

ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ

ΘΕΣΕΙΣ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ

Επιμέλεια κειμένου: Αγγελική Θεοδωροπούλου, Γεώργιος Καραμανώλης
Μαρία Τζουβαλά, Γρηγόριος Αλ. Πασπάτης

Φεβρουάριος 2013



ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Πρόλογος	3
Ασθενείς με μέσο κίνδυνο διάγνωσης καρκίνου παχέος εντέρου	4
• Κολonosκόπηση	5
• Ορθοσιγμοειδοσκόπηση	6
• Αξονική κολonosκόπηση και βαριούχος υποκλυσμός	6
Ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου παχέος εντέρου	10
• Ασθενείς με θετικό οικογενειακό ιστορικό	10
• Ασθενείς με ιστορικό χειρουργηθέντος καρκίνου παχέος εντέρου	11
• Ασθενείς με πολύποδες σε προηγούμενη κολonosκόπηση	12
Ασθενείς με κληρονομούμενα σύνδρομα καρκίνου παχέος εντέρου και Ιδιοπαθών Φλεγμονωδών Νόσων του Εντέρου (ΙΦΕΝ)	18
• Ασθενής με οικογενειακό ιστορικό οικογενούς αδενωματώδους πολυποδίασης (ΟΑΠ)	18
• Ασθενείς με σύνδρομο Lynch ή με οικογενειακό ιστορικό σ. Lynch	24
• Ασθενείς με Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Νόσους του Εντέρου (ΙΦΝΕ)	30

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η πρόληψη του καρκίνου του παχέος εντέρου (ΚΠΕ) είναι ίσως το σημαντικότερο θέμα της Γαστρεντερολογικής κοινότητας στις σύγχρονες ημέρες και αποτελεί τη σημαντικότερη επαφή της κοινότητας με την κοινωνία.

Αν κάποιος επιθυμούσε την εφαρμογή ενός προγράμματος επιτήρησης – ανιχνεύσεως στο γενικό πληθυσμό, δεν θα έβρισκε ιδανικότερη περίπτωση νόσου από αυτή του καρκίνου του παχέος εντέρου. Η ανάπτυξη καλοήθων αδενωμάτων παχέος εντέρου, από τα πρώτα στάδια μέχρι την εξαλλαγή τους σε ΚΠΕ, απαιτεί κατά κανόνα 7-10 χρόνια. Αυτό το μεγάλο χρονικό διάστημα επιτρέπει την ανεύρεσή τους σε πρώιμα στάδια και ευνοεί την οργάνωση προληπτικών προγραμμάτων επιτήρησης ασυμπτωματικών πληθυσμών. Στο παρακάτω πόνημα θα παρουσιασθούν τεκμηριωμένα δεδομένα (evidence based) που προέρχονται από τις μεγάλες Γαστρεντερολογικές εταιρείες (AGA, ASGE, ACG, BSG, ESGE).

Θα θέλαμε τέλος emphaticά να τονίσουμε ότι τα προγράμματα επιτήρησης του πληθυσμού πρέπει να εναρμονίζονται με τις κοινωνικές και οικονομικές συνθήκες που επικρατούν σε κάθε χώρα και υπ' αυτή την έννοια θα εξειδικευθούν για την Ελλάδα. Έτσι η κολονοσκόπηση που αποτελεί την πλέον αξιόπιστη και ταυτόχρονα ασφαλή μέθοδο επιτήρησης, στην Ελλάδα είναι φθηνή και εύκολα προσβάσιμη σε σχέση με τις χώρες της βορείου Ευρώπης και Αμερικής. Η αξονική κολονοσκόπηση στη χώρα μας είναι ακριβή και δύσκολα προσβάσιμη ενώ επιπλέον έχει τα μειονεκτήματα της ιονίζουσας ακτινοβολία και της αδυναμίας να εκτελεστούν επεμβατικές πράξεις. Επιπλέον, ο μέσος Έλληνας δεν είναι εξοικωμένος με τη χρόνια χρήση επαναλαμβανόμενων διαγνωστικών δοκιμασιών όπως της ανίχνευσης αιμοσφαιρίνης στα κόπρανα, ενώ οι γενετικές δοκιμασίες είναι ακριβές, δεν καλύπτονται ασφαλιστικά και είναι δύσκολα προσβάσιμες στο γενικό πληθυσμό. Συνεπώς, κατά τη γνώμη μας, στη χώρα μας θα πρέπει να έχουμε στόχο να στηρίξουμε τα προγράμματα επιτήρησης με πλήρη κολονοσκόπηση.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΜΕΣΟ ΚΙΝΔΥΝΟ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ

Οι προτεινόμενες μέθοδοι ελέγχου του γενικού πληθυσμού (ασυμπτωματικών, χωρίς οικογενειακό ιστορικό ύπαρξης ΚΠΕ) διακρίνονται σε δυο ομάδες

α) μέθοδοι πρόληψης ΚΠΕ: περιλαμβάνονται η κολonosκόπηση, η ορθοσιγμοειδοσκόπηση και η αξονική κολonosκόπηση

β) μέθοδοι ανίχνευσης ΚΠΕ (δοκιμασίες ανίχνευσης αίματος στα κόπρανα, έλεγχος DNA στα κόπρανα)

Οι μέθοδοι πρόληψης θα πρέπει να είναι οι πρώτες που θα συσταθούν. Η επιλογή της μεθόδου βασίζεται σε κριτήρια όπως ο ατομικός κίνδυνος, η προσωπική προτίμηση, η πρόσβαση και το κόστος.

Σύσταση Έναρξη ελέγχου στην ηλικία των 50 ετών και για τα δύο φύλα με μια από τις ακόλουθες μεθόδους:

1) Κολonosκόπηση (προτιμώμενη μέθοδος).

Εναλλακτικά:

2) Ορθοσιγμοειδοσκόπηση

3) Αξονική κολonosκόπηση- Βαριούχος υποκλυσμός διπλής σκιαγραφικής αντίθεσης

Αν δεν μπορούν να εκτελεστούν οι παραπάνω προληπτικές μέθοδοι συνιστάται:

1) Ανοσοϊστοχημική μέθοδος ανίχνευσης αίματος στα κόπρανα – fecal immunochemical test (FIT)

ή εναλλακτικά

2) Υψηλής ευαισθησίας μέθοδοι ανίχνευσης αίματος στα κόπρανα gFOBT (όπως το Hemoccult)

3) DNA test κοπράνων

Συνέχιση του ελέγχου έως την ηλικία των 75 ετών. Η συνέχιση του ελέγχου στις ηλικίες 76-85 ετών εξαρτάται. Ο έλεγχος σταματά μετά την ηλικία των 85 ετών.

Επί θετικών αποτελεσμάτων με οποιαδήποτε από τις παραπάνω μεθόδους (εκτός κολonosκόπησης) θα πρέπει να συσταθεί κολonosκόπηση.

1) Κολονοσκόπηση

Η κολονοσκόπηση προλαμβάνει και μειώνει τη θνητότητα από τον ΚΠΕ. Αυτό αποδεικνύεται και στατιστικά, καθώς, όταν εφαρμόζεται ως μέθοδος ελέγχου (screening) ασθενών μέσου κινδύνου για ΚΠΕ, μειώνει την συχνότητα του ΚΠΕ κατά 80% [1], ενώ οι μέθοδοι ανίχνευσης αίματος στα κόπρανα μόνο κατά 20% [2].

Σημαντικά πλεονεκτήματα της κολονοσκόπησης αποτελούν η ευρεία διαθεσιμότητα και η δυνατότητα ταυτόχρονης διάγνωσης και θεραπείας σε μια συνεδρία. Ακόμη, προσφέρει τη δυνατότητα εξέτασης ολόκληρου του παχέος εντέρου, γεγονός μάλιστα που γίνεται ανώδυνα, εφόσον χορηγηθεί καταστολή, ενώ είναι η μόνη εξέταση, η επανάληψη της οποίας συστήνεται κάθε 10 έτη [3,4]. Η κολονοσκόπηση υπερτερεί της ορθοσιγμοειδοσκόπησης στην ανίχνευση νεοπλασιών στο εγγύτερο τμήμα του παχέος εντέρου, ιδιαίτερα στα «προχωρημένα» αδενώματα και τους μεγάλους υπερπλαστικούς πολύποδες που δεν συνυπάρχουν με βλάβες στο άπω τμήμα του παχέος εντέρου [5,6]. Η σιγμοειδοσκόπηση, από την άλλη πλευρά, ανιχνεύει το 60-70% των σημαντικών νεοπλασμάτων που ανιχνεύονται με την ολική κολονοσκόπηση [7]. Εν τούτοις με την κολονοσκόπηση μπορούν να χαθούν σημαντικά αδενώματα και ΚΠΕ με συχνότητα 6-12% και 5% αντίστοιχα [8].

Αν η αρχική εξέταση είναι αρνητική συστήνεται η επανάληψή της ανά 10 έτη, καθώς έχει φανεί πως σε αυτό το διάστημα υπάρχει πολύ μικρός κίνδυνος ανάπτυξης σημαντικών αδενωμάτων. Η κολονοσκόπηση είναι η καλύτερη μέθοδος ελέγχου ασυμπτωματικών ασθενών σε ότι αφορά τη σχέση κόστους οφέλους σε σχέση με τις άλλες στρατηγικές ελέγχου [9].

Σημαντική προϋπόθεση για την υψηλή ποιότητα των αποτελεσμάτων της κολονοσκόπησης είναι η εκτέλεσή της από κατάλληλα εκπαιδευμένους ενδοσκόπους. Αυτό είναι ευνόητο, καθώς, όπως καταδεικνύουν τρεις μεγάλες μελέτες, υπάρχει μεγαλύτερη πιθανότητα να χαθούν νεοπλάσματα, όταν η κολονοσκόπηση δεν εκτελείται από γαστρεντερολόγους [10,11,12]. Καθοριστικά κριτήρια **υψηλής ποιότητας** της κολονοσκόπησης είναι [3]:

- ο τρόπος προετοιμασίας του παχέος εντέρου (χορήγηση καθαρτικού σκευάσματος σε διαιρεμένες δόσεις – split dose)
- η προσπέλαση του τυφλού και η φωτογράφησή του
- ο καθορισμός για κάθε ενδοσκόπο του ποσοστού των αδενωμάτων που ανιχνεύει
- ο χρόνος απόσυρσης του ενδοσκοπίου (ο οποίος εξαιρουμένων επεμβατικών χειρισμών θα πρέπει να είναι μεγαλύτερος των 6 λεπτών

- η αφαίρεση όλων των πολυπόδων διαμέτρου > 5 χιλ
- η επιμελής επιτήρηση σε τμηματική εκτομή επίπεδων πολυπόδων

Σε ασθενείς με πλήρη εξέταση και κατάλληλη προετοιμασία ακολουθούνται τα προτεινόμενα μεσοδιαστήματα επανεξέτασης.

Η κολονοσκόπηση, παρά την ευρεία διάθεσή της, δεν είναι πάντοτε η επιλεγόμενη μέθοδος. Κάποια συστήματα υγείας περιορίζουν, για οικονομικούς λόγους, τη χρήση της ως μεθόδου ελέγχου ασθενών μέσου κινδύνου, ενώ κάποιοι ασθενείς δεν την προτιμούν. Σε αυτές τις περιπτώσεις αποδεκτές εναλλακτικές μέθοδοι είναι οι ακόλουθες:

2) Ορθοσιγμοειδοσκόπηση

Η ορθοσιγμοειδοσκόπηση, ως μέθοδος ελέγχου ατόμων μέσου κινδύνου, ανιχνεύει την πλειονότητα των περιπτώσεων ΚΠΕ με την προϋπόθεση ότι η ενδοσκόπηση περιλαμβάνει τη σπληνική καμπή ή τμήμα πέραν των 40 cm από το δακτύλιο και, σε περίπτωση ανεύρεσης αδενωμάτων, ακολουθείται από κολονοσκόπηση [4]. Η εξέταση μπορεί να πραγματοποιηθεί χωρίς καταστολή αλλά, για να είναι καλής ποιότητας, απαιτείται καθαρισμός του παχέος εντέρου όμοιος με αυτόν της κολονοσκόπησης. Επί αρνητικής εξέτασης συνιστάται επανάληψη ανά 5 έτη ή μόνη της ή σε συνδυασμό με ετήσιο έλεγχο για ανίχνευση αίματος στα κόπρανα (gFOBt ή FIT)

3) Αξονική κολονοσκόπηση και βαριούχος υποκλυσμός

Ο βαριούχος υποκλυσμός με διπλή σκιαγραφική αντίθεση παρά το χαμηλό του κόστος δεν προτείνεται πλέον ως μέθοδος ανίχνευσης ΚΠΕ.

Η ευαισθησία της αξονικής κολονοσκόπησης στην ανίχνευση μεγάλων αδενωμάτων (>9mm) φτάνει στο 90% και η ειδικότητά της στην ανίχνευση του ΚΠΕ είναι 86% [13]. Η ευαισθησία της μεθόδου για μικρότερες βλάβες είναι χαμηλή, ιδιαίτερα για την πλειονότητα των πολύποδων του παχέος εντέρου (<5 χιλ) [3].

Ασθενείς με αδενώματα >6mm στην CT κολονοσκόπηση παραπέμπονται για κολονοσκόπηση. Ακόμη, υπάρχει υψηλό ποσοστό ψευδώς θετικών ευρημάτων, ενώ δεν έχει μελετηθεί επαρκώς ο κίνδυνος ακτινοβολίας από την εξέταση ή την επαναλαμβανόμενη έκθεση.

4) Μέθοδοι ανίχνευσης αίματος στα κόπρανα

Η παρουσία αίματος στα κόπρανα δεν αποτελεί ειδικό εύρημα, συχνά όμως οφείλεται σε ΚΠΕ ή μεγάλους πολύποδες (>1 εκ). Απαιτείται ετήσιος έλεγχος αποτελούμενος από 2 ή 3 δείγματα 3 συνεχόμενων κενώσεων και ανάλυση είτε με υψηλής ευαισθησίας gFOBT ή με ανοσοϊστοχημική μέθοδο ανίχνευσης αίματος στα κόπρανα (FIT). Η πρώτη βασίζεται στην ανίχνευση της υπεροξειδάσης του αίματος και η δεύτερη στην ανίχνευση της σφαιρίνης της ανθρώπινης αιμοσφαιρίνης. Η gFOBT παρουσιάζει υψηλότερη ευαισθησία από τις παλαιότερες μεθόδους ανίχνευσης αιμοσφαιρίνης κοπράνων αλλά χαμηλότερη από τη FIT, η οποία είναι περισσότερο ειδική για παρουσία ανθρώπινου αίματος και δεν επηρεάζεται από τη τροφή. Έτσι, η FIT αποτελεί την ενδεικνυόμενη μέθοδο [14,15]. Με την ετήσια επανάληψη της εξέτασης φαίνεται να ανευρίσκεται η πλειοψηφία των περιπτώσεων ΚΠΕ, ενώ η ευκαιριακή χρήση της έχει χαμηλή ευαισθησία. Η συλλογή των δειγμάτων πρέπει να γίνεται αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή [3,4]. Αν η δοκιμασία ποβεί θετική πρέπει να εκτελεστεί κολonosκόπηση.

5) Εξέταση DNA κοπράνων

Η μέθοδος βασίζεται στην ανίχνευση στα κόπρανα μοριακών δεικτών που σχετίζονται με τις γενετικές μεταβολές που επισυμβαίνουν κατά την μετάπτωση του υγιούς ιστού σε αδένωμα και καρκίνωμα («αλληλουχία αδένωμα – καρκίνωμα»). Τα νεοπλασματικά κύτταρα που περιέχουν αλλαγές του DNA αποπτίουν στον αυλό του εντέρου και ανιχνεύονται στα κόπρανα. Επειδή το ανθρώπινο DNA είναι σταθερό στα κόπρανα μπορεί να διαχωριστεί και να απομονωθεί από το μικροβιακό DNA.

Η μέθοδος παρουσιάζει πλεονέκτηματα, όπως ότι είναι ανεξάρτητη από την παρουσία αίματος στα κόπρανα, απαιτεί μία μόνο συλλογή δείγματος και είναι εύκολα αποδεκτή από τους ασθενείς.

Από την άλλη πλευρά όμως, η ευαισθησία της μεθόδου δεν είναι υψηλή ακόμα και στις βελτιωμένες εκδόσεις της και το κόστος της είναι σημαντικό. Τέλος δεν υπάρχει επαρκής βιβλιογραφία που να καθορίζει το κατάλληλο μεσοδιάστημα επανάληψης της αρνητικής εξέτασης, όπως επίσης ούτε κλινικές οδηγίες παρακολούθησης ασθενών με θετική εξέταση DNA και αρνητική κολonosκόπηση [3,4].

Πότε σταματά ο έλεγχος των ασυμπτωματικών ασθενών

Δεν προτείνεται ασυμπτωματικός έλεγχος μετά την ηλικία των 85 ετών. Για τη δεκαετία 75-85 ο ασυμπτωματικός έλεγχος εξατομικεύεται [16].

Βιβλιογραφία

1. Thiis-Evensen E, Hoff G, Sauer, et al. Population- based surveillance by colonoscopy: effect on the incidence of colorectal cancer. Telemark Polyp Study I. *Scand J Gastroenterol* 1999;**34**:414-420.
2. Mandel JS, Church TR, Bond JH, et al. The effect of the fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000;**343**:1603-1607.
3. Rex DK, Johnson DA, Anderson JC, et al. American College of Gastroenterology Guidelines for Colorectal Cancer Screening 2008. *Am J Gastroenterol* 2009;**104**:739-750.
4. Levin B, Lieberman DA, McFarland B, 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. *Gastroenterology* 2008;**134**:1570-1595.
5. Rex DK, Chak A, Vasudeva R, et al. Prospective determination of distal colon findings in average-risk patients with proximal colon cancer. *Gastrointest Endosc* 1999;**49**:727-730.
6. Jass JR. Hyperplastic polyps and colorectal cancer: is there a link? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;**2**:1-8.
7. Lieberman DA, Weiss DG, Bond JH, et al. Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. Veterans Affairs Cooperative Study Group 380. *N Engl J Med* 2000;**343**:162-168.
8. Rex DK, Cutler CS, Lemmel GT, et al. Colonoscopic miss rates of adenomas determined by back-to-back colonoscopies. *Gastroenterology* 1997;**112**:24-28
9. Winawer S, Fletcher R, Miller L, et al. Colorectal cancer screening: clinical guide lines and rationale. *Gastroenterology* 1997;**112**:594-642.
10. Rex DK, Rahmani EY, Haseman JH et al. Relative sensitivity of colonoscopy and barium enema for detection of colorectal cancer in clinical practice. *Gastroenterology* 1997;**112**:17-23.

11. Bressler B, Paszat LF, Chen Z, et al. Rate of new or missed colorectal cancers after colonoscopy and their risk factors: a population-based analysis. *Gastroenterology* 2007;**132**:96-102.
12. Singh H, Turner D, Xue L, et al. Colorectal cancers after a negative colonoscopy. *Gastroenterology* 2007;**132**:A149.
13. Johnson CD, Chen MH, Toledano AY, et al. Accuracy of CT colonography for detection of large adenomas and cancers. *N Engl J Med* 2008;**359**:1207-1217.
14. Van Rossum LG, van Rijn AF, Laheij RJ, et al. Random comparison of quaiac and immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population. *Gastroeneterology* 2008;**135**:82-89.
15. Hol L, van Leerdam ME, van Ballegooijen M, et al. Attendance to screening for colorectal cancer in the Netherlands; randomized controlled trial comparing two different forms of faecal occult blood tests and sigmoidoscopy. *Gastroenterology* 2008;**134**:A87.
16. Smith RA, Cokkinides V, Brawley OW. Cancer screening in the United States, 2009: A Review of Current American Cancer Society Guidelines and Issues in Cancer Screening. *CA Cancer J Clin* 2009;**59**:27-41.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΥΞΗΜΕΝΟ ΚΙΝΔΥΝΟ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ

1. Ασθενείς με θετικό οικογενειακό ιστορικό

α) Συγγενής 1^{ου} βαθμού με ιστορικό διάγνωσης καρκίνου παχέος εντέρου ή «προχωρημένου» αδενωματώδη πολύποδα (διάμετρος ≥ 1 εκ, ή παρουσία υψηλόβαθμης δυσπλασίας ή παρουσία λαχνωτού στοιχείου) σε ηλικία ≥ 60 ετών.

Σύσταση Κολονοσκόπηση από την ηλικία των 40 ετών και επί αρνητικών ευρημάτων ανά 10 έτη όπως στα άτομα με μέσο κίνδυνο για διάγνωση καρκίνου παχέος εντέρου.

Τα άτομα με ένα συγγενή 1^{ου} βαθμού με ιστορικό διάγνωσης καρκίνου παχέος εντέρου (ΚΠΕ) σε ηλικία ≥ 60 ετών έχουν 2 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ΚΠΕ σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Επίσης, στην ομάδα αυτή, ο κίνδυνος εμφάνισης ΚΠΕ στην ηλικία των 40 ετών είναι ίδιος με τον κίνδυνο εμφάνισης ΚΠΕ στον γενικό πληθυσμό στην ηλικία των 50 ετών [1]. Έτσι, η επιτήρηση σε άτομα με συγγενή 1^{ου} βαθμού με ιστορικό διάγνωσης ΚΠΕ σε ηλικία ≥ 60 ετών συνιστάται να ξεκινά στην ηλικία των 40 ετών.

Η επιτήρηση των ατόμων με συγγενή 1^{ου} βαθμού με ιστορικό διάγνωσης αδενωματώδη πολύποδα σε ηλικία ≥ 60 ετών πρέπει να ξεκινά στην ηλικία των 40 ετών, αν ο πολύποδας είναι «προχωρημένος» (advanced) . Κάτι τέτοιο καθίσταται προφανές, καθώς σε κολονοσκόπηση ασυμπτωματικών ατόμων που είχαν συγγενείς 1^{ου} βαθμού με μεγάλους αδενωματώδεις πολύποδες βρέθηκε να υπάρχει αυξημένος κίνδυνος ΚΠΕ ή μεγάλων πολυπόδων [2]. Τα άτομα με μικρά σωληνώδη αδενώματα (<1εκ) και χαμηλού βαθμού δυσπλασία δεν παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΚΠΕ [3], χωρίς ωστόσο να διαθέτουμε, ως σήμερα, επαρκή δεδομένα από την παρακολούθηση των ατόμων αυτών.

β) Συγγενής 1^{ου} βαθμού ασθενούς με ιστορικό καρκίνου παχέος εντέρου ή προχωρημένου αδενωματώδη πολύποδα σε ηλικία < 60 ετών ή 2 ή περισσότερων συγγενών 1^{ου} βαθμού ασθενούς με ιστορικό καρκίνου παχέος εντέρου ή προχωρημένου αδενωματώδη πολύποδα σε οποιαδήποτε ηλικία

Σύσταση Κολonosκόπηση από την ηλικία των 40 ετών ή 10 έτη πριν από την μικρότερη ηλικία διάγνωσης του καρκίνου παχέος εντέρου ή του πολύποδα και επί αρνητικής κολonosκόπησης ανά 5 έτη.

Τα άτομα με έναν συγγενή 1^{ου} βαθμού με ιστορικό ΚΠΕ σε ηλικία < 60 ετών ή με 2 ή περισσότερους συγγενείς 1^{ου} βαθμού με ιστορικό ΚΠΕ σε οποιαδήποτε ηλικία παρουσιάζουν 3-4 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ΚΠΕ σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό [4-6]. Η επιτήρηση ξεκινά από την ηλικία των 40 ετών ή 10 έτη πριν από την μικρότερη ηλικία διάγνωσης του ΚΠΕ. Το χρονικό διάστημα μεταξύ των κολonosκοπήσεων συνιστάται να είναι τα 5 έτη, αν και οι συστάσεις επιτρέπουν την ελάττωση του διαστήματος σε οικογένειες με πολλά προσβεβλημένα άτομα.

Τα άτομα με έναν συγγενή 1^{ου} βαθμού με ιστορικό αδενωματούδη πολύποδα σε ηλικία < 60 ετών παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΚΠΕ σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό [7,8].

2. Ασθενείς με ιστορικό χειρουργηθέντος καρκίνου παχέος εντέρου

Σύσταση Κολonosκόπηση 1 χρόνο μετά την χειρουργική αφαίρεση του καρκίνου. Αν η αρχική κολonosκόπηση είναι φυσιολογική, η επόμενη κολonosκόπηση πραγματοποιείται μετά από 3 έτη. Αν και η δεύτερη κολonosκόπηση είναι φυσιολογική, η επόμενη κολonosκόπηση πραγματοποιείται μετά από 5 έτη.

Σύσταση Σε περίπτωση χαμηλής προσθιας εκτομής για καρκίνο ορθού, ενδοσκοπικός έλεγχος για παρουσία υποτροπής πραγματοποιείται κάθε 3-6 μήνες για τα πρώτα 2-3 έτη.

Η διενέργεια κολonosκόπησης μετά από την χειρουργική θεραπεία του ΚΠΕ σκοπεύει είτε στην ανίχνευση μετάχρονων καρκίνων σε πρώιμο στάδιο είτε στην ανίχνευση αδενωμάτων που μπορούν να αφαιρεθούν ενδοσκοπικά. Η επίπτωση εμφάνισης δεύτερου ΚΠΕ μετά από χειρουργική θεραπεία για πρώτο ΚΠΕ κυμαίνεται μεταξύ 1.1-6.3% κατά την διάρκεια της ζωής του ασθενούς [9-11]. Επίσης, οι ασθενείς αυτοί έχουν αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης μετάχρονων αδενωμάτων [12,13].

Το βέλτιστο χρονικό διάστημα για την πραγματοποίηση της κολonosκόπησης μετά την χειρουργική αφαίρεση του ΚΠΕ δεν είναι ακόμη σαφές. Σύγχρονοι αδενωματούδεις πολύποδες και καρκίνοι έχουν βρεθεί μέχρι και στο 25% των ασθενών [14,15]. Από

πρόσφατες μελέτες προκύπτει αυξημένη επίπτωση εμφάνισης μετάχρονων καρκίνων ή αδενωματώδων πολυπόδων μέσα στα πρώτα έτη μετά το χειρουργείο [11,16,17]. Έτσι, οι περισσότεροι ογκολόγοι και γαστρεντερολόγοι συνιστούν την πραγματοποίηση κολονοσκόπησης σε διάστημα 1 έτους μετά το χειρουργείο είτε σε μικρότερο χρονικό διάστημα (3-6 μήνες), αν το παχύ έντερο δεν έχει ελεγχθεί πλήρως πριν από το χειρουργείο. Καθώς οι ασθενείς με καρκίνο του ορθού παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο τοπικής υποτροπής που φτάνει και το 40%, συνιστάται πιο εντατική ενδοσκοπική παρακολούθηση (3-6 μήνες) για τα 2-3 πρώτα έτη μετά το χειρουργείο [18,19].

3. Ασθενείς με πολύποδες σε προηγούμενη κολονοσκόπηση

α) Ασθενείς με 1 ή 2 μικρούς (<1 εκ.) αδενωματώδεις πολύποδες με χαμηλού βαθμού δυσπλασία.

Σύσταση Κολονοσκόπηση σε χρονικό διάστημα 5-10 ετών.

β) Ασθενείς με 3-10 αδενωματώδεις πολύποδες ή με παρουσία αδενωμάτων πολύποδα διαμέτρου > 1 εκ. ή με παρουσία λαχνωτών στοιχείων ή με υψηλόβαθμη δυσπλασία.

Σύσταση: Κολονοσκόπηση σε 3 χρόνια. Αν η κολονοσκόπηση είναι φυσιολογική ή βρεθούν 1-2 μικροί αδενωματώδεις πολύποδες, η επόμενη κολονοσκόπηση πραγματοποιείται μετά από 5 έτη.

γ) Ασθενείς με > 10 αδενωματώδεις πολύποδες σε μια εξέταση.

Σύσταση Κολονοσκόπηση σε χρονικό διάστημα < 3 ετών.

Οι ασθενείς με ιστορικό πολυποδεκτομής και επιμελή επιτήρηση μετά από πολυποδεκτομή παρουσιάζουν μειωμένη επίπτωση ΚΠΕ [3,20,21]. Οι παράγοντες της πρώτης κολονοσκόπησης που προβλέπουν την πιθανότητα ανάπτυξης ΚΠΕ ή νέων αδενωματωδών πολυπόδων περιλαμβάνουν τον αριθμό, την διάμετρο, την παρουσία λαχνωτών στοιχείων και την παρουσία υψηλόβαθμης δυσπλασίας. Με βάση αυτούς τους παράγοντες, οι ασθενείς χωρίζονται σε κατηγορίες χαμηλού ή υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη ΚΠΕ ή νέων αδενωματωδών πολυπόδων μετά από αρχική κολονοσκόπηση και επιτυχημένη πολυποδεκτομή. Έτσι, οι ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο χρειάζονται αυξημένου βαθμού επιτήρηση [22]. Οι παράμετροι της αρχικής κολονοσκόπησης που καθορίζουν τους ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΚΠΕ ή νέων αδενωματωδών πολυπόδων είναι: ο αριθμός

πολύποδων ≥ 3 , διάμετρος > 1 εκ., η παρουσία λαχνωτών στοιχείων σε ποσοστό $> 25\%$ και η παρουσία υψηλόβαθμης δυσπλασίας [3,16,22-25].

Η σύσταση για κολονοσκόπηση επιτήρησης σε χρονικό διάστημα < 3 ετών σε ασθενείς με > 10 αδενωματώδεις πολύποδες βασίζεται στην αυξημένη πιθανότητα που υπάρχει, κατά την αρχική κολονοσκόπηση, να έχουν διαφύγει της προσοχής του ενδοσκοπού κάποιοι πολύποδες.

δ) Ασθενείς με επίπεδους αδενωματώδεις πολύποδες που έχουν αφαιρεθεί τμηματικά.

Σύσταση Κολονοσκόπηση σε σύντομο χρονικό διάστημα (2-6 μήνες) για να επιβεβαιώσουμε την πλήρη αφαίρεση του πολύποδα.

Η σύσταση για κολονοσκόπηση σε σύντομο χρονικό διάστημα (2-6 μήνες) μετά από τμηματική αφαίρεση αδενωματώδους πολύποδα βασίζεται στην παρατήρηση ότι σημαντικό ποσοστό τέτοιων πολύποδων δεν αφαιρείται πλήρως στην αρχική κολονοσκόπηση (3,26). Η αφαίρεση του πολύποδα θεωρείται πλήρης μόνο μετά από ενδοσκοπική και ιστολογική επιβεβαίωση.

ε) Ασθενείς με μικρούς υπερπλαστικούς πολύποδες ορθού.

Σύσταση Κολονοσκόπηση όπως οι ασθενείς μέσου κινδύνου για ανάπτυξη ΚΠΕ.

Δεν υπάρχουν δεδομένα για αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΚΠΕ σε ασθενείς με μικρούς υπερπλαστικούς πολύποδες ορθού, οπότε η επιτήρησή τους πρέπει να είναι αντίστοιχη με ασθενείς που παρουσιάζουν μέσο κίνδυνο για ΚΠΕ [27]. Εξαιρέση στην ανωτέρω σύσταση αποτελούν οι ασθενείς με το σύνδρομο υπερπλαστικής πολυποδιάσης: ≥ 30 υπερπλαστικοί πολύποδες οπουδήποτε στο παχύ έντερο ή ≥ 5 υπερπλαστικοί πολύποδες στον κατίον, στο εγκάρσιο και στο ανιόν κόλον ή < 5 υπερπλαστικοί πολύποδες στον κατίον, στο εγκάρσιο και στο ανιόν κόλον σε ασθενή με συγγενή 1^{ου} βαθμού με σύνδρομο υπερπλαστικής πολυποδιάσης [28]. Οι ασθενείς αυτοί έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΚΠΕ και πρέπει να υποβάλλονται σε κολονοσκόπηση σε μικρότερο των 5-10 ετών χρονικό διάστημα [29,30]. Η βέλτιστη παρακολούθηση σε αυτή την ομάδα ασθενών παραμένει ακόμη ασαφής και χρειάζονται περαιτέρω μελέτες για να καθορισθεί.

στ) Ασθενείς με «οδοντωτούς» πολύποδες (serrated polyps)

1) Ασθενείς με μικρούς (< 1 εκ.) επίπεδους «οδοντωτούς» πολύποδες χωρίς δυσπλασία

Σύσταση Κολονοσκόπηση σε χρονικό διάστημα 5 ετών.

2) Ασθενείς με μεγάλους (≥ 1 εκ.) επίπεδους «οδοντωτούς» πολύποδες ή με επίπεδους «οδοντωτούς» πολύποδες με δυσπλασία.

Σύσταση Κολonosκόπηση σε χρονικό διάστημα 3 ετών.

Από πρόσφατες μελέτες προκύπτει αυξημένο ενδιαφέρον για τους λεγόμενους «οδοντωτούς» πολύποδες (serrated polyps). Οι «οδοντωτοί» πολύποδες είναι συνήθως μεγάλοι και επίπεδοι, εντοπίζονται κεντρικά του ορθού και αφορούν ηλικιωμένες γυναίκες [31]. Αυτοί οι πολύποδες ανιχνεύονται δύσκολα στην ενδοσκόπηση, καθώς τα όρια τους είναι δυσδιάκριτα, είναι συνήθως επίπεδοι, έχουν παρόμοιο χρώμα με τον παρακείμενο βλεννογόνο και καλύπτονται από ένα στρώμα βλέννης. Η ανεύρεση «οδοντωτού» πολύποδα εγγύτερα του σιγμοειδούς ή με διάμετρο > 1 εκ. αυξάνει την πιθανότητα για σύγχρονο αδένωμα σε άλλο σημείο του εντέρου [32,33].

Σχετικά με το πρόγραμμα επιτήρησης των ασθενών με «οδοντωτούς» πολύποδες τα δεδομένα είναι ακόμη ανεπαρκή, καθώς δεν υπάρχουν ακόμη μελέτες μακροχρόνιας παρακολούθησης. Με τα σημερινά δεδομένα, το μέγεθος (> 1 εκ.), η ιστολογία (ο επίπεδος «οδοντωτός» πολύποδας αποτελεί πιο σοβαρή βλάβη σε σχέση με τον υπερπλαστικό, ο «οδοντωτός» πολύποδας με δυσπλασία αποτελεί πιο σοβαρή βλάβη σε σχέση με «οδοντωτό» πολύποδα χωρίς δυσπλασία) και η θέση του πολύποδα εγγύτερα του σιγμοειδούς αποτελούν παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση ΚΠΕ. Έτσι, επίπεδος «οδοντωτός» πολύποδας > 1 εκ. και επίπεδος «οδοντωτός» πολύποδας με δυσπλασία φαίνεται να έχουν αυξημένο κίνδυνο για ΚΠΕ και προτείνεται κολonosκόπηση ανά 3ετία. Επίπεδος «οδοντωτός» πολύποδας < 1 εκ. και επίπεδος «οδοντωτός» πολύποδας χωρίς δυσπλασία φαίνεται να έχουν μειωμένο κίνδυνο για ΚΠΕ και προτείνεται κολonosκόπηση ανά 5ετία.

Προσοχή Οι συστάσεις για το χρονικό διάστημα πραγματοποίησης της κολonosκόπησης επιτήρησης βασίζονται στην υπόθεση ότι η αρχική κολonosκόπηση πραγματοποιήθηκε με βάση τους κανόνες της καλής ποιότητας εκτέλεσης (καλή προετοιμασία του εντέρου, πλήρης πολυποδεκτομή). Στην περίπτωση κακής ποιότητας κολonosκόπησης συνιστάται επαναληπτική, πριν ο ασθενής ακολουθήσει το κατάλληλο για αυτόν πρόγραμμα επιτήρησης.

Βιβλιογραφία

1. Burt RW. Impact of family history on screening surveillance. *Gastrointest Endosc* 1999;**49**:S41-44.
2. Cottet V, Pariente A, Nalet B, et al. Colonoscopic screening of first-degree relatives of patients with large adenomas: increased risk of colorectal tumors. *Gastroenterology* 2007;**133**:1086-1092.
3. Atkin WS, Morson BC, Cuzick J. Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas. *N Engl J Med* 1992;**326**:658-662.
4. St.John DJB, McDermott FT, Hopper JL, et al. Cancer risk in relatives of patients with colon colorectal cancer. *Ann Intern Med* 1993;**118**:785-790.
5. Fucks CS, Giovannucci EL, Colditz GA, et al. A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 1994;**331**:1669-1674.
6. Gaglia P, Atkins WS, Whitelaw S, et al. Variables associated with the risk of colorectal adenomas in asymptomatic patients with a family history of colorectal cancer. *Gut* 1995;**36**:385-390.
7. Winawer SJ, Zauber AG, Gerdes H, et al. Risk of colorectal cancer in families of patients with adenomatous polyps. *N Engl J Med* 1996;**334**:82-87.
8. Ahsan H, Neugut AI, Garbowski GC, et al. Family history of colorectal adenomatous polyps and increased risk for colorectal cancer. *Ann Intern Med* 1998;**128**:900-905.
9. Cali RL, Pitsch RM, Thorson AG, et al. Cumulative incidence of metachronous colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1993;**36**:388-393.
10. Bekdash B, Harris S, Broughton CI, et al. Outcome after multiple colorectal tumours. *Br J Surg* 1997;**84**:1442-1444.
11. Green RJ, Metlay JP, Propert K, et al. Surveillance for second primary colorectal cancer after adjuvant chemotherapy: an analysis of Intergroup 0089. *Ann Intern Med* 2002;**136**:261-269.
12. Neugat AI, Lautenbach E, Abi-Rached B, et al. Incidence of adenomas after curative resection for colorectal cancer. *Am J Gastroenterol* 1996;**91**:2096-2098.
13. Chen F, Stuart M. Colonoscopic follow-up of colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1994;**37**:568-572.
14. Barillari P, Ramacciato G, Manetti G, et al. Surveillance of colorectal cancer: effectiveness of early detection of intraluminal recurrences on prognosis and survival of patients treated for cure. *Dis Colon Rectum* 1996;**39**:388-393.

15. Carlsson G, Petrelli NJ, Nava H, et al. The value of colonoscopic surveillance after curative resection for colorectal cancer or synchronous adenomatous polyps. *Arch Surg* 1987;**122**:1261-1263.
16. Lieberman DA, Weiss DG, Harford WV, et al. Five-year colon surveillance after screening colonoscopy. *Gastroenterology* 2007;**133**:1077-1085.
17. Rulyak SJ, Lieberman DA, Wagner EH, et al. Outcome of follow-up colon examination among a population-based cohort of colorectal cancer patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;**5**:470-476.
18. Holm T, Johansson H, Cedermark B, et al. Influence of hospital- and surgeon-related factors on outcome after treatment of rectal cancer with or without preoperative radiotherapy. *Br J Surg* 1997;**84**:657-663.
19. Porter GA, Soskolne CL, Yakimets WW, et al. Surgeon-related factors and outcome in rectal cancer. *Ann Surg* 1998;**227**:157-167.
20. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1993;**329**:1977-1981.
21. Citarda F, Tomaselli G, Capocaccia R, et al. Efficacy in standard clinical practice of colonoscopic polypectomy in reducing colorectal cancer incidence. *Gut* 2001;**48**:812-815.
22. Winawer SJ, Zauber AG, O' Brien MJ, et al. Randomized comparison of surveillance intervals after colonoscopic removal of newly diagnosed adenomatous polyps. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1993;**328**:901-906.
23. Noshirwani KC, van Stolk RU, Rybicki La, et al. Adenoma size and number are predictive of adenoma recurrence: implications for surveillance colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2000;**51**:433-437.
24. Nusko G, Mansmann U, Kirchner T, et al. Risk related surveillance following colorectal polypectomy. *Gut* 2002;**51**:424-428.
25. Avidan B, Sonnenberg A, Schnell TG, et al. New occurrence and recurrence of neoplasms within 5 years of a screening colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 2002;**97**:1524-1529.
26. Farrar W, Sawhney M, Nelson D, et al. Colorectal cancers found after a complete colonoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;**4**:1259-1264.

27. Bensen SP, Cole BF, Mott LA, et al. Colorectal hyperplastic polyps and risk of recurrence of adenomas and hyperplastic polyps. Polyp Prevention Study. *Lancet* 1999;**354**:1873-1874.
28. Burt R, Jass JR. Hyperplastic polyposis. World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics. Lyon, France: IARC Press, 2000.
29. Hyman NH, Anderson P, Blasyk H. Hyperplastic polyposis and the risk of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2004;**47**:2101-2104.
30. Ferrandez A, Samowitz W, DiSario JA, et al. Phenotypic characteristics and risk of cancer development in hyperplastic polyposis: case series and literature review. *Am J Gastroenterol* 2004;**99**:2012-2018.
31. Spring KJ, Zhao ZZ, Karamatic R, et al. High prevalence of sessile serrated adenomas with BRAF mutations: a prospective study of patients undergoing colonoscopy. *Gastroenterology* 2006;**131**:1400-1407.
32. Schreiner MA, Weiss DG, Lieberman DA. Proximal and large non-neoplastic serrated polyps: association with synchronous neoplasia at screening colonoscopy and with interval neoplasia at follow-up colonoscopy. *Gastroenterology* 2010;**139**:1497-1502.
33. Hiraoka S, Kato J, Fujiki S, et al. The presence of large serrated polyps increases risk for colorectal cancer. *Gastroenterology* 2010;**139**:1503-1510.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΛΗΡΟΝΟΜΟΥΜΕΝΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ

ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ

α. Ασθενής με οικογενειακό ιστορικό οικογενούς αδενωματώδους πολυποδίασης (ΟΑΠ)

Η οικογενής αδενωματώδης πολυποδίαση (ΟΑΠ) είναι μια σπάνια νόσος, που χαρακτηρίζεται από την ανάπτυξη μεγάλου αριθμού αδενωματωδών πολυπόδων (>100) στο παχύ έντερο, κατά την παιδική ηλικία και την ενηλικίωση. Εάν οι πολύποδες αυτοί δεν αντιμετωπιστούν έγκαιρα, οδηγούν σε καρκίνο του παχέος εντέρου, σε ποσοστό 100%, την 4^η-5^η δεκαετία της ζωής [1]. Μία ηπιότερη έκφραση του συνδρόμου, που ονομάζεται εξασθενημένη οικογενής αδενωματώδης πολυποδίαση (ΕΟΑΠ), παρατηρείται στο 8% των οικογενειών με ΟΑΠ και χαρακτηρίζεται από την ανάπτυξη λιγότερων αδενωμάτων (3-99) σε ηλικία >20 έτη και καρκίνου του παχέος εντέρου σε μεγαλύτερη ηλικία από την κλασική ΟΑΠ [2].

Εκτός από το παχύ έντερο, οι πολύποδες του συνδρόμου, μπορεί να εντοπίζονται στον στόμαχο (fundic gland polyps), στο δωδεκαδάκτυλο, στο χοληδόχο πόρο, στο φύμα του Vater, στη νήστιδα και στον τελικό ειλεό. Οι ασθενείς με ΟΑΠ/ ΕΟΑΠ μπορεί επίσης να εμφανίσουν εξω-κολικές εκδηλώσεις όπως αδenoκαρκίνωμα στο φύμα του Vater, στο 12/δάκτυλο, ίνωση μεσεντερίου και ινωματώδεις όγκους μεσεντερίου (δεσμοειδείς όγκοι), θηλώδεις καρκίνωμα του θυρεοειδούς (ιδιαίτερα οι γυναίκες) επιδερμοειδείς κύστες και οστεώματα της κάτω γνάθου (σ. Gardner), καρκίνωμα των επινεφριδίων, όγκους ΚΝΣ (σ. Turcot), ηπατοβλάστωμα σε βρεφική ηλικία (ιδιαίτερα στα αγόρια), καθώς και συγγενή υπερτροφία του κεχρωσμένου επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς (CHRPE), που, όταν ανευρεθεί, υποστηρίζει τον κλινικό φαινότυπο της ΟΑΠ.

Το σύνδρομο ΟΑΠ, όταν κληρονομείται με τον επικρατούντα αυτοσωματικό τύπο κλασική και εξασθενημένη ΟΑΠ), οφείλεται σε μεταλλάξεις του γονιδίου APC. Και τα δύο φύλα προσβάλλονται με την ίδια συχνότητα και μπορούν να μεταδώσουν τη νόσο. Ωστόσο, στο 25% των ασθενών δεν υπάρχει οικογενειακό ιστορικό και το σύνδρομο οφείλεται σε τυχαία μετάλλαξη [2,3]. Πρόσφατα, αναγνωρίστηκε και ένα ακόμα γονίδιο πολυποδίασης, το γονίδιο MUTYH του οποίου η μετάλλαξη και των δύο αλληλίων οδηγεί σε αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα κληρονομικότητας. Αυτή η μορφή πολυποδίασης αναφέρεται ως M(UT)YH-σχετιζόμενη πολυποδίαση (MAP) [4].

α1. Ασθενής με οικογενή αδενωματώδη πολυποδίαση [κλασική ΟΑΠ (>100 αδενώματα παχέος εντέρου)]

Σύσταση Προτείνεται παράλληλα με την χειρουργική αντιμετώπιση γενετικός έλεγχος και συμβουλευτική προσέγγιση, εάν ο ασθενής έχει παιδιά ή αδέρφια, που θα είχαν όφελος από τον έλεγχο αυτό.

Η διάγνωση μιας νέας περίπτωσης τίθεται συνήθως, όταν ένα νεαρό σχετικά άτομο παρουσιάσει καρκίνωμα του παχέος εντέρου σε έδαφος πολυάριθμων αδενωματωδών πολυπόδων. Η πρόταση για γενετικό έλεγχο, ο έλεγχος και η ανακοίνωση των αποτελεσμάτων πρέπει να γίνεται από ομάδα ειδικών, που γνωρίζει πολύ καλά το νόσημα, την ερμηνεία των αποτελεσμάτων και την αντιμετώπιση πιθανών κοινωνικών και ψυχολογικών επιπτώσεων.

Από τη στιγμή που η υπεύθυνη για την οικογένεια μετάλλαξη του APC αναγνωριστεί σε τουλάχιστο ένα, προσβεβλημένο από το σύνδρομο, μέλος της οικογένειας, ο γενετικός έλεγχος μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη διάκριση των θετικών, από τους αρνητικούς στη μετάλλαξη, συγγενείς. Όταν ανευρεθεί η υπεύθυνη μετάλλαξη, τα παιδιά που βρίσκονται σε κίνδυνο μπορούν να επιλέξουν τα ίδια ή οι γονείς τους το γενετικό έλεγχο ή τον ενδεδειγμένο ενδοσκοπικό έλεγχο. Μελέτες υποστηρίζουν ότι η θνησιμότητα από ΚΠΕ ελαττώνεται στα μέλη της οικογένειας, που ενεργά συμμετέχουν στον τακτικό έλεγχο και τη συστηματική παρακολούθηση.

Τα μέλη της οικογένειας που δεν φέρουν την υπεύθυνη μετάλλαξη δεν χρειάζονται εντατική παρακολούθηση και ο κίνδυνος εμφάνισης ΚΠΕ αντιστοιχεί στον κίνδυνο του γενικού πληθυσμού. Δεδομένου δε, ότι η μετάλλαξη (και η νόσος) μεταδίδεται στην αμέσως επόμενη γενεά, δεν προκύπτει λόγος ελέγχου των απογόνων των μελών αυτών [5,7].

α2. Ασθενής με διαπιστωθείσα ΟΑΠ ή οικογενειακό ιστορικό ΟΑΠ (όταν δεν μπορεί να υποβληθεί σε γενετικό έλεγχο ο πάσχων συγγενής, ή όταν ο γενετικός έλεγχος είναι αρνητικός)

Σύσταση

- Εύκαμπτη σιγμοειδοσκόπηση ή κολονοσκόπηση ανά 1-2 έτη, από την ηλικία των 12-15 ετών μέχρι την ηλικία, που με τη σύμφωνη γνώμη του θεράποντος ιατρού και του ασθενή, ο τελευταίος μπορεί να υποβληθεί σε ολική κολεκτομή
- 12/δακτυλοσκόπηση από την ηλικία των 25-30 ετών, κατά προτίμηση με πλάγιας όρασης ενδοσκόπιο και λήψη βιοψιών ανά 3-5 έτη, ανάλογα με τον αριθμό των πολυπόδων.

Στους ασθενείς αυτούς, τουλάχιστο αρχικά, συνιστάται εύκαμπτη σιγμοειδοσκόπηση και αν βρεθούν πολύποδες κολονοσκόπηση, ή εξ' αρχής κολονοσκόπηση, από την ηλικία των 12-15 ετών. Η 2ετία μεταξύ δύο φυσιολογικών σιγμοειδοσκοπήσεων θεωρείται ενδεδειγμένη σύμφωνα με μελέτες της φυσικής ιστορίας της νόσου. Εάν βρεθούν αδενώματα συνιστάται κολονοσκόπηση ανά έτος, μέχρι την προγραμματισθείσα κολεκτομή [8,9].

Ωστόσο, στους συμπτωματικούς ασθενείς ο έλεγχος πρέπει να αρχίζει σε οποιαδήποτε ηλικία. Στους ασθενείς με αναγνωρισμένη μετάλλαξη του APC ο έλεγχος συνεχίζεται δια βίου, λόγω της διεισδυτικότητας της νόσου, η οποία είναι 100%. Σε ασθενείς υψηλού κινδύνου 1^{ου} βαθμού συγγενείς ασθενών με ΟΑΠ), όταν δεν έχει βρεθεί η υπεύθυνη μετάλλαξη, η παρακολούθηση συνεχίζεται ανά 2ετία μέχρι την ηλικία των 40 ετών. Μετά την ηλικία αυτή η παρακολούθηση μπορεί να γίνεται ανά 3-5 έτη και να διακοπεί στα 50 έτη.

Στους ασθενείς με ΕΟΑΠ, η περιοδική παρακολούθηση αρχίζει από την ηλικία των 18-20 ετών, με κολονοσκόπηση ανά 2ετία, διότι συχνά οι πολύποδες είναι ολιγάριθμοι και εντοπίζονται στο δεξιό κόλον [10].

Εάν κατά τον έλεγχο διαπιστωθούν αδενωμάτωδες πολύποδες, τότε συνιστάται ολική κολεκτομή, κατά τη στιγμή που κρίνεται κατάλληλη από το θεράποντα ιατρό και τον ασθενή, συνήθως στο τέλος της εφηβείας ή νωρίς στην ενηλικίωση. Επισημαίνεται ότι γυναίκες που χειρουργήθηκαν πρώιμα παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης δεσμοειδών όγκων [10].

Εκτός από το παχύ έντερο, οι πολύποδες του συνδρόμου, μπορεί να εντοπίζονται στον στόμαχο (36% στην Ιαπωνία, 8% στη Δύση), στο δωδεκαδάκτυλο (61-100%), στον χοληδόχο πόρο και στο φύμα του Vater. Επί του παρόντος, δεν έχει βρεθεί συσχέτιση μεταξύ της θέσης της μετάλλαξης του γονιδίου APC και της πολυποδίασης του 12/δακτύλου. Η ηλικία φαίνεται να αποτελεί το σημαντικότερο παράγοντα κινδύνου. Τα αδενώματα του 12δακτύλου κατατάσσονται σύμφωνα με την ταξινόμηση του Spigelman σε 5 στάδια (0-IV), όπου το στάδιο III-IV υποδηλώνει προχωρημένη (advanced) αδενωμάτωση του 12/δακτύλου [12]. Η επιτήρηση των ασθενών με ΟΑΠ, που εμφανίζουν αδενώματα στο 12/δάκτυλο, εξαρτάται από το στάδιο Spigelman: ανά 5 έτη για το στάδιο 0/I, ανά 3 έτη για το II, ανά 1-2 για το III, ενώ για το IV συστήνεται σοβαρά το ενδεχόμενο χειρουργικής αντιμετώπισης.

Αν και ο συνολικός κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου στο 12/δάκτυλο είναι σχετικά μικρός (<5%), ο κίνδυνος για το στάδιο Spigelman III-IV, είναι σημαντικά μεγαλύτερος (7-36%).

Στην υπάρχουσα βιβλιογραφία δεν υπάρχουν μελέτες που να συγκρίνουν τη διερεύνηση, επιτήρηση και αντιμετώπιση των αδενωμάτων του 12/δακτύλου με την απουσία επιτήρησης. Ωστόσο ο έλεγχος του 12/δακτύλου μπορεί να οδηγήσει στην ανεύρεση των ασθενών με σοβαρή αδενωμάτωση του 12/δακτύλου και η εντατική παρακολούθησή και αντιμετώπιση τους, σε ελάττωση της θνησιμότητας από σχετιζόμενο καρκίνο του 12/δακτύλου [10].

α3. Ασθενής με χειρουργηθείσα οικογενή πολυποδίαση

Σύσταση *Εύκαμπτη σιγμοειδοσκόπηση ανά 6-12 μήνες*

Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν οδηγίες για το χρόνο της κολεκτομής στους ασθενείς με ΟΑΠ και η απόφαση αυτή εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, όπως από τα ευρήματα της κολonosκόπησης, την ηλικία του ασθενούς, τον κίνδυνο ανάπτυξης δεσμοειδών όγκων και, ενδεχομένως, από τη θέση της μετάλλαξης του γονιδίου APC. Η τελική απόφαση λαμβάνεται από τον ασθενή μετά από ενδελεχή ενημέρωσή του. Γενικά η πλειονότητα των ασθενών αυτών οδηγείται σε κολεκτομή στην ηλικία των 15-25 ετών. Ωστόσο, και οι ασθενείς με ολική κολεκτομή και ειλεο-ορθική αναστόμωση, ολική πρωκτοκολεκτομή και ειλεοδακτυλική αναστόμωση με λήκυθο κινδυνεύουν να εμφανίσουν αδενώματα ή και καρκίνωμα στο ορθό/λήκυθο [13].

Η συχνότητα της ενδοσκοπικής παρακολούθησης του ορθού και της ληκύθου εξαρτάται από στάδιο των πολυπόδων του ορθού. Γενικά, συστήνεται η ανά 3-6 μήνες ενδοσκόπηση στους ασθενείς με εναπομείναν ορθό και σε ανεύρεση πολλαπλών μεγάλων αδενωμάτων >5mm με υψηλόβαθμη δυσπλασία συστήνεται πρωκτεκτομή. Στους ασθενείς με ειλεοδακτυλική αναστόμωση συστήνεται ενδοσκόπηση ανά 6-12 μήνες.

α4. Ασθενής με κλασική οικογενή πολυποδίαση και αρνητικό γενετικό έλεγχο στο APC

Σύσταση *Γενετικός έλεγχος για ομόζυγη μετάλλαξη του γονιδίου MYH*

Στο 30% ασθενών με πλήρη φαινότυπο ΟΑΠ, χωρίς μεταλλάξεις στο APC, ανευρίσκονται ομόζυγες μεταλλάξεις στο γονίδιο MYH [4].

Οι ασθενείς με ομόζυγη μετάλλαξη MYH μπορεί να εμφανίσουν αδενώματα ή ΚΠΕ στο εγγύς κυρίως κόλον κατά κύριο λόγο μετά την ηλικία των 30 ετών (ΚΠΕ) και, επομένως, η ομάδα της Mallorca συνιστά κολonosκόπηση αντί για σιγμοειδοσκόπηση ανά 2-ετία, στην

ίδια ηλικία με την ΕΟΑΠ (μεταξύ 18-20 ετών). Ενδοσκόπηση του ανωτέρου πεπτικού συνιστάται επίσης από την ηλικία των 25-30 ετών.

α5. Ασθενής με 10-100 αδενώματα

Σύσταση Γενετικός έλεγχος για εξασθενημένη ΟΑΠ και σε αρνητικό αποτέλεσμα έλεγχος για ΜΥΗ σχετιζόμενη πολυποδίαση

Οι ασθενείς με ΕΟΑΠ, καθώς και αυτοί που φέρουν ομόζυγες μεταλλάξεις του ΜΥΗ, μπορεί να εμφανίσουν μικρό αριθμό πολυπόδων. Για το λόγο αυτό, στους ασθενείς με >10 αδενωμάτων συνιστάται γενετική καθοδήγηση και έλεγχος [14,15].

Βιβλιογραφία

1. Cruz-Corres M, Giardello FM. Familial adenomatous polyposis. *Gastrointest Endosc* 2003;**58**:885-894.
2. Nielsen M, Hes FJ, Nagengast FM, et al. Germline mutations in APC and MUTYH are responsible for the majority of families with attenuated familial adenomatous polyposis. *Clin Genet* 2007;**71**:427-433.
3. Knudsen AL, Bisgaard ML, Bulow S. Attenuated familial adenomatous polyposis (AFAP). A review of the literature. *Fam Cancer* 2003;**2**:43-55.
4. Al-Tassan N, Chmiel NH, Maynard J, et al. Inherited variants of MYH associated with somatic G:CRT:A mutations in colorectal tumors. *Nat Genet* 2002;**30**:227-232.
5. Bulow S, Bulow C, Nielsen TF, et al. Centralized registration, prophylactic examination, and treatment results in improved prognosis in familial adenomatous polyposis. Results from the Danish Polyposis Register. *Scand J Gastroenterol* 1995;**30**:989-993.
6. Bertario L, Presciuttini S, Sala P, et al. Causes of death and postsurgical survival in familial adenomatous polyposis: results from the Italian Registry. Italian Registry of Familial Polyposis Writing Committee. *Semin Surg Oncol* 1994;**10**:225-234.
7. Heiskanen I, Luostarinen T, Jarvinen HJ. Impact of screening examinations on survival in familial adenomatous polyposis. *Scand J Gastroenterol* 2000;**35**:1284-1287.
8. Levin B, Lieberman DA, McFarland B, 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. *Gastroenterol* 2008;**134**:1570-1595.
9. Vasen HF. When should endoscopic screening in familial adenomatous polyposis be started? *Gastroenterology* 2000;**118**:808-809.
 10. H F A Vasen, G Moslein, A Alonso, et al. Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP). *Gut* 2008;**57**:704-713.
 11. Durno C, Monga N, Bapat B et al. Does early colectomy increase desmoid risk in familial adenomatous polyposis? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;**10**:1190-1194.
 12. Spigelman AD, Williams CB, Talbot IC, et al. Upper gastrointestinal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Lancet* 1989;**2**:783-785.
 13. Parc YR, Olschwang S, Desaint B, et al. Familial adenomatous polyposis: prevalence of adenomas in the ileal pouch after restorative proctocolectomy. *Ann Surg* 2001;**233**:360-364.
 14. Croitoru ME, Cleary SP, Di NN, et al. Association between biallelic and monoallelic germline MYH gene mutations and colorectal cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2004;**96**:1631-1634.
 15. Farrington SM, Tenesa A, Barnetson R, et al. Germline susceptibility to colorectal cancer due to base-excision repair gene defects. *Am J Hum Genet* 2005;**77**:112-119.

B. Ασθενείς με σύνδρομο Lynch ή με οικογενειακό ιστορικό σ. Lynch (HNPCC ή Κληρονομικού μη-πολυποδιασικού καρκινώματος του παχέος εντέρου)

Το σύνδρομο Lynch (HNPCC) αποτελεί ένα κληρονομούμενο, με τον αυτοσωματικό χαρακτήρα (διεισδυτικότητα 70-85%), σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από υψηλό κίνδυνο καρκίνου του παχέος εντέρου σε νεαρή ηλικία [1]. Οι ασθενείς με το σύνδρομο αυτό έχουν αυξημένη επίπτωση καρκίνου και σε άλλα όργανα, όπως στο ενδομήτριο, στις ωοθήκες, στο στόμαχο, στο λεπτό έντερο, στα χολήφορα, στο ανώτερο ουροποιητικό σύστημα, στον εγκέφαλο και στο δέρμα [2]. Τα προαναφερόμενα καρκινώματα εμφανίζονται σε ιδιαίτερα νεαρή ηλικία ή μπορεί να είναι και πολλαπλά. Ο αυξημένος κίνδυνος για αυτές τις μορφές καρκίνου οφείλεται σε κληρονομούμενες μεταλλάξεις των γονιδίων επιδιόρθωσης του DNA (mismatch repair genes, MMR), κατά την αντιγραφή του DNA στο πλαίσιο της προετοιμασίας για την κυτταρική διαίρεση.

Η αναγνώριση των οικογενειών ή των ατόμων που φέρουν τις μεταλλάξεις αυτές έχει μεγάλη σημασία για τον περιορισμό της επιτήρησης μόνο στους ασθενείς αυτούς. Επειδή όμως ο γενετικός έλεγχος είναι δαπανηρός και χρονοβόρος, έχουν θεσπιστεί κριτήρια για την αναγνώριση των ασθενών με καρκίνο, που είναι πιο πιθανό να είναι φορείς HNPCC και επομένως ιδανικοί υποψήφιοι για γενετικό έλεγχο. Ωστόσο, δεδομένα από έξι μελέτες δείχνουν ότι η ευαισθησία των κριτηρίων του Αμστερνταμ (Πίνακας 1), φτάνει μόλις το 40% [1].

Πίνακας 1. AMSTERDAM II ΚΡΙΤΗΡΙΑ (απαραίτητη η πλήρωση όλων των ακόλουθων)

- Τουλάχιστον τρεις συγγενείς με ιστολογικά επιβεβαιωμένο HNPCC-σχετικό καρκίνο (ορθοκολικός καρκίνος, καρκίνος ενδομητρίου, λεπτού εντέρου, ουρητήρα, νεφρικής πυέλου) ένας εκ των οποίων είναι πρώτου βαθμού συγγενής με τους άλλους δύο (εξαιρείται η οικογενής αδενωματώδης πολυποδίαση)
- Ηλικία διάγνωσης ενός τουλάχιστον εκ των πασχόντων πριν από τα 50 έτη
- Προσβολή από τη νόσο τουλάχιστον δύο διαδοχικών γενών

Πρόσφατα, διατυπώθηκαν και τα τροποποιημένα κριτήρια της Bethesda (πίνακας 2), που η ευαισθησία τους αγγίζει το 90%, δηλαδή αποτυγχάνουν να εντοπίσουν το 10% των ασθενών που φέρουν τις υπεύθυνες μεταλλάξεις σε αυτούς με ΚΠΕ, κυρίως στην ηλικία των 50-60 ετών.

Πίνακας 2. *BETHESDA GUIDELINES* – τροποποιημένα

(απαραίτητη η πλήρωση ενός εκ των ακολούθων)

- Πάσχοντες από καρκίνο, οι οικογένειες των οποίων πληρούν τα Amsterdam II κριτήρια
- Πάσχοντες από δύο HNPCC-σχετικούς καρκίνους, συμπεριλαμβανομένων σύγχρονων και μετάχρονων ορθοκολικών καρκίνων ή σχετιζομένων εξωκολικών καρκίνων (ενδομητρίου, ωοθηκών, στομάχου, ήπατος-χοληφόρων, λεπτού εντέρου, ουρητήρα και νεφρικής πυέλου)
- Πάσχοντες από ορθοκολικό καρκίνο και πρώτου βαθμού συγγενείς με ορθοκολικό καρκίνο και/ή HNPCC-σχετικό εξωκολικό καρκίνο και/ή ορθοκολικό αδένωμα (ένας από τους καρκίνους με ηλικία διάγνωσης πριν από τα 50 έτη και το αδένωμα με ηλικία διάγνωσης πριν από τα 40 έτη)
- Πάσχοντες από ορθοκολικό καρκίνο ή καρκίνο ενδομητρίου με ηλικία διάγνωσης πριν από τα 50 έτη
- Πάσχοντες από καρκίνο αδιαφοροποίητης μορφής ιστοπαθολογικά, που εντοπίζεται στο δεξιό κόλον και διαγιγνώσκεται πριν από την ηλικία των 50 ετών
- Πάσχοντες από ορθοκολικό καρκίνο κυτταρικού τύπου signet-ring και ηλικία διάγνωσης πριν από τα 50 έτη
- Πάσχοντες από αδένωμα που διαγιγνώσκεται πριν από την ηλικία των 40 ετών

β1. Ασθενής, που πληροί τα κριτήρια του σ. Lynch

Σύσταση Δοκιμασία μικροδορυφορικής αστάθειας (MSI) στον όγκο, είτε του υποψήφιου είτε του όγκου συγγενικού του προσώπου, ή/και ανοσοϊστοχημεία του όγκου για τις πρωτεΐνες επιδιόρθωσης του DNA

Η διάγνωση του σ. HNPCC τίθεται από την επιβεβαίωση μετάλλαξης που αδρανοποιεί κάποιο MMR γονίδιο. Για τις περισσότερες περιπτώσεις HNPCC, υπεύθυνες είναι μεταλλάξεις σε ένα από τα πέντε γονίδια hMSH2, hPMS1, MSH6 (όλα στο χρωμόσωμα 2), hMLH1 (χρωμόσωμα 3), και hPMS2 (χρωμόσωμα 7). Μεταλλάξεις σε άλλα γονίδια, προς το παρόν άγνωστα, μπορούν επίσης να προκαλέσουν HNPCC.

Ωστόσο, η ανάλυση αλληλουχιών των MMR είναι κοπιώδης και πολυέξοδη. Η μετάλλαξη των MMR γονιδίων επιφέρει μικροδορυφορική αστάθεια (MSI) και γι' αυτό μπορούν να χρησιμοποιηθούν 2 τεχνικές για τον προσδιορισμό των ασθενών που χρειάζονται τη μοριακή ανάλυση: η ανάλυση του φαινότυπου των κυττάρων του όγκου (MSI) και η ανοσοϊστοχημεία (IHC). Η αναζήτηση της MSI στο σ. HNPCC γίνεται με μια ομάδα δεικτών ικανοποιητικής ευαισθησίας και ειδικότητας σε σχέση με το σύνδρομο. Το πιο διαδεδομένο

είναι αυτό που καθορίστηκε από την ομάδα της Bethesda και περιλαμβάνει 3 δινουκλεοτίδια (D2S123, D5S346, D17S250) και 2 μονονουκλεοτίδια (BAT25, BAT 26).

Η MSI ή/και η ανοσοϊστοχημεία για τις πρωτεΐνες επιδιόρθωσης του DNA, είναι δοκιμασίες διαθέσιμες στον όγκο, είτε του υποψήφιου είτε στον όγκο συγγενικού του προσώπου, που πληροί τα κριτήρια για το σύνδρομο. Εάν δεν υπάρχει ιστός από τον όγκο του παχέος εντέρου, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ιστός από όγκο άλλου οργάνου, από αυτά που προσβάλλονται από το σύνδρομο, με χαμηλότερη όμως ευαισθησία(3,4). Μεταξύ των δύο δοκιμασιών, η ευαισθησία της ανάλυσης της μικροδορυφορικής αστάθειας (MSI) είναι σχετικά μεγαλύτερη από την ανοσοϊστοχημική ανάλυση. Στις οικογένειες με μεγάλη πιθανότητα να υπάρχει μετάλλαξη, η ανοσοϊστοχημική ανάλυση μπορεί να προηγηθεί. Η ερμηνεία της IHC πρέπει να πραγματοποιείται σε εξειδικευμένα – έμπειρα κέντρα, στα οποία αναφέρονται δίκτυα των διαφόρων περιοχών. Εάν ο καρκινικός ιστός είναι MSI θετικός, θεωρείται περισσότερο πιθανό ότι ο καρκίνος οφείλεται σε μετάλλαξη ενός γονιδίου από τα HNPCC, και οι ασθενείς αυτοί έχουν τη δυνατότητα να συνεχίσουν με τη γενετική εξέταση αίματος.

β2. Ασθενής με θετική δοκιμασία MSI

Σύσταση Προτείνεται γενετικός έλεγχος και συμβουλευτική προσέγγιση.

Η ανεύρεση MSI δεν είναι ειδική του σ. HNPCC, διότι στο 10-15% των καρκίνων ΠΕ ανευρίσκεται MSI φαινότυπος, εκτός κάθε οικογενειακού ιστορικού. Η μοριακή ανάλυση για μεταλλάξεις των γονιδίων MMR, ακολουθεί την MSI και την IHC και γίνεται σε DNA λευκοκυττάρων. Περιλαμβάνει τα ακόλουθα στάδια:

- Αναζήτηση μεταλλάξεων στα γονίδια MMR
- Αναζήτηση των συνθέτων ανωμαλιών στα γονίδια MMR
- Τεχνικές έρευνας

Ο γενετικός έλεγχος για HNPCC πρέπει να προτείνεται στους συγγενείς α΄ βαθμού ασθενών με γνωστή μετάλλαξη των γονιδίων MMR. Η ίδια τακτική πρέπει επίσης να ακολουθείται και σε ασθενείς χωρίς γνωστή μετάλλαξη στην οικογένεια, μόνο όμως εφόσον πληρείται 1 από τα πρώτα 3 τροποποιημένα κριτήρια Bethesda.

Η πρόταση για έλεγχο, ο έλεγχος και η ανακοίνωση των αποτελεσμάτων πρέπει να γίνεται από ομάδα που γνωρίζει πολύ καλά το νόσημα, την ερμηνεία των αποτελεσμάτων και την αντιμετώπιση πιθανών κοινωνικών και ψυχολογικών επιπτώσεων

Απαραίτητη στην αξιολόγηση των αποτελεσμάτων είναι η γενετική συμβουλευτική καθοδήγηση, που θα εξηγήσει τον τρόπο κληρονομικότητας του HNPCC και θα παρέχει τις απαραίτητες πληροφορίες σχετικά με το γενετικό έλεγχο.

β3. Ασθενής με θετικό γενετικό έλεγχο (μετάλλαξη στα γονίδια MMR), ή ασθενής που πληροί τα τροποποιημένα κριτήρια Bethesda και ανεπιτυχή γενετικό έλεγχο (αλλά με θετική MSI) ή απώλεια της έκφρασης στον όγκο

Σύσταση

- Προτείνεται κολonosκόπηση ανά 2ετία από την ηλικία των 20-25 ετών μέχρι την ηλικία των 40 ετών και μετά ανά έτος
- Για τις γυναίκες: ετήσια γυναικολογική εξέταση με τεστ Παπανικολάου και διακολπικό υπερηχογράφημα της μήτρας και των ωοθηκών ή Pipel βιοψία από την ηλικία των 30-35 ετών
- 12/δακτυλοσκόπηση ανά 1-2 έτη, από την ηλικία των 30-35 ετών, σε οικογένειες με καρκίνο του στομάχου
- Υπερηχογράφημα και κυτταρολογική εξέταση ούρων ανά 1-2 έτη, από την ηλικία των 30-35 ετών, αν υπάρχει ιστορικό καρκίνου του ουροποιητικού συστήματος

Μελέτες αποδεικνύουν ότι και στο σύνδρομο αυτό ακολουθείται η αλληλουχία αδένωμα – καρκίνωμα. Στο σ. HNPCC, ο περιοδικός έλεγχος με κολonosκόπηση οδηγεί στην διάγνωση του ΚΠΕ σε πρώιμο στάδιο, στην κατά 63% ελάττωση του κινδύνου του ΚΠΕ και σε σημαντική ελάττωση της θνησιμότητας από ΚΠΕ [5].

Το χρονικό διάστημα μεταξύ των κολonosκοπήσεων κυμαίνεται από 2 [6] σε 3 έτη [7], ξεκινώντας από την ηλικία των 20-25 ετών ή 5-έτη πριν από την ηλικία διάγνωσης του α' καρκίνου στην οικογένεια, αν αυτός προηγείται χρονικά. Στην ηλικία των 40 ετών συνιστάται ετήσια κολonosκόπηση.

Η αξία της επιτήρησης για καρκίνο του ενδομητρίου παραμένει αδιευκρίνιστη. Ειδικότερα στις ασθενείς με MSH6 μετάλλαξη που παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο, συστήνεται υστερεκτομή κατά την εμμηνόπαυση, όπως και στις ασθενείς με άλλες μεταλλάξεις στα γονίδια MMR που χειρουργούνται για ΚΠΕ και βρίσκονται στην εμμηνόπαυση.

Όσον αφορά στο καρκίνωμα του στομάχου η International Society of Gastrointestinal Hereditary Tumours συστήνει την επιτήρηση, εάν καταγράφεται πάνω από ένα κρούσμα στην οικογένεια [8].

Ωστόσο η Ευρωπαϊκή ομάδα μελέτης συστήνει την επιτήρηση για τον καρκίνο του στομάχου και στις οικογένειες με σ.Lynch, που ζουν σε χώρες με υψηλό επιπολασμό καρκίνου του στομάχου.

Στην διαδικασία επιλογής του προγράμματος επιτήρησης λογική προσέγγιση αποτελεί η συζήτηση με τον ασθενή για τον ενδεχόμενο κίνδυνο των διαφόρων καρκίνων, και για τα προγράμματα επιτήρησης, τα οποία, σύμφωνα με τη βιβλιογραφία (του παχέος εντέρου και του ενδομητρίου), έχουν αποδεδειγμένα οφέλη. Τέλος, ο ασθενής και ο ιατρός μπορεί να αποφασίσουν για τη σχέση όφελους / κόστους και για την επιτήρηση άλλων οργάνων. Επίσης, επί παρουσίας συμπτωματολογίας είναι απαραίτητη η έγκαιρη επικοινωνία με τον ιατρό και ο αντίστοιχος διαγνωστικός έλεγχος [9].

β4. Ασθενής με αρνητική δοκιμασία MSI

Σύσταση κολonosκόπηση ανά 3-5 έτη, αρχίζοντας 5-10 έτη πριν την πρώτη διάγνωση ΚΠΕ η σε ηλικία >45 ετών. Δεν συνιστάται παρακολούθηση του ενδομητρίου

Σε ένα σημαντικό ποσοστό όμως (σχεδόν 30%) των οικογενειών που πληρούν τα κριτήρια του Amsterdam, τα αποτελέσματα της MSI είναι αρνητικά [10].

Εάν ο όγκος είναι MSI αρνητικός, δεν είναι μάλλον πιθανό η σημερινή γενετική εξέταση να είναι χρήσιμη για την οικογένεια του επηρεαζομένου προσώπου. Συνήθως, αυτές οι οικογένειες παρουσιάζουν ΚΠΕ σε μεγαλύτερη ηλικία από το σ. Lynch, ενώ απουσιάζουν ο καρκίνος του ενδομητρίου και οι πολλαπλοί καρκίνοι. Η ομαδική παρουσία καρκίνων ΠΕ σε αυτές τις οικογένειες είναι τυχαία ή οφείλεται σε άλλες γενετικές διαταραχές πέραν των MMR και δεν συμπεριλαμβάνονται στο σ. Lynch. Πρόσφατες μελέτες στις οικογένειες αυτές αναφέρουν ότι ο κίνδυνος ΚΠΕ αυξάνεται μόνο κατά 2,3. Στις οικογένειες αυτές συστήνεται ένα λιγότερο εντατικό πρόγραμμα επιτήρησης .

Τέλος αξίζει να σημειωθεί ότι στο σ. Lynch, οι τακτικές πρόληψης και ελέγχου δεν πρέπει να αντικαθιστούν τον έλεγχο επί εμφάνισης συμπτωμάτων

Βιβλιογραφία

1. Piñol V, Andreu M, Castells A, et al. Frequency of hereditary non-polyposis colorectal cancer and other colorectal cancer familial forms in Spain: a multicentre, prospective, nationwide study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;**16**:39-45.
2. Medina-Arana V, Delgado L, Bravo A, et al. Tumor spectrum in lynch syndrome, DNA mismatch repair system and endogenous carcinogens. *J Surg Oncol* 2012;**106**:10-16.

3. de Leeuw WJ, Dierssen J, Vasen HF, et al. Prediction of a mismatch repair gene defect by microsatellite instability and immunohistochemical analysis in endometrial tumours from HNPCC patients. *J Pathol* 2000;**192**:328-335.
4. de Jong AE, Morreau H, van Puijenbroek M, et al. The role of mismatch repair gene defects in the development of adenomas in patients with HNPCC. *Gastroenterology* 2004;**126**:42-48.
5. Jarvinen HJ, Aarnio M, Mustonen H, et al. Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 2000;**118**:829-834.
6. Rex DK, Johnson DA, Anderson JC, et al. American College of Gastroenterology guidelines for colorectal cancer screening 2009. *Am J Gastroenterol* 2009;**104**:739-750.
7. Vasen HF, Moslein G, Alonso A, et al. Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary non-polyposis cancer). *J Med Genet* 2007;**44**:353-362.
8. Weber T. Clinical surveillance recommendation adopted for HNPCC. *Lancet* 2006;**348**:465.
9. <http://www.hopkinscoloncancercenter.org>
10. Lindor NM, Rabe K, Petersen GM, et al. Lower cancer incidence in Amsterdam-I criteria families without mismatch repair deficiency: familial colorectal cancer type X. *JAMA* 2005;**293**:1979-1985.

γ. Ασθενείς με Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Νόσους του Εντέρου (ΙΦΝΕ) [1-3]

Οι ασθενείς με ΙΦΝΕ ανήκουν στις ομάδες υψηλού κινδύνου για την ανάπτυξη καρκίνου του παχέος εντέρου (ΚΠΕ). Η ετήσια επίπτωση ΚΠΕ σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα κυμαίνεται από 0.06% έως 0.16%, και στους ασθενείς με ν.Σ στο 0.05%; με το σχετικό κίνδυνο να είναι 1.05-2.75 για την ελκώδη κολίτιδα και 1.9-2.44 στη ν. Σ [4].

Ωστόσο, σε πρόσφατες πληθυσμιακές μελέτες φαίνεται ότι ο κίνδυνος αυτός είναι σημαντικά χαμηλότερος από ότι έχει αναφερθεί [5,6].

Η μεγάλη διάρκεια νόσου, η έκταση, το νεαρό της ηλικίας εμφάνισης της νόσου, η σοβαρότητα της φλεγμονής, το οικογενειακό ιστορικό ΚΠΕ, η συνύπαρξη σκληρυντικής χολαγγειίτιδας (ΣΧ) και οι στενώσεις αποτελούν παράγοντες κινδύνου, που μπορούν να καθορίσουν τις ομάδες των ασθενών με ΙΦΝΕ, που χρειάζονται έλεγχο και επιτήρηση [7].

γ1. Ασθενής με ελκώδη κολίτιδα ή με ν. Crohn

Σύσταση Κολονοσκόπηση 8-10 έτη μετά την έναρξη των συμπτωμάτων

Δεδομένου ότι η διάρκεια νόσου είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου ΚΠΕ στους ασθενείς με ΙΦΝΕ, είναι λογικό να προτείνεται ενδοσκοπικός έλεγχος με κολονοσκόπηση, όταν ο κίνδυνος αρχίζει να αυξάνεται, δηλαδή 8-10 έτη από την έναρξη της νόσου.

Η πρόληψη του ΚΠΕ στις ΙΦΝΕ βασίζεται σε 3 συμπληρωματικές προσεγγίσεις: τον έλεγχο της φλεγμονής, τη χρήση χημειοπροφυλακτικών φαρμάκων και την ενδοσκοπική επιτήρηση, που σκοπό έχει την ανίχνευση της δυσπλασίας ή του ΚΠΕ σε πρώιμο στάδιο. Αδιευκρίνιστο [2] ωστόσο παραμένει το αν έτσι βελτιώνεται η πιθανότητα επιβίωσης.

Οι περισσότερες δυσπλαστικές βλάβες είναι ορατές με τη συμβατική κολονοσκόπηση, όπου συνιστάται να λαμβάνονται βιοψίες από 4 θέσεις ανά 10cm και όχι λιγότερες από 33 βιοψίες συνολικά. Επιπλέον βιοψίες πρέπει να λαμβάνονται από περιοχές στενώσεων ή από κάθε είδους ορατή βλάβη. Στις πρόσφατες τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες από το UK, η χρωμοενδοσκόπηση με στοχευμένες βιοψίες θεωρείται η καλύτερη μέθοδος επιτήρησης, όταν είναι διαθέσιμη, καθότι αυξάνει τη δυνατότητα αναγνώρισης δυσπλαστικών βλαβών, 3-5 φορές περισσότερο από τη συμβατική κολονοσκόπηση [3].

Η κολονοσκόπηση ελέγχου (8-10 χρόνια από την έναρξη των συμπτωμάτων), που καλό είναι να γίνεται σε φάση ύφεσης της νόσου, έχει σκοπό τόσο να αποκλείσει την ύπαρξη δυσπλασίας και ΚΠΕ, όσο και να επανεκτιμήσει την έκταση της νόσου, αφού και αυτή η

παράμετρος αποτελεί παράγοντα κινδύνου για ΚΠΕ. Η έκταση της νόσου πρέπει να καθορίζεται όχι μόνο με την μακροσκοπική αλλά και με την μέγιστη μικροσκοπική εκτίμηση [8]. Στην v. Crohn είναι αποδεκτό ότι ο σχετικός κίνδυνος είναι υπολογίσιμος, εάν έχει προσβληθεί τουλάχιστο το 1/3 του παχέος εντέρου [9].

γ2. Ασθενής με ελκώδη πανκολίτιδα ή με εκτεταμένη Crohn κολίτιδα >50% του παχέος εντέρου, κατά την κολonosκόπηση ελέγχου

Σύσταση Κολonosκόπηση ανά 2ετία μέχρι τα 20 έτη νόσου και μετά ανά έτος

Ο κίνδυνος ΚΠΕ είναι μεγαλύτερος στην εκτεταμένη ελκώδη κολίτιδα σε σχέση με την αριστερή κολίτιδα, ενώ για την πρωκτίτιδα είναι παρόμοιος με τον γενικό πληθυσμό [10]. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της ECCO [11], μετά από την κολonosκόπηση ελέγχου, επιτήρηση γίνεται με κολonosκόπηση ανά 2-3 έτη και τα μεσοδιαστήματα ελαττώνονται με την αύξηση της διάρκειας της νόσου. Ωστόσο, δεν υπάρχει ομοφωνία για τα μεσοδιαστήματα της επιτήρησης.

Σε γενικές γραμμές, για τους ασθενείς με υψηλό κίνδυνο ΚΠΕ, προτείνεται κολonosκόπηση ανά έτος [2]. Σε αυτούς περιλαμβάνονται ασθενείς με εκτεταμένη κολίτιδα, με μετριασοβαρή ενδοσκοπική και ιστολογική φλεγμονή, ασθενείς με στένωση στην πρόσφατη 5ετία, ασθενείς με δυσπλασία στην τελευταία 5ετία που αρνήθηκαν χειρουργική επέμβαση, ασθενείς με πρωτοπαθή σκληρυντική χολαγγειίτιδα με ή χωρίς μεταμόσχευση ήπατος, και ασθενείς με α' βαθμού συγγενείς με ΚΠΕ σε ηλικία < 50 ετών.

γ3. Ασθενής με αριστερή ελκώδη κολίτιδα ή Crohn κολίτιδα με έκταση νόσου >1/3 και <50% του παχέος εντέρου

Σύσταση Κολonosκόπηση ανά 2ετία, 15 έτη μετά την έναρξη των συμπτωμάτων

γ4. Ασθενής με ελκώδη κολίτιδα ή Crohn κολίτιδα με συνυπάρχουσα πρωτοπαθή σκληρυντική χολαγγειίτιδα (ΠΣΧ)

Σύσταση Κολonosκόπηση ανά έτος, από τη διάγνωση της ΠΣΧ, ανεξαρτήτου διάρκειας και έκτασης νόσου

Στην περίπτωση ΠΣΧ σχετιζόμενης με Ελκώδη κολίτιδα ή Crohn, ο κίνδυνος ΚΠΕ δεν είναι μόνο ιδιαίτερα αυξημένος αλλά εμφανίζεται και νωρίς κατά τη διάρκεια της νόσου (κατά

μέσο όρο στα 2.9 έτη) [12]. Ενδεχομένως αυτό οφείλεται στην υποκλινική ύπαρξη ελκώδους κολίτιδας, για πολλά χρόνια πριν από τη διάγνωση. Αυτοί οι ασθενείς πρέπει να εντάσσονται σε πιο εντατική επιτήρηση, μόλις επιβεβαιωθεί η διάγνωση της ΠΣΧ, εφ' όρου ζωής, ακόμα και μετά τη μεταμόσχευση.

γ5. Ασθενής με ολική κολεκτομή, ειλεοδακτυλική αναστόμωση και λήκυθο

Σύσταση Ενδοσκόπηση ανά 5ετία ή ανά έτος σε ασθενείς με παράγοντες υψηλού κινδύνου

Πρόσφατα, μετά από ολική κολεκτομή και ειλεοδακτυλική αναστόμωση, έχουν περιγραφεί περιπτώσεις με δυσπλασία και καρκίνο στη λήκυθο ή σε εναπομείναντα βλεννογόνο του ορθού, με σχετική επίπτωση 5.1% στα 25 έτη [13].

Η προεγχειρητική παρουσία δυσπλασίας ή ΚΠΕ, οι ιστολογικές διαταραχές τύπου C (βλεννογόνος με επιμένουσα ατροφία και χρόνια φλεγμονή), η ΠΣΧ και η χρόνια ληκυθίτιδα αποτελούν τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου για καρκίνο της ληκύθου. Η χρησιμότητα της επιτήρησης στους ασθενείς αυτούς είναι αμφιλεγόμενη και δεν συνιστάται ευρέως. Εντούτοις, στις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες του Ηνωμένου Βασιλείου, θεωρείται λογική η ετήσια επιτήρηση των ασθενών υψηλού κινδύνου και η ανά 5ετία επιτήρηση σε αυτούς που δεν έχουν παράγοντες κινδύνου.

Βιβλιογραφία

1. Biancone L, Michetti P, Travis S, et al. for the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: *Special situations Journal of Crohn's and Colitis* 2008;**2**:63-92.
2. Farraye FA, Odze DR, Eaden J, et al. AGA medical position statement on the diagnosis and management of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2010;**138**:738-745.
3. Cairns S, Scholefield JH, Steele RJ, et al. Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002). *Gut* 2010;**59**:666-690.
4. Bernstein CN, Blanchard JF, Kliewer E, Wajda A. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. *Cancer* 2001;**91**:854-862.

5. Baars JE, Looman CW, Steyerberg EW, et al. The risk of inflammatory bowel disease-related colorectal carcinoma is limited: results from a nationwide nested case-control study. *Am J Gastroenterol* 2011;**106**:319-328.
6. Winther KV, Jess T, Langholz E, et al. Long term risk of cancer in ulcerative colitis: a population-based cohort study from Copenhagen County. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;**2**:1088-1095
7. Baars JE, Kuipers EJ, van Haastert M, et al. Age at diagnosis of inflammatory bowel disease influences early development of colorectal cancer in inflammatory bowel disease patients: a nationwide, long-term survey. *J Gastroenterol* 2012
8. Mathy C, Schneider K, Chen YY, et al. Gross versus microscopic pancolitis and the occurrence of neoplasia in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2003;**9**:351-355.
9. Rutter M, Saunders B, Wilkinson K, et al. Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2004;**126**:451-459.
10. Ekblom A, Helmick C, Zack M, et al. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N Engl J Med* 1990;**323**:1228-1233.
11. Biancone L, Michetti P, Travis S, et al. European evidence-based consensus on the management of ulcerative colitis: special situations. *J Crohn Colitis* 2008;**2**:63-92.
12. Shetty K, Rybicki L, Brzezinski A, et al. The risk for cancer or dysplasia in ulcerative colitis patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 1999;**94**:1643-1649.
13. Kariv R, Remzi FH, Lian L, et al. Preoperative colorectal neoplasia increases risk for pouch neoplasia in patients with restorative proctocolectomy. *Gastroenterology* 2010;**139**:806-812.