



ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ & ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ & ΟΡΘΟΥ

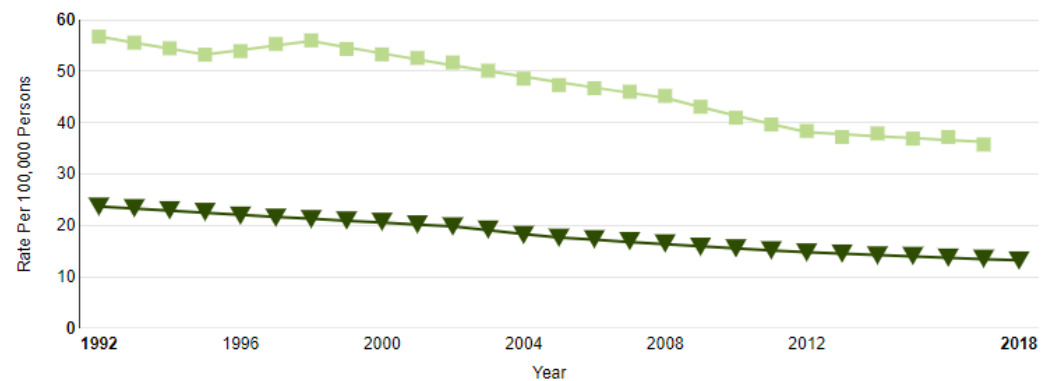
ΙΩΑΝΝΗΣ Η. ΓΚΡΙΝΙΑΤΣΟΣ

Καθηγητής Χειρουργικής
Α' ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ
ΓΝΑ «ΛΑΪΚΟ»



Common Types of Cancer	Estimated New Cases 2020	Estimated Deaths 2020
1. Breast Cancer (Female)	276,480	42,170
2. Lung and Bronchus Cancer	228,820	135,720
3. Prostate Cancer	191,930	33,330
4. Colorectal Cancer	147,950	53,200
5. Melanoma of the Skin	100,350	6,850
6. Bladder Cancer	81,400	17,980
7. Non-Hodgkin Lymphoma	77,240	19,940
8. Kidney and Renal Pelvis Cancer	73,750	14,830
9. Uterine Cancer	65,620	12,590
10. Leukemia	60,530	23,100

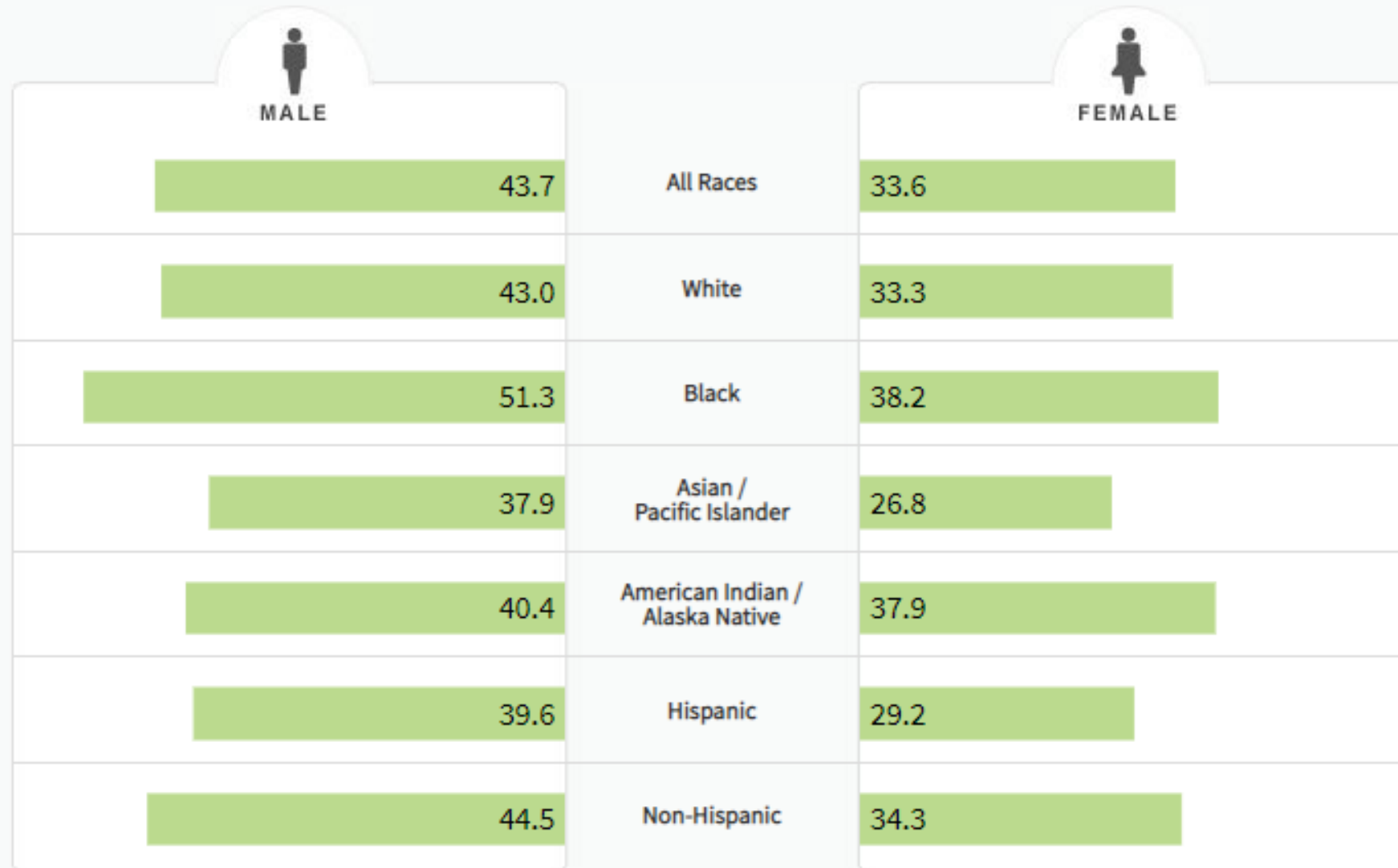
Colorectal cancer represents 8.2% of all new cancer cases in the U.S.

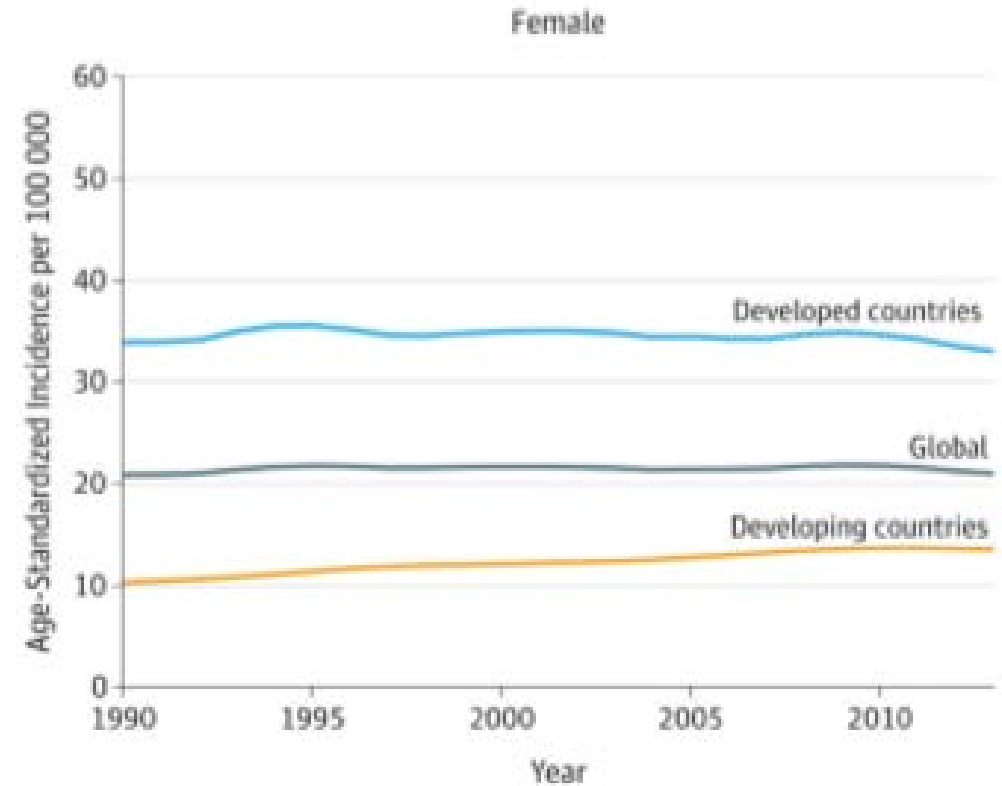
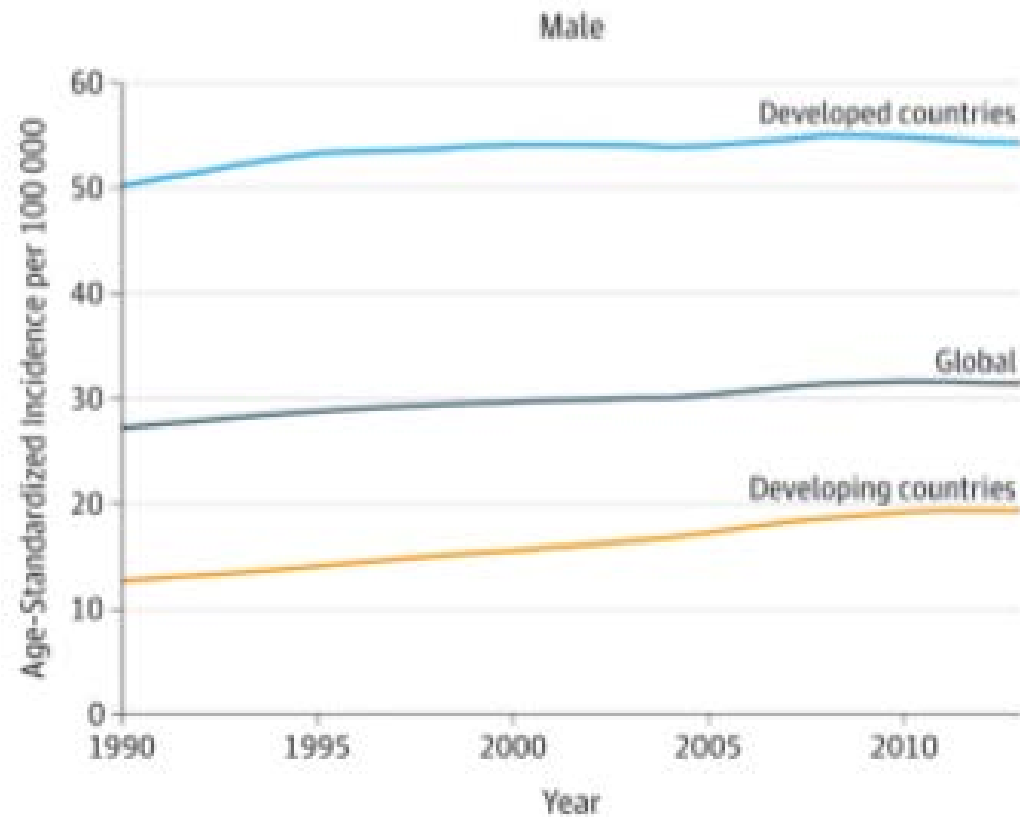


■ Rate of New Cases ▼ Death Rate



Rate of New Cases per 100,000 Persons by Race/Ethnicity & Sex: Colorectal Cancer



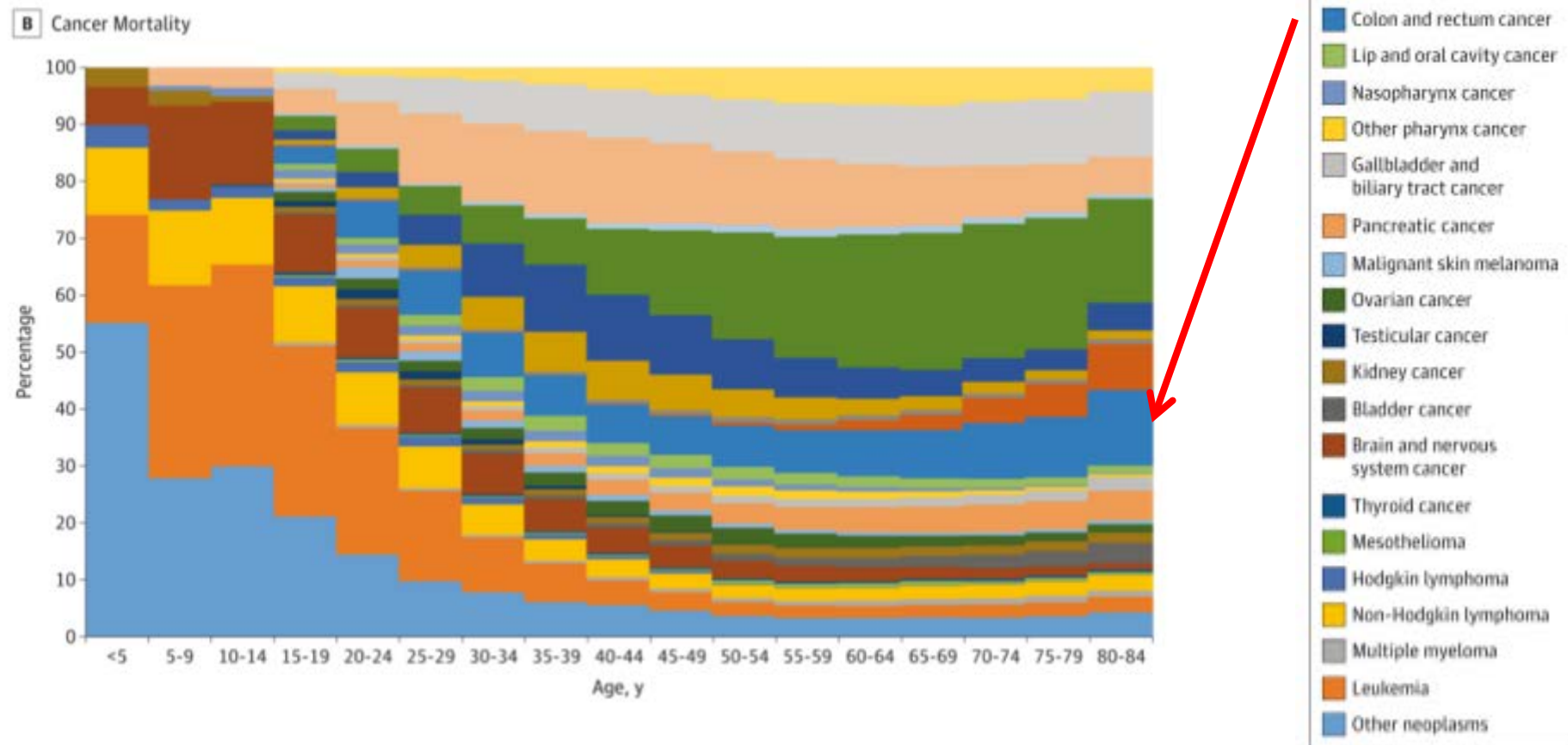


Trends in Age-Standardized Incidence Rates for Colon and Rectum Cancer, 1990-2013



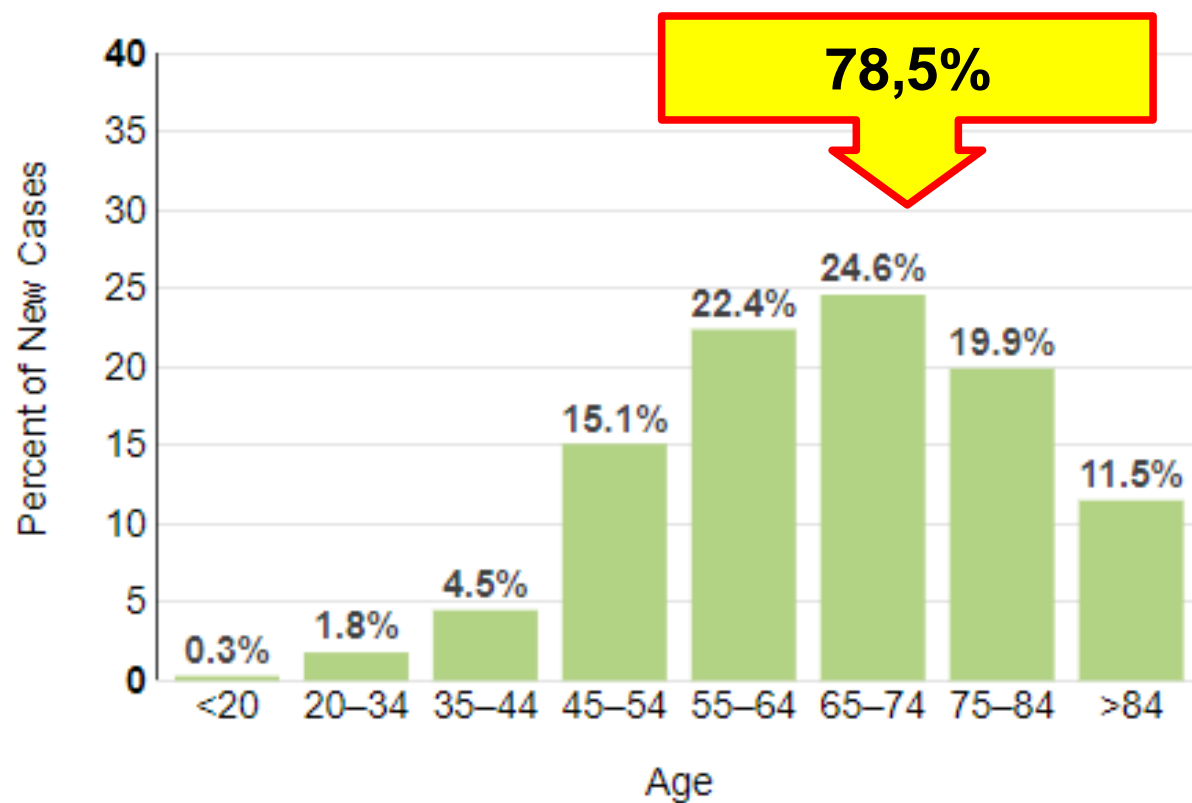
Figure 1. Age-Specific Global Contributions of Cancer Types to Total Cancer Incidence and Mortality, 2013

For *International Classification of Diseases* codes included in the other neoplasms group, see eTable 15 in the Supplement.





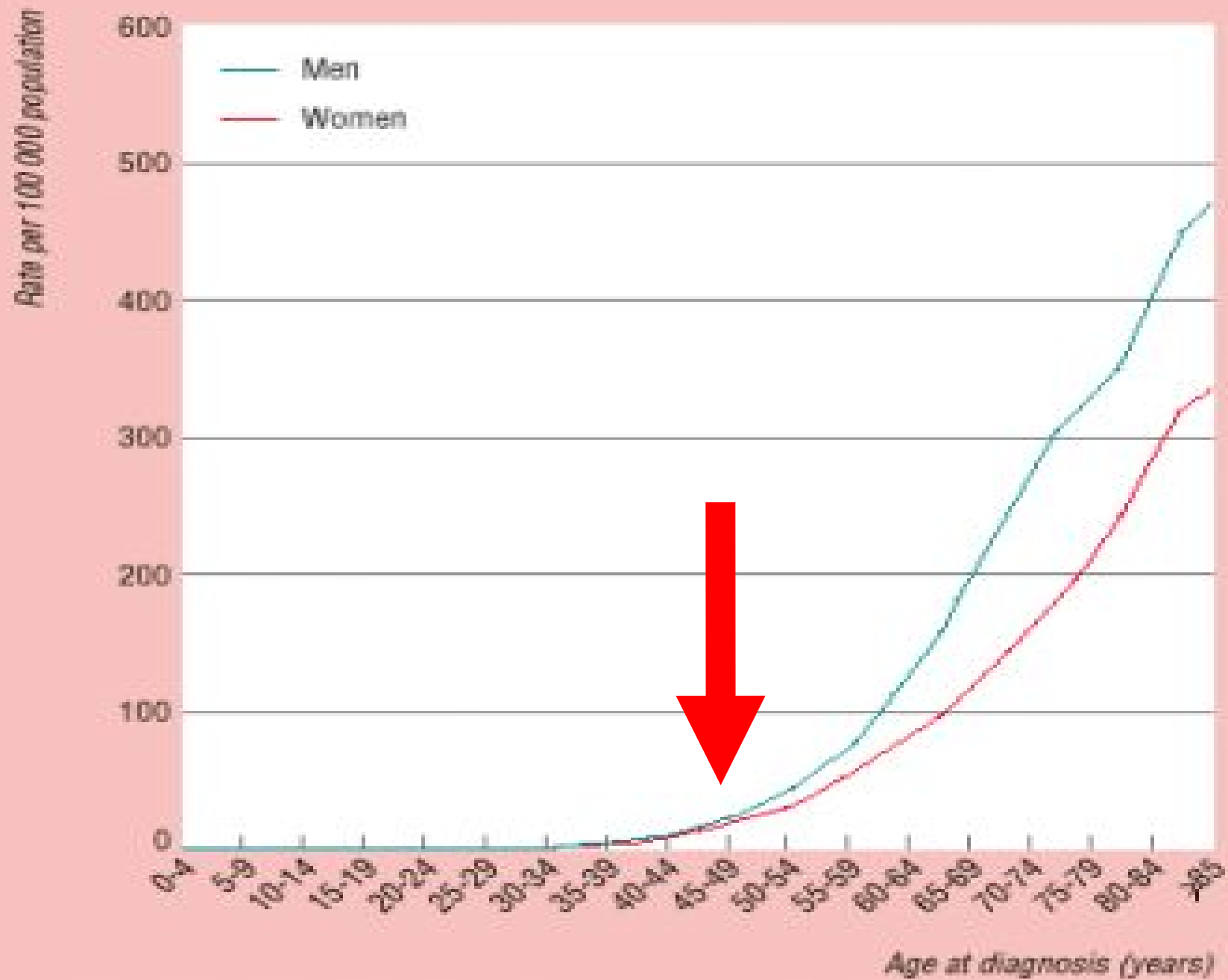
Percent of New Cases by Age Group: Colorectal Cancer



Colorectal cancer is most frequently diagnosed among people aged 65-74.

Median Age
At Diagnosis

67

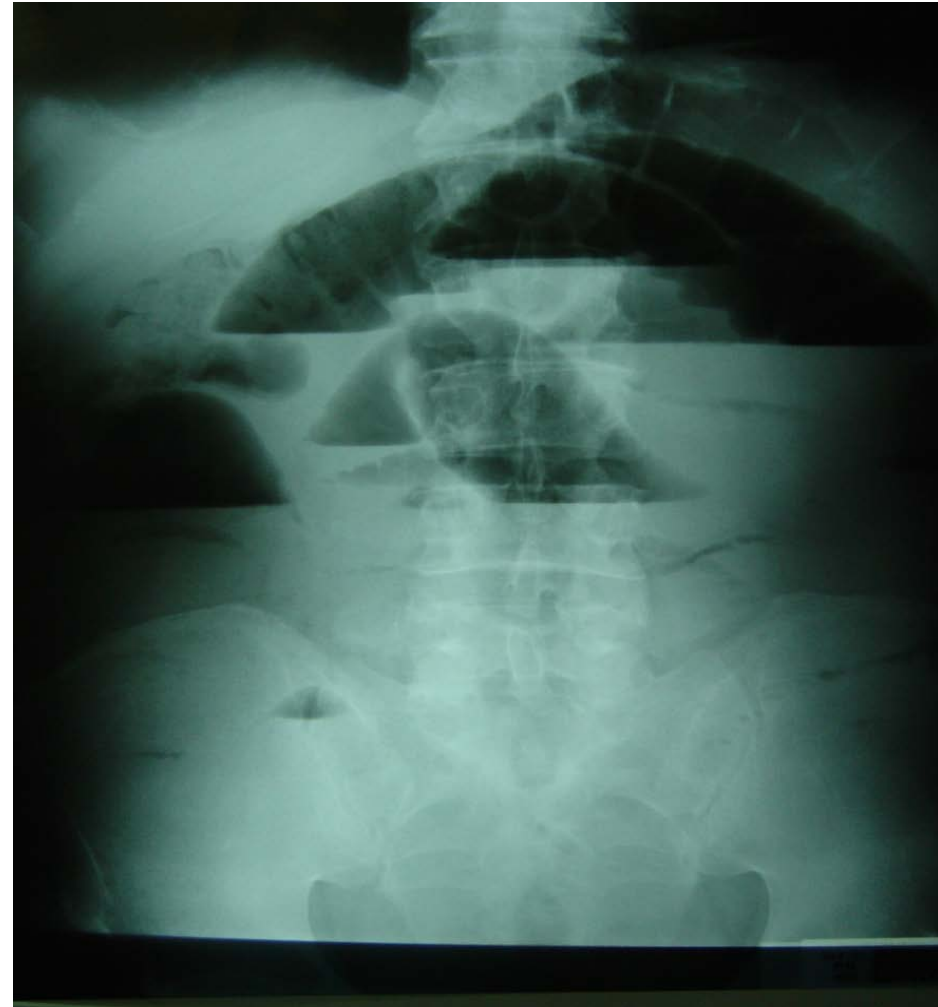




ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ



- 30-40 νέες περιπτώσεις/100.000 πληθυσμού/έτος
- 2.000.000 νέες περιπτώσεις παγκοσμίως/έτος
- 1.000.000 ασθενείς πεθαίνουν από τη νόσο ετησίως
- Επίπτωση της νόσου μεταξύ ανδρών και γυναικών:
Παχύ έντερο 1.2:1 Ορθό 1.7:1
- Πιθανότητα εμφάνισης της νόσου σε άνδρες και γυναίκες:
Άνδρες 1:18 Γυναίκες 1:28
- Η επίπτωση αυξάνεται με την πρόοδο της ηλικίας
>70 ετών: 300 νέες περιπτώσεις/100.000 πληθυσμού/έτος
- Η μέση ηλικία διάγνωσης ανέρχεται στα 67 έτη







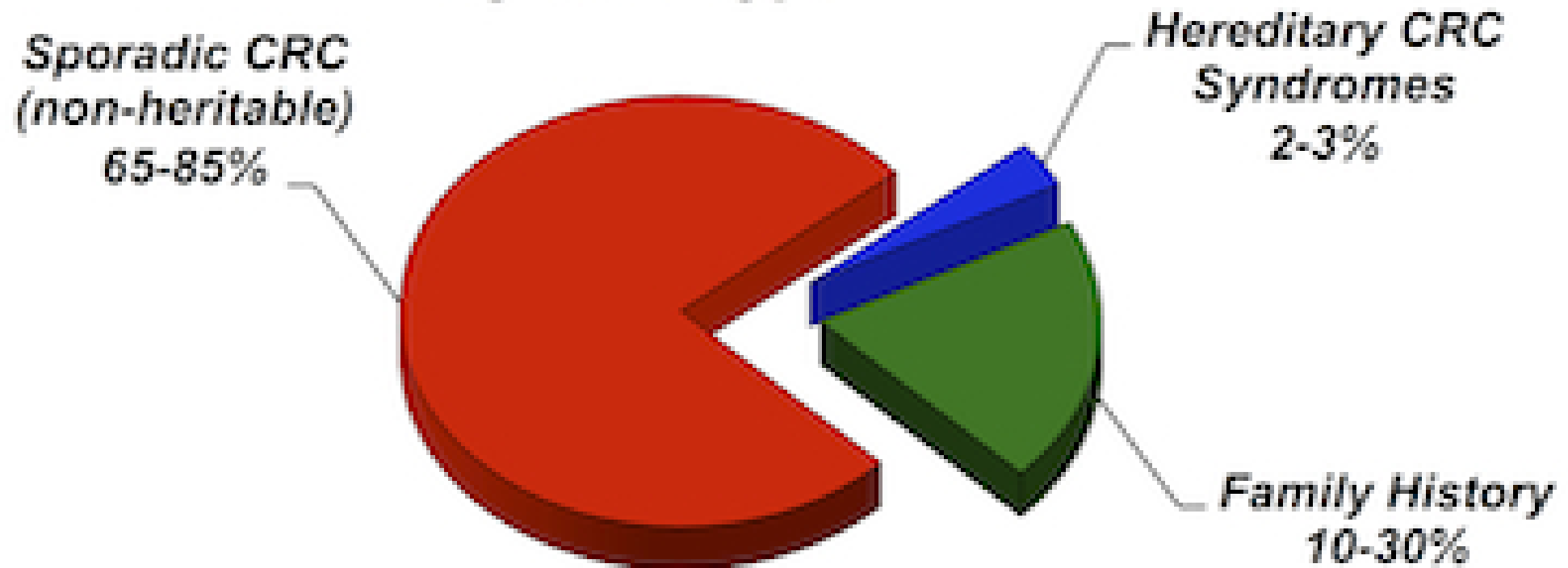


Σύσταση	Επίπεδο	Είδος μελέτης
A	1a	Συστ. ανασκοπήσεις προοπτικών τυχαιοποιημένων μελετών
	1b	Προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες Προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες με μικρό CI
	1c	Προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες τύπου “όλα ή τίποτα” Μετα-αναλύσεις
B	2a	Συστηματικές ανασκοπήσεις cohort studies
	2b	Αναδρομικές cohort studies Προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες χαμηλής ποιότητας
	2c	Έρευνες έκβασης
	3a	Συστηματικές ανασκοπήσεις case control studies
	3b	Case control studies
C	4a	Case series & Case reports
D	5	Απόψεις ειδικών

***Oxford Center for Evidence Based Medicine
Levels of Evidence, May 2001***



Colorectal Cancer by Risk Type



Adapted from Burt et al., *Gastroenterology* 2000; 119:837-853



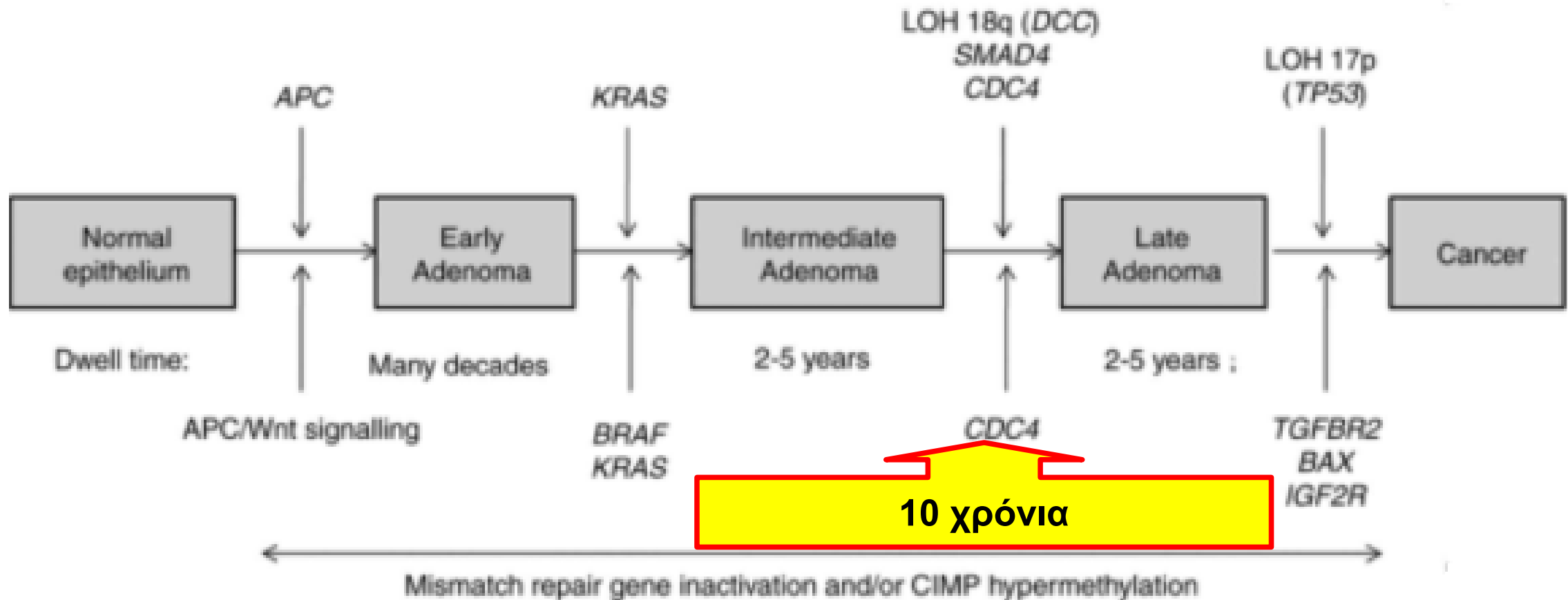
ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ & ΟΡΘΟΥ

ΕΓΚΑΙΡΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ



ΠΟΛΥΠΟΔΕΣ

ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΗ ΠΟΛΥΠΕΚΤΟΜΗ





Type of Adenoma	Size of Adenoma ¹ (%)			Degree of Dysplasia ¹ (%)		
	<1 cm	1-2 cm	>2 cm	Mild	Moderate	Severe
Tubular	77	20	4	88	8	4
Tubulovillous	25	47	29	58	26	16
Villous	14	26	60	41	38	21



Variable	Surgical Polypectomies [†]		Colonoscopic Polypectomies [†]	
	Total No.	No. with Carcinoma (%)	Total No.	No. with Carcinoma (%)
Adenoma Size				
<1 cm	1479	19 (1.3)	1661	8 (0.5)
1-2 cm	580	55 (9.5)	2738	125 (4.6)
>2 cm	430	198 (46.0)	1387	150 (10.8)
Histologic Type				
Tubular	1880	90 (4.8)	3725	104 (2.8)
Tubulovillous	383	86 (22.5)	1542	130 (8.4)
Vilous	243	99 (40.7)	519	49 (9.5)



Επειδή ο κίνδυνος τοπικής υποτροπής ή λεμφαδενικών μεταστάσεων από διηθητικό αδενοκαρκίνωμα μετά από ενδοσκοπική αφαίρεση πολύποδα με κακοήθη εξαλλαγή, **είναι μικρότερος** από τον κίνδυνο θνητότητας και νοσηρότητας μετά από κολεκτομή, η Αμερικανική Γαστρεντερολογική Εταιρεία συνιστά ότι **ΔΕΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ** περαιτέρω θεραπεία εφ' όσον πληρούνται οι ακόλουθες προϋποθέσεις:

Πλήρης εκτομή του πολύποδα

Το νεόπλασμα δεν είναι χαμηλής διαφοροποίησης

Δεν υπάρχει αγγειακή ή λεμφαγγειακή διήθηση

Τα όρια εκτομής είναι ελεύθερα νόσου



<2 πολύποδες <1cm πολύποδες Με χαμηλόβαθμη δυσπλασία	Μετά από 5 έτη
3-10 πολύποδες	Μετά από 3 έτη
>10 πολύποδες	Εντός 3 ετών
Άμισχος πολύποδας με ατελή εκτομή	Εντός 2-6 μηνών



ΠΛΗΘΥΣΜΙΑΚΕΣ ΟΜΑΔΕΣ ΕΛΕΓΧΟΥ

Ασυμπτωματικά άτομα του γενικού πληθυσμού, **ΑΛΛΑ χαμηλού κινδύνου**

Ασθενείς < 40 ετών

Ασθενείς 40-49 ετών

Ασθενείς > 50 ετών και μέσου κινδύνου



Ασθενείς < 40 ετών



Στους ασθενείς αυτούς δεν απαιτείται προσυμπτωματικός έλεγχος **παρά μόνον επί επεισοδίου απώλειας ποσότητας ζηηρού ερυθρού αίματος από το ορθό.**

Στην περίπτωση αυτή, ο ασθενής πρέπει να διερευνάται με λεπτομερή **κλινική εξέταση της περιπρωκτικής περιοχής** και πρωκτο- ή ορθο-σκόπηση.

Επί απουσίας εμφανούς αιτίας, οι ασθενείς πρέπει να διερευνώνται περαιτέρω με **σιγμοειδοσκόπηση** (μιας και το 67-80% των πολυπόδων του παχέος εντέρου εντοπίζονται περιφερικότερα από την αριστερή κολική καμπή) και πιθανώς με κολonosκόπηση.



Ασθενείς 40-49 ετών



Στους ασθενείς αυτούς δεν απαιτείται προσυμπτωματικός έλεγχος **παρά μόνον επί επεισοδίου απώλειας ποσότητας ζωηρού ερυθρού αίματος από το ορθό.**

Στην περίπτωση αυτή, ο ασθενής πρέπει να διερευνάται με λεπτομερή **κλινική εξέταση της περιπρωκτικής περιοχής** και πρωκτο- ή ορθο-σκόπηση.

Επί απουσίας εμφανούς αιτίας, οι ασθενείς πρέπει να διερευνώνται με **κολonosκόπηση**, γιατί μπορεί μιν η επίπτωση του καρκίνου να είναι μικρή σε αυτές της ηλικίες, είναι όμως αυξημένη η επίπτωση προκαρκινωματώδων καταστάσεων (πχ. αδενωματούδεις πολύποδες) οι οποίοι κατανέμονται με ίση περίπου συχνότητα μεταξύ αριστερού και δεξιού κόλου (55% και 45% αντίστοιχα).



ΑΣΘΕΝΕΙΣ > 50 ΕΤΩΝ ΚΑΙ ΜΕΣΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ



Προσυμπτωματικός έλεγχος από την ηλικία των **50 ετών**

- Αναζήτηση λανθάνουσας απώλειας αίματος από το ορθό (fecal occult blood test, FOBT) **Ετησίως**
- Εύκαμπτη σιγμοειδοσκόπηση **Ανά 5ετία**
- Συνδιασμός FOBT και εύκαμπτης σιγμοειδοσκόπησης **Ανά 5ετία**
- Βαριούχος υποκλισμός διπλής αντίθεσης **Ανά 5ετία**
- Κολονοσκόπηση **Ανά 10ετία**

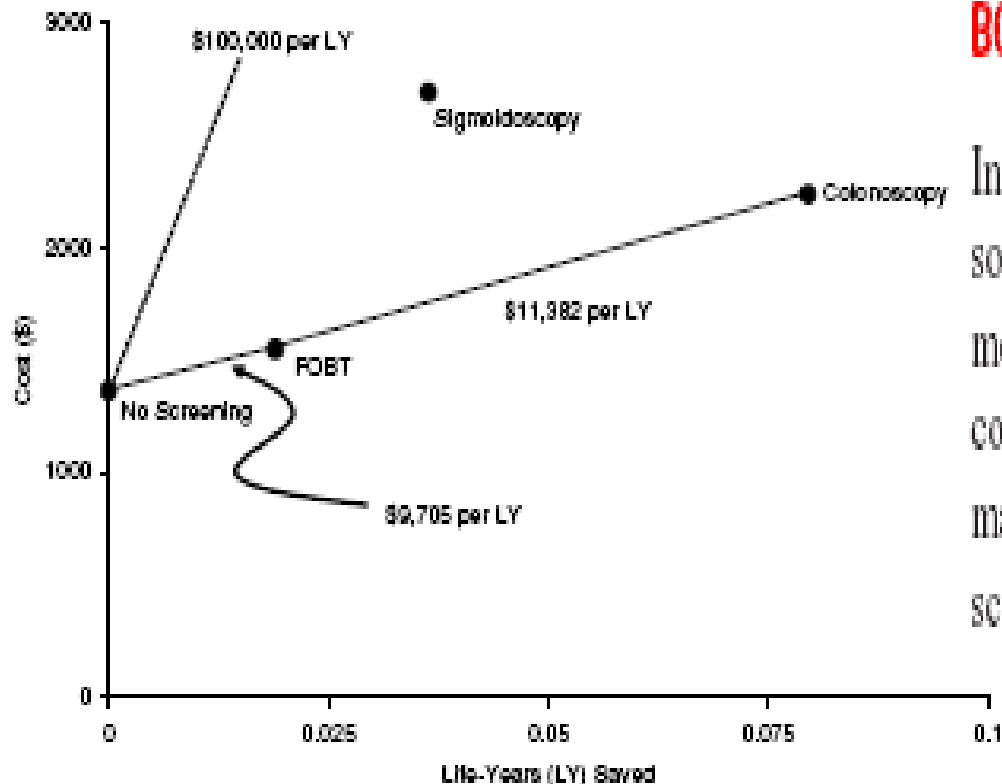


Evidence Based Medicine (EBM) in Practice: Applying Results of Cost-Effectiveness Analyses



Joel H. Rubenstein, M.D., M.Sc.,¹ and John M. Inadomi, M.D.²

Cost-effectiveness of colon cancer screening



BOTTOM LINE

In this setting of constrained economic and endoscopic resources, FOBT may be the optimal strategy to decrease mortality from colorectal cancer in average-risk adults. In contrast, a program using colonoscopy may be the optimal strategy if endoscopic capacity is adequate to provide screening tests.



Ασυμπτωματικά άτομα του γενικού πληθυσμού, ΑΛΛΑ **υψηλού κινδύνου**



Άτομα με **έναν 1^{ου} βαθμού συγγενή** με ιστορικό διεγνωσμένου καρκίνου ΠΕ-Ο ή αδενωματώδους πολύποδα **σε ηλικία ≥ 60 ετών**

Ή

Άτομα με **δύο 2^{ου} βαθμού συγγενείς** με διεγνωσμένο καρκίνο παχέος εντέρου και ορθού **ανεξαρτήτως ηλικίας**

**Προσυμπτωματικός έλεγχος
όμοια με τους
ασθενείς μέσου κινδύνου**



Άτομα με **τουλάχιστον έναν 1^{ου} βαθμού συγγενή**
με ιστορικό διεγνωσμένου καρκίνου ΠΕ-Ο ή
αδενωματώδους πολύποδα **σε ηλικία < 60 ετών**

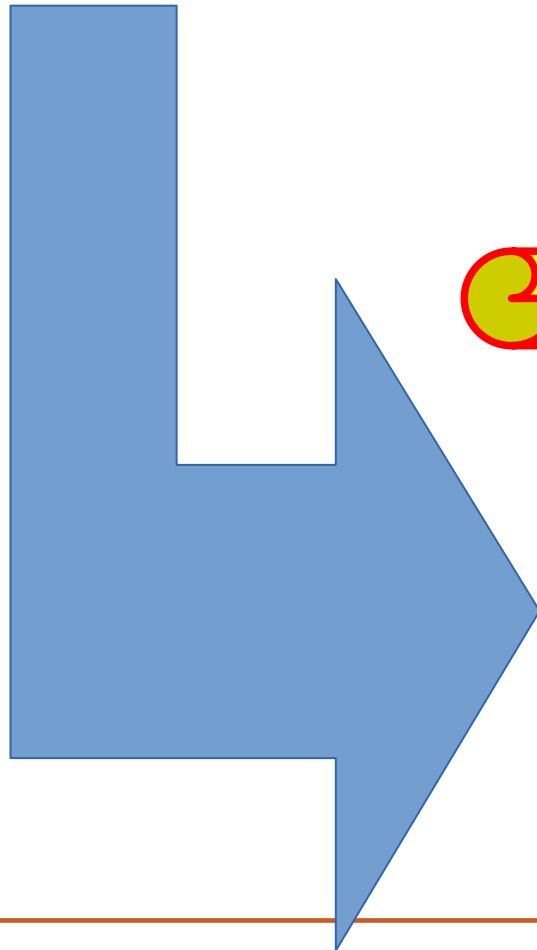
Ή

Άτομα με **δύο ή περισσότερους 2^{ου} βαθμού**
συγγενείς με διεγνωσμένο καρκίνο ΠΕ-Ο

Κολonosκόπηση από 5ετία
αρχίζοντας από τα 40 έτη



Ασθενείς με ιστορικό φλεγμονώδους νόσου του εντέρου



Κολονοσκόπηση ανά 2ετία

- Είτε μετά από 8 χρόνια σε περιπτώσεις πανκολίτιδας
- Είτε μετά από 15 χρόνια σε περιπτώσεις τμηματικής προσβολής

1. Καρκίνος
2. Υψηλόβαθμη δυσπλασία
3. Πολυεστιακή χαμηλόβαθμη δυσπλασία
4. Ενδοαυλική μάζα
5. Στενωμένη περιοχή



Ασθενείς με ιστορικό καρκίνου παχέος εντέρου-ορθού οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε ογκολογική κολεκτομή με σκοπό την ίαση

Κολονοσκόπηση ένα έτος μετά τη χειρουργική επέμβαση.

Επί αρνητικού αποτελέσματος, επόμενη κολονοσκόπηση *τρία έτη* αργότερα.

Εαν και η δεύτερη κολονοσκόπηση είναι αρνητική, περιοδικός έλεγχος με κολονοσκόπηση *ανά πενταετία*



Ασυμπτωματικά άτομα με γενετική προδιάθεση

Οικογενής πολυποδίαση (FAP)
Κληρονομικός μη πολυποδιασικός καρκίνος ΠΕ-Ο (HNPCC)
Σύνδρομο Peutz-Jeghers
Νεανική πολυποδίαση



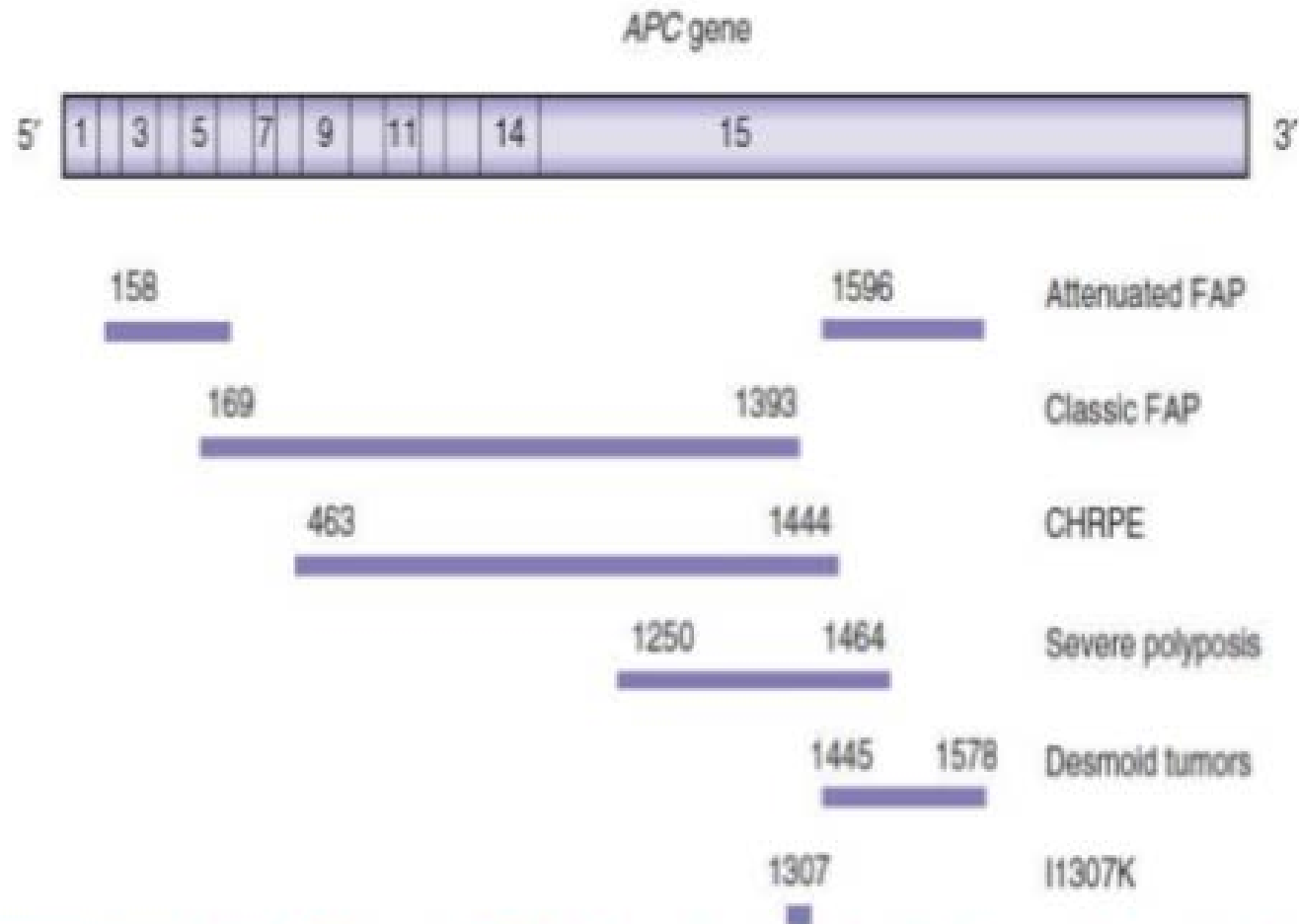
ΟΙΚΟΓΕΝΗΣ ΠΟΛΥΠΟΔΙΑΣΗ (FAP)



- Κληρονομική νόσος, μεταβιβαζόμενη κατά τον αυτοσωματικό κυρίαρχο χαρακτήρα, η οποία ευθύνεται για το **1%** του συνόλου των καρκίνων παχέος εντέρου και ορθού.
- Μετάλλαξη στο **γονίδιο APC** (εδράζεται στο χρωμόσωμα 5q21-q22) ενοχοποιείται για το 80% των περιπτώσεων της νόσου.
- Η έκφραση του γονιδίου οδηγεί στη διάχυτη εμφάνιση πολλαπλών αδενωματωδών πολυπόδων (> 100) παχέος εντέρου και ορθού και σε **100% ανάπτυξη καρκίνου μέχρι την ηλικία των 45 ετών.**
- Ασθενείς με οικογενή πολυποδίαση μπορεί να αναπτύξουν πλήθος καλοηθών και κακοηθών εξω-κολονικών εκδηλώσεων (πχ. **Ηπατοβλάστωμα, Ca δωδεκα-δακτύλου, Ca φύματος του Vater.**
- Σπανιότερες μορφές καρκίνου σχετιζόμενες με FAP αποτελούν ο καρκίνος του παγκρέατος, των εξωηπατικών χοληφόρων, του θυρεοειδούς αδένος και του ΚΝΣ.



APC gene and FAP



Je WS, Chung DC. Genetics of hereditary colorectal cancer.
In Seminars in oncology 2005 Feb 28 (Vol. 32, No. 1, pp. 11-23).



Οι συγγενείς των ασθενών με FAP πρέπει να υποβάλλονται σε :

Γενετικό έλεγχο (=αναζήτηση APC gene) στην ηλικία των **10-12 ετών**.

Προσυμπτωματικό έλεγχο με **κολονοσκόπηση ετησίως αρχίζοντας από την ηλικία των 12 ετών**.

Η ενδοσκοπική ανάδειξη πολυπόδων αποτελεί **απόλυτη ένδειξη χειρουργικής επέμβασης**.

Επί μη ανάδειξης πολυπόδων μέχρι την ηλικία των 50 ετών, περιοδικός έλεγχος **όμοιος με τους ασθενείς μέσου κινδύνου** για ανάπτυξη καρκίνου παχέος εντέρου και ορθού



ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΣ ΜΗ ΠΟΛΥΠΟΔΙΑΣΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ - HNPCC



- Κληρονομική νόσος, μεταβιβαζόμενη κατά τον αυτοσωματικό κυρίαρχο χαρακτήρα, η οποία ευθύνεται για το **3-5%** του συνόλου των καρκίνων παχέος εντέρου και ορθού.
- Αιτιολογικά οφείλεται σε **μετάλλαξη σε ένα γονίδιο επισκευής του DNA.**

Κλινικώς εκδηλώνεται ως:

- Καρκίνος παχέος εντέρου & ορθού
- Σε νέους ασθενείς
(μέση ηλικία διάγνωσης της νόσου τα 44 έτη)
- Εντόπιση κεντρικότερα της σπληνικής καμπής (>70%)
- Όγκοι “χαμηλής διαφοροποίησης”
- Με σύγχρονη ή μετάχρονη ανάπτυξη **εξω-κολονικών νεοπλασμάτων**

HNPCC lifetime cancer risks

Colorectal	24%–75%
Small-bowel	4%–7%
Stomach	2%–13%
Brain	1%–4%
Hepatobiliary tract	2%
Uterine	27%–71%
Ovarian	3%–13%
Urinary tract	1%–12%



Κριτήρια Amsterdam

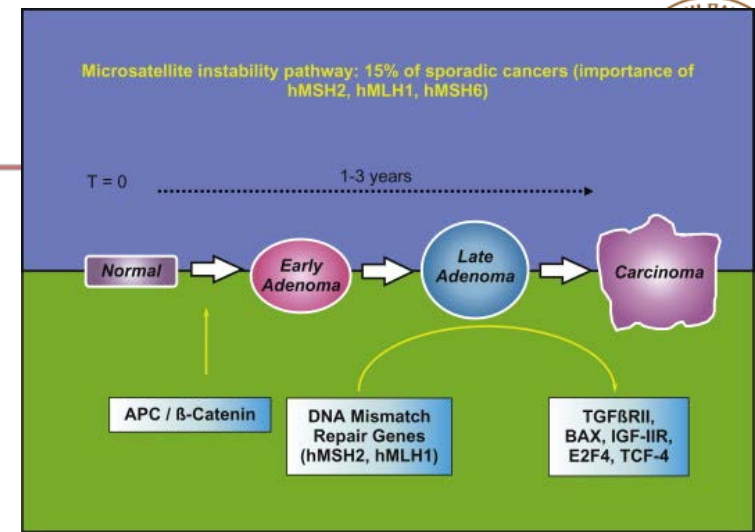
Τρεις ή περισσότεροι συγγενείς με ιστολογικά τεκμηριωμένο καρκίνο σχετιζόμενο με HNPCC (π.χ. ΠΕ-Ο, ενδομητρίου, λεπτού εντέρου, νεφρικής πυέλου ή ουρητήρα), εκ των οποίων ο ένας είναι πρώτου βαθμού συγγενής των άλλων δύο.

ΚΑΙ

Εμφάνιση καρκίνου παχέως εντέρου και ορθού σε τουλάχιστον **2 γενεές**.

ΚΑΙ

Μία ή περισσότερες περιπτώσεις των προαναφερθέντων καρκίνων διεγνώσθησαν **πριν από την ηλικία των 50 ετών**.



Μέλη οικογενειών οι οποίες πληρούν τα κριτήρια Amsterdam θα πρέπει να υποβάλλονται σε **γενετικό έλεγχο**.

Γενετική δοκιμασία εκλογής αποτελεί η αναζήτηση της **microsatellite instability (MSI)**

- MSI διαπιστώνεται στο 15% των σποραδικών καρκίνων ΠΕ-Ο
- MSI διαπιστώνεται σε >80% των ασθενών με HNPCC

Όλοι οι συγγενείς θα πρέπει να υποβάλλονται σε **κολonosκόπηση** κάθε 1-2 έτη αρχίζοντας από την ηλικία των 25 ετών ή 5 έτη νωρίτερα από την ηλικία του νεώτερου προσβληθέντος μέλους της οικογένειας (οποιοδήποτε συνέβει πρώτο) και ετησίως μετά την ηλικία των 40 ετών



ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ & ΟΡΘΟΥ

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΧΕΙΡΙΣΜΟΙ



ΣΤΑΔΙΟ	TNM	Dukes'	MAC
Στάδιο 0	Tis N0 M0	--	--
Στάδιο I	T1 N0 M0	A	A
	T2 N0 M0	A	B1
Στάδιο IIA	T3 N0 M0	B	B2
Στάδιο IIB	T4 N0 M0	B	B3
Στάδιο IIIA	T1-2 N1 M0	C	C1
Στάδιο IIIB	T3-4 N1 M0	C	C2/C3
Στάδιο IIIC	Tx N2 M0	C	C1/C2/C3
Στάδιο IV	Tx Nx M1	--	--



ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΓΙΑ ΚΑΡΚΙΝΟ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ



Στάδιο I

Στάδιο II

Στάδιο II

αλλά υψηλού κινδύνου

T4

Χαμηλή διαφοροποίηση

Ρήξη του όγκου

Ατελής λεμφαδενική κένωση

Στάδιο III

ΟΧΙ επικουρική Χ/Θ ή/και Α/Θ

ΟΧΙ επικουρική Χ/Θ ή/και Α/Θ

ΝΑΙ επικουρική Χ/Θ

ΠΑΝΤΟΤΕ επικουρική Χ/Θ



ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΓΙΑ ΚΑΡΚΙΝΟ ΟΡΘΟΥ



Στάδιο I

ΟΧΙ επικουρική Χ/Θ, Α/Θ

Στάδιο II

ΝΑΙ επικουρική Χ/Θ

Στάδιο III

ΝΑΙ επικουρική Χ/Θ + Α/Θ



ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΑ TIPS



Για όγκους ορθού, η ολική αφαίρεση του μεσοορθού (**total mesorectal excision**) αποτελεί θεμελιώδους σημασίας χειρουργική τεχνική για τη βελτίωση της επιβίωσης.

Η **λαπαροσκοπική κολεκτομή** συνιστά αποδεκτή χειρουργική τεχνική, γιατί συγκρινόμενη με την κλασσική ανοικτή κολεκτομή, εμφανίζει συγκρίσιμα αποτελέσματα.

Η σύγχρονη παρουσία ή η μετάχρονη ανάπτυξη **ηπατικών μεταστάσεων** θεωρούνται τοπικο-περιοχική νόσος και εφ' όσον ενδείκνυται η χειρουργική αφαίρεσή τους, η ηπατεκτομή αποτελεί τη θεραπεία εκλογής.



Ο ρόλος των neoadjuvant θεραπειών

T3/4 or N+

German Trial

n=823

Local Recurrences (10y)
pre CRT vs post CRT

7% vs 10%

(p=.04)

Overall Survival (10y)

60% vs 60%

(n.s.)

French Trial

n=762

Local Recurrences (10y)
pre CRT vs pre RT

8% vs 16%

(p<.05)

Overall Survival (10y)

68% vs 67%

(n.s.)

EORTC Trial

n=1011

Local Recurrences (10y)
pre CRT vs pre RT

12% vs 22%

(p<.001)

Overall Survival (10y)

51% vs 49%

(n.s.)

Sauer et al., J Clin Oncol 2012

Gerard et al., J Clin Oncol 2006

Bosset et al., Lancet Oncol 2014

Pre-operative radiotherapy and curative surgery for the management of localized rectal carcinoma (Review)

Wong RKS, Tandan V, De Silva S, Figueredo A

- Cochrane review 2007
- 9 studies comparing neo-adjuvant CRT vs other NA/A treatment
- **No impact on sphincter preservation**



Cochrane

