



Πρόληψη – Screening – Συμβουλευτική ομάδων υψηλού κινδύνου

Χαράλαμπος Καϊλόφωνος

Παθολόγος Ογκολόγος, Αναπλ. Καθηγητής Πανεπιστημίου Πατρών

Βιολέτα Παυλή

Ειδικευόμενη Ιατρός

Ιωάννης Μπολάνης

Γενικός Χειρουργός

Θωμάς Μακατσώρης

Παθολόγος Ογκολόγος, Λέκτορας Πανεπιστημίου Πατρών

Εισαγωγή

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου αναπτύσσεται στην εσωτερική επιφάνεια του παχέος εντέρου και κάθε χρόνο προσβάλλει περίπου μισό εκατομμύριο ανθρώπους. Στις δυτικές κοινωνίες αποτελεί τον τρίτο σε συχνότητα καρκίνο σε άνδρες και γυναίκες και τη δεύτερη αιτία θανάτου από καρκίνο. Στην Ελλάδα αποτελεί την τρίτη αιτία θανάτου από κακοήθη νεοπλάσματα (8,7 θάνατοι ανά 100.000 πληθυσμού). Η συχνότητα στα δύο φύλα είναι ίδια, ενώ στους άνδρες είναι συχνότερο το καρκίνωμα του ορθού. Η πιθανότητα να αναπτύξει κάποιος στη διάρκεια της ζωής του τη νόσο είναι περίπου 6% και για τα δύο φύλα, ενώ, περίπου οι μισοί θα καταλήξουν από τη νόσο (Εικόνες 1, 2).¹

Κλινικά χαρακτηριστικά

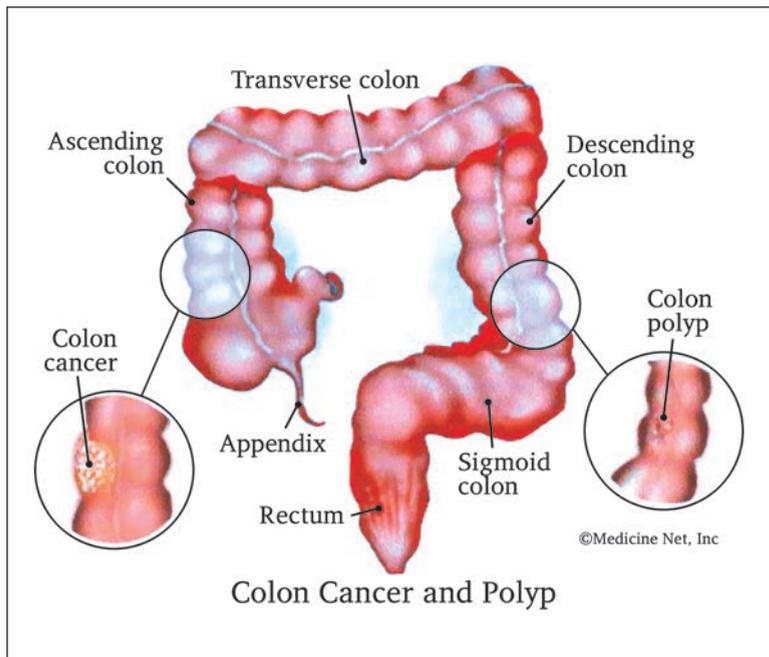
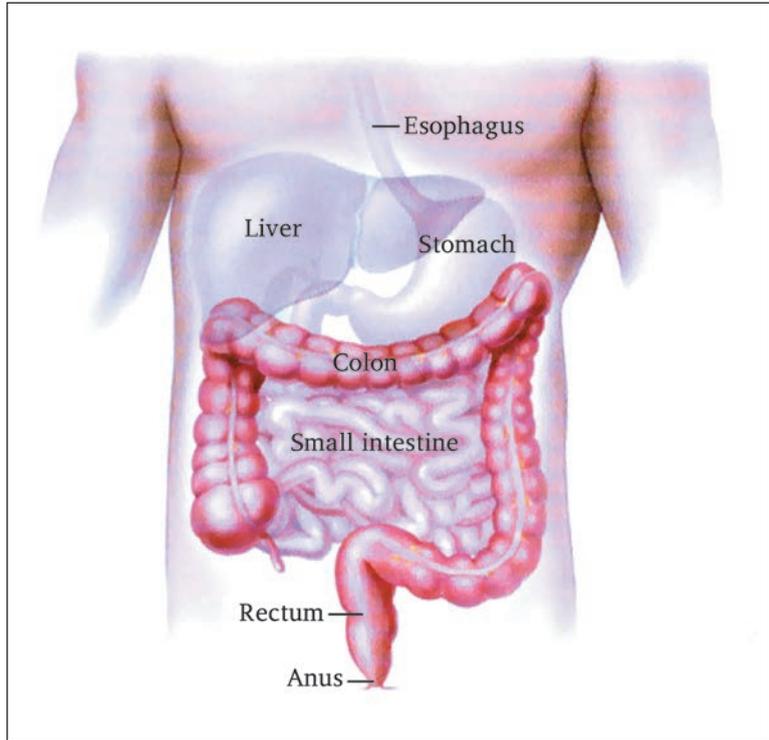
Ο καρκίνος του παχέος εντέρου πολλές φορές δεν εμφανίζει συμπτώματα. Συχνά, ωστόσο, ο ασθενής προσέρχεται στο γιατρό με ένα ή περισσότερα συμπτώματα/ευρήματα από τα παρακάτω:¹

1. Αιματηρή πρόσμειξη κοπράνων
2. Αναιμία
3. Αλλαγή στις συνήθειες εντέρου. Εμφάνιση διάρροιας ή δυσκοιλιότητας ή/και εναλλαγή διάρροιας-δυσκοιλιότητας
4. Αίσθημα μετεωρισμού, διάταση κοιλίας, κοιλιακά άλγη
5. Αίσθημα ατελούς κένωσης
6. Απώλεια βάρους χωρίς εμφανή αίτια
7. Επίμονη κόπωση

Σπανιότερα, ο καρκίνος του παχέος εντέρου μπορεί να εκδηλώσει συμπτώ-



ΕΙΚΟΝΑ 1. Παχύ έντερο.



ΕΙΚΟΝΑ 2. Καρκίνος παχέος εντέρου και πολύποδα.



ματα υποξείας ή οξείας απόφραξης του εντέρου (ειλεός). Τέλος, άλλες επιπλοκές με τις οποίες μπορεί να πρωτοεμφανιστεί ο ασθενής, είναι διάτρηση του εντέρου, συρίγγιο ή βουβωνοκίλη.

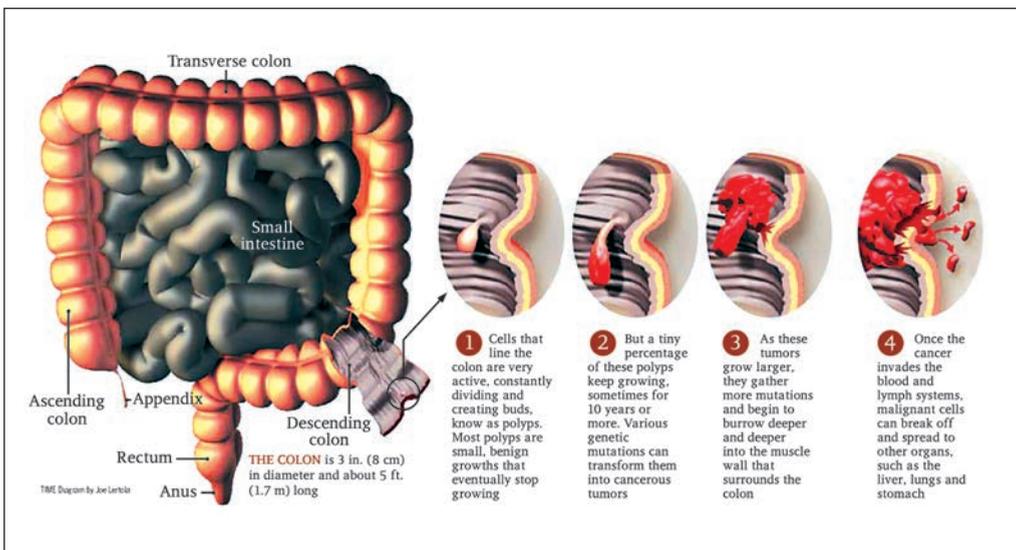
Αιτιολογία

Η αιτιολογία εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου είναι πολυπαραγοντική. Πολλαπλοί παράγοντες επιδρούν στο βλεννογόνο του παχέος εντέρου και οδηγούν στην εμφάνιση κακοήθειας. Η κληρονομικότητα και οι περιβαλλοντικοί παράγοντες έχουν σημαντικό ρόλο στην καρκινογένεση, αλλά η ακριβής αλληλεπίδρασή τους παραμένει άγνωστη. Είναι γνωστό ότι το καρκίνωμα του παχέος εντέρου προέρχεται από πολύ μικρά αδενώματα. Τα αδενώματα, είναι ο πιο συχνός τύπος πολύποδων του παχέος εντέρου, αλλά

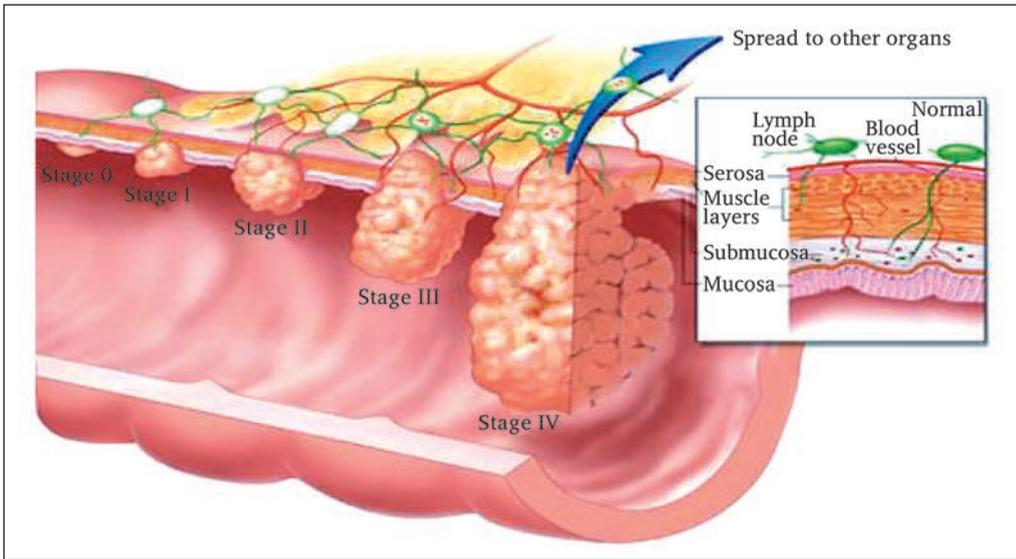
θεωρούνται προκαρκινωματώδεις καταστάσεις, γιατί μπορούν να εξαλλογούν σε καρκίνο. Επίσης, γενετικοί παράγοντες μπορεί να συμβάλλουν στην ανάπτυξη της νόσου, ενώ διαιτητικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες μπορεί να καθορίσουν ποια από τα παραπάνω άτομα που είναι σε κίνδυνο, τελικά θα εμφανίσουν καρκίνωμα παχέος εντέρου (Εικόνες 3-6).

Α. Πολύποδες

Τα περισσότερα καρκινώματα του παχέος εντέρου προέρχονται από αδενωματώδεις πολύποδες. Η εξέλιξη προς τον καρκίνο ξεκινά από υπερπλασία των επιθηλιακών κυττάρων του βλεννογόνου, δημιουργία αδενώματος, ανάπτυξη και εμφάνιση δυσπλασίας, κακοήθη εξαλλαγή και, τέλος, διηθητικό καρκίνο. Τα γενετικά στάδια, από τον πολύποδα στη δυσπλασία, στο καρκί-



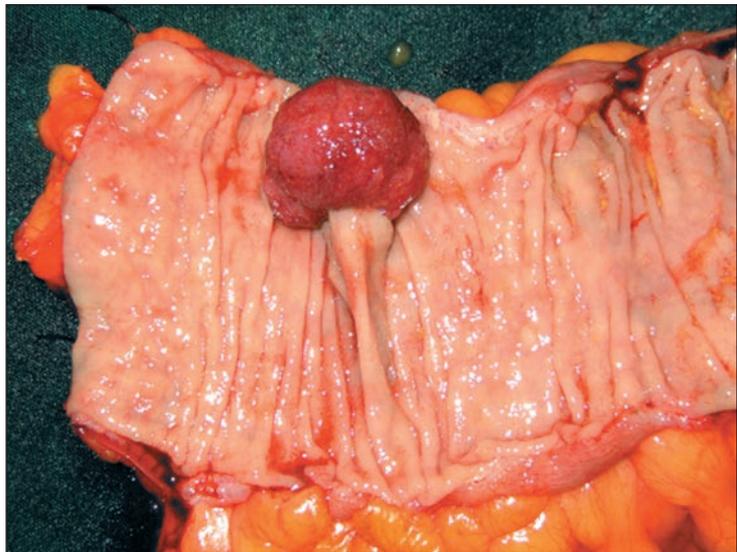
ΕΙΚΟΝΑ 3. Καρκίνωμα παχέος εντέρου.



ΕΙΚΟΝΑ 4. Καρκίνωμα παχέος εντέρου - Στάδια νόσου.

νωμα *in situ* και στο διηθητικό καρκίνο έχουν καθοριστεί και περιλαμβάνουν: σημειακή μετάλλαξη στο πρωτοογκογονίδιο *KRAS*, υπομεθυλίωση του DNA που οδηγεί σε ενίσχυση της γονι-

διακής έκφρασης, απώλεια αλληλίου στο γονίδιο *APC* (ογκοκατασταλτικό), απώλεια αλληλίου στο *DDC* γονίδιο στο χρωμόσωμα 18 και απώλεια με μετάλλαξη του p53 στο χρωμόσωμα 17.



ΕΙΚΟΝΑ 5. Πολύποδας που βρέθηκε στο παχύ έντερο ασθενή χωρίς ιστορικό κληρονομικών συνδρόμων πολυποδίας ή άλλων γενετικών παραγόντων, που μπορεί να εξελιχθεί σε καρκίνο παχέος εντέρου.



ΕΙΚΟΝΑ 6. Καρκίνος παχέος εντέρου.

Τύποι πολυπόδων

Ιστολογικά οι πολύποδες χαρακτηρίζονται ως νεοπλασματικοί, ή μη νεοπλασματικοί. Οι μη νεοπλασματικοί πολύποδες δεν έχουν κακόηθες δυναμικό και περιλαμβάνουν υπερπλαστικούς πολύποδες, αμαρτώματα και φλεγμονώδεις πολύποδες. Οι νεοπλασματικοί πολύποδες (ή αδενωματώδεις πολύποδες) κατατάσσονται σε σωληνώδη, λαχνωτά ή σωληνολαχνωτά αδενώματα.

Σωληνώδη αδενώματα

Εμφανίζονται στο 30%, περίπου, των ενπλικών. Είναι μισχωτά ή άμισχα και, συνήθως, είναι ασυμπτωματικά. Το ~5% προκαλεί αφανή απώλεια αίματος στα κόπρανα, ενώ μπορεί να προκαλέσουν απόφραξη. Ο συνολικός κίνδυνος κακοήθους εξαλλαγής συσχετίζεται με το μέγεθος (<2% εάν έχουν <1,5 εκ. διάμετρο, >10% εάν έχουν

>2,5 εκ. διάμετρο) και είναι υψηλότερος στους άμισχους πολύποδες. Το 65% των περιπτώσεων ανευρίσκεται στο ορθοσιγμοειδές.

Λαχνωτά αδενώματα

Γενικά, είναι μεγαλύτερα από τα σωληνώδη, κατά τη διάγνωση, και συχνά είναι άμισχα. Υπάρχει υψηλός κίνδυνος κακοήθειας (έως και 30% όταν είναι >2 εκ.). Εμφανίζονται συχνότερα στο αριστερό κόλον. Ενίοτε, σχετίζονται με εκκρινική διάρροια.

Υπερπλαστικοί πολύποδες

Εμφανίζονται σε άτομα χωρίς ιστορικό κληρονομικότητας και είναι ασυμπτωματικοί. Αποτελούν, συνήθως, τυχαίο εύρημα στην κολonosκόπηση. Σπάνια είναι >5 mm (Εικόνα 5). Θεωρούνται χωρίς κακόηθες δυναμικό, αν και πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι πιθανώς μια μικρή και μη καλά χαρακτηρισμέ-



νη ομάδα με πολυάριθμους, ευμεγέθεις υπερπλαστικούς πολύποδες του δεξιού κόλου μπορεί να έχει αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου.

B. Περιβαλλοντικοί παράγοντες κινδύνου

Αύξηση κινδύνου σχετίζεται με:

1. Κακή διατροφή (υψηλή περιεκτικότητα σε ζωικό λίπος και κόκκινο κρέας, χαμηλή σε φυτικές ίνες)
2. Παχυσαρκία
3. Κάπνισμα
4. Έλλειψη σωματικής άσκησης
5. Αυξημένη χρήση αλκοόλ

Αντίθετα, μείωση κινδύνου σχετίζεται με:

1. Κατανάλωση αντιοξειδωτικών βιταμινών
2. Κατανάλωση φρούτων και λαχανικών
3. Χρήση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων
4. Δίαιτα υψηλή σε ασβέστιο

Γ. Κλινικοί και γενετικοί παράγοντες κινδύνου

a. Οικογενειακό ιστορικό καρκίνου παχέος εντέρου

Το οικογενειακό ιστορικό μπορεί να αντιπροσωπεύει κάποια γενετική ανωμαλία, την παρουσία ενός κοινού περιβαλλοντολογικού παράγοντα ή το συνδυασμό των δύο παραγόντων. Περίπου το 15% του κολοορθικού καρκίνου, εμφανίζεται σε ασθενείς που έχουν συγγενή πρώτου βαθμού, επίσης, με κολοορθικό καρκίνο. Άτομα με συγγενή που πάσχει από κολοορθικό καρκίνο, έχουν διπλάσια πιθανότητα να απιψύξουν τη νόσο.

β. Κληρονομικά σύνδρομα πολυποδίασης

1. *Οικογενής πολυποδίαση*: Διάχυτη σε όλο το παχύ έντερο αδενωματώδους πολυποδίαση (έως και αρκετές χιλιάδες πολύποδες). Αυτοσωματική επικρατούσα κληρονομικότητα, σχετιζόμενη με απάλειψη στο γονίδιο της αδενωματώδους πολυποδίασης του παχέος εντέρου (APC) στο χρωμόσωμα 5q21. Εμφάνιση καρκίνου παχέος εντέρου από κακοήθη εξαλλαγή πολύποδα σε ποσοστό 100%, έως την ηλικία των 40 ετών (Εικόνα 7). Λόγω της δραματικής αύξησης της επίπτωσης καρκίνου σε αυτούς τους ασθενείς στην τρίτη δεκαετία της ζωής τους, συνιστάται προφυλακτική πρωκτοκολεκτομή στη δεύτερη δεκαετία.

2. *Σύνδρομο Gardner*: Παραλλαγή της οικογενούς πολυποδίασης με συνοδούς όγκους μαλακών ιστών (επιδερμοειδείς κύστες, οστεώματα, λιπώματα, ινώματα, δεσμοειδείς). Υψηλότερη επίπτωση γαστροδωδεκαδακτυλικών πολύποδων και αδενοκαρκινώματος.

3. *Σύνδρομο Turcot*: Σπάνια παραλλαγή της οικογενούς πολυποδίασης με συνοδούς κακοήθεις όγκους εγκεφάλου.

4. *Κληρονομικός μη πολυποδιασικός καρκίνος του παχέος εντέρου (HNPCC, γνωστό ως σύνδρομο Lynch)*: Συγγενές σύνδρομο με έως και 80% κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου. Ιδιαίτερα αυξημένη επίπτωση στην πέμπτη δεκαετία της ζωής. Συσχετίζεται και με άλλους πρωτοπαθείς καρκίνους (όπως ενδομητρίου, ωοθηκών, λεπτού εντέρου, στομάχου, ουρητήρα ή νεφρικής πυέλου). Κληρονομείται με αυτοσωματικό επικρα-



ΕΙΚΟΝΑ 7. Οικογενής πολυποδίαση.

τούντα χαρακτήρα και προκύπτει από μεταλλάξεις στα γονίδια επιδιόρθωσης του παράταιρου DNA (MLH1, MSH2, MSH6, και PMS2).

5. Νεανική πολυποδίαση: Πολλαπλά καλοήθη αμαρτώματα παχέος και λεπτού εντέρου. Εμφανίζουν κοινή ή εντερική αιμορραγία. Άλλα συμπτώματα περιλαμβάνουν, κοιλιακό άλγος, διάρροια, ενίοτε δε και εγκολεασμό. Σπάνια υποτροπιάζουν μετά την αφαίρεση. Χαμηλός κίνδυνος καρκίνου του εντέρου από κακοήθη εξαλλαγή των διάσπαρτων αδενωματωδών πολυπόδων.

6. Σύνδρομο Peutz-Jeghers: Πολλαπλοί αμαρτωματώδεις πολύποδες σε όλο το γαστρεντερικό σωλήνα, αν και συχνότερα εμφανίζονται στο λεπτό έντερο. Συχνή είναι η αιμορραγία του γαστρεντερικού και σχετικά αυξημένος ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου στο γαστρεντερικό σύστημα, καθώς επίσης, και σε εξωγαστρεντερικές θέσεις.

γ. Προηγούμενη εμφάνιση καρκίνου του παχέος εντέρου

δ. Χρόνιες φλεγμονώδεις παθήσεις του εντέρου (ελκώδης κολίτιδα, νόσος του Crohn)

1. Ελκώδης Κολίτιδα: Φλεγμονώδης νόσος στο βλεννογόνο του παχέος εντέρου. Το ορθό εμφανίζει σχεδόν πάντα εκτεταμένη φλεγμονώδη διήθηση, χωρίς ενδιάμεσες φυσιολογικές περιοχές. Τα ιστολογικά στοιχεία περιλαμβάνουν, επιθηλιακή βλάβη, φλεγμονή, κρυπτικά αποστήματα, απώλεια των καλυκοειδών κυττάρων. Η δυσπλασία που χαρακτηρίζεται από συσσώρευση των κυττάρων εντός των κρυπών, η ατυπία των πυρήνων και οι αυξημένες μιτώσεις, μπορεί να υποδηλώνουν την ανάπτυξη πρώιμου καρκίνου παχέος εντέρου.

2. Νόσος Crohn: Πρόκειται για διατοχωματική φλεγμονή, πάχυνση του



τοιχώματος του εντέρου, γραμμοειδείς εξελκώσεις και υποβλεννογόνια πάχυνση που δημιουργεί εικόνα πλακώστρωτου. Ασυνεχής (παρεμβάλλονται φυσιολογικές περιοχές) κατανομή της νόσου. Ιστολογικά στοιχεία είναι η διατοιχωματική φλεγμονή, τα κοκκίωματα (μερικές φορές απουσιάζουν), οι ραγάδες και τα συρίγγια.

ε. Ηλικία (ο κίνδυνος αυξάνεται πάνω από την ηλικία των 50 ετών)

Εκτίμηση του κινδύνου για ανάπτυξη κολλορθικού καρκίνου

Μπορούμε να ξεχωρίσουμε 3 ομάδες κινδύνου:²

A. Ομάδα μέσου κινδύνου: Ηλικία ≥ 50 ετών χωρίς ιστορικό αδενώματος ή φλεγμονώδους νόσου του εντέρου και με αρνητικό οικογενειακό ιστορικό.

B. Ομάδα αυξημένου κινδύνου: Ιστορικό αδενώματος, κολλορθικού καρκίνου, καρκίνου ενδομητρίου ή ωοθηκών σε ηλικία < 60 ετών, ή φλεγμονώδους νόσου του εντέρου, καθώς επίσης και οικογενειακό ιστορικό κολλορθικού καρκίνου.

Γ. Ομάδα κληρονομικού υψηλού κινδύνου: Ιστορικό κολλορθικού καρκίνου πριν την ηλικία των 50 ετών, άτομα με πολλούς συγγενείς με κολλορθικό καρκίνο ή άλλους καρκίνους που σχετίζονται με το HNPCC, προσωπικό ή οικογενειακό ιστορικό συνδρόμων πολυποδίασης.

Πρόληψη

Στην πρόληψη του καρκίνου του παχέ-

ος εντέρου, εκτός από την ενημέρωση του πληθυσμού σχετικά με την υγιεινή διατροφή, περιλαμβάνεται και η πραγματοποίηση εξετάσεων ανάλογα με την ομάδα κινδύνου που ανήκει κάθε άτομο. Συγκεκριμένα προτείνεται:

1. Η κατανάλωση λαχανικών και φρούτων με αντιοξειδωτικές ουσίες.
2. Τα πράσινα φυλλώδη λαχανικά, όπως το μαρούλι, το λάχανο κ.ά. που περιέχουν υψηλές ποσότητες αντιοξειδωτικών ουσιών.
3. Κατανάλωση αυξημένων ποσοτήτων μη επεξεργασμένων δημητριακών.

Επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν ότι το φολικό οξύ έχει προστατευτικό ρόλο στην υγεία των ανθρώπων. Συγκεκριμένα, ποσότητες της τάξης των 400 mg που προσλαμβάνονται με τη διατροφή ή με φαρμακευτικά σκευάσματα, μπορεί να βοηθήσουν στην πρόληψη του καρκίνου του παχέος εντέρου.

Το ασβέστιο έχει ρόλο στην καρκινογένεση, διότι είναι αναγκαίο για τη ρύθμιση της ανάπτυξης και του πολλαπλασιασμού των κυττάρων. Πειράματα σε ζώα έδειξαν ότι η απουσία του ασβεστίου οδηγεί σε υπερβολικό πολλαπλασιασμό των κυττάρων του παχέος εντέρου. Παρά το γεγονός ότι στον άνθρωπο η αντικαρκινική δράση του ασβεστίου παραμένει υπό διερεύνηση, είναι σημαντικό να περιλαμβάνεται στην καθημερινή διατροφή. Επιπλέον, διαπιστώθηκε ότι η ασπιρίνη μπορεί να μειώσει τη συχνότητα του καρκίνου του παχέος εντέρου, λόγω τροποποίησης των δράσεων των προσταγλανδινών. Οι προσταγλανδίνες είναι ουσίες που δρουν όπως οι ορμόνες και πιθα-



νόν να συσχετίζονται με αυξημένο πολλαπλασιασμό και ανάπτυξη των κυττάρων του εντέρου.

Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φαίνεται ότι μειώνουν την επίπτωση και επανεμφάνιση των αδενωμάτων. Όμως σε τυχαιοποιημένη διπλή - τυφλή μελέτη, η χρήση της σουλινδάκης (sulindac) δεν εμπόδισε την εμφάνιση αδενωμάτων σε ασθενείς με οικογενή πολυποδίαση.³

Η κυκλοοξυγενάση-2 (Cox-2) υπερεκφράζεται σε αδενώματα και καρκίνο του παχέος εντέρου. Διάφορες μελέτες έχουν διεξαχθεί για να αξιολογήσουν τη χρήση των αναστολέων της Cox-2 ως χημειοπροφύλαξη για τα αδενώματα του παχέος εντέρου. Η μελέτη PreSAP (prevention of colorectal sporadic adenomatous polyps) έδειξε ότι η χρήση celecoxib μείωσε σημαντικά τη δημιουργία αδενωμάτων στα 3 έτη μετά από πολυπεκτομή.⁴ Επίσης, σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο για κολοορθικό καρκίνο η χρήση celecoxib μετά από την αφαίρεση των πολυπόδων, είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της εμφάνισης αδενωμάτων σε περίοδο 3 ετών.⁵ Όμως λόγω του αυξημένου κινδύνου για καρδιαγγειακά επεισόδια με τη χρήση των αναστολέων της Cox-2, δε συνιστάται η χρήση τους για σποραδικά αδενώματα.⁶

Μέθοδοι προληπτικού ελέγχου

Οι μέθοδοι ελέγχου^{7,8} του ασυμπτωματικού πληθυσμού για την ανεύρεση πολύποδων ή καρκίνου παχέος εντέρου σε πρώιμο στάδιο, περιλαμβάνουν:

1. Δακτυλική εξέταση του εντέρου, η οποία ως μόνη εξέταση δεν επαρκεί, αφού άνω του 90% των εντερικών βλα-

βών είναι σε υψηλότερο σημείο. Ωστόσο, προ της σιγμοειδοσκόπησης ή της κολonosκόπησης, πρέπει να πραγματοποιείται δακτυλική εξέταση, η οποία μπορεί να αποκαλύψει καρκίνωμα χαμηλά στο ορθό.

2. Δοκιμασία ανίχνευσης της αιμοσφαιρίνης στα κόπρανα (δοκιμασία γουιακόλης, Faecal occult blood test-FOBT). Το τεστ μπορεί να γίνει στο σπίτι. Ο ασθενής συλλέγει 2 δείγματα κοπράνων, ενώ πριν το test-FOBT δίνονται οδηγίες στον ασθενή για ειδική διαίτα χωρίς κόκκινο κρέας, ασπιρίνη και NSAID, λαχανικά όπως το μπρόκολο και τα ραπανάκια. Δυστυχώς, το υπάρχον τεστ δεν μπορεί να δείξει εάν το αίμα που ανιχνεύεται οφείλεται σε καρκίνο ή σε άλλη καλοήγη κατάσταση, όπως για παράδειγμα οι αιμορροΐδες. Μόνο το 6% των ασθενών με θετικό αποτέλεσμα την πρώτη φορά αποδεικνύεται ότι έχουν καρκίνο παχέος εντέρου. Επιπρόσθετα, το τεστ δεν είναι σε θέση να ανιχνεύσει όλους τους καρκίνους του παχέος εντέρου, διότι ένα σημαντικό ποσοστό από αυτούς δεν αιμορραγούν συχνά και επιπλέον οι πολύποδες σπάνια αιμορραγούν. Έτσι είναι λιγότερο πιθανό να ανιχνεύσει την παρουσία πολυπόδων, και επομένως προτιμάται η χρήση του παράλληλα με άλλες εξετάσεις.^{9,10}

3. Εύκαμπτη σιγμοειδοσκόπηση, η οποία εξετάζει το τελευταίο τμήμα του παχέος εντέρου (60 εκατοστά) όπου συνήθως εντοπίζονται τα 2/3 των πολυπόδων και των καρκίνων. Προ της εξέτασης χορηγείται καθαρικό. Η σιγμοειδοσκόπηση είναι σχετικά ανώδυνη εξέταση χωρίς αναισθησία, την οποία ο γιατρός δύναται να εκτελέσει στο ια-



τρείο του. Ο κίνδυνος κατά τη σιγμοειδοσκόπηση για διάτρηση του εντέρου είναι χαμηλός (2 στα 10.000 περιστατικά). Ένα σημαντικό μειονέκτημα της σιγμοειδοσκόπησης είναι ότι δεν μπορεί να ανιχνεύσει πολύποδες ή καρκίνο άνω του σιγμοειδούς (Εικόνα 8).^{10,11}

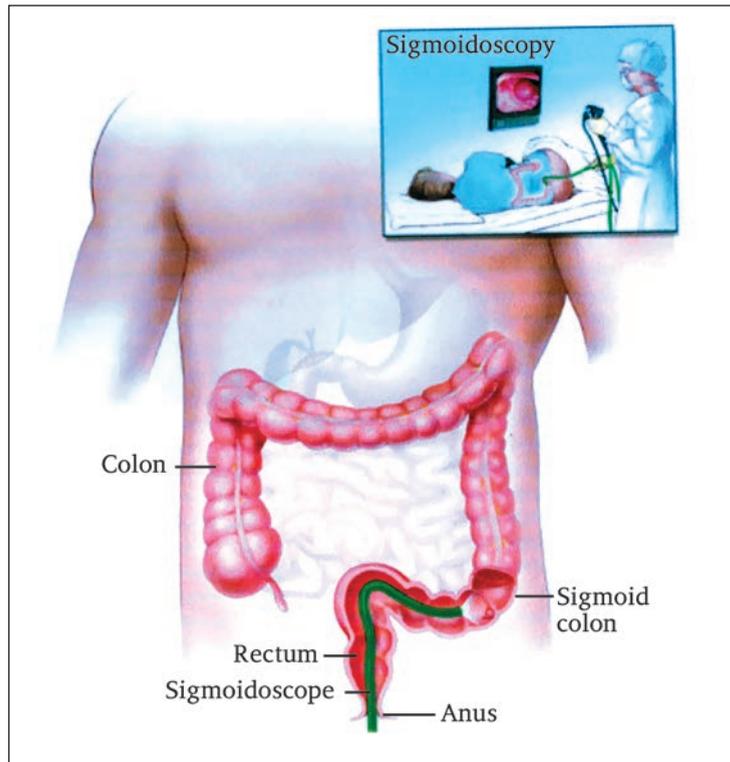
4. Ακτινογραφία παχέος εντέρου (βαριούχος υποκλυσμός με διπλή αντίθεση). Προ της εξέτασης πραγματοποιείται καθαρισμός του εντέρου με υπακτικά και υποκλυσμό. Η σκιαγραφική ουσία (βάριο) χορηγείται εντός του εντέρου, με υποκλυσμό, κατόπιν πραγματοποιείται εμφύσηση αέρα και στη συνέχεια λαμβάνονται ακτινογραφίες. Η εξέταση είναι ιδιαίτερα ασφαλής και το βασικό της μειονέκτημα είναι ότι δεν υπάρχει η δυνα-

τότητα να ληφθούν βιοψίες από μια ύποπτη βλάβη (Εικόνα 9).¹²

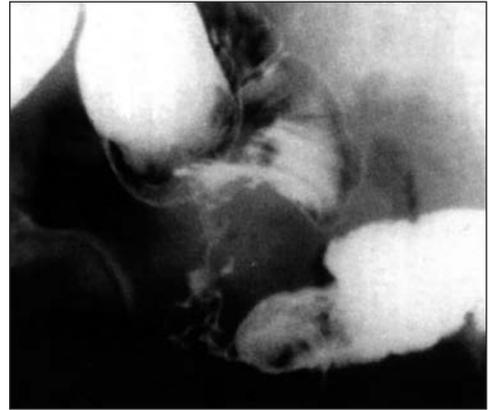
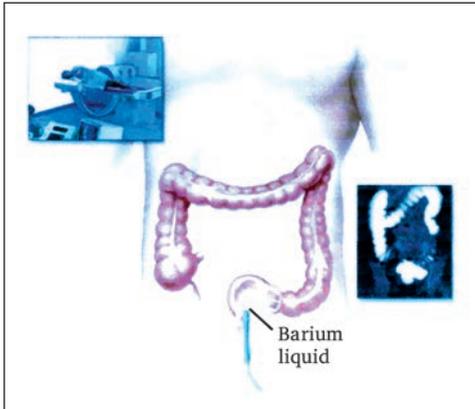
5. Κολονοσκόπηση πραγματοποιείται από ειδικό γιατρό με την εισαγωγή του ευκάμπτου κολονοσκοπίου από το ορθό. Προηγείται καθαρισμός του εντέρου με λήψη υπακτικού και υποκλυσμό. Υπάρχει η δυνατότητα για βιοψία και αφαίρεση της βλάβης. Βασικό πλεονέκτημα της μεθόδου είναι ότι διερευνάται το παχύ έντερο σε όλο το μήκος του (Εικόνα 10).^{12,13}

Νέες εξετάσεις

1. Εικονική κολονοσκόπηση. Στη συγκεκριμένη εξέταση απεικονίζεται το παχύ έντερο με αξονική ή μαγνητική το-



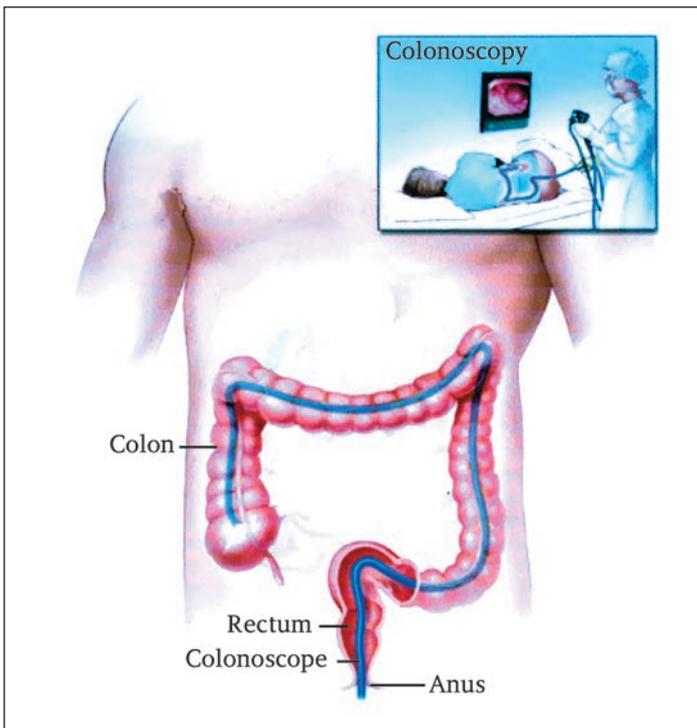
ΕΙΚΟΝΑ 8. Εύκαμπτη σιγμοειδοσκόπηση.



ΕΙΚΟΝΑ 9. Βαριούχος υποκλυσμός με διπλή αντίθεση - Καρκίνος παχέος εντέρου.

μογραφία, μετά από ανασύνθεση και ανάλυση των εικόνων με ειδικά προγράμματα λογισμικού. Με την εικονική κολοσκόπηση ανιχνεύεται το 75% των πο-

λυπόδων και ιδιαίτερα μεγάλο ποσοστό καρκινωμάτων παχέος εντέρου, με καλύτερη ευαισθησία για πολύποδες διαμέτρου άνω του ενός εκατοστού.



ΕΙΚΟΝΑ 10. Κολοσκόπηση.



2. Κολονοσκόπηση με βιντεοκάψουλα. Ο ασθενής λαμβάνει τη βιντεοκάψουλα και στη συνέχεια γίνεται βιντεοσκόπηση του παχέος εντέρου. Η μέθοδος είναι σε φάση αξιολόγησης με την πραγματοποίηση κλινικών μελετών.

- Κολονοσκόπηση ανά 10 έτη
- Δοκιμασία ανίχνευσης της αιμοσφαιρίνης στα κόπρανα ανά έτος (FOBT test) και ορθοσιγμοειδοσκόπηση κάθε 5 έτη.
- Ακτινογραφία παχέος εντέρου (βαριούχος υποκλυσμός με διπλή αντίθεση) ανά 5 έτη.

Προληπτικός έλεγχος ατόμων

Άτομα ομάδας μέσου κινδύνου

Σύμφωνα με την American Cancer Society η δευτερογενής πρόληψη αφορά σε άνδρες και γυναίκες ηλικίας 50 ετών και άνω και θα πρέπει να περιλαμβάνει ένα από τα παρακάτω:

Άτομα ομάδας αυξημένου κινδύνου

Στον επόμενο πίνακα καταγράφονται οι συστάσεις για προληπτικό έλεγχο στις ομάδες αυξημένου κινδύνου:

Κατηγορία κινδύνου	Ηλικία έναρξης	Συστάσεις	Σχόλια
Αυξημένος κίνδυνος Άτομα με ένα μικρό αδένωμα <1 cm	3-6 έτη κατόπιν αφαίρεσης του αδενώματος	Κολονοσκόπηση	Εάν φυσιολογική, παρακολουθείται ως μέσου κινδύνου
Άτομα με ένα μεγάλο αδένωμα, ή πολλαπλά αδενώματα ή αδενώματα με μεγάλου βαθμού δυσπλασία	Μετά από 3 έτη από την αφαίρεσή τους	Κολονοσκόπηση	Εάν φυσιολογική, τότε επαναλαμβάνεται η κολονοσκόπηση σε 5 έτη. Εάν πάλι φυσιολογική τότε παρακολουθείται ως μέσου κινδύνου
Άτομα με ιστορικό Ca παχέος εντέρου χειρουργηθέν	Εντός έτους κατόπιν του χειρουργείου	Κολονοσκόπηση	Εάν φυσιολογική, επανάληψη σε 3 έτη. Εάν πάλι φυσιολογική επανάληψη ανά 5 έτη
Άτομα με Ca παχέος εντέρου σε οποιοδήποτε με α' βαθμού συγγένεια ή σε 2 άτομα β' βαθμού συγγένειας σε οποιαδήποτε ηλικία	40 ετών ή 10 έτη νωρίτερα από την εμφάνιση καρκίνου παχέος εντέρου σε άτομα α' βαθμού συγγένειας	Κολονοσκόπηση	Ανά 5 έτη
Άτομα με χρόνιες φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου (Crohn's disease, και ελκώδης κολίτιδα)	Αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου κατόπιν 8 ετών από την έναρξη της νόσου	Κολονοσκόπηση με βιοψίες για δυσπλασίες	Ανά 1-2 έτη



Άτομα ομάδας κληρονομικού υψηλού κινδύνου

Στον παρακάτω πίνακα καταγράφονται

οι συστάσεις για προληπτικό έλεγχο στις ομάδες υψηλού κληρονομικού κινδύνου:

Κατηγορία κινδύνου	Ηλικία έναρξης	Συστάσεις	Σχόλια
Οικογενής αδενωματώδης πολυποδίαση	Εφηβεία	Σιγμοειδοσκόπηση ανά έτος και γενετικός γονιδιακός έλεγχος	Εάν ο γονιδιακός έλεγχος είναι θετικός τότε συνιστάται κολεκτομή
(HNPCC) Κληρονομικός μη πολυποδιασικός καρκίνος παχέος εντέρου	21 ετών	Κολonosκόπηση και γονιδιακός έλεγχος	Εάν ο γονιδιακός έλεγχος είναι θετικός, ή δεν έγινε γονιδιακός έλεγχος, κολonosκόπηση κάθε 1-2 έτη έως την ηλικία των 40, μετά ανά έτος

Γενετική και οικογενειακή εκτίμηση του κινδύνου

Η διαδικασία εκτίμησης ενός ασθενούς με υποψία κληρονομικού καρκίνου, ξεκινά με τη λήψη οικογενειακού ιστορικού και την πιστοποίηση των ιστολογικών εξετάσεων, ώστε να διαπιστωθούν τα πιο πιθανά σύνδρομα. Γενετική συμβουλευτική και λήψη συγκατάθεσης είναι απαραίτητα πριν προχωρήσει κανείς σε γενετικό έλεγχο. Η διάγνωση ενός συγκεκριμένου κληρονομικού συνδρόμου, δεν μπορεί να επιβεβαιωθεί χωρίς την ανεύρεση μιας μετάλλαξης, που αδρανοποιεί ένα γονίδιο, το οποίο είναι γνωστό ότι προκαλεί το σύνδρομο. Αν μία τέτοια μετάλλαξη βρεθεί, τότε οι υπόλοιποι συγγενείς μπορούν να ελεγχθούν, ακόμα και αν είναι ασυμπτωματικοί. Η κληρονομήση του παθολογικού αλληλόμορφου δημιουργεί την ανάγκη για ε-

νατικό έλεγχο και προληπτική θεραπεία. Σχεδόν όλα τα γονίδια που προδιαθέτουν στην ανάπτυξη καρκίνου κληρονομούνται με τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα.

Ένα παράδειγμα της χρήσης γενετικού ελέγχου, είναι η ανακάλυψη της υποκείμενης διαταραχής που προκαλεί τον κληρονομικό μη πολυποδιασικό καρκίνο του παχέος εντέρου (HNPCC). Σε αυτό το σύνδρομο υπάρχει μικροδορυφορική αστάθεια, λόγω μεταλλάξεων σε γονίδια επιδιόρθωσης του DNA (mismatch repair genes, MMR).¹⁴ Διάφορα κριτήρια έχουν θεσπιστεί τα τελευταία χρόνια για την εκτίμηση της ανάγκης για γενεικό έλεγχο για την ύπαρξη κληρονομικού κολοορθικού καρκίνου. Αυτά είναι τα κριτήρια του Amsterdam (1991), τα οποία παρέχουν έναν κλινικό ορισμό του HNPCC¹⁵ και τα κριτήρια Bethesda, τα οποία δημιουργήθηκαν το 1997 σε μία



"συναίνεση" από το National Cancer Institute των ΗΠΑ και τα οποία ανανεώθηκαν το 2004.^{16,17}

Διάφορα γονίδια εμπλέκονται στην

παθογένεια συνδρόμων που προδιαθέτουν στην ανάπτυξη κολοορθικού καρκίνου και αναφέρονται στον ακόλουθο πίνακα:

ΠΙΝΑΚΑΣ 3	Κληρονομικό σύνδρομο	Χρωμόσωμα	Γονίδιο
	Familial adenomatous polyposis	5q21	APC
	Juvenile polyposis	10q22	BMPR1A
		10q23	PTEN
		18q21	SMAD4
	Cowden syndrome	10q23	PTEN
	Peutz-Jeghers syndrome	19p13	STK11
	Hereditary mixed polyposis	6q	unknown
	Hereditary nonpolyposis colon cancer	2p22	MSH2
		3p21	MLH1
		2q31	PMS1
		7p22	PMS2
		14q24	MLH3 (15)

Σήμερα είναι εμπορικά διαθέσιμη η μοριακή ανάλυση για ανεύρεση μεταλλάξεων σε αρκετά γονίδια όπως το APC, MSH2, MLH1. Απαιτείται προσοχή στην εκτίμηση των αποτελεσμάτων των μοριακών εξετάσεων, καθώς μπορεί να υπάρχουν λάθη, όπως η λανθασμένη διάγνωση του κλινικού συνδρόμου, ανακριβές οικογενειακό ιστορικό ή λανθασμένο δείγμα.

Επίλογος

Ο ορθοκολικός καρκίνος αποτελεί σημαντικό πρόβλημα υγείας, το οποίο όμως αν διαγνωσθεί σε αρχικά στάδια είναι ιάσιμο σε υψηλά ποσοστά. Η παθογένεια και η εξέλιξη από την καλοήγη υπερπλασία, έως το διηθητικό καρκίνωμα έχει κατά πολύ αποσαφηνισθεί. Επίσης, οι γενετικοί και περιβαλλοντι-

κοί παράγοντες που συμβάλλουν στην εμφάνιση και εξέλιξη της νόσου, έχουν σε μεγάλο βαθμό ταυτοποιηθεί. Η σύγχρονη τεχνολογία παρέχει νέες διαγνωστικές εξετάσεις, που όχι μόνο μπορούν να βοηθήσουν στην έγκαιρη διάγνωση της νόσου στα αρχικά στάδια αλλά ακόμα και να συμβάλλουν στην εκτίμηση του κινδύνου για μελλοντική εμφάνιση κολοορθικού καρκίνου.

Στις άλλες χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης και τις ΗΠΑ, ο καρκίνος του παχέος εντέρου εμφανίζεται σε υψηλότερα ποσοστά από την Ελλάδα. Η ενημέρωση των πολιτών σχετικά με την πρωτογενή και τη δευτερογενή πρόληψη του καρκίνου του παχέος εντέρου υπολείπεται, ενώ δεν υπάρχει συντονισμένη προσπάθεια για ενημέρωση του κοινού και εφαρμογή προγραμμάτων προληπτικού ελέγχου.



Είναι σημαντικό να υπάρξει ενημέρωση για αλλαγή του τρόπου ζωής με διακοπή του καπνίσματος, αλλαγή στις διατροφικές συνήθειες και έγκαιρη αναγνώριση συμπτωμάτων που μπορεί να υποδηλώνουν την ύπαρξη κακοήθειας και για τη σημασία του προληπτικού ελέγχου. Επίσης, το σύστημα παροχής Υγείας πρέπει να είναι πιο εύκολα προσβάσιμο για τους πολίτες και να υπάρχει η δυνατότητα να εκτελούνται όλοι οι απαραίτητοι έλεγχοι και παρεμβάσεις. Το ιατρικό και παραϊατρικό προσωπικό πρέπει να είναι ενημερωμένο για τις εξελίξεις, τόσο ως προς την έγκαιρη διάγνωση του καρκίνου του παχέος εντέρου, όσο και για την πρόληψή του. Τέλος, πολύ σημαντική είναι η συνέχιση και εντατικοποίηση της έρευνας τόσο σε κλινικό, όσο και εργαστηριακό επίπεδο που θα βοηθήσει στη μελλοντική μείωση της επίπτωσης και της θνητότητας από κολοορθικό καρκίνο.

Βιβλιογραφία

1. <http://www.eligast.gr/ell/information/pdisease/crc> (Ελληνικό Ίδρυμα Γαστρεντερολογίας και Διατροφής)
2. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/colorectal_screening.pdf
3. Giardello FM, Yang VW, Hyland LM, et al. Treatment of colonic and rectal adenomas with sulindac in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 1993; 328:1313-1316.
4. Arber N, Eagle C, Spicak J, et al. Celecoxib for the prevention of colorectal adenomatous polyps. *N Engl J Med* 2006; 355: 885-895.
5. Bertagnolli M, Eagle C, Zauber A, et al. Celecoxib for the prevention of sporadic colorectal adenomas. *N Engl J Med* 2006; 355:873-884.
6. Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med* 2005; 352:1071-1080.
7. Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ. Cancer Screening in the United States, 2007: A Review of Current Guidelines, Practices, and Prospects *CA Cancer J Clin* 2007;57; 90-104.
8. Winawer, S, Fletcher, R, Rex, D, et al. Colorectal cancer screening and surveillance: Clinical guidelines and rationale-update based on new evidence. *Gastroenterology* 2003;124:544-560
9. Mandel, JS, Bond, JH, Church, TR, et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study, *N Engl J Med*. 1993;328:1365-1371.
10. Winawer, SJ, Flehinger, BJ, Schottenfeld, D, Miller, DG, Screening for colorectal cancer with fecal occult blood testing and sigmoidoscopy. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:1311-1388.
11. Selby, JV, Friedman, GD, Quesenberry, CP Jr, Weiss, NS. A case-control study of screening sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer. *N Engl J Med* 1992;326:653-657.
12. Winawer, SJ, Stewart, ET, Zauber, AG, et al. A comparison of colonoscopy and double - contrast barium enema for surveillance after polypectomy. National poly Study Work Group. *N Engl J Med* 2000;342:1766-1772.
13. Rex, DK, Cutler, CS, Lemmel, GT, et al. Colonoscopic miss rates of adenomas determined by back-to-back colonoscopies. *Gastroenterology* 1997;112:24-28.
14. Chung DC, Rustgi AK. The Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer syndrome: genetics and clinical implications. *Annals of Internal Medicine*, 2003;138: 560-570.
15. Vasen HF. Clinical diagnosis and management of hereditary colorectal cancer syndromes. *J Clin Oncol* 2000;18:81S-92S.



16. Rodriguez-Bigas MA, Boland CR, Hamilton SR, Henson DE, Jass JR, Khan PM, et al. A National Cancer Institute workshop on hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: meeting highlights and Bethesda; Guidelines. *J Natl Cancer Inst* 1997 89:1758-1762.
17. Umar A, Boland R, Terdiman JP, Syngal S, de la Chapelle A, Ruschoff J, et al. Revised Bethesda guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch Syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* 2004;96: 261-268.