

Έγκαιρη διάγνωση του καρκίνου του παχέος εντέρου

I. Αγοραστός

Δ' Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ. Ιπποκράτειο Γ.Π.Ν.Θ.

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου αποτελεί αιτία υψηλής νοσηρότητας και θνητότητας. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση του καρκίνου του παχέος εντέρου και η ανακάλυψη και αφαίρεση των πολυπόδων, προκαρκινικών καταστάσεων, συμβάλουν σημαντικά στην πτώση της θνητότητας από καρκίνο του παχέος εντέρου. Ο έλεγχος των ατόμων ηλικίας άνω των 50 ετών και των ομάδων υψηλού κινδύνου, με την δοκιμασία ανίχνευσης αιμοσφαιρίνης στα κόπρανα και ενδοσκοπικό έλεγχο σε συνδυασμό με διάβαση διπλής αντίθεσης, έχει αποδειχθεί ότι ελαττώνει τη θνητότητα από καρκίνο του παχέος εντέρου. Το κόστος είναι παρόμοιο με αυτό του καρκίνου του μαστού

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου είναι από τους πλέον συνήθεις και αποτελεί αιτία υψηλής νοσηρότητας και θνητότητας. Παγκοσμίως σε συχνότητα είναι τρίτος μετά από αυτόν του προστάτη, του μαστού και του πνεύμονα και είναι η δεύτερη αιτία θανάτου στις περισσότερες χώρες. Στις ανεπτυγμένες χώρες περίπου το 6% του γενικού πληθυσμού κατά την διάρκεια της ζωής του θα αναπτύξει ασυμπτωματικό καρκίνο του παχέος εντέρου και το 2,6% θα πεθάνει από αυτόν¹

Τα αδενοκαρκινώματα του παχέος εντέρου και του ορθού αναπτύσσονται από το φυσιολογικό επιθήλιο βραδέως, ως αποτέλεσμα αλληλοεπίδρασης γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων, αρχικά με τη μορφή πολυπόδων, οι οποίοι συνήθως είναι ασυμπτωματικοί πάνω από πέντε χρόνια. Η εξαλλαγή των πολυπόδων σε καρκίνο χρειάζεται τουλάχιστον μία πενταετία, γεγονός που δίνει τη δυνατότητα για διαγνωστική και θεραπευτική παρέμβαση. Η πολυπεκτομή έδειξε ότι ελαττώνει τη συχνότητα του καρκίνου παχέος εντέρου. Η προσπάθεια ανάπτυξης μεθόδων ελέγχου μεγάλων ομάδων πληθυσμού είναι συνεχής και αποτελεί το ζητούμενο στην έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία. Ο καρκίνος του παχέος εντέρου σχεδόν σε όλες τις περιπτώσεις ξεκινάει από πολύποδες κατά κανόνα αδενωματώδεις. Δυστυχώς μόνον το 10-15% των ασθενών ανήκει σε ειδικές ομάδες υψηλού κινδύνου, στις περισσότερες περιπτώσεις αναπτύσσεται σε α-

και η παραπέρα έρευνα πιθανόν να βοηθήσει να πέσει ακόμη περισσότερο αυτό, αν βελτιωθεί τόσο η μεθοδολογία των δοκιμασιών ελέγχου όσο και ο γενετικός έλεγχος για τη διάγνωση των ομάδων υψηλού κινδύνου. Θα πρέπει να αποτελεί βασικό μέλημα η ενημέρωση και η ευαισθητοποίηση του γενικού πληθυσμού για τη δυνατότητα πρόληψης και πρώιμης διάγνωσης του καρκίνου του παχέος εντέρου και η οργάνωση προγραμμάτων για τον έλεγχο ατόμων άνω των 50 ετών, με σκοπό την ελάττωση της θνητότητας από μία νόσο που μπορεί να προληφθεί και να αντιμετωπισθεί.

Ιπποκράτεια 1998, 2(4): 157-164

σθενείς χωρίς κανένα προδιαθεσικό παράγοντα² Η έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση προκαρκινικών καταστάσεων ισοδυναμεί με πλήρη θεραπεία, ενώ η ανακάλυψη του νεοπλασματος στο στάδιο Dukes A έχει επιβίωση πάνω από 80%.

Τα ερωτήματα που προκύπτουν είναι ποιούς ασθενείς επιλέγουμε για έλεγχο, με ποιά κριτήρια καθώς και με ποιές μεθόδους τους ελέγχουμε. Για να γίνει έλεγχος μεγάλων ομάδων του γενικού πληθυσμού (screening test) απαιτούνται κάποιες ιδιαίτερες προϋποθέσεις, όπως α) η νόσος να προσβάλλει μεγάλες ομάδες πληθυσμού, β) η θεραπευτική παρέμβαση μετά τη διάγνωση να είναι αποτελεσματική και να ελαττώνει τη θνησιμότητα, γ) η μεθοδολογία να είναι απλή, αξιόπιστη και αποδεκτή από τους εξεταζόμενους και δ) φυσικά να έχει λογικό κόστος. Ο καρκίνος του παχέος εντέρου πληρεί τις δύο πρώτες προϋποθέσεις αλλά δυστυχώς η μεθοδολογία έχει πολλά προβλήματα και δυσκολίες στην εφαρμογή της και το κόστος δεν είναι δυνατόν να εκτιμηθεί επακριβώς.

ΑΤΟΜΑ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Τα άτομα υψηλού κινδύνου για την ανάπτυξη καρκίνου παχέος εντέρου μπορούν να καταταγούν σε δύο κατηγορίες. Στη μία κατηγορία υπάγονται ομάδες ατόμων με ειδικά χαρακτηριστι-

κά όπως άτομα με ιστορικό καρκίνου ή αδενώματος του παχέος εντέρου, ασθενείς με φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου, ελκώδη κολίτιδα και νόσο του Crohn, άτομα με οικογενειακό ιστορικό καρκίνου ή πολυπόδων του παχέος εντέρου καθώς και άτομα με κληρονομικά σύνδρομα που παρουσιάζουν υψηλό ποσοστό ανάπτυξης καρκίνου πολύ ενωρίτερα από το γενικό πληθυσμό. Τέτοια σύνδρομα είναι ο κληρονομικός μη πολυποειδής καρκίνος (σύνδρομο Lynch), η οικογενής πολυποδίαση, η οικογενής νεανική πολυποδίαση και τα σύνδρομα Gardner, Turcot, Peutz-Jeghers. Οι ομάδες αυτές μπορούν να διαγνωσθούν και να εντοπισθούν σχετικά εύκολα και να ακολουθήσουν ειδικά προγράμματα παρακολούθησης. Δυστυχώς η κατηγορία αυτή καλύπτει το 10-15% των καρκίνων του παχέος εντέρου, η μεγάλη πλειοψηφία ανήκει στην άλλη κατηγορία, στο σποραδικό καρκίνο που δεν εμπίπτει στις παραπάνω ομάδες. Ο σποραδικός καρκίνος, από τα μέχρι τώρα δεδομένα δεν έχει κανένα ιδιαίτερο χαρακτηριστικό. Οι δίαιτες με μεγάλη περιεκτικότητα σε λίπος και χαμηλή σε φυτικές ίνες, η μεγάλη κατανάλωση αλκοόλ και το κάπνισμα καθώς και το υπερβολικό βάρος αποτελούν παράγοντες αξιολογήσιμους για προληπτικούς λόγους αλλά δεν θεωρούνται δείκτες αυξημένου κινδύνου. Ο μόνος παράγοντας κινδύνου που αξιολογείται στον σποραδικό καρκίνο είναι η ηλικία του ασθενούς άνω των 50 ή 40 ετών κατά τους Αμερικανούς. Από την ηλικία αυτή και πάνω η ανάπτυξη αδενωμάτων και καρκίνου αυξάνονται σημαντικά³.

ΜΕΘΟΔΟΙ ΕΛΕΓΧΟΥ ΑΤΟΜΩΝ ΑΝΩ ΤΩΝ 50 ΕΤΩΝ

Σε κλινικό επίπεδο μόνον η δακτυλική εξέταση μπορεί να προσφέρει διαγνωστικά στο 5-10% περιπτώσεων αδενωμάτων ή καρκίνου που εντοπίζονται στο ορθό⁴. Οι παρακλινικές εξετάσεις που έχει αποδειχθεί ότι βοηθούν στην έγκαιρη διάγνωση των προκαρκινικών και καρκινικών ευρημάτων και συμβάλλουν στην ελάττωση της θνητότητας από τον καρκίνο του παχέος εντέρου είναι η μικροσκοπική ανίχνευση αιμοσφαιρίνης στα κόπρανα, ο ενδοσκοπικός έλεγχος με ευθύ ορθοσιγμοειδοσκόπιο, εύκαμπτο σιγμοειδοσκόπιο και ολική κολonosκόπηση και η διάβαση παχέος εντέρου ιδιαίτερα με την τεχνική της διπλής αντίθεσης. Ο συνδυασμός των παραπάνω μεθόδων πολλές φορές κρίνεται απαραίτητος για καλύτερη διαγνωστική προσέγγιση.

ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΑΙΜΑΤΟΣ ΣΤΑ ΚΟΠΡΑΝΑ

Η μικροσκοπική ανίχνευση αίματος στα κόπρανα από σειρά μελετών έχει αποδειχθεί ότι ελαττώνει τη θνητότητα από καρκίνο του παχέος εντέρου, παρά τα προβλήματα που παρουσιάζει η δοκιμασία αυτή τόσο στο επίπεδο εφαρμογής όσο και στο επίπεδο αξιοπιστίας. Τα πλεονεκτήματα της δοκιμασίας αυτής είναι ότι το σκεύασμα διατίθεται έτοιμο στο εμπόριο, είναι εύκολο στη χρήση, είναι φθινό και αποδεκτό από τους ασθενείς. Μειονεκτήματα της δοκιμασίας είναι ότι εξαρτάται από την ενυδάτωση των κοπράνων, επηρεάζεται από τον χρόνο και εξαρτάται από την εντόπιση του όγκου. Από πλευράς αξιοπιστίας έχουμε πολλά ψευδώς θετικά που οφείλονται σε διάφορους παράγοντες όπως επίδραση εξωγενούς υπεροξειδάσης, από κατανάλωση κόκκινου κρέατος και διαφόρων νωπών φρούτων και λαχανικών που περιέχουν υπεροξειδάση, από τοπική χρήση ιωδίου καθώς και λήψη φαρμάκων που προκαλούν μικροσκοπική αιμορραγία και γίνεται ευρεία χρήση τους μετά τα 50, όπως ασπιρίνη και μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη και φυσικά δεν μπορεί να προσδιορίσει την θέση της αιμορραγίας η οποία πιθανόν να προέρχεται από οποιοδήποτε τμήμα του πεπτικού συστήματος.

Ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα μπορεί να έχουμε από μη σωστή αποθήκευση του αντιδραστηρίου, από την παρουσία ασκορβικού οξέος, από λανθασμένη χρησιμοποίηση, σε περίπτωση μη ενεργού αιμορραγίας κατά τη διάρκεια του ελέγχου και σε περιπτώσεις αποδόμησης της αιμοσφαιρίνης από τα μικρόβια του εντέρου (Πίνακας 1).

Πίνακας 1: Αξιοπιστία της δοκιμασίας ανίχνευσης Hb στα κόπρανα

Ψευδώς θετικά

- δράση εξωγενούς υπεροξειδάσης
- τροφή με κόκκινο κρέας
- νωπά φρούτα και λαχανικά (που περιέχουν υπεροξειδάση)
- προέλευση της αιμορραγίας από οποιαδήποτε θέση του πεπτικού
- φάρμακα:
- τοπική χρήση ιωδίου
- ασπιρίνη- μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη

Ψευδώς αρνητικά

- μη σωστή αποθήκευση αντιδραστηρίων
- ασκορβικό οξύ
- μη σωστή χρήση του αντιδραστηρίου
- μη ενεργός αιμορραγία κατά την εξέταση
- αποδόμηση της Hb από τα μικρόβια του εντέρου

Η δοκιμασία θεωρείται θετική όταν σε τρεις διαδοχικές εξετάσεις σε διαφορετικά δείγματα βρεθούν τουλάχιστον δύο θετικά. Ο έλεγχος στους ασθενείς αυτούς πρέπει να γίνεται είτε με ολική κολonosκόπηση είτε με συνδυασμό διάβασης διπλής αντίθεσης και σιγμοειδοσκόπησης.

Η δοκιμασία ανίχνευσης μικροσκοπικής απώλειας αίματος είναι η πλέον δοκιμασμένη ως δοκιμασία ελέγχου για τον καρκίνο του παχέος εντέρου. Υπάρχουν πέντε προοπτικές συγκριτικές μελέτες με μεγάλο αριθμό ασυμπτωματικών ατόμων ηλικίας άνω των 50 ετών (Πίνακας 2).

Πίνακας 2. Προοπτικές μελέτες δοκιμασίας αιμοσφαιρίνης στα κόπρανα σε ασυμπτωματικά άτομα για καρκίνο παχέος εντέρου

	N	θετικό	προβλεπόμενο	Στάδιο A-B Duke	
		%	%	ομάδα ελέγχου	
					μάρτυρες
N. Υόρκη	22000	1.7	30	65	33
Μιννεσότα	48000	2.4	31	78	35
Αγγλία	150000	2.1	53	90	40
Σουηδία	27000	1.9	22	65	33
Δανία	62000	1.0	58	81	55

Η μελέτη που έγινε στη Νέα Υόρκη αξιολόγησε τη δοκιμασία ανίχνευσης αιμοσφαιρίνης στα κόπρανα σε συνδυασμό με σιγμοειδοσκόπηση. Στη μελέτη περιελήφθησαν 22000 άτομα ηλικίας άνω των 40 χρονών τα οποία χωρίστηκαν στην ομάδα ελέγχου, στην οποία γινόταν η δοκιμασία αιμοσφαιρίνης και σιγμοειδοσκόπηση και στην ομάδα σύγκρισης στην οποία γινόταν μόνον ορθοσκόπηση. Ο έλεγχος γινόταν ανά έτος για δέκα χρόνια. Η διάγνωση καρκίνου σταδίου A και B κατά Duke's βρέθηκε 65% έναντι 33% αντίστοιχα στις δύο ομάδες ($p < 0.05$).⁵ Σε άλλη μελέτη στη Μιννεσότα, 48000 άτομα ηλικίας 50-80 ετών χωρίστηκαν τυχαία σε τρεις ομάδες, στις οποίες έγινε έλεγχος κοπράνων για αιμοσφαιρίνη ανά έτος, διαιτία και τριαιτία για διάστημα 13 ετών. Ο ετήσιος έλεγχος ελάττωσε τη θνησιμότητα κατά 33% και βελτίωσε την επιβίωση σε όσους διαγνώστηκε καρκίνος επιτυχάνοντας πρωιμότερη διάγνωση.⁶

Μία μεγάλη βρετανική μελέτη με 150000 ασυμπτωματικούς ηλικίας 50-74 ετών, έγινε στο Νοτινγχαμ. Από αυτούς 52000 περιελήφθησαν στην ομάδα ελέγχου στους οποίους έγινε δοκιμασία ελέγχου ανά διαιτία. Πρώιμη διάγνωση καρκίνου A και B σταδίου βρέθηκε στο 90% έναντι του 40% στους μάρτυρες.⁷ Σε σουηδική μελέτη που έ-

γινε στο Γκέτεμποργκ περιελήφθησαν 27000 άτομα ηλικίας 60-64 ετών, από αυτούς 13759 ελέγχθηκαν αρχικά και στη συνέχεια μπήκαν σε πρόγραμμα παρακολούθησης ανά 16-22 μήνες. Η ομάδα αυτή σήμερα διευρύνθηκε και περιλαμβάνει 64.308, μέσα στην οποία περιλαμβάνονται και τα άτομα της αρχικής ομάδας (13759). Η μελέτη αυτή έδειξε ελάττωση της θνητότητας 12% κατά την διάρκεια παρακολούθησης (8,75 έτη) η οποία δεν είναι στατιστικά σημαντική.⁸

Τέλος η μελέτη που έγινε στη Δανία και περιέλαβε 62000 άτομα ηλικίας 45-74 χρονών που χωρίστηκαν τυχαία στην ομάδα ελέγχου και των μαρτύρων, έδειξε ελάττωση θνητότητας 18% συμπεριλαμβάνοντας και τους θανάτους από επιπλοκές της νόσου.⁹

Σε αναδρομική μελέτη στην Καλιφόρνια η πτώση της θνητότητας ήταν 25%-30% αν η δοκιμασία είχε γίνει μέσα σε διάστημα ενός χρόνου πριν από τη διάγνωση. Η διαγνωστική αξία όμως ελαττωνόταν αν ο χρόνος που έγινε η δοκιμασία ήταν πάνω από χρόνο από τη διάγνωση. Αναδρομική μελέτη στη Γερμανία έδειξε ελάττωση θνητότητα στις γυναίκες 57% αλλά όχι στους άνδρες.¹⁰

Η ελάττωση της θνητότητας στις μελέτες αυτές και στις δύο αναδρομικές συγκριτικές κατά άτομο, κυμαίνεται από 12-57% σε μία παρακολούθηση διάρκειας περίπου 10 χρόνων (Πίνακας 3).

Πίνακας 3. Ελάττωση της θνητότητας από καρκίνο του παχέος εντέρου σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε έλεγχο με δοκιμασία ΔΑΚ.

Μελέτη	Σχεδιασμός	Πτώση θνητότητας
Σουηδική	προοπτική	12%
Αγγλική	προοπτική	15%
Δανική	προοπτική	18%
N.Υορκη	προοπτική	43%
Μιννεσότα	προοπτική	36%
Γερμανική	αναδρομική	57% γυναίκες
Αμερική	αναδρομική	31%

ΔΑΚ=δοκιμασία αιμοσφαιρίνης στα κόπρανα

ΣΙΓΜΟΕΙΔΟΣΚΟΠΗΣΗ

Η σιγμοειδοσκόπηση με εύκαμπτο ενδοσκόπιο ελαττώνει την θνησιμότητα από καρκίνο στην ορθοσιγμοειδοσκοπική περιοχή κατά 70-80%. Δεδομένου ότι το 50% των αδενωμάτων και νεο-

πλασμάτων ενοπίζεται στην περιοχή αυτή, η συνολική ελάττωση ανέρχεται στο 35% περίπου^{10,11}. Το Εθνικό Ινστιτούτο Καρκίνου των ΗΠΑ άρχισε μία πολυκεντρική μελέτη το 1992, τυχαιοποιημένη, με τα στοιχεία PLCO (prostate, lung, colorectal, ovary) η οποία περιλαμβάνει 148000 άτομα και ο έλεγχος του εντέρου γίνεται με σιγμοειδοσκόπιο 60 εκ. Τα τελικά αποτελέσματα αναμένονται γύρω στο 2008.¹²

Οι μελέτες που αναφέρονται σε περιοδικό έλεγχο με ενδοσκόπηση γίνονται με χρονικό ορίζοντα 5-10 ετών^{13,14}.

ΟΛΙΚΗ ΚΟΛΟΝΟΣΚΟΠΗΣΗ

Η κολονοσκόπηση είναι επιτυχής στο 95% των περιπτώσεων όταν γίνεται από έμπειρους ενδοσκόπους. Η ευαισθησία είναι μεγάλη τόσο στο θέμα κάλυψης, ελέγχει ολόκληρο το παχύ έντερο, όσο και στην ανακάλυψη μικρών και μεγάλων πολυπόδων και νεοπλασματικών αλλοιώσεων. Στο θεραπευτικό επίπεδο η λήψη βιοψιών και η αφαίρεση πολυπόδων σε μεγάλο αριθμό περιπτώσεων, την καθιστά μέθοδο εκλογής παρά το υψηλότερο κόστος και τα προβλήματα εφάρμογης σε μεγάλο αριθμό ατόμων. Ο έλεγχος κάθε 5-10 έτη θεωρείται από διάφορες μελέτες επαρκής παρά τον περιορισμένο αριθμό μελετών που υπάρχουν. Η κολονοσκόπηση ελαττώνει τη θνητότητα από καρκίνο του παχέος εντέρου όπως απέδειξε μελέτη στις ΗΠΑ που εφαρμόστηκε για αφαίρεση των πολυπόδων¹⁵. Σε 150 ασυμπτωματικά άτομα ηλικίας άνω των 50 ετών με αρνητική δοκιμασία αιμοσφαιρίνης κοπράνων, συγκρίθηκε αρχική σιγμοειδοσκόπηση 60 εκ με ολική κολονοσκόπηση και βρέθηκε ότι 43 ασθενείς (41%) είχαν αδενώματα και μόνον 19 από τους 43 είχαν αδενώματα πέραν των 60 εκ, γεγονός που δείχνει ευαισθησία 44% για την σιγμοειδοσκόπηση^{8, 15,16}. Τρεις μελέτες που έχουν δημοσιευθεί, για ασυμπτωματικούς ασθενείς ηλικίας άνω των 50 ετών, αναφέρουν ανεύρεση αδενωμάτων σε ποσοστό 25-41% με κατανομή 50% στην ορθοσιγμοειδική περιοχή. Στις δυο βρέθηκαν από 2 νεοπλάσματα στην κάθε μία με παρόμοια κατανομή με αυτήν των αδενωμάτων¹⁵⁻¹⁷. Μεγάλες προοπτικές συγκριτικές μελέτες βρίσκονται σε εξέλιξη στις ΗΠΑ και άλλες Ευρωπαϊκές χώρες και κατά πάσα πιθανότητα θα δώσουν πειστικές απάντησεις τόσο στο θέμα της ελάττωσης του καρκίνου του παχέος εντέρου μετά από ενδοσκοπικό προληπτικό έλεγχο όσο και σε αυτό της ελαχιστοποίησης του κόστους ελέγ-

χου.

ΔΙΑΒΑΣΗ ΔΙΠΛΗΣ ΑΝΤΙΘΕΣΗΣ

Από διάφορες μελέτες έχει αποδειχθεί ότι η διαγνωστική ικανότητα της διάβασης διπλής αντίθεσης, για πολύποδες μικρότερους του 1 εκ φτάνει στο 50-80%, για μεγαλύτερους από 1 εκ. στο 70-90% και για νεοπλάσματα σταδίου Α και Β κατά Dukes στο 70- 85%. Τα ψευδώς θετικά για μικρούς πολύποδες ανέρχονται στο 50% , για μεγάλους στο 5-10% και για νεοπλάσματα λιγώτερο από 1%^{18,19}.

Συγκριτική μελέτη μεταξύ διπλής αντίθεσης διάβασης παχέος εντέρου και σιγμοειδοσκόπησης με εύκαμπτο ενδοσκόπιο σε σύγκριση με την ολική κολονοσκόπηση σε 383 ασυμπτωματικούς ασθενείς που παρουσίασαν αιμορραγία που πιθανόν προέρχονταν από το παχύ έντερο, έδειξε μεγαλύτερη διαγνωστική ευαισθησία η κολονοσκόπηση όσον αφορά τους μικρούς πολύποδες, μικρότερους από 0,9 εκ., ενώ δεν υπήρξε διαφορά ως προς τους πολύποδες μεγέθους άνω των 0,9 εκ. και τους καρκίνους^{20,21}. Σε μία μεγάλη προοπτική μελέτη που έγινε έλεγχος με τη δοκιμασία αιμοσφαιρίνης στο κόπρανα, σ'αυτούς με θετική δοκιμασία που ελέγχθηκαν με ακτινογραφία δεν διαγνώσθηκε το 25% των άπω καρκίνων και παρόμοιο ποσοστό μεγάλων πολυπόδων στην ορθοσιγμοειδική περιοχή σε σύγκριση με τις ενδοσκοπικές μεθόδους, σιγμοειδοσκόπηση και ολική κολονοσκόπηση. Η σιγμοειδοσκόπηση μόνη της στους ασθενείς αυτούς δεν διέγινωσε το 5% των άπω καρκίνων και το 10% των μεγάλων αδενωμάτων στην ίδια περιοχή. Ο συνδυασμός σιγμοειδοσκόπησης και διάβασης διπλής αντίθεσης έδειξε ευαισθησία 98% για καρκίνο και 99% για αδενώματα⁹. Σε μελέτη που έγινε διάγνωση νεοπλάσματος και είχε προηγηθεί προ τριετίας κολονοσκόπηση ή διάβαση διπλής αντίθεσης, η κολονοσκόπηση δεν είχε διαγνώσει το 5% και η διάβαση το 17% των περιπτώσεων²².

ΕΛΕΓΧΟΣ ΟΜΑΔΩΝ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Άτομα με ιστορικό αδενωματωδών πολυπόδων

Το συχνότερο εύρημα των ενδοσκοπήσεων του κατωτέρου πεπτικού είναι οι πολύποδες του παχέος εντέρου. Η ανεύρεση περισσότερων του ενός πολυπόδων είναι συχνό εύρημα, περίπου 40% των ασθενών έχουν πολλαπλούς πολύποδες, οι οποίοι αυξάνονται με την πάροδο της ηλικίας. Ασθενείς στους οποίους αφαιρέθηκε πολύποδας

έχουν αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν νέο αδένωμα στο μέλλον. Σε μία μελέτη 227 ασθενών βρέθηκε νέος πολύποδας στο 56% μετά από επανέλεγχο σε ένα χρόνο. Σε δύο άλλες μελέτες μία με 330 ασθενείς και παρακολούθηση 3,6 χρόνια και στην άλλη με 123 ασθενείς και παρακολούθηση δέκα χρόνια, διαγνωσθηκαν νέα αδενώματα στο 37% των περιπτώσεων⁹.

Ο χρόνος εξέλιξης από τα αρχικά στάδια των αδενωμάτων προς κλινικό καρκίνο δεν είναι ξεκαθαρισμένος, πάντως είναι μεγάλος και διαρκεί πολλά χρόνια. Μελέτη παρακολούθησης ασθενών με πολύποδες οι οποίοι δεν αφαιρέθηκαν έδειξε διάρκεια περίπου δεκα ετών για την ανάπτυξη καρκίνου από το στάδιο μικρών πολύποδων³³. Πιθανόν η διάρκεια αυτή να είναι μικρότερη σε οικογενή μη πολυποειδή καρκίνο¹.

Φλεγμονώδεις νόσοι και καρκίνος

Καρκίνος παχέος εντέρου εμφανίζεται σε φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου μετά από μία δεκαετία από την έναρξη της νόσου και σχετίζεται με την έκτασή της. Από μελέτες προέκυψε ότι ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου ανέρχεται στο 5% μετά από 20 χρόνια και 12% μετά από 25.

Η ανεύρεση δυσπλασίας σε βιοψιακό υλικό είναι προγνωστικός δείκτης αν και αναφέρεται ότι στο 10% των περιπτώσεων αναπτύσσονται χωρίς να υπάρξει δυσπλασία. Η κολονοσκόπηση σε συνδυασμό με βιοψία μπορεί να διαγνώσουν προνεοπλασματικές και νεοπλασματικές αλλοιώσεις στην ελκώδη κολίτιδα³⁴. Σε περίπτωση ανεύρεσης υψηλού βαθμού δυσπλασίας με μακροσκοπικές βλάβες η κολεκτομή θεωρείται ως ένδειξη. Η δυσπλασία χαμηλού βαθμού συνιστά λόγο τακτικού ενδοσκοπικού ελέγχου ανά εξάμηνο.

Ασθενείς με ιστορικό καρκίνου παχέος εντέρου

Ασθενείς με ιστορικό καρκίνου έχουν αυξημένη πιθανότητα να έχουν σύγχρονο καρκίνο σε άλλο σημείο ή να αναπτύξουν μετάρχρονο. Η ύπαρξη σύγχρονου καρκίνου ανέρχεται στο 2-6% και αδενώματος στο 25-40%. Η αφαίρεση των πολύποδων στους ασθενείς αυτούς έχει ελαττώσει την ανεύρεση νέων νεοπλασμάτων⁹.

Οικογενειακό ιστορικό καρκίνου και αδενωμάτων παχέος εντέρου.

Τα κληρονομικά σύνδρομα που σχετίζονται με τον καρκίνο του παχέος εντέρου χωρίζονται σε δύο

ο κατηγορίες. Στη μία υπάγονται αυτά των πολυπόδων και στη δεύτερη τα κληρονομικά μη πολυποειδή (Lynch).

Τα κληρονομικά πολυποειδή σύνδρομα διακρίνονται σε αυτά που εκφράζονται ως οικογενείς αδενωματούδεις πολυποδιάσεις του παχέος και σε σύνδρομα με πολλαπλά πολυποειδή αμαρτώματα του εντερικού σωλήνα. Τα σπουδαιότερα αδενωματούδη σύνδρομα είναι η οικογενής αδενωματούδης πολυποδίαση και το σύνδρομο Gardner's, ενώ από τα αμαρτώματα είναι το σύνδρομο Peutz-Jeghers και η οικογενής νεανική πολυποδίαση. Η συχνότητα του καρκίνου στις περιπτώσεις αυτές είναι ιδιαίτερα υψηλή ωστόσο μόνο το 1% των καρκινωμάτων του παχέος αντιστοιχεί σε αυτές. Ο κληρονομικός μη πολυποειδής καρκίνος, το σύνδρομο Lynch, είναι υπεύθυνο για το 4-6% των καρκινωμάτων του παχέος εντέρου²⁵. Σε μία μελέτη 251 ατόμων από 22 οικογένειες με κληρονομικό μη πολυποειδή καρκίνο που μπήκαν σε προγραμμα παρακολούθησης, με κολονοσκόπηση ή σιγμοειδοσκόπηση μαζί με διάβαση διπλής αντίθεσης, κάθε τρία χρόνια, σε σύγκριση με ομάδα μαρτύρων που δεν ακολούθησαν πρόγραμμα παρακολούθησης, βρέθηκε σημαντική ελάττωση θνητότητας από καρκίνο παχέος στην ομάδα ελέγχου²⁶.

Ανεξάρτητα από τις οικογενείς περιπτώσεις καρκίνου του παχέος εντέρου, υπάρχουν ενδείξεις ότι οικογενείς παράγοντες παίζουν σημαντικό ρόλο σε ένα ποσοστό καρκίνων παχέος εντέρου.

Περίπου 10% των σποραδικών καρκίνων που έχουν ένα συγγενή πρώτου βαθμού με καρκίνο παχέος εντέρου, έχουν δύο μέχρι τρεις φορές περισσότερες πιθανότητες να αναπτύξουν καρκίνο στο παχύ έντερο.

Ο κίνδυνος είναι ακόμη μεγαλύτερος αν υπάρχουν περισσότεροι συγγενείς με καρκίνο αυτής της μορφής ή παρουσίασαν τον καρκίνο σε νεαρή ηλικία. Σε διάφορες μελέτες, σε ασθενείς με σποραδικό καρκίνο, η οικογενής συσχέτιση ήταν μεγαλύτερη σε ασθενείς με καρκίνο κοντά στο ορθό παρά σε όσους είχαν καρκίνο στο ορθό και σε όσους η διάγνωση του νεοπλασματος έγινε σε νεότερη ηλικία²⁷. Σε μία μελέτη βρέθηκε ότι η ανεύρεση σε άτομα με συγγενή πρώτου βαθμού αδενώματος πριν την ηλικία των 60, είναι αιτία αυξημένου κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου²⁸.

ΣΥΝΙΣΤΩΜΕΝΟΙ ΤΡΟΠΟΙ ΕΛΕΓΧΟΥ ΓΙΑ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ.

Όλοι οι άνδρες και γυναίκες μετά την ηλικία

των 50 ετών είναι καλό να ενθαρρύνονται να υποβάλλονται σε περιοδικό έλεγχο για προληψη του καρκίνου του παχέος εντέρου. Ασθενείς με συμπτωματολογία που μπορεί να οφείλεται σε καρκίνο του παχέος δεν συμπεριλαμβάνονται στη συνηθισμένη δοκιμασία ελέγχου. Η κατηγορία αυτών των ασθενών ακολουθεί πρόγραμμα με πλήρη έλεγχο του παχέος εντέρου με ολική κολonosκόπηση ή διάβαση διπλής αντίθεσης και σιγμοειδοσκόπηση. Ο έλεγχος για ασυμπτωματικούς ηλικίας πάνω από 50 ετών συμπεριλαμβάνει ετήσιο δακτυλικό έλεγχο, δοκιμασία ανίχνευσης αιμοσφαιρίνης στα κόπρανα κάθε χρόνο και σιγμοειδοσκόπηση με εύκαμπτο ενδοσκόπιο 60 εκ.κάθε 5 χρόνια ή εναλλακτικά ολική κολonosκόπηση κάθε 10 χρόνια. Η ανίχνευση αιμοσφαιρίνης στα κόπρανα είναι ένδειξη για πλήρη έλεγχο του παχέος εντέρου είτε με ολική κολonosκόπηση είτε με διάβαση διπλής αντίθεσης σε συνδυασμό με σιγμοειδοσκόπηση. Οι διάφορες επιστημονικές ενώσεις συνιστούν για προληπτικό έλεγχο στον καρκίνο του παχέος εντέρου²⁸ τα παρακάτω (Πίνακας 4):

Πίνακας 4. Δοκιμασία ελέγχου για ασυμπτωματικούς πάνω από 50 έτη. Τι συνιστούν οι διάφορες επιστημονικές ενώσεις

	ΔΑΚ	ΣΙΓ.	ΚΟΛ	ΔΑ+ΣΙΓ
WHO	ετησιο	3-5 χρ.		
ACS	ετησιο	3-5 χρ.		
UAPSTF	ετήσιο	3-5 χρ.		
ACP	ετησιο	10χρ ή 10χρ	ή 10χρ	
Καναδική	ανεπαρκή τα στοιχεία			
Γερμανική	ετήσιο			
Αγγλική	τίποτε			

WHO: World Health Organization. ACS: American Cancer Society
 USPSTF: U.S. Preventive Services Task Force.
 ACP: American College of Physicians

Ασθενείς με ιστορικό πολύποδα

Ασθενείς στους οποίους έγινε αφαίρεση πολύποδα γίνεται ενδοσκοπικός έλεγχος με ολική κολonosκόπηση τουλάχιστον ανά τριετία. Σε περιπτώσεις μικρών πολυπόδων μπορεί ο χρόνος παρακολούθησης να είναι μεγαλύτερος.

Ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο του παχέος εντέρου

Οι ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο του παχέος εντέρου αντιμετωπίζονται σε ατομική βάση λόγω της ιδιαιτερότητας που παρουσιάζει η νόσος.

Λαμβάνεται υπόψη ο χρόνος διάρκειας της νόσου και η έκταση. Σε περιπτώσεις παγκολίτιδας ο έλεγχος αρχίζει από το όγδοο έτος έναρξης της και γίνεται ενδοσκοπικά. Η αξιολόγηση γίνεται με βάση την ενδοσκοπική εικόνα (ύπαρξη ψευδοπολυπόδων) και τα ευρήματα από πολλαπλές βιοψίες, οι οποίες λαμβάνονται από πολλά σημεία και από όλη την έκταση της βλάβης. Η ύπαρξη εξεσημασμένης δυσπλασίας αποτελεί ένδειξη κολεκτομής. Ο έλεγχος γίνεται κάθε 2-3 έτη.

Ασθενείς με ατομικό ιστορικό καρκίνου παχέος εντέρου

Οι ασθενείς που χειρουργήθηκαν για νεόπλασμα με καλή πρόγνωση και έγινε έλεγχος και αφαίρεση τυχών πολυπόδων προεγχειρητικά ή κατά την ώρα της εγχείρησης, ακολουθούν πρόγραμμα ενδοσκοπικού ελέγχου μετά ένα χρόνο και αν δεν υπάρχουν ευρήματα μπαίνουν σε πρόγραμμα παρακολούθησης ανά τριετία.

Οικογενής πολυποδίαση και σύνδρομο Gardner's

Ενδοσκοπικός έλεγχος για ανεύρεση πολυπόδων γίνεται σε όλα τα άτομα που βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο ανά έτος από την ηλικία των 12 ετών. Η συχνότητα μπορεί να ελαττωθεί ανά τριετία μετά την ηλικία των 40. Γονιδιακός έλεγχος όλων των οικογενειών είναι απαραίτητος στις περιπτώσεις αυτές για τον εντοπισμό ατόμων υψηλού κινδύνου.

Κληρονομικός μη πολυποειδής καρκίνος

Ο έλεγχος στις περιπτώσεις αυτές αρχίζει από την ηλικία των 20-25 ετών ανά διετία μέχρι την ηλικία των 40 ετών και μετά ανά έτος. Η εξέταση γίνεται με κολonosκόπηση και συνδυάζεται πάντοτε με γονιδιακό έλεγχο.

Άτομα πρώτου και δευτέρου βαθμού συγγενείας ασθενών με καρκίνο παχέος εντέρου

Τα άτομα αυτά μπορούν να ακολουθήσουν το ίδιο πρόγραμμα με αυτό του γενικού πληθυσμού μόνον που ο έλεγχος αρχίζει μία δεκαετία ενωρίτερα. Η παρακολούθηση γίνεται ενδοσκοπικά με κολonosκόπηση ή με συνδυασμό σιγμοειδοσκόπησης και ακτινογραφία διπλής αντίθεσης.

Κόστος -αποτέλεσμα του προληπτικού ελέγχου

Από τα μέχρι τώρα δεδομένα, κυρίως Αμερικανικά στοιχεία, ο προληπτικός έλεγχος για καρκίνο του παχέος εντέρου στο γενικό πληθυσμό, έδειξε ότι η σχέση κόστους-αποτελέσματος δεν ξεπερνάει τα μέσα επίπεδα άλλων παθήσεων όπως ο καρκίνος του μαστού. Υπολογίζεται ότι το κόστος ανέρχεται στα 20.000 δολάρια ανά έτος για κάθε ζωή που σώζεται. Με βάση τα στοιχεία η πιθανότητα αύξησης του προσδοκώμενου ποσοστού επιβίωσης για άτομα άνω των 50 ετών ανέρχεται στο 6%, οι οποίοι ήταν καταδικασμένοι να αναπτύξουν καρκίνο του παχέος εντέρου αν δεν έμπαιναν σε πρόγραμμα παρακολούθησης. Για άτομα που ανήκουν σε ομάδες υψηλού κινδύνου έχει υπολογισθεί ότι με ετήσιο έλεγχο, μετά την ηλικία των 40, η ελάττωση της θνητότητας από καρκίνο του παχέος εντέρου με δοκιμάσια ελέγχου αιμοσφαιρίνης στα κόπρανα φτάνει στο 30%, με ετήσιο έλεγχο με εύκαμπτο σιγμοειδοσκόπιο στο 40% και με κολονοσκόπηση ή ακτινογραφία διπλής αντίθεσης στο 85%. Το κόστος των εξετάσεων από αμερικανικά στοιχεία²⁹ φαίνεται στον Πίνακα 4.

Πίνακας 4. Κόστος εξετάσεων για έλεγχο για τον καρκίνο παχέος εντέρου

αίμα στα κόπρανα	10 δολάρια
σιγμοειδοσκόπηση	80
διάβαση διπλής αντίθεσης	131
κολονοσκόπηση	285
θεραπευτική ενδοσκόπηση	434

Συνοπτικά υπάρχουν σαφείς ενδείξεις ότι προληπτικός έλεγχος για τον καρκίνο του παχέος εντέρου ελαττώνει τη θνητότητα. Οι αδενωματώδεις πολύποδες είναι το κυριότερο προνεοπλασματικό εύρημα και η αφαίρεσή τους ελαττώνει τη συχνότητα του καρκίνου του παχέος εντέρου. Η ανεύρεση οικογενειών με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου, η παρακολούθησή τους και ο γονιδιακός έλεγχος σε ηλικίες πριν την ανάπτυξη του νεοπλασματος, βοηθάει σημαντικά στην πρόληψη και ελαττώνει τη θνησιμότητα. Το κόστος είναι παρόμοιο με αυτό του καρκίνου του μαστού και η παραπέρα έρευνα πιθανόν να βοηθήσει να επιμηκυνθούν περισσότερο τα διαστήματα μεταξύ των εξετάσεων, να ελαττωθούν οι κολονοσκοπήσεις^{30,31} και να πέσει ακόμη περισσότερο το κόστος³².

Η ενημέρωση και ευαισθητοποίηση του γενικού πληθυσμού για τη δυνατότητα πρόληψης και πρώιμης διάγνωσης του καρκίνου του παχέος εντέρου και η οργάνωση προγραμμάτων για γενικό

έλεγχο των ατόμων πάνω από την ηλικία των 50 ετών θα πρέπει να είναι στις προτεραιότητες της πολιτείας. Η δυνατότητα ελάττωσης των θανάτων από καρκίνο του παχέος εντέρου είναι εφικτή με τα σημερινά μέσα πρόληψης και θεραπευτικής παρέμβασης που διαθέτει η ιατρική επιστήμη.

ABSTRACT

Agorastos I. Screening and early diagnosis of colon cancer. Hippokratia 1998, 2(4): 157-164

Colorectal cancer is a major cause of significant morbidity and mortality. Evidence exists that reductions in colorectal cancer mortality can be achieved through detection and treatment of early-stage colorectal cancers and identification and removal of adenomatous polyps, the precursor to these cancers. Screening tests for colorectal cancer, fecal occult blood tests, sigmoidoscopy, colonoscopy and double contrast barium enema, in asymptomatic individuals in the general population, age 50, have reported a decrease in mortality. Colorectal cancer screening strategies are in an acceptable cost-effectiveness range and are similar to screening mammography; costs can be further reduced by longer intervals and by further genetic research that may identify more high-risk patients to target. At the present time people need to be encouraged to take advantage of and derive benefit from currently available screening strategies in order to reduce their probability of dying from colorectal cancer

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 1996. Atlanta, GA; American Cancer Society, 1996, publication no. 500-96
2. Toribara VW and Sleisenger MH. Screening for colorectal cancer. N Engl J Med 1995,332:861-867
3. Wingo PA, Tong T, Bolden S. Cancer statistics 1995. CA Cancer J, Clin. 1995,45:8-30
4. Winewer SJ. Surveillance overview. In: Cancer of the colon, rectum and anus. Cohen AM, Winewer SJ, (eds). New York, McGraw Hill, 1995, p 265
5. Winawer SJ, Flehinger BJ, Schottenfeld D, et al. Screening for colorectal cancer with fecal occult blood testing and sigmoidoscopy. J Natl Cancer Inst 1993, 85:1311-1318
6. Mandel JS, Bond JH, Church TR, et al: Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. N Engl J Med 1993, 328:1365-1371
7. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MHE, et al. Randomized controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. The Lancet 1996,348:1472-1477
8. Kronborg O, Fenger C, Wom J, et al. Causes of death during the

- first 5 years of a randomized trial of mass screening for colorectal cancer with fecal occult blood test. *Scand J Gastroenterology* 1992, 27:47-52
9. Kronborg O, Fenger C, Olsen J, et al. Randomized study of screening for colorectal cancer with faecal-occult blood test. *The Lancet* 1996,384:1467-1471
 10. Screening and Surveillance of colorectal cancer. *Gastroenterology in the Centennial Year and Beyond*, AGA May 1997, pp 297-309
 11. Selby JV, Friedman GD, Quesenberry CP, et al: A case-control study of screening sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer. *N Eng J Med* 1992, 326: 653-657
 12. Concept approval granted trial of prostate, lung, colorectal and ovarian screens. *Cancer Letter* 1989, 15:1-3
 13. Winewer SJ, Zauber AG, Ho MN, et al: Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. *N Engl J Med* 1993,329:1977-1981
 14. Muller AD and Sonnenberg A. Protection by endoscopy against death from colorectal cancer. *Arch Intern Med* 1995,155: 1741-1748.
 15. Muller AD and Sonnenberg A. Protection of colorectal cancer by flexible endoscopy and polypectomy. A case control study of 32,702 veterans. *Ann Intern Med* 1995,123:904-910
 16. Newcomb PA and Norfleet RG. Screening sigmoidoscopy and colorectal cancer mortality. *J. Nat Cancer Inst* 1992,84:1572-1575
 17. Selby JV. Targering colonoscopy. *Gastroenterology* 1994,106:1702-1705
 18. Hof G and Vatn M. Epidemiology of polyps in the rectum and sigmoid colon: endoscopic evaluation of size and location of polyps. *Scan J Gastroenterology* 1985, 20:356-360
 19. Dodd G. The role of the barium enema in the detection of colonic neoplasms. *Cancer* 1992,66:1272-1275
 20. Norfleet R, Ryan ME, Wyman JB, et. al Barium enema versus colonoscopy for patients with polyps found during flexible sigmoidoscopy. *Gastrointest Endosc* 1991,37:531-534
 21. Eckardt VF, Fuchs M, Kanzier G, et al. Follow-up of patients with colonic polyps containing severe atypic and invasive carcinoma. *Cancer* 1988,61: 2552-2557
 22. Rex DK, Rahman EY, Hasseman JH, et al: Relative sensitivity of colonoscopy and barium enema for detection of colorectal cancer in clinical practice. *Gastroenterology* 1997,112:17-23
 23. Lennard-Jones JE, Melville DM, Morison BC, et al. Precancer and cancer in extensive ulcerative colitis: findings among 401 patients over 22 years. *Gut* 1990,31:800-806
 24. Lynch HT, Watson P, Krieger M, et al. Differential diagnosis of hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome I and Lynch syndrome II). *Dis Colon Rectum* 1988,31:372-377
 25. Jarvinen HJ, Mecklin JP, Pistonen P. Screening reduces colorectal cancer rate in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 1995,108:1405-1411
 26. St John DJB, McDermott FT, Jopper JL, et al. Cancer risk in relatives of patients with common colorectal cancer. *Ann Internal Med* 1993,118:785-790
 27. Winaver SJ, Zauber AG, Gerdes H, et al. Risk of colorectal cancer screening in the families of patients with adenomatous polyps. *N Engl J Med* 1996,334: 82-87
 28. Winaver SJ, Fitcher RH, Miller L, et al. Colorectal Cancer Screening: Clinical Guidelines and Rationale. American Gastroenterology Association. *Gastroenterology*. 1997,112:594-642
 29. Wagner SJ, Tuniw S, Brown M, Ching A, Almeida R. Cost-effectiveness of colorectal cancer screening in average-risk adults. In: *Prevention and early detection of colorectal cancer*. G. Young and B Levin. (eds). London: Saunders, 1996
 30. Papatheodoridis GV, Triantafyllou K, Tzouvala M, et al. Characteristics of rectosigmoid adenomas as predictors of synchronous advanced proximal colon neoplasms. *Am J Gastroenterology* 1996, 91:1809-1813
 31. Zarchy TM and Ershoff D. Do characteristics of adenomas on flexible sigmoidoscopy predict advanced lesions on baseline colonoscopy? *Gastroenterology* 1994, 106:1501-1504
 32. Ransohoff DF, Lang CA, Kuo HS. Colonoscopic surveillance after polypectomy: considerations of cost-effectiveness. *Ann Intern Med* 1991,114: 177-182

Αλληλογραφία

Ι. Αγοραστός

Δ' Παθολογική Κλινική, Ιπποκράτειο

Corresponding author

Agorastos I

4th Dept Int Med, Hippokratio Hos, Thessaloniki