, "Understanding the warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation," *science*, vol. 324, no. 5930, pp. 1029–1033, 2009.
- [39] C. Yao, G. F. Nash, and T. Hickish, "Management of colorectal cancer and diabetes," *Journal of the Royal Society of Medicine*, vol. 107, no. 3, pp. 103–109, 2014.

- [40] P. Peeters, M. T. Bazelier, H. G. Leufkens, F. de Vries, and M. L. De Bruin, "The risk of colorectal cancer in patients with type 2 diabetes mellitus: associations with treatment stage and obesity," *Etiological studies in complex diseases*, vol. 38, no. 3, p. 137, 2016.
- [41] G.-H. Yu, S.-F. Li, R. Wei, Z. Jiang *et al.*, "Diabetes and colorectal cancer risk: clinical and therapeutic implications," *Journal of diabetes research*, vol. 2022, 2022.
- [42] T. Sawicki, M. Ruszkowska, A. Danielewicz, E. Niedźwiedzka, T. Arłukowicz, and K. E. Przybyłowicz, "A review of colorectal cancer in terms of epidemiology, risk factors, development, symptoms and diagnosis," *Cancers*, vol. 13, no. 9, p. 2025, 2021.
- [43] "Continuous update project expert report about risk factors: Diet, nutrition, physical activity and colorectal cancer," World Cancer Research Fund International. [Online]. Available: <https://www.wcrf.org/dietandcancer>
- [44] C. M. Johnson, C. Wei, J. E. Ensor, D. J. Smolenski, C. I. Amos, B. Levin, and D. A. Berry, "Meta-analyses of colorectal cancer risk factors," *Cancer causes & control*, vol. 24, pp. 1207–1222, 2013.
- [45] E. E. Calle and R. Kaaks, "Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms," *Nature Reviews Cancer*, vol. 4, no. 8, pp. 579–591, 2004.
- [46] P. Ma, Y. Yao, W. Sun, S. Dai, and C. Zhou, "Daily sedentary time and its association with risk for colorectal cancer in adults: a dose–response meta-analysis of prospective cohort studies," *Medicine*, vol. 96, no. 22, 2017.
- [47] B. M. Lynch, "Sedentary behavior and cancer: a systematic review of the literature and proposed biological mechanisms," *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, vol. 19, no. 11, pp. 2691–2709, 2010.
- [48] M. Cascella, S. Bimonte, A. Barbieri, V. Del Vecchio, D. Caliendo, V. Schiavone, R. Fusco, V. Granata, C. Arra, and A. Cuomo, "Dissecting the mechanisms and molecules underlying the potential carcinogenicity of red and processed meat in colorectal cancer (crc): an overview on the current state of knowledge," *Infectious agents and cancer*, vol. 13, pp. 1–8, 2018.
- [49] S. J. Hur, Y. Yoon, C. Jo, J. Y. Jeong, and K. T. Lee, "Effect of dietary red meat on colorectal cancer risk—a review," *Comprehensive reviews in food science and food safety*, vol. 18, no. 6, pp. 1812–1824, 2019.
- [50] N. Murphy, V. Moreno, D. J. Hughes, L. Vodicka, P. Vodicka, E. K. Aglago, M. J. Gunter, and M. Jenab, "Lifestyle and dietary environmental factors in colorectal cancer susceptibility," *Molecular aspects of medicine*, vol. 69, pp. 2–9, 2019.
- [51] G. Ferrer-Mayorga, M. J. Larriba, P. Crespo, and A. Muñoz, "Mechanisms of action of vitamin d in colon cancer," *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, vol. 185, pp. 1–6, 2019.
- [52] S. Y. Guraya, "Chemopreventive role of vitamin d in colorectal carcinoma," *Journal of Microscopy and Ultrastructure*, vol. 2, no. 1, pp. 1–6, 2014.
- [53] X. Chen, H. Li, F. Guo, M. Hoffmeister, and H. Brenner, "Alcohol consumption, polygenic risk score, and early-and late-onset colorectal cancer risk," *EClinicalMedicine*, vol. 49, 2022.

- [54] P. S. Liang, T.-Y. Chen, and E. Giovannucci, "Cigarette smoking and colorectal cancer incidence and mortality: Systematic review and meta-analysis," *International journal of cancer*, vol. 124, no. 10, pp. 2406–2415, 2009.
- [55] X. Bai, H. Wei, W. Liu, O. O. Coker, H. Gou, C. Liu, L. Zhao, C. Li, Y. Zhou, G. Wang *et al.*, "Cigarette smoke promotes colorectal cancer through modulation of gut microbiota and related metabolites," *Gut*, vol. 71, no. 12, pp. 2439–2450, 2022.
- [56] E. Giovannucci and M. E. Martinez, "Tobacco, colorectal cancer, and adenomas: a review of the evidence," *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, vol. 88, no. 23, pp. 1717–1730, 1996.
- [57] S. Zeilinger, B. Kühnel, N. Klopp, H. Baurecht, A. Kleinschmidt, C. Gieger, S. Weidinger, E. Lattka, J. Adamski, A. Peters *et al.*, "Tobacco smoking leads to extensive genome-wide changes in dna methylation," *PloS one*, vol. 8, no. 5, p. e63812, 2013.
- [58] U. Haug, S. Engel, F. Verheyen, and R. Linder, "Estimating colorectal cancer treatment costs: a pragmatic approach exemplified by health insurance data from germany," *PLoS one*, vol. 9, no. 2, p. e88407, 2014.
- [59] T. Heisser, A. Simon, J. Hapfelmeier, M. Hoffmeister, and H. Brenner, "Treatment costs of colorectal cancer by sex and age: population-based study on health insurance data from germany," *Cancers*, vol. 14, no. 15, p. 3836, 2022.
- [60] A. B. Mariotto, L. Enewold, J. Zhao, C. A. Zeruto, and K. R. Yabroff, "Medical care costs associated with cancer survivorship in the united states," *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention*, vol. 29, no. 7, pp. 1304–1312, 2020.
- [61] "Health and economic benefits of colorectal cancer interventions," Center for Disease Control and Prevention, 2015. [Online]. Available: <https://www.cdc.gov/chronicdisease/programs-impact/pop/colorectal-cancer.htm>
- [62] T. Hofmarcher and P. Lindgren, "The cost of cancers of the digestive system in europe," *IHE Report*, vol. 6, 2020.
- [63] L. Klimeck, T. Heisser, M. Hoffmeister, and H. Brenner, "Colorectal cancer: A health and economic problem," *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, p. 101839, 2023.
- [64] R. H. Henderson, D. French, T. Maughan, R. Adams, C. Allemani, P. Minicozzi, M. P. Coleman, E. McFerran, R. Sullivan, and M. Lawler, "The economic burden of colorectal cancer across europe: a population-based cost-of-illness study," *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, vol. 6, no. 9, pp. 709–722, 2021.
- [65] S. Chen, Z. Cao, K. Prettnner, M. Kuhn, J. Yang, L. Jiao, Z. Wang, W. Li, P. Geldsetzer, T. Bärnighausen *et al.*, "Estimates and projections of the global economic cost of 29 cancers in 204 countries and territories from 2020 to 2050," *JAMA oncology*, vol. 9, no. 4, pp. 465–472, 2023.
- [66] F.-y. Li and M.-d. Lai, "Colorectal cancer, one entity or three," *Journal of Zhejiang University Science B*, vol. 10, pp. 219–229, 2009.

- [67] Á. G. Castro and H. L. Iglesias, "Histopathological diagnosis of crc," in *Foundations of Colorectal Cancer*. Elsevier, 2022, pp. 149–156.
- [68] W. C. of Tumours Editorial Board, "The digestive system tumours who classification of tumours 5th edition," 2019.
- [69] E. Savu, L. Vasile, M.-S. Serbanescu, D. O. Alexandru, I. A. Gheonea, D. Pirici, S. Paitici, and S. S. Mogoanta, "Clinicopathological analysis of complicated colorectal cancer: A five-year retrospective study from a single surgery unit," *Diagnostics*, vol. 13, no. 12, p. 2016, 2023.
- [70] N. D. Gay, A. Chen, and C. Y. Okada, "Colorectal lymphoma: a review," *Clinics in Colon and Rectal Surgery*, vol. 31, no. 05, pp. 309–316, 2018.
- [71] M. Sbaraglia, G. Businello, E. Bellan, M. Fassan, and A. P. Dei Tos, "Mesenchymal tumours of the gastrointestinal tract," *Pathologica*, vol. 113, no. 3, p. 230, 2021.
- [72] M. Volante, F. Grillo, F. Massa, F. Maletta, L. Mastracci, M. Campora, J. Ferro, A. Vanoli, and M. Papotti, "Neuroendocrine neoplasms of the appendix, colon and rectum," *Pathologica*, vol. 113, no. 1, p. 19, 2021.
- [73] S. Hu, L. Alpert, J. M. Cates, and R. S. Gonzalez, "Gastrointestinal stromal tumors (gists) arising in uncommon locations: clinicopathologic features and risk assessment of esophageal, colonic, and appendiceal gists," *Modern pathology*, vol. 35, no. 4, pp. 554–563, 2022.
- [74] R. Ahmad, J. K. Singh, A. Wunnava, O. Al-Obeed, M. Abdulla, and S. K. Srivastava, "Emerging trends in colorectal cancer: Dysregulated signaling pathways," *International journal of molecular medicine*, vol. 47, no. 3, p. 14, 2021.
- [75] M. F. Müller, A. E. Ibrahim, and M. J. Arends, "Molecular pathological classification of colorectal cancer," *Virchows Archiv*, vol. 469, pp. 125–134, 2016.
- [76] P. Findeisen, M. Kloor, S. Merx, C. Sutter, S. M. Woerner, N. Dostmann, A. Benner, B. Dondog, M. Pawlita, W. Dippold *et al.*, "T25 repeat in the 3' untranslated region of the casp2 gene: a sensitive and specific marker for microsatellite instability in colorectal cancer," *Cancer research*, vol. 65, no. 18, pp. 8072–8078, 2005.
- [77] L. H. Nguyen, A. Goel, and D. C. Chung, "Pathways of colorectal carcinogenesis," *Gastroenterology*, vol. 158, no. 2, pp. 291–302, 2020.
- [78] C. Wang, H. Zhang, Y. Liu, Y. Wang, H. Hu, and G. Wang, "Molecular subtyping in colorectal cancer: A bridge to personalized therapy," *Oncology Letters*, vol. 25, no. 6, pp. 1–13, 2023.
- [79] J. Guinney, R. Dienstmann, X. Wang, A. De Reynies, A. Schlicker, C. Soneson, L. Marisa, P. Roepman, G. Nyamundanda, P. Angelino *et al.*, "The consensus molecular subtypes of colorectal cancer," *Nature medicine*, vol. 21, no. 11, pp. 1350–1356, 2015.
- [80] P. D. Dunne and M. J. Arends, "Molecular pathological classification of colorectal cancer—an update," *Virchows Archiv*, vol. 484, no. 2, pp. 273–285, 2024.
- [81] B. Zhang, J. Wang, X. Wang, J. Zhu, Q. Liu, Z. Shi, M. C. Chambers, L. J. Zimmerman, K. F. Shaddox, S. Kim *et al.*, "Proteogenomic characterization of human colon and rectal cancer," *Nature*, vol. 513, no. 7518, pp. 382–387, 2014.

- [82] C. Li, Y.-D. Sun, G.-Y. Yu, J.-R. Cui, Z. Lou, H. Zhang, Y. Huang, C.-G. Bai, L.-L. Deng, P. Liu *et al.*, “Integrated omics of metastatic colorectal cancer,” *Cancer cell*, vol. 38, no. 5, pp. 734–747, 2020.
- [83] Y. Zhang, F. Chen, D. S. Chandrashekar, S. Varambally, and C. J. Creighton, “Proteogenomic characterization of 2002 human cancers reveals pan-cancer molecular subtypes and associated pathways,” *Nature Communications*, vol. 13, no. 1, p. 2669, 2022.
- [84] G. Berg, D. Rybakova, D. Fischer, T. Cernava, M.-C. C. Vergès, T. Charles, X. Chen, L. Cocolin, K. Eversole, G. H. Corral *et al.*, “Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges,” *Microbiome*, vol. 8, no. 1, pp. 1–22, 2020.
- [85] “Structure, function and diversity of the healthy human microbiome,” pp. 207–214, 2012.
- [86] K. Lee, M. Luong, H. Shaw, P. Nathan, V. Bataille, and T. Spector, “The gut microbiome: what the oncologist ought to know,” *British journal of cancer*, vol. 125, no. 9, pp. 1197–1209, 2021.
- [87] M. Van de Guchte, S. D. Burz, J. Cadiou, J. Wu, S. Mondot, H. M. Blottière, and J. Doré, “Alternative stable states in the intestinal ecosystem: proof of concept in a rat model and a perspective of therapeutic implications,” *Microbiome*, vol. 8, no. 1, pp. 1–16, 2020.
- [88] M. Van De Guchte, S. Mondot, and J. Doré, “Dynamic properties of the intestinal ecosystem call for combination therapies, targeting inflammation and microbiota, in ulcerative colitis,” *Gastroenterology*, vol. 161, no. 6, pp. 1969–1981, 2021.
- [89] G. D. Sepich-Poore, L. Zitvogel, R. Strausman, J. Hasty, J. A. Wargo, and R. Knight, “The microbiome and human cancer,” *Science*, vol. 371, no. 6536, p. eabc4552, 2021.
- [90] R. Bingula, M. Filaire, N. Radosevic-Robin, M. Bey, J.-Y. Berthon, A. Bernalier-Donadille, M.-P. Vasson, E. Filaire *et al.*, “Desired turbulence? gut-lung axis, immunity, and lung cancer,” *Journal of oncology*, vol. 2017, 2017.
- [91] V. Gopalakrishnan, B. A. Helmink, C. N. Spencer, A. Reuben, and J. A. Wargo, “The influence of the gut microbiome on cancer, immunity, and cancer immunotherapy,” *Cancer cell*, vol. 33, no. 4, pp. 570–580, 2018.
- [92] D. Pagliari, A. Saviano, E. Newton, M. L. Serricchio, A. A. Dal Lago, A. Gasbarrini, R. Cianci *et al.*, “Gut microbiota-immune system crosstalk and pancreatic disorders,” *Mediators of inflammation*, vol. 2018, 2018.
- [93] L. T. Geller, M. Barzily-Rokni, T. Danino, O. H. Jonas, N. Shental, D. Nejman, N. Gavert, Y. Zwing, Z. A. Cooper, K. Shee *et al.*, “Potential role of intratumor bacteria in mediating tumor resistance to the chemotherapeutic drug gemcitabine,” *Science*, vol. 357, no. 6356, pp. 1156–1160, 2017.
- [94] D. Davar, A. K. Dzutsev, J. A. McCulloch, R. R. Rodrigues, J.-M. Chauvin, R. M. Morrison, R. N. Deblasio, C. Menna, Q. Ding, O. Pagliano *et al.*, “Fecal microbiota transplant overcomes resistance to anti-pd-1 therapy in melanoma patients,” *Science*, vol. 371, no. 6529, pp. 595–602, 2021.
- [95] C. M. Dejea, E. C. Wick, E. M. Hechenbleikner, J. R. White, J. L. Mark Welch, B. J. Rossetti, S. N. Peterson, E. C. Snosrud, G. G. Borisy, M. Lazarev *et al.*, “Microbiota organization is a distinct feature of proximal colorectal cancers,” *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 111, no. 51, pp. 18 321–18 326, 2014.

- [96] S. Bullman, C. S. Pedomallu, E. Sicinska, T. E. Clancy, X. Zhang, D. Cai, D. Neuberg, K. Huang, F. Guevara, T. Nelson *et al.*, “Analysis of fusobacterium persistence and antibiotic response in colorectal cancer,” *Science*, vol. 358, no. 6369, pp. 1443–1448, 2017.
- [97] M. Jones, P. Helliwell, C. Pritchard, J. Tharakan, and J. Mathew, “*Helicobacter pylori* in colorectal neoplasms: is there an aetiological relationship?” *World journal of surgical oncology*, vol. 5, pp. 1–6, 2007.
- [98] A. Darfeuille-Michaud, J. Boudeau, P. Bulois, C. Neut, A.-L. Glasser, N. Barnich, M.-A. Bringer, A. Swidsinski, L. Beaugerie, and J.-F. Colombel, “High prevalence of adherent-invasive *Escherichia coli* associated with ileal mucosa in Crohn’s disease,” *Gastroenterology*, vol. 127, no. 2, pp. 412–421, 2004.
- [99] I. Sobhani, J. Tap, F. Roudot-Thoraval, J. P. Roperch, S. Letulle, P. Langella, G. Corthier, J. T. Van Nhieu, and J. P. Furet, “Microbial dysbiosis in colorectal cancer (CRC) patients,” *PloS one*, vol. 6, no. 1, p. e16393, 2011.
- [100] E. C. Wick, S. Rabizadeh, E. Albesiano, X. Wu, S. Wu, J. Chan, K.-J. Rhee, G. Ortega, D. L. Huso, D. Pardoll *et al.*, “Stat3 activation in murine colitis induced by enterotoxigenic *Bacteroides fragilis*,” *Inflammatory bowel diseases*, vol. 20, no. 5, pp. 821–834, 2014.
- [101] R. Kumar, J. L. Herold, D. Schady, J. Davis, S. Kopetz, M. Martinez-Moczygemba, B. E. Murray, F. Han, Y. Li, E. Callaway *et al.*, “*Streptococcus gallolyticus* subsp. *gallolyticus* promotes colorectal tumor development,” *PLoS pathogens*, vol. 13, no. 7, p. e1006440, 2017.
- [102] X. Wang, Y. Yang, D. R. Moore, S. L. Nimmo, S. A. Lightfoot, and M. M. Huycke, “4-hydroxy-2-nonenal mediates genotoxicity and bystander effects caused by *Enterococcus faecalis*-infected macrophages,” *Gastroenterology*, vol. 142, no. 3, pp. 543–551, 2012.
- [103] H. Bernstein, C. Bernstein, C. Payne, K. Dvorakova, and H. Garewal, “Bile acids as carcinogens in human gastrointestinal cancers,” *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, vol. 589, no. 1, pp. 47–65, 2005.
- [104] M. Kim, E. Vogtman, D. A. Ahlquist, M. E. Devens, J. B. Kisiel, W. R. Taylor, B. A. White, V. L. Hale, J. Sung, N. Chia *et al.*, “Fecal metabolomic signatures in colorectal adenoma patients are associated with gut microbiota and early events of colorectal cancer pathogenesis,” *MBio*, vol. 11, no. 1, pp. 10–1128, 2020.
- [105] C. H. Johnson, C. M. Dejea, D. Edler, L. T. Hoang, A. F. Santidrian, B. H. Felding, J. Ivanisevic, K. Cho, E. C. Wick, E. M. Hechenbleikner *et al.*, “Metabolism links bacterial biofilms and colon carcinogenesis,” *Cell metabolism*, vol. 21, no. 6, pp. 891–897, 2015.
- [106] C. V. Chagneau, C. Garcie, N. Bossuet-Greif, S. Tronnet, A. O. Brachmann, J. Piel, J.-P. Nougayrède, P. Martin, and E. Oswald, “The polyamine spermidine modulates the production of the bacterial genotoxin colibactin,” *MSphere*, vol. 4, no. 5, pp. 10–1128, 2019.
- [107] D. J. Puleston, M. D. Buck, R. I. K. Geltink, R. L. Kyle, G. Caputa, D. O’Sullivan, A. M. Cameron, A. Castoldi, Y. Musa, A. M. Kabat *et al.*, “Polyamines and eIF5a hypusination modulate mitochondrial respiration and macrophage activation,” *Cell metabolism*, vol. 30, no. 2, pp. 352–363, 2019.

- [108] S. Yang, H. Dai, Y. Lu, R. Li, C. Gao, and S. Pan, "Trimethylamine n-oxide promotes cell proliferation and angiogenesis in colorectal cancer," *Journal of immunology research*, vol. 2022, no. 1, p. 7043856, 2022.
- [109] Y. Cao, J. Oh, M. Xue, W. J. Huh, J. Wang, J. A. Gonzalez-Hernandez, T. A. Rice, A. L. Martin, D. Song, J. M. Crawford *et al.*, "Commensal microbiota from patients with inflammatory bowel disease produce genotoxic metabolites," *Science*, vol. 378, no. 6618, p. eabm3233, 2022.
- [110] H. N. Bell, A. K. Huber, R. Singhal, N. Korimerla, R. J. Rebernick, R. Kumar, M. O. El-Derany, P. Sajjakulnukit, N. K. Das, S. A. Kerk *et al.*, "Microenvironmental ammonia enhances t cell exhaustion in colorectal cancer," *Cell metabolism*, vol. 35, no. 1, pp. 134–149, 2023.
- [111] N. Narii, L. Zha, T. Sobue, T. Kitamura, M. Komatsu, Y. Shimomura, S. Shiba, S. Mizutani, T. Yamada, and S. Yachida, "Intestinal bacteria fluctuating in early-stage colorectal cancer carcinogenesis are associated with diet in healthy adults," *Nutrition and Cancer*, pp. 1–8, 2024.
- [112] D. Hernandez and T. B. Brown, "Measuring the algorithmic efficiency of neural networks," *arXiv preprint arXiv:2005.04305*, 2020.
- [113] H. Estiri, J. G. Klann, and S. N. Murphy, "A clustering approach for detecting implausible observation values in electronic health records data," *BMC medical informatics and decision making*, vol. 19, pp. 1–16, 2019.
- [114] E. Mohammadi, M. Alizadeh, M. Asgarimoghaddam, X. Wang, and M. G. Simões, "A review on application of artificial intelligence techniques in microgrids," *IEEE Journal of Emerging and Selected Topics in Industrial Electronics*, vol. 3, no. 4, pp. 878–890, 2022.
- [115] J. K. Grewal, B. Tessier-Cloutier, M. Jones, S. Gakkhar, Y. Ma, R. Moore, A. J. Mungall, Y. Zhao, M. D. Taylor, K. Gelmon *et al.*, "Application of a neural network whole transcriptome-based pan-cancer method for diagnosis of primary and metastatic cancers," *JAMA network open*, vol. 2, no. 4, pp. e192 597–e192 597, 2019.
- [116] K. Swanson, E. Wu, A. Zhang, A. A. Alizadeh, and J. Zou, "From patterns to patients: Advances in clinical machine learning for cancer diagnosis, prognosis, and treatment," *Cell*, vol. 186, no. 8, pp. 1772–1791, 2023.
- [117] V. Y. Londhe and B. Bhasin, "Artificial intelligence and its potential in oncology," *Drug discovery today*, vol. 24, no. 1, pp. 228–232, 2019.
- [118] A. Penson, N. Camacho, Y. Zheng, A. M. Varghese, H. Al-Ahmadie, P. Razavi, S. Chandarlapaty, C. E. Vallejo, E. Vakiani, T. Gilewski *et al.*, "Development of genome-derived tumor type prediction to inform clinical cancer care," *JAMA oncology*, vol. 6, no. 1, pp. 84–91, 2020.
- [119] E. Pasolli, L. Schiffer, P. Manghi, A. Renson, V. Obenchain, D. T. Truong, F. Beghini, F. Malik, M. Ramos, J. B. Dowd *et al.*, "Accessible, curated metagenomic data through experimenthub," *Nature methods*, vol. 14, no. 11, pp. 1023–1024, 2017.
- [120] J. Wirbel, P. T. Pyl, E. Kartal, K. Zych, A. Kashani, A. Milanese, J. S. Fleck, A. Y. Voigt, A. Palleja, R. Ponnudurai *et al.*, "Meta-analysis of fecal metagenomes reveals global microbial signatures that are specific for colorectal cancer," *Nature medicine*, vol. 25, no. 4, pp. 679–689, 2019.

- [121] Q. Feng, S. Liang, H. Jia, A. Stadlmayr, L. Tang, Z. Lan, D. Zhang, H. Xia, X. Xu, Z. Jie *et al.*, “Gut microbiome development along the colorectal adenoma–carcinoma sequence,” *Nature communications*, vol. 6, no. 1, p. 6528, 2015.
- [122] D. Dhakan, A. Maji, A. Sharma, R. Saxena, J. Pulikkan, T. Grace, A. Gomez, J. Scaria, K. Amato, and V. Sharma, “The unique composition of indian gut microbiome, gene catalogue, and associated fecal metabolome deciphered using multi-omics approaches,” *Gigascience*, vol. 8, no. 3, p. giz004, 2019.
- [123] A. Gupta, D. Dhakan, A. Maji, R. Saxena, M. S. PK VP *et al.*, “Association of flavonifractor plautii, a flavonoid-degrading bacterium, with the gut microbiome of colorectal cancer patients in india. msystems. 2019; 4,” *Yang, Y., et al., Dysbiosis of human gut microbiome in young-onset colorectal cancer. Nat Commun*, vol. 12, no. 1, p. 6757, 2021.
- [124] G. D. Hannigan, M. B. Duhaime, M. T. Ruffin IV, C. C. Koumpouras, and P. D. Schloss, “Diagnostic potential and interactive dynamics of the colorectal cancer virome,” *MBio*, vol. 9, no. 6, pp. 10–1128, 2018.
- [125] G. Zeller, J. Tap, A. Y. Voigt, S. Sunagawa, J. R. Kultima, P. I. Costea, A. Amiot, J. Böhm, F. Brunetti, N. Habermann *et al.*, “Potential of fecal microbiota for early-stage detection of colorectal cancer,” *Molecular systems biology*, vol. 10, no. 11, p. 766, 2014.
- [126] J. Yu, Q. Feng, S. H. Wong, D. Zhang, Q. yi Liang, Y. Qin, L. Tang, H. Zhao, J. Stenvang, Y. Li *et al.*, “Metagenomic analysis of faecal microbiome as a tool towards targeted non-invasive biomarkers for colorectal cancer,” *Gut*, vol. 66, no. 1, pp. 70–78, 2017.
- [127] S. Yachida, S. Mizutani, H. Shiroma, S. Shiba, T. Nakajima, T. Sakamoto, H. Watanabe, K. Masuda, Y. Nishimoto, M. Kubo *et al.*, “Metagenomic and metabolomic analyses reveal distinct stage-specific phenotypes of the gut microbiota in colorectal cancer,” *Nature medicine*, vol. 25, no. 6, pp. 968–976, 2019.
- [128] E. Vogtmann, X. Hua, G. Zeller, S. Sunagawa, A. Y. Voigt, R. Hercog, J. J. Goedert, J. Shi, P. Bork, and R. Sinha, “Colorectal cancer and the human gut microbiome: reproducibility with whole-genome shotgun sequencing,” *PloS one*, vol. 11, no. 5, p. e0155362, 2016.
- [129] A. M. Thomas, P. Manghi, F. Asnicar, E. Pasolli, F. Armanini, M. Zolfo, F. Beghini, S. Manara, N. Karcher, C. Pozzi *et al.*, “Metagenomic analysis of colorectal cancer datasets identifies cross-cohort microbial diagnostic signatures and a link with choline degradation,” *Nature medicine*, vol. 25, no. 4, pp. 667–678, 2019.
- [130] I. T. Jolliffe, *Principal component analysis for special types of data*. Springer, 2002.
- [131] L. Van der Maaten and G. Hinton, “Visualizing data using t-sne.” *Journal of machine learning research*, vol. 9, no. 11, 2008.
- [132] R. Muthukrishnan and R. Rohini, “Lasso: A feature selection technique in predictive modeling for machine learning,” in *2016 IEEE international conference on advances in computer applications (ICACA)*. Ieee, 2016, pp. 18–20.
- [133] T. G. Nick and K. M. Campbell, “Logistic regression,” *Topics in biostatistics*, pp. 273–301, 2007.

- [134] L. Breiman, "Random forests," *Machine learning*, vol. 45, pp. 5–32, 2001.
- [135] S. Yue, P. Li, and P. Hao, "Svm classification: Its contents and challenges," *Applied Mathematics-A Journal of Chinese Universities*, vol. 18, pp. 332–342, 2003.
- [136] S. Zhang, "Challenges in knn classification," *IEEE Transactions on Knowledge and Data Engineering*, vol. 34, no. 10, pp. 4663–4675, 2021.
- [137] B. De Ville, "Decision trees," *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Statistics*, vol. 5, no. 6, pp. 448–455, 2013.
- [138] S. K. Tasoulis, A. G. Vrahatis, S. V. Georgakopoulos, and V. P. Plagianakos, "Biomedical data ensemble classification using random projections," in *2018 IEEE International Conference on Big Data (Big Data)*. IEEE, 2018, pp. 166–172.
- [139] A. G. Vrahatis, S. K. Tasoulis, S. V. Georgakopoulos, and V. P. Plagianakos, "Ensemble classification through random projections for single-cell rna-seq data," *Information*, vol. 11, no. 11, p. 502, 2020.
- [140] J. D. Smith, "Metabolism of phosphonates," in *The role of phosphonates in living systems*. CRC Press, 2018, pp. 31–53.
- [141] A. A. Badawy, "Kynurenine pathway of tryptophan metabolism: regulatory and functional aspects," *International journal of tryptophan research*, vol. 10, p. 1178646917691938, 2017.
- [142] L. Perez-Castro, R. Garcia, N. Venkateswaran, S. Barnes, and M. Conacci-Sorrell, "Tryptophan and its metabolites in normal physiology and cancer etiology," *The FEBS journal*, vol. 290, no. 1, pp. 7–27, 2023.
- [143] R. Pieroth, S. Paver, S. Day, and C. Lammersfeld, "Folate and its impact on cancer risk," *Current nutrition reports*, vol. 7, pp. 70–84, 2018.
- [144] J. Zińczuk, M. Maciejczyk, K. Zaręba, A. Pryczynicz, V. Dymicka-Piekarska, J. Kamińska, O. Koper-Lenkiewicz, J. Matowicka-Karna, B. Kędra, A. Zalewska *et al.*, "Pro-oxidant enzymes, redox balance and oxidative damage to proteins, lipids and dna in colorectal cancer tissue. is oxidative stress dependent on tumour budding and inflammatory infiltration?" *Cancers*, vol. 12, no. 6, p. 1636, 2020.
- [145] E. Ananieva, "Targeting amino acid metabolism in cancer growth and anti-tumor immune response," *World journal of biological chemistry*, vol. 6, no. 4, p. 281, 2015.
- [146] J. Eniafe and S. Jiang, "The functional roles of tca cycle metabolites in cancer," *Oncogene*, vol. 40, no. 19, pp. 3351–3363, 2021.
- [147] A. C. Newman and O. D. Maddocks, "One-carbon metabolism in cancer," *British journal of cancer*, vol. 116, no. 12, pp. 1499–1504, 2017.
- [148] F. Pascual and G. M. Carman, "Phosphatidate phosphatase, a key regulator of lipid homeostasis," *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-molecular and cell biology of lipids*, vol. 1831, no. 3, pp. 514–522, 2013.

- [149] L. A. Broadfield, A. A. Pane, A. Talebi, J. V. Swinnen, and S.-M. Fendt, "Lipid metabolism in cancer: New perspectives and emerging mechanisms," *Developmental cell*, vol. 56, no. 10, pp. 1363–1393, 2021.
- [150] B. Faubert, A. Solmonson, and R. J. DeBerardinis, "Metabolic reprogramming and cancer progression," *Science*, vol. 368, no. 6487, p. eaaw5473, 2020.
- [151] Y.-I. Kim, "Folate and colorectal cancer: An evidence-based critical review," *Molecular nutrition & food research*, vol. 51, no. 3, pp. 267–292, 2007.
- [152] L. Sherwood, *Introduction to human physiology*. Brooks/Cole, Cengage Learning., 2013.
- [153] A. Al-Saffar, A. N. da Costa, A. Delaunois, D. J. Leishman, L. Marks, M.-L. Rosseels, and J.-P. Valentin, "Gastrointestinal safety pharmacology in drug discovery and development," *Principles of Safety Pharmacology*, pp. 291–321, 2015.
- [154] A. E. Bharucha and M. Camilleri, "Physiology of the colon and its measurement," in *Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract, 2 Volume Set*. Elsevier, 2019, pp. 1676–1688.
- [155] J. R. Spence, R. Lauf, and N. F. Shroyer, "Vertebrate intestinal endoderm development," *Developmental dynamics*, vol. 240, no. 3, pp. 501–520, 2011.
- [156] D. Kluth, S. Jaeschke-Melli, and H. Fiegel, "The embryology of gut rotation," in *Seminars in pediatric surgery*, vol. 12, no. 4. Elsevier, 2003, pp. 275–279.
- [157] J. M. Slack and L. Dale, *Essential developmental biology*. John Wiley & Sons, 2021.
- [158] M.-l. Wan, Y. Wang, Z. Zeng, B. Deng, B.-s. Zhu, T. Cao, Y.-k. Li, J. Xiao, Q. Han, and Q. Wu, "Colorectal cancer (crc) as a multifactorial disease and its causal correlations with multiple signaling pathways," *Bioscience reports*, vol. 40, no. 3, p. BSR20200265, 2020.