

Πρόληψη του καρκίνου του παχέος εντέρου

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου (ΚΠΕ) αποτελεί ένα σημαντικό πρόβλημα στην υφήλιο, ενώ στη χώρα μας είναι η 4η αιτία θανάτου από κακοήθη νεοπλασία. Η πρόληψη του ΚΠΕ έχει δύο διαστάσεις: την πρωτογενή πρόληψη, που αποσκοπεί στην αποφυγή εμφάνισης του καρκίνου, και τη δευτερογενή πρόληψη, που αποσκοπεί στη θεραπεία των προκαρκινικών καταστάσεων και την πρόωπη διάγνωση του καρκίνου σε ιάσιμο στάδιο. Στην πρωτογενή πρόληψη, αναζητούνται οι γενετικοί παράγοντες που συμβάλλουν στον ΚΠΕ, όπως διάφορα μεταλλαγμένα γονίδια στα κληρονομικά σύνδρομα πολυποδίασης και μη πολυποειδούς καρκίνου. Επίσης, γίνεται αποφυγή των βλαπτικών διατροφικών παραγόντων, όπως το ζωικό λίπος, το κόκκινο κρέας, το αλκοόλ, το κάπνισμα, η παχυσαρκία και η έκθεση στον αμίαντο, ενώ συστήνεται διατροφή πλούσια σε φυτικές ίνες, φρούτα, λαχανικά, ασβέστιο και ελαιόλαδο, καθώς και σωματική άσκηση. Η δευτερογενής πρόληψη αφορά έλεγχο με κατάλληλες δοκιμασίες στα άτομα με σχετικό κίνδυνο, δηλαδή όλους τους ενήλικες άνω των 50 ετών χωρίς άλλους παράγοντες κινδύνου ή οικογενειακό ιστορικό ΚΠΕ. Βασικές τέτοιες δοκιμασίες είναι η δακτυλική εξέταση του ορθού, η ανίχνευση αίματος στα κόπρανα, η σιγμοειδοσκόπηση και ενδεχομένως και η κολοσκόπηση. Στα άτομα σε μεγάλο κίνδυνο (αυτά με οικογενειακό ιστορικό ΚΠΕ, ιστορικό αδενωματώδων πολυπόδων, ιδιοπαθούς φλεγμονώδους πάθησης των εντέρων, κληρονομικών συνδρόμων πολυποδίασης ή μη πολυποειδούς καρκίνου), ο έλεγχος γίνεται από νεότερη ηλικία και σε συχνότερη βάση. Στο μέλλον, ο έλεγχος γενετικών μεταλλάξεων ίσως συμβάλει στην περαιτέρω μείωση της θνητότητας στα κληρονομικά σύνδρομα που οδηγούν σε ΚΠΕ.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου (ΚΠΕ) αποτελεί ένα ιδιαίτερα σημαντικό πρόβλημα στην υφήλιο.^{1,2} Για παράδειγμα, το έτος 1996, στις ΗΠΑ διαγνώστηκαν 134.000 νέες περιπτώσεις ΚΠΕ και σημειώθηκαν 55.000 θάνατοι από τη νόσο. Ο ΚΠΕ είναι ο τέταρτος σε συχνότητα καρκίνος στις ΗΠΑ (μετά τους καρκίνους προστάτη, μαστού και πνεύμονα) και αντιπροσωπεύει το 9% των συνολικών περιπτώσεων καρκίνου στους άνδρες και το 11% στις γυναίκες. Η συχνότητα του ΚΠΕ

διαφέρει από πληθυσμό σε πληθυσμό. Η επίπτωση είναι υψηλότερη στις αναπτυγμένες χώρες της Βόρειας Αμερικής, της Αυστραλίας και της Νέας Ζηλανδίας (20–34 ανά 100.000), μέση σε περιοχές της Ευρώπης (8–19 ανά 100.000) και χαμηλή σε περιοχές της Ασίας, Νότιας Αμερικής και της Κεντρικής και Νότιας Αφρικής (0,2–8 ανά 100.000). Η γεωγραφική διακύμανση είναι μεγαλύτερη για τον καρκίνο του κόλου (έως 60 φορές μεγαλύτερη επίπτωση σε περιοχές των ΗΠΑ σε σχέση με περιοχές της Κεντρικής Αφρικής) παρά του ορθού.

Δ.Κ. Χριστοδούλου,¹
Ε.Β. Τσιάνος^{1,2}

¹Ηπατο-Γαστρεντερολογικό Τμήμα
²Παθολογική Κλινική,
Τομέας Παθολογίας, Ιατρική Σχολή,
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ιωάννινα

Prevention of colorectal cancer

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Έλεγχος πληθυσμού
Καρκίνος παχέος εντέρου
Πρόληψη

Υποβλήθηκε 18.7.2000
Εγκρίθηκε 6.11.2000

Στη χώρα μας, ο ΚΠΕ αποτελεί την τέταρτη αιτία θανάτου από κακοήθη νεοπλασία και η επίσημα επίπτωση υπολογίζεται σε 7–8,7 ανά 100.000 πληθυσμού, με αυξητική τάση.^{3,4}

Όταν μιλούμε για πρόληψη καρκίνου, η έννοια αυτή έχει δύο διαστάσεις: (α) την *πρωτογενή πρόληψη*, που είναι η επισήμανση και αποφυγή των περιβαλλοντικών, βιολογικών και γενετικών παραγόντων που θεωρούνται ότι συμβάλλουν αποφασιστικά στην πρόκληση ενός καρκίνου και (β) τη *δευτερογενή πρόληψη*, που είναι η ανεύρεση και θεραπεία των προκαρκινικών καταστάσεων και η πρόωπη διάγνωση του καρκίνου σε στάδιο που επιτρέπει τη θεραπεία.

2. ΠΡΩΤΟΓΕΝΗΣ ΠΡΟΛΗΨΗ

2.1. Γενετικοί παράγοντες

Η πρωτογενής πρόληψη αποσκοπεί στη διακοπή της μακροχρόνιας διαδικασίας με την οποία το φυσιολογικό εντερικό επιθήλιο μεταπίπτει σε καρκινικό επιθήλιο. Σήμερα πιστεύεται ότι όλοι σχεδόν οι καρκίνοι του παχέος εντέρου προέρχονται από αδενώματα που μεταπίπτουν σε καρκίνο. Στην καρκινογένεση εμπλέκονται ογκογονίδια και ογκοκατασταλτικά γονίδια.

Είναι σαφές ότι γονιδιακές μεταλλάξεις παίζουν ρόλο στον ΚΠΕ. Έτσι, η συστηματική μετάλλαξη στο ογκοκατασταλτικό γονίδιο *APC* οδηγεί στην εμφάνιση του συνδρόμου της αδενωματούδους πολυποδίασης του κόλου (που συσχετίζεται ισχυρά με την εμφάνιση καρκίνου παχέος εντέρου).^{5,7} Επιπλέον, εντοπισμένες μεταλλάξεις των γονιδίων *ras* και *p53* έχουν βρεθεί σε πολλά καρκινώματα παχέος εντέρου.^{8,9} Σε όλες τις περιπτώσεις ΚΠΕ υπεισέρχεται ανεξέλεγκτος πολλαπλασιασμός νεοπλασματικών κυττάρων, ανάπτυξη αδενώματος και τελικά ανάπτυξη καρκίνου. Στον κληρονομικό μη πολυποειδή καρκίνο του παχέος εντέρου παρατηρούνται ανωμαλίες στον αναδιπλασιασμό του DNA, που οφείλονται σε μεταλλάξεις των γονιδίων επιδιόρθωσής του (γονίδια *hMLH1* και *hMSH2*). Σήμερα, είναι δυνατή η ανίχνευση των μεταλλάξεων των γονιδίων αυτών με PCR (όπως και του γονιδίου *APC*) σε εξειδικευμένα εργαστήρια. Η πληρέστερη χαρτογράφηση των γονιδίων ίσως γίνει δυνατή στο μέλλον, όπως και παρεμβάσεις σε επίπεδο γενετικού κώδικα.¹⁰

2.2. Περιβαλλοντικοί και διαιτητικοί παράγοντες

Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες έχουν και αυτοί ιδιαίτερη σημασία για την εμφάνιση του ΚΠΕ. Έτσι, υπάρχουν διαφορές στην επίπτωση της νόσου μεταξύ χωρών και ομάδων με διαφορετικό τρόπο ζωής. Αξιοση-

μείωτο είναι το γεγονός ότι οι μετανάστες σε άλλη χώρα αποκτούν σε 2–3 δεκαετίες τον ίδιο κίνδυνο ΚΠΕ με τον εγχώριο πληθυσμό. Υπάρχουν μερικοί διαιτητικοί παράγοντες που είναι ιδιαίτερα βλαπτικοί. Τέτοιοι είναι: (α) Το *ζωικό λίπος* και τα *χολικά οξέα*. Το ζωικό λίπος προκαλεί αυξημένη παραγωγή χολικών οξέων και χοληστερόλης στο ήπαρ, τα οποία μετατρέπονται σε δευτερογενή χολικά οξέα και τοξικούς μεταβολίτες χοληστερόλης στο έντερο με τη δράση βακτηριδίων. Τα δευτερογενή χολικά οξέα και οι λοιποί τοξικοί μεταβολίτες έχουν κυτταροτοξική δράση στο εντερικό επιθήλιο και προκαλούν αύξηση του ρυθμού πολλαπλασιασμού των επιθηλιακών κυττάρων του παχέος εντέρου.¹¹ Ακόμη, τα χολικά οξέα ενεργοποιούν την πρωτεϊνική κίνηση C στο βλεννογόνο του εντέρου, διεγείροντας έτσι τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό.¹² (β) Το *κόκκινο κρέας*, που προκαλεί αυξημένη παραγωγή διγλυκεριδίων και παλμικού οξέος, ουσίες με βλαπτική επίδραση. Το έντονο ψήσιμο συντελεί στην παραγωγή ετεροκυκλικών αμινών με καρκινογόνο δράση, ενώ και τα επεξεργασμένα κρέατα (snacks κ.λπ.) περιέχουν διάφορες καρκινογόνες ουσίες.¹³ Υπάρχουν όμως και δυνητικά προστατευτικοί ή λιγότερο βλαπτικοί διαιτητικοί παράγοντες που περιέχουν λίπη, όπως τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (ιχθυέλαια: οι Εσκιμώοι, που καταναλώνουν σημαντικές ποσότητες, έχουν πολύ μικρή επίπτωση ΚΠΕ) και το μονοακόρεστο ελαιόλαδο (θεωρείται υπεύθυνο για τη χαμηλότερη επίπτωση ΚΠΕ στους Έλληνες σε σχέση με άλλους λαούς που καταναλώνουν περισσότερο ζωικό λίπος).

Παράγοντες με σαφή προστατευτική δράση είναι (α) οι φυτικές ίνες, που εξασκούν έμμεση προστατευτική δράση λόγω αύξησης του όγκου των κοπράνων και επιτάχυνσης της διάβασης αυτών (μικρότερη επαφή των τοξικών ουσιών με το εντερικό επιθήλιο), δέσμευσης των χολικών οξέων, απελευθέρωσης βουτυρικού οξέος και μείωσης του pH των κοπράνων,^{14,15} (β) τα φρούτα και λαχανικά, που περιέχουν σελήνιο, βιταμίνη Α, βιταμίνη C, βιταμίνη Ε και φυλλικό οξύ, ουσίες που όλες έχουν συσχετιστεί με προστατευτική δράση,^{16–18} (γ) το ασβέστιο, ιδιαίτερα όταν λαμβάνεται σε αυξημένες ποσότητες, λόγω ελάττωσης του κυτταρικού πολλαπλασιασμού του εντερικού επιθηλίου, δέσμευσης των χολικών οξέων και λιπαρών οξέων και μετατροπής τους σε αδιάλυτα άλατα, αύξησης της αποβολής διά των κοπράνων χολικών και φωσφορικών αλάτων, καταστολής της δραστηριότητας της δεκαρβοξυλάσης της ορνιθίνης και ελάττωσης της αναλογίας των τοξικών διυδροξυ-λιπαρών οξέων σε σχέση με τα τριυδροξυ-λιπαρά οξέα στο δωδεκαδακτυλικό υγρό.^{19–21}

Άλλοι παράγοντες που έχουν συσχετιστεί με εμφάνιση του ΚΠΕ είναι η κατάχρηση αλκοόλ και μπίρας, το κάπνισμα πούρων ή πίπας (ιδιαίτερη συσχέτιση με καρκίνο ορθού²²), η πρόσληψη μεγάλου αριθμού θερμίδων, η παχυσαρκία και η έκθεση στον αμίαντο. Αντίθετα, προστατευτικός παράγοντας θεωρείται η σωματική άσκηση, κυρίως λόγω αύξησης του εντερικού περισταλιτισμού και ελάττωσης της χοληστερόλης του ορού.

Ενδιαφέρουσα είναι η συσχέτιση της χοληστερόλης του ορού με την εμφάνιση ΚΠΕ. Η αυξημένη τιμή χοληστερόλης ορού έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο ΚΠΕ στους άνδρες (σχετικός κίνδυνος 1,65 για επίπεδα άνω των 276 mg/dL) και έχουν αναφερθεί υψηλά επίπεδα LDL-χοληστερόλης και χαμηλά επίπεδα HDL-χοληστερόλης σε ασθενείς με αδενώματα παχέος εντέρου.²³⁻²⁵ Όμως, κατά τη διάρκεια ανάπτυξης και εμφάνισης του ΚΠΕ, η τιμή της χοληστερόλης των πασχόντων γίνεται χαμηλότερη από την αντίστοιχη τιμή υγιών μαρτύρων.²⁶

2.3. Ασπιρίνη και μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα

Τα τελευταία χρόνια, έχει εισαχθεί ο όρος χμειοπροφύλαξη για την πρωτογενή πρόληψη του καρκίνου,²⁷ που αναφέρεται στη χρήση φυσικών ή συνθετικών παραγόντων για την αναστροφή, καταστολή ή παρεμπόδιση εμφάνισης ή υποτροπής του καρκίνου. Έχουν χρησιμοποιηθεί το ασβέστιο και οι αντιοξειδωτικές βιταμίνες Α, C και Ε, χωρίς να έχει αποδειχθεί η αποτελεσματικότητά τους στην πρόληψη του καρκίνου.²⁸ Η ασπιρίνη και τα νεότερα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) έχουν δώσει τα καλύτερα αποτελέσματα στην πρόληψη του ΚΠΕ και φαίνεται ότι τα άτομα που λαμβάνουν χρονίως ασπιρίνη ή ΜΣΑΦ εμφανίζουν μικρότερο σχετικό κίνδυνο για την ανάπτυξη της νόσου,²⁹⁻³² αλλά το θέμα αυτό βρίσκεται ακόμη υπό εντατική μελέτη. Η αρχική παρατήρηση για τη δυνητική ωφέλεια των ΜΣΑΦ σε ασθενείς με ΚΠΕ έγινε κατά την τυχαία χρήση σουλινδάκης σε ασθενείς με οικογενή πολυποδίαση του κόλου, όπου παρατηρήθηκε υποστροφή πολυπόδων.³³

Ο μηχανισμός προστατευτικής δράσης των ΜΣΑΦ στον ΚΠΕ είναι άγνωστος. Η αναστολή των προσταγλανδινών και οξειδωτικοί παράγοντες (π.χ. ένας μεταβολίτης της σουλινδάκης) έχουν προταθεί ως πιθανοί μηχανισμοί. Υπάρχει αυξανόμενη μαρτυρία ότι τα ΜΣΑΦ επάγουν τον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο (απόπτωση) σε κάποια αρχικά αδενωμάτωδη κύτταρα, αλλά όχι και στα καρκινικά κύτταρα.³⁴

2.4. Γενικές συστάσεις πρωτογενούς πρόληψης

Ένα ολοκληρωμένο πρόγραμμα πρωτογενούς πρόληψης του ΚΠΕ πρέπει να περιλαμβάνει τις παρακάτω συστάσεις:³

1. Μείωση της κατανάλωσης του ζωικού λίπους (κάτω του 20% της συνολικής διατροφής)
2. Πρόσληψη αυξημένης ποσότητας φρούτων, λαχανικών, ψωμιού ολικής άλεσης, οσπρίων, ελαιολάδου και ασβεστίου
3. Προτίμηση ψαριών και πουλερικών αντί χοιρινού και βοδινού κρέατος
4. Αποφυγή κατεργασμένων κρεάτων (καπνιστό ζαμπόν, μπέικον, βρασμένο συκώτι, λουκάνικα)
5. Αποφυγή υπερβολικής πρόσληψης θερμίδων
6. Αποφυγή καθιστικής ζωής, καπνίσματος και κατάχρησης αλκοόλ.

3. ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΗΣ ΠΡΟΛΗΨΗ

Η δευτερογενής πρόληψη (θεραπεία προκαρκινικών καταστάσεων και πρώιμη διάγνωση του καρκίνου) περιλαμβάνει δύο ομάδες ελέγχου: (α) τα άτομα που βρίσκονται σε *σχετικό κίνδυνο*, που είναι όλοι οι ενήλικες άνω των 50 ετών χωρίς οικογενειακό ιστορικό νεοπλασμάτων παχέος εντέρου (αδενωμάτων ή καρκίνου) και ιδιοπαθούς φλεγμονώδους πάθησης των εντέρων (ΙΦΠΕ). Στα άτομα αυτά παρουσιάζεται ο λεγόμενος *σποραδικός ΚΠΕ* (75% του συνόλου). (β) Τα άτομα που βρίσκονται σε *αυξημένο κίνδυνο* και είναι αυτά με ιστορικό πολυπόδων, οικογένειες με κληρονομικά σύνδρομα πολυπόδων και κληρονομικό καρκίνο παχέος εντέρου (σύνδρομα Lynch I και Lynch II), χειρουργημένοι λόγω ΚΠΕ, συγγενείς ασθενών με ΚΠΕ, καθώς και οι ασθενείς με ΙΦΠΕ.

Δευτερογενής πρόληψη σε ασυμπτωματικό πληθυσμό για κάποιο νόσημα εφαρμόζεται όταν (α) η ελεγχόμενη νόσος αποτελεί σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας, (β) υπάρχει αποτελεσματική αντιμετώπιση μετά από έγκαιρη διάγνωση, (γ) είναι διαθέσιμη προσιπή διαγνωστική διαδικασία και (δ) το αποτέλεσμα δικαιολογεί το κόστος του ελέγχου. Οι παραπάνω προϋποθέσεις πληρούνται, λίγο ή πολύ, για τον ΚΠΕ. Η δευτερογενής πρόληψη στον ΚΠΕ αποσκοπεί στην ανίχνευση της νόσου σε αρχικά στάδια, όταν είναι δυνατό να θεραπευτεί χειρουργικά, και στην ενδοσκοπική αφαίρεση επιθηλιακών πολυπόδων (αδενωμάτων), που είναι αποδεκτό σήμερα ότι αποτελούν προκαρκινικές καταστάσεις.³⁵

4. ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΕΛΕΓΧΟΥ

Οι δοκιμασίες ελέγχου (screening) του πληθυσμού είναι οι παρακάτω:

α. *Ανίχνευση αίματος στα κόπρανα.* Ο έλεγχος αυτός γίνεται με εξέταση δείγματος κοπράνων για συστατικά της αιμοσφαιρίνης. Υπάρχουν διάφορες μέθοδοι, όπως το Hemoccult (αντίδραση γουιάκης), το Hemoccult SENSA (ανάλογη μέθοδος, με βελτιωμένη ευαισθησία), το HemeSelect (ανοσοχημική μέθοδος) και το HemoQuant (φθορισμός πορφυρινών της αίμης). Συνιστάται να γίνεται ετήσιος έλεγχος. Η θετικότητα της δοκιμασίας στο γενικό πληθυσμό είναι 1–2,6% και η προγνωστική αξία για παρουσία υποκείμενης βλάβης 22–58%. Η μείωση της θνητότητας από ΚΠΕ, που επιτυγχάνεται με τη μέθοδο αυτή και μόνο, υπολογίζεται σε 15–33%. Για να είναι αξιόπιστο το Hemoccult, απαιτείται για τρεις ημέρες αποφυγή του κόκκινου κρέατος και των πράσινων λαχανικών και φρούτων, καθώς και φαρμάκων που περιέχουν σίδηρο ή βιταμίνη C, καθώς και της ασπιρίνης και των λοιπών μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων. Επίσης, σκόπιμο είναι να ελέγχονται τουλάχιστον τρία δείγματα κοπράνων.^{36,37} Τα πράσινα φρούτα και λαχανικά (π.χ. μπρόκολα, ραδίκια, γογγύλια, κουνουπίδι, πεπόνια) περιέχουν υπεροξειδάση, που μπορεί να δώσει ψευδώς θετική αντίδραση.

β. *Ορθοσιγμοειδοσκόπηση.* Η μέθοδος αυτή έχει ιδιαίτερη αξία, γιατί το 50% των ΚΠΕ ανιχνεύονται με το εύκαμπτο σιγμοειδοσκόπιο (μήκους 60 cm). Η ωφέλεια από την εξέταση διαρκεί τουλάχιστον για 10 έτη, ενώ μειώνει κατά 70–80% τη θνητότητα από ΚΠΕ του ελεγχόμενου τμήματος.³⁸

γ. *Κολοσκόπηση.* Είναι η καλύτερη μέθοδος για τον έλεγχο του παχέος εντέρου και επιτρέπει τον έλεγχο όλου του μήκους αυτού, καθώς και την ενδοσκοπική αφαίρεση τυχόν πολυπόδων.³⁹ Είναι πιο επίπονη και δαπανηρή από τη σιγμοειδοσκόπηση, αλλά παραμένει εξαιρετικά ασφαλής. Είναι απαραίτητη στα άτομα με αυξημένο κίνδυνο, ενώ έχει και σχετική ένδειξη ως αρχική εξέταση στα άτομα με σχετικό κίνδυνο (ανά δεκαετία μετά την ηλικία των 50). Σύμφωνα με νεότερα δεδομένα, η κολοσκόπηση είναι μέθοδος που η αποτελεσματικότητά της δικαιολογεί το κόστος της (cost-effective) για την πρόληψη του ΚΠΕ.⁴⁰

δ. *Ο γενετικός έλεγχος μεταλλάξεων,* π.χ. για το γονίδιο της αδενωματώδους πολυποδίασης του παχέος εντέρου (APC) ή για τα γονίδια κληρονομικού καρκίνου παχέος εντέρου (*hMLH₁* και *hMSH₂*), είναι σημαντικός, αλλά προς το παρόν εφαρμόζεται μόνο σε εξειδικευμέ-

να εργαστήρια.^{41,42} Σε μια ενδιαφέρουσα μελέτη, αναγνωρίστηκαν επίσης μεταλλάξεις του γονιδίου *ras* σε αποπεπώκοτα κύτταρα στα κόπρανα ασθενών με αδενώματα ή ΚΠΕ.⁴³

ε. *Η μέτρηση του καρκινοεμβρυϊκού αντιγόνου (CEA) και άλλων ορολογικών δεικτών* έχει ένδειξη σε επιλεγμένες περιπτώσεις (παρακολούθηση υποτροπής μετά από χειρουργική αφαίρεση καρκίνου παχέος εντέρου) και δεν πρέπει να εφαρμόζεται ως εξέταση ρουτίνας.⁴⁴

στ. Τέλος, ο *βαριούχος υποκλυσμός με διπλή σκιαγραφική αντίθεση* παραμένει σημαντική εξέταση για τον έλεγχο του παχέος εντέρου. Μπορεί να διενεργείται σε συνδυασμό με τη σιγμοειδοσκόπηση ως εναλλακτική μέθοδος της κολοσκόπησης στις περιπτώσεις εκείνες όπου δεν απαιτείται ενδοσκοπική θεραπεία, δεν υπάρχει ιστορικό πολυπόδων ή ΚΠΕ στον ασθενή ή δεν είναι εφικτή ή αποδεκτή η ολική κολοσκόπηση.⁴⁵

5. ΟΜΑΔΕΣ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

ΓΙΑ ΚΑΡΚΙΝΟ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ – ΓΕΝΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

5.1. Οικογενής αδενωματώδης πολυποδίαση

Μια σημαντική ομάδα με αυξημένο κίνδυνο για ΚΠΕ είναι οι *πάσχοντες από οικογενή αδενωματώδη πολυποδίαση του κόλου.* Οι ασθενείς αυτοί εμφανίζουν μετάλλαξη του γονιδίου *APC*, που εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 5 και κληρονομείται με επικρατούντα αυτοσωματικό χαρακτήρα. Στη νόσο αυτή, το παχύ έντερο περιέχει πολυάριθμους αδενωματώδεις πολύποδες, που αποτελούν προκαρκινωματώδεις βλάβες, έτσι ώστε ο κίνδυνος ανάπτυξης νεοπλασίας να ανέρχεται σε 100%. Μάλιστα, στους ασθενείς αυτούς ο ΚΠΕ εμφανίζεται σε νεαρή ηλικία. Εφόσον τεθεί η διάγνωση αδενωματώδους πολυποδίασης, ο ασθενής πρέπει να υποβάλλεται σύντομα σε ολική κολεκτομή και ειλεορθική αναστόμωση.

Μια τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη έδειξε ότι το μη στεροειδές φάρμακο σουλινδάκη, σε δόση 150 mg δύο φορές την ημέρα, μπορεί να οδηγήσει σε υποστροφή των αδενωμάτων σε ασθενείς με οικογενή πολυποδίαση.³³ Μετά τη διακοπή του φαρμάκου τα αδενώματα μεγαλώνουν και πάλι. Παρά την υποστροφή των πολυπόδων, ο κίνδυνος του καρκίνου δεν εκλείπει. Έτσι, η σουλινδάκη πρέπει να θεωρείται μόνον ως τρόπος καθυστέρησης της επέμβασης και όχι ως οριστική θεραπεία στους ασθενείς αυτούς.

Πρόσφατα, έγινε δυνατός ο έλεγχος των μεταλλάξεων του γονιδίου *APC.* Ο Powell ανέπτυξε μια μέθοδο με *in vitro* σύνθεση πρωτεΐνης με χρήση ηλεκτροφόρη-

σης γέλης, για την ανάλυση της πρωτεΐνης που συντίθεται από το γονίδιο *APC*.⁴¹ Στους ασθενείς με οικογενή αδενωματώδη πολυποδίαση υπάρχουν δύο σπύλες στην ηλεκτροφόρηση, μία από το φυσιολογικό γονίδιο και μία από το μεταλλαγμένο. Η μέθοδος είναι εμπορικά διαθέσιμη και έχει ευαισθησία 80% (δεν ανιχνεύει όλες τις μεταλλάξεις). Έτσι, ο έλεγχος πρέπει να αρχίζει με ένα σίγουρα πάσχον μέλος της οικογένειας. Η μέθοδος είναι υψηλού κόστους, ενώ, παράλληλα, μπορεί να δημιουργήσει ψυχολογικές επιπτώσεις, τόσο σε όσους αποδεικνύονται πάσχοντες (θυμός, φόβος θανάτου), όσο και σε όσους προκύπτουν αρνητικοί (ενοχή επιβίωσης).

5.2. Κληρονομικός μη πολυποειδής καρκίνος παχέος εντέρου

Ο κληρονομικός μη πολυποειδής καρκίνος του παχέος εντέρου (ΚΜΠ-ΚΠΕ) κληρονομείται με αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα. Τα μεταλλαγμένα γονίδια είναι κυρίως (ποσοστό >90%) ένα από τα δύο βασικά γονίδια επιδιόρθωσης του DNA (*hMLH1* και *hMSH2*) και συντελούν σε λάθη στη δομή του DNA και τελικά στην ανάπτυξη καρκίνου. Ο καρκίνος εμφανίζεται τυπικά στο δεξιό κόλο και σε νεαρή ηλικία, αλλά είναι δυνατό να εμφανιστεί και εκτός παχέος εντέρου, ιδιαίτερα στο ενδομήτριο, αλλά και πιο σπάνια στο στόμαχο, στις ωοθήκες, στο λεπτό έντερο ή στο ουροποιητικό σύστημα.⁴⁶ Ο ΚΠΕ στο σύνδρομο αυτό αναπτύσσεται επί εδάφους μονήρων αδενωμάτων, ενώ απουσιάζουν οι πολυάριθμοι πολύποδες που ανευρίσκονται στα διάφορα οικογενή σύνδρομα πολυποδίασης.

Η διάγνωση του συνδρόμου γίνεται με τα κριτήρια του Άμστερνταμ, που περιλαμβάνουν (α) την ανεύρεση τριών τουλάχιστον μελών στην ίδια οικογένεια με ΚΠΕ, από τους οποίους ο ένας τουλάχιστον είναι πρώτου βαθμού συγγενής με τους άλλους δύο, (β) την παρουσία του ΚΠΕ τουλάχιστον σε δύο γενιές και (γ) μία ή περισσότερες περιπτώσεις ΚΠΕ σε ηλικία μικρότερη των 50 ετών. Εφόσον ο κληρονομικός καρκίνος αφορά μόνο περιπτώσεις ΚΠΕ, τότε μιλούμε για σύνδρομο τύπου Lynch I (ή ΚΜΠ-ΚΠΕ τύπου α), ενώ εφόσον υπάρχουν μέλη της οικογένειας με γυναικολογικό καρκίνο ή καρκίνο σε άλλες θέσεις πλην του παχέος εντέρου, μιλούμε για σύνδρομο τύπου Lynch II (ή ΚΜΠ-ΚΠΕ τύπου β).⁴⁷

Ορισμένα πρόσθετα ενισχυτικά του συνδρόμου κριτήρια περιλαμβάνουν την εμφάνιση του ΚΠΕ στο δεξιό κόλο, την παρουσία στην ιστολογική εξέταση βλεννώδους, αδιαφοροποίητου μυελώδους ή με κύτταρα σαν σφραγιστήρα-δακτυλίου καρκίνου.⁴⁸

Γενετικός έλεγχος μεταλλάξεων είναι διαθέσιμος σε εξειδικευμένα εργαστήρια^{35,40,49} (αλλά δεν είναι εφικτός στην καθημερινή πρακτική) για τα δύο βασικά γονίδια του ΚΜΠ-ΚΠΕ (*hMLH1* και *hMSH2*) και πρέπει να αρχίζει πρώτα από το πάσχον μέλος. Αν το πάσχον μέλος έχει μεταλλαγμένο γονίδιο, τότε πρέπει να ελέγχονται οι συγγενείς του και αν και αυτοί φέρουν το μεταλλαγμένο γονίδιο, πρέπει να ακολουθούν πρόγραμμα εντατικού ελέγχου. Πριν από κάθε γενετικό έλεγχο πρέπει να λαμβάνεται έγγραφη συγκατάθεση.⁵⁰

Μετάλλαξη σε ένα από τα δύο βασικά γονίδια είναι τόσο πιθανότερη, όσο μικρότερη είναι η μέση ηλικία ανάπτυξης καρκίνου παχέος εντέρου στην οικογένεια και όσο περισσότερα άτομα εμφανίζουν καρκίνο ενδομητρίου.⁵¹ Για τους περισσότερους κλινικούς γιατρούς, η εμφάνιση καρκίνου σε άτομο κάτω των 50 ετών δημιουργεί υποψία ΚΜΠ-ΚΠΕ, όπως και η παρουσία καρκίνου στο δεξιό κόλο σε νεαρό άτομο, καρκίνου με μορφολογία βλεννώδη ή σαν σφραγιστήρα δακτυλίου και πολλαπλών καρκίνων στο ίδιο άτομο. Ο κίνδυνος καρκίνου για τους συγγενείς των πασχόντων μπορεί να φθάσει το 50%.⁴⁵

5.3. Αδενωματώδεις πολύποδες

Οι περισσότεροι ΚΠΕ (σποραδικός ΚΠΕ) προέρχονται από αδενωματώδεις πολύποδες. Ο επιπολασμός των πολύποδων κυμαίνεται μεταξύ 35–60% στις ΗΠΑ και είναι ελαφρώς συχνότεροι στους άνδρες. Η αφαίρεση των αδενωματωδών πολύποδων μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο ΚΠΕ.³⁹ Οι αδενωματώδεις πολύποδες που είναι σωληνολαχνωτοί ή λαχνωτοί ή έχουν διάμετρο μεγαλύτερη από 1 cm ή είναι πολλαπλοί, έχουν τις περισσότερες πιθανότητες κακοήθους εξαλλαγής.

5.4. Προηγούμενος καρκίνος παχέος εντέρου

Οι ασθενείς με ΚΠΕ έχουν αυξημένες πιθανότητες παρουσίας ενός δεύτερου (σύγχρονου) ΚΠΕ (πιθανότητα 2–6%), καθώς και αυξημένες πιθανότητες εμφάνισης ενός δεύτερου (μεταγενέστερου ή «μετάχρονου») ΚΠΕ (1,1–4,7%).^{52,53}

Επί σύγχρονης παρουσίας δύο ΚΠΕ, στην πλειοψηφία των περιπτώσεων η μία εστία εντοπίζεται στο δεξιό κόλο και η άλλη στο αριστερό, ενώ η πρόγνωση εξαρτάται από την εστία με το πιο προχωρημένο στάδιο κατά *Dukes*. Η πενταετής επιβίωση ασθενών με δύο εστίες ΚΠΕ, που αφαιρούνται ταυτόχρονα κατά την χειρουργική, δεν διαφέρει από εκείνη των ασθενών με μονήρη εστία ΚΠΕ. Ο μεταγενέστερος ΚΠΕ μπορεί να εμφανιστεί μέχρι και πολλά χρόνια αργότερα, αλλά στο 50% των περιπτώσεων μεταγενέστερου ΚΠΕ αυτός εμφανίζεται εντός 5–7 ετών από τη διάγνωση της αρχικής εστίας ΚΠΕ.⁵⁴ Συνή-

θως, ο μεταγενέστερος ΚΠΕ εμφανίζεται εντός του εντέρου σε αρκετή απόσταση από την αρχική εστία.

5.5. Συγγενείς ασθενών με καρκίνο του παχέος εντέρου

Οι συγγενείς ασθενών με ΚΠΕ έχουν 2–3 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο από το γενικό πληθυσμό για την ανάπτυξη ΚΠΕ. Ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος στις περιπτώσεις όπου ο ΚΠΕ εμφανίστηκε σε νεαρή ηλικία ή όταν περισσότεροι από ένας συγγενείς έχουν ιστορικό ΚΠΕ.⁵⁵ Ο κίνδυνος ΚΠΕ είναι, βέβαια, πολύ μεγαλύτερος σε συγγενείς ασθενών με οικογενή σύνδρομο πολυποδίασης. Η οικογενής αδενωματώδης πολυποδίαση και το σύνδρομο Gardner κληρονομούνται με επικρατούντα αυτοσωματικό χαρακτήρα και όλα τα πάσχοντα μέλη εμφανίζουν ΚΠΕ.

Το σύνδρομο Peutz-Jeghers και η οικογενής μορφή της νεανικής πολυποδίασης συσχετίζονται με ελαφρώς αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του λεπτού και παχέος εντέρου, αλλά ο κίνδυνος παραμένει μικρός. Οι νεοπλασίες στα σύνδρομα αυτά αναπτύσσονται σε έδαφος αδενωματώδους επιθηλίου και όχι επί των αμαρτωμάτων που τα χαρακτηρίζουν.⁵⁶

5.6. Ιδιοπαθής φλεγμονώδης πάθηση των εντέρων

Οι ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη πάθηση των εντέρων (ΙΦΠΕ), όπως αναφέρθηκε, ανήκουν και αυτοί στην ομάδα μεγάλου κινδύνου.

Οι ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα διάρκειας άνω των 8 ετών έχουν αυξημένο κίνδυνο ΚΠΕ, ιδιαίτερα εφόσον πάσχουν από πανκολίτιδα. Ο κίνδυνος αυτός αυξάνεται με την πάροδο των ετών. Οι ασθενείς με ελκώδη πανκολίτιδα διάρκειας 35 ετών έχουν κίνδυνο ανάπτυξης ΚΠΕ περί το 30%.⁵⁷ Ο κίνδυνος ΚΠΕ για ασθενείς με αριστερή κολίτιδα είναι μικρότερος αλλά υπαρκτός, ενώ για τους ασθενείς με ορθοπρωκτίτιδα (νόσο εντοπισμένη στα τελευταία 10–15 cm από τον πρωκτό) ο σχετικός κίνδυνος δεν είναι πρακτικά αυξημένος σε σχέση με το γενικό πληθυσμό.⁵⁸

Οι ασθενείς με νόσο του Crohn έχουν και αυτοί αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΚΠΕ (έχει αναφερθεί 4–20 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα),⁵⁹ ενώ, σύμφωνα με άλλες παρατηρήσεις, δεν έχει διαπιστωθεί αυξημένη επίπτωση ΚΠΕ στους ασθενείς με νόσο του Crohn σε σχέση με το γενικό πληθυσμό.⁶⁰ Ο ΚΠΕ σε ασθενείς με νόσο του Crohn εμφανίζεται σε πιο νεαρή ηλικία⁶¹ σε σχέση με το γενικό πληθυσμό και μπορεί να εντοπίζεται σε περιοχή στένωσης ή χειρουργικής παράκαμψης του ε-

ντέρου. Τα νεοπλασματικά κύτταρα είναι συχνά βλενώδους σύστασης και ο καρκίνος αναπτύσσεται σε θέσεις με βαριά δυσπλασία.

6. ΟΔΗΓΙΕΣ ΚΟΙΝΗΣ ΑΠΟΔΟΧΗΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΗ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ

Η μέχρι στιγμής διεθνώς αποδεκτή τακτική δευτερογενούς πρόληψης του καρκίνου του παχέος εντέρου περιλαμβάνει τις ακόλουθες οδηγίες (δεν πρέπει, πάντως, να παραβλέπεται το γεγονός ότι η τακτική μπορεί να κυμαίνεται ανάλογα με τα διαθέσιμα μέσα, την επίπτωση της νόσου και την κοινωνικο-οικονομική κατάσταση του πληθυσμού της κάθε χώρας).

6.1. Άτομα με σχετικό κίνδυνο

Στα άτομα με *σχετικό κίνδυνο* (ενήλικες άνω των 50 ετών χωρίς άλλους παράγοντες κινδύνου) πρέπει να διενεργείται εξέταση αίματος στα κόπρανα ανά έτος και ορθοσιγμοειδοσκόπηση ανά 3–5 έτη.^{35,40} Επί θετικού ευρήματος, πρέπει να διενεργείται ολική κολοσκόπηση (ή, εναλλακτικά, σιγμοειδοσκόπηση και διάβαση παχέος εντέρου διπλής αντίθεσης). Σε περίπτωση ανεύρεσης αδενωματώδους πολύποδα, ιδιαίτερα με διάμετρο μεγαλύτερη από 1 cm, είναι απαραίτητη η ολική κολοσκόπηση και η ενδοσκοπική αφαίρεση των πολυπόδων. Σε περίπτωση που η εστία της αιμορραγίας δεν ανευρεθεί στο κατώτερο πεπτικό, πρέπει να διερευνάται το ανώτερο πεπτικό σύστημα με γαστροσκόπηση.

Σύμφωνα με νεότερα δεδομένα, στα άτομα με σχετικό κίνδυνο είναι δυνατό να διενεργείται ολική κολοσκόπηση ανά δεκαετία ή βαριούχος υποκλυσμός με διπλή σκιαγραφική αντίθεση ανά 5–10 χρόνια, εφόσον ο ασθενής συμφωνεί με τη διενέργεια των εξετάσεων αυτών.^{40,45}

6.2. Ομάδες ατόμων με αυξημένο ή μεγάλο κίνδυνο

6.2.1. Οικογενής αδενωματώδης πολυποδίαση. Σε οικογένειες με μέλη πάσχοντα από οικογενή αδενωματώδη πολυποδίαση πρέπει να γίνεται γενετικός έλεγχος για μετάλλαξη του γονιδίου APC, ο οποίος θα αρχίζει από ένα πάσχον μέλος. Αν η παραπάνω δοκιμασία δεν είναι διαθέσιμη ή είναι αρνητική στον πάσχοντα, οι συγγενείς πρώτου και δεύτερου βαθμού ασθενών πασχόντων από αδενωματώδη πολυποδίαση του κόλου πρέπει να υποβάλλονται σε σιγμοειδοσκόπηση ανά 6–12 μήνες, από την ηλικία των 12 μέχρι την ηλικία των 40 ετών (μετά την ηλικία αυτή, ο έλεγχος γίνεται ανά τριε-

τία). Εφόσον βρεθούν πολλαπλοί αδενωμάτωσης πολύποδες (πάσχον άτομο), επιβάλλεται στενότερη ενδοσκοπική παρακολούθηση του πάσχοντος ατόμου και κολεκτομή την κατάλληλη στιγμή.^{40,45}

6.2.2. Κληρονομικός μη πολυποειδής καρκίνος παχέος εντέρου. Οι ασθενείς με κληρονομικό μη πολυποειδή ΚΠΕ (ΚΜΠ-ΚΠΕ, τα σύνδρομα Lynch I και II) πρέπει να υποβάλλονται σε κολεκτομή και ειλεορθική αναστόμωση και έκτοτε σε ορθοσκόπηση ανά έτος. Οι συγγενείς ασθενών με ΚΜΠ-ΚΠΕ πρέπει να υποβάλλονται σε ολική κολοσκόπηση από την ηλικία των 25 ετών ή 5 έτη πριν από την ηλικία εμφάνισης του ΚΠΕ στον ασθενή. Η κολοσκόπηση επαναλαμβάνεται κάθε 2–3 έτη, ενώ ανά έτος γίνεται και δοκιμασία ανίχνευσης αίματος στα κόπρανα. Στις γυναίκες με σύνδρομο Lynch II είναι απαραίτητη η γυναικολογική εξέταση και η παρακολούθηση από την ηλικία των 18 ετών, λόγω της υψηλής επίπτωσης πρώιμου γυναικολογικού καρκίνου.

Επιπροσθέτως, στις οικογένειες με ΚΜΠ-ΚΠΕ θα πρέπει να εφαρμόζεται και γενετικός έλεγχος μεταλλάξεων των γονιδίων *hMLH1* και *hMSH2*, ξεκινώντας από πάσχον μέλος, αλλά ο έλεγχος αυτός δεν είναι προς το παρόν διαθέσιμος στην καθημερινή πράξη.^{40,45,49}

6.2.3. Αδενωμάτωσης πολύποδες. Τα άτομα με επιθηλιακούς (αδενωμάτωσης πολύποδες) πρέπει να παρακολουθούνται περιοδικά όταν οι πολύποδες τους είναι πολλαπλοί ή μεγαλύτεροι από 1 cm, όταν είναι λαχνωτοί ή μικτοί και όταν έχουν υψηλού βαθμού δυσπλασία στην ιστολογική εξέταση. Πρέπει να αφαιρείται ενδοσκοπικά με βροχοδιαθερμία κάθε αδενωμάτωσης πολύποδας και να αποστέλλεται για ιστολογική εξέταση. Η παρακολούθηση μετά την πολυεκτομή με κολοσκόπηση εξατομικεύεται (μετά 6 μήνες, 1 έτος, μετά 3 έτη απαραίτητως και στη συνέχεια ανά πενταετία).^{35,40}

6.2.4. Προηγούμενος καρκίνος παχέος εντέρου. Οι ασθενείς με ΚΠΕ, μετά τη θεραπευτική εγχείρηση θα πρέπει να υποβάλλονται σε κολοσκόπηση εντός 6–12 μηνών (και στη συνέχεια ανά έτος επί δύο έτη, προαιρετικά) και ακολούθως ανά τριετία (κατ' άλλους ανά πενταετία, μετά την πρώτη αρνητική εξέταση στην τριετία).^{35,40,52} Επίσης, πρέπει να γίνεται δοκιμασία ανίχνευσης αίματος στα κόπρανα ανά έτος, καθώς και μέτρηση του καρκινοεμβρυϊκού αντιγόνου (CEA) ανά εξάμηνο για τρεις φορές και στη συνέχεια ανά έτος για 5 φορές. Ειδικά οι ασθενείς με καρκίνο του ορθού και χαμηλή πρόσθια εκτομή θα πρέπει να υποβάλλονται σε ορθοσιγμοειδοσκόπηση ανά εξάμηνο (λόγω του αυξη-

μένου κινδύνου τοπικής υποτροπής) και σε έλεγχο με υπερηχογράφημα ή αξονική τομογραφία περιοδικά (λόγω του αυξημένου κινδύνου μεταστάσεων).^{62,63}

6.2.5. Συγγενείς ασθενών με καρκίνο παχέος εντέρου. Οι πρώτου βαθμού συγγενείς των ασθενών με ΚΠΕ πρέπει να ελέγχονται όπως και τα άτομα σχετικού κινδύνου, αλλά ο έλεγχος πρέπει να αρχίζει από την ηλικία των 40 ετών. Αν ο πάσχων ήταν μικρότερος των 55 ετών, τότε ο έλεγχος των συγγενών είναι διαφορετικός και πρέπει να περιλαμβάνει κολοσκόπηση ανά 3–5 έτη από την ηλικία των 40 ετών, ιδιαίτερα λόγω της ύποψιας παρουσίας κληρονομικού μη πολυποειδούς καρκίνου στην οικογένεια.^{35,40,45,55}

6.2.6. Ιδιοπαθής φλεγμονώδης πάθηση των εντέρων. Οι ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα πρέπει να παρακολουθούνται με κολοσκόπηση σε φάση ηρεμίας και με πολλαπλές βιοψίες. Η παρακολούθηση ξεκινά 8–10 έτη μετά από την έναρξη της νόσου σε ασθενείς με πανκολίτιδα και 12–15 έτη μετά από την έναρξη της νόσου σε ασθενείς με αριστερή κολίτιδα. Σε περίπτωση ανεύρεσης μεγάλου βαθμού δυσπλασίας ή μακροσκοπικής βλάβης απαιτείται κολεκτομή, σε ήπια δυσπλασία επανέλεγχος μετά από 3–6 μήνες (επί επιμονής των ευρημάτων επιβάλλεται κολεκτομή), σε ακαθόριστη δυσπλασία επανέλεγχος μετά από 1 έτος και σε απουσία δυσπλασίας επανέλεγχος μετά από 1–2 έτη.^{64,65}

Στους ασθενείς με νόσο του Crohn γίνεται εξατομικευση της ενδοσκοπικής παρακολούθησης ανάλογα με τα συμπτώματα και πρέπει να δίνεται έμφαση σε περιοχές με στένωση του αυλού.^{65,66} Δεν υπάρχουν τεκμηριωμένα βιβλιογραφικά δεδομένα για την ορθή ενδοσκοπική επιτήρηση στη νόσο του Crohn.

7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Οι σωστές διαιτητικές συνήθειες μπορούν να συμβάλουν στη μείωση του επιπολασμού του ΚΠΕ σε έναν πληθυσμό.

Επιπροσθέτως, η δημοφιλής άποψη ότι ο ΚΠΕ είναι ανίατη νόσος και ότι η χειρουργική επέμβαση οδηγεί σε χαμηλή ποιότητα ζωής λόγω της κολοστομίας, πρέπει να αποδοκιμάζεται. Η ενδοσκοπική αφαίρεση των αδενωμάτωδων πολυπόδων, η στενή παρακολούθηση των ομάδων υψηλού κινδύνου, καθώς και η κατάλληλη παρακολούθηση των ασθενών με σχετικό κίνδυνο μπορεί να συμβάλει σε μείωση της θνησιμότητας από ΚΠΕ.

Επίσης, πάνω απ' όλα, η σωστή πρωτογενής και δευτερογενής πρόληψη μπορεί να μειώσει ουσιαστικά τη θνησιμότητα από ΚΠΕ στη χώρα μας.

ABSTRACT

Prevention of colorectal cancerD.K. CHRISTODOULOU,¹ E.V. TSIANOS^{1,2}¹Department of Gastroenterology, ²Division of Internal Medicine,

Medical School, University of Ioannina, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2000, 17(6):566–575

Colorectal cancer is one of the leading causes of death from cancer all over the world. In Greece, it is fourth among causes of death from cancer. The prevention of colorectal cancer involves two steps: primary and secondary prevention. In primary prevention attempts are made to avoid new cases of colorectal cancer and in secondary prevention the aim is to eliminate the premalignant lesions and to make an early diagnosis of colorectal cancer at a surgically curable stage. In primary prevention the genetic factors which cause colorectal cancer are examined, such as mutant genes in the familial syndromes of adenomatous polyposis or non-polypoid colorectal cancer. In addition, recommendations are made for improvement of dietary habits (reduction of consumption of animal fat, red meat and alcohol, and increase of consumption of dietary fiber, fruits, vegetable, calcium and olive oil), management of obesity and elimination of smoking and exposure to asbestos. In secondary prevention all persons at average risk should be tested appropriately (i.e. adults over 50 years without a family history of colorectal cancer or any other risk factor). The recommended tests are digital rectal examination, fecal test for occult blood, sigmoidoscopy and even colonoscopy. In high-risk groups (those with a family history of cancer, a history of adenomatous polyps, inflammatory bowel disease or familial syndromes of polyposis or non-polypoid colorectal cancer) screening is started at an earlier age and is more intense. In the future, genetic testing for mutant genes may further contribute to the reduction of the mortality rate in those familial hereditary syndromes which cause colorectal cancer.

Key words: Colorectal cancer, Prevention, Screening

Βιβλιογραφία

- DE VESA S, CHOW W. Variation of colorectal cancer incidence in the United States by subsite of origin. *Cancer* 1993, 71:3819–3826
- SILVERBERG E, BORING CC, SQUIRES TS. Cancer statistics. *Cancer* 1991, 40:9–16
- ΤΖΟΥΡΜΑΚΑΙΩΤΗΣ Δ. Πρόληψη του καρκίνου του παχέως εντέρου. *Info-Gastroenterology* 1999, 4:2–5
- PARKER SL, TONG T, BOLDEN S, WINGO PA. Cancer statistics 1997. *CA Cancer J Clin* 1997, 47:5–27
- LEPPERT M, DOBBS M, SCAMBLER P, O'CONNELL P, NAKAMURA Y, STANFORD ET AL. The gene for familial polyposis coli maps to the long arm of the chromosome 5. *Science* 1987, 238:1411–1413
- JOSLYN G, CARLSON M, THLIVERIS A, ALBERTSEN H, GELBERT L, SAMOWITZ W ET AL. Identification of deletion mutations and three new genes at the familial polyposis locus. *Cell* 1991, 66:601–613
- KONISHI M, KIKUCHI-YANOSHITA R, TANAKA K, MURAOKA M, ONDA A, OKUMURA Y ET AL. Molecular nature of colon tumors in hereditary nonpolyposis colon cancer, familial polyposis and sporadic colon cancer. *Gastroenterology* 1996, 111:307–317
- VOGELSTEIN B, FEARON ER, HAMILTON SR, KERN SE, PREISINGER AC, LEPPERT M ET AL. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med* 1988, 319:525–532
- BOS JL. Ras oncogenes in human cancer: a review. *Cancer Res* 1989, 49:4682–4689
- THORSON AG, KNEZETIC JA, LYNCH HT. A century of progress in hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome). *Dis Colon Rectum* 1999, 42:1–9
- REDDY BS. Dietary fat and its relationship to large bowel cancer. *Cancer Res* 1981, 41:3700–3705
- DAVIDSON LA, LUPTON JR, JIANG YH, CHANG WC, AUKEMA HM, CHAPKIN RS. Dietary fat and fiber alter rat colonic protein kinase C isoenzyme expression. *J Nutr* 1995, 125:49–56
- WILLETT WC, STAMPFER MJ, COLDITZ GA, ROSNER BA, SPEIZER FE. Relation of meat, fat and fiber intake to risk of colon cancer in a prospective study among women. *N Engl J Med* 1990, 323:1664–1672
- REDDY BS, SHARMA C, SIMI B, ENGLE A, LAAKSO K, PUSKA P ET AL. Metabolic epidemiology of colon cancer: effect of dietary fiber on fecal mutagens and bile acids in healthy subjects. *Cancer Res* 1987, 47:644–648
- HEILBRUN LK, NOMURA A, HANKIN JH, STEMMERMMANN GN. Diet and colorectal cancer with reference to fiber intake. *Int J Cancer* 1989, 44:1–6

16. COLACCHIO TA, MEMOLI VA. Chemoprevention of colorectal neoplasms. Ascorbic acid and beta-carotene. *Arch Surg* 1986, 121: 1421–1424
17. COOK MG, McNAMARA P. Effect of dietary vitamin E on dimethylhydrazine-induced colonic tumors in mice. *Cancer Res* 1980, 40: 1329–1331
18. TEMPLE NJ, BASU TK. Selenium and cabbage and colon carcinogenesis in mice. *J Natl Cancer Inst* 1987, 79:1131–1134
19. LIPKIN M, NEWMARK H. Effect of added dietary calcium on epithelial cell proliferation in subjects at high risk for familial colon cancer. *N Engl J Med* 1985, 313:1381–1384
20. VAN DER MEER R, WELBERG JW, KUIPERS F, KLEIBEUKER JH, MULDER NH, TERMONT DS ET AL. Effects of supplemental dietary calcium on the intestinal association of calcium phosphate and bile acids. *Gastroenterology* 1990, 99:1653–1659
21. LANS JI, JASZEWSKI R, ARLOW F, TUREAUD J, LUK GD, MAJUMDAR AP ET AL. Supplemental calcium suppresses ornithine decarboxylase activity in elderly patients with adenomatous polyps. *Cancer Res* 1991, 51:3416–3419
22. KIKENDALL JW, BOWEN PE, BURGESS MB, MAGNETTI C, WOODWARD J, LANGENBERG P. Cigarettes and alcohol as independent risk factors for colonic adenomas. *Gastroenterology* 1989, 97:660–664
23. STEMMERMANN GN, NOMURA AM, HEILBRUN LK, POLLACK ES, KAGAN A. Serum cholesterol and colon cancer incidence in Hawaiian Japanese men. *J Natl Cancer Inst* 1981, 67:1179–1182
24. TORNBERG SA, HOLM LE, CARSTENSEN JM, EKLUND GA. Risks of cancer of the colon and rectum in relation to serum cholesterol and beta-lipoprotein. *N Engl J Med* 1986, 315:1629–1633
25. BAYERDORFER E, MANNES GA, RICHTER WO, OCHSENKUKN T, SEEHOLZER G, KOPCKE W ET AL. Decreased high-density lipoprotein cholesterol and increased low-density cholesterol levels in patients with colorectal adenomas. *Ann Intern Med* 1993, 118: 481–487
26. WINAWER SJ, FLEHINGER BJ, BUCHALTER J, HERBERT E, SKIKE M. Declining serum cholesterol levels prior to diagnosis of colon cancer: a time-trend, case-control study. *JAMA* 1990, 263:2083–2085
27. LIPPMAN SM, BENNER SE, HONG WK. Cancer chemoprevention. *J Clin Oncol* 1994, 12:851–873
28. GREENBERG ER, BARON JA, TOSTESON TD, FREEMAN DH Jr, BECK GJ, BOND JH ET AL. A clinical trial of antioxidant vitamins to prevent colorectal adenoma. *N Engl J Med* 1994, 331:141–147
29. GIOVANNUCCI E, EGAN KM, HUNTER DJ, STAMPFER MJ, COLDITZ GA, WILLETT WC ET AL. Aspirin and the risk of colorectal cancer in women. *N Engl J Med* 1995, 333:609–614
30. BURING JE, LEE IM, HENNEKENS CH. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and colorectal cancer. A promising hypothesis but not yet proven. *Cancer* 1994, 74:1837–1839
31. MUSCAT JE, STELLMAN SD, WYNDER EL. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and colorectal cancer. *Cancer* 1994, 74:1847–1854
32. THUN MJ, NAMBOODIRI MM, HEATH CW Jr. Aspirin use and reduced risk of fatal colon cancer. *N Engl J Med* 1991, 325:1593–1596
33. GIARDIELLO FM, HAMILTON SR, KRUSH AJ, PIANTADOSI S, HYLIND LM, CELANO P ET AL. Treatment of colonic and rectal adenomas with sulindac in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 1993, 328:1313–1316
34. PIAZZA GA, RAHM AL, KRUTZSCH M, SPERI G, PARANKA NS, GROSS PH ET AL. Antineoplastic drugs sulindac sulfide and sulfone inhibit cell growth in inducing apoptosis. *Cancer Res* 1995, 55:3110–3116
35. BRESALIER RS, KIM YS. Malignant neoplasms of the large intestine. Diagnosis and screening. In: Feldmann M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH (eds) *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 6th ed. WA Saunders Co, 1998:1927–1933
36. ALLISON JE, TEKAWA IS, RANSOM LJ, ADRAIN AL. A comparison of fecal occult-blood tests for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med* 1996, 334:155–159
37. ST JOHN DJ, YOUNG GP, ALEXEYEV MA, DEAKON MC, CUTHBERTSON AM, MACRAE FA ET AL. Evaluation of new occult blood tests for detection of colorectal neoplasia. *Gastroenterology* 1993, 104:1161–1168
38. SELBY JV, FRIEDMAN GD, QUESENBERRY CP, WEISS NS. A case-control study of screening sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer. *N Engl J Med* 1992, 326:653–657
39. WINAWER SJ, ZAUBER AG, HO MN, O'BRIEN MJ, GOTTLIEB LS, STERNBERG SS ET AL. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. *N Engl J Med* 1993, 329:1977–1981
40. WINAWER SJ, FLETCHER RH, MILLER L, GODLEE F, STOLAR MH, MURLOW CD ET AL. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology* 1997, 112:594–642
41. POWEL SM, PETERSEN GM, KRUSH AJ, BOOKER S, JEN J, GIARDIELLO FM ET AL. Molecular diagnosis of adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 1993, 329:1982–1987
42. JARVINEN HJ, MECKLIN JP, SISTONEN P. Screening reduces colorectal cancer rate in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 1995, 108:1405–1411
43. SIDRANSKY D, TOKINO T, HAMILTON SR, KINZLER KW, LEVIN B, FROST P ET AL. Identification of *ras* oncogene mutations in the stool of patients with curable colorectal tumors. *Science* 1992, 256:102–105
44. BATES SE. Clinical applications of serum tumors markers. *Ann Intern Med* 1991, 115:623–638
45. HELM JF, SANDLER RS. Colorectal cancer screening. *Med Clin North Am* 1999, 83:1403–1421
46. VASEN HF, WIJNEN JT, MENKO FH, KLEIBENKER JH, TAAL BG, GRIFFOEN G ET AL. Cancer risk in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer diagnosed by mutation analysis. *Gastroenterology* 1996, 110:1020–1027
47. VASEN HF, MECKLIN JP, KHAN PM, LYNCH HT. The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer. *Dis Colon Rectum* 1991, 34:424–425
48. LYNCH HT, SMYRK TC. Identifying hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *N Engl J Med* 1998, 338:1537–1538
49. LUCE M, MARRA G, CHAUHAN DP, LAGHI L, CARETHERS JM, CHERIAN SP ET AL. *In vitro* transcription/translation assay for the screening of

- hMLH1* and *hMSH2* mutations in familial colon cancer. *Gastroenterology* 1995, 109:1368–1374
50. GELLER G, BOTKIN JR, GREEN MJ, PRESS N, BIESECKER BB, WILFOND B ET AL. Genetic testing for susceptibility to adult-onset cancer: the process and content of informed consent. *JAMA* 1997, 227: 1467–1474
51. WINJEN JT, VASEN HF, KHAN PM, ZWINDERMAN AH, VAN DER KLIFT H, MULDER A ET AL. Clinical findings with implications for genetic testing in families with clustering of colorectal cancer. *N Engl J Med* 1998, 339:511–518
52. OVASKA J, JARVINEN H, KUJARI H, PERTTILA I, MECKLIN JP. Follow up of patients operated on for colorectal carcinoma. *Am J Surg* 1990, 157:593–596
53. HEALD RJ. Synchronous and metachronous carcinoma of the colon and rectum. *Ann R Coll Surg Engl* 1990, 72:172–174
54. LANGEVIN JM, NIVATVONG S. The true incidence of synchronous cancer of the large bowel. A prospective study. *Am J Surg* 1984, 197:330–333
55. FUCHS CS, GIOVANNUCCI EL, COLDITZ GA, HUNTER DJ, SPEIZER FE, WILLET WC. A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 1994, 331:1669–1674
56. GIARDIELLO FM, WELSH SB, HAMILTON SR, OFFERHAUS GJ, GITTELSON AM, BOOKER SV ET AL. Increased risk of cancer in the Peutz-Jeghers syndrome. *N Engl J Med* 1987, 316:1511–1514
57. EKBOM A, HELMICK C, ZACK M, ADAMI HO. Ulcerative colitis and colorectal cancer: a population-based study. *N Engl J Med* 1990, 323:1228–1233
58. GREENSTEIN AJ, SACHAR DB, SMITH H, PUCILLO A, PAPATESTAS AE, KREEL I ET AL. Cancer in universal and left-sided ulcerative colitis: factors determining risk. *Gastroenterology* 1979, 77:290–294
59. HAMILTON SR. Colorectal carcinoma in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1985, 89:398–407
60. PERSSON PG, KARLEN P, BERNELL O, LEIJONMARCK CE, BROSTROM O, AHLBOM A ET AL. Crohn's disease and cancer: A population-based cohort study. *Gastroenterology* 1994, 107:1675–1679
61. TSIANOS EV, CHRISTODOULOU DK, KATSANOS KH, TZALAVRA E, STYLIANIDIS G, SKOPELITOU A ET AL. Small bowel adenocarcinoma presenting as first manifestation of Crohn's disease. *Gut* 1999, 45(Suppl 5):A281
62. KROOK JE, MOERTEL CG, GUNDERSON LL, WIEAND HS, COLLINS RT, BEART RW ET AL. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1991, 324:709–715
63. RICH T, GUNDERSON LL, LEW R, GALDIBINI JJ, COHEN AM, DONALDSON E. Patterns of recurrence of rectal cancer after potentially curative surgery. *Cancer* 1983, 52:1317–1329
64. CHOI PM, NUGENT FW, SCHOETZ DJ Jr, SILVERMANN ML, HAGGITT RC. Colonoscopic surveillance reduces mortality from colorectal cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1993, 105:418–424
65. TSIANOS EV. Risk of cancer in inflammatory bowel disease. *Eur J Intern Med* 2000, 11:75–78
66. EKBOM A, HELMICK C, ZACK M, ADAMI HO. Increased risk of large-bowel cancer in Crohn's disease with colonic involvement. *Lancet* 1990, 336:357–359

Corresponding author:

E.V. Tsianos, Division of Internal Medicine, Medical School, University of Ioannina, GR-451 10 Ioannina, Greece
