



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**  
**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**  
**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**



**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**  
**ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ-ΠΡΩΚΤΟΥ**

**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**Μελέτη των σπανιότερων όγκων του παχέος εντέρου και του  
ορθού**

Γεωργία Δημοπούλου  
Ειδικεύομενη Χειρουργικής

**ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

Ευάγγελος Δ. Λώλης, Επιμελητής Α ΈΣΥ, Επιβλέπων

Θεοδόσιος Θεοδοσόπουλος, Καθηγητής Χειρουργικής, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Δημήτριος Συμεωνίδης, Επικ. Καθηγητής Χειρουργικής, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

**Λάρισα 05/03/2021**



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**  
**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**  
**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**



**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**  
**ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ-ΠΡΩΚΤΟΥ**

**STUDY ON RARE NEOPLASMS OF COLON AND RECTUM**

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1. Ευχαριστίες.....	4
2. Περίληψη.....	5
3. Αγγλική περίληψη – Summary.....	6
4. Εισαγωγή.....	7
5. Γενικό Μέρος.....	8
5.1.Επιδημιολογία - Κλινικά χαρακτηριστικά.....	8
5.2.Ανατομία - Εμβρυολογική προέλευση.....	12
5.3.Καρκινογένεση - Γενετική ανάλυση.....	20
5.4.Παθολογική ανατομική - Σταδιοποίηση .....	24
5.5.Θεραπεία.....	38
5.5.1. Χειρουργική.....	38
5.5.2. Χημειοθεραπεία.....	41
5.5.3. Ακτινοθεραπεία.....	44
6. Ειδικό Μέρος.....	45
6.1.Σκοπός.....	45
6.2.Ασθενείς μελέτης και Μέθοδος.....	45
6.3.Αποτελέσματα.....	47
6.4.Συζήτηση.....	57
6.5.Συμπεράσματα.....	61
7. Βιβλιογραφικές αναφορές.....	62

Στους γονείς μου που με στηρίζουν σε κάθε βήμα της ζωής μου.

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

Στο Παθολογοανατομικό τμήμα του Γ. Ν. Βόλου, κ. Φερετσιάν, κ. Καλοδήμο, κ. Σκουφογιάννη.

## 2. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου και του ορθού αποτελεί την τρίτη πιο συχνή αιτία καρκίνου παγκοσμίως. Έχουν διακριθεί διάφοροι ιστολογικοί τύποι, με το αδενοκαρκίνωμα να αποτελεί τον πιο συχνό. Παρόλο, που ο ιστολογικός τύπος παίζει σημαντικό ρόλο στην πρόγνωση, και ενδεχομένως στην θεραπεία, οι σπανιότεροι όγκοι συχνά υποτιμούνται.

Σκοπός της μελέτης είναι η καταγραφή και μελέτη των σπάνιων όγκων του παχέος εντέρου και του ορθού με στόχο τον προσδιορισμό των παθολογοανατομικών χαρακτηριστικών, τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά, την συχνότητα, την εντόπιση και το στάδιο.

Μέθοδος: Αναδρομική μελέτη στους ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε θεραπευτική κολεκτομή, σκωληκοειδεκτομή και εκτομή ορθού στην Χειρουργική κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Βόλου «Αχιλλοπούλειο» την χρονική περίοδο 2011-2020.

Αποτελέσματα: Από τις 515 ιστολογικές εκθέσεις που εξετάστηκαν, σπάνιοι όγκοι ανευρέθηκαν σε 73 ιστολογικά παρασκευάσματα. Η ηλικία των ασθενών ποικίλλει με πιο συχνή εμφάνιση στους ηλικιωμένους ασθενείς. Οι σπάνιοι όγκοι είναι πιο συχνοί στους άνδρες ασθενείς και έχουν συχνότερη εντόπιση στο δεξιό κόλον. Κατά το πλείστον η παρουσίαση των όγκων αυτών είναι σε προχωρημένο στάδιο.

Συμπέρασμα: Χρειάζονται κλινικές μελέτες καταγραφής των σπάνιων όγκων του παχέος εντέρου και του ορθού, και εξατομίκευση της θεραπείας βάσει των μοριακών τους χαρακτηριστικών.

Λέξεις κλειδιά: σπάνιοι όγκοι, βλεννώδες αδενοκαρκίνωμα, αδενοκαρκίνωμα με μορφολογία από κύτταρα δίκην σφραγιστήρος δακτυλιδιού, μυελοειδές καρκίνωμα, αδενοπλάκώδες καρκίνωμα

### 3. SUMMARY

Colorectal cancer represents the third most common cause of cancer worldwide. Several histopathological types are distinguished, and conventional adenocarcinoma is the most common type. Although histological type plays an important role in prognosis, and therefore in therapeutic approach, the rarest tumors are underestimated.

The aim of this study is to record and study the rare tumors of colon and rectum in order to define the characteristics of their histopathological characteristics, their epidemiological characteristics, their prevalence, their location and their stage.

Method: Retrospective observational study including the patients that underwent therapeutic colectomy, appendectomy or rectal excision at the Surgery Department of General Hospital of Volos "Achillopouleio" between 2011-2020.

Results: 515 histology reports were reviewed; rare tumors were examined in 73 histological specimens. The age of the patients varies, with the older patients being more favorable. Rare tumors were more common in male patients and were more commonly located in the right colon. Most likely, the presentation of the tumors was in advanced stage.

Conclusion: More clinical studies are needed to record the rare tumors of colon and rectum and individualize the therapeutic aspects based on their molecular characteristics.

Key words: rare neoplasms, mucinous adenocarcinoma, signet ring cell carcinoma, medullary carcinoma, adenosquamous carcinoma

#### 4. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου και του ορθού, όντας ο τρίτος πιο συχνός καρκίνος παγκοσμίως, αποτελεί σημαντικό θέμα συζήτησης και έρευνας όλων των ιατρικών ειδικοτήτων που σχετίζονται με την αντιμετώπιση του. Ωστόσο, υπάρχουν περιορισμένα βιβλιογραφικά δεδομένα όσον αφορά τη μελέτη των σπανιότερων όγκων του παχέος εντέρου και του ορθού, όπως το βλεννώδες αδενοκαρκίνωμα, το αδενοκαρκίνωμα από κύτταρα με μορφολογία δίκην σφραγιστήρος δακτυλιδιού, το αδenoπλακώδες καρκίνωμα, και άλλων σπανιότερων και μικτών ιστολογικών τύπων. Σπάνιοι όγκοι θεωρούνται αυτοί που έχουν επίπτωση σε λιγότερους από 50 ασθενείς ανά 100.000/πληθυσμό. Είναι όμως αναγκαία η απόκτηση γνώσης και κλινικής εμπειρίας, ως προς την διάγνωση και την θεραπευτική αντιμετώπιση των σπανιότερων αυτών όγκων. [1]

Με την ραγδαία εξέλιξη της μοριακής γενετικής προκύπτουν νέοι ορίζοντες στην μελέτη και θεραπεία των νεοπλασμάτων και δημιουργείται η ανάγκη εξατομίκευσης των θεραπευτικών προσεγγίσεων. Πιο συγκεκριμένα, οι ασθενείς αυτοί οφείλουν να αντιμετωπίζονται κατόπιν αποφάσεων ογκολογικών συμβουλίων, στα οποία θα πρέπει να συμμετέχουν καταρτισμένοι γαστρεντερολόγοι, χειρουργοί, παθολογοανατόμοι, ακτινολόγοι, ογκολόγοι και ακτινοθεραπευτές.

Επιπλέον, οι ασθενείς που διαγιγνώσκονται με σπάνιους όγκους θα πρέπει να λαμβάνουν μέρος σε κλινικές δοκιμές, , παρόλο που ο αριθμός τους είναι μικρός, ώστε να καταγραφούν και να μελετηθούν οι θεραπευτικές προσεγγίσεις που εφαρμόστηκαν, και ανάλογα με την αποτελεσματικότητα των προσεγγίσεων αυτών, ενδεχομένως, να προκύψουν νέα θεραπευτικά πρωτόκολλα. [2]

## 5. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### 5.1. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ – ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου αποτελεί την τρίτη αιτία θανάτου παγκοσμίως, με επίπτωση 10% παγκοσμίως, πιο συχνά στο ανδρικό φύλο, και θνητότητα 9,4%. Η μέση ηλικία διάγνωσης της νόσου είναι τα 70 έτη για τους καρκίνους του παχέος εντέρου και τα 63 έτη για τους καρκίνους του ορθού. Όσων αφορά την ηλικία εμφάνισης της νόσου στην ηλικιακή ομάδα ασθενών 18 έως 50 ετών η επίπτωση είναι 12%, συγκεκριμένα 11% για καρκίνο με εντόπιση στο κόλον και 15% για καρκίνο με εντόπιση στο ορθό. Στην ηλικιακή ομάδα ασθενών 50 έως 64 ετών, η επίπτωση είναι 34%, όπου 31% εντοπίζεται στο κόλον και 41% στο ορθό. Στην ηλικιακή ομάδα ασθενών άνω των 65 ετών η επίπτωση είναι 54%, με την εντόπιση στο κόλον να συνιστά το 58% και στο ορθό 44%. [3,4]

Πιο αναλυτικά, ο καρκίνος με εντόπιση στο εγγύς (δεξιό) κόλον υπολογίζεται να κατέχει το 40% στον γενικό πληθυσμό, με αναλογία 36% στους άνδρες και 45% στις γυναίκες, ενώ ανάλογα με την ηλικιακή ομάδα η επίπτωση είναι 23% για την ομάδα ασθενών έως 50 ετών, 31% για την ομάδα ασθενών 50-64 ετών και 49% για ασθενείς άνω των 65 ετών. Ο καρκίνος με εντόπιση το περιφερικό (αριστερό) κόλον προσβάλλει το 22% του γενικού πληθυσμού, αναλογικά 23% στους άνδρες και 20% στις γυναίκες, 25% σε ασθενείς έως 50 ετών, 25% σε ασθενείς 50-64 ετών και 19% σε ασθενείς άνω των 65 ετών. Ο καρκίνος της σκωληκοειδούς απόφυσης αποτελεί το 3% των νεοπλασμάτων του παχέος εντέρου, με επίπτωση 3% στον ανδρικό πληθυσμό και 4% στον γυναικείο πληθυσμό. Όσων αφορά την ηλικιακή κατανομή, το ποσοστό εμφάνισης σε ασθενείς έως 50 ετών είναι 10%, σε ασθενείς 50-64 ετών είναι 3% και σε ασθενείς άνω των 65 ετών είναι 2%. Η κλινική οντότητα του καρκίνου του ορθού αποτελεί το 29% των νεοπλασμάτων του παχέος εντέρου, με συνολική επίπτωση 32% στους άνδρες και 25% στις γυναίκες. Υπολογίζεται ότι προσβάλλει το 37% των ασθενών έως 50 ετών, το 36% των ασθενών της ηλικιακής ομάδας 50-64 ετών και το 23% των ασθενών άνω των 65 ετών. Ένα ποσοστό περιστατικών προσδιορίζεται σε μη καθορισμένη εντόπιση στο παχύ έντερο. [3]

Όσων αφορά τους ιστολογικούς υπότυπους, το αδενοκαρκίνωμα του παχέος εντέρου-ορθού εμφανίζεται στο 90% των περιπτώσεων, με μέση ηλικία εμφάνισης τα 70 έτη. Είναι ο πιο συχνός πρωτοπαθής όγκος του παχέος εντέρου και του ορθού. Είναι συχνό στα Σύνδρομα Οικογενούς Πολυποδιάσης και στις Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Νόσους του εντέρου. Οι όγκοι του δεξιού κόλου προκαλούν αναιμία, ατονία και καταβολή, ενώ οι όγκοι του περιφερικού κόλου προκαλούν εντερορραγίες και αλλαγές στις συνήθειες κένωσης (διάρροια ή δυσκοιλιότητα).



Το αδενοκαρκίνωμα εντερικού τύπου της σκωληκοειδούς απόφυσης είναι ο πιο συχνός ιστολογικός τύπος πρωτοπαθούς καρκίνου της σκωληκοειδούς απόφυσης αντιπροσωπεύοντας το 60% των περιπτώσεων, αλλά αντιπροσωπεύει <0,5% των καρκίνων του γαστρεντερικού σωλήνα. Η ηλικία εμφάνισης είναι τα 62 έως 65 έτη, με πιο συχνή εντόπιση στους άνδρες. Η κλινική τους εικόνα είναι όμοια με αυτή της σκωληκοειδίτιδας. [5]

Το βλεννώδες αδενοκαρκίνωμα (mucinous adenocarcinoma) αφορά το 10-15% των καρκίνων του παχέος εντέρου, με πιο συχνή εντόπιση στο δεξιό κόλον και μέση ηλικία εμφάνισης τα 60 έτη. Η επίπτωση στο γυναικείο φύλο είναι μικρότερη. Έχει παρόμοια πρόγνωση με το αδενοκαρκίνωμα του παχέος εντέρου. [6]

Το αδενοκαρκίνωμα από κύτταρα με μορφολογία δίκην σφραγιστήρος δακτυλιδιού (signet ring cell carcinoma) αφορά το 0,7-1% των νεοπλασμάτων του παχέος εντέρου, εμφανίζεται σε νεότερους ασθενείς (ηλικίες 48-70 έτη) με μέση ηλικία εμφάνισης τα 65 έτη και είναι πιο συχνό στον γυναικείο πληθυσμό. Έχει συχνότερη εντόπιση στο δεξιό κόλον, Η πρόγνωση του είναι χειρότερη από αυτή του αδενοκαρκινώματος του παχέος εντέρου. [6,7]

Το μυελοειδές καρκίνωμα (medullary carcinoma) αφορά το 2,2% των καρκίνων του παχέος εντέρου, αλλά και το 20% του νεοπλασμάτων με χαμηλή διαφοροποίηση. Η μέση ηλικία εμφάνισης είναι όμοια με αυτή του αδενοκαρκινώματος του παχέος εντέρου-ορθού, Έχει συχνή εντόπιση στο δεξιό κόλον και μεγαλύτερη επίπτωση στο γυναικείο φύλο. Μπορεί να σχετίζεται με το σύνδρομο Lynch. [6]

Τα αδιαφοροποίητα καρκινώματα του παχέος εντέρου είναι πολύ σπάνια και δεν έχουν καμία διαφορά στην εντόπιση σε σχέση με το αδενοκαρκίνωμα του παχέος εντέρου. Η μέση ηλικία εμφάνισης είναι τα 70 έτη. Έχουν κακή πρόγνωση και συνήθως δεν έχει όφελος η προεγχειρητική ακτινοθεραπεία, όταν έχουν εντόπιση στο ορθό. [8]

Τα πλακώδη και αδενοπλάκωδη καρκινώματα (squamous/adenosquamous carcinoma) αφορούν το 0,1-0,5% των πρωτοπαθών όγκων του παχέος εντέρου και σχετίζονται με την ελκώδη κολίτιδα, τα χρόνια εντεροδερματικά συρίγγια και την σχιστοσωμίαση. Η μέση ηλικία εμφάνισης είναι τα 60 έτη. Δεν έχουν σημαντική διαφορά στην επίπτωση ως προς το φύλο σε σχέση με το αδενοκαρκίνωμα του παχέος εντέρου-ορθού και έχουν συχνότερη εντόπιση στο δεξιό κόλον και στο ορθό. Η πρόγνωση είναι χειρότερη από το αδενοκαρκίνωμα του παχέος εντέρου. [6,9]

Το οδοντωτό αδενοκαρκίνωμα (serrated adenocarcinoma) είναι το τελικό στάδιο της οδού της οδοντωτής νεοπλασίας. Η μέση ηλικία εμφάνισης είναι τα 67 έτη και υπάρχει διχονομία ως προς την επίπτωση μεταξύ των δύο φύλων. Μελέτες δείχνουν να έχει συχνότερη εντόπιση στο γυναικείο φύλο στους πληθυσμούς της Φιλανδίας, και συχνότερη εντόπιση στο ανδρικό φύλο στους πληθυσμούς της Ισπανίας. Έχει συχνότερη εντόπιση στο δεξιό κόλον και το ορθό. Έχει

χειρότερη πρόγνωση από το αδενοκαρκίνωμα του παχέος εντέρου, ειδικά εάν εντοπίζεται στο αριστερό κόλον. Σε μεγάλο ποσοστό παρουσιάζει λεμφαδενικές μεταστάσεις κατά τη διάγνωση και συνοδεύεται από υψηλού βαθμού «εκβλαστήσεις» στο διηθητικό όριο του όγκου. [6]

Οι νευροενδοκρινείς όγκοι του παχέος εντέρου αφορούν το 1% των όγκων του παχέος εντέρου, έχουν πιο συχνή εντόπιση στο ορθό και την σκωληκοειδή απόφυση, με μέση ηλικία εμφάνισης τα 60 έτη και μεγαλύτερη επίπτωση στον ανδρικό πληθυσμό. [10]

Το αδενοκαρκινοειδές από ομάδες κυττάρων τύπου goblet (Goblet Cell Carcinoid) είναι ένας σπάνιος πρωτοπαθής όγκος της σκωληκοειδούς απόφυσης, και αποτελεί το 5% των πρωτοπαθών νεοπλασμάτων της σκωληκοειδούς απόφυσης. Η μέση ηλικία εμφάνισης είναι τα 52 έτη και είναι 4 φορές πιο συχνό στο γυναικείο φύλο. [5]

Το βλεννώδες κυσταδενοκαρκίνωμα αποτελεί μια σπάνια κλινική οντότητα που προσβάλλει 1 έως 4 ασθενείς ανά 1.000.000/πληθυσμό ετησίως. Η μέση ηλικία κατά την διάγνωση της νόσου είναι τα 53 έτη. Έχει μεγαλύτερη επίπτωση στον γυναικείο πληθυσμό. Οι ασθενείς με οικογενή σύνδρομο πολυποδίασης έχουν αυξημένες πιθανότητες εμφάνισης της νόσου. [11]

Οι στρωματικοί όγκοι των γαστρεντερικού (gastrointestinal stromal tumors, GIST) αφορούν το 0,1%, με μέση ηλικία εμφάνισης τα 40-50 έτη και προσβάλλουν όμοια τα δύο φύλα. Έχει πιο συχνή εντόπιση στο στομάχι και το λεπτό εντέρου, και τρίτη πιο συχνή εντόπιση στο ορθό. [12]

Τα πρωτοπαθή λεμφώματα του παχέος εντέρου-ορθού αποτελούν το 1,4% του συνόλου των λεμφωμάτων, το 10-20% του συνόλου των λεμφωμάτων του γαστρεντερικού σωλήνα και το 0,2-0,6% των κακόηθων νεοπλασμάτων του παχέος εντέρου-ορθού. Έχουν συχνότερη εντόπιση στο τυφλό και το ορθό, λόγω της ύπαρξης μεγάλης ποσότητας λεμφικού ιστού. Είναι πιο συχνό σε άνδρες ασθενείς, ηλικίας άνω των 50 ετών. Το Non-Hodgkin λέμφωμα είναι το πιο συχνό. [12]

Το ηθμοειδές αδενοκαρκίνωμα (cribriform comedo-type adenocarcinoma) αποτελεί το 7,3% των νεοπλασμάτων του παχέος εντέρου-ορθού. Έχει μέση ηλικία εμφάνισης τα 56 έτη με συχνότερη επίπτωση στον ανδρικό πληθυσμό. Δεν έχει κάποια προτίμηση θέσης. Εμφανίζεται σε προχωρημένο στάδιο, συχνά με λεμφαδενικές μεταστάσεις. Στην περίπτωση διάγνωσης σε όγκους T1 είναι αυξημένες οι πιθανότητες λεμφαδενικών μεταστάσεων. Έχει χειρότερη πρόγνωση από το αδενοκαρκίνωμα του παχέος εντέρου. [6]

Το μικροσωληνώδες καρκίνωμα (micropapillary carcinoma) του παχέος εντέρου περιγράφεται για πρώτη φορά το 2005. Μέχρι πρότινος ήταν αναγνωρισμένος ιστολογικός υπότυπος σε άλλα όργανα όπως ο μαστός και η ουροδόχος κύστη. Η επίπτωση του ποικίλει από 9-19% των νεοπλασμάτων του παχέος εντέρου-ορθού. Η μέση ηλικία παρουσίασης είναι τα 69 έτη, και είναι πιο σπάνιο σε νέους ασθενείς. Έχει πιο συχνή εντόπιση στο δεξιό κόλον και το ορθό και εμφανίζεται σε προχωρημένο στάδιο, συχνά με παρουσία λεμφαδενικών ή/και

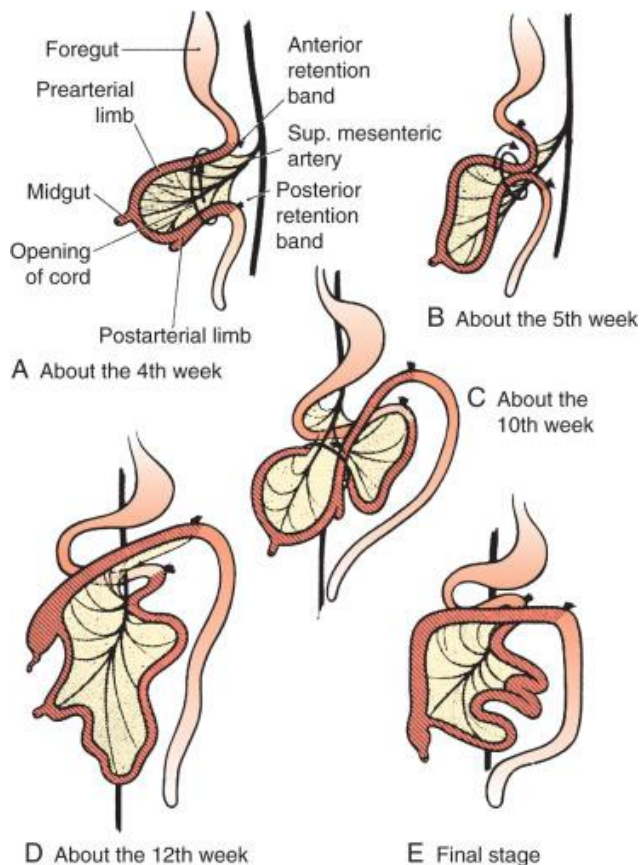
απομακρυσμένων μεταστάσεων. Έχει χειρότερη πρόγνωση από το αδenoκαρκίνωμα του παχέος εντέρου. [6]

Το χνοώδες καρκίνωμα (villous carcinoma) παχέος εντέρου-ορθού είναι ένα νεόπλασμα με καλή πρόγνωση. Έχει συχνότερη εντόπιση στο αριστερό κόλον και μέση ηλικία εμφάνισης τα 66 έτη. [6]

Το ραβδοειδές καρκίνωμα (rhabdoid carcinoma) είναι ένας πολύ σπάνιο και θανάσιμο νεόπλασμα του παχέος εντέρου, στην βιβλιογραφία έχουν περιγραφεί μόνο 34 περιστατικά. Έχει μέση ηλικία εμφάνισης τα 70 έτη, και συχνότερη εντόπιση στο δεξιό κόλον. [6]

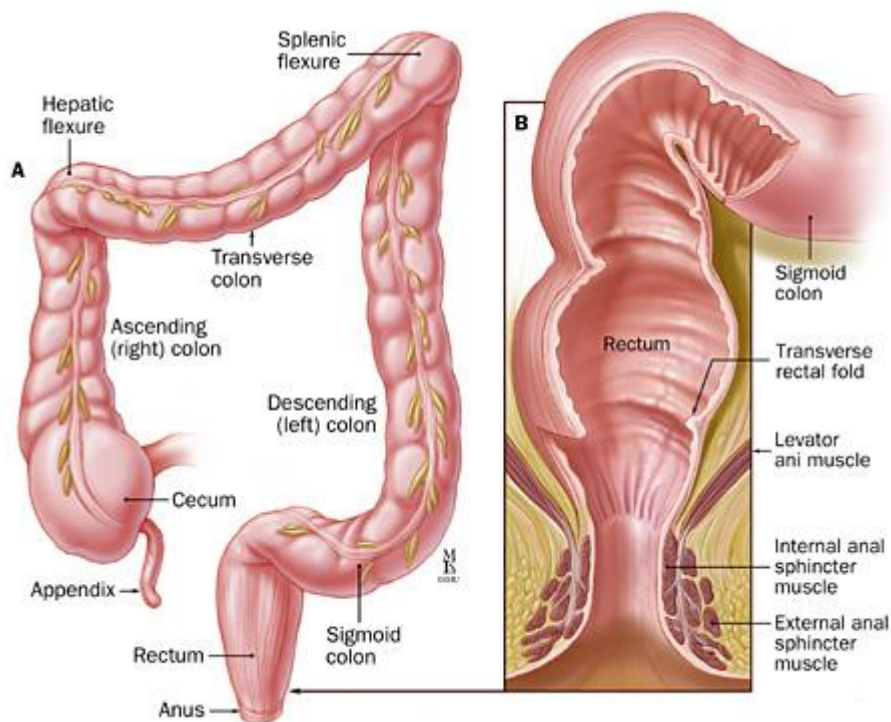
## 5.2. ANATOMIA – ΕΜΒΡΥΟΛΟΓΙΚΗ ΠΡΟΕΛΕΥΣΗ

Το παχύ έντερο αποτελεί το κατώτερο τμήμα του γαστρεντερικού σωλήνα. Αρχίζει από το τέλος του ειλεού, από τον οποίο χωρίζεται με την ειλεοτυφλική βαλβίδα. Έχει μήκος περίπου 1,5 μέτρο και σχηματίζει μία στεφάνη γύρω από το λεπτό έντερο. Αποτελείται από το τυφλό, τη σκωληκοειδή απόφυση, το κόλον (ανιόν, εγκάρσιο, κατιόν και σιγμοειδές) και από το ορθό. Έχει μεγαλύτερη διάμετρο από το λεπτό έντερο και σταθερή θέση. Χαρακτηριστικά του είναι οι κολικές ταινίες, οι μηννοειδείς εντομές και οι επιπλοϊκές αποφύσεις. Η ανάπτυξη του παχέος εντέρου είναι άμεσα σχετιζόμενη με την ανάπτυξη άλλων οργάνων. Το τυφλό, η σκωληκοειδής απόφυση, το ανιόν κόλον και τα 2/3 εγκαρσίου κόλου αποτελούν τμήμα του μέσου αρχέγονου εντέρου και αναπτύσσονται παράλληλα με την νήστιδα και τον ειλεό. Το περιφερικό 1/3 του εγκαρσίου κόλου, το κατιόν κόλον, το σιγμοειδές κόλον και το ανώτερο τμήμα του ορθού αποτελούν δομές του οπίσθιου αρχέγονου εντέρου, και συσχετίζονται με την ανάπτυξη του ουρογεννητικού συστήματος. [13]



Εικόνα 1: Εμβρυολογική ανάπτυξη παχέος εντέρου (<https://thoracickey.com/large-intestine/>)

Το παχύ έντερο προέρχεται από το μέσο και οπίσθιο αρχέγονο έντερο, τα οποία αντίστοιχα αγγειώνονται από την άνω μεσεντέριο και την κάτω μεσεντέριο αρτηρία. Στα πρώιμα στάδια ανάπτυξης, το μέσο έντερο επιμηκύνεται σημαντικά και σχηματίζει την πρωτογενή εντερική αγκύλη, η κορυφή της οποίας επικοινωνεί με το λεκιθικό ασκό. Το ουραίο τμήμα της αγκύλης θα σχηματίσει τον τελικό ειλέο και το τμήμα του παχέος εντέρου από το τυφλό έως τα δυο πρώτα τριτημόρια του εγκάρσιου κόλου. Το υπόλοιπο τμήμα του παχέος εντέρου, από το άνω εγκάρσιο έως και το ανώτερο τμήμα του πρωκτικού σωλήνα σχηματίζεται από το οπίσθιο αρχέγονο έντερο. Το ορθό προκύπτει από το οπίσθιο έντερο, το οποίο συνεχίζεται προς τα κάτω μέχρι το περιπρωκτικό δέρμα. Το ορθό και το άνω τμήμα του πρωκτικού σωλήνα είναι ενδοδερματικής προελεύσεως και χωρίζονται από τον εξωτερικό χώρο με τον πρωκτικό υμένα. Το επιθήλιο που επενδύει το παχύ έντερο σχηματίζεται από το ενδόδερμα του αρχέγονου εντέρου. Κεφαλικά και ουραία, το αρχέγονο έντερο προέρχεται από το εξώδερμα της αρχέγονης στοματικής κοιλότητας και του αρχέγονου πρωκτού αντίστοιχα, ενώ ο μυϊκός και συνδετικός ιστός προέρχονται από το σπλαχνικό μεσεγχύμα. Στην όψιμη εμβρυϊκή περίοδο, το κόλον εμφανίζει λάχνες και αδένες. Μηκόνιο προοδευτικά πληροί το κόλον και τον άνω ειλέο μέχρι την γέννηση. [13,14]



Εικόνα 2: Ανατομία παχέος εντέρου-ορθού  
(<https://anatomy-medicine.com/digestive-system/47-the-rectum.html>)

Το τυφλό, είναι το πρώτο τμήμα του παχέος εντέρου και βρίσκεται στον δεξιό λαγόνιο βόθρο. Έχει σακοειδή εμφάνιση και μήκος 5 περίπου εκατοστά και συνέχεια με το ανιόν κόλον. Ο

ειλεός εκβάλλει στο ανώτερο τμήμα του, ενώ η σκωληκοειδής απόφυση εκβάλλει στο έσω τοίχωμα του περίπου 2,5 εκατοστά κάτω από την ειλεοτυφλική συμβολή.

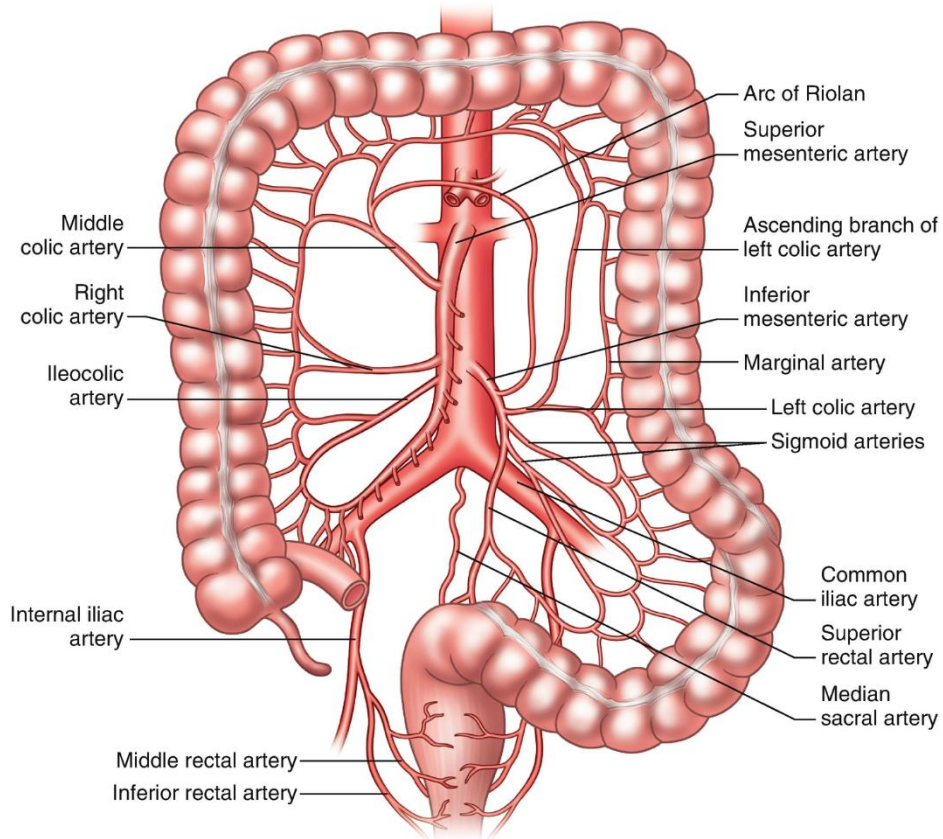
Η σκωληκοειδής απόφυση αποτελεί σωληνώδες όργανο ποικίλου μήκους, το οποίο κατά μέσο όρο είναι περίπου έως 8 εκατοστά. Γενικά εκτός από το μέγεθος, και η θέση της σκωληκοειδούς απόφυσης μπορεί να ποικίλει. Συνήθως το τυφλό με τη βάση της σκωληκοειδούς απόφυσης βρίσκονται στο δεξιό λαγόνιο βόθρο. Τις περισσότερες φορές η σκωληκοειδής απόφυση είναι πίσω από το τυφλό (οπισθοτυφλική), αλλά μπορεί να βρίσκεται προς τα κάτω (πυελική), ενώ πιο σπάνια κατευθύνεται προς τα πάνω, μπροστά από το τυφλό ή το τελικό μέρος του ειλεού.

Το επόμενο τμήμα του παχέος εντέρου είναι το κόλον, που αποτελείται από τέσσερα μέρη, το ανιόν, το εγκάρσιο, το κατιόν και το σιγμοειδές. Το ανιόν έχει ανοδική πορεία και καταλήγει κάτω από τον δεξιό λοβό του ήπατος, όπου κάμπτεται, σχηματίζοντας την δεξιά κολική ή ηπατική καμπή. Είναι μερικώς οπισθοπεριτοναϊκό όργανο, στερείται μεσεντερίου και ανάμεσα από το ανιόν κόλον και το πλάγιο κοιλιακό τοίχωμα βρίσκεται η δεξιά παρακολική αύλακα.

Μετά την δεξιά κολική καμπή αρχίζει το εγκάρσιο κόλον. Είναι το μακρύτερο τμήμα του παχέος εντέρου και αυτό με την μεγαλύτερη ελευθερία κινήσεων. Περιβάλλεται ολόκληρο από περιτόναιο με έχει μεσεντέριο που ονομάζεται μεσόκολο. Προσφύεται στο οπίσθιο κοιλιακό τοίχωμα μέσω του εγκαρσίου μεσοκόλου, του ηπατοκολικού και του γαστροκολικού συνδέσμου. Το εγκάρσιο κόλον έχει περίπου μήκος 50 εκατοστά και φθάνει αριστερά μέχρι την σπληνική ή αριστερή κολική καμπή, η οποία βρίσκεται ψηλότερα της δεξιάς κολικής καμπής και είναι λιγότερο κινητή. Από το σημείο αυτό συνεχίζει προς τα κάτω το κατιόν κόλον.

Το κατιόν κόλον έχει μήκος περίπου 10 εκατοστά και είναι μερικώς οπισθοπεριτοναϊκό όργανο όπως και το ανιόν, αντίστοιχα ανάμεσα στο κατιόν και το αριστερό πλάγιο κοιλιακό τοίχωμα βρίσκεται η αριστερή παρακολική αύλακα. Στον αριστερό λαγόνιο βόθρο μεταπίπτει σε σιγμοειδές. Το σιγμοειδές έχει μήκος περίπου 50 εκατοστά, ακολουθεί ελικοειδή πορεία και καταλήγει στο ορθό στην ορθοσιγμοειδική συμβολή, στο επίπεδο του I3 σπονδύλου.

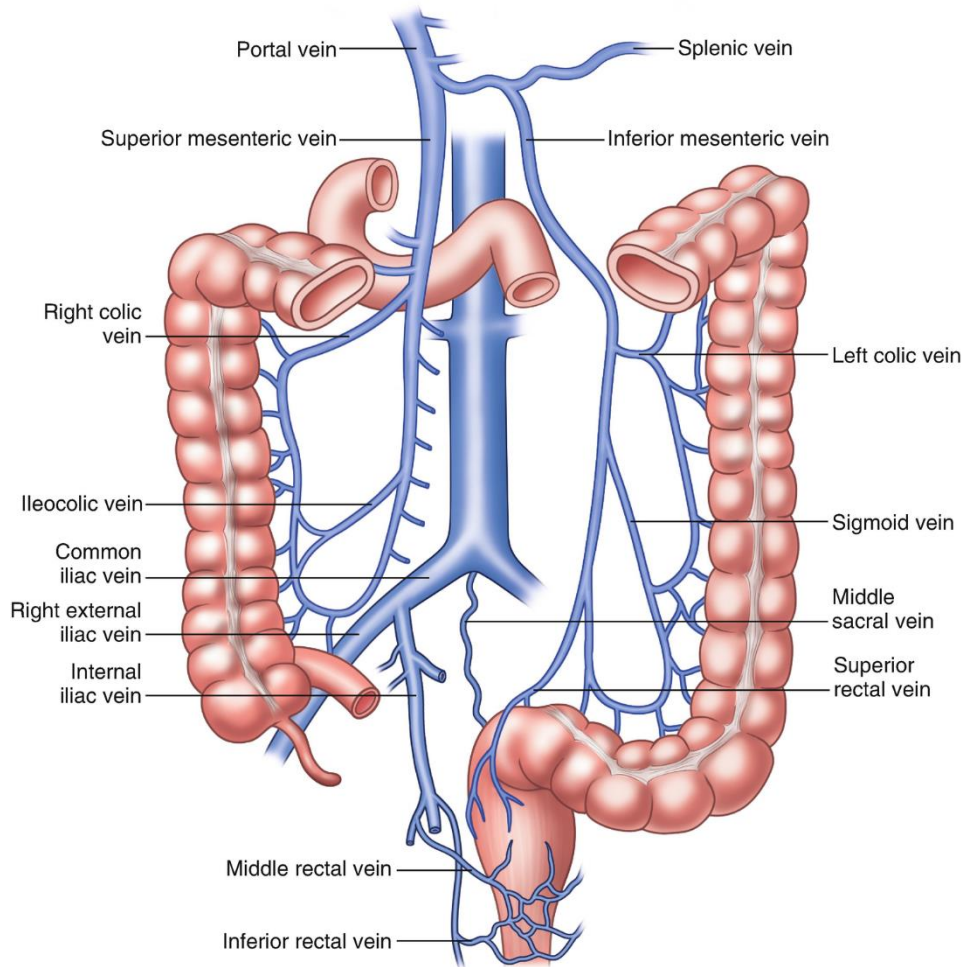
Το ορθό βρίσκεται στην πύελο, έχει μήκος 15 εκατοστά και καταλήγει στον πρωκτό. Δεν έχει κολικές ταινίες και επιπλοκές αποφύσεις, αλλά έχει τρεις πτυχώσεις, αριστερά την άνω, δεξιά την μέση και αριστερά την κάτω πτύχωση, γνωστές και ως βαλβίδες του Houston. Καλύπτεται από περιτόναιο μόνο στο πρόσθιο τμήμα του, άνω της μέσης πτύχωσης και είναι μερικώς οπισθοπεριτοναϊκό όργανο. Περιβάλλεται από περιοριστικό λίπος, το οποίο περιέχει τελικούς κλάδους της κάτω μεσεντερίας αρτηρίας και λεμφαγγεία, και από την μεσορθική περιτονία σχηματίζοντας το μεσορθό.



Εικόνα 3: Αρτηριακό δίκτυο παχέος εντέρου-ορθού  
 ([https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-25970-3\\_1](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-25970-3_1))

Η αιμάτωση του παχέος εντέρου λόγω μικτής εμβρυϊκής καταγωγής αποτελείται από τις αρτηρίες που προέρχονται από την άνω μεσεντέριο αρτηρία και από την κάτω μεσεντέριο αρτηρία, που προέρχονται από την κοιλιακή αορτή. Το τυφλό, η σκωληκοειδής απόφυση, το ανιόν και το μεγαλύτερο τμήμα του εγκαρσίου κόλου αιματώνονται από τους κλάδους της άνω μεσεντέριας αρτηρίας, συγκεκριμένα από την ειλεοκολική, την δεξιά κολική και την μέση κολική αρτηρία. Το αριστερό τμήμα του εγκαρσίου, το κατιόν και το σιγμοειδές αιματώνονται από τους κλάδους της κάτω μεσεντερίου αρτηρίας, την αριστερή κολική αρτηρία και τις σιγμοειδικές αρτηρίες. Οι αρτηρίες του κόλου αναστομώνονται μέσω αρτηριακών τόξων σχηματίζοντας την επιχείλιο αρτηρία, που πορεύεται παράλληλα με το μεσεντερικό χείλος του εντέρου σε απόσταση περίπου 1-8 εκατοστά. Το ορθό αρδεύει η άνω αιμορροϊδική αρτηρία, κλάδος της κάτω μεσεντερίου αρτηρίας, η μέση ιερή αρτηρία και οι μέση και κάτω αιμορροϊδική αρτηρία, με προέλευση από την έσω λαγόνιο αρτηρία.





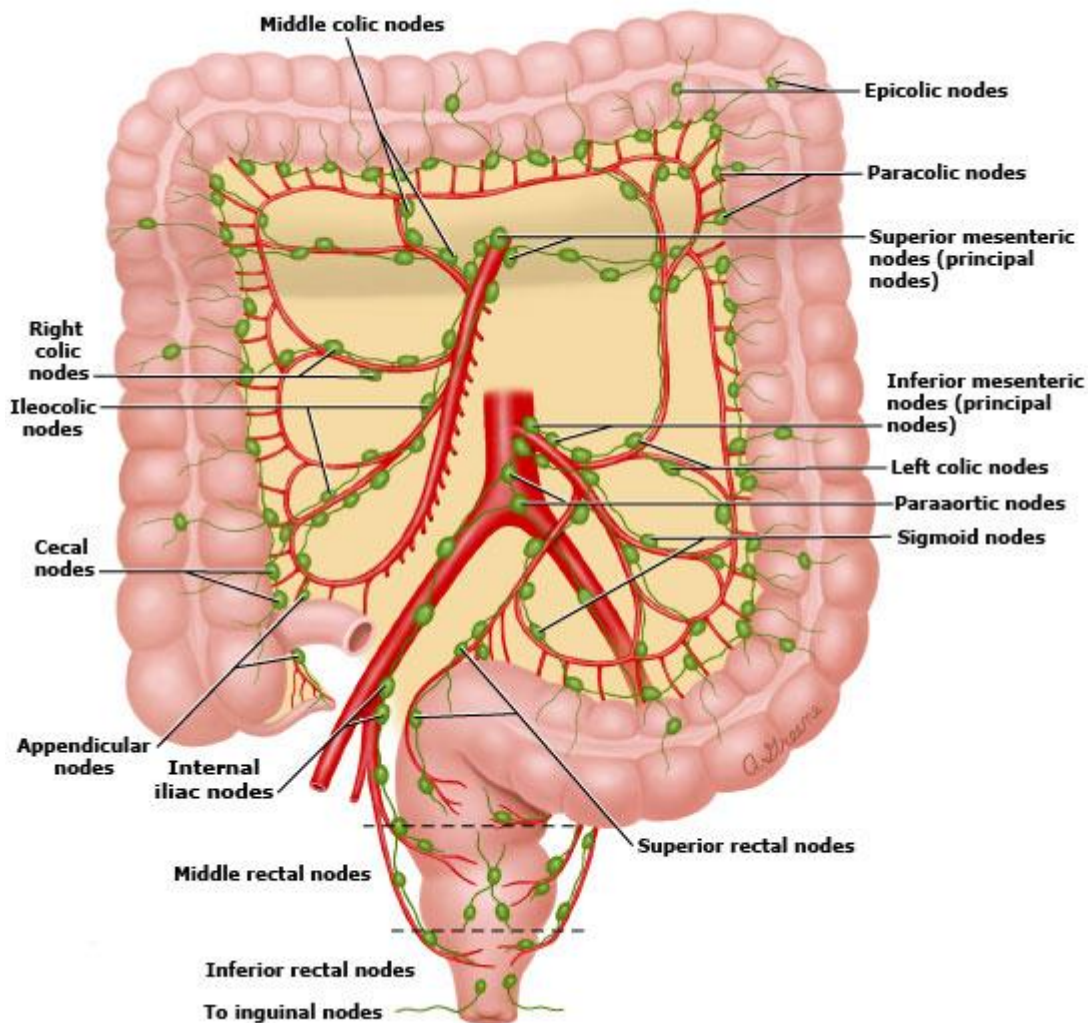
Εικόνα 4: Φλεβικό δίκτυο παχέος εντέρου-ορθού  
 ([https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-25970-3\\_1](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-25970-3_1))

Η φλεβική παροχέτευση του παχέος εντέρου γίνεται από τις φλέβες που συνοδεύουν τις ομώνυμες αρτηρίες στην πυλαία φλέβα. Οι φλέβες του τυφλού, του ανιόντος και του εγκαρσίου που αποτελούνται από την ειλεοκολική φλέβα, την δεξιά και την μέση κολική φλέβα, παροχετεύονται στην άνω μεσεντέριο φλέβα. Οι φλέβες του κατιόντος, του σιγμοειδούς και του ανώτερου ορθού, πιο συγκεκριμένα η αριστερή κολική, οι σιγμοειδικές και η άνω αιμορροϊδική φλέβα, παροχετεύονται στην κάτω μεσεντέριο φλέβα. Οι φλέβες του μέσου και κατώτερου ορθού παροχετεύονται στην έσω λαγόνιο φλέβα.

Η λεμφική αποχέτευση του κόλου και του ορθού πραγματοποιείται από λεμφαγγεία και λεμφογάγγλια. Τα λεμφαγγεία χωρίζονται σε επικολικά, παρακολικά, ενδιάμεσα και λεμφαγγεία της ρίζας του μεσοκόλου και ακολουθούν κυρίως την πορεία των αρτηριών. Η λέμφος για το μεγαλύτερο τμήμα του παχέος εντέρου αποχετεύεται στους άνω και κάτω μεσεντέριους λεμφαδένες από τους μεσοκολικούς λεμφαδένες, στους οποίους εκβάλλουν οι κολικοί λεμφαδένες που τροφοδοτούνται από τα επιχώρια λεμφογάγγλια που βρίσκονται απευθείας πάνω στο κόλον. Τα λεμφαγγεία του εγγύς εγκαρσίου αποχετεύουν στα λεμφαγγεία



της άνω μεσεντέριας αρτηρίας και τα γαστροεπιπλοικά, ενώ τα λεμφαγγεία του άπω εγκαρσίου και της σπληνικής καμπής αποχετεύουν στα λεμφαγγεία της άνω και της κάτω μεσεντέριας αρτηρίας. Το ορθό αποχετεύει την λέμφο στους άνω ορθικούς λεμφαδένες και έπειτα στους κάτω μεσεντέριους. Συνολικά ο αριθμός των λεμφαδένων στο μεσόκολο των τμημάτων του παχέος εντέρου υπολογίζεται στους 100-150, πιο συγκεκριμένα ειλεοκολικά ανευρίσκονται περίπου 29 λεμφαδένες, στην περιοχή της δεξιάς κολικής περίπου 11 λεμφαδένες, στην μέση κολική περίπου 22 λεμφαδένες, στην αριστερή κολική περίπου 25 λεμφαδένες και στην περιοχή του ορθοσιγμοειδούς περίπου 32 λεμφαδένες.

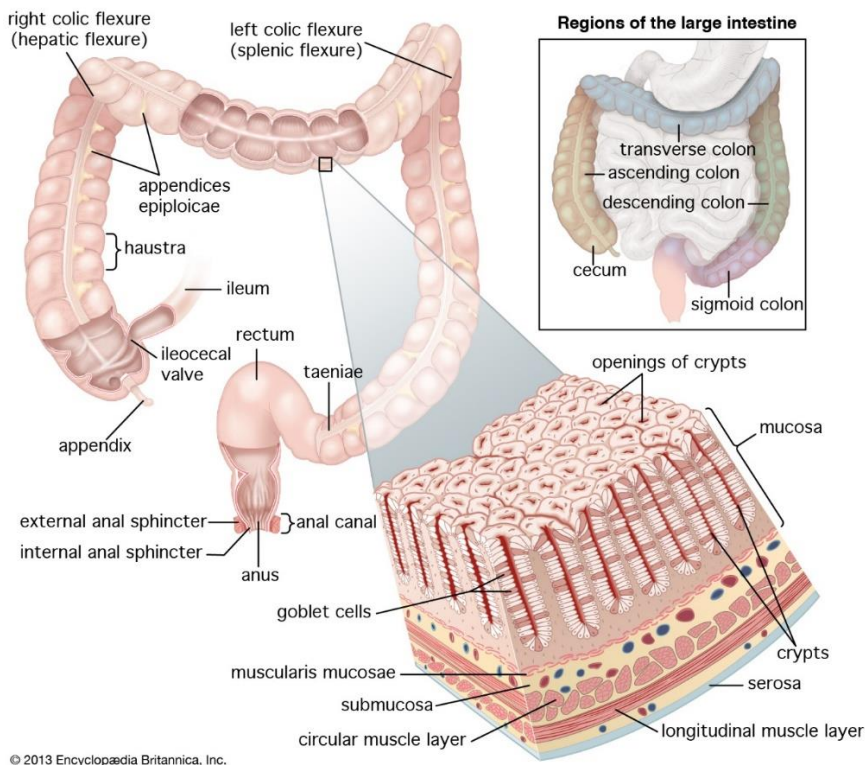


Εικόνα 5: Λεμφικό δίκτυο παχέος εντέρου-ορθού  
[https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-981-10-5143-2\\_21](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-981-10-5143-2_21)

Το τοίχωμα του παχέος εντέρου αποτελείται από τέσσερις χιτώνες: τον βλεννογόνο (που αποτελείται με την σειρά του από επιθήλιο, χόριο και βλεννογόνια μυϊκή στιβάδα), τον

υποβλεννογόνιο, τον μυϊκό και τον ορογόνο, με μορφολογικά χαρακτηριστικά που εξυπηρετούν την απορρόφηση ύδατος και ηλεκτρολυτών. [15]

Το επιθήλιο του βλεννογόνου του παχέος εντέρου καλύπτεται από απορροφητικά και καλυκοειδή κύτταρα όπως και από έναν μικρό αριθμό εντεροενδοκρινικών κυττάρων και πληθώρα εντερικών κρυπτών (σωληνοειδείς σχηματισμοί που εκτείνονται έως τη βλεννογόνια μυϊκή στιβάδα και εξυπηρετούν στην παραγωγή βλέννης). Η αφθονία λεμφικού ιστού που συναντάται στο χόριο του βλεννογόνου εξυπηρετεί την προστασία από τα βακτήρια που βρίσκονται στην φυσιολογική χλωρίδα του παχέος εντέρου και εξυπηρετούν τη διάσπαση συστατικών της τροφής, ενώ η βλεννογόνια μυϊκή στιβάδα φέρει λείες ίνες χωρίς ιδιαίτερα χαρακτηριστικά. Ο υποβλεννογόνιος αποτελείται από χαλαρό συνδετικό ιστό. Ο μυϊκός χιτώνας διαθέτει την έσω κυκλοτερή στιβάδα και την έξω επιμήκη στιβάδα που είναι υπεύθυνες για τις προωθητικές κινήσεις του εντέρου και τις συσπάσεις του αυλού του, ενώ ο ορογόνος αποτελεί μοναχά την συνέχεια του περισπλαχναίου πετάλου του περιτοναίου. [16]



Εικόνα 6: Ιστολογικές δομές παχέος εντέρου  
(<https://www.britannica.com/science/large-intestine>)

Η δομή του τυφλού είναι όμοια με του υπόλοιπου παχέος εντέρου με την μόνη διαφορά ότι ο βλεννογόνος του περιέχει μόνο κρύπτες. Το επιθήλιο του αποτελείται από εντεροκύτταρα και καλυκοειδή κύτταρα. Στον υποβλεννογόνιο χιτώνα του ανευρίσκονται πολλά λεμφοξίδια, ενώ

σε αντίθεση με την κυκλοτερή μυϊκή στιβάδα του που είναι συνεχής, η επιμήκης μυϊκή στιβάδα του περιορίζεται στις τρεις κολικές ταινίες. Ιστολογικές διαφορές σε σχέση με το υπόλοιπο παχύ έντερο παρουσιάζει η σκωληκοειδής απόφυση, της οποίας ο βλεννογόνος περικλείει λεμφοζίδια και πλασματοκύτταρα. Οι κρύπτες του βλεννογόνου να γίνονται προοδευτικά πιο ρηχές καθώς πλησιάζουμε τον πρωκτό. [15]

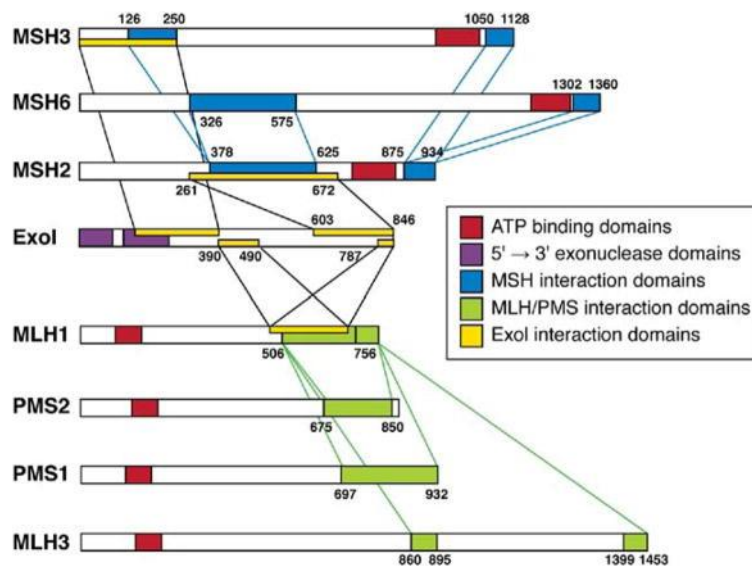
### 5.3. ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗ-ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου σχετίζεται με τον συνδυασμό και την αλληλοδιαδοχή της επίδρασης γενετικών συμβαμάτων, που μετατρέπουν το φυσιολογικό βλεννογόνο του οργάνου αρχικά σε δυσπλαστικό (πρόδρομες δυσπλαστικές κρύπτες), στη συνέχεια σε νεοπλασματικό (αδενωματώδης εξέλιξη) και έπειτα, σε καρκινικό (καρκινική εξαλλαγή). Τα πρότυπα ανάπτυξης του καρκίνου του παχέος εντέρου κατατάσσουν τα περιστατικά σε εκείνα που ανήκουν στην κατηγορία του κληρονομικού μη πολυποδιασιακού, σε εκείνα που εμφανίζουν οικογενή πολυποδίαση και στις σποραδικές μορφές εκδήλωσης, που είναι αποτέλεσμα συσσώρευσης γενετικών σφαλμάτων. [17]

Η καρκινογένεση προκύπτει από διαταραχές γονιδίων, τα οποία σχετίζονται με πολλαπλασιασμό του κυττάρου, την κυτταρική διαφοροποίηση και τον κυτταρικό θάνατο. Σύμφωνα με το μοντέλο Fearon και Vogelstein, ο κακοήθης μετασχηματισμός οφείλεται σε μεταλλάξεις του βασικού γενετικού υλικού ή σωματικές μεταλλάξεις, που κατά συνέπεια καθορίζουν την βιολογική συμπεριφορά του όγκου. [18,19]

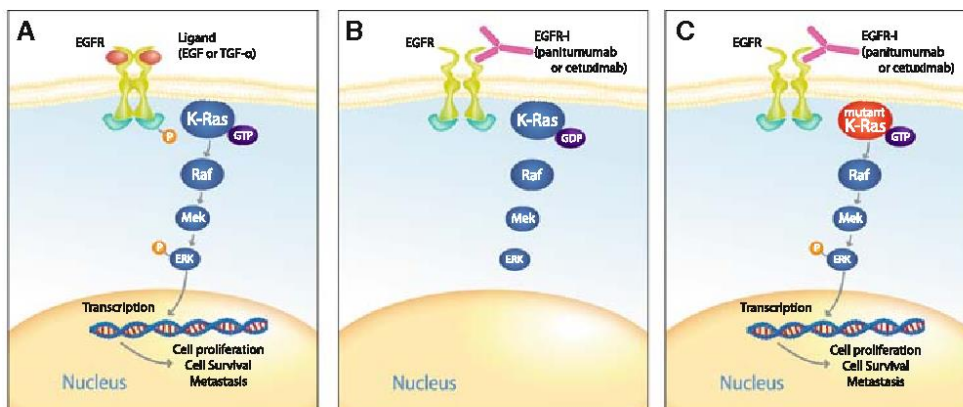
Τρεις κατηγορίες γονιδίων συσχετίζονται με την παθογένεια του καρκίνου, τα πρωτο-ογκογονίδια, τα ογκοκατασταλτικά γονίδια και τα γονίδια τα οποία διατηρούν την ακεραιότητα του γονιδιώματος. Τα ογκογονίδια είναι ίδια με τα φυσιολογικά γονίδια του κυττάρου, τα οποία ονομάζονται πρωτο-ογκογονίδια ή κυτταρικά ογκογονίδια. Η δράση των ογκογονιδίων διαφέρει από εκείνη των πρωτο-ογκογονιδίων, λόγω της ικανότητας να μεταμορφώνουν κύτταρα σε καρκινικά, ενώ τα πρωτο-ογκογονίδια δρουν επιταχύνοντας την κυτταρική ανάπτυξη κατά την G1 φάση του κυτταρικού κύκλου και οι μεταλλάξεις τους έχουν ως αποτέλεσμα την πυροδότηση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και την έναρξη της καρκινογένεσης. Σε αυτήν την κατηγορία ανήκουν τα K-ras, myc, src, erbB2, BRAF. Η λειτουργία των ογκοκατασταλτικών γονιδίων συνίσταται στην ρύθμιση της κυτταρικής διαίρεσης. Τα ογκοκατασταλτικά γονίδια δρουν ακριβώς πριν από την S φάση του κυτταρικού κύκλου (κατά την οποία γίνεται αναδιπλασιασμός του DNA), καταστέλλοντας τον κυτταρικό κύκλο και τον πολλαπλασιασμό του κυττάρου. Όταν τα γονίδια αυτά διαγραφούν ή περιοριστεί η λειτουργία τους, οι φυσιολογικοί μηχανισμοί ελέγχου καταστέλλονται και η κυτταρική αύξηση γίνεται ανεξέλεκτη. Στο κυτταρικό επίπεδο, η λειτουργία της φυσιολογικής πρωτεΐνης χάνεται μόνο όταν και τα δύο αλληλία του γονιδίου είναι απενεργοποιημένα από σημειακές μεταλλάξεις, αναδιατάξεις ή διαγραφές. Τα ογκοκατασταλτικά γονίδια συνδέονται κατεξοχήν με τα οικογενή καρκινικά σύνδρομα. Στην κατηγορία αυτή ανήκουν τα APC, p53, DCC, SMAD4, SMAD2.

Τα γονίδια τα οποία επιδιορθώνουν βλάβες του DNA (MMR: Mismatch Repair) δρουν στην επιδιόρθωση της βλάβης του DNA μετά τον αναδιπλασιασμό του στην φάση G2 του κύκλου. Στα γονίδια αυτά ανήκουν τα hMSH2, hMLH1, hPMS1, hPMS2, hMSH6 και hMSH3. Οι μεταλλάξεις αφορούν συχνότερα το γονίδιο hMLH1 και hMSH2. Οι ασθενείς με κληρονομικό μη πολυποειδή καρκίνο έχουν αδρανοποιημένο ένα εκ των γονιδίων με σύστοιχη απώλεια του άλλου αλληλόμορφου γονιδίου. Οι μεταλλάξεις αυτών των γονιδίων έχουν επίπτωση την σωματική μετάλλαξη άλλων γονιδίων, με αποτέλεσμα την πολυσταδιακή εξέλιξη ενός φυσιολογικού κυττάρου σε καρκινικό. [18,20]



Εικόνα 7: Μεταλλάξεις γονιδίων τα οποία διορθώνουν βλάβες του DNA (<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0009898115000285>)

Οι παθογενετικοί μηχανισμοί καρκινογένεσης του κολορθικού καρκίνου είναι ο μηχανισμός με απώλεια ετεροζυγωτίας και ο μηχανισμός μέσω ανεπάρκειας του συστήματος επιδιόρθωσης του δεοξυριβονουκλεϊκού οξέος. Ο μηχανισμός με απώλεια της ετεροζυγωτίας αποτελεί μια γραμμική, πολυσταδιακή διαδικασία, με ενεργοποίηση γονιδίων και απενεργοποίηση ογκοκαταστατικών γονιδίων, που οδηγεί σε χρωμοσωμική αστάθεια. Είναι ο συνηθέστερος μηχανισμός και οι όγκοι φέρουν σωματικές μεταλλαγές κυρίως στο πρωτο-ογκογονίδια Kras, αλλά και στα ογκοκαταστατικά γονίδια APC και p53, ακολουθώντας το «κλασσικό» μονοπάτι της σταδιακής μετάβασης από αδένωμα σε αδενοκαρκίνωμα. Ο μηχανισμός μέσω ανεπάρκειας του συστήματος επιδιόρθωσης του δεοξυριβονουκλεϊκού οξέος περιλαμβάνει γονίδια, τα οποία είναι υπεύθυνα για την διόρθωση μικρολαθών που συμβαίνουν κατά την αντιγραφή. [21,22,23]



Εικόνα 8: Μετάλλαξη του γονιδίου K-Ras

(<https://www.semanticscholar.org/paper/KRAS-Mutation-in-Colon-Cancer%3A-A-Marker-of-to-Siddiqui-Piperdi/6a1efbf7376b4d1c20343a238a2b2829233687e9/figure/1>)

Το κολορθικό αδενοκαρκίνωμα αποτελεί κλασικό παράδειγμα της πολυσταδιακής καρκινογένεσης. Αρχικά, η περιοχή του φυσιολογικού βλεννογόνου καθίσταται υπερπλαστική λόγω μετάλλαξης στο γονίδιο APC (μεταλλάξεις στο γονίδιο K-ras σχετίζονται με την μετάλλαξη του γονιδίου APC), με επακόλουθη ανάπτυξη δυσπλαστικής κρύπτης. Στη συνέχεια, η υπερέκφραση του γονιδίου COX-2 οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα του ενζύμου, γεγονός που σχετίζεται με την ανάπτυξη αδενώματος. Το επόμενο βήμα είναι η απώλεια του γονιδίου, που με την μετάλλαξη του γονιδίου DCC μετατρέπει το κύτταρο σε κακόηθες. Μεταλλάξεις στα ογκοκατασταλτικά γονίδια p16 και p53 παρέχουν πλεονέκτημα επιβίωσης στα μεταπλαστικά κύτταρα, τα οποία επικρατούν. [22,24,25]

Η ανοσοιστοχημική απουσία έκφρασης των απενεργοποιημένων γονιδίων που διορθώνουν βλάβες του DNA (MMR γονίδια) μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης ανεπάρκειας της γονιδιακής επιδιόρθωσης. Τα νεοπλάσματα με υψηλή συχνότητα μικροδορυφορικής αστάθειας αποτελούν μια ομάδα με διαφορετικά παθολοανατομικά και μοριακά χαρακτηριστικά και έχουν διαφορετική πρόγνωση. Οι καρκίνοι αυτοί είναι συχνά βλεννώδεις ή έχουν χαμηλή διαφοροποίηση ή κύτταρα «δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου» και πυκνή λεμφοκυτταρική διήθηση, εμφανίζονται σε νεαρότερες ηλικίες, έχουν συχνότερα εντόπιση στο δεξιό κόλον και μικρότερη ευαισθησία στα κυτταροστατικά φάρμακα, καθώς παρουσιάζουν ανθεκτικότητα στην συμπληρωματική χημειοθεραπεία και στον καρκίνο του ορθού παρατηρείται χαμηλότερο ποσοστό επιβίωσης μετά από ακτινοβολία. [17,21,22,26]

Η ανακάλυψη νέων ομάδων γονιδίων και νέων μηχανισμών καρκινογένεσης που οφείλεται στην εξέλιξη της μοριακής βιολογίας και της μοριακής γενετικής, συντέλεσε στην εξατομίκευση της θεραπευτικής αγωγής του ασθενούς με κολορθικό καρκίνο βασιζόμενη στο γενετικό του προφίλ.



Είναι γνωστό εδώ και χρόνια, ότι υπάρχουν διαφορές μεταξύ των ανατομικών θέσεων του παχέος εντέρου που οφείλονται στην εμβρυολογική προέλευση και καθορίζουν την πρόγνωση και την ανταπόκριση στην χημειοθεραπεία. Για αυτόν τον λόγο η μελέτη του μικροβιώματος του εντέρου τράβηξε το ενδιαφέρον των ερευνητών. Από τις έρευνες προκύπτει ότι το μικροβίωμα του εντέρου επηρεάζει, όχι μόνο την έναρξη της καρκινογένεσης, αλλά και την εξέλιξη της. Αυτό συμβαίνει λόγω των παρεμβάσεων των βιοταϊνών στις λειτουργίες του εντέρου. Οι βιοταϊνές αποτελούν εκτεταμένες βακτηριακές διηθήσεις της βλενώδους στιβάδας εγκλωβισμένες σε πολυμερική μεμβράνη, και ο λόγος που το μικροβίωμα τις παράγει δεν είναι ξεκάθαρος. Οι βιοταϊνές έχουν αυξημένο πάχος και είναι συνεχείς στους ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου σε σχέση με τους υγιείς. Παρατηρήθηκε ότι οι βιοταϊνές που καλύπτουν το εντερικό τοίχωμα είναι άφθονες στους ασθενείς που παρουσιάζουν νεοπλάσματα του δεξιού κόλου, συγκριτικά με τους ασθενείς με νεόπλασμα του αριστερού κόλου.

Πάνω από 100 είδη βακτηρίων μπορούν να παρουσιάζονται ως βιοταϊνές. Συγκεκριμένοι τύποι βακτηρίων συνδράμουν στην έναρξη της καρκινογένεσης με τα βακτηριοειδή να είναι τα πιο συχνά. Στο δεξιό κόλον είναι σε αφθονία τα βακτήρια *Prevotella*, *Selenomonas* και *Peptostreptococcus* και στο αριστερό κόλον είναι το *Fusobacterium*, *Escherichia/Shigella* και *Leptotrichia*. Το *F. nucleatum* σχετίζεται με αυξημένο αριθμό λεμφαδενικών μεταστάσεων. [27] Η σκωληκοειδεκτομή ενδεχομένως να ενέχεται στην διαταραχή του μικροβιώματος και των βιοταϊνών και με τον τρόπο αυτό στην καρκινογένεση. [28]

#### 5.4. ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΑΤΟΜΙΑ – ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ

Με την ραγδαία εξέλιξη στην εποχή της εξατομικευμένης θεραπευτικής αντιμετώπισης, ο ρόλος του παθολογοανατόμου στην θεραπεία των ασθενών με κολοορθικό καρκίνο καθίσταται σημαντικότερος. Η παθολογοανατομική έκθεση οφείλει να προσφέρει την ακριβή ιστολογική διάγνωση, την σταδιοποίηση του όγκου, να αναλύει τα χειρουργικά όρια του παρασκευάσματος εκτιμώντας την επάρκεια της χειρουργικής εξαίρεσης, και επιπλέον να αναζητά προγνωστικά χαρακτηριστικά που δεν συμπεριλαμβάνονται στην σταδιοποίηση, όπως η λεμφαγγειακή και περινευρική διήθηση από καρκινικά κύτταρα του όγκου, καθώς και να εκτιμά την αποτελεσματικότητα της νεοεπικουρικής θεραπείας. [29]

Για την μακροσκοπική περιγραφή του παρασκευάσματος παχέος εντέρου και ορθού για νεόπλασμα ισχύουν οι παρακάτω κατευθυντήριες οδηγίες: [30]

- 1) Παραλαμβάνονται νωπά και μη διανοιγμένα το συντομότερο δυνατό μετά το χειρουργείο. Εφόσον δεν είναι δυνατό, διατηρούνται για 24 ώρες σε κοινή ψύξη (4°C). Αν και αυτό δεν είναι δυνατό τοποθετούνται χωρίς να διανοιχτούν σε ικανό όγκο, τουλάχιστον δεκαπλάσιο, ουδετεροποιημένης φορμόλης 10%.
- 2) Πριν την μακροσκοπική περιγραφή των παρασκευασμάτων και την επιλογή και λήψη των ιστολογικών τομών προτείνεται η φωτογράφιση του παρασκευάσματος, ή η κατασκευή σχήματος. Οι φωτογραφίες και τα σχήματα πέραν των πληροφοριών που παρέχουν αποτελούν άριστο αρχειακό υλικό και μπορούν να ενταχθούν και στην ιστολογική έκθεση.
- 3) Το νωπό ακέραιο παρασκεύασμα, επισκοπείται για την εντόπιση του όγκου και την παρουσία τυχόν μακροσκοπικά αναγνωρίσιμης διάτρησης,
- 4) Ειδικά για τα παρασκευάσματα εκτομών του ορθού είναι απαραίτητη η παραλαβή του παρασκευάσματος νωπού ώστε να είναι δυνατή η αξιολόγηση της αρτιότητας της χειρουργικής επέμβασης. Η εκτομή χαρακτηρίζεται: α) Πλήρης όταν το μεσοορθό είναι ανέπαφο και το παρασκεύασμα χαρακτηρίζεται από ομαλή χειρουργική επιφάνεια καλυπτόμενη από την περιτονία του ορθού, β) Μέτρια όταν περιλαμβάνεται το μεσοορθό αλλά η διατομή έχει γίνει διαμέσου αυτού (Διαμεσοορθικό επίπεδο) και γ) Ατελής όταν είναι ορατός ο μυϊκός χιτώνας του ορθού. Στις κοιλιοπερινεϊκές εκτομές εκτός από την πλήρη εκτομή του μεσοορθού εκτιμάται η πλήρης εκτομή του πρωκτικού σωλήνα. Η εκτομή του πρωκτικού σωλήνα χαρακτηρίζεται: α) Πλήρης όταν περιλαμβάνονται οι ανελκτήρες, β) μέτρια όταν αναγνωρίζεται ο σφικτήρας, γ) Ατελής όταν η διατομή έχει γίνει διαμέσου των μυών.
- 5) Καλυπτόμενη ή μη από περιτόναιο χειρουργική επιφάνεια εγγύς του όγκου (εν τω βάθει ή περιφερικό όριο) σημαίνεται με μελάνη.



- 6) Το εγχειρητικό παρασκεύασμα ανοίγεται κατά μήκος της κολικής ταινίας. Ειδικά για τα ορθοκολικά παρασκευάσματα είναι απαραίτητο να διανοίγεται μέχρι 2 εκατοστά απόσταση εκατέρωθεν του όγκου και όχι πέραν αυτού ώστε να επιτυγχάνεται η πλήρης μελέτη του Περιφερικού Εγχειρητικού Ορίου (Circumferential Resected Mesocolon, CRM). Εντός του μη διανοιγμένου τμήματος τοποθετείται σφουγγαράκι ή διηθητικό χαρτί διαποτισμένο με φορμόλη, σταθεροποιείται με καρφίτσες σε φελλό και αφήνεται 48 ώρες στην φορμόλη να μονιμοποιηθεί.

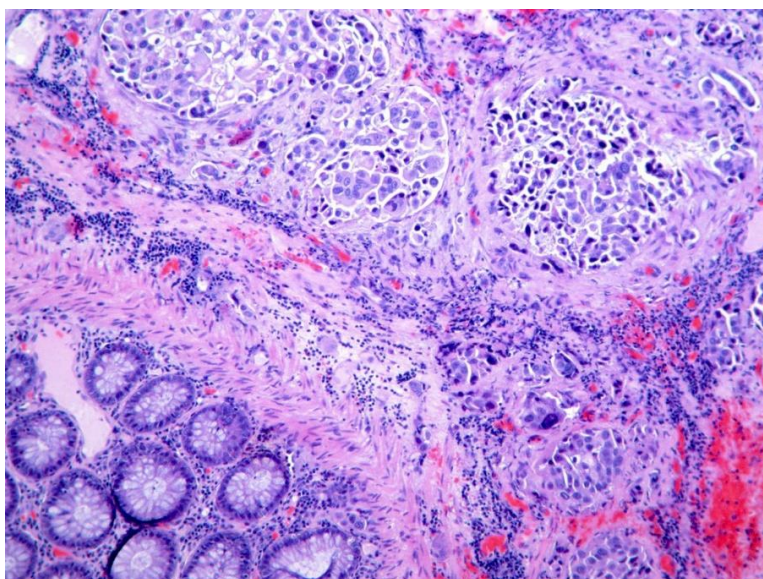
Μακροσκοπικά θα πρέπει να εκτιμάται το μήκος του εντέρου και να περιγράφεται η ορθοπρωκτική συμβολή εάν αυτή περιλαμβάνεται στο παρασκεύασμα, οι διαστάσεις του όγκου και η απόσταση από το εγγύς και το περιφερικό όριο εκτομής καθώς και η παρουσία ή μη διάτρησης. Θα πρέπει επίσης να περιγράφεται η όψη, η σύσταση και το χρώμα του όγκου, η παρουσία ή μη νεκρώσεων, όπως επίσης και η μακροσκοπική επέκταση του όγκου σε σχέση με το τοίχωμα του εντέρου. Στην περίπτωση όγκων του ορθού θα πρέπει να εκτιμάται η πληρότητα και η ακεραιότητα του μεσοορθού και της σπλαχνικής του περιτονίας, και το περιμετρικό όριο. Θα πρέπει να εξετάζεται ο αριθμός των ανευρισκόμενων λεμφαδένων και να διακρίνονται σε επιχώριους (απόσταση από τον όγκο μικρότερη από 1 εκατοστό), στους λεμφαδένες κατά το μήκος του αγγειακού μίσχου και να απομονώνεται ο κορυφαίος λεμφαδένας στο ύψος της απολίνωσης του αγγείου. Θα πρέπει επίσης να περιγράφονται συνοδές αλλοιώσεις όπως πολύποδες, εκκολπώματα ή βλάβες του τύπου ιδιοπαθούς φλεγμονώδους εντεροπάθειας, σε περίπτωση που συνυπάρχουν.

Πάνω από το 90% των όγκων του παχέος εντέρου αποτελείται από το «κλασσικό» αδενοκαρκίνωμα που προέρχεται από επιθηλιακά κύτταρα του βλεννογόνου.[25]

Άλλοι τύποι είναι το βλενωδές αδενοκαρκίνωμα, το αδενοκαρκίνωμα από κύτταρα με μορφολογία δίκην σφραγιστήρος δακτυλιδιού, το μυελοειδές, το αδενοπλάκωδες, το αδιαφοροποίητο καρκίνωμα κ.α. [30,31]

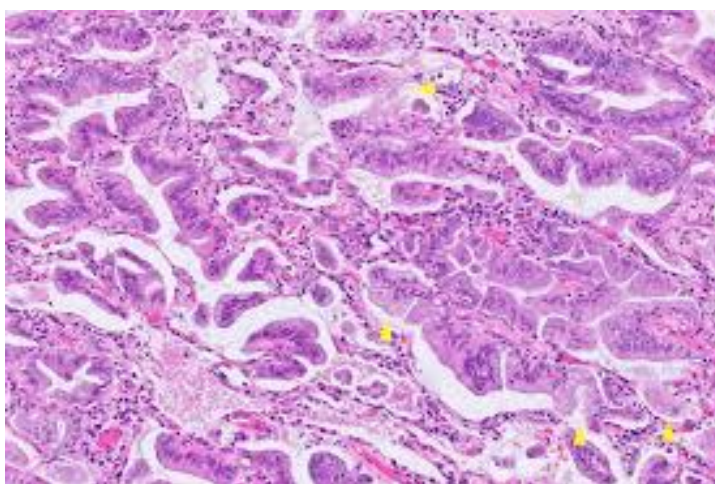
Το «κλασσικό» αδενοκαρκίνωμα προέρχεται από τα επιφανειακά αδενικά επιθηλιακά κύτταρα που καλύπτουν το παχύ έντερο, εισβάλλει στο τοίχωμα, διεισδύοντας στο μυϊκό στρώμα του βλεννογόνου και στον υποβλεννογόνο. Τα καρκινικά κύτταρα είναι ακανόνιστες σωληνοειδείς δομές με πολλαπλούς αυλούς και διαδοχικές επιστρώσεις. Το ποσοστό των αδενικών δομών του όγκου καθορίζει τον βαθμό διαφοροποίησης του. Τα νεοπλάσματα στα οποία τα αδένια καταλαμβάνουν >95% του όγκου θεωρούνται ανώτερης-καλής διαφοροποίησης. Όταν τα αδένια καταλαμβάνουν 50-95% του όγκου το νεόπλασμα θεωρείται μέσης διαφοροποίησης, και <50% θεωρούνται χαμηλής διαφοροποίησης. Στην περίπτωση που τα αδένια καταλαμβάνουν <5% του όγκου, το νεόπλασμα θεωρείται αδιαφοροποίητο. Τα περισσότερα αδενοκαρκινώματα του παχέος εντέρου εμφανίζουν μέση διαφοροποίηση, σε ποσοστό περίπου 70%. Ανώτερη διαφοροποίηση παρουσιάζουν σε ποσοστό 10%,

ενώ χαμηλή διαφοροποίηση σε ποσοστό 20%. Τα αδιαφοροποίητα αδενοκαρκινώματα έχουν ποσοστό εμφάνισης <1%. [31,32,33]



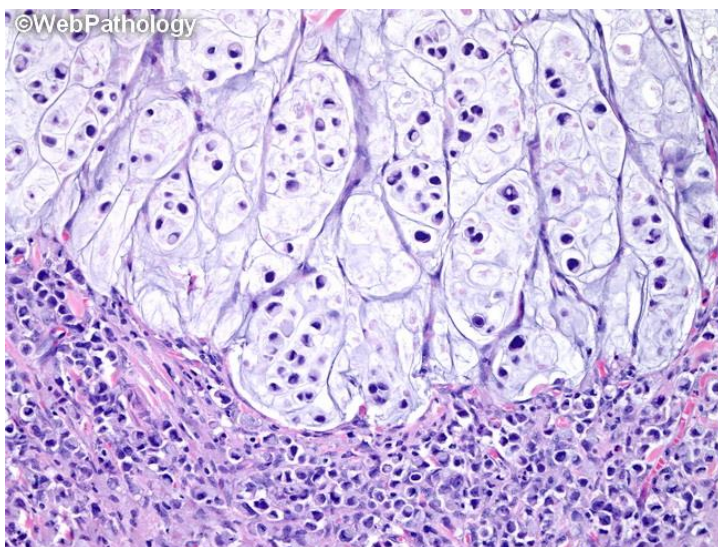
Εικόνα 9: Αδενοκαρκίνωμα παχέος εντέρου  
(<https://www.pathologyoutlines.com/topic/colontumoradenocarcinoma.html>)

Τα καρκινικά κύτταρα εκκρίνουν βλέννη, η οποία εισβάλλει στο διάμεσο ιστό και προκαλεί δεξαμενές βλέννης. Αυτό συμβαίνει στην περίπτωση του βλεννώδους αδενοκαρκινώματος (mucinous adenocarcinoma), το οποίο χαρακτηρίζεται από λίμνες εξωκυττάριας βλέννης που καταλαμβάνουν >50% του όγκου και εντός αυτών ανευρίσκονται κακοήθη επιθηλιακά κύτταρα. Μπορεί να συνυπάρχουν κύτταρα με μορφολογία δίκην σφραγιστήρος δακτυλιδιού, σε ποσοστό λιγότερο από το 50% του όγκου. Στις περιπτώσεις που η εξωκυττάρια βλέννη καταλαμβάνει λιγότερο από 50% ο όγκος ταξινομείται στον ιστολογικό τύπο του «κλασσικού» αδενοκαρκινώματος με παρουσία εξωκυττάριας βλέννης. [33]



Εικόνα 10: Βλεννώδες αδενοκαρκίνωμα  
(<https://cancercommun.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40880-019-0361-0>)

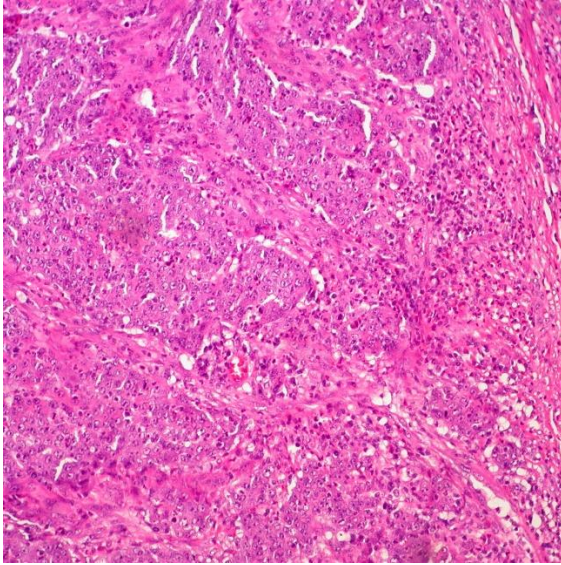
Στο αδενοκαρκίνωμα από κύτταρα με μορφολογία δίκην σφραγιστήρος δακτυλιδιού (signet ring cell carcinoma), τα νεοπλασματικά κύτταρα χαρακτηρίζονται από την παρουσία ενδοκυττάριας βλέννης, υπό μορφή κενотоπίου, το οποίο απωθεί τον πυρήνα στην περιφέρεια. Τα κύτταρα μορφολογίας δίκην σφραγιστήρος δακτυλιδιού καταλαμβάνουν >50% του όγκου. Δεν υπάρχει σχηματισμός αδενίων στην συνιστώσα των κυττάρων με μορφολογία δίκην σφραγιστήρος δακτυλιδιού. Το αδενοκαρκίνωμα από κύτταρα με μορφολογία δίκην σφραγιστήρος δακτυλιδιού έχει ποσοστό εμφάνισης 1%. [33]



Εικόνα 11: Αδενοκαρκίνωμα από κύτταρα με μορφολογία δίκην σφραγιστήρος δακτυλιδιού (<https://www.webpathology.com/image.asp?case=222&n=82>)

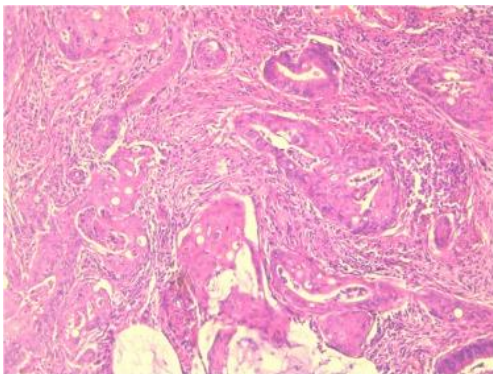
Το μυελοειδές καρκίνωμα (medullary carcinoma) είναι ένα κακόηθες περιγραπτό νεόπλασμα με συμπαγές πρότυπο ανάπτυξης με ομαλά όρια, χωρίς σχηματισμό αδενίων. Τα κύτταρα έχουν ομοιόμορφη μορφή, πολύγωνα ή στρόγγυλα και μεσαίου μεγέθους με αμφίφιλο κυτταρόπλασμα, και φυσαλιδοειδείς πυρήνες με διακριτά πυρήνια, αυξημένη μιτωτική δραστηριότητα και απουσία εξωκυττάριας βλέννης. Συνυπάρχει λεμφοκυτταρική διήθηση εντός και πέριξ του όγκου. Σχετίζεται συχνά με την παρουσία μικροδορυφορικής αστάθειας, αλλά έχει καλύτερη πρόγνωση ανεξάρτητα με το στάδιο του σε σχέση με τους όγκους που χαρακτηρίζονται από μικροδορυφορική αστάθεια. Συνήθως δεν συνυπάρχουν μεταστάσεις. [33]





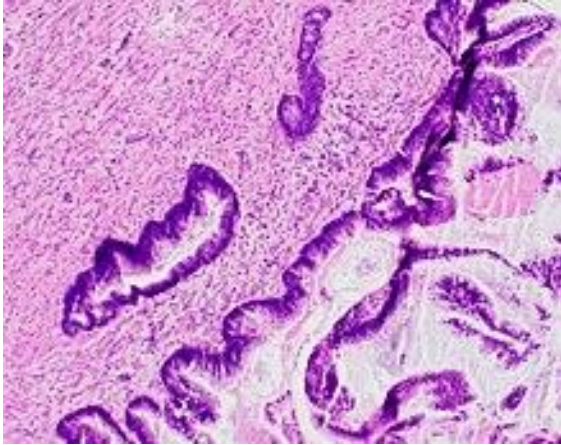
Εικόνα 12: Μυελοειδές καρκίνωμα  
(<https://www.pinterest.it/pin/340021840592432343/>)

Το αδενοπλακώδες καρκίνωμα (adenosquamous carcinoma) μοιάζει μικροσκοπικά με το «κλασσικό» αδενοκαρκίνωμα αλλά περιέχει διακριτές περιοχές πλακώδους διαφοροποίησης. Το πλακώδες καρκίνωμα (squamous carcinoma) του παχέος εντέρου για την διάγνωση του απαιτεί την απουσία συμμετοχής πλακώδους επιθηλίου στον ιστό. Χαρακτηρίζεται από πολύγωνα ησσινοφιλικά κύτταρα με ενδοκυτταρικές γέφυρες και σχηματισμό κερατίνης. [33]



Εικόνα 13: Αδενοπλακώδες καρκίνωμα  
(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2210261218302414>)

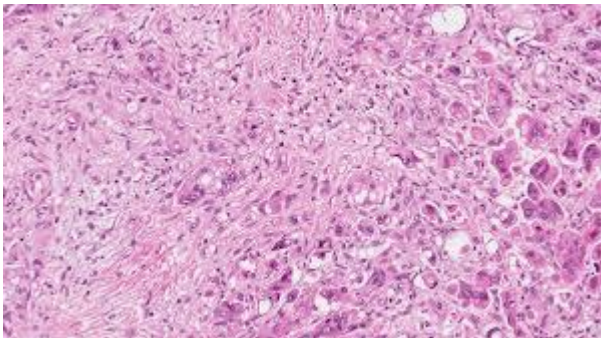
Το αδενοκαρκίνωμα της σκωληκοειδούς απόφυσης απαρτίζεται από κύτταρα εντερικού τύπου, βλενώδη κύτταρα ή κύτταρα με μορφολογία δίκην σφραγιστήρος δακτυλιδιού, είναι διηθητικό, και συνήθως συνυπάρχουν στοιχεία οξείας σκωληκοειδίτιδας. Σχετίζεται με την ύπαρξη μεταλλάξεων στο γονίδιο Kras στο 55% των περιπτώσεων, και δεν σχετίζεται με την παρουσία μικροδορυφορικής αστάθειας. [33]



Εικόνα 14: Αδενοκαρκίνωμα σκωληκοειδούς απόφυσης  
( <https://www.webmd.com/cancer/ss/slideshow-appendix-cancer>)

Το αδιαφοροποίητο καρκίνωμα του παχέος εντέρου και του ορθού χαρακτηρίζεται από την απουσία σχηματισμού αδενίων (<5% εκ ορισμού), με πλειόμορφα μεγάλα κύτταρα, με μεταβλητούς πυρήνες οι οποίοι μπορεί να είναι και κυστικοί, με ανεπαρκή ή μέτρια παρουσία κυτταροπλάσματος, και διηθητικά όρια. Χαρακτηρίζεται από απουσία ενδοκυττάριας βλέννης.

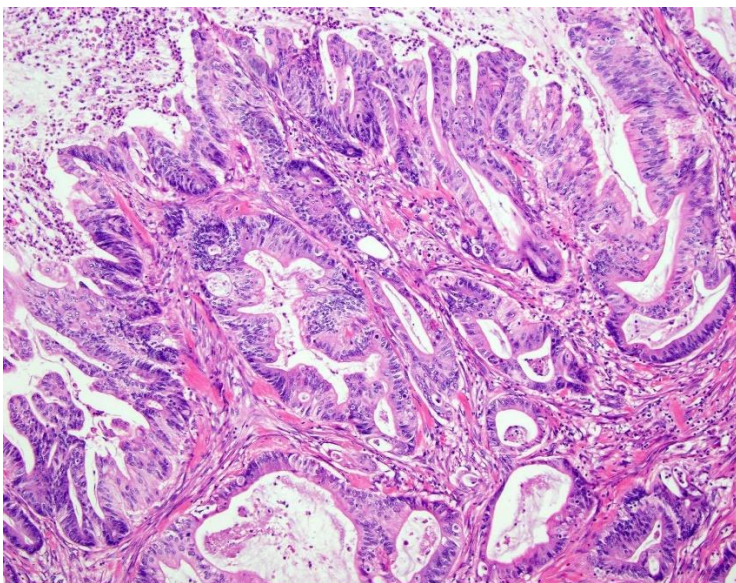
[33]



Εικόνα 15: Αδιαφοροποίητο καρκίνωμα  
(<https://jgo.amegroups.com/article/view/410/html>)

Τα οδοντωτά αδενοκαρκινώματα (serrated adenocarcinoma) είναι προϊόντα εξαλλαγής των επίπεδων οδοντωτών αδενωμάτων. Η οδοντωτή μορφολογία είναι μη ειδικό εύρημα, και θα πρέπει να συνυπάρχει με άλλα χαρακτηριστικά, όπως η βλεννώδη διαφοροποίηση, το διαυγές ή ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα, οι φυσαλιδώδεις πυρήνες και η απουσία «ρυπαρής νέκρωσης» για να τεθεί η διάγνωση. [6]



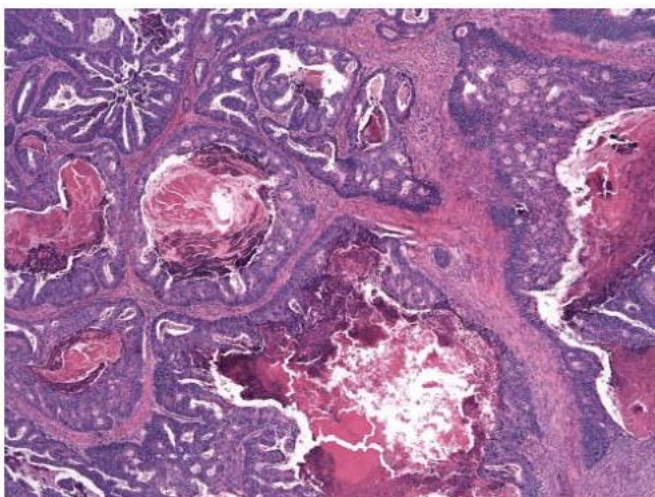


"Sawtooth" epithelial serrations

Εικόνα 16: Οδοντωτό αδενοκαρκίνωμα

(<https://www.pathologyoutlines.com/topic/colontumorserratedadeno.html>)

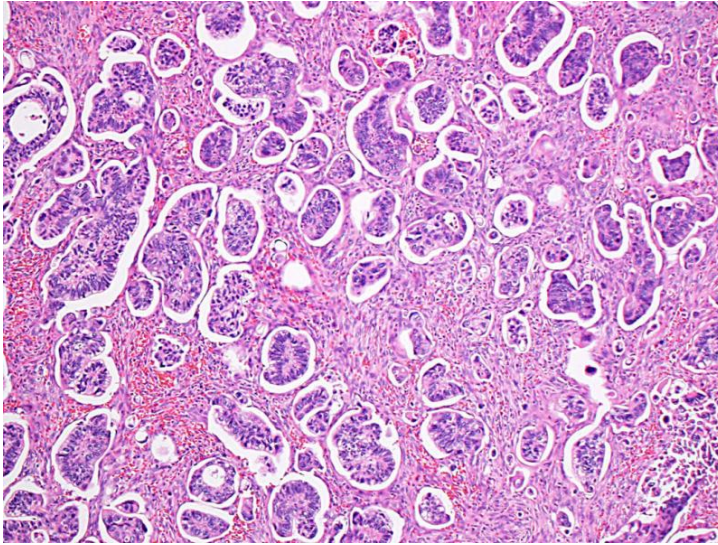
Τα ηθμοειδή αδενοκαρκινώματα (cribriform comedo-type adenocarcinoma) παρομοιάζουν τα ηθμοειδή καρκινώματα των σιελογόνων αδένων και τα *in situ* καρκινώματα του μαστού. Χαρακτηρίζονται από εκτεταμένα ευμεγέθη ηθμοειδή επιθήλια, με κεντρική νέκρωση και σφικτά στοιχισμένα νεοπλαστικά επιθήλια και ηθμοειδή αρχιτεκτονική. [6,33]



Εικόνα 17: Ηθμοειδές αδενοκαρκίνωμα (<https://oncohemakey.com/morphologic-classification-of-colorectal-epithelial-tumors/>)

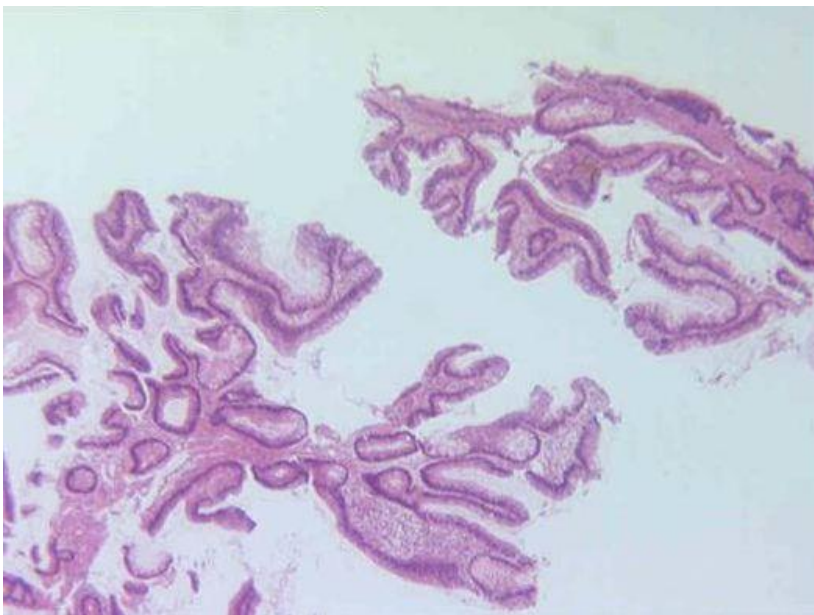
Το μικροσωληνώδες καρκίνωμα (micropapillary carcinoma) του παχέος εντέρου-ορθού (micropapillary carcinoma) χαρακτηρίζεται από μικρές, στρόγγυλες ή οβάλ, συνεκτικές στιβάδες νεοπλαστικών κυττάρων που πλέουν σε διαυγή διαστήματα, με το περίγραμμα του να

αποτελείται από λεπτά σκέλη ινο-κολλαγόνου στρώματος και χωρίς παρουσία φλεγμονωδών κυττάρων. [6,33]



Εικόνα 18: Μικροσωληνώδες καρκίνωμα (<https://oncohemakey.com/morphologic-classification-of-colorectal-epithelial-tumors/>)

Το χνοώδες καρκίνωμα (villous carcinoma) ομοιάζει το χνοώδες αδένωμα στην επιφάνεια του και είναι γνωστό και ως αδενώδες αδενοκαρκίνωμα (adenoma-like adenocarcinoma). Είναι ένα διηθητικό καρκίνωμα με αρχιτεκτονικά και κυτταρολογικά χαρακτηριστικά που παρομοιάζουν το χνοώδες αδένωμα (villous adenoma). Το νεοπλαστικό επιθήλιο συχνά χαρακτηρίζεται από χαμηλού βαθμού ατυπία και ενδοεπιθηλιακές σωληνώδεις προσεκβολές, και περιβάλλεται από δεσμοπλασία. [6]

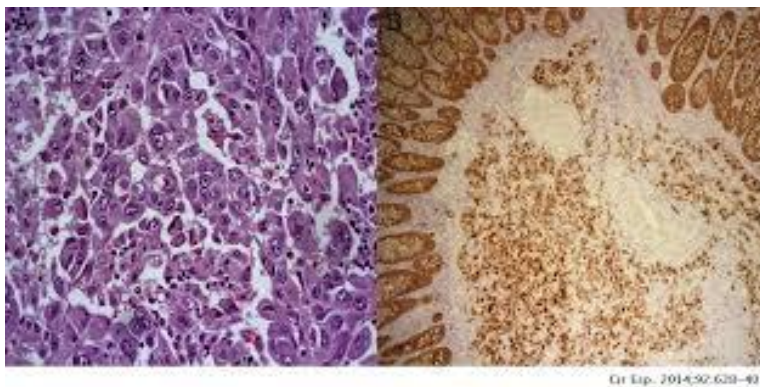


Εικόνα 19: Χνοώδες καρκίνωμα

(<https://www.virtualpathology.leeds.ac.uk/eqa/specialist/nbcs/guidelines.php>)



Το ραβδοειδές καρκίνωμα (rhabdoid carcinoma) είναι μορφολογικά όμοιο με τον κακοήγη εξωνεφρικό ραβδοειδή όγκο. Η διάγνωση επιβεβαιώνεται με την παρουσία «ραβδοειδών» κυττάρων που χαρακτηρίζονται από ευμεγέθεις, κεντρικούς πυρήνες και άφθονο ηωσινοφιλο κυτταρόπλασμα. [6]

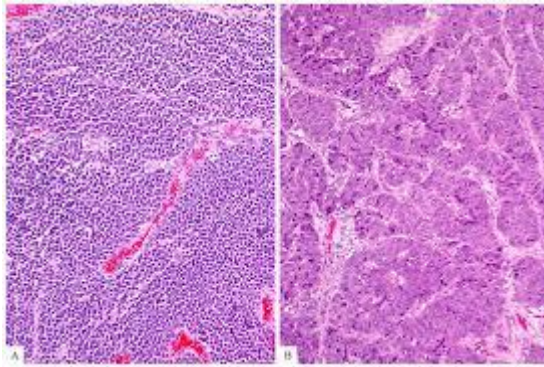


Εικόνα 20: Ραβδοειδές καρκίνωμα

Προέλευση: (<https://www.elsevier.es/en-revista-cirugia-espanola-english-edition--436-articulo-malignant-rhabdoid-tumor-colon-a-S2173507714003615>)

Οι νευροενδοκρινικοί όγκοι διακρίνονται σε αυτούς με ανώτερης διαφοροποίησης πρότυπο ανάπτυξης και σε αυτούς με χαμηλής διαφοροποίησης πρότυπο ανάπτυξης. Το πρότυπο ανάπτυξης ανώτερης διαφοροποίησης χαρακτηρίζεται από κύτταρα με στρόγγυλο ή οβάλ πυρήνα και μέτρια ηωσινοφιλικό κυτταρόπλασμα. Σε μερικές περιπτώσεις, συνυπάρχει πυρηνικός πλειομορφισμός (ενδοκρινική ατυπία), αλλά δεν σχετίζεται με την επιθετικότητα του όγκου. Σπάνια σχετίζεται με παρουσία βλέννης. Με βάση τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, ταξινομούνται σε: α) χαμηλού βαθμού (G1, Grade 1) με μιτώσεις  $<2/2\text{mm}^2$  και δείκτη Ki67  $<3\%$ , β) μετρίου βαθμού (G2, Grade 2) με μιτώσεις  $2-20/2\text{mm}^2$  και δείκτη Ki67  $3\%-20\%$  και γ) υψηλού βαθμού (G3, Grade 3) με μιτώσεις  $>20/2\text{mm}^2$  και δείκτη Ki67  $>20\%$ . Η μέτρηση των μιτώσεων θα πρέπει να πραγματοποιείται σε μια περιοχή  $2\text{mm}^2$  με μεγέθυνση 40x. Η μέτρηση του δείκτη Ki67 θα πρέπει να πραγματοποιείται σε τουλάχιστον 500 κύτταρα, με σκούρο καφέ πυρηνικό χρωματισμό. Οι νευροενδοκρινικοί όγκοι χαμηλής διαφοροποίησης χαρακτηρίζονται από οργανωμένο στοιχισμό των κυττάρων με κυτταρικό πλειομορφισμό και υπερχρωματισμό, με διακριτά πυρήνια, αμέτρητες μιτώσεις και νέκρωση. [33,34]

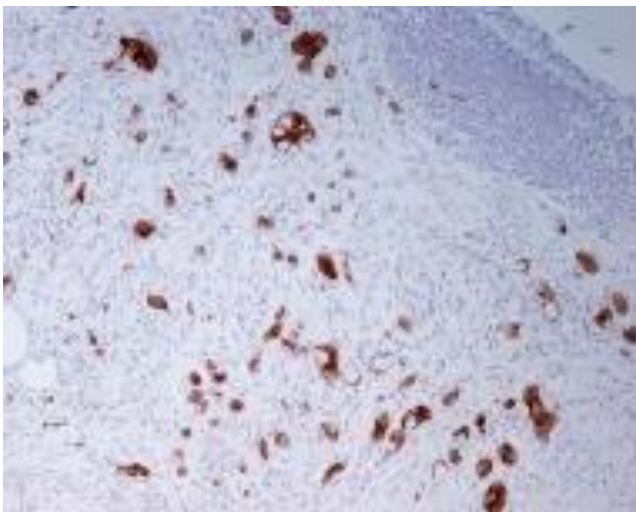




Εικόνα 21: Νευροενδοκρινές καρκίνωμα

([https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-17235-4\\_17](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-17235-4_17))

Το αδενοκαρκινοειδές από κύτταρα τύπου Goblet της σκωληκοειδούς απόφυσης (Goblet Cell Carcinoma) χαρακτηρίζεται από στιβάδες καρκινικών κυττάρων, κρύπτες ή σωληνάκια από βλεννώδη κύτταρα ομοιάζουν καλλυκοειδή κύτταρα ή κύτταρα με μορφολογία δίκην σφραγιστήρος δακτυλιδιού, ή ησισοφιλικό κυτταρόπλασμα που ομοιάζει το κλασικό καρκινοειδές σε κάποια κύτταρα. Μπορεί να συνυπάρχουν λίμνες εξωκυττάριας βλέννης, με διάσπαρτα κύτταρα Paneth με μορφολογία κρυπτών και εκτέταμενη περινευρική διήθηση. [33]

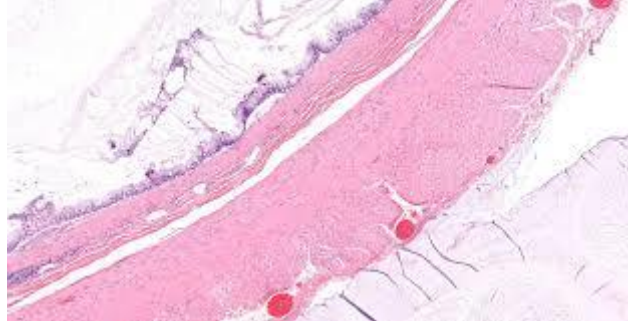


Εικόνα 22: Αδενοκαρκίνωμα από κύτταρα τύπου Goblet

(<https://www.spandidos-publications.com/10.3892/mco.2019.1921>)

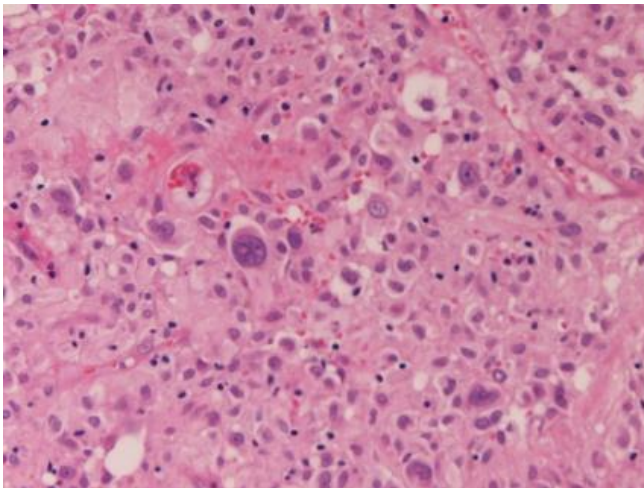
Το βλεννώδες κυσταδενοκαρκίνωμα της σκωληκοειδούς απόφυσης είναι ένα νεόπλασμα που υπήρξε αμφισβήτηση για την ορθή ονοματολογία του, μέχρι που ταξινομήθηκε στα χαμηλού βαθμού βλεννώδη νεοπλάσματα της σκωληκοειδούς απόφυσης. Τα βλεννώδη νεοπλάσματα διαχωρίζονται σε χαμηλού βαθμού (LAMN) και υψηλού βαθμού (HAMN). Μακροσκοπικά η σκωληκοειδής απόφυση παρουσιάζει διόγκωση με παρουσία βλέννης και η διάμετρος ποικίλει. Η παρουσία βλέννης εκτός της σκωληκοειδούς απόφυσης είναι συμβατή με διάτρηση. Στην περίπτωση της διάτρησης μπορεί να προκαλέσει ψευδομύζωμα περιτοναίου. Χαρακτηρίζεται από γνοώδη ή επίπεδο πολλαπλασιασμό των κυττάρων με σκωληκοειδικής

προέλευσης. Οι κυτταρικές βλάβες παρουσιάζουν βλέννη στην κορυφή τους με επιμήκη πυρήνα και πυρηνική ατυπία. Συχνά σχετίζεται με ατροφία του λεμφικού ιστού, απουσία κρυπτών και κατάργηση του μυϊκού χιτώνα. [33]

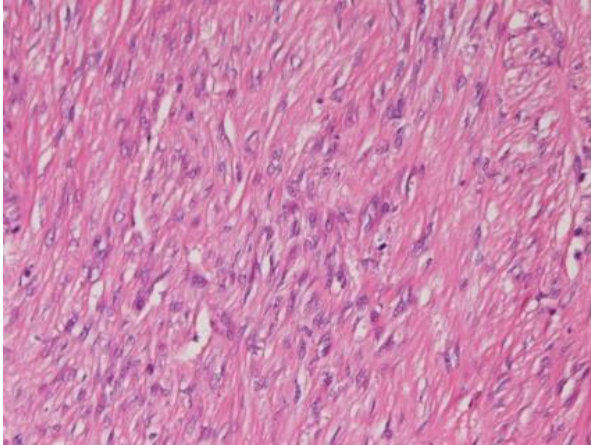


Εικόνα 23: Βλεννώδες νεόπλασμα της σκωληκοειδούς απόφυσης  
([https://link.springer.com/referenceworkentry/10.1007%2F978-3-319-40560-5\\_1514](https://link.springer.com/referenceworkentry/10.1007%2F978-3-319-40560-5_1514))

Οι στρωματικοί όγκοι του γαστρεντερικού σωλήνα (GIST) είναι μεσεγχυματογενείς όγκοι (συνδετικού τύπου) με προέλευση από τα κύτταρα Cajal. Διακρίνονται σε ατρακτοειδή, επιθηλιοειδή και μικτού τύπου. Συσχετίζονται με μεταλλάξεις στα πρωτοογκογονίδια KIT και PDGFR. Χαρακτηρίζονται από διακεκομμένες κηλίδες από ατρακτοειδή κύτταρα με ηοσινοφιλικό κυτταρόπλασμα με οιδηματώδες στρώμα ή στρογγυλά επιθηλιακά κύτταρα με ψευδο-διαμερισμένη οργάνωση. Η μυϊκή διήθηση είναι συχνή αλλά δεν αποτελεί κακό προγνωστικό παράγοντα. [33]



Εικόνα 24: Επιθηλιοειδές GIST  
(<https://www.webpathology.com/image.asp?case=200&n=4>)



Εικόνα 25: Ατρακτοειδής στρωματικός όγκος  
(<https://www.humpath.com/spip.php?article2224>)

Το πρώτο σύστημα σταδιοποίησης προτάθηκε από τον C.E. Dukes το 1932 και περιλάμβανε καρκίνους του ορθού μόνο, χωρίς να υπάρχει ταξινόμηση για τις απομακρυσμένες μεταστάσεις. Η σταδιοποίηση αυτή τροποποιήθηκε από τον Kirklin το 1949 και αργότερα από τους Astler και Collier το 1953.

Η ανάγκη των κλινικών ιατρών για μια πιο ομοιογενή και κατανοητή σταδιοποίηση οδήγησε την American Joint Committee on Cancer (AJCC) και την International Union Against Cancer (UICC) στην δημιουργία του συστήματος ταξινόμησης κατά TNM για την σταδιοποίηση του καρκίνου του παχέος εντέρου και του ορθού.

Το στάδιο προκύπτει από τον συνδυασμό τριών παραμέτρων: τα χαρακτηριστικά του πρωτοπαθούς όγκου (Tumor, T), την κατάσταση των λεμφαδένων (Lymph Node, N) και την παρουσία μεταστάσεων (Metastasis, M). [35]

Πρωτοπαθής όγκος (T)

TX: δεν υπάρχει δυνατότητα εκτιμήσεως της πρωτοπαθούς εστίας

T0: δεν υπάρχει ένδειξη πρωτοπαθούς εστίας

Tis: καρκίνωμα in situ ή ενδοβλεννογόνιο

T1: καρκίνωμα το οποίο διηθεί τον υποβλεννογόνιο

T2: καρκίνωμα το οποίο διηθεί το μυϊκό τοίχωμα

T3: καρκίνωμα το οποίο διηθεί το μυϊκό τοίχωμα, τον ορογόνο και το περιεντερικό λίπος.

T4a: καρκίνωμα το οποίο διασπά το τοίχωμα του εντέρου, χωρίς να διηθεί γειτονικά όργανα ή ιστούς.

T4b: καρκίνωμα το οποίο διηθεί γειτονικά όργανα και ιστούς.

## Επιχώριοι Λεμφαδένες (N)

NX: αδυναμία εκτιμήσεως επιχώριων λεμφαδένων.

N0: απουσία διηθήσεων λεμφαδένων.

N1a: διήθηση σε 1 επιχώριο λεμφαδένα.

N1b: διήθηση σε 2 ή 3 επιχώριους λεμφαδένες.

N1c: συνυπάρχουν νεοπλασματικά οζία.

N2a: διήθηση σε 4 έως 6 επιχώριους λεμφαδένες.

N2b: διήθηση σε 7 ή περισσότερους επιχώριους λεμφαδένες.

## Μετάσταση (M)

MX: Η παρουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων δεν δύναται να εκτιμηθεί

M0: Απουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων.

M1a: Παρουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων σε ένα όργανο ή απομακρυσμένους λεμφαδένες.

M1b: Παρουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων σε περισσότερα από ένα όργανα ή απομακρυσμένους λεμφαδένες.

M1c: Παρουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων στο περιτόναιο, με ή χωρίς απομακρυσμένες μεταστάσεις σε όργανα ή λεμφαδένες.

Η ταξινόμηση των σταδίων κατά AJCC έχει ως εξής:

Στάδιο 0: Το καρκίνωμα in situ ή ενδοβλεννογόνιο (Tis), χωρίς να διηθούνται επιχώριοι λεμφαδένες (N0) και χωρίς να συνυπάρχουν απομακρυσμένες μεταστάσεις (M0).

Στάδιο I: Το καρκίνωμα το οποίο διηθεί τον υποβλεννογόνιο (T1), ή τον μυϊκό χιτώνα (T2), χωρίς να διηθούνται επιχώριοι λεμφαδένες (N0) και χωρίς να συνυπάρχουν απομακρυσμένες μεταστάσεις (M0).

Στάδιο IIΑ: Το καρκίνωμα διαπερνά το τοίχωμα του εντέρου και διηθεί το περιεντερικό λίπος (T3), χωρίς να διηθούνται επιχώριοι λεμφαδένες (N0) και χωρίς να συνυπάρχουν απομακρυσμένες μεταστάσεις (M0).

Στάδιο IIΒ: Το καρκίνωμα που διαπερνά το τοίχωμα του εντέρου, χωρίς να διηθεί γειτονικά όργανα (T4a), χωρίς να διηθούνται επιχώριοι λεμφαδένες (N0) και χωρίς να συνυπάρχουν απομακρυσμένες μεταστάσεις (M0).

Στάδιο IIС: Το καρκίνωμα που διαπερνά το τοίχωμα του εντέρου και διηθεί γειτονικά όργανα και ιστούς (T4b), χωρίς να διηθούνται επιχώριοι λεμφαδένες (N0) και χωρίς να συνυπάρχουν απομακρυσμένες μεταστάσεις (M0).

Στάδιο IIIΑ: Το καρκίνωμα που διηθεί τον υποβλεννογόνιο (T1), ή το μυϊκό τοίχωμα (T2), διηθούνται 1 έως 3 επιχώριοι λεμφαδένες (N1) ή συνυπάρχουν νεοπλασματικά οζία (N1c) και δεν συνυπάρχουν απομακρυσμένες μεταστάσεις (M0), ή το καρκίνωμα που διηθεί τον

υποβλεννογόνιο (T1), διηθούνται 4 έως 6 επιχώριοι λεμφαδένες (N2a) και δεν συνυπάρχουν απομακρυσμένες μεταστάσεις.

Στάδιο IIIB: Το καρκίνωμα που διηθεί το περιεντερικό λίπος (T3) ή το καρκίνωμα που διαπερνά το σπλαχνικό περιτόναιο χωρίς να διηθεί γειτονικά όργανα (T4a), διηθούνται 1 έως 3 επιχώριοι λεμφαδένες (N1a/N1b), χωρίς να συνυπάρχουν απομακρυσμένες μεταστάσεις (M0), ή το καρκίνωμα που διηθεί τον μυϊκό χιτώνα (T2), ή το περικοεντερικό λίπος (T3), διηθούνται 4 έως 6 επιχώριοι λεμφαδένες (N2a) και δεν συνυπάρχουν απομακρυσμένες μεταστάσεις (M0), ή το καρκίνωμα που διηθεί τον υποβλεννογόνιο (T1), ή το μυϊκό τοίχωμα (T2), διηθούνται 7 ή περισσότεροι επιχώριοι λεμφαδένες (N2b), και δεν συνυπάρχουν απομακρυσμένες μεταστάσεις (M0).

Στάδιο IIIC: Το καρκίνωμα διαπερνά το τοίχωμα του εντέρου, χωρίς να διηθεί γειτονικά όργανα (T4a), διηθούνται 4 έως 6 επιχώριοι λεμφαδένες (N2a), και δεν συνυπάρχουν απομακρυσμένες μεταστάσεις (M0), ή το καρκίνωμα που διαπερνά το τοίχωμα του εντέρου (T3), ή το σπλαχνικό περιτόναιο, χωρίς να διηθεί γειτονικά όργανα (T4a), διηθούνται 7 ή περισσότεροι επιχώριοι λεμφαδένες (N2b), χωρίς να συνυπάρχουν απομακρυσμένες μεταστάσεις (M0), ή το καρκίνωμα που διηθεί γειτονικά όργανα και ιστούς (T4b), διηθούνται 1 ή περισσότεροι λεμφαδένες (N1/N2), χωρίς να συνυπάρχουν απομακρυσμένες μεταστάσεις (M0).

Στάδιο IVA: Το καρκίνωμα με οποιονδήποτε βαθμό διήθησης στο τοίχωμα του εντέρου ή σε επιχώριους λεμφαδένες, που συνυπάρχει μετάσταση σε ένα απομακρυσμένο όργανο ή σε απομακρυσμένους λεμφαδένες (M1a).

Στάδιο IVB: Το καρκίνωμα με οποιονδήποτε βαθμό διήθησης στο τοίχωμα του εντέρου ή σε επιχώριους λεμφαδένες, που συνυπάρχουν μεταστάσεις σε περισσότερα από ένα απομακρυσμένο όργανο ή σε απομακρυσμένους λεμφαδένες (M1b).

Στάδιο IVC: Το καρκίνωμα με οποιονδήποτε βαθμό διήθησης στο τοίχωμα του εντέρου ή σε επιχώριους λεμφαδένες, που συνυπάρχουν μεταστάσεις στο περιτόναιο, με ή χωρίς μεταστάσεις σε απομακρυσμένα όργανα ή απομακρυσμένους λεμφαδένες (M1c).

Η κλινική σημασία των ταξινομήσεων και της σταδιοποίησης του καρκίνου του παχέος εντέρου και του ορθού είναι η ανεύρεση της καταλληλότερης θεραπείας και της εξατομίκευσης της προς όφελος του ασθενούς.

## 5.5. ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η επιτυχής θεραπεία του καρκίνου του παχέος εντέρου-ορθού βασίζεται στην διεπιστημονική αντιμετώπιση που περιλαμβάνει την ακριβή σταδιοποίηση του όγκου, την κατάλληλη χειρουργική επέμβαση σύμφωνα με τις επιταγές της σύγχρονης ογκολογίας και την συμπληρωματική θεραπεία, πριν ή/ και μετά την χειρουργική επέμβαση.

### 5.5.1. ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η χειρουργική επέμβαση διενεργείται αμέσως μετά την σταδιοποίηση εάν δεν έχει προκύψει ανάγκη προεγχειρητικής ακτινοθεραπείας, στην περίπτωση του καρκίνου του ορθού, βάση των ευρημάτων της σταδιοποίησης. Στην περίπτωση που ο ασθενής υποβληθεί σε προεγχειρητική θεραπεία ακολουθεί νέα σταδιοποίηση σε χρονικό διάστημα 6-8 εβδομάδων, ώστε να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα της προεγχειρητικής θεραπείας και να σχεδιαστεί η χειρουργική επέμβαση.

Η χειρουργική επέμβαση έχει σαν στόχο την ίαση, αν και πολλές φορές διενεργείται με σκοπό την βελτίωση της επιβίωσης, ή παρηγορητικά για την ανακούφιση των συμπτωμάτων ή την αντιμετώπιση επιπλοκών όπως η αιμορραγία, η απόφραξη ή η διάτρηση.

Η χειρουργική εκτομή με στόχο την ίαση θα πρέπει να βασίζεται σε στις αρχές της χειρουργικής ογκολογίας, με σκοπό την αφαίρεση όχι μόνο του όγκου, αλλά και των πέριξ ιστών που είναι σε άμεση γειτνίαση και εμβρυολογική συγγένεια με τον όγκο, και λαμβάνουν αιμάτωση από την ίδια αρτηρία. Η επιλογή της χειρουργικής επέμβασης προκύπτει από την θέση του όγκου, την αιμάτωση, την λεμφαγγειακή αποχέτευση και την κλινική παρουσίαση του ασθενούς.

Οι όγκοι του τυφλού, της σκωληκοειδούς απόφυσης και του ανιόντος αντιμετωπίζονται με την διενέργεια δεξιάς κολεκτομής. Στην περίπτωση των T1 όγκων της σκωληκοειδούς απόφυσης η σκωληκοειδεκτομή είναι επαρκής θεραπεία. Στην περίπτωση των όγκων του εγκαρσίου διενεργείται εκτεταμένη δεξιά κολεκτομή. Στους όγκους του κατιόντος διενεργείται αριστερή κολεκτομή, και στους όγκους του σιγμοειδούς διενεργείται σιγμοειδεκτομή. Όταν ο όγκος ανευρίσκεται στην ορθοσιγμοειδική συμβολή ή στο ορθό διενεργείται χαμηλή πρόσθια εκτομή, και στους όγκους του κατώτερου ορθού διενεργείται κοιλιοπερινεϊκή εκτομή. Σύμφωνα με τα πρότυπα της χειρουργικής ογκολογίας το εγγύς και το περιφερικό όριο θα πρέπει να απέχουν 5 εκατοστά από τον όγκο, θα πρέπει να συναφαιρούνται τα αγγεία και τα λεμφαγγεία στο επίπεδο της προέλευσής τους μαζί με τους επιχώριους λεμφαδένες, και να δημιουργείται μια καλά αγγειομένη, χωρίς τάση, αναστόμωση. Έχει παρατηρηθεί όμοιο ογκολογικό αποτέλεσμα στις ανοιχτές και τις λαπαροσκοπικές επεμβάσεις, και η επιλογή θα πρέπει να βασίζεται στην εμπειρία του χειρουργού. [36]

Το 1982 ο Heald περιέγραψε την έννοια της ολικής μεσοορθικής εκτομής (TME, Total Mesorectal Excision) για τους όγκους του ορθού και βελτίωσε την χειρουργική στρατηγική της αντιμετώπισης των όγκων του ορθού με αποτέλεσμα την πρόληψη των υποτροπών και την αύξηση της επιβίωσης. Η βασική αρχή της ολικής μεσοορθικής εκτομής βασίζεται στην εμβρυολογική ανάπτυξη του ορθού, και επιτυγχάνεται εκτέμνοντας στα εμβρυολογικά πλάνα το οπίσθιο μεσοορθό σε ένα άρτιο παρασκευάσμα που εμπεριέχει όλα τα αγγεία, λεμφαγγεία και τους λεμφαδένες. [37,38] Σύμφωνα με τα ογκολογικά πρότυπα, για τους όγκους του κατώτερου ορθού διενεργείται ολική εκτομή του ορθού και του μεσοορθού, διασφαλίζοντας ιδανικά 1 έως 2 εκατοστά από την απόσταση του όγκου πριν την δημιουργία της κολοπρωκτικής αναστόμωσης. Απαραίτητη είναι η υψηλή απολίνωση της κάτω μεσεντέριου αρτηρίας και φλέβας και η κινητοποίηση της σπληνικής καμπής. Για τους όγκους του ανώτερου και μέσου ορθού, απαιτείται η διασφάλιση 5 εκατοστών από το εγγύς και περιφερικό όριο εκτομής. [39] Ο Hohenberger το 2009 υιοθέτησε την φιλοσοφία της ολικής μεσοορθικής κολεκτομής για την χειρουργική του παχέος εντέρου. Η μελέτη του απέδειξε ότι το σπλαχνικό και το τοιχωματικό περιτόναιο καλύπτουν το παχύ έντερο σαν μια μεμβράνη, όμοια με την ανατομία του μεσοορθού και προώθησε την ιδέα της ολικής μεσοορθικής εκτομής (CME, Complete Mesocolic Excision). Με την τεχνική αυτή αυξήθηκε το ποσοστό επιβίωσης από 82,1% σε 89,1%, και μειώθηκε το ποσοστό τοπικής υποτροπής από 6,5% σε 3,5%. Η ολική μεσοορθική εκτομή περιλαμβάνει την απολίνωση των αγγείων στην ρίζα προέλευσής τους (κεντρική απολίνωση αγγείων) παρέχοντας καλύτερης ποιότητας παθολογικά παρασκευάσματα, στα οποία εμπεριέχονται τα αγγεία, τα λεμφαγγεία και οι λεμφαδένες κατά την εμβρυολογική τους ανατομία. Το ανιόν κόλον, το τυφλό και το μεσόκολο διαχωρίζονται από το οπισθοπεριτόναιο με οξεία διατομή έως το ανώτερο όριο του δωδεκαδακτύλου και της αγκιστροειδούς απόφυσης του παγκρέατος. Η κινητοποίηση του δωδεκαδακτύλου με χειρισμό Kocher περιγράφηκε από τον Hohenberger άλλα δεν υιοθετήθηκε ευρέως. Στην περίπτωση που υπάρχει υποψία για θετικούς λεμφαδένες γύρω από την κεφαλή του παγκρέατος θα πρέπει να αφαιρεθούν και να απολινωθούν στην έκφυση της η δεξιά γαστροεπιπλοϊκή αρτηρία. [40]

Η κυτταρομειωτική χειρουργική περιγράφεται από την δεκαετία του 1930 στην αντιμετώπιση του καρκίνου των ωσθηκών με τον συνδυασμό χημειοθεραπείας, με πολλές παραλλαγές και τροποποιήσεις έως το 1995 που ο Sugarbaker επίσημα εδραιώνει την εφαρμογή της κυτταρομειωτικής χειρουργικής σε συνδυασμό με την υπερθερμική ενδοπεριτονική χημειοθεραπεία στην αντιμετώπιση των βλενωδών κυσταδενοκαρκινωμάτων και το ψευδομύξωμα του περιτόναιου. Ο στόχος της κυτταρομειωτικής χειρουργικής είναι η χειρουργική εξαίρεση της μακροσκοπικής νόσου άνω των 2,5 χιλιοστών, με την διενέργεια περιτονεκτομών και εκτομών σπλάχνων όπου αυτό απαιτείται. Η υπερθερμική ενδοπεριτοναϊκή

χημειοθεραπεία έχει στόχο την εξάλειψη της μικροσκοπικής διασποράς. Η επιλογή των ασθενών παίζει σημαντικό ρόλο, διότι το συνολικό όφελος στην επιβίωση είναι χαμηλό σε σχέση με την υψηλή νοσηρότητα των χειρουργείων αυτών. Έχει ένδειξη στα πρωτοπαθή νεοπλάσματα του περιτοναίου και σε συγκεκριμένες περιπτώσεις ενδοπεριτοναικών όγκων με περιτοναϊκή διασπορά, όπως ο καρκίνος των ωοθηκών. [41,42]

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου είναι από τους λίγους καρκίνους όπου η χειρουργική εξαίρεση έχει σημαντικό ρόλο και στον μεταστατικό καρκίνο, με ταυτόχρονη, σε πρώτο ή σε δεύτερο χρόνο εξαίρεση των μεταστατικών εστιών στο ήπαρ ή στον πνεύμονα.



### 5.5.2. ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η εξέλιξη της ογκολογίας και της χειρουργικής τα τελευταία έτη, προσφέρουν πολλές πιθανότητες ίασης από την νόσο του καρκίνου, είτε αυτή περιορίζεται στο παχύ έντερο, είτε έχει δημιουργήσει μεταστάσεις σε άλλα όργανα. Ο μεταστατικός καρκίνος του παχέος εντέρου είναι ιδιαίτερα ευαίσθητος στην χημειοθεραπευτική αγωγή, με συχνή καλή ανταπόκριση. Η επιλογή της θεραπείας βασίζεται στο μοριακό προφίλ, το στάδιο του όγκου και την κλινική κατάσταση του ασθενούς.

Για την νόσο σταδίου I συνήθως δεν απαιτείται χημειοθεραπεία. Ο καρκίνος σταδίου II χωρίζεται σε υψηλού και χαμηλού κινδύνου. Υψηλού κινδύνου χαρακτηρίζονται οι ασθενείς με όγκους T4, λεμφαγγειακή και περινευρική διήθηση, θετικά χειρουργικά όρια ή διάτρηση του όγκου και εξαίρεση λιγότερων από 12 λεμφαδένων. Οι ασθενείς σταδίου II υψηλού κινδύνου θα πρέπει να λαμβάνουν χημειοθεραπεία. Οι ασθενείς με νόσο σταδίου III θα πρέπει οπωσδήποτε να λάβουν χημειοθεραπεία, εφόσον το επιτρέπει η γενική κατάσταση της υγείας τους. Η χημειοθεραπεία για τον μεταστατικό καρκίνο συνδυάζεται με την χειρουργική εξαίρεση όταν αυτό μπορεί να είναι εφικτό, με την μορφή προεγχειρητικής θεραπείας, είτε σε δύο στάδια όταν είναι δυνατή η εξαίρεση των μεταστατικών εστιών. Στις περιπτώσεις που δεν είναι δυνατή η χειρουργική αφαίρεση του όγκου, η χημειοθεραπεία είναι η μόνη θεραπευτική λύση με στόχο την επιμήκυνση της επιβίωσης και την βελτίωση της ποιότητας ζωής. Η απόφαση για την λήψη χημειοθεραπείας στην νόσο σταδίου IV βασίζεται κυρίως στην γενική κατάσταση του ασθενούς και όταν η γενική κατάσταση δεν το επιτρέπει ο ασθενής υποστηρίζεται παρηγορητικά με σκοπό την βελτίωση της ποιότητας της ζωής και την αντιμετώπιση του πόνου. [43]

Η νέο-επικουρική χημειοθεραπεία για τον καρκίνο του παχέος εντέρου στους ασθενείς που μπορούν να ωφεληθούν βάση του μοριακών χαρακτηριστικών του όγκου και στους τοπικά προχωρημένους όγκους είναι απαραίτητη. Πολλές κλινικές μελέτες λαμβάνουν χώρα για να μελετηθεί το όφελος της νέο-επικουρικής χημειοθεραπείας με την μεγαλύτερη τυχαιοποιημένη μελέτη να αποτελείται από την CAPOX Phase III, με στόχο τον προσδιορισμό της ανταπόκρισης στην θεραπεία, την επιβίωση, την ασφάλεια και την αναλογία των R0 εκτομών. [44]

Τα κύρια φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση του καρκίνου του παχέος εντέρου είναι η 5-φθοριουρακίλη, η οποία συχνά δίνεται σε συνδυασμό με την λευκοβορίνη ή φυλλινικό ασβέστιο (το οποίο χρησιμοποιείται ώστε να αυξήσει τη δράση της 5-φθοριουρακίλης), η καπεσιταμπίνη, η οξαλιπλατίνη και η ιρινοτεκάνη (στις περιπτώσεις μεταστικής νόσου), σε διάφορους συνδυασμούς σχημάτων όπως περιγράφονται παρακάτω:

Σχήμα XELOX: αποτελείται από Οξαλιπλατίνη, ενδοφλέβια χορήγηση την ημέρα 1, και Καπεσιταμπίνη από του στόματος χορήγηση για 14 ημέρες, πρωί-βράδυ, με διάρκεια 8 κύκλους κάθε 21 ημέρες.

Σχήμα FOLFOX-4: αποτελείται από Οξαλιπλατίνη, ενδοφλέβια χορήγηση την ημέρα 1, Λευκοβορίνη σε δίωρη ενδοφλέβια έγχυση τις ημέρες 1,2, και 5-φθοριοουρακίλη σε γρήγορη έγχυση (10 λεπτά) και συνεχή έγχυση 22 ωρών τις ημέρες 1,2, με διάρκεια 12 κύκλους κάθε 15 ημέρες.

Σχήμα Τροποποιημένο FOLFOX-6: αποτελείται από Οξαλιπλατίνη, ενδοφλέβια έγχυση, ημέρα 1, Λευκοβορίνη σε δίωρη ενδοφλέβια έγχυση, ημέρα 1, και 5-φθοριοουρακίλη σε γρήγορη έγχυση, ημέρα 1, ακολουθούμενη από συνεχή έγχυση 48 ωρών, με διάρκεια 12 κύκλους κάθε 15 ημέρες.

Σχήμα Mayo: αποτελείται από 5-φθοριοουρακίλη και λευκοβορίνη, σε γρήγορη έγχυση, ενδοφλεβίως, ημέρες 1-5, με διάρκεια 6 κύκλους κάθε 28 ημέρες.

Σχήμα Roswell Park: αποτελείται από 5-φθοριοουρακίλη και λευκοβορίνη, σε δίωρη ενδοφλέβια έγχυση, ημέρες 1, 8, 15, 22, 29, 36, με διάρκεια 3 κύκλους των 8 εβδομάδων.

Σχήμα Καπεσιταμπίνη: από του στόματος χορήγηση καπεσιταμπίνη, πρωί-βράδυ για 14 ημέρες, με διάρκεια 8 κύκλους κάθε 21 ημέρες.

Σχήμα FOLFIRI: αποτελείται από ιρινοτεκάνη, ενδοφλέβια χορήγηση, ημέρα 1, λευκοβορίνη και 5-φθοριοουρακίλη σε γρήγορη έγχυση ακολουθούμενη από συνεχή έγχυση 22 ωρών, ημέρες 1,2, κάθε 15 ημέρες.

Σχήμα FOLFIRINOX: αποτελείται από ιρινοτεκάνη, οξαλιπλατίνη, λευκοβορίνη και 5-φθοριοουρακίλη, έγχυση ενδοφλεβίως, ημέρα 1, ακολουθούμενη από 5-φθοριοουρακίλη συνεχή έγχυση 48 ωρών, κάθε 15 ημέρες.

Σχήμα XELIRI: αποτελείται από ιρινοτεκάνη, ενδοφλέβια έγχυση, ημέρα 1, και καπεσιταμπίνη, από του στόματος, πρωί-βράδυ, για 14 ημέρες, κάθε 21 ημέρες.

Η στοχευμένη θεραπεία για την νόσο σταδίου περιλαμβάνει τα μονοκλωνικά αντισώματα όπως την Μπεβασιζουμάμπη, η οποία μπορεί να χορηγηθεί με όλα τα σχήματα χημειοθεραπείας πρώτης γραμμής, αλλά η συγχορήγηση της με FOLFIRI συνίσταται μόνο σε ασθενείς που είναι υποψήφιοι για χειρουργική εξαίρεση της μεταστατικής νόσου, την Σετουξιμάμπη, που έχει ένδειξη χορήγησης σε ασθενείς με μη-μεταλλαγμένο ογκογονίδιο K-ras, N-RAS και BRAF σαν θεραπεία πρώτης γραμμής μαζί με τα σχήματα συνδυασμένης χημειοθεραπείας, την πανιτουμουμάμπη, που έχει εγκριθεί σαν μονοθεραπεία τρίτης γραμμής και χορηγείται και σαν θεραπεία πρώτης ή δεύτερης γραμμής μαζί με τα σχήματα FOLFOX ή FOLFORI σε ασθενείς με μη-μεταλλαγμένο ογκογονίδιο K-Ras, N-RAS και BRAF, την Τραστουζουμάμπη και την Περτουζουμάμπη, που χορηγούνται σε ασθενείς με υπερέκφραση του υποδοχέα HER2, την Ραμουσιρουμάμπη, που στοχεύει στην διακοπή της ανάπτυξης των νέων αγγείων που «τρέφουν» τον όγκο και χορηγείται ως δεύτερης γραμμής θεραπεία, και την

Βεμουραφενίμπη, που χορηγείται σε ασθενείς των οποίων τα καρκινικά κύτταρα παρουσιάζουν μετάλλαξη στο ογκογονίδιο BRAF.

Οι ασθενείς με προχωρημένους όγκους, οι οποίοι μοριακά χαρακτηρίζονται από αδρανοποίηση του συστήματος επιδιόρθωσης βλαβών του DNA και παρουσιάζουν υψηλή μικροδορυφορική αστάθεια, έχουν την δυνατότητα να υποβληθούν σε ανοσοθεραπεία. Η Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA), παρείχε την έγκριση των μονοκλωνικών αντισωμάτων όπως το Pembrolizumab, το Nivolumab και το Ipilizumab δίνοντας έτσι την ευκαιρία της θεραπείας των όγκων με μικροδορυφορική αστάθεια.  
[45]

### 5.5.3. ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η ακτινοθεραπεία κάνει χρήση ιοντίζουσας ακτινοβολίας με σκοπό την εξουδετέρωση των καρκινικών κυττάρων. Παίζει σημαντικό ρόλο στον καρκίνο του ορθού, λόγω της υψηλής πιθανότητας τοπικής υποτροπής και συνήθως χορηγείται σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία. Η ακτινοθεραπεία δεν αποτέλεσε θεραπεία για τον καρκίνο του παχέος εντέρου λόγω δύο βασικών περιορισμών, το παχύ έντερο είναι κινητό όργανο κατά το μεγαλύτερο μέρος του και περιβάλλεται από άλλες δομές, όπως το λεπτό έντερο, το ήπαρ και τους νεφρούς.

Η ακτινοθεραπεία μπορεί να είναι προεγχειρητική ή μετεγχειρητική, αναλόγως με το κλινικό στάδιο του όγκου. Οι περισσότεροι ασθενείς με καρκίνο του ορθού υποβάλλονται σε προεγχειρητική ακτινοθεραπεία με στόχο την μείωση του όγκου και την πρόληψη της τοπικής υποτροπής. Η ακτινοθεραπεία που διενεργείται μετά την χειρουργική επέμβαση ονομάζεται επικουρική και συνήθως την λαμβάνουν οι ασθενείς με προχωρημένο στάδιο της νόσου ή όταν υπάρχει υπολειμματική νόσος, και διαρκεί 4 έως 5 εβδομάδες με 20 έως 25 συνεδρίες στο σύνολο.

Η προεγχειρητική ακτινοθεραπεία μπορεί να είναι εσωτερική ή εξωτερική. Η εξωτερική ακτινοθεραπεία, κατά την οποία η πηγή ακτινοβολίας βρίσκεται μακριά από το σώμα του ασθενούς, χορηγείται ταυτόχρονα με χημειοθεραπεία για περίπου 5 εβδομάδες, ανάλογα με τα χαρακτηριστικά του όγκου και ακολουθεί η χειρουργική επέμβαση 6 έως 10 εβδομάδες αργότερα. Η εσωτερική ακτινοθεραπεία ή βραχυθεραπεία, χορηγείται μέσω ενός λεπτού σωλήνα που περιέχει ραδιενεργό υλικό εντός του ορθού. Στην εφαρμογή του εντατικού βραχύρυθμου σχήματος χορηγούνται 25 Gy σε 5 ημέρες και ακολουθεί άμεσα η χειρουργική εξαίρεση, ενώ στην κλασική κλασματοποιημένη ακτινοθεραπεία χορηγούνται 40-45 Gy σε 5 εβδομάδες και η χειρουργική επέμβαση διενεργείται μετά την πάροδο 4 έως 6 εβδομάδων. [46]

Η παρηγορητική ακτινοθεραπεία χορηγείται σε μη εξαιρέσιμους μεταστατικούς καρκίνους και σε ασθενείς που δεν επιθυμούν την χειρουργική επέμβαση με σκοπό την ανακούφιση των συμπτωμάτων.

## 6. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### 6.1. Σκοπός

, η εντόπιση του όγκου, ο Μολονότι ο καρκίνος του παχέος εντέρου και του ορθού είναι ο τρίτος πιο συχνός καρκίνος παγκοσμίως, η βιβλιογραφία είναι περιορισμένη όσον αφορά τους σπανιότερους όγκους του παχέος εντέρου και του ορθού. Η σπανιότητα των όγκων αυτών δυσχεραίνει τη συλλογή δεδομένων. Ο σκοπός της μελέτης είναι η συλλογή και καταγραφή των όγκων του κατώτερου πεπτικού με στόχο τον προσδιορισμό της συχνότητας, της εντόπισης, του σταδίου, των δημογραφικών στοιχείων και των κλινικών και παθολογοανατομικών χαρακτηριστικών των σπανιότερων όγκων και η σύγκριση των αποτελεσμάτων σε σχέση με το κλασσικό αδενοκαρκίνωμα.

### 6.2. Ασθενείς της μελέτης και μέθοδος

Πρόκειται για αναδρομική μελέτη παρατήρησης (observational retrospective study) της τελευταίας δεκαετίας, από τον Ιανουάριο του 2011 έως τον Δεκέμβριο του 2020. Η μελέτη έγινε σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπευτική κολεκτομή, σκωληκοειδεκτομή ή εκτομή ορθού για κακοήγη νεοπλασία παχέος εντέρου και ορθού στην Χειρουργική κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Βόλου «Αχιλλοπούλειο». Το Γενικό Νοσοκομείο Βόλου «Αχιλλοπούλειο» αποτελεί το μοναδικό νοσοκομείο της Περιφερειακής Ενότητας Μαγνησίας και εξυπηρετεί 208.500 πολίτες (σύμφωνα με την απογραφή πληθυσμού το 2011), καλύπτοντας μεγάλο όγκο περιστατικών. Ο πληθυσμός αυξάνει την θερινή και χειμερινή τουριστική περίοδο, γεγονός που έχει αντίκτυπο στα επείγοντα περιστατικά που διαχειρίζεται το Νοσοκομείο. Επιπλέον, στην Κλινική μας αντιμετωπίζονται χειρουργικά, εκλεκτικά και σε επείγουσα βάση και ασθενείς από γειτονικές περιφέρειες που το επιλέγουν.

Τα κριτήρια επιλογής της μελέτης είναι: α) ασθενείς ηλικίας άνω των 18 ετών, β) ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπευτική κολεκτομή ή εκτομή ορθού για κακοήθες νεόπλασμα σκωληκοειδούς απόφυσης ή παχέος εντέρου ή ορθού, γ) εκλεκτικές και επείγουσες επεμβάσεις, δ) παθολογοανατομική διάγνωση του όγκου προεγχειρητική ή μετεγχειρητική.

Τα κριτήρια εξαίρεσης είναι: α) ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών, β) ασθενείς που υποβλήθηκαν σε παρηγορητική επέμβαση, γ) ασθενείς που δεν υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση, δ) ασθενείς που χειρουργήθηκαν σε άλλο νοσηλευτικό ίδρυμα.

Η συλλογή των δεδομένων έγινε από τα πρακτικά των χειρουργικών επεμβάσεων της Χειρουργικής κλινικής, από τους ιατρικούς φακέλους ασθενών του Ογκολογικού συμβουλίου και από το αρχείο ιστολογικών εκθέσεων του Παθολογοανατομικού τμήματος του Γενικού Νοσοκομείου Βόλου. Η καταγραφή των δεδομένων έγινε σε αρχείο υπολογιστικών φύλλων του προγράμματος Google Drive και η στατιστική ανάλυση έγινε με το πρόγραμμα Microsoft Excel Office.

Καταγράφηκαν και μελετήθηκαν το φύλο, η ηλικία των ασθενών, η ημερομηνία της επέμβασης, ο ιστολογικός τύπος του όγκου, ο βαθμός διαφοροποίησης του όγκου, το είδος της επέμβασης, το στάδιο του όγκου κατά TNM, οι ανευρεθέντες λεμφαδένες, οι περινευρικές και περιαγγειακές διηθήσεις και η συνύπαρξη νεοπλασματικών οζίων.

Η συλλογή και καταγραφή των δεδομένων για την εκπόνηση της διπλωματικής εργασίας με τίτλο «Μελέτη των σπανιότερων όγκων του παχέος εντέρου και του ορθού» έλαβε έγκριση από την επιτροπή του Επιστημονικού συμβουλίου του Γενικού Νοσοκομείου Βόλου «Αχιλλοπούλειο» (υπ' αριθμ. Πρωτ. 18/23-01-2021 ΘΕΜΑ 16<sup>ο</sup>).

### 6.3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Ο αριθμός των ασθενών που υπεβλήθησαν σε θεραπευτική κολεκτομή, σκωληκοειδεκτομή ή εκτομή ορθού για κακήθες νεόπλασμα του παχέος εντέρου και του ορθού, το χρονικό διάστημα είναι 515, εκ των οποίων 73 ήταν σπάνια νεοπλασμάτα. Η μέση ηλικία των ασθενών που χειρουργήθηκαν για νεόπλασμα του παχέος εντέρου και του ορθού είναι τα 68 (19-93) έτη. Η κατανομή των όγκων ανάλογα με την εντόπιση τους είναι η εξής:

Πίνακας 1: Κατανομή των νεοπλασμάτων παχέος εντέρου-ορθού με βάση την εντόπιση τους

Εντόπιση	Σύνολο νεοπλασμάτων <sup>1</sup>	Αδενοκαρκίνωμα παχέος εντέρου-ορθού <sup>2</sup>	Σπάνια νεοπλασμάτα <sup>3</sup>
Σκωληκοειδής απόφυση	14 (2,7%)	0 (0%)	14 (19,2%)
Τυφλό	94 (18,8%)	72 (16,5%)	22 (30,3%)
Ανιόν	81 (15,7%)	69 (15,7%)	12 (16,4%)
Εγκάρσιο	34 (6,6%)	29 (6,6%)	5 (6,8%)
Κατιόν	22 (4,3%)	21 (4,7%)	1 (1,3%)
Σιγμοειδές	140 (27,1%)	130 (29,5%)	10 (13,7%)
Ορθό	129 (24,8%)	120 (27%)	9 (12,3%)
Σύνολο	515	442	73

<sup>1</sup> % επί του συνόλου των όγκων

<sup>2</sup> % επί του συνόλου των αδενοκαρκινωμάτων

<sup>3</sup> % επί του συνόλου των σπάνιων νεοπλασμάτων

Πίνακας 2: Επίπτωση κακοήθων νεοπλασμάτων παχέος εντέρου-ορθού στα δύο φύλα

Φύλο	Σύνολο νεοπλασμάτων <sup>1</sup>	Αδενοκαρκίνωμα παχέος εντέρου-ορθού <sup>2</sup>	Σπάνια νεοπλάσματα <sup>3</sup>
Γυναίκες	217 (42,1%)	191 (43,3%)	45 (61,7%)
Ανδρες	298 (57,9%)	251 (56,7%)	28 (38,3%)
Σύνολο	515	442	73

<sup>1</sup> % επί του συνόλου των όγκων

<sup>2</sup> % επί του συνόλου των αδενοκαρκινωμάτων

<sup>3</sup> % επί του συνόλου των σπάνιων νεοπλασμάτων

Πίνακας 3: Εντόπιση των σπάνιων όγκων σε σχέση με το φύλο

Εντόπιση	Σύνολο νεοπλασμάτων <sup>1</sup>	Ανδρες <sup>2</sup>	Γυναίκες <sup>3</sup>
Δεξιό κόλον	39 (53,5%)	10 (35,7%)	29 (64,4%)
Αριστερό κόλον	11 (15%)	4 (14,3%)	7 (15,5%)
Ορθό	9 (12,3%)	7 (25%)	2 (4,6%)
Σκωληκοειδής απόφυση	14 (19,2%)	7 (25%)	7 (15,5%)
Σύνολο	73	28	45

<sup>1</sup> % επί του συνόλου των σπάνιων νεοπλασμάτων

<sup>2</sup> % επί του συνόλου του ανδρικού πληθυσμού με σπάνιο νεόπλασμα

<sup>3</sup> % επί του συνόλου του γυναικείου πληθυσμού με σπάνιο νεόπλασμα



Πίνακας 4: Η εντόπιση των σπάνιων όγκων σε σχέση με την ηλικία

Εντόπιση	Σύνολο όγκων <sup>1</sup>	Ασθενείς <50 ετών <sup>2</sup>	Ασθενείς 50-64 ετών <sup>3</sup>	Ασθενείς >65 ετών <sup>4</sup>	Ασθενείς >75 ετών <sup>5</sup>
Δεξιό κόλον	39 (53,5%)	1 (9%)	4 (45,6%)	34 (66,6%)	20 (71,4%)
Αριστερό κόλον	11 (15%)	3 (27,2%)	1 (9%)	7 (13,8%)	4 (14,4%)
Ορθό	9 (12,3%)	1 (9%)	3 (27,2%)	5 (9,8%)	3 (10,7%)
Σκωληκοειδής απόφυση	14 (19,2%)	6 (54,8%)	3 (27,2%)	5 (9,8%)	1 (3,5%)
<b>Σύνολο</b>	<b>73</b>	<b>11</b>	<b>11</b>	<b>51</b>	<b>28</b>

<sup>1</sup> % επί του συνόλου των όγκων

<sup>2</sup> % επί του συνόλου των ασθενών <50 ετών

<sup>3</sup> % επί του συνόλου των ασθενών 50-64 ετών

<sup>4</sup> % επί του συνόλου των ασθενών >65 ετών

<sup>5</sup> % επί του συνόλου των ασθενών >75 ετών

Πίνακας 5: Ταξινόμηση επεμβάσεων με βάση την επιτακτικότητα

Επέμβαση	Σύνολο νεοπλασμάτων <sup>1</sup>	Αδενοκαρκίνωμα παχέος εντέρου- ορθού <sup>2</sup>	Σπάνια νεοπλάσματα <sup>3</sup>
Εκλεκτική	423 (82,1%)	376 (85,5%)	47 (64,4%)
Επείγουσα	92 (17,9%)	66 (14,5%)	26 (35,6%)
<b>Σύνολο</b>	<b>515</b>	<b>442</b>	<b>73</b>

<sup>1</sup> % επί του συνόλου των όγκων

<sup>2</sup> % επί του συνόλου των αδενοκαρκινωμάτων

<sup>3</sup> % επί του συνόλου των σπάνιων νεοπλασμάτων

Οι ιστολογικοί τύποι που αναγνωρίστηκαν κατατάσσονται ακολούθως: 442 αδenoκαρκινώματα παχέος εντέρου και ορθού (87,1%), 5 αδenoκαρκινώματα σκωληκοειδούς απόφυσης (1%), 44 βλενώδη αδenoκαρκινώματα (8,7%), 2 αδenoκαρκινώματα από κύτταρα με μορφολογία δίκην σφραγιστήρος δακτυλιδιού (0,4%), 5 μυελοειδή καρκινώματα (1%), 1 αδenoπλακώδες και 2 πλακώδη καρκινώματα (0,6%), 8 νευροενδοκρινικά καρκινώματα (1,6%), 4 αδιαφοροποίητα καρκινώματα (0,8%), 1 βλενώδες κυσταδenoκαρκίνωμα σκωληκοειδούς απόφυσης (0,2%), 1 αδenoκαρκινοειδές από ομάδες κυττάρων τύπου goblet (Goblet Cell Carcinoid) (0,2%) και 1 στρωματικός όγκος του γαστρεντερικού σωλήνα (GIST, Gastrointestinal Stromal Tumor) (0,2%).



Εικόνα 26: Ιστολογικοί τύποι νεοπλασμάτων παχέος εντέρου-ορθού



Εικόνα 27: Η εντόπιση των σπάνιων νεοπλασμάτων

Η ανάλυση των επιμέρους παθολογανατομικών χαρακτηριστικών των σπανιότερων όγκων του παχέος εντέρου και του ορθού σε σχέση με το κλασικό αδενοκαρκίνωμα αποτυπώνεται στους ακόλουθους πίνακες:

Πίνακας 6: Βάθος διήθησης- Στάδιο T των νεοπλασμάτων παχέος εντέρου-ορθού

Στάδιο όγκου	Σύνολο νεοπλασμάτων <sup>1</sup>	Αδενοκαρκίνωμα παχέος εντέρου-ορθού <sup>2</sup>	Σπάνια νεοπλάσματα <sup>3</sup>
T1	25 (4,9%)	17 (3,8%)	8 (11%)
T2	81 (15,7%)	81 (18,3%)	0 (0%)
T3	354 (68,7%)	306 (69,2%)	48 (65,8%)
T4	55 (10,7%)	38 (8,7%)	17 (23,2%)
<b>Σύνολο</b>	<b>515</b>	<b>442</b>	<b>73</b>

<sup>1</sup> % επί του συνόλου των όγκων

<sup>2</sup> % επί του συνόλου των αδενοκαρκινωμάτων

<sup>3</sup> % επί του συνόλου των σπάνιων νεοπλασμάτων

Πίνακας 7: Λεμφαδενικές μεταστάσεις στα νεοπλάσματα παχέος εντέρου-ορθού

Λεμφαδενικές μεταστάσεις	Σύνολο νεοπλασμάτων <sup>1</sup>	Αδενοκαρκίνωμα παχέος εντέρου-ορθού <sup>2</sup>	Σπάνια νεοπλάσματα <sup>3</sup>
N0	330 (64,1%)	286 (64,8%)	44 (60,2%)
N+	185 (35,9%)	156 (35,2%)	29 (39,8%)
<b>Σύνολο</b>	<b>515</b>	<b>442</b>	<b>73</b>

<sup>1</sup> % επί του συνόλου των όγκων

<sup>2</sup> % επί του συνόλου των αδενοκαρκινωμάτων

<sup>3</sup> % επί του συνόλου των σπάνιων νεοπλασμάτων

Πίνακας 8: Βαθμός διαφοροποίησης νεοπλασμάτων παχέος εντέρου-ορθού

Διαφοροποίηση	Σύνολο νεοπλασμάτων <sup>1</sup>	Αδενοκαρκίνωμα παχέος εντέρου-ορθού <sup>2</sup>	Σπάνια νεοπλάσματα <sup>3</sup>
Ανώτερη	67 (13%)	55 (12,4%)	12 (16,5%)
Μέση	397 (77,2%)	371 (83,9%)	26 (35,6%)
Χαμηλή	42 (8,1%)	16 (3,7%)	26 (35,6%)
Αδιαφοροποίητη	9 (1,7%)	0 (0%)	9 (12,3%)
<b>Σύνολο</b>	<b>515</b>	<b>442</b>	<b>73</b>

<sup>1</sup> % επί του συνόλου των όγκων

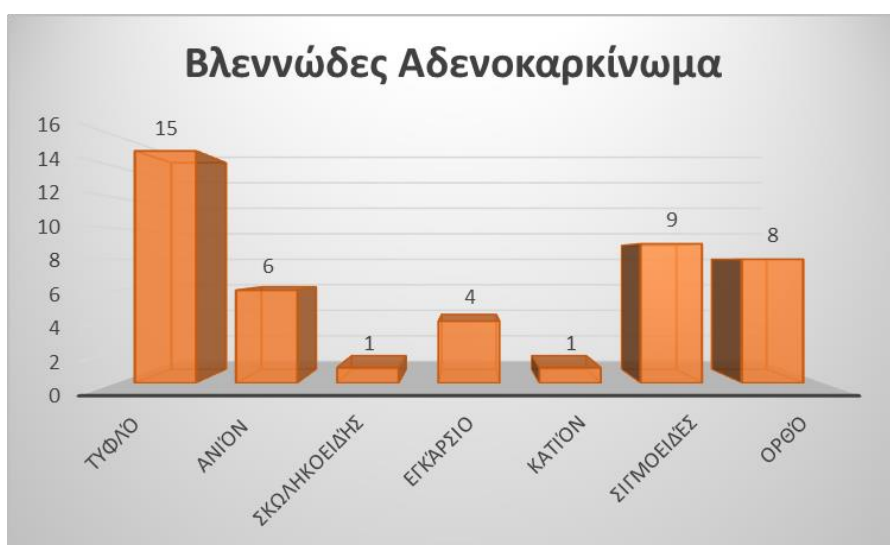
<sup>2</sup> % επί του συνόλου των αδενοκαρκινωμάτων

<sup>3</sup> % επί του συνόλου των σπάνιων νεοπλασμάτων

Το αδενοκαρκίνωμα του παχέος εντέρου-ορθού, που αποτελεί το 87,1% του συνόλου, εμφανίζει μέση ηλικία εμφάνισης της νόσου τα 68 (19-90) έτη.

Το βλεννώδες αδενοκαρκίνωμα, που αποτελεί το 8,7% των νεοπλασμάτων του παχέος εντέρου και του ορθού, έχει μέση ηλικία εμφάνισης τα 74,5 (38-93) έτη. Οι γυναίκες που εμφάνισαν τον συγκεκριμένο ιστολογικό τύπο νεοπλάσματος είναι 18 (41%) και οι άνδρες είναι 26 (59%). Η κατανομή του βλεννώδους αδενοκαρκινώματος στο παχύ έντερο και το ορθό είναι: 15 νεοπλάσματα ανευρέθηκαν στο τυφλό (34,1%), 1 νεόπλασμα ανευρέθηκε στην σκωληκοειδή απόφυση (2,3%) 6 νεοπλάσματα ανευρέθηκαν στο ανιόν κόλον (13,6%), 4 νεοπλάσματα ανευρέθηκαν στο εγκάρσιο κόλον (9%), 1 νεόπλασμα ανευρέθηκε στο κατιόν κόλον (2,3%), 9 νεοπλάσματα ανευρέθηκαν στο σιγμοειδές κόλον

(20,5%) και 8 νεοπλάσματα ανευρέθηκαν στο ορθό (18,2%). Ο βαθμός διαφοροποίηση είναι: ανώτερη διαφοροποίηση σε 2 νεοπλάσματα (4,5%), μέση διαφοροποίηση σε 25 νεοπλάσματα (56,9%) και χαμηλή διαφοροποίηση σε 17 νεοπλάσματα (38,6%). Όσον αφορά το στάδιο κατά T των όγκων: οι όγκοι που εμφανίζουν στάδιο T3 είναι 35 (79,5%) και οι όγκοι που εμφανίζουν στάδιο T4 είναι 9 (20,5%). Τα βλεννώδη αδενοκαρκινώματα χωρίς λεμφαδενικές μεταστάσεις είναι 19 (43,2%). Τα νεοπλάσματα αυτού του τύπου που εμφανίζουν νεοπλασματικά οζία είναι 15 (34%). Περιαγγειακές διηθήσεις εμφανίζουν 24 νεοπλάσματα (54,5%) και περινευρικές διηθήσεις εμφανίζουν 2 νεοπλάσματα (4,5%).



Εικόνα 28: Εντόπιση του βλεννώδους αδενοκαρκινώματος στο παχύ έντερο-ορθό

Το αδενοκαρκίνωμα από κύτταρα με μορφολογία δίκην σφραγιστήρος δακτυλιδιού, που αποτελεί το 0,4% του συνόλου, με μέση ηλικία εμφάνισης τα 64,5 (52-77) έτη. Τα 2 νεοπλάσματα ανευρέθηκαν σε άνδρες, έχουν κοινή εντόπιση στο τυφλό, λεμφαδενικές μεταστάσεις και περιαγγειακή διήθηση. Όσον αφορά το στάδιο κατά T, ο ένας όγκος είναι στάδιο T3 (50%) και ο άλλος όγκος στάδιο T4 (50%).

Το μυελοειδές καρκίνωμα, αποτελεί το 1% του συνόλου των νεοπλασμάτων του παχέος εντέρου και του ορθού, και έχει μέση ηλικία εμφάνισης τα 69 (57-85) έτη. Οι άνδρες που εμφάνισαν αυτόν τον ιστολογικό τύπο είναι 4 (80%) και 1 γυναίκα (20%). Η κατανομή του μυελοειδούς καρκινώματος στο παχύ έντερο και το ορθό: οι όγκοι που εντοπίστηκαν στο τυφλό είναι 1 (20%), οι όγκοι που εντοπίστηκαν στο ανιόν κόλον είναι 3 (60%) και οι όγκοι που εντοπίστηκαν στο εγκάρσιο κόλον είναι 1 (20%). Το στάδιο των όγκων κατά T είναι: οι όγκοι με στάδιο T3 είναι 3 (60%) και οι όγκοι με στάδιο T4 είναι 2 (40%). Όλα τα μυελοειδή καρκινώματα είναι αδιαφοροποίητα. Τα μυελοειδή καρκινώματα

που δεν εμφάνισαν λεμφαδενικές μεταστάσεις είναι 4 (80%) και αυτά που εμφάνισαν περιαγγειακές διηθήσεις είναι 2 (40%).



Εικόνα 29: Εντόπιση των μυελοειδών καρκινωμάτων στο παχύ έντερο

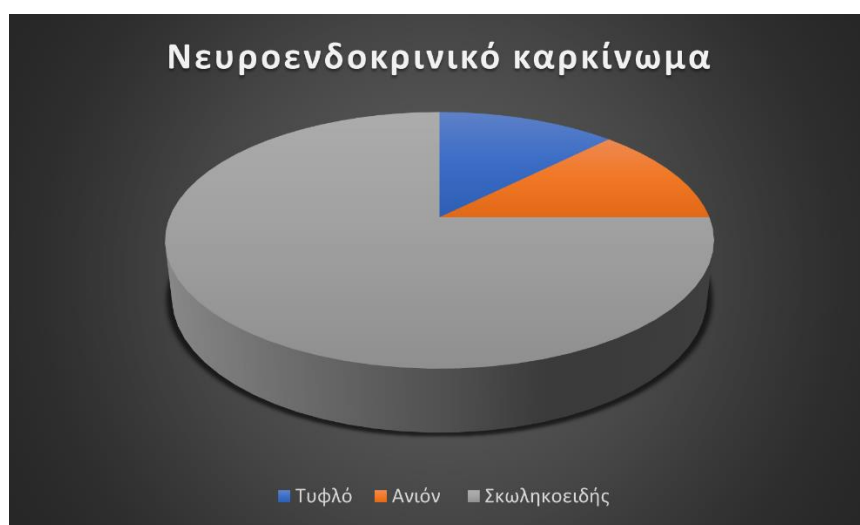
Τα αδenoπλακώδη/πλακώδη καρκινώματα του παχέος εντέρου και ορθού, που αποτελούν το 0,6% του συνόλου, έχουν μέση ηλικία εμφάνισης τα 80 (71-80) έτη. Όλα τα νεοπλάσματα εμφανίζονται σε ανδρικό πληθυσμό. Η εντόπιση του όγκου είναι: 1 νεόπλασμα στο ανιόν (33,3%), 1 νεόπλασμα στο σιγμοειδές (33,3%) και 1 νεόπλασμα στο ορθό (33,3%). Όσον αφορά το στάδιο κατά T, 2 νεοπλάσματα είναι σταδίου T4 (66,6%) και 1 νεόπλασμα σταδίου T3 (33,3%). Ο βαθμός διαφοροποίησης είναι: 1 νεόπλασμα παρουσιάζει χαμηλή διαφοροποίηση (33,3%) και 2 νεοπλάσματα παρουσιάζουν μέση διαφοροποίηση (66,6%).

Τα αδιαφοροποίητα καρκινώματα του παχέος εντέρου και του ορθού, που αποτελούν το 0,8% του συνόλου, έχουν μέση ηλικία εμφάνισης τα 71,5 (48-76) έτη. Έχουν ίση κατανομή στα δύο φύλα, 2 γυναίκες και 2 άνδρες (50%). Η κατανομή των όγκων είναι: 3 νεοπλάσματα με εντόπιση στο τυφλό (75%) και 1 νεόπλασμα στο ανιόν κόλον (25%). Το στάδιο κατά T είναι: 3 όγκοι με στάδιο T3 (75%) και 1 όγκος σταδίου T4 (25%). 3 από τα νεοπλάσματα δεν εμφανίζουν λεμφαδενικές μεταστάσεις (75%).

Ο στρωματικός όγκος του γαστρεντερικού σωλήνα, που αποτελεί το 0,2% των νεοπλασμάτων του παχέος εντέρου και το ορθού, παρουσιάστηκε σε άρρεν ασθενή, 56 ετών με εντόπιση στο ανιόν κόλον.

Τα νευροενδοκρινικά καρκινώματα του παχέος εντέρου, που αποτελούν το 1,6% των νεοπλασμάτων του παχέος εντέρου και του ορθού, με μέση ηλικία εμφάνισης της νόσου τα 46,5 (22-86) έτη. Από το σύνολο τους, 4 νεοπλάσματα εμφανίζονται σε άνδρες και 4 νεοπλάσματα σε γυναίκες, με αναλογία 1:1. Οι ιστολογικοί υπότυποι που αναγνωρίστηκαν είναι: 1 αδενονευροενδοκρινικό καρκίνωμα (MANEC, Mixed Adenoneuroendocrine Carcinoma) από χαμηλής διαφοροποίησης νευροενδοκρινικό καρκίνωμα-

υψηλού βαθμού κακοήθειας (G3) και βλενώδες αδενοκαρκίνωμα χαμηλής διαφοροποίησης (12,5%), 6 καλής διαφοροποίησης νευροενδοκρινείς όγκοι, χαμηλού βαθμού κακοήθειας (G1) (75%) και 1 χαμηλής διαφοροποίησης νευροενδοκρινικό καρκίνωμα-υψηλού βαθμού κακοήθειας (G3) (12,5%). Η κατανομή των όγκων στο παχύ έντερο είναι: 1 νεόπλασμα ανευρέθηκε στο ανιόν κόλον (12,5%), 6 νεόπλασμα ανευρέθηκαν στην σκωληκοειδή απόφυση (75%) και 1 νεόπλασμα ανευρέθηκε στο τυφλό (12,5%). Όσον αφορά το στάδιο κατά T των όγκων, 5 όγκοι είναι στάδιο T1 (62,5%), 1 όγκος είναι στάδιο T2 (12,5% του συνόλου των νευροενδοκρινικών καρκινωμάτων), 1 όγκος είναι στάδιο T3 (12,5%) και 1 όγκος είναι στάδιο T4 (12,5%). 2 εκ των νεοπλασμάτων παρουσιάζουν χαμηλή διαφοροποίηση και λεμφαδενικές μεταστάσεις (25%) και 6 νεοπλάσματα παρουσιάζουν ανώτερη διαφοροποίηση (75%).



Εικόνα 30: Κατανομή των νευροενδοκρινικών καρκινωμάτων στο παχύ έντερο

Το αδενοκαρκίνωμα της σκωληκοειδούς απόφυσης αποτελεί το 1% του συνόλου, με μέση ηλικία εμφάνισης τα 67 (37-77) έτη. Οι άνδρες ασθενείς είναι 3 (60%) και οι γυναίκες 2 (40%). Οι όγκοι T1 είναι 2 (40%) και οι όγκοι T3 είναι 3 (60%). Η βαθμός διαφοροποίησης είναι: ανώτερη διαφοροποίηση σε 2 νεοπλάσματα (40%), μέση διαφοροποίηση σε 2 νεοπλάσματα (40%) και χαμηλή διαφοροποίηση σε 1 νεόπλασμα (20%).

Το αδενοκαρκίνωμα από κύτταρα τύπου goblet και το βλενώδες κυσταδένοκαρκίνωμα της σκωληκοειδούς απόφυσης αποτελούν το 0,2% των όγκων αντίστοιχα, εντοπίστηκαν σε παρασκευάσματα σκωληκοειδεκτομής, σε γυναίκες ασθενείς.

Με βάση τη χρονική περίοδο, το έτος 2011 έως το έτος 2015 ανευρέθηκαν 24 σπάνια νεοπλάσματα: 14 βλενώδη αδενοκαρκινώματα, 1 μυελοειδές καρκίνωμα, 1 αδενοκαρκίνωμα από κύτταρα με μορφολογία δίκην σφραγιστήρος δακτυλιδίου, 1 αδενοπλακώδες/πλακώδες καρκίνωμα, 2 αδιαφοροποίητα καρκινώματα, 1 αδενοκαρκινοειδές από κύτταρα τύπου goblet, 3 αδενοκαρκινώματα

σκωληκοειδούς απόφυσης και 1 βλεννώδες νεόπλασμα σκωληκοειδούς απόφυσης. Από το έτος 2016 έως το έτος 2020 ανευρέθηκαν 49 σπάνια νεοπλάσματα: 30 βλεννώδη αδενοκαρκινώματα, 4 μυελοειδή καρκινώματα, 1 αδενοκαρκίνωμα από κύτταρα με μορφολογία δίκην σφραγιστήρος δακτυλιδιού, 7 νευροενδοκρινικά καρκινώματα, 2 αδеноπλακώδη/πλακώδη καρκινώματα, 2 αδιαφοροποίητα καρκινώματα, 1 στρωματικός όγκος και 2 αδενοκαρκινώματα σκωληκοειδούς απόφυσης.

Πίνακας 9: Ασθενείς με ιστορικό σκωληκοειδεκτομής

<b>Ιστορικό σκωληκοειδεκτομής</b>	<b>Ασθενείς με σπάνιο νεόπλασμα</b>
ΝΑΙ	27 (37%)
ΟΧΙ	46 (63%)
<b>Σύνολο</b>	<b>73</b>

<sup>1</sup> % επί του συνόλου των ασθενών με σπάνιο νεόπλασμα



#### 6.4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Πολλές ιστολογικές παραλλαγές έχουν αναγνωρισθεί, με κάποιες από αυτές να σχετίζονται με συγκεκριμένα μοριακά προφίλ. Στην καθημερινή κλινική πράξη, 90-95% των καρκίνων του παχέος εντέρου-ορθού διαγιγνώσκονται ως κλασσικά αδενοκαρκινώματα, παρά την ύπαρξη μεγάλης ετερογένειας που περιλαμβάνει σπάνιους ιστολογικούς τύπους, που θα μπορούσαν να αποτελέσουν έως και το 50% των καρκίνων του παχέος εντέρου-ορθού σε μελέτες καταγραφής ιστολογικής ταξινόμησης. Ωστόσο, ο περιορισμός στις μεγάλες μελέτες είναι ότι δεν λαμβάνεται υπόψιν ο ιστολογικός τύπος με αποτέλεσμα οι σπάνιοι ιστολογικοί τύποι να αγνοούνται. Ο στόχος είναι η μελέτη των μορφολογικών και μοριακών χαρακτηριστικών αυτών των σπάνιων ιστολογικών τύπων που μπορεί να αναγνωρίζονται μόνοι του ή να συνυπάρχουν σε άλλα νεοπλάσματα. Η κατανόηση της μορφολογικής πολυπλοκότητας αυτών των όγκων είναι εξαιρετικά σημαντική για τους συναδέρφους ή/και ερευνητές που δεν είναι παθολογοανατόμοι, και δεν έχουν τη δυνατότητα να αναγνωρίσουν την μορφολογία (φαινότυπος) με τις πιθανές μοριακές επιπτώσεις (γονότυπος).

Η συχνότητα των ιστολογικών τύπων των σπάνιων όγκων που ανευρέθησαν στο υλικό μας είναι παρόμοια με αυτή που αναφέρεται στην βιβλιογραφία. Οι περισσότεροι από τους σπανιότερους όγκους εντοπίζονται στο δεξιό κόλο (48 νεοπλάσματα εκ των 73) σε αντίθεση με το κλασσικό αδενοκαρκίνωμα που συνήθως εντοπίζεται κάτωθεν του κατιόντος κόλου (271 νεοπλάσματα εκ των 442). Από μελέτες αναφέρεται ότι το μεγαλύτερο ποσοστό των σπάνιων όγκων εντοπίζονται στο δεξιό κόλον και το ορθό. [6]

Σχεδόν τα 2/3 των σπάνιων όγκων εμφανίζονται σε γυναίκες. Οι σπανιότεροι όγκοι έχουν την τάση στις γυναίκες να εντοπίζονται κεντρικότερα σε σχέση με την εντόπιση τους στους άνδρες όπου εμφανίζει μεγαλύτερη διασπορά. Η συχνότερη επίπτωση στους άνδρες είναι κλινικό χαρακτηριστικό πολλών σπάνιων νεοπλασμάτων χωρίς όμως να έχει μελετηθεί η επίπτωση στο σύνολο τους.

Σε ηλικίες μικρότερες των 50 ετών η συνηθέστερη εντόπιση ενός σπάνιου όγκου είναι η σκωληκοειδής απόφυση. Στους ασθενείς άνω των 65 ετών και ειδικά στους γηριατρικούς ασθενείς (ηλικία>75 έτη) η συνηθέστερη εντόπιση ενός σπάνιου όγκου είναι το δεξιό κόλον. Ενώ σε πολλές μελέτες αναφέρεται ότι η μέση ηλικία των ασθενών με σπάνια νεοπλάσματα είναι μικρότερη από αυτή του αδενοκαρκινώματος, δεν έχει μελετηθεί η συσχέτιση ηλικίας και εντόπισης του όγκου. [47]

Πάνω από το 1/3 (35,6%) των σπανιότερων νεοπλασμάτων εμφανίστηκαν με επιπλοκή που οδήγησε σε επείγουσα επέμβαση. Αντίθετα, μόνο το 14,5% των κλασσικών αδενοκαρκινωμάτων παρουσιάστηκε με επιπλοκή. Το γεγονός αυτό μπορεί να οφείλεται στο προχωρημένο στάδιο του όγκου κατά την διάγνωση στους σπάνιους όγκους. Δεν έχουν μελετηθεί οι επιπλοκές των σπάνιων όγκων, ούτε η επιτακτικότητα της επέμβασης.

Το 79,4% όλων των όγκων ήταν τοπικά προχωρημένοι (T3, T4). Ενώ όμως το 77,9% των αδενοκαρκινωμάτων ήταν τοπικά προχωρημένα, ακόμα μεγαλύτερο ποσοστό, το 89% των σπανιότερων όγκων ήταν T3 και T4. Απεναντίας, τριπλάσιο ποσοστό των σπανιότερων όγκων ήταν T1 σε σχέση με το αντίστοιχο ποσοστό των αδενοκαρκινωμάτων. Η παρουσία λεμφαδενικών μεταστάσεων ήταν σχεδόν η ίδια, ως ποσοστό, στα αδενοκαρκινώματα και στους σπανιότερους όγκους. Τα περισσότερα σπάνια νεοπλάσματα παρουσιάζονται σε προχωρημένο στάδιο και συνυπάρχουν λεμφαδενικές μεταστάσεις. [6]

Πολλά περισσότερα από τα σπανιότερα νεοπλάσματα είναι χαμηλής διαφοροποίησης σε σχέση με τα κλασικά αδενοκαρκινώματα που είναι κυρίως μέσης διαφοροποίησης. Η βιολογική συμπεριφορά των πλείστων σπάνιων νεοπλασμάτων είναι πιο επιθετική από το αδενοκαρκίνωμα και για τον λόγο αυτό έχουν χειρότερη πρόγνωση.

Την τελευταία 5ετία παρατηρούμε διπλασιασμό του αριθμού των σπάνιων όγκων του παχέος εντέρου και του ορθού που παρουσιάζονται. Από μελέτη προκύπτει ότι το ποσοστό της εμφάνισης των σπάνιων νεοπλασμάτων (εκτός του πλακώδους καρκινώματος) έχει αυξηθεί από 3,1% σε 9,4% ετησίως την τελευταία δεκαετία. [47]

Αναλυτικότερα, το βλεννώδες αδενοκαρκίνωμα έχει ποσοστό εμφάνισης 8,7% ενώ στην βιβλιογραφία αναφέρεται ότι αποτελεί το 10-15% του συνόλου των όγκων του παχέος εντέρου και του ορθού. Η ηλικία εμφάνισης είναι τα 74,5 έτη που είναι πιο προχωρημένη από τα 60 έτη που αναφέρονται στην βιβλιογραφία. Τα μισά βλεννώδη αδενοκαρκινώματα εντοπίζονται στο δεξιό κόλον (πιο συγκεκριμένα στο τυφλό). Στην πλειοψηφία τους είναι τοπικά προχωρημένοι όγκοι και συχνά έχουν δυσμενή παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά.

Το αδενοκαρκίνωμα από κύτταρα με μορφολογία δίκην σφραγιστήρος δακτυλιδιού είναι πολύ σπάνιος ιστολογικός τύπος ως πρωτοπαθής όγκος του παχέος εντέρου. Έχει πολύ κακή πρόγνωση και σχετίζεται με την εμφάνιση της νόσου σε προχωρημένο στάδιο με λεμφαδενικές ή και απομακρυσμένες μεταστάσεις. Στην μελέτη μας ανευρέθηκαν δύο περιστατικά, και οι δύο άνδρες με μέση ηλικία τα 64,5 έτη και εντόπιση στο δεξιό κόλον. Τα χαρακτηριστικά των ασθενών είναι όμοια με αυτά που περιγράφονται στην βιβλιογραφία.

Το μυελοειδές καρκίνωμα αποτελεί οντότητα από το 1999 που διαχωρίστηκε από την ομάδα των αδιαφοροποίητων καρκινωμάτων στην κατηγοροποίηση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας. Περιγράφεται ότι σχετίζεται με την παρουσία μικροδορυφορικής αστάθειας, αλλά έχει καλύτερη πρόγνωση, και είναι πιο συχνό σε γυναίκες μεγάλης ηλικίας. Από τα δεδομένα μας προέκυψε ότι το 80% των περιστατικών με μυελοειδές καρκίνωμα είναι άνδρες και η μέση ηλικία είναι τα 69 έτη. Όλοι οι όγκοι ήταν προχωρημένου σταδίου, χωρίς όμως λεμφαδενικές μεταστάσεις κατά το πλείστων. Η

παρουσία μικροδορυφορικής αστάθειας δεν έχει ελεγχθεί σε όλα τα παρασκευάσματα. Στο αριστερό κόλον και το ορθό δεν είχαμε μυελοειδές καρκίνωμα.

Τα αδιαφοροποίητα καρκινώματα του παχέος εντέρου αποτελούν λιγότερο από το 1% των καρκίνων του παχέος εντέρου. Δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα λόγω της σπανιότητας του ιστολογικού τύπου. Στην μελέτη μας παρατηρούμε όμοια επίπτωση στα δύο φύλα και μέση ηλικία εμφάνισης τα 66,7 έτη και εντόπιση στο δεξιό κόλον. Μελέτες έχουν δείξει ότι δεν υπάρχει συγκεκριμένη συχνή εντόπιση αυτών των όγκων και η μέση ηλικία διάγνωσης είναι τα 70 έτη.

Οι νευροενδοκρινείς όγκοι είναι σπάνιοι όγκοι αλλά αποτελούν το 20% των νεοπλασμάτων της σκωληκοειδούς απόφυσης. Έχουν πιο συχνή εντόπιση στην σκωληκοειδή απόφυση και το δεξιό κόλον, και ενώ αναφέρεται ότι έχουν μέση ηλικία εμφάνισης τα 60 έτη, στην μελέτη μας η μέση ηλικία εμφάνισης είναι τα 46,5 έτη. Όταν εντοπίζονται στην σκωληκοειδή απόφυση χαρακτηρίζονται από ανώτερη διαφοροποίηση συνήθως, ενώ στο παχύ έντερο χαρακτηρίζονται από χαμηλή διαφοροποίηση.

Τα αδενοπλακώδη και τα πλακώδη καρκινώματα είναι επιθετικοί όγκοι που εμφανίζουν συχνές μεταστάσεις. Στην βιβλιογραφία αναφέρεται ότι έχουν πιο συχνή εντόπιση στο δεξιό κόλον και η μέση ηλικία εμφάνισης είναι τα 60 έτη. Στην μελέτη μας η μέση ηλικία εμφάνισης είναι τα 80 έτη και η εντόπιση μοιράζεται ισοδύναμα στο ανιόν, στο σιγμοειδές και στο ορθό.

Οι στρωματικοί όγκοι έχουν πιο συχνή εντόπιση στο στόμαχο και το λεπτό έντερο και μόνο στο 0,1% στο παχύ έντερο. Μελετήσαμε 1 στρωματικό όγκο του γαστρεντερικού με εντόπιση στο ανιόν κόλον σε άρρεν ασθενή 56 ετών. Στις μελέτες αναφέρεται ότι η μέση ηλικία εμφάνισης κυμαίνεται μεταξύ των 40-50 ετών.

Το αδενοκαρκινοειδές από κύτταρα τύπου goblet προσβάλλει μόνο την σκωληκοειδή απόφυση, αποτελεί το 5% των πρωτοπαθών νεοπλασμάτων της σκωληκοειδούς απόφυσης και είναι πιο συχνό στις γυναίκες. Η ηλικία εμφάνισης ποικίλλει από τα 18 έως τα 89 έτη. Στην μελέτη μας ανευρέθηκε ένα περιστατικό αυτού του ιστολογικού τύπου σε ασθενή άρρεν 68 ετών.

Το βλενώδες κυσταδενοκαρκίνωμα της σκωληκοειδούς απόφυσης έχει μέση ηλικία εμφάνισης τα 53 έτη και είναι συχνότερο στο γυναικείο φύλο. Σχετίζεται με το ψευδομύζωμα του περιτοναίου στην περίπτωση διάτρησης της σκωληκοειδούς απόφυσης. Είναι το πιο συχνό εύρημα στα παρασκευάσματα σκωληκοειδεκτομών λόγω βλεννοκλήης. Η θεραπεία του είναι ανάλογη με το στάδιο του. Οι όγκοι T1 θεραπεύονται με σκωληκοειδεκτομή, στην περίπτωση προχωρημένου σταδίου ή διάτρησης η θεραπεία είναι η περιτονεκτομή και η υπερθερμική ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία. Μελετήσαμε έναν όγκο αυτού του τύπου σταδίου T4 σε γυναίκα ασθενή 48 ετών που παραπέμφθηκε για περαιτέρω αντιμετώπιση.

Από μελέτες προκύπτει ότι το ιστορικό σκωληκοειδεκτομής σχετίζεται με αυξημένες πιθανότητες εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου-ορθού. Η επίπτωση είναι χαμηλή για τους όγκους του τυφλού και του ανιόντος κόλου και υψηλή για τους όγκους του ορθού. Οι ασθενείς με σπάνιο νεόπλασμα και ιστορικό σκωληκοειδεκτομής αποτελούν το 37%, χωρίς όμως αυτό να αποτελεί σημαντικά στατιστικό ποσοστό. [48,49]

Στα μειονεκτήματα της μελέτης περιλαμβάνονται:

Είναι αναδρομική μελέτη. Η καταγραφή και ανάλυση των δεδομένων δεν αφορά τους ασθενείς με νεοπλασίες του παχέος εντέρου και του ορθού που αντιμετωπίστηκαν σε άλλα νοσοκομεία. Αν και οι ασθενείς αυτοί αποτελούν την μειοψηφία του συνόλου, η καταγραφή τους χρειάζεται για την ολοκληρωμένη εικόνα σε επίπεδο νομού.

Κατά το πλείστον οι σπάνιοι όγκοι του παχέος εντέρου-ορθού σχετίζονται με την παρουσία μικροδορυφορικής αστάθειας, όπως προκύπτει από πολλές μελέτες. Στο νοσοκομείο μας ο έλεγχος για την παρουσία ή απουσία μικροδορυφορικής αστάθειας δεν γίνεται σε όλα τα παρασκευάσματα, αλλά μόνο εφόσον έχει ζητηθεί από τον θεράπων ογκολόγο. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την έλλειψη δεδομένων για την μελέτη της συσχέτισης των όγκων με την παρουσία ή απουσία μικροδορυφορικής αστάθειας.

Η αναγνώριση και ο ιστολογικός χαρακτηρισμός των καρκίνων του παχέος εντέρου-ορθού είναι αναγκαία, καθώς αναδύονται νέοι μοριακοί μηχανισμοί που αναγνωρίζουν τους όγκους με διαφορετική πρόγνωση και θεραπεία. Απαιτούνται λεπτομερείς καταγραφές των όγκων αυτών και των κλινικών και παθολογοανατομικών χαρακτηριστικών τους, όχι μόνο σε επίπεδο Νομού, αλλά και σε επίπεδο Περιφερειών αλλά και της επικράτειας συνολικά. Η ανάδειξη του προβλήματος είναι προϋπόθεση για την έγκαιρη αλλά και την στοχευμένη θεραπευτική προσέγγιση.

## 6.5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι σπανιότεροι όγκοι του κατώτερου πεπτικού εμφανίζονται σε προχωρημένο στάδιο και συχνά με επιπλοκή. Η πρόγνωση τους είναι δυσμενέστερη σε σχέση με το κλασσικό αδενοκαρκίνωμα του παχέος εντέρου και του ορθού λόγω βιολογικής συμπεριφοράς, σταδίου και τρόπου παρουσίασης. Ως εκ τούτου η αναλυτική καταγραφή τους μπορεί να συντελέσει στην ακριβή εκτίμηση του προβλήματος αλλά και στην διερεύνηση τρόπων έγκαιρης διάγνωσης. Η έρευνα πάνω σε νέους φαρμακευτικούς παράγοντες ή σε συνδυασμό αυτών με στόχο την αντιμετώπιση και αυτών των νεοπλασμάτων είναι αναγκαία.

## 8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Gatta G, van der Zwan JM, Casali PG, Siesling S, Dei Tos AP, Kunkler I, Otter R, Licitra L, Mallone S, Tavilla A, Trama A, Capocaccia R; RARECARE working group. Rare cancers are not so rare: the rare cancer burden in Europe. *Eur J Cancer*. 2011 Nov;47(17):2493-511.
2. Tan SB, Dear KBG, Bruzzi P, Machin D (2003). Strategy for randomised clinical trials in rare cancers. *British Medical Journal* 327: 47 – 49.
3. Siegel RL, Miller KD, Goding Sauer A, Fedewa SA, Butterly LF, Anderson JC, Cercek A, Smith RA, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*. 2020 May;70(3):145-164. doi: 10.3322/caac.21601. Epub 2020 Mar 5. PMID: 32133645.
4. Kuipers EJ, Grady WM, Lieberman D, et al. Colorectal cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15065. Published 2015 Nov 5.
5. Kelly KJ. Management of Appendix Cancer. *Clin Colon Rectal Surg*. 2015;28(4):247-255.
6. Remo A, Fassan M, Vanoli A, et al. Morphology and Molecular Features of Rare Colorectal Carcinoma Histotypes. *Cancers (Basel)*. 2019;11(7):1036. Published 2019 Jul 23.
7. MedicineWorld.Org Epidemiology of colon cancer.  
(<http://translate.google.gr/translate?hl=el&sl=en&tl=el&u=http%3A%2F%2Fmedicineworld.org%2Fcancer%2Fcolon%2Fepidemiology-of-coloncancer.html&anno=2>)
8. Compton CC, Greene FL. The staging of colorectal cancer: 2004 and beyond. *CA Cancer J Clin*. 2004 Nov-Dec;54(6):295-308. doi: 10.3322/canjclin.54.6.295. PMID: 15537574.
9. DB Longley, U McDermott and PG Johnston: Clinical significance of prognostic and predictive markers in colorectal cancer. *The Pharmacogenomics Journal* 2002; 2, 209–216.
10. Shen C., Yin Y., Chen H., Tang S., Yin X., Zhou Z., Zhang B., Chen Z. Neuroendocrine tumors of colon and rectum: validation of clinical and prognostic values of the World Health Organization 2010 grading classifications and European Neuroendocrine Tumor Society staging systems. *Oncotarget*. 2017; 8: 22123-22134.
11. Yu B, Raj MS. Pseudomyxoma peritonei; StatPearls [Internet]
12. Goran Stanojević and Zoran Krivokapić. Rare Tumors of the Colon and Rectum; *Colorectal Cancer - Surgery, Diagnostics and Treatment*. 2014.

13. Sadler T. Το πεπτικό σύστημα στο Langman's Ιατρική Εμβρυολογία. Μετάφραση Αντωνακόπουλος ΓΝ, Φαρρή-Κωστοπούλου, Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας, Αθήνα, 265-290, 1999
14. Aftab Z, Wladis A. Skandalakis' Surgical Anatomy: The Embryology and Anatomic Basis of Modern Surgery. Sultan Qaboos Univ Med J. 2008;8(1):97-98.
15. Helga Fritsch, Wolfgang Kuehnen. Color Atlas Of Human Anatomy: Vol. 2 Internal Organs. Thieme, 6<sup>th</sup> edition
- 16.
- S. J. Leedham, S. Schier, A. T. Thliveris, R. B. Halberg, M. A. Newton, N. A. Wright. From gene mutations to tumours - stem cells in gastrointestinal carcinogenesis; Cell Proliferation, December 2005
17. Τσιαμπάς Ε., Μαναίος Λ., Μελά Α., Σταματελόπουλος Α., Εμμανουηλίδου, Καραμέρης Α. Ιστικές μικροσυστοιχίες στην ανοσοϊστοχημική και μοριακή διερεύνηση του συστήματος DNA MMR στον καρκίνο του παχέος εντέρου. Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής 2006; 23(5):473-482.
18. Weinberg RA: Oncogenes and Tumor Suppressor genes. CA Cancer J Clin 1994;44: 160
19. Eric R. Fearon and Bert Vogelstein: A Genetic Model for Colorectal Tumorigenesis. Review. Cell 1990, Vol. 61, 759-767.
20. Shane E. Hendon and Jack A. DiPalma: U.S. practices for colon cancer screening. Review. The Keio Journal of Medicine, Vol. 54 (2005), No. 4 pp.179-183.
21. Απέσσου Α., Νασιούλας Γ.: Η χρησιμότητα του προσδιορισμού της μικροδορυφορικής αστάθειας στον καρκίνο του εντέρου. Βήμα Κλινικής Ογκολογίας 2003; 2(2):157-163.
22. Θώδη Γ., Φωστήρα Φ., Γιαννουκάζος Δ.: Γενετική Αστάθεια ως Μηχανισμός Καρκινογένεσης. Ογκολογία Πεπτικού. Τεύχος 3, σελ. 102-109, 2008.
23. Walter F. Bodmer: Cancer genetics: colorectal cancer as a model. J Hum Genet (2006) 51:391–396.
24. Michor F, Iwasa Y, Lengauer C, Nowak M. Dynamics of colorectal cancer. Review. Seminars in Cancer Biology 2002; 15:484-493.
25. Robert G Hardy, Stephen J Meltzer, Janusz A Jankowski: ABC of colorectal cancer: Molecular basis for risk factors. Clinical review. BMJ 2000, Vol. 321;886-889.
26. J R Jass: Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. Review. Histopathology 2007, 50, 113–130.

27. Faivre J, Trama A, De Angelis R, Elferink M, Siesling S, Audisio R, Bosset JF, Cervantes A, Lepage C; RARECARE Working Group. Incidence, prevalence and survival of patients with rare epithelial digestive cancers diagnosed in Europe in 1995-2002. *Eur J Cancer*. 2012 Jul;48(10):1417-2.
28. Kooij IA, Sahami S, Meijer SL, Buskens CJ, Te Velde AA. The immunology of the vermiform appendix: a review of the literature. *Clin Exp Immunol*. 2016 Oct;186(1):1-9.
29. Fleming M, Ravula S, Tatishchev SF, Wang HL. Colorectal carcinoma: Pathologic aspects. *J Gastrointest Oncol*. 2012;3(3):153-173.
30. Burroughs SH, Williams GTE Examination of large intestine resection specimens *Journal of Clinical Pathology* 2000;53:344-349.
31. Hamilton S.R., Vogelstein B., Kudo S. et al. Carcinoma of the colon and rectum. WHO Classification of the Tumours of Digestive System, 2010/01/01
32. Hamilton, W., Lancashire, R., Sharp, D. et al. The risk of colorectal cancer with symptoms at different ages and between the sexes: a case-control study. *BMC Med* 7, 17 (2009).
33. Raul S. Gonzalez. *Gastrointestinal Pathology, An Issue of Surgical Pathology Clinics, Volume 13-3*; Elsevier. 2020.
34. van der Zwan JM, Trama A, Otter R, Larrañaga N, Tavilla A, Marcos-Gragera R, Dei Tos AP, Baudin E, Poston G, Links T; RARECARE WG. Rare neuroendocrine tumours: results of the surveillance of rare cancers in Europe project. *Eur J Cancer*. 2013 Jul;49(11):2565-78.
35. Compton CC, Greene FL. The staging of colorectal cancer: 2004 and beyond. *CA Cancer J Clin*. 2004 Nov-Dec;54(6):295-308.
36. Wu Q, Wei M, Ye Z, Bi L, Zheng E, Hu T, Gu C, Wang Z. Laparoscopic Colectomy Versus Open Colectomy for Treatment of Transverse Colon Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2017 Oct;27(10):1038-1050.
37. Zenger S, Balik E, Bugra D. Complete mesocolic excision for right colon cancer. *Ann Endosc Surg* 2019;4:70.
38. Heald RJ, Moran BJ, Ryall RDH, Sexton R, MacFarlane JK. Rectal Cancer: The Basingstoke Experience of Total Mesorectal Excision, 1978-1997. *Arch Surg*.
39. Connor P Delaney. *Netter's Surgical Anatomy and Approaches, 2<sup>nd</sup> edition*; Elsevier 2020.



40. Hohenberger W, Weber K, Matzel K, Papadopoulos T, Merkel S. Standardized surgery for colonic cancer: complete mesocolic excision and central ligation--technical notes and outcome. *Colorectal Dis.* 2009 May;11(4):354-64; discussion 364-5.
41. Neuwirth MG, Alexander HR, Karakousis GC. Then and now: cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC), a historical perspective. *J Gastrointest Oncol.* 2016;7(1):18-28.
42. Sugarbaker PH, Van der Speeten K. Surgical technology and pharmacology of hyperthermic perioperative chemotherapy. *J Gastrointest Oncol.* 2016;7(1):29-44.
43. Varghese A. Chemotherapy for Stage II Colon Cancer. *Clin Colon Rectal Surg.* 2015;28(4):256-261.
44. Mark T. Roth, Cathy Eng. Neoadjuvant Chemotherapy for Colon Cancer. *Cancers (Basel).* 2020;12(9):2368. Published 2020 Aug 21.
45. Marcus L, Lemery SJ, Keegan P, Pazdur R. FDA Approval Summary: Pembrolizumab for the Treatment of Microsatellite Instability-High Solid Tumors. *Clin Cancer Res.* 2019 Jul 1;25(13):3753-3758
46. Andre N, Schmiegel W. Chemoradiotherapy for colorectal cancer. *Gut.* 2005;54(8):1194-1202.
47. Kang, H., O'Connell, J.B., Leonardi, M.J. et al. Rare tumors of the colon and rectum: a national review. *Int J Colorectal Dis* 22, 183–189 (2007).
48. Wu SC, Chen WT, Muo CH, Ke TW, Fang CW, Sung FC. Association between appendectomy and subsequent colorectal cancer development: an Asian population study. *PLoS One.* 2015;10(2):e0118411. Published 2015 Feb 24.
49. Park, Y.Y., Lee, Ky., Oh, S.T. et al. A link between appendectomy and gastrointestinal cancers: a large-scale population-based cohort study in Korea. *Sci Rep* 10, 15670 (2020).