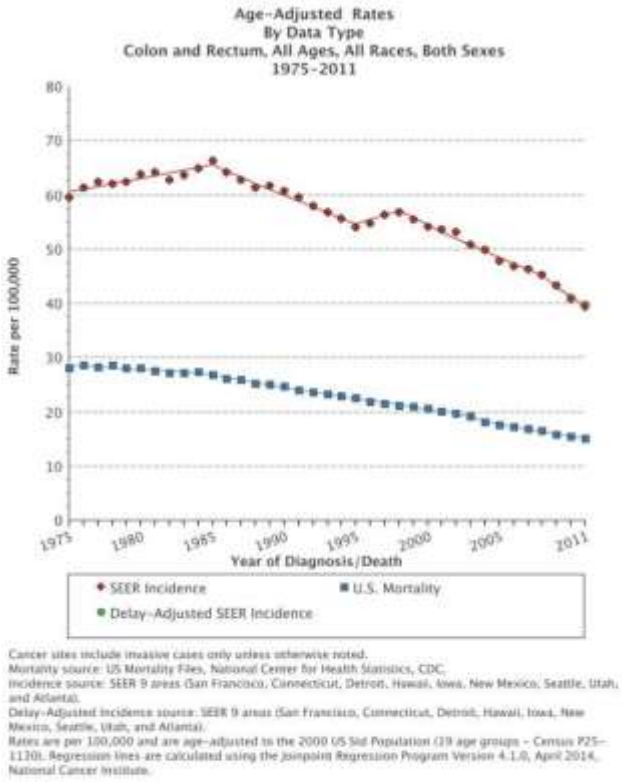
# Καρκίνος Παχέος εντέρου και Ορθού (Colorectal cancer, CRC) (ΚΠΕ-Ο)

## Επιδημιολογία

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου και του ορθού (ΚΠΕ-Ο) είναι μια συχνή και θανατηφόρα ασθένεια αν δεν υπάρξει θεραπεία. Εκτιμάται ότι περίπου 132.700 νέες περιπτώσεις καρκίνου του παχέος εντέρου διαγιγνώσκονται ετησίως στις Ηνωμένες Πολιτείες, 93.090 περιπτώσεις παχέος εντέρου και 39,610 καρκίνου του ορθού. Περίπου 49.700 Αμερικανοί αναμένεται να πεθάνουν από καρκίνο του παχέος εντέρου κάθε χρόνο (8% των θανάτων από καρκίνο). Αν και η θνησιμότητα CRC έχει μειωθεί σταδιακά από το 1990 σε ποσοστό περίπου 3% ετησίως, τα τελευταία 15 χρόνια εξακολουθεί να παραμένει η τρίτη πιο κοινή αιτία θανάτου από καρκίνο στις Ηνωμένες Πολιτείες. Η επίπτωσής του ΚΠΕ-Ο όμως στις περισσότερες δυτικές χώρες είναι όμως σταθερά ή αυξάνεται ελαφρώς κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου. Αντίθετα, τα ποσοστά αυξήθηκαν ραγδαία σε πολλές περιοχές και σε κράτη που ιστορικά είχαν χαμηλό κίνδυνο, συμπεριλαμβανομένης της Ισπανίας, όπως και σε πολλές χώρες στην Ανατολική Ασία και την Ανατολική Ευρώπη.




**Εικόνα 1:** Η συχνότητα και θνησιμότητα της νόσου βελτιώνονται διαχρονικά στις ΗΠΑ

Παγκόσμια, η συχνότητα και η θνησιμότητα με συγκεκριμένες τιμές/χώρα είναι διαθέσιμες από τη βάση δεδομένων της WHO (Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας) Globocan. Αυτές οι γεωγραφικές διαφορές που εμφανίζονται μπορεί να αποδοθούν σε στις διαιτητικές και περιβαλλοντικές διαφορές σε γενετικά διαφορετικούς πληθυσμούς.

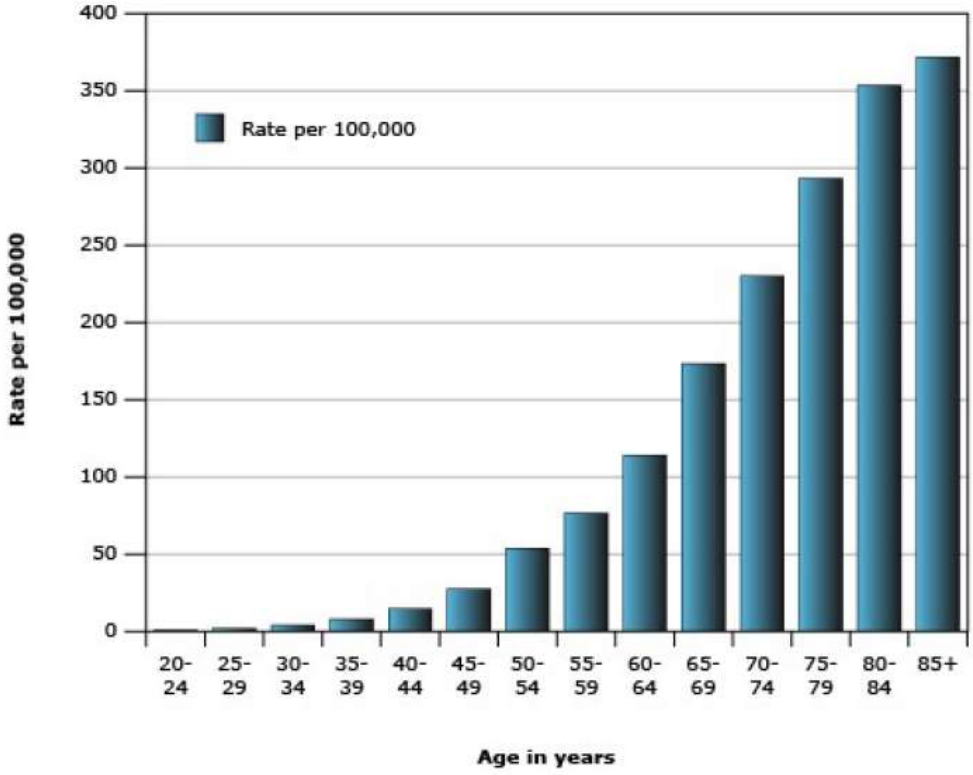
**Εικόνα 2:** Στατιστικά για τον ΚΠΕ-Ο στην Ελλάδα για το 2012

Η νόσος είναι σπάνια πριν την ηλικία των 40 ετών, η επίπτωσή της προοδευτικά αυξάνεται μεταξύ 40 και 50 ετών, γίνεται δε πολύ μεγαλύτερη για κάθε δεκαετία στη συνέχεια (Εικ. 78). Η νόσος παρουσιάζεται με αυξημένη επίπτωση στους άνδρες (αναλογία ανδρών/γυναικών για καρκίνο παχέος εντέρου 1,2:1 και αναλογία ανδρών/γυναικών για καρκίνο ορθού 1,8:1). Ο μέσος κίνδυνος εμφάνισης ΚΠΕ-Ο καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής ενός ανθρώπου είναι 5%, με το 90% των περιπτώσεων να εμφανίζονται μετά την ηλικία των 50 ετών.

Πιο πρόσφατα δεδομένα από τη βάση δεδομένων SEER των ΗΠΑ αλλά και αρχεία νεοπλασιών από χώρες τις ΕΕ (**το ελληνικό αρχείο να δούμε που είναι???)** δείχνουν ότι ο ΚΠΕ-Ο και ειδικά αυτός του ορθού ιδιαίτερα αυξάνεται στις κάτω από τα 50 ηλικίες , ενώ αυτοί μειώνονται σε μεγαλύτερες ηλικιακές ομάδες. Επίσης υπάρχει μια αυξανόμενη συχνότητα

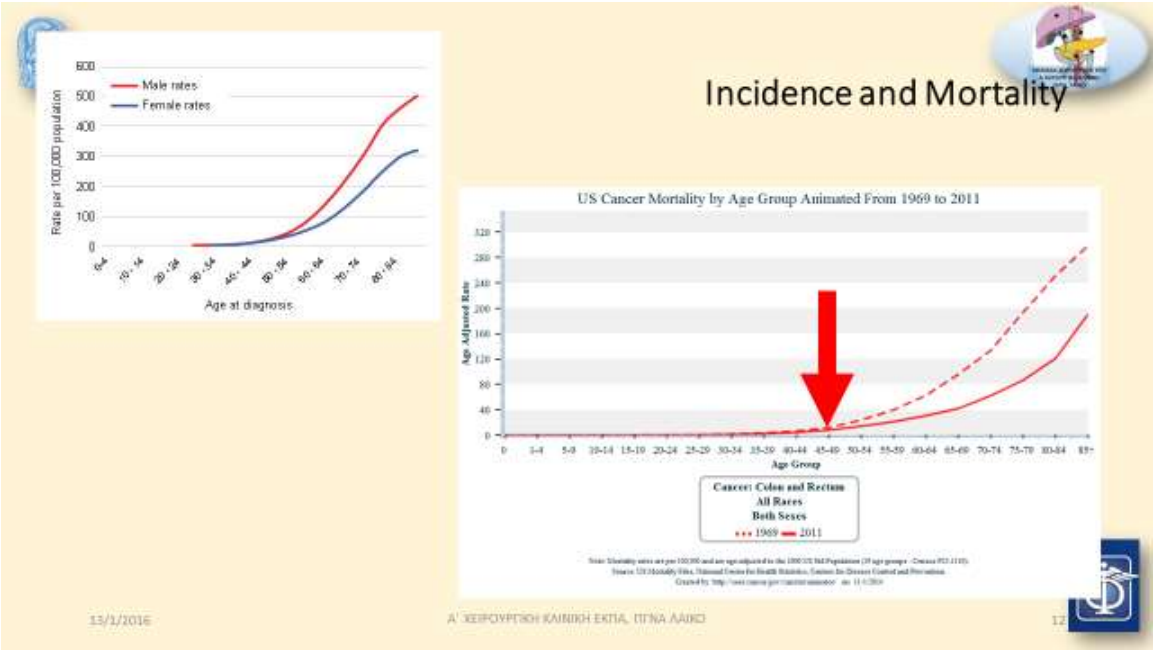
εμφάνισης ορθοκολικού καρκίνου, ακόμη και στους νεαρούς ενηλίκους 20 έως 39 ετών, αν και η απόλυτη συχνότητα στη συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα παραμένει πολύ χαμηλότερη από ό, τι για ενήλικες ηλικίας 50 ετών και άνω.

**Increasing incidence of colorectal cancer with age**




The age-specific incidence of colorectal cancer was measured between 2002 and 2006 in men and women of all races.

*Data from: Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program, 2002-2006. Available online at http://seer.cancer.gov.*




**Εικόνα 3:** Επίπτωση ΚΠΕ-Ο ανάλογα με την ηλικία όπου φαίνεται ότι η μεγάλη ηλικία είναι μείζων παράγων κινδύνου

Αξιοσημείωτη είναι η παρατήρηση ότι από το 1998 και εντεύθεν, τόσο στις ΗΠΑ όσο και διεθνώς, καταγράφεται μια σταδιακή αύξηση του καρκίνου του εγγύς παχέος εντέρου (κεντρικότερα από τη σπληνική καμπή και ιδιαίτερα στο τυφλό), ο οποίος πλέον αποτελεί το 55% του συνόλου των περιπτώσεων. Η αλλαγή αυτή στην ανατομική κατανομή του ΚΠΕ-Ο μπορεί εν μέρει να αποδοθεί στη βελτίωση των μεθόδων διάγνωσης, αλλά μπορεί να αντανακλά και σε μια πραγματική αύξηση της επίπτωσης του καρκίνου του ανιόντος κόλου και του τυφλού.

Η κολονοσκόπηση είναι πιο αποτελεσματική στην πρόληψη του καρκίνου του αριστερού και θα μπορούσε να είναι μια αιτία αυτής της αλλαγής. Είναι πιθανό ότι μέρος της αποτελεσματικότητας αυτής οφείλεται σε πτυχές της ποιότητας που σχετίζονται με την κολονοσκόπηση (κακή προετοιμασία του δεξιού κόλου, ελλιπής κολονοσκόπηση, ανατομικό ιδιαιτερότητες του δεξιού κόλου που θέτουν σε κίνδυνο την ορατότητα) αλλά και η βιολογία μπορεί να διαφέρει μεταξύ ΚΠΕ του δεξιού και του αριστερού παχέος εντέρου. Για παράδειγμα, οι οδοντωτοί πολύποδες (οδοντωτά αδενώματα, serrated adenomas) που είναι και το δυσκολότερο να τους δούμε ενδοσκοπικά μια και είναι επίπεδοι, και που χαρακτηριστικά φέρουν μεταλλάξεις BRAF V600E και δίνουν ΚΠΕ-Ο με μικροδορυφορική αστάθεια (microsatellite instability), είναι πιο συχνοί στο δεξιό κόλον.

Παρά το γεγονός ότι όλα αυτά τα θέματα μπορεί να συμβάλουν σε μια στροφή προς τον καρκίνο του δεξιού κόλου, φαίνεται να είναι υπάρχει μια πραγματική αύξηση της συχνότητας εμφάνισης του καρκίνου του δεξιού κόλου (κυρίως ανιόν και τυφλό).

Με βάση την υπόθεση αυτή μπορεί να εξηγηθεί και η παρατήρηση ότι, τα ποσοστά 5ετούς επιβίωσης έχουν αυξηθεί σημαντικά για τον καρκίνο του αριστερού, αλλά όχι και για τον καρκίνο του δεξιού κόλου.

Γεωγραφικές διαφορές καταγράφονται παγκοσμίως και ως προς τη συνολική επιβίωση από τη νόσο, με το μεγαλύτερο ποσοστό 5ετούς επιβίωσης να καταγράφεται στις ΗΠΑ (61%) και το μικρότερο στην Κίνα (32%). Η βελτίωση αυτή του προσδόκιμου επιβίωσης στο Δυτικό κόσμο μπορεί να αποδοθεί στην ευρεία εφαρμογή στο γενικό πληθυσμό τεχνικών έγκαιρης διάγνωσης της νόσου σε πολύ πρώιμο ή ακόμη και ασυμπτωματικό στάδιο ή/και στη μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα των συμπληρωματικών θεραπειών, με την ανακάλυψη και κλινική εφαρμογή δραστικότερων χημειοθεραπευτικών σχημάτων.

Ο ΚΠΕ-Ο συνήθως διαγιγνώσκεται μετά την έναρξη των συμπτωμάτων η λόγω λανθάνουσας αιμορραγίας στην πλειονότητα των ασθενών. Ο προσυμπτωματικός έλεγχος . (Screening of asymptomatic individuals) για ΚΠΕ-Ο είναι πάρα πολύ σημαντικός (βλέπε εδώ η εδώ) και όλες οι πολιτισμένες πολιτείες έχουν τέτοια προγράμματα αλλά στην Ελλάδα το ΕΣΥ δεν ενδιαφέρεται για τέτοιες πρακτικές (πολλά τα αίτια) και έτσι η διαλογή των ασυμπτωματικών ασθενών επαφίεται στους γιατρούς και τους ασθενείς. Πρέπει όμως να πούμε ότι σε όλο τον δυτικό κόσμο, ενώ βελτιώνεται σταθερά η συμμόρφωση με τις κατευθυντήριες γραμμές του προσυμπτωματικού ελέγχου, αυτή είναι ακόμη σχετικά χαμηλή.

## Αιτιολογία - προδιαθεσικοί παράγοντες- παράγοντες κινδύνου -

Ο ΚΠΕ-Ο αποτελεί κατ' εξοχήν σποραδική νόσο (60-85% των περιπτώσεων), η οικογενής εμφάνιση παρατηρείται στο 10-30% των περιπτώσεων, ενώ τα διάφορα γενετικά σύνδρομα ενοχοποιούνται για λιγότερο από το 5% του συνόλου των περιπτώσεων. Η παγκόσμια Ιατρική κοινότητα παρακολουθεί όλους αυτούς τους παράγοντες αλλά και άλλους και συνεχώς προκύπτουν νέα δεδομένα.

### Αποδεδειγμένοι προδιαθεσικοί παράγοντες -παράγοντες κινδύνου

Είναι οι **παράγοντες** που παρέχουν ένα επαρκώς υψηλό κίνδυνο ικανό να αλλάξει τις συστάσεις διαλογής για προσυμπτωματικό έλεγχο ΚΠΕ-Ο ανήκουν:

#### *Η ηλικία*

Για την σημασία της ηλικίας στον ΚΠΕ-Ο μόνο οι εικόνες πιο πάνω νομίζω ότι είναι αρκετές (Εικ. 3)

#### *Κληρονομικά σύνδρομα ΚΠΕ-Ο:*

Υπάρχουν μερικές ειδικές γενετικές διαταραχές, οι περισσότερες των οποίων κληρονομούνται με τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα και συνδέονται με πολύ υψηλό κίνδυνο για ΚΠΕ-Ο, όμως αποτελούν λιγότερο από το 5% των περιπτώσεων κολορθικού καρκίνου και αυτές είναι:

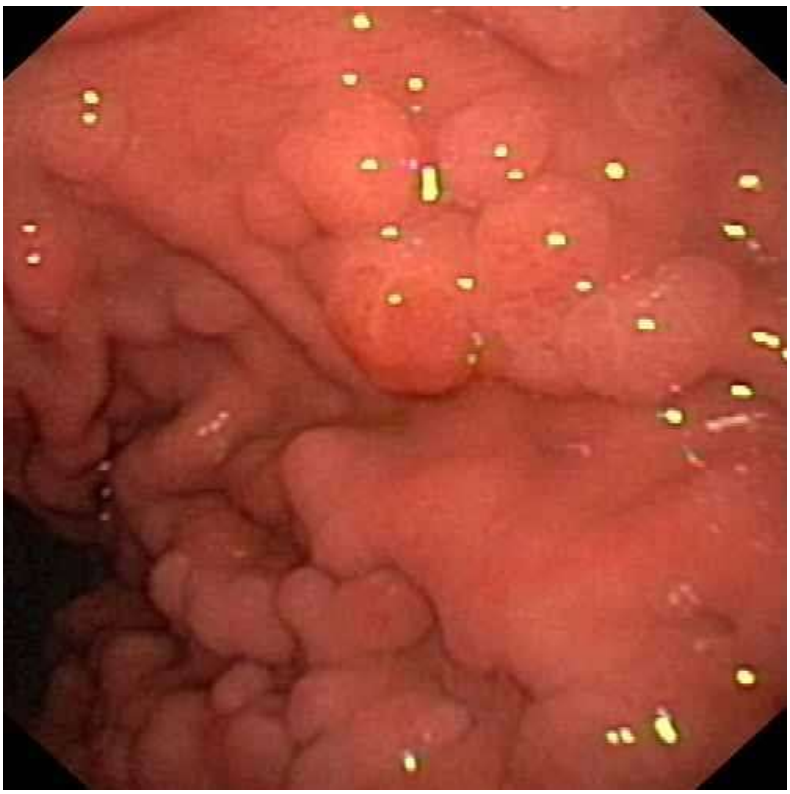
#### Η οικογενής πολυποδίαση (Familial adenomatous polyposis (FAP)) (Εικ. 4)

Η Familial adenomatous polyposis (FAP) και οι παραλλαγές της (Gardner's syndrome, Turcot's syndrome, και attenuated familial adenomatous polyposis) εξετάζονται μαζί και ενοχοποιούνται για λιγότερο του 1% του συνόλου των περιπτώσεων. Στο τυπική FAP, πολυάριθμα αδενώματα του παχέος εντέρου εμφανίζεται κατά την παιδική ηλικία. Τα συμπτώματα εμφανίζονται σε στην ηλικία των 16 ετών και καρκίνος παχέος εντέρου εμφανίζεται σε > 90% των ασθενών, περίπου στην ηλικία των 45. Η έκφραση του γονιδίου οδηγεί στη διάχυτη εμφάνιση πολλαπλών αδενωματωδών πολυπόδων (> 100) παχέος εντέρου.

Ασθενείς με οικογενή πολυποδίαση μπορεί να αναπτύξουν πλήθος καλοηθών και κακοηθών εξω-κολονικών εκδηλώσεων. Ιδιαίτερη σημασία έχουν η ανάπτυξη ηπατοβλαστώματος και καρκίνου του δωδεκαδακτύλου και της περιοχής του φύματος του Vater. Σπανιότερες μορφές καρκίνου σχετιζόμενες με FAP αποτελούν ο καρκίνος του παγκρέατος, των εξωηπατικών χοληφόρων, του θυρεοειδούς αδένα και του ΚΝΣ.

Μια εξασθενημένη μορφή της FAP (AFAP), έχει υψηλό κίνδυνο καρκίνου του παχέος εντέρου (αν και το μέγεθος του κινδύνου δεν είναι τόσο καλά προσδιορισμένο), αλλά χαρακτηρίζεται από λιγότερα αδενώματα και η μέση ηλικία διάγνωσης του καρκίνου είναι τα 54 έτη. Η FAP προκαλείται από βλαστικές μεταλλάξεις βλαστική στο γονίδιο APC (adenomatous polyposis coli) που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 5. Το ίδιο γονίδιο εμπλέκεται στην AFAP, αλλά οι περιοχές με τις μεταλλάξεις του γονιδίου APC είναι διαφορετικές.

Ενδιαφέρουσες πληροφορίες γενικά για πολύποδες μπορείτε να βρείτε εδώ



**Εικόνα 4:** Ενδοσκοπική εικόνα FAP

MUTYH-associated polyposis (MAP)

Η MAP είναι ένα σύνδρομο, που μεταβιβάζεται με αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα και οφείλεται σε διαλληλόμορφες βλαστικές μεταλλάξεις στο γονίδιο διόρθωσης εκτομής βάσεων στο ομόλογο mutY (MUTYH), με συνέπεια το γονίδιο APC αποκτά εύκολα σωματικές μεταλλάξεις. Συνήθως το σύνδρομο παρουσιάζεται με λιγότερα από 500 αδενώματα στο παχύ έντερο. Ένας αυξανόμενος αριθμός μελετών δείχνουν ότι η βλαστικές μεταλλάξεις στο γονίδιο MUTYH μπορεί να ευθύνεται για ένα σημαντικό μέρος των οικογενών ΚΠΕ-Ο που εμφανίζονται χωρίς να προϋπάρχει ένα κυρίαρχο κληρονομικό οικογενές σύνδρομο, και ότι

ένας σημαντικός αριθμός των διαλληλόμορφων φορέων μπορεί να παρουσιάζουν καρκίνο χωρίς συνδέονται με πολυποδίαση, καθιστώντας τον φαινότυπο πολύ δύσκολο να εντοπιστεί. Νέα γονίδια πολυποδίασης (POLE και POLD1, και NTHL-associated polyposis [NAP]) είναι τώρα μέρος της επόμενης γενιάς μελετών στον κληρονομικό ΚΠΕ-Ο.

## Ο κληρονομικός μη πολυποειδικός ΚΠΕ-Ο (HNPCC). Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer [HNPCC])

Το σύνδρομο Lynch είναι ένα αυτοσωματικό κυρίαρχο σύνδρομο που είναι πιο συχνό από την FAP και αντιπροσωπεύει περίπου το 3% όλων των αδενοκαρκινωμάτων του παχέος εντέρου. Το σύνδρομο χαρακτηρίζεται από: νεαρή ηλικία εμφάνισης, νεοπλασματικές αλλοιώσεις και μικροδορυφορική αστάθεια (MSI).

Υποψία του συνδρόμου Lynch μπορεί να τεθεί, με βάση ένα ισχυρό οικογενειακό ιστορικό ΚΠΕ-Ο, καρκίνου του ενδομητρίου, και άλλες μορφές καρκίνου. Αλλά σύμφωνα με τα Κριτήρια Amsterdam II (1998) ένας ασθενής με το σύνδρομο πρέπει να έχει:

1. Τουλάχιστον τρεις συγγενείς με ένα Lynch/HNPCC* συνδεδεμένο καρκίνο (ΚΠΕ-Ο, καρκίνωμα ενδομητρίου, αδενοκαρκίνωμα λεπτού εντέρου, ουρητήρα ή νεφρικής πυέλου) και...
2. Ο ένας πρέπει να είναι 1ου συγγενείς με τους άλλους δύο και
3. τουλάχιστον δύο διαδοχικές γενιές πρέπει να επηρεαστούν και
4. τουλάχιστον ένας πρέπει να διαγνωσθεί πριν την ηλικία των 50 και
5. οικογενής αδενωματώδης πολυποδίαση (FAP) πρέπει να αποκλεισθεί και
6. οι όγκοι πρέπει να επαληθεύονται με ιστολογική εξέταση

Εναλλακτικά μπορεί κάποιος να χρησιμοποιήσει τα κριτήρια της Bethesda. Το 1997, το National Cancer Institute, USA δημοσίευσε μια σειρά συστάσεων που ονομάζονται κατευθυντήριες γραμμές της Bethesda για την αναγνώριση των ατόμων που πρέπει να κάνουν γενετικές εξετάσεις (genetic counselling or testing) για σύνδρομο Lynch που σχετίζονται με ΚΠΕ-Ο. Το NCI αναθεώρησε τα κριτήρια αυτά το 2004.

Οι Revised Bethesda guidelines[1]

Η κατευθυντήριες γραμμές Bethesda έχουν στόχο να βοηθήσουν να εντοπισθούν ασθενείς με μικροδορυφορική αστάθεια (microsatellite instability, MSI) αναγκαία για να αξιολογήσει κανείς αυτούς τους ασθενείς ως έχοντες σύνδρομο Lynch (HNPCC). Όγκοι από τέτοιους ασθενείς άτομα πρέπει να εξεταστούν για MSI στις ακόλουθες περιπτώσεις:

1. ΚΠΕ-Ο σε έναν ασθενή ο οποίος είναι < 50 έτη
2. Παρουσία σύγχρονου, η μετάχρονου ΚΠΕ-Ο ή άλλων όγκων που σχετίζονται με HNPCC*[1], ανεξάρτητα από την ηλικία

[1] * HNPCC-related tumors include colorectal, endometrial, gastric, ovarian, pancreatic, ureter/ renal pelvis, biliary tract and brain (usually glioblastoma as seen in Turcot syndrome) tumors, sebaceous gland adenomas and keratoacanthomas in Muir–Torre syndrome, and carcinoma of the small bowel.

3. ΚΠΕ-Ο με MSI-υψηλής ιστολογίας‡[2] που έχει διαγνωστεί σε ασθενή που είναι κάτω των 60 ετών
4. ΚΠΕ-Ο που έχει διαγνωστεί σε έναν ή περισσότερους συγγενείς 1ου με ένα όγκο που σχετίζονται με HNPCC*[3], με έναν από τους καρκίνους να διαγιγνώσκεται κάτω από την ηλικία των 50 ετών
5. ΚΠΕ-Ο που έχει διαγνωστεί σε δύο ή περισσότερους 1ου ή 2ου βαθμού συγγενείς με όγκους που σχετίζονται με HNPCC*, ανεξάρτητα από την ηλικία

Οι Revised Bethesda Guidelines είναι μάλλον πιο ευαίσθητες από τα κριτήρια του Amsterdam II στην ανίχνευση ατόμων και οικογενειών που διατρέχουν κίνδυνο για σύνδρομο Lynch.

Το όνομα του τιμά το πρωτοποριακό έργου του Δρ. Henry Lynch που εστίασε τις μελέτες του σε αυτό το σύνδρομο. Ο όρος σύνδρομο Lynch τώρα συνήθως προορίζει τις οικογένειες που είναι γενετικώς προσδιορισμένες να έχουν ένα ελάττωμα σε ένα από τα γονίδια επιδιόρθωσης της αναντιστοιχίας του DNA (hMLH1, hMSH2, hMSH6 ή PMS2 κα).

Κατά γενικό κανόνα, οι ασθενείς με σύνδρομο Lynch έχουν στους ΚΠΕ-Ο τους, μια μετάλλαξη βλαστικής σειράς σε ένα αλληλόμορφο του γονιδίου MMR, και το δεύτερο αλληλόμορφο γονίδιο είναι σωματικώς αδρανοποιημένο με σωματική μετάλλαξη, με απώλεια της ετεροζυγωτίας ή και με επιγενετική αποσιώπηση με υπερμεθυλίωση προαγωγέα. Ως αποτέλεσμα, οι ΚΠΕ-Ο σε σύνδρομο Lynch έχουν εξασθενημένη επιδιόρθωση αταίριαστων βάσεων του DNA, και έτσι είναι πολύ εύκολοι στις μεταλλάξεις και έχουν έντονη μικροδορυφορική αστάθεια. Οι ασθενείς οι οποίοι εκφράζουν τη γονιδιακή αυτή ανωμαλία έχουν 70-80% πιθανότητα ανάπτυξης καρκίνου παχέος εντέρου και ορθού κατά τη διάρκεια του βίου τους.

Η όγκοι του  παχέος και ορθού που αναπτύσσονται στους ασθενείς με σύνδρομο Lynch χαρακτηρίζονται από νεαρή ηλικία εμφάνισης και ως επί το πλείστον στο δεξιό κόλον (σε αντίθεση με τη σποραδική μορφή της νόσου). Η μέση ηλικία κατά τη διάγνωση της αρχικής του καρκίνου παρουσιάζει είναι περίπου τα 48 χρόνια δηλαδή κατά την 5η δεκαετία της ζωής (σε αντίθεση με τη σποραδική μορφή η οποία διαγιγνώσκεται κατά την 7η δεκαετία) με ορισμένους ασθενείς στα 20 τους. Σχεδόν το 70% των όγκων είναι εγγύς της σπληνικής καμπής, και περίπου το 10% θα έχουν σύγχρονη (ταυτόχρονη έναρξη δύο ή περισσότερων όγκων) ή μετάχρονος καρκίνους (μη αναστομωτικούς νέους όγκους που αναπτύσσονται τουλάχιστον έξι μήνες μετά την αρχική διάγνωση του πρώτου ΚΠΕ-Ο).

Η πιθανότητα ανάπτυξης μετάχρονου καρκίνου του παχέος εντέρου σε εκείνους που είχαν μια τμηματική κολεκτομή είναι υψηλή. Σε μια πρόσφατη μελέτη 382 φορέων των γονιδίων του συνδρόμου, ήταν 16% σε 10 χρόνια, και αυξάνεται στο 62%σε 30 χρόνια μετά την πρώτη κολεκτομή. Καρκινώματα σε άλλες εκτός παχέος εντέρου και ορθού θέσεις, είναι πολύ

---

[2] ‡Presence of tumor infiltrating lymphocytes, Crohn's-like lymphocytic reaction, mucinous/signet-ring differentiation or medullary growth pattern.

συχνά στο σύνδρομο Lynch, ιδιαίτερα το καρκίνωμα του ενδομητρίου, το οποίο μπορεί να συμβεί σε έως και 60% των θηλέων φορέων σε μερικές οικογένειες.

Άλλες τοποθεσίες σε αυξημένο κίνδυνο σχηματισμού νεοπλασμάτων στο σύνδρομο είναι η ωοθήκη, το στομάχι, το λεπτό εντέρου, το σύστημα των χοληφόρων, ο εγκέφαλος και η νεφρική πύελος ή ο ουρητήρας, και ενδεχομένως ο μαστός και ο προστάτης. Πρόσφατες εκτιμήσεις από πληθυσμιακές μελέτες για την διεισδυτικότητα των μεταλλάξεων δείχνουν ότι τουλάχιστον για τους φορείς των MLH1 ή MSH2 μεταλλάξεων, ο κίνδυνος είναι υψηλότερος σε άτομα ηλικίας 30 -39, και ότι μεγάλο μέρος του κινδύνου που αποδίδεται σε αυτό το σύνδρομο εξαλείφεται γύρω στα 45-50 έτη. Οι εκτιμήσεις για την διεισδυτικότητα των φορέων MLH6 και PMS2 μεταλλάξεων είναι ότι αυτή είναι ακόμα πιο μέτρια, καθιστώντας την αναγνώριση οικογενειών με αυτές τις γενετικές μεταλλάξεις πιο δύσκολο να προσδιοριστεί από το οικογενειακό ιστορικό. Οι φορείς MLH6 έχουν μια προτίμηση για καρκίνο του ενδομητρίου.

Εδώ πρέπει να τονίσουμε ακόμη ότι πρακτικά το όνομα του συνδρόμου “Lynch syndrome (HNPCC),” ίσως πρέπει να αλλάξει μια και όλοι συνειδητοποίησαν πλέον ότι το HNPCC είναι ψευδεπίγραφο μια και περιγράφει ένα σύνδρομο που, στις γυναίκες, μπορεί να οδηγήσει σε μια προδιάθεση για καρκίνο του ενδομητρίου.

Επίσης θα αναρωτάτε κανείς γιατί αναφέρομαι εδώ τόσο διεξοδικά. Η απάντηση είναι ότι οι περισσότεροι από αυτούς τους ασθενείς έρχονται σε επαφή πρώτα με γαστρεντερολόγους και χειρουργούς και είναι ΕΔΩ που πρέπει να αντλήσουν γιατροί και ασθενείς τις πληροφορίες για αυτό το σύνδρομο και όχι να το αφήνουμε να περνά απαρατήρητο από γενιά σε γενιά. Η συγγραφή τέτοιων κειμένων βοηθά τους ασθενείς να ρωτούν τους θεράποντες ιατρούς για περαιτέρω πληροφορίες.

### Ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό σποραδικού ΚΠΕ-Ο ή αδενωματώδων πολυπόδων

#### Το ατομικό ιστορικό ΚΠΕ-Ο.

Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε εκτομή ΚΠΕ-Ο, αναπτύχθηκε μετάχρονος ΚΠΕ-Ο σε ποσοστό 1,5-3% εντός των πρώτων 5 μετεγχειρητικών ετών

#### Το ατομικό ιστορικό μεγάλου (>1 cm) αδενωματώδους πολύποδα

με λαχνωτή ή σωληνολαχνωτή ιστολογική εικόνα η με υψηλού βαθμού δυσπλασία ιδιαίτερα αν είναι πολλαπλοί πολύποδες, αυξάνει το σχετικό κίνδυνο ανάπτυξης ΚΠΕ-Ο περίπου κατά 3,5-6,5 φορές στους ασθενείς αυτούς, σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό.

#### Το οικογενειακό ιστορικό ΚΠΕ-Ο.

Ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης ΚΠΕ-Ο σε άτομα που στο οικογενειακό τους περιβάλλον και σε 1ου βαθμού συγγενή διεγνώσθη αδενωματώδης πολύποδας ή ΚΠΕ-Ο, είναι περίπου 2 σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό. Ο κίνδυνος αυξάνεται περισσότερο εάν σε δύο 1ου βαθμού συγγενείς ανευρέθη ΚΠΕ-Ο ή εάν η νόσος διεγνώσθη σε ηλικία μικρότερη των 50-60 ετών. Έτσι μερικές χώρες προτείνουν στις κατευθυντήριες οδηγίες προσυμπτωματικού ελέγχου, ότι οι ασθενείς με τέτοιο ιστορικό να αρχίζουν τον έλεγχο στα 40 έτη. Γενικά για τις κατευθυντήριες οδηγίες αυτές μπορείτε να βρείτε πολλά στην Ελλάδα όπως πχ εδώ. Ακόμα διάφορες Επιστημονικές Εταιρείες εκδίδουν συνεχώς νεότερες αλλά πουθενά δεν υπάρχει το Ελληνικό Κράτος και το ΕΣΥ. Αν ποτέ υπάρξει καμμιά πρόνοια από την Ελληνική Πολιτεία αυτή μάλλον θα

είναι από εδώ που είναι ένα site επιπέδου δημοτικού σχολείου δυστυχώς, που έχει να ανανεωθεί από το 2012.

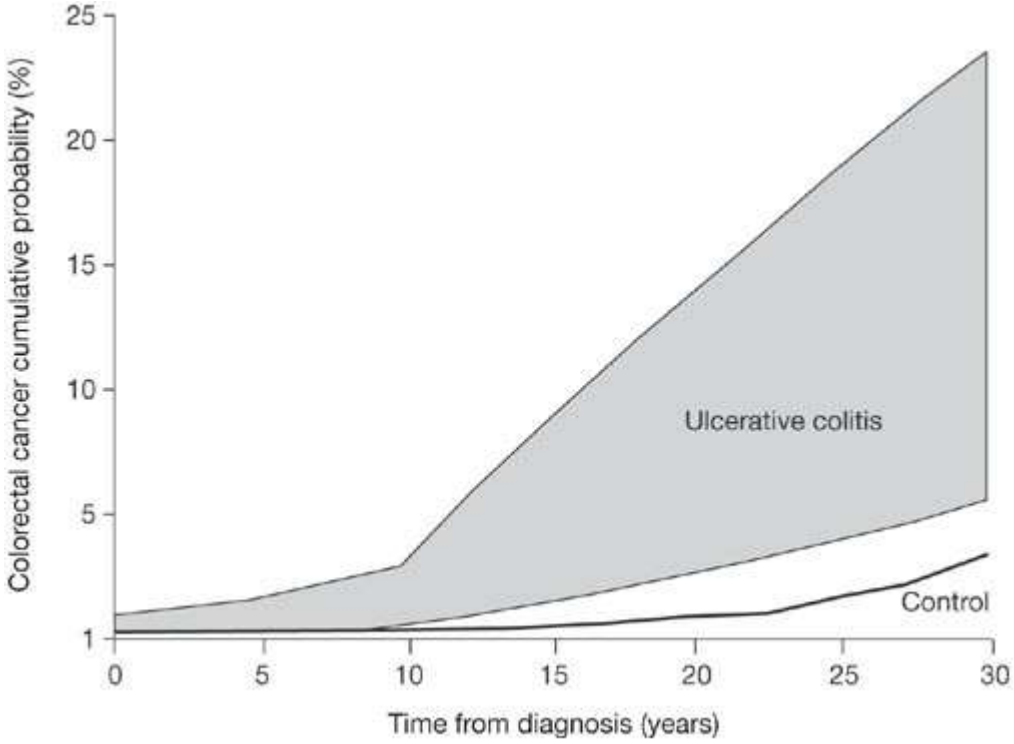
### *Οι φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου.*

### Ελκώδης κολίτιδα (Ulcerative colitis)

Ο αυξημένος κίνδυνος (5-15 φορές) ανάπτυξης ΚΠΕ-Ο παρατηρείται 10 χρόνια μετά την αρχική διάγνωση της νόσου σε περιπτώσεις πανκολίτιδας και 15-20 χρόνια μετά την αρχική διάγνωση της νόσου σε περιπτώσεις τμηματικής προσβολής (συνήθως στο αριστερό κόλον) του παχέος εντέρου (3 φορές αυξημένος κίνδυνος για αριστερή νόσο) (Εικ. 5). Η πιθανότητα ανάπτυξης καρκίνου αυξάνεται με τη διάρκεια της νόσου και σε εκείνους με ενεργό φλεγμονή και κατά την τέταρτη δεκαετία της νόσου φτάνει στο 30% σε ασθενείς με πανκολίτιδα. Ο κίνδυνος δεν φαίνεται να αυξάνεται αισθητά με την πρωκτίτιδα ή με την νόσο γενικά του περιφερικού ΠΕ-Ο. Η επίπτωση του ΚΠΕ-Ο ανέρχεται περίπου στο 0,5% ανά έτος για ασθενείς με διάρκεια νόσου μεταξύ 10 και 20 ετών και στο 1% για κάθε έτος μετά την 20ετία (Εικ. 6).

Υπάρχουν αποδείξεις ότι μερικές θεραπείες για φλεγμονώδεις κολίτιδες μπορεί να μειώσουν το κίνδυνο ΚΠΕ-Ο και έτσι οι περιπτώσεις που η νόσος είναι σε ύφεση ενέχουν μικρότερο κίνδυνο από ό, τι η χρονίως ενεργή νόσος, που δικαιολογούν μια μείωση στη συχνότητα της επιτήρησης. Ακόμα η ίδια η επιτήρηση με κολονοσκόπηση και η εκτομή εστιών (ψευδοπολυπόδων) σε προκαρκινωματώδη στάδια ελαττώνουν το κίνδυνο ανάπτυξης ΚΠΕ-Ο και κολεκτομή για ΚΠΕ-Ο σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα (Εικ. 7). Η συνύπαρξη ελκώδους κολίτιδας και σκληρυντικής χολαγγειίτιδας αυξάνει ακόμη περισσότερο το σχετικό κίνδυνο. Άλλοι έχουν εντοπίσει ότι οι ψευδοπολύποδες είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου, ιδιαίτερα αν είναι μεγάλοι και πολύπλοκοι. Οι στενώσεις δε, θα πρέπει να εγείρουν πάντα υποψία κακοήθειας.

**Εικόνα 5:** Στένωση από ΚΠΕ-Ο σε βαριούχο υποκλυσμό ασθενούς με σιγμοειδές κόλον με χαρακτηριστικά ελκώδους κολίτιδας (έλλειψη πτυχών)




**Εικόνα 6:** Συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα[2]

**Εικόνα 7:** Οι ψευδοπολύποδες μπορεί να είναι εστία κακοήθειας ή διαπλαστικών κύτταρων και έτσι πρέπει να αφαιρούνται για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου του παχέος εντέρου στην ελκώδη κολίτιδα.

## Νόσος του Crohn

Αν και προς το παρόν υπάρχουν λίγα στοιχεία, φαίνεται πως και η νόσος του Crohn σχετίζεται με παρόμοιο σχετικό κίνδυνο για ανάπτυξη ΚΠΕ-Ο, όπως και η ελκώδης κολίτιδα ειδικά όταν πρόκειται περί πανκολίτιδας. Συστάσεις από ομάδες εμπειρογνωμόνων ποικίλλουν για την νόσο του Crohn, όπου υπάρχει λιγότερη συμμετοχή του παχέος εντέρου αλλά οι περισσότερες οδηγίες συνιστούν επιτήρηση τουλάχιστον όταν το > 1/3 του βλεννογόνου του παχέος εντέρου συμμετέχει στην νόσο.

*Η προηγηθείσα ακτινοβολία στην περιοχή της πυέλου (για καρκίνο προστάτη, για λέμφωμα κ.λπ.)*

Σχετίζεται με υψηλότερη επίπτωση του ορθοκολικού καρκίνου μετά από διάστημα 5-10 ετών. Το μέγεθος του κινδύνου ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρείται σε ασθενείς με οικογενειακό ιστορικό αδενωμάτων του παχέος εντέρου. Αν τέτοιες μορφές καρκίνου ακολουθούν την ακολουθία από το αδένωμα στον καρκίνο, και αν η αυξημένη επιτήρηση σε αυτούς τους ασθενείς θα βελτιώσει τα ποσοστά ανίχνευσης του καρκίνου και τα αποτελέσματα, είναι ασαφές. Σε αντίθεση με την ομάδα ενηλίκων επιζώντων καρκίνου παιδικής ηλικίας, η αυξημένη επιτήρηση δεν συνιστάται σήμερα σε αυτήν την ομάδα.

Ενήλικες επιζώντες παιδικής ηλικίας κακοήθειας που έλαβαν ακτινοβολία στην κοιλιακή χώρα διατρέχουν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης στην ενήλικο ζωή γαστρεντερικών νεοπλασμάτων, και η πλειονότης αυτών είναι ΚΠΕ-Ο. Οι κατευθυντήριες γραμμές από ομάδες Ογκολογίας Παίδων συστήνουν κολονοσκόπηση κάθε 5 χρόνια για τους επιζώντες του καρκίνου παιδικής ηλικίας που έλαβαν 30 Gy ή περισσότερα στην κοιλιακή χώρα, με αρχή 10 χρόνια μετά από ακτινοβολία ή σε ηλικία 35 ετών, εφόσον αυτό είναι μεταγενέστερο.

## Επαρκώς τεκμηριωμένους παράγοντες κινδύνου

Στους παράγοντες που μπορεί να αλλάξουν τις συστάσεις διαλογής για προσυμπτωματικό έλεγχο για ανάπτυξη ΚΠΕ-Ο ανήκουν:

### Φυλή και φύλο

Οι Αφροαμερικανοί έχουν τα υψηλότερα ποσοστά ΚΠΕ-Ο όλων των εθνοτικών ομάδων στις ΗΠΑ. Η θνησιμότητα του ΚΠΕ-Ο είναι περίπου 20% υψηλότερη σε Αφροαμερικανούς από ό, τι στους λευκούς Αμερικανούς. Επιπλέον, ο ΚΠΕ-Ο εμφανίζονται σε νεαρότερη ηλικία και υπάρχει μεγαλύτερη συχνότητα του ΚΠΕ-Ο κάτω από την ηλικία των 50 σε αφρικανικούς Αμερικανούς. Φαίνεται επίσης να εντοπίζεται πιο συχνά στο δεξιό κόλον (ο ΚΠΕ-Ο και τα αδενώματα) σε Αφροαμερικανούς. Δεν είναι σαφές κατά πόσον αυτές οι φυλετικές διαφορές είναι βιολογικές ή οφείλονται στα χαμηλότερα ποσοστά πρόσβασης σε προσυμπτωματικό έλεγχο και σε πολυπεκτομή μεταξύ των Αφροαμερικανών στις ΗΠΑ.

Η θνησιμότητα του ΚΠΕ-Ο είναι περίπου 25% υψηλότερη στους άνδρες παρά στις γυναίκες, και τόσο τα αδενώματα του παχέος εντέρου και ο ΚΠΕ-Ο εμφανίζονται να έχουν μια πιο εγγύς κατανομή (δεξιό κόλον) στις γυναίκες, ιδιαίτερα στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Επίσημα δεν συστήνεται στα ΗΠΑ η διαλογή να είναι στρωματοποιημένη κατά φύλο, αλλά μερικοί συγγραφείς υποστηρίζει ότι αυτό πρέπει να εξεταστεί, ή ακόμα πιστεύουν ότι η σιγμοειδοσκόπηση είναι μια ανεπαρκής διαγνωστική εξέταση σε γυναίκες.

### Οι ασθενείς με ακρομεγαλία

Φαίνεται πως αναπτύσσουν πολλαπλούς αδενωματώδεις πολύποδες εγγύς της σπληνικής καμπής, η προκαρκινωματώδης φύση των οποίων πιθανόν να προδιαθέτει σε ανάπτυξη ΚΠΕ-Ο. Ταυτόχρονα η μειωμένη έκφραση του γονιδίου PPAR έχει ενοχοποιηθεί για την ογκογένεση στους ασθενείς αυτούς. ιδιαίτερα σε αυτούς με μη ελεγχόμενη νόσο. Οι Οδηγίες συνιστούν κολονοσκόπηση για έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία για προκαρκινικές βλάβες του παχέος εντέρου με πολυπεκτομή κατά τη στιγμή της διάγνωσης

## Μεταμόσχευση νεφρού

Η μεταμόσχευση νεφρού, σε συνδυασμό με μακροπρόθεσμη ανοσοκαταστολή, έχει συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο του παχέος εντέρου. Σε γενικές γραμμές, τα ποσοστά του καρκίνου γενικά σε μεταμοσχευμένους είναι παρόμοια με εκείνα των μη-μεταμοσχευθεύντων ατόμων που όμως είναι 20-30 ετών γηραιότεροι. Σε ορισμένα ιδρύματα οι λήπτες νεφρικών μοσχευμάτων ελέγχονται για καρκίνο του παχέος εντέρου, ξεκινώντας στην ηλικία των 40 ή πέντε χρόνια μετά τη μεταμόσχευση, όποιο έρχεται πρώτο.

## Ασαφείς παράγοντες κινδύνου

Παράγοντες που δεν αλλοιώνουν της συστάσεις διαλογής γιατί πιστεύεται ότι παρέχουν μικρό ή αβέβαιο μέγεθος κινδύνου για ανάπτυξη ΚΠΕ-Ο αποτελούν μια ιδιαίτερη ομάδα μια και η σχέσης αιτίου-αιτιατού είναι σε μεγάλο βαθμό αναπόδεικτες:

### *Η Παχυσαρκία*

Η Παχυσαρκία είναι παράγοντας κινδύνου για καρκίνο του παχέος εντέρου. Οι παχύσαρκοι ασθενείς εμφανίζουν 1,5 φορές αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΚΠΕ-Ο σε σχέση με αυτούς που έχουν φυσιολογικό βάρος σώματος. Μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των δεδομένων από 13 μελέτες ανέφεραν ότι η αύξηση του σωματικού βάρους μεταξύ πρώιμη ενήλικη ζωή και την μέση ηλικία συσχετίστηκε με μια μικρή αλλά σημαντική αύξηση του κινδύνου καρκίνου του παχέος εντέρου (αναλογία κινδύνου [HR] 1.23, 95% CI 1.14-1.34). Η αναλογία κινδύνου για αύξηση του σωματικού βάρους μεταξύ μέσης ηλικίας και μεγάλης ηλικίας ήταν χαμηλότερη, αλλά εξακολουθεί να είναι στατιστικά σημαντική (HR 1.15, 95% CI 1.08-1,24). Ο κίνδυνος ήταν υψηλότερος για εκείνους στην ανώτερη κατηγορία σωματικού βάρους. Η παχυσαρκία φαίνεται επίσης να αυξήσει την πιθανότητα θανάτου από ΚΠΕ-Ο

### *Ο σακχαρώδης διαβήτης και η αντίσταση στην ινσουλίνη*

Αυξανόμενα στοιχεία προτείνουν ότι ο σακχαρώδης διαβήτης συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο ΚΠΕ-Ο. Ο σχετικός κίνδυνος ανάπτυξης ΚΠΕ-Ο στους διαβητικούς ασθενείς είναι 1,30 και αποδίδεται στην υπερινσουλιναιμία. Η χρόνια θεραπεία με ινσουλίνη μπορεί επίσης να αυξήσει τον κίνδυνο για ΚΠΕ-Ο στους διαβητικούς ασθενείς, καθώς διαπιστώθηκε κίνδυνος σχετιζόμενος με την ηλικία και το φύλο 2,1 φορές μεγαλύτερος σε ασθενείς που λαμβάνουν ινσουλίνη πάνω από 1 έτος. Μια μετα-ανάλυση 14 μελετών εκτιμά ότι ο κίνδυνος καρκίνου του παχέος εντέρου μεταξύ των διαβητικών ήταν περίπου 38% υψηλότερος από ό, τι σε μη διαβητικούς (σχετικός κίνδυνος [RR] 1.38, 95% CI 1.26-1,51), και για καρκίνο του ορθού ήταν 20% υψηλότερος (RR 1.20, 95% CI 1,09-1.31). Οι συσχέτιση αυτή παρέμεινε όταν η ανάλυση περιορίστηκε σε μελέτες που ελέγχθηκαν για κάπνισμα, παχυσαρκία, και σωματική δραστηριότητα. Αυτό το επίπεδο αυξημένου κίνδυνου δεν επαρκεί όμως για να επηρεάσει τις κατευθυντήριες γραμμές που βασίζονται σε άλλους παράγοντες όπως η ηλικία. Μία πιθανή εξήγηση που συνδέει τον διαβήτη με τον ΚΠΕ-Ο είναι η υπερινσουλιναιμία, καθώς η ινσουλίνη αποτελεί αυξητικό παράγοντα τόσο για τα φυσιολογικά όσο και για τα καρκινικά κύτταρα του εντερικού βλεννογόνου Συγκεντρώσεις πλάσματος IGF-I  και IGFBP-3 έχουν αναφερθεί να επηρεάζουν τον κίνδυνο ΚΠΕ-Ο σε ομάδα 14.916 ανδρών που παρακολουθήθηκαν προοπτικά. Άνδρες με τιμές IGF-I στα υψηλότερα πεμπτημόρια ήταν πιο πιθανό να αναπτύξουν ΚΠΕ-Ο σε σύγκριση με τιμές στα  χαμηλότερα πεμπτημόρια (RR 2.51). Εκτός από την αύξηση του

κινδύνου της νόσου, ο διαβήτης μπορεί επίσης να επηρεάσει την πρόγνωση των ασθενών με ΚΠΕ-Ο όπως είναι λογικό

*Η μακροχρόνια κατανάλωση κόκκινου ή τυποποιημένου κρέατος*

Η κατανάλωση τέτοιου κρέατος έχει ιδιαίτερη σχέση με τους όγκους του αριστερού κόλου. Το 2015, η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (ΠΟΥ, WHO) επεξεργάσθηκε νέα στοιχεία που συνδέουν την πρόσληψη κόκκινου και επεξεργασμένου κρέατος με τον καρκίνο του παχέος εντέρου. Σύμφωνα με πολλές και μεγάλες μελέτες και το συνεχές εύρημα της συσχέτισης του ΚΠΕ-Ο με επεξεργασμένα κρέατα σε όλες τις μελέτες σε διαφορετικούς πληθυσμούς, οι ειδικοί κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι πρέπει η κοινωνία να ταξινομήσει τα επεξεργασμένα κρέατα (π.χ., λουκάνικα, μπέικον, ζαμπόν, καπνιστό η παστό βόειο κρέας, corned beef, και άλλα καπνιστά η αλατισμένα που έχουν υποστεί ζύμωση, ή διάφορες επεξεργασίες κρέατα) ως καρκινογόνες ουσίες ομάδας 1, τοποθετώντας τα τρόφιμα αυτά στην ίδια κατηγορία κινδύνου για τον καρκίνο με τον αμίαντο, τα τσιγάρα και το αλκοόλ (αν και το ποσό του αυξημένου κινδύνου δεν είναι το ίδιο). Δεδομένου όμως ότι σαφής συσχέτιση δεν παρατηρήθηκε σε αρκετές μελέτες υψηλής ποιότητας, μεταξύ κατανάλωσης κόκκινου μη επεξεργασμένου κρέατος και ΚΠΕ-Ο, και η υπολειπόμενο σύγχυση από άλλους παράγοντες διατροφής και τρόπου ζωής ήταν δύσκολο να αποκλεισθεί, οι συστάσεις της ΠΟΥ (προς το παρόν) είναι ότι υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία για την καρκινογένεση από την κατανάλωση κόκκινου κρέατος (δηλαδή, βόειο κρέας, χοιρινό, αρνί, μοσχάρι, πρόβειο κρέας, άλογο, κατσίκι) και τα τρόφιμα αυτά ταξινομούνται ως ομάδα 2α καρκινογόνες ουσίες (πιθανή συσχέτιση). Τα συμπεράσματα αυτά βασίζονται εξ ολοκλήρου μελέτες παρατήρησης.

Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι τα δεδομένα από τουλάχιστον δύο τυχαιοποιημένες μελέτες δεν είναι σύμφωνες με την υπόθεση ότι η κατανάλωση κρέατος κόκκινου ή/και μεταποιημένων αυξάνει τον κίνδυνο νεοπλασιών του παχέος εντέρου. Ως παράδειγμα, μια μελέτη στην οποία συμμετείχαν σχεδόν 50.000 γυναίκες, δεν ήταν σε θέση να αποδείξει ότι μια μείωση στο διαιτητικό λίπος, συμπεριλαμβανομένου του ζωικού λίπους, μειώνει το κίνδυνο του ΚΠΕ-Ο μετά από οκτώ χρόνια παρακολούθησης[3]. Επιπλέον, τουλάχιστον κάποια δεδομένα δείχνουν ότι η σχέση μεταξύ της κατανάλωσης επεξεργασμένου κρέατος και κίνδυνου ανάπτυξης ΚΠΕ-Ο μπορεί να τροποποιηθεί από κληρονομική προδιάθεση.

Έτσι, φαίνεται ότι ο κίνδυνος από τα επεξεργασμένα κρέατα είναι μικρός, συνδέεται μόνο με την καθημερινή κατανάλωση, και δεν είναι σαφές ότι όλα τα άτομα έχουν τον ίδιο κίνδυνο. Κατά τη γνώμη μας, η μέτρια κατανάλωση κόκκινου ή/και μεταποιημένων κρεάτων (ένα έως δύο φορές την εβδομάδα το πολύ) είναι ένα αποδεκτό μέρος της μια υγιεινής και ισορροπημένης διατροφής.

*Καπνός*

Το Κάπνισμα έχει συσχετιστεί με αυξημένη συχνότητα και η θνησιμότητα από ΚΠΕ-Ο. Το κάπνισμα είναι επίσης ένας παράγοντας κινδύνου για ουσιαστικά όλα τα είδη των πολυπόδων του παχέος εντέρου. Για όλους αυτούς τους λόγους, οι επιζώντες από ΚΠΕ-Ο πρέπει να ενθαρρύνονται θερμά να σταματήσουν το κάπνισμα και δεν χρειάζεται να αναλύσουμε περαιτέρω τις συνέπειες του καπνίσματος.

*Η λήψη αλκοόλ.*

Κατανάλωση περισσότερων από 45 gr οινοπνεύματος ημερησίως, σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο (1,45) ανάπτυξης ΚΠΕ-Ο, γεγονός που αποδίδεται σε πλημμελή πρόσληψη ή δυσαπορρόφηση του φυλλικού οξέος, αν και μικρότερες ποσότητες ενοχοποιούνται

*Η θεραπεία με αντιαδρογόνα*

Μια μελέτη 107.859 ανδρών ηλικίας 67 και μεγαλύτερης ηλικίας με καρκίνο του προστάτη που είχαν συμπεριληφθεί στη βάση δεδομένων SEER/Medicare προτείνει ότι η θεραπεία με μακροπρόθεσμη στέρηση ανδρογόνων (ADT) μπορεί επίσης να αυξήσει τον κίνδυνο ΚΠΕ-Ο. Οι άνδρες που έλαβαν θεραπεία με GnRH αγωνιστή ή ορχεκτομή είχε ένα υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης ΚΠΕ-Ο, και ο κίνδυνος αυξάνεται με μεγαλύτερη διάρκεια της ADT. Η πιθανή αιτία ίσως είναι η αντίσταση στην ινσουλίνη συνεπεία της ADT.

*Η προηγηθείσα χολοκυστεκτομή.*

Φαίνεται να σχετίζεται με μια μικρή αύξηση του κινδύνου (1,16) ανάπτυξης καρκίνου στο δεξιό, αλλά όχι και στο αριστερό κόλον. Για παράδειγμα, σε μια μελέτη των 278.460 ασθενών που παρακολουθήθηκαν μέχρι και 33 ετών μετά από χολοκυστεκτομή είχε έναν ελαφρώς αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του δεξιού παχέος εντέρου (τυποποιημένη συχνότητα αναλογία 1.16), αλλά όχι του αριστερού κόλου. Διάφορες μετα-αναλύσεις έχουν επιβεβαιώσει τη σχέση αυτή με το εγγύς παχύ έντερο, αν και διαφορετικά δεδομένα έχουν επίσης αναφερθεί. Ο μηχανισμός πιθανά να σχετίζονται με αλλαγές στη σύνθεση των χολικών οξέων στο παχύ έντερο μετά από χολοκυστεκτομή.

*Οι ουρητηροκολικές αναστομώσεις, μετά από ριζική κυστεκτομή,*

Σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο νεοπλασίας στο εγγύς όριο του ουρητηρικού στόματος για αυτό και σήμερα διενεργούνται σπάνια

*Διάφορα*

Άλλες σχέσεις του ΚΠΕ-Ο με διάφορους παράγοντες όπως η κατανάλωση καφεΐνης, η συνύπαρξη οισοφάγου Barrett, οι μεταλλάξεις του γονιδίου BRCA, η στεφανιαία νόσος  και η HIV λοίμωξη και άλλες ιογενείς και βακτηριακές λοιμώξεις έχει υποστηριχθεί ότι υπάρχουν αλλά δεν έχει αποδειχθεί μέχρι τώρα με τις ανάλογες μελέτες.

Το Χαμηλό κοινωνικό/οικονομικό επίπεδο (SES) συνδέεται επίσης με αυξημένο κίνδυνο για την ανάπτυξη καρκίνου του παχέος εντέρου. Μία μελέτη εκτιμάται ότι ο κίνδυνος του CRC να είναι περίπου 30% μεγαλύτερος σε αυτούς τους ασθενείς συγκριτικά με το υψηλότερο SES πεμπτημόριο.

Δυνητικά τροποποιήσιμες συμπεριφορές, όπως η σωματική αδράνεια, η ανθυγιεινή διατροφή, το κάπνισμα και η παχυσαρκία πιστεύεται ότι αντιπροσωπεύουν ένα σημαντικό ποσοστό (εκτιμήσεις 1/3 μέχρι και ½) από τις κοινωνικοοικονομικές αυτές διαφορές στο κίνδυνο ανάπτυξης ΚΠΕ-Ο. Άλλοι παράγοντες επίσης , όπως ιδιαίτερα χαμηλότερα ποσοστά του προσυμπτωματικού ελέγχου για ΚΠΕ-Ο, επίσης συμβάλλουν ουσιαστικά στη αυξημένη συχνότητα του ΚΠΕ-Ο στις ομάδες με χαμηλό SES.

## Προστατευτικοί μηχανισμοί.

Δίαιτα πλούσια σε φρούτα και λαχανικά και με χαμηλή περιεκτικότητα σε κόκκινο κρέας, ζωικό λίπος ή χοληστερόλη, καθώς επίσης και η ελαφρά φυσική άσκηση φαίνεται να έχουν προστατευτική επίδραση στην ανάπτυξη ΚΠΕ-Ο.

Σε προοπτικές και αναδρομικές μελέτες, έχει αναζητηθεί ο πιθανός προστατευτικός ρόλος πλήθους παραγόντων, αλλά η δημοσίευση αντικρουόμενων μεταξύ τους αποτελεσμάτων, δεν επιτρέπει την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων. Ενδεικτικά αναφέρεται ο πιθανός προστατευτικός ρόλος των φυτικών ινών, του φυλλικού οξέος, της βιταμίνης Β , του ασβεστίου, του μαγνησίου, της ασπιρίνης, των NSAID, της ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης σε γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση, των στατινών και των αντιοξειδωτικών ουσιών

## Ασπιρίνη και τα ΜΣΑΦ (NSAIDs

Ειδική μνεία θα κάνουμε για την ασπιρίνη και τα ΜΣΑΦ (NSAIDs). Πολλά στοιχεία και μελέτες δείχνουν ότι η ασπιρίνη και άλλα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) προστατεύουν από την ανάπτυξη αδενωμάτων του παχέος εντέρου και του καρκίνου. Η τακτική χρήση του ασπιρίνη και άλλα ΜΣΑΦ συνδέεται με 20-40% μείωση του κινδύνου του αδενώματα του παχέος εντέρου και του καρκίνου του παχέος εντέρου σε άτομα που βρίσκονται στο μέσο όρο του κινδύνου ειδικά μετα από χρήση πέντε ετών. Ο κίνδυνος μειώνεται κατά 50% (όχι μόνο για τον ΚΠΕ-Ο αλλά και για άλλους καρκίνους). Χαμηλές και υψηλές δόσεις ασπιρίνης ήταν προστατευτικές, και το αποτέλεσμα ήταν εντονότερο για αδενοκαρκινώματα του εγγύς παχέος εντέρου και με μεγαλύτερη διάρκεια της θεραπείας με ασπιρίνη. Αποδεικτικά στοιχεία για μια προστατευτική επίδραση της ασπιρίνης σε 600 mg/ημέρα σε σύνδρομο Lynch έχει προκύψει από την μελέτη CAPP2.

Το πως δρα η ασπιρίνη ή η θεραπεία με ΜΣΑΦ ως μέσο προστασίας του ΚΠΕ-Ο δεν είναι καλά κατανοητό. Προτεινόμενες εξηγήσεις είναι αυξημένη απόπτωση και εξασθένιση της κυτταρικής ανάπτυξης του όγκου με αναστολή της κυκλοοξυγενάσης-2. Η ελάχιστη δόση ασπιρίνης για να επιτευχθεί το προστατευτικό αποτέλεσμα είναι ακόμη αβέβαιη και θα είναι ο στόχος της μια νέας CAPP μελέτη στο σύνδρομο Lynch

Sulindac και celecoxib έχει αποδειχθεί να προκαλέσουν παλινδρόμηση των αδενωμάτων στην οικογενή αδενωματώδης πολυποδίαση (FAP), και η σελεκοξίμπη εγκρίθηκε για ένα χρόνο σε συνδυασμό με χειρουργική επέμβαση για τη θεραπεία αυτής της νόσου.

Εδώ δεν θα προχωρήσουμε άλλο σε παράθεση μελετών για άλλους προστατευτικούς μηχανισμούς που είναι σε μελέτη αλλά ο αναγνώστης θα πρέπει να ανατρέξει σε ειδικά συγγράμματα, αλλά εκείνο που είναι σαφές και πρέπει όλοι να γνωρίζουμε μέχρι τώρα ότι η πρόληψη σώζει ζωές

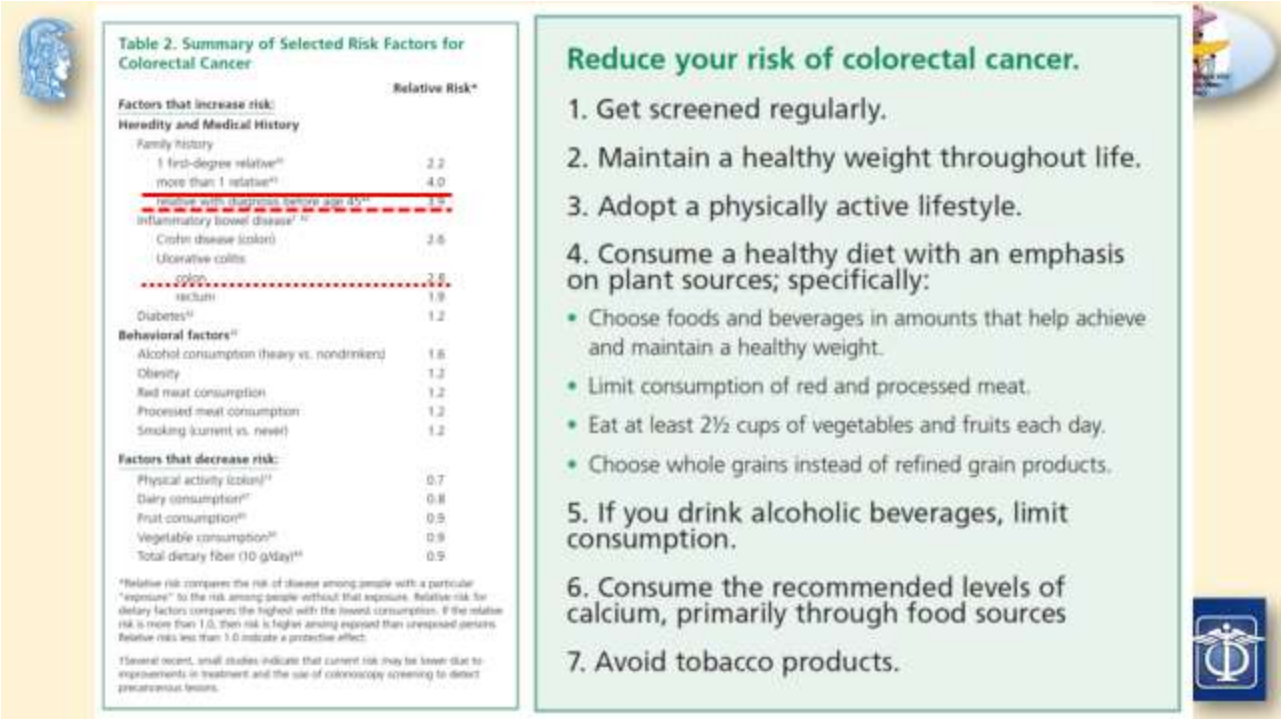


Table 2. Summary of Selected Risk Factors for Colorectal Cancer

| | Relative Risk* |
|---|---|
| **Factors that increase risk:** | |
| **Heredity and Medical History** | |
| Family history | |
| 1 first-degree relative[a] | 2.2 |
| more than 1 relative[a] | 4.0 |
| relative with diagnosis before age 45[a] | 1.9 |
| Inflammatory bowel disease[b, c] | |
| Crohn disease (colon) | 2.6 |
| Ulcerative colitis | |
| colon | 2.8 |
| rectum | 1.9 |
| Diabetes[d] | 1.2 |
| **Behavioral factors**[e] | |
| Alcohol consumption (heavy vs. nondrinkers) | 1.6 |
| Obesity | 1.2 |
| Red meat consumption | 1.2 |
| Processed meat consumption | 1.2 |
| Smoking (current vs. never) | 1.2 |
| **Factors that decrease risk:** | |
| Physical activity (colon)[f] | 0.7 |
| Dairy consumption[g] | 0.8 |
| Fruit consumption[h] | 0.9 |
| Vegetable consumption[h] | 0.9 |
| Total dietary fiber (10 g/day)[h] | 0.9 |

*Relative risk compares the risk of disease among people with a particular "exposure" to the risk among people without that exposure. Relative risk for dietary factors compares the highest with the lowest consumption. If the relative risk is more than 1.0, then risk is higher among exposed than unexposed persons. Relative risks less than 1.0 indicate a protective effect.

†Several recent, small studies indicate that current risk may be lower due to improvements in treatment and the use of colonoscopy screening to detect precancerous lesions.

Reduce your risk of colorectal cancer.

1. Get screened regularly.
2. Maintain a healthy weight throughout life.
3. Adopt a physically active lifestyle.
4. Consume a healthy diet with an emphasis on plant sources; specifically:
   - Choose foods and beverages in amounts that help achieve and maintain a healthy weight.
   - Limit consumption of red and processed meat.
   - Eat at least 2½ cups of vegetables and fruits each day.
   - Choose whole grains instead of refined grain products.
5. If you drink alcoholic beverages, limit consumption.
6. Consume the recommended levels of calcium, primarily through food sources
7. Avoid tobacco products.

**Εικόνα 7:** Προστατευτικοί μηχανισμοί από τον ΚΠΕ-Ο

## Συμπέρασμα

Ο ΚΠΕ-Ο είναι μια συχνή πάθηση που βασανίζει το Ελληνικό πληθυσμό και πρέπει να γίνει κτήμα μας κάθε πληροφορία για την νόσο αυτή. Εμείς είμεθα εδώ για να σας δώσουμε όλες τις πληροφορίες που χρειάζεσθε για να προστατευθείτε. Οι κλινικές εκδηλώσεις και η θεραπεία της νόσου ακολουθούν σε ένα άλλο κείμενο.

ΕΣ Φελέκουρας

Καθηγητής Χειρουργικής

Α' Χειρουργική Κλινική ΕΚΠΑ

ΠΓΝΑ Λαϊκό, Αθήνα

http://surgery.gr/

## Βιβλιογραφία

1. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, et al. Revised Bethesda Guidelines for Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (Lynch Syndrome) and Microsatellite Instability. *Journal of the National Cancer Institute* 2004; 96(4):261-268.
2. Nielsen OH, Munck LK. Drug Insight: aminosalicylates for the treatment of IBD. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007; 4(3):160-170.
3. Beresford SA, Johnson KC, Ritenbaugh C, et al. Low-fat dietary pattern and risk of colorectal cancer: The women's health initiative randomized controlled dietary modification trial. *JAMA* 2006; 295(6):643-654.