

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Πρόληψη του ορθοκολικού καρκίνου και προσυμπτωματικός έλεγχος

Ο ορθοκολικός καρκίνος (colorectal cancer, CRC) είναι ένας από τους συχνότερους καρκίνους παγκοσμίως, σχετίζεται με την υιοθέτηση του δυτικού τρόπου ζωής και στην πλειονότητα των περιπτώσεων –αν εξαιρεθούν οι κληρονομικές μορφές του– εμφανίζεται σε ηλικιωμένους ασθενείς. Αυτό σημαίνει ότι με τις κατάλληλες στρατηγικές πρόληψης, είτε πρωτογενώς με την αλλαγή του τρόπου ζωής, είτε δευτερογενώς με τον προσυμπτωματικό έλεγχο, μπορεί να επιτευχθεί μείωση τόσο της επίπτωσής του, όσο και της θνησιμότητας που προκαλείται εξαιτίας του. Παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται μακροπρόθεσμα με την ανάπτυξη CRC και αποτελούν στόχο της πρωτογενούς πρόληψης είναι η μειωμένη κατανάλωση φρούτων και λαχανικών, η αυξημένη κατανάλωση λίπους, το κάπνισμα, η αυξημένη κατανάλωση οινόπνευματος και η μειωμένη φυσική δραστηριότητα. Αναφορές, ωστόσο, υπάρχουν και για ενδεχόμενες προοπτικές χημειοπροφύλαξης με τη βοήθεια φαρμακευτικών προϊόντων, όπως είναι τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη. Σε ό,τι αφορά στον προσυμπτωματικό έλεγχο, η έναρξή του συνιστάται να γίνεται από την ηλικία των 50 ετών για άτομα με μέσο κίνδυνο για την εμφάνιση CRC, νωρίτερα όμως για εκείνους με αυξημένο κίνδυνο, όπως με οικογενειακό ιστορικό CRC ή οικογενείς μορφές καρκίνου, σύμφωνα με καθορισμένες οδηγίες για τη συχνότητα του ελέγχου. Την πρότυπη μέθοδο του ανωτέρω ελέγχου αποτελεί η κολοσκόπηση, η οποία επιτυγχάνει την αποκάλυψη σημαντικού αριθμού ασθενών με προκαρκινικές βλάβες, συμβάλλοντας έτσι στη μεγάλη μείωση του αριθμού θανάτων από CRC.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο ορθοκολικός καρκίνος (colorectal cancer, CRC) αποτελεί πρόβλημα δημόσιας υγείας, αφού κάθε χρόνο διαγιγνώσκονται σχεδόν ένα εκατομμύριο νέες περιπτώσεις παγκοσμίως και εξαιτίας του προκαλούνται μισό εκατομμύριο θάνατοι. Τα υψηλότερα ποσοστά σημειώνονται στη βόρεια Αμερική, στην Ευρώπη και στην Αυστραλία, ενώ τα ποσοστά σε Αφρική και Ασία είναι χαμηλά, αυξάνονται όμως σε χώρες που υιοθετούν δυτικές διατροφικές συνήθειες.¹

Η συχνότητα εμφάνισης της νόσου είναι μεγαλύτερη στους άνδρες απ' ό,τι στις γυναίκες (19,1 και 14,4/100.000, αντίστοιχα), ενώ πρόσφατα επιδημιολογικά δεδομένα έδειξαν ότι στις ΗΠΑ είναι ο τρίτος συχνότερος τύπος καρκίνου, παρά το γεγονός ότι τόσο στις ΗΠΑ όσο και στην Ευρώπη αποτελεί τη δεύτερη πιο συχνή αιτία θανάτου μεταξύ των διαφόρων μορφών νεοπλασμάτων. Ενδεικτικά, το 2002 καταγράφηκαν 944.717 περιστατικά CRC παγκοσμίως, από τα οποία 498.754 νέες περιπτώσεις σε άνδρες και 445.963 νέες περιπτώσεις σε γυναίκες. Μάλιστα,

ποσοστό >1/3 των περιπτώσεων καταγράφηκαν εκτός των βιομηχανικών χωρών, γεγονός που καταρρίπτει το μύθο ότι ο CRC αφορά αυστηρά στις δυτικές χώρες. Επιπλέον, η αύξηση του μέσου όρου ζωής του πληθυσμού των μη βιομηχανοποιημένων χωρών θα αυξήσει τον αριθμό των περιπτώσεων διαγνωσμένου CRC στα επόμενα χρόνια. Εξάλλου, το 90% των περιπτώσεων CRC αφορά στις ηλικίες >40 ετών, με το 85% αυτών να παρατηρείται σε ηλικίες >60 ετών (εικ. 1).^{2,3}

2. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΤΟΥ ΟΡΘΟΚΟΛΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΚΑΙ ΤΗΣ ΠΡΟΓΝΩΣΗΣ ΤΟΥ

Για την εμφάνιση του CRC, εκτός από την ηλικία, έχουν ενοχοποιηθεί κληρονομικοί αλλά και τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου (πίν. 1). Έχει αποδειχθεί ότι >75% των περιπτώσεων ορθοκολικού καρκίνου αφορά σε μη κληρονομήσιμες ή σε σποραδικές μορφές της νόσου (πίν. 2). Οι κατηγορίες υψηλού κινδύνου ασθενών, όπως εκείνοι με οικογενείς μορφές της νόσου, με οικογενειακό ιστορικό

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2010, 27(2):151–164
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2010, 27(2):151–164

Ε. Τσακίριδου,¹
Κ. Αργυρίου,²
Α. Χατζητόλιος³

¹Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα
«Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας»,
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας, Βόλος

²Α΄ Παθολογική Κλινική, ΓΝΝ Σερρών,
Σέρρες

³Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική
Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο
Θεσσαλονίκης, Νοσοκομείο «ΑΧΕΠΑ»,
Θεσσαλονίκη

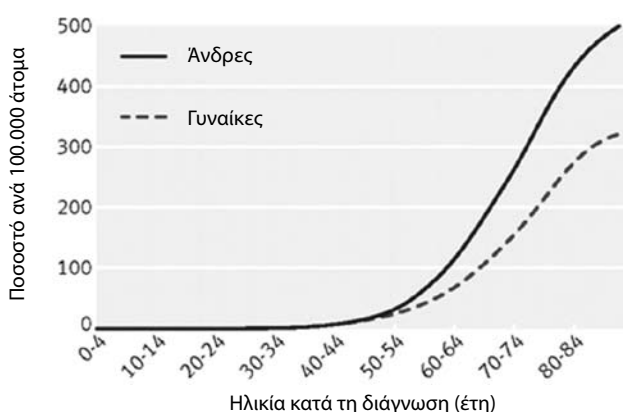
Prevention and screening
for colorectal cancer

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Ορθοκολικός καρκίνος
Παράγοντες κινδύνου
Προσυμπτωματικός έλεγχος
Χημειοπροφύλαξη

Υποβλήθηκε 8.9.2008
Εγκρίθηκε 4.12.2008



Εικόνα 1. Συχνότητα εμφάνισης ορθοκολικού καρκίνου ανάλογα με την ηλικία και το φύλο.³

Πίνακας 1. Παράγοντες κινδύνου για ορθοκολικό καρκίνο (CRC).

Ηλικία >50 ετών
Ατομικό ιστορικό CRC
Ατομικό ιστορικό πολυπόδων
Οικογενειακό ιστορικό CRC ή αδενωματώδων πολυπόδων
Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου (κυρίως ελκώδης κολίτιδα)
Οικογενείς μορφές CRC
Τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου
– Δίαιτα πλούσια σε λιπαρά
– Δίαιτα πτωχή σε φρούτα και λαχανικά
– Έλλειψη φυσικής άσκησης
– Παχυσαρκία
– Κάπνισμα
– Οινόπνευμα

Πίνακας 2. Σχετική συχνότητα μορφών ορθοκολικού καρκίνου (CRC).

Σποραδικές μορφές της νόσου	75%
Οικογενειακό ιστορικό CRC	15–20%
Κληρονομικός μη πολυποδιακός (HNPCC) ή σύνδρομο Lynch	3–4%
Οικογενής αδενωματώδης πολυποδίαση (FAP)	1%
Σύνδρομο αμαρτωματώδους πολυποδίασης και υπερπλαστική πολυποδίαση	<1%
Ελκώδης κολίτιδα	2%

CRC ή αδενωματώδους πολυποδίασης αλλά και ατομικό ιστορικό αδενωματώδους πολύποδα ή φλεγμονώδους νόσου του εντέρου, αποτελούν μόνο το 25–30% των περιπτώσεων CRC, με το μεγαλύτερο ποσοστό από αυτές, δηλαδή το 15–20%, να αφορά στις περιπτώσεις ασθενών με οικογενειακό ιστορικό CRC.⁴

Οι οικογενείς μορφές της νόσου ενοχοποιούνται για το 3–6% όλων των ορθοκολικών καρκίνων. Για το μεγαλύτερο ποσοστό των μορφών αυτών ευθύνονται η οικογενής αδενωματώδης πολυποδίαση (FAP, περίπου 1%) και ο κληρονομικός μη πολυποδιακός καρκίνος (HNPCC, περίπου 3–4%), γνωστός και ως σύνδρομο Lynch. Άλλες σπανιότερες μορφές κληρονομήσιμων μορφών CRC είναι τα σύνδρομα αμαρτωματώδων πολυπόδων και η υπερπλαστική πολυποδίαση (πίν. 2).

Σε ό,τι αφορά στην ελκώδη κολίτιδα, μελέτες έδειξαν ότι οι ασθενείς αυτοί έχουν σχετικό κίνδυνο 2–8,2 σε σχέση με το γενικό πληθυσμό να αναπτύξουν CRC και ότι ευθύνεται για το 2% περίπου των περιπτώσεων CRC. Τέλος, οι αδενωματώδεις πολύποδες θεωρούνται προκαρκινωματώδεις βλάβες, με τον κίνδυνο εξαλλαγής να αυξάνει στην περίπτωση που εμφανίζουν υψηλού βαθμού δυσπλασία και το μέγεθός τους υπερβαίνει το 1 cm. Υψηλότερο κίνδυνο για κακοήγη εξαλλαγή ή προδιάθεση για πιο επιθετικές μορφές καρκίνου έχουν και τα επίπεδα αδενώματα, τα οποία είναι πιο δύσκολο να ανιχνευτούν ενδοσκοπικά και αποτελούν το 10% περίπου όλων των πολυπόδων.⁵

Αναφορικά με την πρόελευση του CRC, τα ποσοστά επιβίωσης διαφέρουν ανάλογα με το στάδιο εντόπισής του, στις περιπτώσεις όπου είναι δυνατή η εξαίρεση του καρκίνου. Έτσι, ενώ η πενταετής επιβίωση των ασθενών με CRC σταδίου C κατά Dukes είναι 30%, αυξάνει στο 45% για ασθενείς σταδίου B, ενώ τα αντίστοιχα ποσοστά για ασθενείς σταδίου A είναι 80% περίπου. Εξάλλου, η πενταετής επιβίωση μετά από απλή εκτομή αδενωματώδους μισχωτού πολύποδα που περιέχει καρκίνωμα *in situ* πλησιάζει το 100%, γεγονός που υποδηλώνει την ανάγκη της έγκαιρης διάγνωσης με προσυμπτωματικό έλεγχο και της δέουσας θεραπείας.⁶

Εκτός από την αναγνώριση των ατόμων με προδιαθεσικούς παράγοντες στο οικογενειακό ή το ατομικό ιστορικό και την ανάγκη έγκαιρης διάγνωσης με προληπτικό έλεγχο, όπου απαιτείται, σύμφωνα με τις οδηγίες που θα αναπτυχθούν στη συνέχεια, οι στρατηγικές πρόληψης που απευθύνονται στο γενικό πληθυσμό –από τον οποίο προέρχονται και τα περισσότερα περιστατικά– αφορούν σε παράγοντες που φαίνεται να ενοχοποιούνται από κοινού ή μεμονωμένα για τον κίνδυνο ανάπτυξης CRC. Σε αυτούς συγκαταλέγονται η μειωμένη φυσική δραστηριότητα, η παχυσαρκία, το κάπνισμα, το οινόπνευμα και οι ειδικές διαιτητικές συνήθειες, όπως η αυξημένη κατανάλωση λίπους και η μειωμένη πρόσληψη φυτικών ινών.⁷

Από πολυπαραγοντικές αναλύσεις προοπτικών μελετών και μετα-αναλύσεις σχετικά με τους παράγοντες κινδύνου για CRC προέκυψε θετική συσχέτιση με το οικογενειακό

ιστορικό καρκίνου σε έναν ή περισσότερους συγγενείς 1ου βαθμού, με το κάπνισμα και την αυξημένη κατανάλωση οιοπνεύματος, ενώ αντίστροφη συσχέτιση βρέθηκε με την κατανάλωση φυτικών ινών, την ημερήσια πρόσληψη βιταμίνης D, τη φυσική δραστηριότητα και την κατανάλωση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων. Για τον κίνδυνο CRC σε ασθενείς με οικογενειακό ιστορικό CRC και αδενωματοδών πολυπόδων, η μετα-ανάλυση έδειξε ακόμη μεγαλύτερη αύξηση του σχετικού κινδύνου για περισσότερους από ένα συγγενείς αλλά και για συγγενή 1ου βαθμού με διαγνωσμένο CRC πριν από την ηλικία των 45 ετών. Τέλος, ισχυρή θετική συσχέτιση βρέθηκε να υπάρχει μεταξύ του ατομικού ιστορικού αδενωματοδών πολυπόδων και CRC, κάτι που φαίνεται να ενισχύει την εκτίμηση για το μεγάλο ποσοστό (>70%) σποραδικών μορφών αδενωματοδών πολυπόδων που εξαλλάσσονται σε καρκίνο.^{8,9}

Η διαστρωμάτωση κινδύνου για την ανάπτυξη CRC φαίνεται στον πίνακα 3.

2.1. Τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου

2.1.1. Φυσική άσκηση και σωματικό βάρος. Άνδρες με υψηλή επαγγελματική ή φυσική δραστηριότητα φαίνεται να εμφανίζουν μικρότερο κίνδυνο CRC, όπως προκύπτει από διάφορες πληθυσμιακές μελέτες. Η συσχέτιση αυτή παραμένει ισχυρή ακόμη και μετά από τον έλεγχο για συνύπαρξη και άλλων προδιαθεσικών παραγόντων, όπως η διατροφή και ο δείκτης μάζας σώματος (body mass index, BMI).¹⁰ Άλλη πληθυσμιακή μελέτη σε γυναίκες, που πραγματοποιήθηκε στη Νορβηγία, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η φυσική δραστηριότητα που ισοδυναμεί με 4 ώρες περπάτημα την εβδομάδα σχετίζεται με ελαττωμένο κίνδυνο ορθοκολικού καρκίνου στις γυναίκες, σε σύγκριση

με αντίστοιχη ομάδα με καθιστική ζωή (RR 0,62, 95% CI 0,40–0,97). Έτσι, φαίνεται ότι η τάση για μείωση του κινδύνου CRC με την αύξηση της φυσικής δραστηριότητας παρατηρείται και στις γυναίκες, όπως και στους άνδρες ηλικίας 45 ετών και άνω. Παρόλο που δεν είναι πλήρως κατανοητοί οι μηχανισμοί μέσω των οποίων προκύπτει η ωφέλεια αυτή, πιθανολογείται ότι η φυσική άσκηση δρα μέσω πολλαπλών βιολογικών μηχανισμών που επηρεάζουν τη διαδικασία της καρκινογένεσης.¹¹

Στα ίδια αποτελέσματα κατέληξε και η μελέτη Nurses' Health Study, στην οποία έγινε αντιστοίχιση του χρόνου φυσικής δραστηριότητας κατά τη διάρκεια του ελεύθερου χρόνου των συμμετεχουσών με την ενέργεια που δαπανάται κατά τη διάρκεια αυτής (metabolic equivalents, MET) και η οποία έδειξε ότι ο κίνδυνος CRC σε γυναίκες με >21 ώρες μεταβολικών ισοδυνάμων φυσικής δραστηριότητας την εβδομάδα ήταν σχεδόν ο μισός σε σχέση με εκείνες που δαπανούσαν <2 ώρες (RR 0,54, 95% CI 0,33–0,90). Συνεπώς, η σημαντική αυτή αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ φυσικής δραστηριότητας και CRC στις γυναίκες ήταν παρόμοια με εκείνη που ήδη είχε αναφερθεί και στους άνδρες.

Περαιτέρω, η ίδια μελέτη έδειξε ότι γυναίκες με BMI >29 kg/m² εμφανίζουν 1,5 φορά περίπου (RR 1,45, 95% CI 0,88–2,49) μεγαλύτερο κίνδυνο κολικού καρκίνου σε σχέση με εκείνες που είχαν BMI <21 kg/m², τάση που φαίνεται να αυξάνεται με την αύξηση του λόγου μέσης-ισχίω.¹²

Αναφορικά με τη σημασία του σωματικού βάρους, άλλες επιδημιολογικές μελέτες σε άνδρες αποκάλυψαν μια σαφή συσχέτιση μεταξύ παχυσαρκίας (BMI >29 kg/m²) και κολικού, αλλά όχι ορθικού καρκίνου, συσχέτιση που είναι περισσότερο έντονη σε εκείνους με μικρή φυσική δραστηριότητα.¹³ Εξήγηση της συσχέτισης αυτής μπορεί να δοθεί μερικώς με βάση το φαινόμενο της αντίστασης στην ινσουλίνη που παρουσιάζουν οι εν λόγω ασθενείς, αφού η έκθεση των κυττάρων του κόλου σε υψηλές συγκεντρώσεις ινσουλίνης προάγει το φαινόμενο της μιτογένεσης στα κύτταρα αυτά, ενώ η έκθεση σε γλυκόζη και λιπαρά οξέα συνδέεται με μεταβολικές αλλαγές και οξειδωτικό stress.^{14,15}

2.1.2. Διαιτητικές συνήθειες-οινόπνευμα. Η σχέση μεταξύ διατροφικών αιτιών και ορθοκολικού καρκίνου εθεωρείτο έως πριν από μία δεκαετία περίπου καλά κατανοητή. Έτσι, για πολλά χρόνια, δίαιτα πλούσια σε φρούτα και λαχανικά συνδεόταν με ελαττωμένο κίνδυνο CRC. Το συμπέρασμα αυτό προέκυψε από επιδημιολογικά δεδομένα που έδειχναν χαμηλότερη επίπτωση ορθοκολικού καρκίνου σε υπανάπτυκτες χώρες, όπου οι φυτικές ίνες αποτελούν σημαντικό τμήμα της διατροφής, αλλά και από θεωρίες παθογένεσης οι οποίες τόνιζαν την επιταχυνόμενη κένωση του εντέρου

Πίνακας 3. Διαστρωμάτωση κινδύνου για την ανάπτυξη ορθοκολικού καρκίνου (CRC).

Ομάδα μικρού κινδύνου

Άτομα ηλικίας <50 ετών

Ομάδα χαμηλού κινδύνου

Άτομα ηλικίας 50–60 ετών χωρίς συμπτώματα από το γαστρεντερικό

Ομάδα μέσου κινδύνου

Ατομικό ιστορικό πολυπόδων ή CRC

Οικογενειακό ιστορικό πολυπόδων ή CRC

Νόσος Crohn

Ομάδα υψηλού κινδύνου

Σύνδρομο οικογενούς πολυποδίασης

Ελκώδης κολίτιδα

ως μέσο πρόληψης της καρκινογένεσης, που προκύπτει από την παρατεταμένη επαφή των καρκινογενετικών προϊόντων με τον εντερικό βλεννογόνο.¹⁶

Παρόλο λοιπόν που κάποιες μελέτες έδειχναν μια προστατευτική δράση των φυτικών ινών έναντι του CRC,^{17,18} μια πρόσφατη συγκεντρωτική μετα-ανάλυση μελετών απέτυχε να αναδείξει αποδεκτό όφελος, πιθανόν λόγω της διαφορετικής σύστασης των τροφών σε φυτικές ίνες (ευδιάλυτες, μη ευδιάλυτες, προερχόμενες από δημητριακά, φρούτα ή λαχανικά), παρόλο που οι ποσότητες που δόθηκαν ήταν οι ίδιες.¹⁹ Ενδεικτική πληθυσμιακή μελέτη, στην οποία δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ των περιστατικών CRC και της κατανάλωσης φρούτων και λαχανικών, είναι η μελέτη Nurses' Health Study, που περιελάμβανε 88.764 γυναίκες.²⁰ Αυτή η παρατηρηθείσα έλλειψη συσχέτισης αντιβαίνει στην ευρέως αποδεκτή σχέση μεταξύ των διατροφικών συνηθειών και του κινδύνου χρόνιων παθήσεων και ιδιαίτερα του καρκίνου. Έτσι, ενώ σε κάποιες μελέτες βρέθηκε προστατευτική δράση του συνόλου των προσλαμβανομένων φυτικών ινών^{21,22} και σε κάποιες άλλες των φυτικών ινών των δημητριακών,²³ από την πλειοψηφία των μελετών δεν προέκυψε προστατευτική επίδραση από τις φυτικές ίνες των δημητριακών. Αντίθετα, αποδείχθηκε προστασία από τις ίνες των λαχανικών και πιθανόν των φρούτων, γεγονός που μπορεί να σημαίνει ευεργετική δράση άλλων συστατικών των τροφίμων αυτών.¹⁹

Σε ό,τι αφορά στη σχέση της κατανάλωσης κόκκινου κρέατος και CRC, μελέτες που έγιναν για το σκοπό αυτόν κατέληξαν σε αντιφατικά αποτελέσματα, πιθανόν λόγω των ποικίλων τρόπων βιομηχανικής παρασκευής του (περιεκτικότητα αυτού σε επεξεργασμένα προϊόντα), αλλά και των ποικίλων τρόπων μαγειρέματος (βραστό ή ψητό κ.λπ.), που έχουν –ανάλογα– ως αποτέλεσμα την παραγωγή μεταλλαξιογόνων ουσιών, όπως ετεροκυκλικών αμινών και πολυκυκλικών αρωματικών υδρογονανθράκων.²⁴ Η αναφορά των Willett et al παρέχει τα καλύτερα επιδημιολογικά δεδομένα μέχρι σήμερα, αποδεικνύοντας ότι η αυξημένη κατανάλωση κρέατος αποτελεί έναν από τους παράγοντες κινδύνου για καρκίνο του κόλου, ανεξάρτητα μάλιστα από τη συμμετοχή της κατανάλωσης αυτής στην ημερήσια πρόσληψη λίπους και το συνολικό ποσό προσλαμβανομένων θερμίδων.¹⁶ Επίσης, από μια πρόσφατη δημοσιευμένη μετα-ανάλυση 13 προοπτικών μελετών σχετικά με την κατανάλωση κρέατος και τον κίνδυνο CRC, φαίνεται να υπάρχει μια σαφής συσχέτιση της πρόσληψης επεξεργασμένου κρέατος και της αύξησης κατά 12–17% του κινδύνου CRC με την πρόσληψη 100 g κρέατος καθημερινά. Ο κίνδυνος αυξανόταν επιπλέον έως 49% με την αύξηση κατά 25 g της κατανάλωσής του, ενώ το αυξημένο ποσοστό κινδύνου πιθανολογείται ότι προκύπτει από την

παρουσία νιτροζαμινών λόγω της επεξεργασίας.²⁵

Άλλος ένας καλά επιβεβαιωμένος παράγοντας κινδύνου για CRC, τόσο για τους άνδρες όσο και για τις γυναίκες, είναι η αυξημένη κατανάλωση οιοπνεύματος. Το συμπέρασμα αυτό προέκυψε ύστερα από την ανάλυση οκτώ πληθυσμιακών μελετών που περιελάμβαναν μισό εκατομμύριο άτομα από πέντε διαφορετικές χώρες και έδειξαν αύξηση του κινδύνου για CRC με την κατανάλωση περισσότερο από 30 g οιοπνεύματος ημερησίως, ανεξάρτητα από το είδος του ποτού.^{26,27}

Τέλος, έχει μελετηθεί και ο ρόλος διαφόρων μικροστοιχείων, όπως είναι το ασβέστιο, το οποίο έχει προταθεί ως πιθανός τροποποιητικός παράγοντας της καρκινογένεσης στο κόλον και το ορθό.²⁸ Ειδικότερα, η κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων, όπως προέκυψε από τη συγκεντρωτική ανάλυση δέκα πληθυσμιακών μελετών που περιελάμβαναν 5.000 άτομα, συνδέεται με ελάττωση του κινδύνου για CRC κατά 11%.²⁹

2.1.3. Κάπνισμα. Αν και η εντόπιση του καρκίνου στο παχύ έντερο από μελέτες που πραγματοποιήθηκαν στις προγενέστερες δεκαετίες 1950–1970 δεν θεωρήθηκε ότι συνδέεται με το κάπνισμα,³⁰ ωστόσο, η μετα-ανάλυση 21 μελετών που πραγματοποιήθηκαν σε διάφορες χώρες τις προηγούμενες δύο δεκαετίες έδειξε μια σταθερή συσχέτιση μεταξύ του καπνίσματος (ιδιαίτερα τσιγάρων) και του CRC. Έτσι, το κάπνισμα προτάθηκε ως ένας πιθανός ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου που μπορεί να σχετίζεται επιδημιολογικά με τα πρώιμα στάδια ανάπτυξης CRC.

Ειδικότερα, βρέθηκε ότι οι βαρείς καπνιστές έχουν 2–3 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο μακροχρόνια να αναπτύξουν ορθοκολικό αδένωμα, με υψηλό ποσοστό ανάπτυξης καρκίνου σε σύντομο χρόνο. Τα αποτελέσματα αυτά είναι παρόμοια με εκείνα που προέκυψαν και στις 15 από τις 16 μελέτες που πραγματοποιήθηκαν στις ΗΠΑ μετά το 1970 σε μέσης και μεγαλύτερης ηλικίας άνδρες και μετά το 1990 και σε γυναίκες.³¹

Ο χρόνος που μεσολαβεί μεταξύ της έκθεσης στο κάπνισμα και της ανάπτυξης κλινικά CRC υπολογίζεται στις 2–3 δεκαετίες και για τη βλάβη ενοχοποιούνται τα καρκινογόνα προϊόντα του καπνού, τα οποία φθάνουν στον ορθοκολικό βλεννογόνο είτε μέσω του πεπτικού σωλήνα, είτε μέσω του κυκλοφορικού συστήματος, προκαλώντας καταστροφή ή εξαλλαγή γονιδίων που σχετίζονται με τον καρκίνο. Θεωρείται μάλιστα πιθανόν ότι >1 στους 5 ορθοκολικούς καρκίνους στις ΗΠΑ μπορεί να σχετίζονται με αυτού του είδους την έκθεση.³²

2.1.4. Ορμονική θεραπεία υποκατάστασης (hormone replacement therapy, HRT). Αν και ικανά δεδομένα υποστη-

ρίζουν ότι υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ της ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης (HRT) και της μείωσης του κινδύνου CRC, η αξία της HRT ως γενικευμένης σύστασης για την πρόληψη του CRC παραμένει αμφιλεγόμενη. Έτσι, από τη μετα-ανάλυση παλαιότερων μελετών που πραγματοποιήθηκαν από το 1974–1993, προέκυψε ότι ο συνολικός κίνδυνος για CRC σε ασθενείς με HRT ήταν 0,92 (95% CI 0,74–1,5).³³

Άλλη μελέτη που πραγματοποιήθηκε για τον ίδιο σκοπό ήταν η American Cancer Society Prospective Study, από την οποία προέκυψε ότι, συγκριτικά με τις γυναίκες που δεν έλαβαν ποτέ HRT και για τις οποίες ο κίνδυνος για CRC ήταν 1,0, οι γυναίκες με HRT είχαν μικρότερο κίνδυνο, ο οποίος μάλιστα μειωνόταν ακόμη περισσότερο με την αύξηση των ετών χορήγησής της. Ειδικότερα, ενώ για <1 χρόνο λήψης HRT ο κίνδυνος ήταν 0,81 (95% CI 63–1,03), στα 2–5 και 6–10 χρόνια χορήγησης ήταν 0,76 και 0,55, αντίστοιχα.³⁴

Εν προκειμένω, άλλη ανάλυση έδειξε ότι το όφελος ήταν μεγαλύτερο για γυναίκες με χορήγηση >5 ετών, διατηρείτο όμως ακόμη και σε πρόσφατη λήψη της HRT κατά τη στιγμή της διάγνωσης.³⁵ Επιπρόσθετα στοιχεία για τις ευεργετικές δράσεις της HRT, σε ό,τι αφορά στον κίνδυνο ή στη θνησιμότητα από CRC, προέρχονται και από μια πιο πρόσφατη δημοσιευμένη μελέτη σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, η οποία έδειξε ότι η χορήγηση HRT συνδέεται τόσο με την ελάττωση κατά 50% του κινδύνου εμφάνισης CRC, όσο και με μικρή αύξηση της επιβίωσης μετά από τη διάγνωσή του.³⁶

Παρόλα αυτά, σε τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη πρωτογενούς πρόληψης που πραγματοποιήθηκε στις ΗΠΑ με 16.608 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες 50–79 ετών, στις οποίες δόθηκε HRT με συνδυασμό οιστρογόνων και προγεστερόνης, φάνηκε ότι, μετά από μέσο όρο 5 ετών παρακολούθησης, ο συνολικός κίνδυνος από τη μακροχρόνια λήψη HRT, εφόσον συμπεριληφθούν και τα καρδιαγγειακά νοσήματα, υπερέρχει του οφέλους της αγωγής. Άλλωστε, και στο όποιο όφελος θα πρέπει να συνυπολογιστεί ότι οι γυναίκες που λαμβάνουν HRT τείνουν να υιοθετούν περισσότερο υγιεινοδιαιτητικούς τρόπους ζωής σε σχέση με όσες δεν λαμβάνουν (σωματική άσκηση, κατανάλωση φρούτων και λαχανικών, περιορισμένη πρόσληψη λίπους και προσυμπτωματικός έλεγχος για CRC).³⁷ Αυτό σημαίνει ότι θα πρέπει να είμαστε ιδιαίτερα προσεκτικοί σε ό,τι αφορά στην τάση να ερμηνεύουμε την καλύτερη προοπτική των γυναικών αυτών σε σχέση με τον κολικό καρκίνο ως όφελος αμιγώς από τη χρήση της HRT, αλλά και φειδωλοί ως προς την τάση να τη συστήνουμε ως μέσο πρωτογενούς πρόληψης του CRC. Όπως ισχύει και με το ρόλο της HRT

στην πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων, θα πρέπει να σταθμίζονται οι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες και η χορήγησή της να εξατομικεύεται μόνον όπου υπάρχει ένδειξη, με βάση το ιστορικό, τα χαρακτηριστικά των γυναικών, τον ιδιαίτερο κίνδυνο και για το χρονικό διάστημα που απαιτείται.³⁸

2.1.5. Προοπτικές χημειοπροφύλαξης. Πρόσφατα υποψήφια φαρμακευτικά προϊόντα, τα οποία μπορούν να χρησιμοποιηθούν χημειοπροφυλακτικά έναντι του CRC, είναι η βιταμίνη A ή β-καροτένιο, οι βιταμίνες C, D και E, καθώς επίσης φαρμακευτικά προϊόντα ασβεστίου, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη και H₂ ανταγωνιστές. Τα παραπάνω, άλλα λιγότερο και άλλα περισσότερο, θεωρείται ότι προλαμβάνουν την εμφάνιση πολυπόδων και ελαττώνουν τον κίνδυνο CRC.^{39,40}

Από τον όγκο των δεδομένων που διατίθενται, φαίνεται ότι για το σκοπό αυτόν ως περισσότερο χρήσιμα θεωρούνται τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη και τα νεότερα εκλεκτικά σκευάσματα αναστολής της κυκλοξυγενάσης-2 (COX-2). Ειδικότερα, τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φαίνεται να δρουν μέσω παρεμπόδισης ή ελάττωσης του ρυθμού ανάπτυξης του όγκου στο κόλον και της επιβράδυνσης του σχηματισμού των πολυπόδων σε οικογενή αδενωματώδη πολυποδίαση, με μηχανισμούς που παραμένουν ακόμη μη πλήρως διευκρινισμένοι. Οι εκλεκτικοί αναστολείς της κυκλοξυγενάσης-2, η οποία αποτελεί ισομορφή της κυκλοξυγενάσης και βρίσκεται σε υψηλές ποσότητες σε φλεγμαινόντες ιστούς, δρουν μέσω της παρεμπόδισης παραγωγής προσταγλανδινών τύπου 2 (PGE₂), οι οποίες προάγουν την κυτταρική αναπαραγωγή και καταστέλλουν την επιβίωση των ανοσοποιητικών κυττάρων που ευθύνονται για την καταστροφή των αντίστοιχων καρκινικών. Η δράση αυτή αποδίδεται και στα μη εκλεκτικά στεροειδή αντιφλεγμονώδη, τα οποία επίσης παρεμποδίζουν την παραγωγή προσταγλανδινών και άλλων εικοσανοειδών από το αραχιδονικό οξύ.⁴¹

2.2. ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Ο CRC είναι αποτέλεσμα γονιδιακών μεταβολών, οι οποίες ευθύνονται για σειρά ανωμαλιών στην κυτταρική αναπαραγωγή με αποτέλεσμα είτε την εμφάνιση αδενωμάτων είτε την εξαλλαγή αδενωματωδών πολυπόδων σε αδενοκαρκίνωμα. Ειδικότερα, πρόκειται για μια σειρά κληρονομήσιμων ή μη μεταλλάξεων που αφορούν σε ογκογονίδια αλλά και σε γονίδια κατασταλτικά του όγκου, όπως συμβαίνει στην περίπτωση των κληρονομήσιμων μεταλλάξεων που αφορούν στα γονίδια APC και MMR, που με τη σειρά τους ευθύνονται για τις δύο συνηθέστερες μορφές κληρονομικού CRC, τη FAP και το σύνδρομο Lynch, αντίστοιχα.^{5,42}

Μεταλλάξεις των γονιδίων αυτών, μαζί με μετάλλαξη του πρωτο-ογκογονιδίου *K-ras* και την απώλεια του κατασταλτικού του όγκου γονιδίου *p53*, εμπλέκονται και στην πρόκληση μη κληρονομήσιμων μορφών CRC. Έτσι, μη κληρονομήσιμη μετάλλαξη του *APC* (γονίδιο κατασταλτικό του όγκου), που το καθιστά ανενεργό, απαντάται σε ποσοστό 60–80% όλων των σποραδικών μορφών CRC και των αδενωμάτων, ενώ μετάλλαξη του *K-ras* απαντάται στο 40% των περιπτώσεων CRC. Τέλος, μετάλλαξη του *p53*, που φαίνεται να εμπλέκεται στη διεργασία εξαλλαγής των αδενωμάτων σε αδενοκαρκίνωμα, εντοπίζεται στο 75% περίπου των περιπτώσεων σποραδικού CRC.⁴³

3. ΠΡΟΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Η πρόσφατη έρευνα έδειξε ότι η ανίχνευση με τον κατάλληλο προσυμπτωματικό έλεγχο και η έγκαιρη θεραπεία των αδενωματοδών πολυπόδων –πριν από την εξέλιξή τους σε αδενοκαρκίνωμα– αλλά και του CRC σε πρώιμα στάδια, μπορεί να ελαττώσει κατά πολύ τα ποσοστά θνητότητας εξαιτίας αυτού. Κι αυτό γιατί πρόκειται για δύο ασυμπτωματικές βλάβες, η πρόγνωση των οποίων είναι πολύ καλύτερη εκείνης του συμπτωματικού ευμεγέθους καρκίνου, στον οποίο εξελίσσονται.

Ως ηλικία έναρξης του προσυμπτωματικού ελέγχου για CRC ενδείκνυται η ηλικία των 50 ετών για το μέσο πληθυσμό, ενώ σε άτομα με κληρονομική προδιάθεση ο έλεγχος θα πρέπει να αρχίζει πολύ νωρίτερα, ακόμη και στην εφηβεία. Άλλωστε, η πρόοδος που έχει σημειωθεί στη γενετική τα τελευταία 20 χρόνια κατέστησε δυνατή την καλύτερη κατανόηση των κληρονομικών μορφών CRC, με αποτέλεσμα την έγκαιρη ανίχνευση των ατόμων εκείνων που έχουν ανάγκη ενδοσκοπικού ή γενετικού ελέγχου.⁴⁴

Ωστόσο, η αποτελεσματικότητα του προσυμπτωματικού ελέγχου του CRC αποτέλεσε στα χρόνια που πέρασαν θέμα προς συζήτηση. Μια πρώτη προσέγγιση του θέματος αυτού έγινε το 1995 από το Preventive Services Task Force (USPSTF) των ΗΠΑ, που πρότεινε να γίνεται η δοκιμασία αιμοσφαιρίνης κοπράνων και η σιγμοειδοσκόπηση για ασυμπτωματικά άτομα,⁴⁵ ενώ προτάσεις για τη σημασία του περιοδικού ελέγχου διατυπώθηκαν λίγο αργότερα και από την American Academy of Family Physicians (AAFP), η οποία –χρησιμοποιώντας τις αναφορές του USPSTF– τόνισε την ανάγκη έναρξης προσυμπτωματικού ελέγχου σε όλα τα άτομα χωρίς ιστορικό CRC από την ηλικία των 50 ετών και για εκείνους με οικογενειακό ιστορικό από την ηλικία των 40 ετών. Σύμφωνα λοιπόν με τις οδηγίες αυτές, ο έλεγχος μπορεί να διεξάγεται με τη δοκιμασία αιμοσφαιρίνης κοπράνων (fecal occult blood test, FOBT) ετησίως,

τη σιγμοειδοσκόπηση, την κολοσκόπηση και το βαριούχο υποκλυσμό. Λόγω της έλλειψης ικανών επιστημονικών δεδομένων, η AAFP σκόπιμα εξαίρεσε από τις αναφορές της τη συχνότητα με την οποία θα πρέπει να διεξάγεται ο έλεγχος αυτός με τις παραπάνω μεθόδους.⁴⁶

Μερικά χρόνια αργότερα, το US Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR) συγκάλωσε μια ομάδα συνεργασίας ειδικών που αντιπροσώπευε το American College of Gastroenterology και τη Society of American Gastrointestinal Endoscopic Surgeons, προκειμένου να γίνει εκτίμηση των διαθέσιμων μέχρι εκείνη τη στιγμή δεδομένων για τον CRC και να προσδιοριστούν οι πρακτικές κλινικές οδηγίες πρόληψης, οι οποίες τελικά υποστηρίχθηκαν και υιοθετήθηκαν και από την American Cancer Society (ACS) και την Crohn's and Colitis Foundation of America (πίνακες 4 και 5).^{44,47} Σύμφωνα με τις οδηγίες αυτές, προτείνεται ότι ο έλεγχος για το γενικό πληθυσμό θα πρέπει να αρχίζει στην ηλικία των 50 ετών και μπορεί να γίνεται με τους εξής τρόπους:

- Ετήσιος έλεγχος αιμοσφαιρίνης κοπράνων (FOBT)
- Σιγμοειδοσκόπηση με εύκαμπτο ενδοσκόπιο κάθε 5 χρόνια
- Συνδυασμός FOBT ετησίως και σιγμοειδοσκόπησης με εύκαμπτο ενδοσκόπιο κάθε 5 χρόνια
- Βαριούχος υποκλυσμός διπλής αντίθεσης κάθε 5–10 χρόνια
- Κολοσκόπηση κάθε 10 χρόνια.

Σε ό,τι αφορά στις παραπάνω μεθόδους ελέγχου, τόνιστηκε ότι παρόλο που όλες οι τεχνικές προσυμπτωματικού ελέγχου είναι αποδεκτές, ωστόσο καθεμιά από αυτές παρουσιάζει πλεονεκτήματα αλλά και αδυναμίες.

Έτσι, η δοκιμασία αιμοσφαιρίνης κοπράνων είναι μια μη ειδική δοκιμασία, η οποία αποτυγχάνει να ανιχνεύσει πολλούς μικρούς καρκίνους και προκαρκινικές βλάβες. Ωστόσο, διάφορες τυχαίοποιημένες μελέτες ελέγχου έδειξαν ότι ο ετήσιος ή ο διετής έλεγχος με τη δοκιμασία αυτή, ακολουθούμενος από πλήρη διαγνωστική εκτίμηση του κόλου πρώιμα με κολοσκόπηση, σε ασθενείς με θετική δοκιμασία FOBT, μειώνει τον αριθμό των θανάτων από CRC.^{48,49} Η πιο σημαντική ολοκληρωμένη μελέτη από αυτές ήταν εκείνη της Minnesota, που περιελάμβανε 46.551 άτομα, τα οποία μελετήθηκαν κατά τη διάρκεια 13 ετών παρακολούθησης, με ετήσια, διετή ή καμιά λήψη δείγματος. Η μελέτη έδειξε μια στατιστικά σημαντική μείωση της θνησιμότητας από CRC κατά 33% στις περιπτώσεις των ατόμων με ετήσια διενέργεια FOBT. Ο προσυμπτωματικός έλεγχος με τον τρόπο αυτόν κατάφερε να αναδείξει ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών (>30%) με σημαντικό κίνδυνο για CRC, οι οποίοι τελικά υποβλήθηκαν σε περαιτέρω έλεγχο με

Πίνακας 4. Συστάσεις για τον προσυμπτωματικό έλεγχο του ορθοκολικού καρκίνου (CRC). ACS guidelines 2005.⁶⁶

	Μέθοδος ελέγχου	Συχνότητα ελέγχου
Μέσος κίνδυνος	Ένα από τα παρακάτω: Δοκιμασία αιμοσφαιρίνης κοπράνων ετησίως Σιγμοειδοσκόπηση με εύκαμπτο ενδοσκόπιο κάθε 5 χρόνια Δοκιμασία αιμοσφαιρίνης κοπράνων ετησίως και σιγμοειδοσκόπηση κάθε 5 χρόνια Διπλής αντίθεσης βαριούχος υποκλυσμός κάθε 5–10 χρόνια Κολοσκόπηση κάθε 10 χρόνια	Έναρξη στα 50 έτη
Αυξημένος κίνδυνος	Σε 1ου βαθμού συγγενείς ατόμων με CRC, κολοσκόπηση κάθε 5 χρόνια	
Οικογενειακό ιστορικό	Σε 2ου βαθμού συγγενείς ατόμων με CRC, έλεγχος όπως και σε μέσου κινδύνου ασθενείς	Έναρξη στα 40 έτη ή 10 χρόνια πριν από τη διάγνωση του CRC στο νεότερο μέλος της οικογένειας
Κληρονομικός μη πολυποδιακός CRC	Κολοσκόπηση κάθε 1–2 χρόνια Γενετικός έλεγχος σε 1ου βαθμού συγγενείς ατόμων που φέρουν το γονίδιο	
Οικογενής αδενωματώδης πολυποδίαση	Σιγμοειδοσκόπηση με εύκαμπτο ενδοσκόπιο κάθε χρόνο, με τα μεσοδιαστήματα των ελέγχων να αυξάνονται με την αύξηση της ηλικίας. Από την ηλικία των 50 ετών, έλεγχος όπως και σε μέσου κινδύνου ασθενείς Γενετικός έλεγχος	Έναρξη στα 20–25 έτη Έλεγχος στα 10–12 έτη
Ελκώδης κολίτιδα	Κολοσκόπηση με βιοψίες για δυσπλασία κάθε 1–2 χρόνια	7–8 χρόνια μετά από τη διάγνωση της πανκολίτιδας και 12–15 χρόνια μετά από τη διάγνωση της αριστερής κολίτιδας

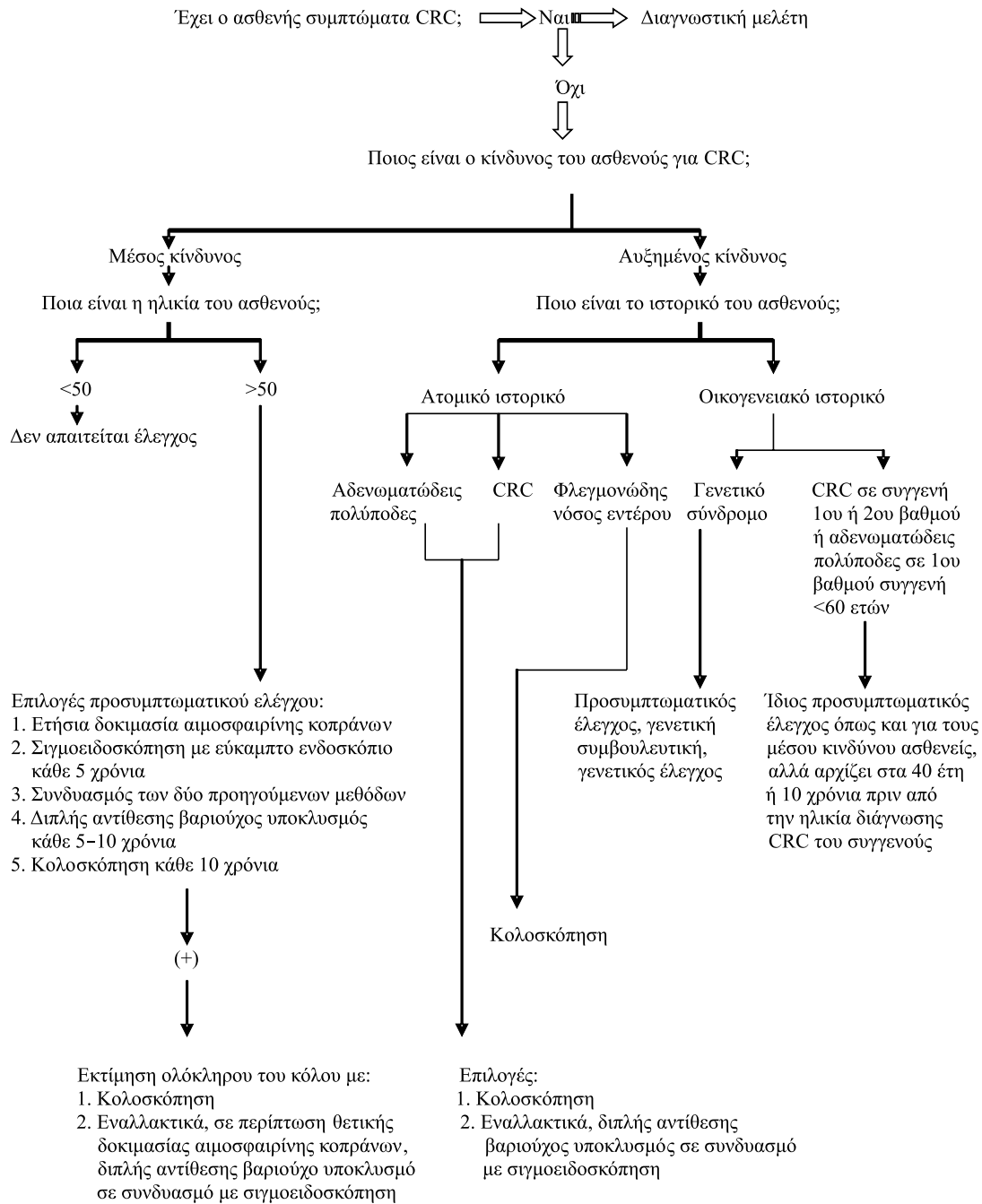
κολοσκόπηση.⁵⁰ Η μέθοδος αυτή, ωστόσο, προϋποθέτει καλή τεχνική με λήψη δείγματος ατραυματικά από τρεις διαδοχικές κενώσεις του εντέρου, σε ασθενείς που δεν έχουν καταναλώσει κόκκινο κρέας, ασπιρίνη, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη ή βιταμίνη C δύο μέρες πριν αλλά και κατά την περίοδο πραγματοποίησης της δοκιμασίας.⁵¹

Η αποτελεσματικότητα της σιγμοειδοσκόπησης ως εξέτασης προσυμπτωματικού ελέγχου εξαρτάται από την ικανότητά της να ανιχνεύει τον καρκίνο και τους αδενωματώδεις πολύποδες στο περιφερικό κόλον σε ασυμπτωματικούς ασθενείς ακόμη και με αρνητικό FOBT, αφού το τελευταίο έχει μικρή ευαισθησία στην ανίχνευση ορθοσιγμοειδικών καρκίνων, θα πρέπει όμως να γίνεται μόνον όταν είναι δυσχερής η διενέργεια κολοσκόπησης. Εάν, ωστόσο, η σιγμοειδοσκόπηση ανιχνεύσει πολύποδες, τότε –όπως και στην περίπτωση του θετικού FOBT– προτείνεται οπωσδήποτε η διενέργεια κολοσκόπησης, αφού σχεδόν το 1/3 των ασθενών αυτών μπορεί να εμφανίζει νεοπλασματικές βλάβες στο εγγύς κόλον.⁵² Ωστόσο, τυχαίοι μελέτες ελέγχου απέτυχαν να αποδείξουν ότι η σιγμοειδοσκόπηση ελαττώνει τη θνησιμότητα από CRC, παρόλο που περιπτώσεις ελέγχου συγκεκριμένων ασθενών έδειξαν όφελος από τη χρήση της.⁵³

Αν και η αποτελεσματικότητα του βαριούχου υποκλυ-

σμού στην πρόληψη των θανάτων από ορθοκολικό καρκίνο δεν έχει ακόμη εκτιμηθεί μέσα από μελέτες ελέγχου, είναι γνωστό ότι ο διπλής αντίθεσης βαριούχος υποκλυσμός ανιχνεύει το 50–80% όλων των πολυπόδων με μέγεθος <1 cm, το 70–90% των πολυπόδων >1 cm και το 50–80% των περιπτώσεων αδενοκαρκινώματος σταδίου I και II. Ο απλός βαριούχος υποκλυσμός, ωστόσο, έχει μικρότερη ευαισθησία, γι' αυτό και όταν χρησιμοποιείται ως μέθοδος ελέγχου θα πρέπει να συνδυάζεται με σιγμοειδοσκόπηση με εύκαμπτο ενδοσκόπιο. Τέλος, ο μεγαλύτερος περιορισμός που προκύπτει από τη χρήση του βαριούχου υποκλυσμού είναι ότι αν με τη βοήθεια αυτού διαγνωστούν βλάβες, θα απαιτηθεί η διενέργεια κολοσκόπησης.⁵⁴

Η κολοσκόπηση είναι η μόνη τεχνική προσυμπτωματικού ελέγχου που επιτρέπει την ανίχνευση και την αφαίρεση προκακοήθων βλαβών. Επιπλέον, είναι η τελική πάγια προτεινόμενη μέθοδος ασφαλούς διάγνωσης για όλες τις περιπτώσεις όπου οι υπόλοιπες δοκιμασίες απέβησαν θετικές. Παρόλο που η επιτυχία της εξαρτάται από την ικανότητα του ενδοσκόπου να φθάσει στο τυφλό και να αποκαλύψει μικρές βλάβες, η τεχνική αυτή παραμένει η μέθοδος αναφοράς της εκτίμησης του κολικού βλεννογόνου. Η αποτελεσματικότητα της κολοσκόπησης σε ό,τι αφορά στη μείωση των θανάτων από ορθοκολικό καρκίνο έχει αποδειχθεί έμμεσα και από μελέτες που δείχνουν ότι η ανί-

Πίνακας 5. Αλγόριθμος προσυμπτωματικού ελέγχου ορθοκολικού καρκίνου (CRC).⁴⁴

χνευση και αφαίρεση πολυπόδων ελαττώνει τα περιστατικά CRC και ότι η ανίχνευση πρώιμων καρκίνων ελαττώνει τα ποσοστά θνησιμότητας από τη νόσο. Επιπλέον, είναι πιο πιθανό οι συγκεκριμένοι ασθενείς να συμμορφώνονται με τον τρόπο αυτού του προσυμπτωματικού ελέγχου, αφού εκτός από μια προηγούμενη προετοιμασία του εντέρου σε θετική έκβαση δεν απαιτούνται περαιτέρω εξετάσεις.^{55,56}

Τέλος, μια ενδιαφέρουσα και πολλά υποσχόμενη μέθοδος

προσυμπτωματικού ελέγχου για CRC είναι η ανάλυση του DNA των κοπράνων (fecal DNA testing). Το πλεονέκτημα της μεθόδου αυτής είναι ότι δεν απαιτείται προηγούμενη προετοιμασία του εντέρου ή κάποια ειδική διαίτα και οι πρώτες κλινικές δοκιμές για τον έλεγχο της αποτελεσματικότητάς της έδειξαν υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα για τη διάγνωση του καρκινώματος και των αδενωμάτων. Παρόλα αυτά, οι έρευνες σχετικά με την εν λόγω εξέταση συνεχίζονται και για το λόγο αυτό δεν συστήνεται ακόμη

η χρήση της ως μεθόδου προσυμπτωματικού ελέγχου για CRC.⁵⁷

3.1. Ο προσυμπτωματικός έλεγχος σε υψηλού κινδύνου ασθενείς για CRC

Ο προσυμπτωματικός έλεγχος διαφέρει στην περίπτωση των ατόμων με οικογενειακό ιστορικό ορθοκολικού καρκίνου, αδενωμάτων πολυπόδων, αδενωμάτων πολυποδίασης, μη πολυποδιακού κληρονομικού ορθοκολικού καρκίνου και φλεγμονώδους νόσου του εντέρου.⁵⁸

Όπως είναι γνωστό, το οικογενειακό ιστορικό CRC ή αδενωμάτων πολυπόδων αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης CRC. Γενικότερα, εκείνο που ισχύει είναι ότι ο κίνδυνος αυξάνει όταν υπάρχει στενή συγγενική σχέση, όταν το ιστορικό αφορά σε νεαρά άτομα, αλλά και όταν ο αριθμός των συγγενών που πάσχουν είναι μεγάλος.⁵⁹ Ειδικότερα, άτομα με πρώτου βαθμού συγγενείς με CRC έχουν 2–3 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν CRC σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Για τις περιπτώσεις αυτές, το AHCPR πρότεινε ότι για όσους έχουν πρώτου βαθμού συγγενείς με CRC ή αδενωμάτωδες πολύποδες, ο έλεγχος για ορθοκολική νεοπλασία θα πρέπει να αρχίζει στα 40 έτη ή 10 χρόνια πριν από την ηλικία του συγγενούς στην οποία έγινε η διάγνωση για CRC. Μάλιστα, τα άτομα των οποίων οι πρώτου βαθμού συγγενείς ανέπτυξαν CRC πριν από την ηλικία των 50 ετών διατρέχουν 3–4 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο σε σχέση με το γενικό πληθυσμό (πίν. 6). Ο έλεγχος αυτός, σύμφωνα με το AHCPR, πρέπει να διενεργείται είτε με κολοσκόπηση, η οποία επαναλαμβάνεται κάθε 10 χρόνια, είτε με διπλής αντίθεσης βαριούχο υποκλυσμό κάθε 5 χρόνια, ενώ σύμφωνα με την ACS με κολοσκόπηση, η οποία επαναλαμβάνεται κάθε 5 χρόνια. Για τους δευτέρου ή τρίτου βαθμού συγγενείς ασθενών με CRC συστήνεται η διενέργεια του προσυμπτωματικού ελέγχου που ακολουθείται για μέσου κινδύνου ασθενείς.^{47,60}

Σε σχέση με τους ασθενείς με σποραδικό καρκίνο, οι ασθενείς με κληρονομικό μη πολυποδιακό ορθοκολικό καρκίνο αναπτύσσουν –μεταξύ 40 και 50 ετών– αδενωμάτωδες πολύποδες, συνήθως στο δεξιό κόλον, οι οποίοι

εμφανίζουν ταχεία εξαλλαγή σε CRC. Για το λόγο αυτόν, τα μεσοδιαστήματα των ελέγχων με κολοσκόπηση συντομεύονται και δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν τα 1–3 χρόνια. Πρόκειται για σύνδρομο που οφείλεται σε μετάλλαξη επικρατούντος αυτοσωμικού γονιδίου, το οποίο σχετίζεται με την κωδικοποίηση πρωτεϊνών που είναι υπεύθυνες για την επιδιόρθωση λαθών κατά την αντιγραφή του DNA. Επιπρόσθετα, οι ασθενείς με κληρονομικό μη πολυποδιακό ορθοκολικό καρκίνο έχουν την τάση να αναπτύσσουν και δεύτερο σύγχρονο ή μετάχρονο καρκίνο, μέσα σε 10–15 χρόνια, όπως και καρκίνους σε άλλα όργανα και ιδιαίτερα από το ενδομήτριο, τις ωθήκες και το στομάχι. Η διάγνωση των ατόμων με το σύνδρομο αυτό γίνεται κλινικά και βασίζεται στα κριτήρια του Άμστερνταμ, που είναι:

- CRC σε τρία ή περισσότερα μέλη της οικογένειας
- Εμφάνιση σε δύο γενεές
- Δύο άτομα με συγγένεια πρώτου βαθμού στο γενεαλογικό δένδρο
- Διάγνωση συγγενικού ατόμου με καρκίνο που σχετίζεται με το σύνδρομο πριν από την ηλικία των 50 ετών
- Αποκλεισμός της FAP
- Ιστοπαθολογική επιβεβαίωση του όγκου.

Ο προσυμπτωματικός έλεγχος των ατόμων που πληρούν ένα από τα παραπάνω κριτήρια θα πρέπει να αρχίζει στην ηλικία των 20–25 ετών, ενώ τόσο οι συγκεκριμένοι ασθενείς όσο και τα μέλη των οικογενειών με το εν λόγω σύνδρομο θα πρέπει να παραπέμπονται για γενετική συμβουλευτική. Στην περίπτωση των ασθενών αυτών συνιστάται η διενέργεια ολικής κολεκτομής με ειλεοπρωκτική αναστόμωση, ενώ επιπλέον σε πρωκτική εντόπιση της νόσου πρέπει να διενεργείται ολική πρωκτοκολεκτομή. Τέλος, σε ασθενείς που φέρουν τη μετάλλαξη μπορεί να διενεργηθεί προφυλακτική κολεκτομή, αν και η χρησιμότητά της δεν είναι πλήρως τεκμηριωμένη.⁶¹

Η οικογενής αδενωμάτωσης πολυποδίαση, η οποία κληρονομείται κατά τον αυτοσωμικό επικρατούντα χαρακτήρα, χαρακτηρίζεται από πρώιμη, ακόμα και στην εφηβεία, ανάπτυξη εκατοντάδων αδενωμάτων πολυπόδων και τελικά την ανάπτυξη καρκίνου συνήθως μετά από τα 40 έτη, ενώ επιπλέον οι ασθενείς αυτοί είναι επιρρεπείς στην ανάπτυξη και άλλων καρκίνων, όπως δωδεκαδακτυλικά καρκινώματα, όγκοι του εγκεφάλου και του θυρεοειδούς.⁶² Τα άτομα με οικογενειακό ιστορικό αδενωμάτων πολυποδίασης θα πρέπει να υποβάλλονται σε σιγμοειδοσκόπηση με εύκαμπτο ενδοσκόπιο ή κολοσκόπηση ακόμη και κατά την εφηβεία και ο έλεγχος θα πρέπει να επαναλαμβάνεται κάθε 1–2 χρόνια για τη σιγμοειδοσκόπηση και κάθε 2–3 χρόνια για την κολοσκόπηση. Τα μεσοδιαστήματα των ελέγχων αυξάνονται με την αύξηση της ηλικίας και μέχρι την ηλικία των 40–45 ετών, ενώ από την ηλικία των 50–55

Πίνακας 6. Κίνδυνος ορθοκολικού καρκίνου (CRC) ανάλογα με το οικογενειακό ιστορικό.³

Ομάδα κινδύνου	Κίνδυνος για CRC
Κίνδυνος στο γενικό πληθυσμό	1:50
1ου βαθμού συγγενής με CRC	2–3 φορές αυξημένος
1ου βαθμού συγγενής με CRC <45 ετών	3–4 φορές αυξημένος
Δύο συγγενείς 1ου βαθμού με CRC	3–4 φορές αυξημένος

ετών και μετά συνιστάται να γίνεται ο ίδιος έλεγχος όπως και σε μέσου κινδύνου ασθενείς. Επιπλέον, οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει να υποβάλλονται και σε ενδοσκοπικό έλεγχο του ανώτερου γαστρεντερικού αλλά και του άπω ειλεού κάθε 1–3 χρόνια, εξαιτίας του αυξημένου κινδύνου εξωκολικών κακοήθων ή και καλοήθων βλαβών.⁶³ Επίσης, τα άτομα αυτά συνιστάται να υποβάλλονται σε γενετικό έλεγχο, για τη διενέργεια του οποίου θα πρέπει να σταθμίζονται προηγουμένως κοινωνικοοικονομικοί παράγοντες, αφού πρόκειται για μια δαπανηρή εξέταση σε σχέση με την ενδοσκόπηση, αλλά και αφού προηγηθεί η γενετική συμβουλευτική των ατόμων αυτών και εξασφαλιστεί η συγκατάθεσή τους. Στην περίπτωση των ασθενών αυτών, θεραπευτικά συστήνεται ολική πρωκτοκολεκτομή και δημιουργία νεοληκύθου από τμήμα του ειλεού.⁶⁴

Τέλος, όπως προαναφέρθηκε, κίνδυνο ανάπτυξης ορθοκολικού καρκίνου διατρέχουν και οι ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα, ο οποίος για τη νόσο του Crohn είναι λιγότερο καλά τεκμηριωμένος. Παράγοντες που επηρεάζουν τον κίνδυνο για ανάπτυξη CRC σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα είναι η μεγάλη διάρκεια της νόσου (ιδιαίτερα >10 χρόνια), η εντόπιση της νόσου στο δεξιό και εγκάρσιο κόλον (δεκαπενταπλάσιος κίνδυνος), η εκτεταμένη νόσος, προϋπάρχων αδενωματώδης πολύποδας, η ανεύρεση δυσπλασίας σε τυχαία βιοψία και το οικογενειακό ιστορικό CRC. Ο περιοδικός έλεγχος για τους ασθενείς αυτούς, που περιλαμβάνει την κολοσκόπηση και την πολλαπλή τυχαία λήψη βιοψιών για τον έλεγχο δυσπλασίας κάθε 1–2 χρόνια, αρχίζει 7–8 χρόνια μετά από τη διάγνωση της πανκολίτιδας και 12–15 χρόνια μετά από τη διάγνωση της αριστερής κολίτιδας.

Ωστόσο, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα αναφορικά με το κατά πόσο η τακτική αυτή προκαλεί ελάττωση της θνητότητας ή αν πλεονεκτεί έναντι της προφυλακτικής κολεκτομής.^{65,43}

3.2. Ο έλεγχος των ατόμων με ατομικό ιστορικό ορθοκολικού καρκίνου ή αδενωματωδών πολυπόδων

Άτομα με προηγούμενο ατομικό ιστορικό CRC εμφανίζουν 4 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για νέο πρώιμο CRC, γι' αυτό και θα πρέπει να υποβάλλονται σε κολοσκόπηση και μετεγχειρητικά. Σε περίπτωση ύπαρξης προεγχειρητικής απόφραξης σε ασθενή με CRC, η κολοσκόπηση πρέπει να διεξάγεται πρώιμα, 6 μήνες περίπου μετά από τη χειρουργική επέμβαση. Αντίθετα, σε μη ύπαρξη απόφραξης ή αν η κολοσκόπηση αυτή είναι φυσιολογική, συνιστάται η επανάληψή της 3 και 5 χρόνια μετά τη χειρουργική επέμβαση. Το είδος της χειρουργικής επέμβασης και η συνολική θεραπευτική αντιμετώπιση –χειρουργική επέμβαση σε συνδυασμό ή όχι με χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία– εξαρτάται τόσο από το στάδιο της νόσου όσο και από τον τύπο του νεοπλασματος. Επιπλέον, σε ασθενείς στους οποίους ανευρίσκονται αδενωματώδεις πολύποδες, επιβάλλεται η αφαίρεσή τους κολοσκοπικά και ο επανέλεγχος με κολοσκόπηση 3–5 χρόνια μετά, ανάλογα με τον ιστολογικό τύπο, το μέγεθος και τον αριθμό των πολυπόδων που αφαιρέθηκαν (πίνακες 7 και 8).^{66–68}

Ένας ορολογικός δείκτης που έχει ερευνηθεί ευρέως για προγνωστικούς σκοπούς σε ασθενείς με CRC είναι το

Πίνακας 7. Οδηγίες για κολοσκοπικό επανέλεγχο σε υψηλού κινδύνου ασθενείς μετά από τη θεραπευτική εκτομή πολυπόδων ή ορθοκολικού καρκίνου.

Ασθενείς με 1 ή 2 μικροσωληνώδη αδενώματα χαμηλού βαθμού δυσπλασίας	Κολοσκόπηση 5–10 έτη μετά από την αρχική πολυεκτομή. Ο ακριβής χρόνος του επανελέγχου εξαρτάται από τα κολοσκοπικά ευρήματα, το οικογενειακό ιστορικό, τις προτιμήσεις του ασθενούς και την κρίση του θεράποντα ιατρού
Ασθενείς με 3–10 αδενώματα ή αδένωμα >1 cm ή οποιοδήποτε αδένωμα υψηλού βαθμού δυσπλασίας	Κολοσκόπηση 3 έτη μετά από την πολυεκτομή. Αν αυτή είναι φυσιολογική ή δείξει 1–2 μικρά σωληνώδη αδενώματα χαμηλού βαθμού δυσπλασίας, η κολοσκόπηση επαναλαμβάνεται μετά από 5 έτη
Ασθενείς με >10 αδενώματα σε μία μόνο εξέταση	Κολοσκόπηση σε διάστημα <3 ετών από την πολυεκτομή
Ασθενείς με άμισχους αδενωματώδεις πολύποδες που αφαιρέθηκαν τμηματικά	Κολοσκόπηση σε 2–6 μήνες, ώστε να πιστοποιηθεί η πλήρης αφαίρεσή του. Εάν αυτό ισχύει, τα διαστήματα του επανελέγχου εξατομικεύονται
Ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική εκτομή CRC - Επί ύπαρξης προεγχειρητικού κώλυματος	Κολοσκόπηση 3–6 μήνες μετά από την εκτομή του καρκίνου για τον έλεγχο και του υπολοίπου κόλου
- Χωρίς προεγχειρητικό κώλυμα	Κολοσκόπηση ένα έτος μετά από την εξαίρεση ή μετά από τη διενέργεια κολοσκόπησης που διενεργήθηκε προκειμένου να αποκλειστεί σύγχρονος καρκίνος στο κόλον κατά τον προεγχειρητικό έλεγχο. Εάν αυτός είναι φυσιολογικός, ο έλεγχος επαναλαμβάνεται μετά από 3 χρόνια και αν και πάλι είναι φυσιολογικός, μετά από 5 χρόνια

Πίνακας 8. Θεραπευτική αντιμετώπιση ορθοκολικού καρκίνου.⁷⁴ ΧΘ: Χημειοθεραπεία, ΑΘ: Ακτινοθεραπεία.

Στάδιο κατά TNM και Dukes	Χαρακτηριστικά σταδιοποίησης	Χειρουργική επέμβαση	Συμπληρωματική θεραπεία
Στάδιο 0	Καρκίνωμα <i>in situ</i>	Τοπική εκτομή ή πολυεκτομή επί υγιών ορίων και κολεκτομή για μεγαλύτερες βλάβες	
Στάδιο I (Dukes A)	Επέκταση στον υποβλεννογόνο ή και μυϊκό χιτώνα	Ευρεία τοπική εκτομή και αναστόμωση	ΧΘ ή βιολογική θεραπεία ή και ΑΘ υπό προϋποθέσεις
Στάδιο II (Dukes B)	Επέκταση στον ορογόνο ή και επέκταση κατά συνέχεια ιστού σε άλλα όργανα ή διήθηση του σπλαγγχνικού περιτοναίου	Ευρεία τοπική εκτομή και αναστόμωση	
Στάδιο III (Dukes C)	Μεταστάσεις σε 1–3 ή και >4 επιχώριους λεμφαδένες	Ευρεία τοπική εκτομή και αναστόμωση	Συνδυασμένη ΧΘ και ΑΘ
Στάδιο IV (Dukes D)	Απομακρυσμένες μεταστάσεις	Τοπική εκτομή και αναστόμωση για την αντιμετώπιση πιθανής απόφραξης ή αιμορραγίας	Παρηγορική ΧΘ και ΑΘ

καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο (carcinoembryonic antigen, CEA). Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι ασθενείς με CRC και προεγχειρητικά επίπεδα CEA >5 μg/L έχουν χειρότερη έκβαση από εκείνους με χαμηλότερα επίπεδα. Σε ορισμένες μάλιστα από τις μελέτες αυτές, η προγνωστική σημασία του CEA βρέθηκε να είναι ανεξάρτητη από το στάδιο του όγκου. Έτσι, παρά το γεγονός ότι στο στάδιο II του καρκίνου του παχέος εντέρου γενικά δεν συνιστάται επικουρική χημειοθεραπεία, αυτή θεωρείται ότι μπορεί να έχει ένδειξη σε ασθενείς που εμφανίζουν προεγχειρητικά αυξημένα επίπεδα CEA, αν και δεν υπάρχουν επαρκή δημοσιευμένα στοιχεία που να αποδεικνύουν ότι οι ασθενείς αυτοί ωφελούνται από την επικουρική χημειοθεραπεία σε σύγκριση με ασθενείς με χαμηλά επίπεδα CEA.^{69,70}

4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο ορθοκολικός καρκίνος είναι ένας από τους συχνότερους καρκίνους στις χώρες με δυτικό τρόπο ζωής. Έτσι, αν εξαιρεθεί το μικρό ποσοστό, περίπου 20%, των κληρονομικών μορφών CRC –οικογενής πολυποδίαση– και άλλων ειδικών προδιαθεσικών παραγόντων κινδύνου, όπως είναι η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, για την πλειοψηφία των περιπτώσεων CRC ενοχοποιούνται μη ειδικοί προδιαθεσικοί παράγοντες, όπως το κάπνισμα, το οινόπνευμα,

η αυξημένη κατανάλωση λίπους, η μειωμένη φυσική δραστηριότητα και η μειωμένη κατανάλωση φρούτων και λαχανικών.⁷¹ Επίσης, δεδομένου ότι ο CRC είναι η πιο συχνή μορφή καρκίνου μεταξύ των ηλικιωμένων ατόμων >75 ετών, καθίσταται αναγκαία η καθιέρωση στρατηγικών πρόληψης με αλλαγή του τρόπου ζωής, έγκαιρη ανίχνευση και θεραπεία των προκαρκινικών καταστάσεων ή και του καρκίνου σε πρώιμα στάδια, αφού, όπως είναι γνωστό, η πενταετής επιβίωση αυξάνεται σημαντικά ανάλογα με την πρώιμη διάγνωση και τη θεραπεία του CRC.

Ο προσυμπτωματικός έλεγχος των ατόμων με μέσο κίνδυνο για CRC, αλλά και αυτών με αυξημένο κίνδυνο, γίνεται με μία μέθοδο ή και συνδυασμό δύο από τις συνιστώμενες μεθόδους, που είναι η δοκιμασία αιμοσφαιρίνης κοπράνων, η σιγμοειδοσκόπηση, η κολοσκόπηση και ο βαριούχος υποκλυσμός, κατά περίπτωση και σε καθορισμένα χρονικά διαστήματα, σύμφωνα με τις οδηγίες του AHCPR και τις νεότερες (αλλά αρκετά όμοιες με αυτές) της ACS.⁷² Παρόλο που υπάρχουν ακόμη αρκετά αναπάντητα ερωτήματα σε ό,τι αφορά στην αποτελεσματικότητα των παραπάνω στρατηγικών πρόληψης, είναι προφανές ότι αρκετές πτυχές της φυσικής ιστορίας του CRC έχουν γίνει καλά κατανοητές, με αποτέλεσμα την πρόληψη ενός μεγάλου ποσοστού θανάτων που προκαλούνται από αυτόν.⁷³

ABSTRACT

Prevention and screening for colorectal cancer

I. TSAKIRIDOU,¹ K. ARGYRIOU,² A. HATZITOLIOS²

¹Postgraduate Program "Primary Health", Medical School, University of Thessaly, Volos, ²1st Department of Medical School, General Hospital of Serres, Serres, ³1st Propedeutic Department, Medical School, University of Thessaloniki, "AHEPA" Hospital, Thessaloniki, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2010, 27(2):151–164

Colorectal cancer is one of the most common cancers worldwide. It is related to adoption of the western way of life and in the majority of cases, excluding the hereditary type, it appears to be more common in elderly people. This means that by using suitable prevention strategies, either primary, by changing lifestyle, or secondary through screening methods, reduction in incidence and mortality can be achieved. Risk factors which are responsible for colorectal cancer and are the main target of primary prevention, are the low consumption of fruits and vegetables, the increased consumption of fat and alcohol, smoking, and reduced physical activity. There are also reports of chemoprevention with non-steroidal anti-inflammatory agents. With regards to secondary prevention, it is strongly recommended that screening should start at the age of 50 years, for people with average risk for colorectal cancer and earlier for those with advanced risk, such as people with a family history of colorectal cancer or familial forms of cancer, according to the specific guidelines of international societies concerning the appropriate screening methods and frequency of control. The gold standard of this screening is colonoscopy, which reveals a significant number of patients with precursor lesions for colorectal cancer, leading to the reduction of a great number of deaths from this cancer.

Key words: Chemoprevention, Colorectal cancer, Risk factors, Screening

Βιβλιογραφία

- BOYLE P, LEON M. Epidemiology of colorectal cancer. *Br Med Bull* 2002, 64:1–25
- PARKIN DM, BRAY F, FERLAY J, PISANI P. Global cancer statistics 2002. *CA Cancer J Clin* 2005, 55:74–108
- BALLINGER AB. Colorectal cancer. *Br Med J* 2007, 335:715–718
- READ T, KODNER IJ. Colorectal cancer: Risk factors and recommendations for early detection. *Am Fam Physician* 1999, 59:2979–2980
- BENSON AB 3rd. Epidemiology, disease progression, and economic burden of colorectal cancer. *JMCP* 2007, 13:5–18
- PISANI P, PARKIN DM, BRAY F, FERLAY J. Estimates of the worldwide mortality from 25 major cancers in 1990. *Int J Cancer* 1999, 83:18–29
- MARTINEZ ME. Primary prevention of colorectal cancer: Lifestyle, nutrition, exercise. Recent results. *Cancer Res* 2005, 166:177–211
- CHEN K, QIU JL, ZHANG Y, ZHAO YW. Meta analysis of risk factors for colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2003, 9:1598–1600
- BUTTERWORTH AS, HIGGINS JP, PHAROAH P. Relative and absolute risk of colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2006, 42:216–217
- SLATTERY ML, POTTER JD. Physical activity and colon cancer: Confounding or interaction. *Med Sci Sports Exerc* 2002, 34:913–919
- THUNE I, LUNDE E. Physical activity and risk of colorectal cancer in men and women. *Br J Cancer* 1996, 73:1134–1140
- MARTINEZ ME, GIOVANNUCCI E, SPIEGELMAN D, HUNTER DJ, WILLET WC, COLDITZ GA. Leisure-time physical activity, body size and colon cancer in women. Nurse's Health Study Research Group. *J Natl Cancer Inst* 1997, 89:948–955
- BERGSTROM A, PISANI P, TENET V, WOLK A, ADAMI HO. Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe. *Int J Cancer* 2001, 91:421–430
- BRUCE WR, WOLEVER TMS, GIACCA A. Mechanisms linking diet and colorectal cancer: The possible role of insulin resistance. *Nutr Cancer* 2000, 37:19–26
- GUNTER MJ, LEITZMANN MF. Obesity and colorectal cancer: Epidemiology, mechanisms and candidate genes. *J Nutr Biochem* 2006, 17:145–156
- STEINMETZ KA, POTTER JD. Vegetable, fruit and cancer I. Epidemiology. *Cancer Causes Control* 1991, 2:325–358
- MICHELS KB, GIOVANNUCCI E, LOSHIPURA KJ, ROSNER BA, STAMPHER MJ, FUCHS CS ET AL. Prospective study of fruit and vegetable consumption and incidence of colon and rectal cancers. *J Natl Cancer Inst* 2000, 92:1740–1752
- PARK Y, HUNTER DJ, SPIEGELMAN D, BERGKVIST L, BERRINO F, VAN DEN BRANDT PA ET AL. Dietary fiber intake and risk of colorectal cancer: A pooled analysis of prospective cohort studies. *JAMA* 2005, 294:2849–2857
- ALBERTS DS, MARTINEZ ME, ROE G, GUILLEN RODRIGUEZ JM, MARSHALL JR, VAN LEEUWEN JB ET AL. Lack of effect of a high-fiber cereal supplement on the recurrence of colorectal adenomas. *N Engl J Med* 2000, 342:1156–1162
- WILLET WC, STAMPHER MJ, COLDITZ GA, ROSNER BA, SPEIZER

- FE. Relation of meat, fat and fiber intake to the risk of colon cancer in a prospective study among women. *N Engl J Med* 1990, 323:1664–1672
21. TUYNS AJ, HAELTERMAN M, KAAKS R. Colorectal cancer and the intake of nutrients: Oligosaccharides are a risk factor, fats are not. A case-control study in Belgium. *Nutr Cancer* 1987, 10:181–196
 22. KUNE S, KUNE GA, WATSON LF. Case-control study of dietary aetiological factors: The Melbourne Colorectal Cancer Study. *Nutr Cancer* 1987, 9:21–42
 23. LIEBERMAN DA, PRINDIVILLE S, WEISS DG, WILLETT W. Risk factors for advanced colonic neoplasia and hyperplastic polyps in asymptomatic individuals. *JAMA* 2003, 290:2959–2967
 24. SINHA R, KULLDORFF M, CHOW WH, DENOBILE G, ROTHMAN N. Dietary intake of heterocyclic amines, meat derived mutagenic activity and risk of colorectal adenomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001, 10:559–562
 25. SANDHU MS, WHITE I, McPHERSON K. Systematic review of the prospective cohort studies on meat consumption and colorectal cancer risk: A meta-analytical approach. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001, 10:439–446
 26. CHO E, SMITH-WARNER SA, RITZ J, VAN DEN BRANDT PA, GOLDITZ GA, FOLSOM AR ET AL. Alcohol intake and colorectal cancer: A pooled analysis of 8 cohort studies. *Ann Intern Med* 2004, 140:603–613
 27. LONGNECKER MP, ORZA MJ, ADAMS ME, VIOQUE J, CHALMERS STC. A meta-analysis of alcoholic beverage consumption in relation to a risk of colorectal cancer. *Cancer Causes Control* 1990, 1:59–68
 28. BONITHON-KOPP C, KRONBORG O, GIACOSA A, RÄTH U, FAIVRE J. Calcium and fiber supplementation in prevention of colorectal adenoma recurrence: A randomized intervention trial. European Cancer Prevention Organization Study Group. *Lancet* 2000, 356:1300–1306
 29. CHO E, SMITH-WARNER SA, SPIEGELMAN D, BEESON WL, VAN DEN BRANDT PA, GOLDITZ GA ET AL. Dairy foods, calcium and colorectal cancer: A pooled analysis of 10 cohort studies. *J Natl Cancer Inst* 2004, 96:1015–1022
 30. IARC (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER). *Mono-graphs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to man. Tobacco smoking*. IARC, Lyon, 1986, 38:35–394
 31. GIOVANNUCCI E, RIMM EB, STAMPHER MJ, GOLDITZ GA, ASCHERIO A, KEARNEY J ET AL. A prospective study of cigarette smoking risk of colorectal adenoma and colorectal cancer in US men. *J Natl Cancer Inst* 1994, 86:183–191
 32. GIOVANNUCCI E. An updated review of the epidemiological evidence that cigarette smoking increases risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001, 10:725–731
 33. McLENNAN SC, McLENNAN AH, RYAN P. Colorectal cancer and estrogen replacement therapy: A meta-analysis of epidemiological studies. *Med J Aust* 1995, 162:491–493
 34. CALLE EE, MIRACLE-McMAHIL HL, THUN MJ, HEATH CW Jr. Estrogen replacement therapy and risk of fatal colon cancer in a prospective cohort of postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 1995, 87:517–523
 35. HEBERT-CROTEAU N. A meta-analysis of hormone replacement therapy and colon cancer in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998, 7:653–659
 36. PRIHARTONO N, PALMER JR, LOUIC C, SHAPIRO S, ROSENBERG L. A case-control study of use of postmenopausal female hormone supplements in relation to the risk of large bowel cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000, 9:443–447
 37. WRITING GROUP FOR WOMEN'S HEALTH INITIATIVE INVESTIGATORS. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2002, 288:321–333
 38. TSAKIRIDOU I, ARGYRIOU K, HAGILIOS A. The role of HRT in primary and secondary prevention of CVD. *Heart Vessels* 2005, 10:404–408
 39. SANDLER RS, HALABI S, KAPLAN EB, BARON JA, PASKETT E, PETRELLI NJ. Use of vitamins, minerals and nutritional supplements by participants in chemoprevention trial. *Cancer* 2001, 91:1040–1045
 40. LANGMAN MJS, BOYLE P. Chemoprevention of colorectal cancer. *Gut* 1998, 43:578–585
 41. FARMER KC, GOULSTON K, MACRAE F. Aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs in the chemoprevention of colorectal cancer. *Med J Aust* 1993, 159:649–650
 42. RUSTGI AK. The genetics of hereditary colon cancer. *Genes Dev* 2007, 21:2525–2538
 43. HARDY RG, MELTZER SJ, JANKOWSKI JA. ABC of colorectal cancer. Molecular basis for risk factors. *Br Med J* 2000, 321:886–889
 44. WINAWER SJ, FLETCHER RH, MILLER L, GODLEE F, STOLAR MH, MULLROW CD ET AL. Colorectal cancer screening: Clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology* 1997, 112:594–642
 45. LEVIN B, BOND JH. Colorectal cancer screening: Recommendations of the US Preventive Services Task Force. *Gastroenterology* 1996, 111:1381–1384
 46. RESSEL G. Introduction to AAFP summary of recommendations for periodic health examinations. *Am Fam Physician* 2002, 65:1467
 47. SMITH RA, COKKINIDES V, EYRE HJ. American Cancer Society guidelines for early detection of cancer 2005. *CA Cancer J Clin* 2005, 55:31–44
 48. KEWENTER J, BREVINGE H, ENGARAS B, HAGLIND E, AHREN C. Results of screening, rescreening and follow up in a prospective randomized study for detection of colorectal cancer by fecal occult blood testing. Results for 68,308 subjects. *Scand J Gastroenterol* 1994, 29:468–473
 49. BOYLE P. Faecal occult blood testing (FOBT) as screening for colorectal cancer: The current controversy. *Ann Oncol* 2002, 13:6–8
 50. MANDEL JS, BOND JH, CHURCH TR, SNOVER DC, BRADLEY GM, SCHUMAN LM ET AL. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. *N Engl J Med* 1993, 328:1365–1371
 51. RANSOHOFF DF, LANG CA. Screening for colorectal cancer with the fecal occult blood test: A background paper. *Ann Intern Med* 1997, 126:811–822
 52. READ TE, READ JD, BUTTERLY LF. Importance of adenomas 5 mm or less in diameter that are detected by sigmoidoscopy. *N Engl J Med* 1997, 336:8–12
 53. NEWCOMB PA, NORFLEET RG, STORER BE, SURAWICH TS, MARCUS

- PM. Screening sigmoidoscopy and colorectal cancer mortality. *J Natl Cancer Inst* 1992, 84:1572–1575
54. STEINE S, STORDAHL A, LUNDE OC, LOKEN K, LAERUM E. Double-contrast barium enema versus colonoscopy in the diagnosis of neoplastic disorders: Aspects of decision-making in general practice. *Fam Pract* 1993, 10:288–291
 55. HIXSON LJ, FENNERTY MB, SAMPLINER RE, McGEE D, GAREWAL H. Prospective study of the frequency and size distribution of polyps missed by colonoscopy. *J Natl Cancer Inst* 1990, 82:1769–1772
 56. MULLER AD, SONNENBERG A. Protection by endoscopy against death from colorectal cancer. A case-control study among veterans. *Arch Intern Med* 1995, 155:1741–1748
 57. SCHROY PC 3rd, LAL S, GLICK JT, ROBINSON PA, ZAMOR P, HEEREN TC. Patient preferences for colorectal cancer screening: How does stool DNA testing fare? *Am J Manag Care* 2007, 13:393–400
 58. FUCHS CS, GIOVANNUCCI EL, COLDITZ GA, HUNTER DJ, SPEIZER FE, WILLETT WC. A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 1994, 331:1669–1674
 59. WINAWER SJ, ZAUBER AG, GERDES H, O'BRIEN MJ, GOTTLIEB LS, STERNBERG SS ET AL. Risk of colorectal cancer in the families of patients with adenomatous polyps. *N Engl J Med* 1996, 334:82–87
 60. BURKE W, PETERSEN G, LYNCH P, BOTKIN J, DALY M, GARBER J ET AL. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer I. Hereditary non-polyposis colon cancer. Cancer Genetics Studies Consortium. *JAMA* 1997, 277:915–919
 61. VASEN HF, MECKLIN JP, KANN PM, LYNCH HT. The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). *Dis Colon Rectum* 1991, 34:424–425
 62. ARVANITIS ML, JAGELMAN DG, FAZIO VW, LAVERY IC, MCGANNON E. Mortality in patients with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 1990, 33:639–642
 63. VASEN HF, GRIFFIOEN G, OFFERHAUS GJ, DEN HARTOG JAGER FC, VAN LEEUWEN-CORNELISSE IS, MEERA KHAN P ET AL. The value of screening and central registration of families with familial adenomatous polyposis. A study of 82 families in the Netherlands. *Dis Colon Rectum* 1990, 33:227–230
 64. GIARDIELLO FM, BRENSINGER JD, PETRSEN GM, LUSE MC, HYLIND LM, BACON JA ET AL. The use and interpretation of commercial APC gene testing for familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 1997, 336:823–827
 65. PROVENZALE D, KOWDLEY KV, ARORA S, WONG JB. Prophylactic colectomy or surveillance for chronic ulcerative colitis? A decision analysis. *Gastroenterology* 1995, 109:1188–1196
 66. LABIANCA R, BERETTA GD, MOSCONI L, MILESI L, PESSI MA. Colorectal cancer screening. On behalf of the Gruppo Interdisciplinare di Oncologia Gastroenterologica (GIOG). *Ann Oncol* 2005, 16:127–132
 67. ATKIN WS, SAUNDERS BP. Surveillance guidelines after removal of colorectal adenomatous polyps. *Gut* 2002, 51:6–9
 68. REX DK, KAHN CJ, LEVIN B, SMITH RA, BOND GH, BROOKS D ET AL. Guidelines for colonoscopy surveillance after cancer resection: A consensus update by the American Cancer Society and the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2006, 130:1865–1871
 69. BENSON AB 3rd, SCHRAG D, SOMMERFIELD MR, COHEN AM, FIGUEROA AT, FLYNN PJ. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. *Clin Oncol* 2004, 22:3408–3419
 70. DUFFY MJ. Role of tumor markers in patients with solid cancers: A critical review. *Eur J Intern Med* 2007, 18:175–184
 71. RODRIGO L, RIESTRA S. Diet and colon cancer (editorial). *Rev Esp Enferm Dig* 2007, 99:183–189
 72. VAINIO H, MILLER AB. Primary and secondary prevention in colorectal cancer. *Acta Oncol* 2003, 42:809–815
 73. BOYLE P. Progress in preventing death from colorectal cancer (editorial). *Br J Cancer* 1995, 72:528–553
 74. LEVIN B, LIEBERMAN DA, MCFARLAND B, SMITH RA, BROOKS D, ANDREWS KS ET AL. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008. A joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *CA Cancer J Clin* 2008, 58:130–160
- Corresponding author:*
I. Tsakiridi, 5–7 Avydou street, GR-621 00 Serres, Greece
e-mail: etsakirid@sch.gr