



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ-ΠΡΩΚΤΟΥ



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Η προγνωστική αξία των προεγχειρητικών
επιπέδων συγκέντρωσης των κυττάρων αίματος
στον ορθοκολικό καρκίνο**

Διονύσιος Κατσαούνης
Γενικός Χειρουργός

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Κωνσταντίνος Στάμου, Διευθυντής Β' Χειρ. Κλινικής "ΜΗΤΕΡΑ", Επιβλέπων Καθηγητής
Μπαλογιάννης Ιωάννης, , Επ. Καθηγητής Χειρουργικής Π.Θ., Μέλος Τριμελούς Επιτροπής
Συμεωνίδης Δημήτριος, Επ. Καθηγητής Χειρουργικής Π.Θ., Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Λάρισα 2023

University of Thessaly

School of Health Sciences

Medical School Department

Master Thesis Title:

Prognostic value of preoperative blood cell parameters in colorectal cancer

Dionysios Katsaounis

Surgeon

Περιεχόμενα

1. Πρόλογος-Ευχαριστίες.....	4
2. Περίληψη.....	5
3. Abstract.....	6
4. Εισαγωγή.....	7
5. Γενικό Μέρος.....	9
5.1. Επιδημιολογία του κολοορθικού καρκίνου.....	9
5.2. Αιτιολογία του κολοορθικού καρκίνου.....	9
5.2.1.Γενετική βάση του κολοορθικού καρκίνου.....	10
5.2.2.Κληρονομικός μη πολυποδισιακός ορθοκολικός καρκίνος(Lynch σύνδρομο).....	10
5.2.3.Οικογενής αδενωματώδης πολυποδίαση (FAP).....	13
5.2.4.Σχετιζόμενη με το γονίδιο MUTYH πολυποδίαση (MAP).....	15
5.2.5.Σύνδρομο Peutz-Jehger (PJS) και νεανική πολυποδίαση(JPS).....	15
5.2.6.Σποραδικός κολοορθικός καρκίνος και παράγοντες κινδύνου.....	17
5.3. Κλινικά χαρακτηριστικά του κολοορθικού καρκίνου.....	18
5.4. Κλινική και εργαστηριακή διερεύνηση του κολοορθικού καρκίνου.....	19
5.4.1.Τεστ ανίχνευσης λανθάνουσας αιμορραγίας στα κόπρανα (FOBT).....	19
5.4.2.Εύκαμπτη/Δύσκαμπτη σιγμοειδοσκόπηση.....	20
5.4.3.Κολονοσκόπηση.....	20
5.4.4.Βαριούχος υποκλυσμός.....	20
5.4.5.Αξονική κολονογραφία.....	21
5.4.6.Υπέρηχος.....	21
5.4.7.Αξονική τομογραφία.....	21
5.4.8.Μαγνητική τομογραφία.....	21
5.5. Σταδιοποίηση και πρόγνωση.....	22
5.5.1.Σταδιοποίηση κατά Dukes.....	22
5.5.2.Σταδιοποίηση TNM.....	22
5.6. Θεραπεία.....	23
5.6.1.Χειρουργική εκτομή.....	23
5.6.2.Επικουρική χημειοθεραπεία.....	24
5.7. Φλεγμονώδης αντίδραση του οργανισμού στον κολοορθικό καρκίνο.....	25
5.7.1.Τοπική φλεγμονώδης αντίδραση στον ΚΟΚ.....	25
5.7.2.Συστηματική φλεγμονώδης αντίδραση στον ΚΟΚ.....	25
5.7.3.Μέτρηση της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης.....	26
5.7.3.1. C-αντιδρώσα πρωτεΐνη.....	26
5.7.3.2. Αλβουμίνη.....	26
5.7.3.3. Το προγνωστικό σκορ της Γλασκόβης.....	27
5.7.3.4. Οι τιμές των λευκών αιμοσφαιρίων και σχετιζόμενα σκορ και λόγοι τιμών.....	27
6. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	28
6.1. Σκοπός.....	28
6.2. Πληθυσμός μελέτης και μέθοδος.....	29
6.3. Αποτελέσματα.....	30
6.4. Συζήτηση.....	39
7. Βιβλιογραφικές αναφορές.....	43

1. Πρόλογος – Ευχαριστίες

Η παρούσα αναδρομική μελέτη είναι η διπλωματική μου εργασία για το Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών «Χειρουργική Παχέος Εντέρου-Πρωκτού» του Τμήματος Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Ένα μεγάλο στον επιβλέποντα καθηγητή της εργασίας κ. Στάμου για την έμπνευση, καθοδήγηση και επιμονή του για την διπλωματική. Ήταν πραγματικά εξαιρετικός, ευγενικότατος και πάντα διαθέσιμος και υπομονετικός. Το ίδιο ισχύει και για τα άλλα δύο μέλη της επιτροπής κ.Μπαλογιάννη και κ.Συμεωνίδη των οποίων η βοήθεια και συμβολή ήταν πολύτιμη.

Με αυτή την εργασία τελειώνει ο κύκλος μου στο μεταπτυχιακό αυτό πρόγραμμα σπουδών και εκτός από ένα μεγάλο ευχαριστώ, αξίζουν και πολλά συγχαρητήρια στον καθηγητή Κ.Τζοβάρα για το εξαιρετικό μεταπτυχιακό πρόγραμμα που έχει διοργανώσει και για την αγάπη και όρεξη που μεταδίδει για το αντικείμενο, τόσο αυτός όσο και όλοι οι ομιλητές. Ένα ξεχωριστό για τη γραμματέα του προγράμματος κ.Κυριτσάκα η οποία ήταν πάντα διαθέσιμη, ευγενική και πολύ βοηθητική.

Δεν θα μπορούσα να μην Ευχαριστήσω όμως και τους ανθρώπους που με εκπαίδευσαν και μου μετέδωσαν την αγάπη για την χειρουργική, τόσο στην Α' χειρουργική κλινική του Γ.Ν. Νίκαιας «Ο Άγιος Παντελεήμων» όσο και στη Χειρουργική Ογκολογική κλινική του Γ.Α.Ο.Ν.Α. «Ο Άγιος Σάββας»

Τέλος, πέρα από το να ευχαριστήσω, θα ήθελα να αφιερώσω αυτή την εργασία στην οικογένεια μου που πάντα με στηρίζει, και στη σύντροφο και σύζυγο μου της οποίας η συμβολή στην εργασία (όπως και στη ζωή μου) ήταν καθοριστική.

2. Περίληψη

Ο κολοορθικός καρκίνος (ΚΟΚ) είναι ο τρίτος σε συχνότητα εμφάνισης καρκίνος και δεύτερη πιο συχνή αιτία θανάτου σχετιζόμενη με κακοήθεια. Παρότι η θνητότητα από αυτόν έχει μειωθεί τα τελευταία χρόνια με την τελειοποίηση των χειρουργικών επεμβάσεων και με τις στοχευμένες θεραπείες, ωστόσο ακόμα περίπου 1 στους 2 που διαγιγνώσκονται με τη νόσο πεθαίνουν από αυτή. Η αναγνώριση όσο το δυνατόν νωρίτερα προγνωστικών παραγόντων για την ανταπόκριση στη θεραπεία και κατά επέκταση για την επιβίωση των ασθενών είναι άκρως σημαντική. Σε αυτό το πλαίσιο πολλές μελέτες έχουν προσπαθήσει να συσχετίσουν διάφορες τιμές των προεγχειρητικών εξετάσεων αίματος τόσο με τα κλινικοπαθολογικά χαρακτηριστικά του καρκίνου διάφορων οργάνων όσο και με την συνολική επιβίωση των ασθενών και την επιβίωση ελεύθερη νόσου.

Σκοπός αυτής της μελέτης είναι η αναδρομική καταγραφή ασθενών με ΚΟΚ που υπεβλήθησαν σε θεραπευτικό χειρουργείο από το 2017 έως και το 2021 στη Χειρουργική Ογκολογική κλινική του ΓΑΟΝΑ «Άγιος Σάββας» και στη Β' Χειρουργική κλινική του νοσοκομείου «ΜΗΤΕΡΑ» και η ανάλυση και συσχέτιση των δεικτών φλεγμονής στους προεγχειρητικούς αιματολογικούς ελέγχους όπως αυτοί εκφράζονται μέσω των λόγων ουδετερόφιλα προς λεμφοκύτταρα (NLR) και αιμοπετάλια προς λεμφοκύτταρα (PLR) με τα κλινικοπαθολογικά χαρακτηριστικά των όγκων.

Κατά το συγκεκριμένο χρονικό διάστημα 779 ασθενείς με ΚΟΚ χειρουργήθηκαν με το 27,9% να παρουσιάζει όγκο στο δεξιό κόλον, 5,3% στο εγκάρσιο, 31,9% στο αριστερό και 33,1% στο ορθό. Οι άνδρες αποτελούσαν το 56,7% του δείγματος, ενώ το 66,8% των ασθενών ήταν άνω των 65 ετών. Από την ανάλυση των δεδομένων προέκυψε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των τιμών του NLR και της ηλικίας των ασθενών, την εντόπιση του όγκου, τη μέγιστη διάμετρό του, τη τοιχωματική και λεμφαδενική διήθηση, το στάδιο TNM, τον συνολικό αριθμό των λεμφαδένων, την ύπαρξη μετάστασης και με το αν ο ασθενής είχε λάβει προεγχειρητική θεραπεία. Αντίστοιχα στατιστικά σημαντική ήταν η συσχέτιση του PLR με την εντόπιση του όγκου, του συνολικού αριθμού των λεμφαδένων, του λόγου θετικών λεμφαδένων προς συνολικούς λεμφαδένες, της ύπαρξης εξωτοιχωματικής αγγειακής διήθησης (EMVI), μετάστασης και με το αν ο ασθενής είχε λάβει νεοεπικουρική θεραπεία.

Οι προεγχειρητικές τιμές NLR και PLR φαίνεται να σχετίζονται και να μπορούν να αποτελέσουν προγνωστικούς παράγοντες για τα κλινικοπαθολογικά χαρακτηριστικά του ΚΟΚ και κατά επέκταση να επηρεάζουν τις θεραπευτικές μας επιλογές. Επιπλέον μελέτες χρειάζονται για πιο ασφαλή συμπεράσματα.

Λέξεις κλειδιά: Κολοορθικός καρκίνος, πρόγνωση, προεγχειρητικός έλεγχος, ουδετερόφιλα, λεμφοκύτταρα, αιμοπετάλια.

3. Abstract

The colorectal cancer (CRC) is the third most common cancer and the second leading cause of cancer-related death. Although mortality from this cancer has decreased in recent years due to the refinement of surgical procedures and targeted therapies, still approximately 1 in 2 people diagnosed with the disease die from it. The recognition of prognostic factors for treatment response and patient survival is extremely important. In this context, many studies have tried to correlate various preoperative blood test values with the clinicopathological characteristics of cancers of different organs, as well as with overall patient survival and disease-free survival.

The purpose of this study is to retrospectively record patients with CRC who underwent therapeutic surgery from 2017 to 2021 at the Surgical Oncology Department of GAONA "Agios Savvas" and the 2nd Surgical Department of the "MITERA" hospital and study the correlation between inflammation markers in preoperative blood tests, such as neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) and the clinicopathological characteristics of CRC tumors.

During the specific period, 779 patients with colorectal cancer underwent surgery, with 27.9% presenting tumors in the right colon, 5.3% in the transverse colon, 31.9% in the left colon, and 33.1% in the rectum. Men accounted for 56.7% of the sample, while 66.8% of patients were over 65 years old. From the data analysis, a statistically significant correlation emerged between the values of NLR and the age of the patients, the tumor location, its maximum diameter, the T, N and TNM stage, the total number of lymph nodes, the presence of metastasis, and whether the patient had received neoadjuvant treatment. Similarly, a statistically significant correlation was found between PLR and the tumor location, the total number of lymph nodes, the ratio of positive lymph nodes to total lymph nodes, the presence of extramural vascular invasion (EMVI), metastasis, and whether the patient had received neoadjuvant therapy.

Preoperative NLR and PLR values appear to be related and can serve as prognostic factors for the clinicopathological characteristics of colorectal cancer and, consequently, affect our therapeutic choices. Further studies are needed for more secure conclusions.

Key words: colorectal cancer, prognostic, PLR, NLR, preoperative

4. Εισαγωγή

Ο κολοορθικός καρκίνος είναι ο τρίτος πιο συχνός καρκίνος στους άνδρες και ο δεύτερος πιο συχνός στις γυναίκες και συνολικά είναι η δεύτερη συχνότερη αιτία θανάτου σχετιζόμενη με καρκίνο. Με την πρόοδο που έχει σημειωθεί τα τελευταία χρόνια τόσο στις χειρουργικές τεχνικές (CME-CVL) όσο και στη προ- και μετεγχειρητική φαρμακευτική αγωγή (neoadjuvant-adjuvant) η επιβίωση των ασθενών με καρκίνο του κόλου ή το ορθού έχει επιμηνυνθεί και βελτιωθεί κατακόρυφα. Ωστόσο σημαντική διαφορά συνεχίζει να υπάρχει στην επιβίωση και την χρονική διάρκεια ελεύθερης νόσου μεταξύ των ασθενών ανάλογα με την βιολογία του όγκου και την τοπικοπεροχική του έκταση, πληροφορίες που γνωρίζουμε με ακρίβεια μετά την χειρουργική επέμβαση και την παθολογοανατομική εξέταση του χειρουργικού παρασκευάσματος.

Σε αυτό το πλαίσιο θα ήταν πολύ χρήσιμο και πρακτικό να υπήρχαν κάποιοι προγνωστικοί βιοδείκτες που θα μπορούσαν να μας πληροφορήσουν σχετικά με τις πιθανότητες ύπαρξης τοπικά προχωρημένου καρκίνου ή να μας δίνουν μια πρώτη πρόγνωση (θετική ή αρνητική) σχετικά με την επιβίωση και την πιθανότητα υποτροπής, ιδανικά πριν το χειρουργείο. Αυτό θα μας βοηθούσε πολύ στη χάραξη της θεραπευτικής μας στρατηγικής και πολύ πιθανό να καθόριζε και την απόφαση για επικουρική θεραπεία.

Η ανοσολογική αντίδραση του οργανισμού στον όγκο είναι ένα ενδιαφέρον πεδίο έρευνας τα τελευταία χρόνια. Η συστηματική φλεγμονώδης αντίδραση έχει βρεθεί ότι συσχετίζεται σημαντικά με τον κίνδυνο και την έκταση μεταστατικής νόσου σε διάφορους τύπους καρκίνου. Πολλές έρευνες έχουν δείξει ότι η φλεγμονή παίζει σημαντικό ρόλο τόσο στην ανάπτυξη του όγκου όσο και στη μετάσταση αυτού καθώς μέσω των διαμεσολαβητών της φλεγμονής προκαλείται αγγειοδιαστολή και αυξάνεται η διαπερατότητα των αγγείων γεγονός που ευνοεί την διήθηση των καρκινικών κυττάρων διαμέσου τόσο των ίδιων των αγγείων όσο και των λεμφαγγείων και συνεπικουρεί στην προσκόλλησή τους στο ενδοθήλιο και την στρωματική εισβολή στις μεταστατικές εστίες.

Αν και πολλές κυτοκίνες εμπλέκονται στη συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση, η ιντερλευκίνη-6 είναι αυτή που παίζει τον κεντρικό ρόλο κυρίως λόγω της ικανότητας της να αυξάνει την σύνθεση των πρωτεϊνών της οξείας φάσης, συμπεριλαμβανομένης και της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP), και να μειώνει τη σύνθεση αλβουμίνης από το ήπαρ. Η ιντερλευκίνη-6 επίσης διεγείρει την απόσπαση των αιμοπεταλίων από το πρωτόπλασμα των ώριμων μεγαρυοκυττάρων, συμμετέχει στην ενεργοποίηση των ουδετερόφιλων και διεγείρει την παραγωγή θρομβοποιητίνης προκαλώντας αύξηση των αιμοπεταλίων. Μετά την μετάσταση πολύ συχνά παρατηρείται λευκοκυττάρωση, αυξημένη CRP και ταχύτητα καθίζησης ερυθρών κυττάρων (ΤΚΕ) καθώς και ενίσχυση του καταρράκτη πήξης με αύξηση των D-dimers. Ωστόσο, η ύπαρξη αυξημένων δεικτών φλεγμονής, πριν την έναρξη της θεραπείας, έχουν συσχετιστεί τόσο με μεγαλύτερο κίνδυνο τοπικής υποτροπής της νόσου (ύστερα από ριζική εκτομή αυτού) όσο και με μικρότερη επιβίωση σε ασθενείς με μεταστατική νόσο σε διάφορους τύπους καρκίνου ανάμεσα στους οποίους και τον κολο-ορθικό.

Στη βιβλιογραφία υπάρχουν διάφορες μελέτες (αναδρομικές στην πλειονότητα τους) οι οποίες προσπαθούν να συσχετίσουν του αυξημένους δείκτες φλεγμονής στις απλές αιματολογικές εξετάσεις, την στιγμή της διάγνωσης και πριν την έναρξη της θεραπείας, τόσο με τα τοποπεριοχικά χαρακτηριστικά του όγκου όσο και με την επιβίωση και την χρονική διάρκεια ελεύθερης νόσου. Οι περισσότερες από αυτές αναφέρονται στα λευκά αιμοσφαίρια και τα αιμοπετάλια, τόσο σαν απόλυτο αριθμό όσο και σαν κλάσμα και συγκεκριμένα τον λόγο του απόλυτου αριθμού ουδετερόφιλων προς τον απόλυτο αριθμό των λεμφοκυττάρων (NLR) και τον λόγο του απόλυτου αριθμού των αιμοπεταλίων προς τον απόλυτο αριθμό των λεμφοκυττάρων (PLR).

Σε αυτή την Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία επιχειρήθηκε να γίνει μια αναδρομική μελέτη που αφορά ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου και του ορθού οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν χειρουργικά στη Χειρουργική Ογκολογική κλινική του ΓΑΟΝΑ «Άγιος Σάββας» και τη Β' Χειρουργική κλινική του νοσοκομείου «ΜΗΤΕΡΑ». Ανακτήθηκαν οι φάκελοι των ασθενών που πληρούν τα κριτήρια αυτά και καταγράφηκαν τα αποτελέσματα των προεγχειρητικών εξετάσεων αίματος, τα δημογραφικά στοιχεία τους, η επέμβαση στην οποία υπεβλήθησαν, οι παθολογοανατομικές εκθέσεις των χειρουργικών παρασκευασμάτων τους. Από το σύνολο αυτών των ασθενών σημειώθηκε ποιοι είχαν ήδη μεταστατική νόσο κατά την χρονική στιγμή της διάγνωσης καθώς και ποιοι είχαν λάβει προεγχειρητική νεοεπικουρική χήμειο/άκτινο θεραπεία. Από τις Προεγχειρητικές εξετάσεις καταγράφηκαν τα λευκά αιμοσφαίρια και οι υποκατηγορίες του και τα αιμοπετάλια και βάση αυτών υπολογίστηκαν τα NLR και PLR και μελετήθηκε πιθανή συσχέτιση αυτών με τα χαρακτηριστικά του πρωτοπαθούς όγκου.

5. Γενικό Μέρος

5.1. Επιδημιολογία του κολοορθικού καρκίνου.

Ο κολοορθικός καρκίνος (ΚΟΚ) είναι ένας από τους πιο συχνά εμφανιζόμενους τύπους καρκίνου. Παγκοσμίως καταγράφηκαν περίπου 2 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις ΚΟΚ, σύμφωνα με την καταγραφή δεδομένων της GLOBOCAN 2020 [1], καθιστώντας τον τον τρίτο πιο συχνό καρκίνο μετά τους καρκίνους μαστού (2,3 εκ.) και πνεύμονα (2,2 εκ.). Είναι 4 φορές πιο συχνός στις αναπτυγμένες χώρες (Βόρεια Αμερική, Ευρώπη, Ανατολική Ασία και Αυστραλία) και λίγο συχνότερος στους άντρες σε σχέση με τις γυναίκες (1,2:1) καθώς ύστερα από προσαρμογή ηλικίας η συχνότητα είναι 23,4/100.000 στους άνδρες και 16,2/100.000 στις γυναίκες.

Ο ΚΟΚ είναι ο δεύτερος πιο θανατηφόρος καρκίνος στον κόσμο μετά από αυτόν του πνεύμονα και ευθύνεται για 935000 θανάτους το 2020 (το 9.4% θανάτων από κακοήθεια). Παρά τη μεγαλύτερη συχνότητα στις αναπτυγμένες χώρες, η θνητότητα είναι μεγαλύτερη στις αναπτυσσόμενες χώρες λόγω με αποτέλεσμα η θνησιμότητα σε αυτές να αυξάνεται. Με προσαρμογή ηλικίας η θνητότητα είναι 11/100.000 στους άνδρες και 7,2/100.00 στις γυναίκες.

Στην Ελλάδα ο ΚΟΚ είναι ο δεύτερος πιο συχνά διαγνωσμένος καρκίνος μετά από αυτόν του πνεύμονα, μετρώντας το 2020 7.895 νέα περιστατικά δηλαδή το 12,2% των συνολικών νεοδιαγνωσμένων καρκίνων. Από αυτά τα 4.530 ήταν σε άντρες ασθενείς, καθιστώντας τον την 4^η συχνότερη κακοήθεια στο ανδρικό φύλο μετά τον καρκίνο του πνεύμονα, του προστάτη και της ουροδόχου κύστης. Τα υπόλοιπα 3.365 περιστατικά ήταν γυναίκες όπου ο ΚΟΚ είναι η δεύτερη συχνότερη κακοήθεια μετά τον αντίστοιχο του μαστού. Με τυποποίηση της ηλικίας στον πληθυσμό της χώρας μας η συχνότητα εμφάνισης είναι περίπου 2,5 φορές μεγαλύτερη στους άνδρες με 26,9/100.000 περιστατικά σε σύγκριση με τα 10,7/100.00 στις γυναίκες. Η θνητότητα συνολικά και στα δύο φύλα με προσαρμογή ηλικίας είναι 10,7/100.000.

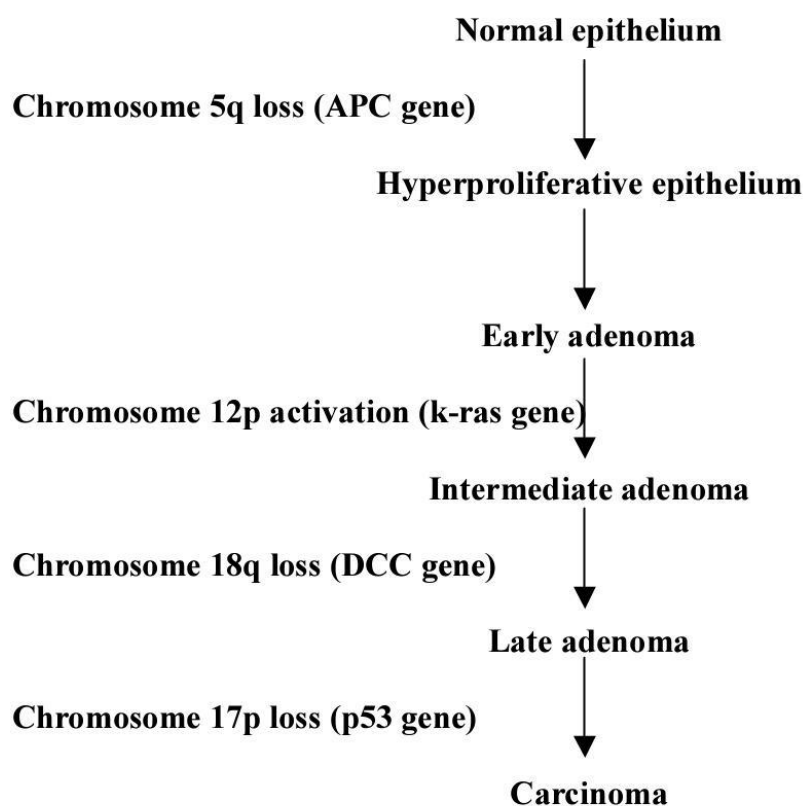
Οι ασθενείς άνω των 65 ετών έχουν περίπου τρεις φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να διαγνωσθούν με ΚΟΚ συγκριτικά με τους ασθενείς ηλικίας 50-64 ετών και τριάντα φορές μεγαλύτερη σε σχέση με ασθενείς 25-49 ετών [2]. Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται μια αύξηση στην επίπτωση της νόσου σε ασθενείς κάτω των 50 ετών σε πολλές χώρες, τόσο ανεπτυγμένες όσο και στις αναπτυσσόμενες, καθιστώντας τον πρώιμο καρκίνο του παχέος εντέρου και του ορθού σε πρόβλημα παγκοσμίου ενδιαφέροντος. Εξαιτίας αυτής της παρατήρησης ήδη πολλές χώρες συστήνουν την έναρξη προληπτικού ελέγχου στον γενικό πληθυσμό με κολονοσκόπηση στην ηλικία των 45 ετών [3].

5.2. Αιτιολογία του κολοορθικού καρκίνου.

Η πλειονότητα των περιστατικών ΚΟΚ είναι σποραδικά, σε ποσοστό μάλιστα 70-80%. Στα υπόλοιπα 20-30% των ασθενών υπάρχει οικογενειακό ιστορικό της νόσου, όμως μόνο στο 3-5% αναπτύσσεται στο έδαφος ενός κληροδοτούμενου γενετικού συνδρόμου όπως κληρονομικός μη πολυποδιακός ορθοκολικός καρκίνος (Lynch σύνδρομο), οικογενής αδενωματοώδης πολυποδίαση (FAP), εξασθενημένη οικογενής αδενωματοώδης πολυποδίαση (AFAP), σύνδρομο Peutz-Jehger, σχετιζόμενη με το γονίδιο MUTYH πολυποδίαση (MAP) και νεανική πολυποδίαση [4].

5.2.1. Γενετική βάση του κολοορθικού καρκίνου.

Ιστοπαθολογικές και επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι η πλειονότητα των κολοορθικών καρκινωμάτων προέρχεται από προ-καρκινωματώδεις βλάβες του βλεννογόνου, τους αδενωματώδεις πολύποδες. Πρόκειται για μια διαδικασία πολλών σταδίων που περιλαμβάνει σύνθετες γενετικές μεταλλάξεις μέσω των οποίων μια καλοήθης πάθηση εξελίσσεται σε κακοήθεια και είναι γνωστή ως αλληλουχία αδενώματος-καρκινώματος. Αυτό το μοντέλο της καρκινογένεσης, όπως έχει περιγραφεί αναλυτικά από τον Vogelstein, θεωρεί τη νεοπλασία ως αποτέλεσμα μια σειράς γενετικών ανωμαλιών [5]. Αυτές οι ανωμαλίες οδηγούν σε αλλαγές στον κολονικό βλεννογόνο από φυσιολογικό σε δυσπλασία, σε καρκίνωμα in-situ και τελικά σε διηθητικό καρκίνωμα (εικ.1).



Εικόνα 1. η αλληλουχία αδενώματος-καρκινώματος [Fearon and Vogelstein,1990]

5.2.2. Κληρονομικός μη πολυποδισιακός ορθοκολικός καρκίνος(Lynch σύνδρομο)

Το πιο συχνό κληρονομικό σύνδρομο KOK είναι το Lynch σύνδρομο (LS), παλαιότερα αποκαλούμενο κληρονομικός μη πολυποδισιακός ορθοκολικός καρκίνος (HNPCC), εμπλέκεται στο 2-4% των συνολικών περιπτώσεων KOK. Αν και τα προσβαλλόμενα άτομα αναπτύσσουν κολονικά αδενώματα με μεγαλύτερη συχνότητα από τον γενικό πληθυσμό, ωστόσο η πολυποδίαση είναι σπάνια.

Ο κίνδυνος εμφάνισης ΚΟΚ κατά τη διάρκεια της ζωής τους, στους ασθενείς με LS υπολογίζεται σε 50-80% [6].

Η μέση ηλικία εμφάνισης ΚΟΚ σε LS ασθενείς είναι τα 45 έτη σε σχέση με τα 67 που είναι η μέση ηλικία εμφάνισης του σποραδικού ΚΟΚ. Στους ασθενείς με LS ο ΚΟΚ χαρακτηρίζεται από εμφάνιση σε νεότερη ηλικία και κεντρικότερη εντόπιση στο παχύ έντερο σε σχέση με τους σποραδικούς ΚΟΚ. Ιστολογικά οι καρκίνοι αυτοί είναι συνήθως φτωχά διαφοροποιημένοι, βλεννώδεις και εμφανίζουν διήθηση του όγκου από μεγάλο αριθμό λεμφοκυττάρων. Επίσης χαρακτηρίζονται από υψηλά επίπεδα μικροδορυφορικής αστάθειας (MSI-H), το οποίο είναι ένα χαρακτηριστικό καρκίνων που αναπτύσσονται σε έδαφος βλάβης στα γονίδια επιδιόρθωσης λαθών στο συνταίριασμα ζευγών βάσεων του DNA (MMR). Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι οι ΚΟΚ με MSI-H εμφανίζουν καλύτερη πρόγνωση συγκριτικά με αυτούς χωρίς MSI [6].

Ένα άλλο χαρακτηριστικό των ασθενών με LS είναι η εμφάνιση εξωκολονικών καρκίνων με πιο συχνό αυτόν του ενδομήτριου με κίνδυνο εμφάνισης 40-60%, το οποίο σαν ποσοστό είναι συγκρίσιμο με τον κίνδυνο εμφάνισης ΚΟΚ στις γυναίκες ασθενείς με LS. Το LS είναι υπεύθυνο για το 2% των συνολικών περιστατικών καρκίνου του ενδομητρίου. Άλλοι καρκίνοι που συσχετίζονται με το LS περιλαμβάνουν τον καρκίνο του στομάχου(11-19%), των ωοθηκών(9-12%), χοληφόρων(2-7%), ουροποιητικού συστήματος(4-5%), παγκρέατος(3-4%), λεπτού εντέρου(1-4%) και κεντρικού νευρικού συστήματος(1-3%) [4].

Το LS εμφανίζει αυτοσωμικό επικρατούντα τύπο κληρονομικότητας και είναι αποτέλεσμα μεταλλάξεων σε μια ομάδα γονιδίων που εμπλέκονται στην επιδιόρθωση λαθών κατά το συνταίριασμα των βάσεων του DNA (MMR) και περιλαμβάνουν τα hMSH2, hMLH1, hMSH6, hPMS2 και ErCAM. Το σύστημα MMR είναι απαραίτητο για τη διατήρηση της γονιδιακής σταθερότητας διορθώνοντας μονήρη λάθη που προκύπτουν στο ζευγάρωμα των βάσεων κατά την αντιγραφή του DNA. Μεταλλάξεις στα γονίδια hMSH2 και hMLH1 είναι υπεύθυνες για το 90% των ασθενών με LS, μεταλλάξεις στο hMSH6 για το 10% ενώ μεταλλάξεις στο hPMS2 εντοπίζονται σε σπάνιες περιπτώσεις. Ανάλογα με το γονίδιο MMR στο οποίο υπάρχει η μετάλλαξη έχουν καταγραφεί διαφορετικά ποσοστά κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου. Για παράδειγμα ασθενείς με μετάλλαξη στο hMSH6 εμφανίζουν ελαφρώς μικρότερο κίνδυνο ανάπτυξης ΚΟΚ και ελαφρώς υψηλότερο ανάπτυξης καρκίνου του ενδομήτριου αν τους συγκρίνουμε με ασθενείς που φέρουν μετάλλαξη στα γονίδια hMSH2 και hMLH1. Εντυπωσιακό είναι ότι οι ασθενείς που φέρουν μετάλλαξη στο hPMS2 εμφανίζουν 15-20% κίνδυνο ανάπτυξης ΚΟΚ, 15% καρκίνο του ενδομήτριου και 25-32% για οποιονδήποτε άλλο καρκίνο σχετιζόμενο με το LS μέχρι και την ηλικία των 70 ετών [7].

Υπάρχουν πολλά εργαλεία διαθέσιμα για να μας βοηθήσουν στη διάγνωση των ασθενών που πάσχουν από LS και περιλαμβάνουν τη λήψη αναλυτικού οικογενειακού ιστορικού, βιοψία του όγκου και γενετικός έλεγχος. Είναι πολύ σημαντική η λήψη ενός λεπτομερούς και αναλυτικού ιστορικού τόσο ατομικού όσο και οικογενειακού έτσι ώστε να εντοπιστούν τα άτομα και οι οικογένειες με υψηλό κίνδυνο για LS και να παραπέμπονται για γονιδιακό έλεγχο. Για αυτό το λόγο αναπτύχθηκαν τα κριτήρια Amsterdam I τα οποία αναθεωρήθηκαν σε Amsterdam II τα οποία χρησιμοποιούνται για τον εντοπισμό ασθενών με κίνδυνο να πάσχουν από LS τα οποία χρειάζονται περεταίρω έλεγχο. Επειδή όμως περισσότερες από το 50% των οικογενειών με LS αδυνατούν να συναντήσουν τα κριτήρια Amsterdam II, αναπτύχθηκαν και τα αντίστοιχα κριτήρια Bethesda.

Πίνακας 1.Α) κριτήρια Amsterdam II, Β) κριτήρια Bathesda

A) Πρέπει να υπάρχουν τουλάχιστον 3 συγγενείς με καρκίνο παχέος εντέρου ή καρκίνο άλλων οργάνων σχετιζόμενο με το σύνδρομο Lynch(π.χ. ενδομητρίου, λεπτού εντέρου, ουροποιητικού κ.α.) και όλα τα ακόλουθα: I. Ο ένας συγγενής πρέπει να είναι 1^{ου} βαθμού με τους άλλους 2 II. Να επηρεάζονται δύο διαδοχικές γενεές III. Τουλάχιστον ένας όγκος να έχει διαγνωσθεί πριν την ηλικία των 50 ετών IV. Η οικογενής αδενωματοώδης πολυποδίαση πρέπει να έχει αποκλειστεί
B)Απαιτείται τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα: I. Καρκίνος του παχέος εντέρου σε ασθενή κάτω των 50 ετών II. Σύγχρονοι ή μετάχρονι καρκίνοι του παχέος εντέρου, ή όγκοι άλλων οργάνων σχετιζόμενοι με το σύνδρομο Lynch, ανεξαρτήτως ηλικίας III. Καρκίνος παχέος εντέρου με υψηλού βαθμού μικροδορυφορική αστάθεια σε ασθενή κάτω των 60 ετών IV. Ασθενής με καρκίνο του παχέος εντέρου και ένας 1^{ου} βαθμού συγγενής με όγκο σχετιζόμενο με το σύνδρομο Lynch, από τους οποίους ο ένας καρκίνος να έχει διαγνωσθεί πριν την ηλικία των 50 ετών V. Ασθενής με καρκίνο του παχέος εντέρου και δύο ή περισσότερους 1^{ου} ή 2^{ου} βαθμού συγγενείς με όγκο σχετιζόμενο με το σύνδρομο Lynch, ανεξαρτήτως ηλικίας

Πιο πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι η ευαισθησία των κριτηρίων του Amsterdam στην πρόβλεψη ύπαρξης μεταλλάξεων αγγίζει το 40% ενώ των κριτηρίων Bethesda περίπου το 90%. Αυτό υποδηλώνει ότι με τη χρήση των δεύτερων μόλις το 10% των ασθενών φορέων μεταλλάξεως δεν θα ανιχνεύονταν.

Ένας τρόπος για να αναγνωρίσουμε τους ασθενείς με LS είναι με τη διενέργεια γενετικού τεστ αναζητώντας τις μεταλλάξεις hMLH1 και hMSH2 που αντιπροσωπεύουν και την πλειονότητα των περιπτώσεων. Μια άλλη μέθοδος είναι ο έλεγχος του όγκου για την ύπαρξη MSI καθώς περίπου το 90% των ΚΟΚ σχετιζόμενων με LS είναι MSI-H γεγονός που καθιστά τη μέθοδο αυτή αρκετά ευαίσθητη. Βέβαια η ειδικότητα της παραπάνω εξέτασης είναι μικρότερη εξαιτίας του γεγονότος ότι 15% των σποραδικών ΚΟΚ είναι επίσης MSI-H όγκοι. Μια Τρίτη προσέγγιση είναι ο έλεγχος του όγκου με ανοσοϊστοχημία με ειδικά αντισώματα έναντι των πρωτεϊνών hMSH2, hMLH1, hMSH6, hPMS2 και ErCAM για να αξιολογηθεί για την έλλειψη MMR. Η ευαισθησία αυτής της μεθόδου είναι συγκρίσιμη με την αντίστοιχη της MSI ανάλυσης και μπορεί να κατευθύνει στη συνέχεια το γενετικό τεστ στο αντίστοιχο γονίδιο MMR στο οποίο έχει διαπιστωθεί η έλλειψη της κωδικοποιημένης πρωτεΐνης [4].

Δεδομένου του υψηλού κόστους που απαιτείται για την εξέταση όλων των ασθενών με KOK σχετικά με την ύπαρξη MSI, τη μετάλλαξη στα γονίδια MMR και την απώλεια των αντίστοιχων πρωτεϊνών, οι ασθενείς που συνίσταται να ελέγχονται είναι όσοι καλύπτουν τα κριτήρια Bethesda.

Είναι σημαντικό να αναγνωρίσουμε τα άτομα με LS λόγω της μεγάλης συχνότητας εμφάνισης καρκίνου σε νεαρή ηλικία. Η σωστή παρακολούθηση μειώνει τόσο την επίπτωση του καρκίνου όσο και την θνητότητα. Στα άτομα που πάσχουν από το σύνδρομο η παρακολούθηση με κολονοσκόπηση πρέπει να ξεκινάει μεταξύ 20 και 25 ετών και να επαναλαμβάνεται ετησίως ή ανά διετία. Σε περίπτωση ανεύρεσης KOK συνίσταται υφολική κολεκτομή και ειλεο-ορθική αναστόμωση, λόγω αυξημένου κινδύνου ανάπτυξης δεύτερου όγκου, και στη συνέχεια ετήσια ορθοσκόπηση [8].

Γυναικολογική εξέταση με διακολπικό υπερηχογράφημα και λήψη βιοψιών συνίσταται να ξεκινάει στην ηλικία των 30-35 ετών και να επαναλαμβάνεται κάθε 1-2 έτη στις γυναίκες που φέρουν τις μεταλλάξεις του συνδρόμου. Στις ασθενείς αυτές προτείνεται η προφυλακτική ολική υστερεκτομή μετά των εξαρτημάτων μετά την ηλικία των 40. Επίσης συστήνεται γαστροσκόπηση καθώς και διακοιλιακό υπερηχογράφημα, με γενική και κυτταρολογική ούρων ανά 1-2 έτη ξεκινώντας από την ηλικία των 30-35 ετών [8].

5.2.3.Οικογενής αδενωματώδης πολυποδίαση (FAP)

Η FAP είναι η δεύτερη συχνότερη μορφή κληρονομικού KOK με επίπτωση 1/10.000 γεννήσεις. Κλινικά εκδηλώνεται με την ανάπτυξη εκατοντάδων έως και χιλιάδων πολυπόδων στο παχύ έντερο και το ορθό κατά τη διάρκεια της παιδικής και εφηβικής ηλικίας. Η μέση ηλικία εμφάνισης KOK σε ασθενείς με FAP που δεν αντιμετωπίστηκαν χειρουργικά είναι τα 39 έτη. Το 7% θα εμφανίσει KOK μέχρι την ηλικία των 21 ετών, ενώ το 95% μέχρι τα 50 έτη. Στο 8% των ασθενών εμφανίζεται μια ηπιότερη μορφή της νόσου που ονομάζεται εξασθενημένη οικογενής αδενωματώδης πολυποδίαση (AFAP) και χαρακτηρίζεται από την ανάπτυξη μέχρι και 100 πολυπόδων στο παχύ έντερο και το ορθό και 69% κίνδυνο ανάπτυξης KOK με τάση εμφάνισης κεντρικότερα στο κόλον και σε μεγαλύτερη ηλικία.

Στο 5% των ασθενών με FAP εμφανίζονται αδενωματώδεις πολύποδες και στο στόμαχο, συνήθως στο άντρο και ο κίνδυνος ανάπτυξης γαστρικού καρκίνου είναι στο 1%. Πιο συχνό είναι οι πολύποδες στο δωδεκαδάκτυλο που παρατηρούνται σε ποσοστό μεγαλύτερο του 50% και συνήθως στη δεύτερη και τρίτη μοίρα αυτού. Ο καρκίνος του δωδεκαδακτύλου είναι η δεύτερη συχνότερη κακοήθεια στους ασθενείς με FAP ή AFAP και ο κίνδυνος εμφάνισης του είναι 4-12%. Άλλοι καρκίνοι με εξωκολονική εντόπιση στο σύνδρομο FAP/AFAP είναι του παγκρέατος(2%), του θυρεοειδούς(1-2%), το ηπατοβλάστωμα (1%) καθώς και όγκοι του εγκεφάλου(<1%). Αρκετές καλοήθειες αλλοιώσεις είναι επίσης συχνές στους ασθενείς αυτούς όπως συγγενής υπερτροφία του χρωστικού επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς(70-80%), επιδερμοειδείς κύστες (50%), οστεώματα(50-90%), δεσμοειδείς όγκοι(10-15%), υπεράριθμοι οδόντες (11-27%) και αδενώματα επινεφριδίων(7-13%). Αυτές οι καλοήθειες εμφανίζονται λιγότερο συχνά στην AFAP ενώ συνήθως είναι μικρής ανησυχίας με εξαίρεση τους δεσμοειδείς όγκους που αυξάνουν σημαντικά την νοσηρότητα και θνητότητα των ασθενών αυτών.

Τόσο η FAP όσο και η AFAP μεταβιβάζεται με τον αυτοσωμικό επικρατή χαρακτήρα και προκαλείται από μεταλλάξεις στο γονίδιο APC (στη FAP σε ποσοστό 80-90% ενώ στην AFAP 25%) το οποίο κωδικοποιεί έναν ογκοκατασταλτικό παράγοντα που είναι μέρος του μονοπατιού WNT. Το

25% αυτών των περιπτώσεων αποτελούν πρωτοεμφανιζόμενες (de novo) μεταλλάξεις. Η περιοχή της μετάλλαξης εντός του γονιδίου APC έχει συσχετισθεί με τη βαρύτητα της πολυποδίασης του παχέος εντέρου, τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου καθώς και τη συχνότητα εμφάνισης καλοηθών υπερπλασιών [7].

Η κλινική διάγνωση της FAP τίθεται με την ανεύρεση περισσότερων από 100 πολυπόδων στο παχύ έντερο του ασθενούς αν και σε νέους ασθενείς με λιγότερους πολύποδες πρέπει να παραμένει υψηλή η υποψία. Η παρουσία εξοεντερικών εκδηλώσεων επίσης μπορεί να συμβάλει στη διάγνωση. Η εντόπιση της μετάλλαξης στο γονίδιο APC επιβεβαιώνει τη διάγνωση και επιτρέπει την αναγνώριση και των άλλων συγγενών που βρίσκονται σε κίνδυνο [9].

Όσον αφορά τη διάγνωση της AFAP υπάρχουν μεγαλύτερες δυσκολίες καθώς ο αριθμός των πολυπόδων ποικίλει σε αυτούς τους ασθενείς και συχνά μιμείται άλλες μορφές πολυποδίασης. Πρόσφατα κριτήρια περιλαμβάνουν: i)τουλάχιστον 2 ασθενείς, εντός της ίδιας οικογένειας, με 10-99 πολύποδες σε ηλικία άνω των 30 ετών ή ii)1 ασθενής με 10-99 πολύποδες σε ηλικία άνω των 30 ετών και 1 πρώτου βαθμού συγγενής με καρκίνο του παχέος εντέρου και λίγους πολύποδες. Εναλλακτικά έχουν προταθεί τα εξής κριτήρια: i)κληρονομικότητα της νόσου με επικρατή χαρακτήρα και ii)παρουσία 3-99 πολυπόδων σε ηλικία άνω των 20 ετών [9].

Ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο ή διαγνωσμένο γενετικά σύνδρομο FAP πρέπει να ελέγχονται με κολονοσκόπηση κάθε 1-2 χρόνια ξεκινώντας από την ηλικία των 10-12 ετών και κάθε χρόνο από τη στιγμή που θα εμφανιστούν οι πολύποδες μέχρι να παρθεί η απόφαση για κολεκτομή. Οι ασθενείς με AFAP πρέπει να παρακολουθούνται επίσης με κολονοσκόπηση κάθε 1-2 έτη ξεκινώντας από 16-18 ετών. Το 33% αυτών των ασθενών μπορεί να αντιμετωπισθεί μόνο με κολονοσκοπήσεις και πολυεκτομές λόγω του μικρού αριθμού πολυπόδων και να αποφύγει την κολεκτομή. Επίσης οι ασθενείς με FAP πρέπει να ελέγχονται με γαστροσκοπήσεις κάθε 1-3 χρόνια ξεκινώντας από την ηλικία των 20-25 ετών για έλεγχο και αφαίρεση πολυπόδων του στομάχου και του δωδεκαδακτύλου, ετήσια φυσική εξέταση και εργαστηριακό έλεγχο του θυρεοειδούς αδένος [9].

Υπάρχουν τρεις χειρουργικές επεμβάσεις για τους ασθενείς με FAP: ολική ορθοκολεκτομή και ειλεοπρωκτική αναστόμωση με δημιουργία ειλεϊκής ληκύθου (IPAA), υφολική κολεκτομή και ειλεοορθική αναστόμωση και ολική πρωκτοκολεκτομή και τελική ειλεοστομία.

Το χειρουργείο πρέπει να προτείνεται όταν έχουν αναπτυχθεί πάνω από 20 αδενώματα, όταν υπάρχουν αδενώματα >1cm, σε φαινότυπο σοβαρής FAP (>1000 πολύποδες) και όταν υπάρχει υψηλόβαθμη δυσπλασία ή καρκίνος. Η IPAA είναι η επέμβαση εκλογής, ειδικά όταν υπάρχει παθολογία και στο ορθό. Συνήθως ένα μικρό κολόβωμα ορθού 1-2cm διατηρείται πάνω από τον πρωκτικό δακτύλιο για διατήρηση της ικανότητας διάκρισης και εγκράτειας μεταξύ υγρών στερεών και αερίων στον πρωκτικό σωλήνα. Κάποιοι χειρουργοί προτιμούν να κάνουν βλεννογονεκτομή σε αυτό το απομένον κολόβωμα. Είναι συχνό επίσης να γίνεται υφολική κολεκτομή με διατήρηση του ορθού και ειλεοορθική αναστόμωση εφόσον βέβαια το ορθό είναι ελεύθερο πολυπόδων. Ετήσια ορθοσκόπηση πρέπει να γίνεται σε περίπτωση παραμονής ακόμα και μικρού τμήματος του ορθού.

Σε ασθενείς με πολλαπλούς πολύποδες η θεραπεία με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) μπορούν να χρησιμοποιηθούν καθώς έχει φανεί ότι καθυστερούν την κακοήθη εξαλλαγή αυτών και επομένως και το χειρουργείο σαν οριστική λύση. Δεν πρέπει σε καμία περίπτωση όμως να αντικαθιστούν ή να χαλαρώνουν τον τακτικό έλεγχο με κολονοσκόπηση.

5.2.4. Σχετιζόμενη με το γονίδιο MUTYH πολυποδίαση (MAP)

Η MAP χαρακτηρίζεται από την παρουσία αδενωματώδων πολυπόδων στο παχύ έντερο και το ορθό και αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΚΟΚ. Κλινικά μιμείται την AFAP με τους πολύποδες να εμφανίζονται περισσότερο κεντρικά παρά περιφερικά στο κόλον. Οι πολύποδες εμφανίζονται συνήθως κατά το 40^ο έτος ηλικίας των ασθενών αν και τόσο οι πολύποδες όσο και ο καρκίνος μπορούν να εμφανιστούν και σε νεότερη ηλικία. Αν κ η πλειονότητα των πολυπόδων είναι αδενωματώδεις, ωστόσο σε αυτό το σύνδρομο είναι συχνοί και οι υπερπλαστικοί πολύποδες.

Σε κάποιες έρευνες έχει αναφερθεί ότι και σε αυτό το σύνδρομο αναπτύσσονται γαστρικοί και δωδεκαδακτυλικοί πολύποδες σε ποσοστό 11% και 17% αντίστοιχα με εκτιμώμενο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του δωδεκαδακτύλου της τάξης του 4%. Άλλοι όγκοι παρόμοιοι με τους αντίστοιχους που παρατηρούνται στο σύνδρομο FAP δεν έχουν αναφερθεί, αλλά έχει καταγραφεί μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης όγκων ωοθηκών, ουροδόχου κύστης, δέρματος και πιθανώς καρκίνου του μαστού [10].

Η MAP κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα και προκαλείται από ομόζυγες μεταλλάξεις στο γονίδιο MUTYH το οποίο κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη που εμπλέκεται στην επιδιόρθωση των οξειδωτικών βλαβών του DNA. Λειτουργικά το γονίδιο αυτό βοηθά να αποφεύγεται η μετατροπή του ζεύγους Γουανίνη-Κυτοσίνη σε Θυμίνη-Αδενοσίνη που μπορεί να προκληθεί από το οξειδωτικό στρες [7].

Κλινικά διαγνωστικά κριτήρια για τη MAP δεν έχουν ακόμα καθιερωθεί, αλλά ο φαινότυπος αυτού του συνδρόμου θεωρείται παρόμοιος με την AFAP. Γονιδιακός έλεγχος για MAP πρέπει να συστήνεται σε όλους τους ασθενείς με περισσότερους από 10 πολύποδες παχέος εντέρου στους οποίους δεν έχει εντοπισθεί κάποια μετάλλαξη στο γονίδιο APC. Λόγω του αυτοσωμικού υπολειπόμενου χαρακτήρα κληρονομικότητας της νόσου, οι απόγονοι ενός πάσχοντα σπάνια φέρουν το σύνδρομο αλλά θα πρέπει να συμβουλευούνται για τους κινδύνους.

Οι ασθενείς που πάσχουν από MAP λόγω του αυξημένου κινδύνου για ανάπτυξη ΚΟΚ συνίσταται να παρακολουθούνται με πλήρη κολονοσκόπηση κάθε 2-3 έτη ξεκινώντας από την ηλικία των 25 ετών. Υφολική κολεκτομή είναι το επέμβαση εκλογής όταν αναπτυχθεί ΚΟΚ καθώς και όταν οι πολύποδες γίνουν δύσκολα διαχειρίσιμοι ενδοσκοπικά ή αν αναπτυχθεί υψηλόβαθμη δυσπλασία. Επίσης οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει να ελέγχονται και με γαστροσκόπηση, όπως και οι αντίστοιχοι με FAP, ξεκινώντας από την ηλικία των 25-30 ετών λόγω αυξημένου κινδύνου για καρκίνο του δωδεκαδακτύλου.

5.2.5. Σύνδρομο Peutz-Jehger (PJS) και νεανική πολυποδίαση(JPS)

Τόσο το PJS όσο και το JPS είναι παθήσεις που χαρακτηρίζονται από την ανάπτυξη αμαρτωματώδων πολυπόδων και σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΚΟΚ καθώς και άλλων κακοηθειών. Υπάρχουν και άλλες παθήσεις που σχετίζονται με την ανάπτυξη αμαρτωματώδων πολυπόδων που όμως είτε είναι πολύ σπάνιες είτε δεν έχουν κίνδυνο ανάπτυξης ΚΟΚ.

Στους ασθενείς με PJS εμφανίζονται οι χαρακτηριστικοί αμαρτωματώδεις πολύποδες στο λεπτό έντερο σε ποσοστό 96%, στο στομάχι σε ποσοστό 25% και στο παχύ έντερο σε ποσοστό 30%. Τα πρώτα συμπτώματα από το γαστρεντερικό εμφανίζονται συνήθως στην εφηβική ηλικία και περιλαμβάνουν

απόφραξη του λεπτού εντέρου, εγκολεασμό και αιμορραγία κατώτερου πεπτικού. Ο κίνδυνος ανάπτυξης ΚΟΚ σε αυτούς τους ασθενείς είναι περίπου 39% αλλά εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο και για καρκίνο του μαστού (54%), παγκρέατος (11-36%), στομάχου (29%), ωοθηκών (21%), πνεύμονα (15%), λεπτού εντέρου (13%), τραχήλου και μήτρας (9%).

Όσον αφορά τους ασθενείς με JPS εμφανίζουν τους χαρακτηριστικούς αμαρτωματώδεις πολύποδες κατά κύριο λόγο στο παχύ έντερο και λιγότερο στο στομάχι, στο δωδεκαδάκτυλο και στο λεπτό έντερο σε σχέση με τους πάσχοντες από PJS. Το κύριο σύμπτωμά τους είναι η αιμορραγία και διαγιγνώσκονται συνήθως σε παιδική ηλικία. Ο κίνδυνος ανάπτυξης ΚΟΚ υπολογίζεται επίσης στο 39%, ενώ υπάρχει αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου του στομάχου (21%) καθώς και του λεπτού εντέρου και του παγκρέατος.

Μετάλλαξη στο γονίδιο STK11 είναι η μόνη γνωστή αιτία που προκαλεί το PJS ενώ JPS προκαλείται από μετάλλαξη είτε στο γονίδιο SMAD4 είτε στο BMPR1A. Και τα δύο σύνδρομα κληρονομούνται με αυτοσωμικό επικρατούντα χαρακτήρα.

Η κλινική διάγνωση του PJS τίθεται όταν ισχύει οποιοδήποτε από τα ακόλουθα κριτήρια του παγκόσμιου οργανισμού υγείας: i) τρεις ή περισσότεροι ιστολογικά επιβεβαιωμένοι πολύποδες PJ, ii) οποιοσδήποτε αριθμός πολυπόδων PJ και οικογενειακό ιστορικό PJS, iii) χαρακτηριστικές υπερχρωματικές δερματο-βλεννογονικές κηλίδες και οικογενειακό ιστορικό PJS ή iv) οποιοσδήποτε αριθμός πολυπόδων PJ και χαρακτηριστικές υπερχρωματικές δερματο-βλεννογονικές κηλίδες. Αντίστοιχα το JPS διαγιγνώσκεται κλινικά όταν εντοπίζονται 5 ή περισσότεροι αμαρτωματώδεις πολύποδες στο παχύ έντερο ή το ορθό, πολλαπλοί αμαρτωματώδεις πολύποδες σε όλο τον γαστρεντερικό σωλήνα, οποιοσδήποτε αριθμός αμαρτωματώδων πολυπόδων και θετικό οικογενειακό ιστορικό ή αμαρτωματώδης πολυποδίαση.

Οι ασθενείς με PJS χρειάζονται ειδική παρακολούθηση που περιλαμβάνει τον έλεγχο πολλών οργάνων στα οποία υπάρχει κίνδυνος ανάπτυξης κακοήθειας. Κολονοσκόπηση καθώς και γαστροσκόπηση πρέπει να ξεκινάνε 16-18 ετών και να επαναλαμβάνονται κάθε 2-3 χρόνια. Έλεγχος του λεπτού εντέρου με ενδοσκόπηση πρέπει να ξεκινάει από την ηλικία των 8-10 ετών και εφόσον η εξέταση είναι αρνητική για ευρήματα να επαναλαμβάνεται στα 18 και μετέπειτα κάθε 2-3 χρόνια. Οι άνδρες ασθενείς πρέπει να υπόκεινται σε ετήσια κλινική εξέταση των όρχεων τους ξεκινώντας από την ηλικία των 10 ετών και οι γυναίκες αντίστοιχα σε ετήσια γυναικολογική εξέταση και τεστ Παπανικολάου ξεκινώντας από την ηλικία των 18 ετών, καθώς και κλινική εξέταση των μαστών ανά εξάμηνο και μαστογραφία ετησίως από την ηλικία των 25. Τέλος όλοι οι ασθενείς με PJS πρέπει κάθε 1 με 2 έτη να κάνουν ενδοσκοπικό υπέρηχο, μαγνητική χολάγγειο-παγκρεταογραφία (MRCP) και μέτρηση επιπέδων του καρκινικού δείκτη CA19-9 από την ηλικία των 25-30.

Οι ασθενείς με JPS πρέπει να ξεκινάνε τον έλεγχο με κολονοσκόπηση στην ηλικία των 12-15 ετών. Το μεσοδιάστημα που θα μεσολαβεί μέχρι την επανάληψη της εξέτασης εξαρτάται στα ευρήματα της πρώτης κολονοσκόπησης. Αν δεν υπάρχουν πολύποδες οι εξετάσεις επαναλαμβάνονται κάθε 2-3 χρόνια, ενώ αν έχουν βρεθεί και αφαιρεθεί πολύποδες τότε επαναλαμβάνεται ετησίως.

Τόσο στο PJS όσο και στο JPS η ενδοσκοπική αφαίρεση των πολυπόδων είναι ο ακρογωνιαίος λίθος της διαχείρισης. Το χειρουργείο επιλέγεται για την αντιμετώπιση των επιπλοκών (αιμορραγία, απόφραξη, εγκολεασμός) και περιορίζεται στην αφαίρεση του πάσχοντος τμήματος. Κολεκτομή συνίσταται όταν υπάρχει υψηλόβαθμη δυσπλασία, που δεν μπορεί να αντιμετωπισθεί ενδοσκοπικά, ή καρκίνος. Προφυλακτική κολεκτομή μπορεί να προταθεί μόνο σε περίπτωση μη συμμόρφωσης στην τακτική παρακολούθηση με ενδοσκόπηση ή σε ασθενείς με οικογενειακό ιστορικό ΚΟΚ.

5.2.6. Σποραδικός κολοορθικός καρκίνος και παράγοντες κινδύνου

Περίπου το 95% των νεοεμφανιζόμενων περιπτώσεων ΚΟΚ αφορά σε περιπτώσεις σποραδικού καρκίνου από τις οποίες σε ένα 20-25% υπάρχει κάποιο οικογενειακό ιστορικό χωρίς όμως να έχει διαγνωσθεί κάποιο σύνδρομο κληρονομικότητας. Επομένως πρόκειται για μεταλλάξεις που προκύπτουν ως κομμάτι της αλληλουχίας αδενώματος-καρκίνου και οφείλονται κυρίως σε παράγοντες του τρόπου σύγχρονης ζωής όπως τη διαίτα, την φυσική άσκηση, κάπνισμα και κατανάλωση αλκοόλ.

Τόσο το ατομικό όσο και το οικογενειακό ιστορικό ΚΟΚ είναι σημαντικός παράγοντας κινδύνου που αυξάνει σημαντικά τα ποσοστά εμφάνισης της νόσου ακόμα και όταν πρόκειται για σποραδικό καρκίνο και όχι σε κάποιο από τα γνωστά κληρονομικά σύνδρομα. Ασθενείς με ιστορικό αδενωμάτων πολύποδα ή καρκίνο του παχέος εντέρου εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο επανεμφάνισης. Ειδικά στους δεύτερους μετά την αφαίρεση του όγκου με χειρουργείο ένα ποσοστό 1-3% θα εμφανίσουν μετάχρονό ΚΟΚ στα πέντε πρώτα χρόνια μετεγχειρητικά. Άτομα με έναν συγγενή πρώτου βαθμού με ΚΟΚ έχουν διπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό, ενώ η πιθανότητα αυτή αυξάνεται ακόμα περισσότερο αν υπάρχει και δεύτερος πρώτου βαθμού συγγενής ή ένας πρώτου βαθμού που διαγνώστηκε κάτω από την ηλικία των 50 ετών [11].

Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι η φλεγμονή και κατά επέκταση οι φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου αποτελούν έναν ισχυρό παράγοντα κινδύνου για ΚΟΚ. Η συσχέτιση μεταξύ ελκώδους κολίτιδας και ΚΟΚ είναι καλά τεκμηριωμένη και αποδεκτή με σημαντικότερους παράγοντες που καθορίζουν τον κίνδυνο κακοήθους μεταλλαγή να είναι η τοπική έκταση, η χρονική διάρκεια και η ένταση της νόσου. Η μορφή της νόσου που προσβάλλει όλο το παχύ έντερο εμφανίζει 5-15 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ΚΟΚ σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό, ενώ η εντοπιζόμενη στο αριστερό κόλον νόσος εμφανίζει 3 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο. Η αύξηση του κινδύνου εμφάνισης κακοήθειας ξεκινάει περίπου 8-10 χρόνια μετά την αρχική διάγνωση της πανκολίτιδας και 15-20 χρόνια μετά τη διάγνωση της αριστερής κολίτιδας, ενώ υπολογίζεται σε 1% αύξηση κάθε χρόνο. Ο κίνδυνος ανάπτυξης ΚΟΚ σε έδαφος νόσου Crohn εντοπισμένης στο παχύ έντερο είναι ίδιος ή και μεγαλύτερος του αντίστοιχου της ελκώδους κολίτιδας αλλά με χειρότερη πρόγνωση. Η ακτινοβολία στην κοιλιακή χώρα και την πύελο αυξάνει επίσης τον κίνδυνο εμφάνισης ΚΟΚ ειδικά όταν γίνεται σε παιδική ηλικία. Η παχυσαρκία, ο σακχαρώδης διαβήτης, η κυστική ίνωση, η ακρομεγαλία είναι επιπλέον ασθένειες που έχουν συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο κακοήθειας του παχέος εντέρου [11].

Όσον αφορά τον τρόπο ζωής, η διαίτα είναι ο πιο σημαντικός περιβαλλοντικός παράγοντας κινδύνου εμφάνισης ΚΟΚ, με την αυξημένη κατανάλωση κόκκινου και επεξεργασμένου κρέατος, και τη μειωμένη κατανάλωση φυτικών ινών να αυξάνουν τον κίνδυνο. Οι υψηλές θερμοκρασίες μαγειρέματος (ψήσιμο στα κάρβουνα, τηγάνισμα) φαίνεται να συμβάλουν στην αύξηση του κινδύνου λόγω της παραγωγής πολυαρωματικών υδρογονανθράκων. Η υπέρμετρη κατανάλωση αλκοόλ είναι ένας άλλος διαιτητικός παράγοντας που από έρευνες φαίνεται να αυξάνει το κίνδυνο εμφάνισης πολλών κακοηθειών μεταξύ των οποίων και ο ΚΟΚ. Μάλιστα η Αμερικάνικη Κοινότητα Κλινικών Ογκολόγων (ASCO) έχει βγάλει σχετική ανακοίνωση για τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου λόγω της υπέρμετρης κατανάλωσης αλκοόλ καθώς και μεγαλύτερη πιθανότητα επιπλοκών κατά τη θεραπεία και την ανάγκη πρόληψης μέσω ενημέρωσης και μείωσης της κατανάλωσης. Τέλος, το κάπνισμα είναι ένας άλλος σημαντικός παράγοντας του τρόπου ζωής που έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης ΚΟΚ αλλά και την θνητότητα της νόσου [11].

Αντίστροφα ένας μεγάλος αριθμός παραγόντων έχουν αναφερθεί ως προστατευτικοί έναντι της ανάπτυξης ΚΟΚ. Αρχικά η τακτική αθλητική δραστηριότητα έχει φανεί από πολλές μελέτες να μειώνει την πιθανότητα εμφάνισης ΚΟΚ, χωρίς ωστόσο να έχει γίνει κατανοητός ο μηχανισμός μέσω του οποίου αυτό επιτυγχάνεται. Πολλές επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει την ευεργετική δράση που έχει η πλούσια διαίτα σε φρούτα δημητριακά και φυτικές ίνες στην προστασία από την εμφάνιση του καρκίνου του παχέος εντέρου και του ορθού. Υπάρχουν διάφορες μελέτες που συγκρίνουν τις ποσότητες φρούτων, λαχανικών και φυτικών ινών που πρέπει να καταναλώνει κάποιος για να επιτύχει τη μέγιστη προστασία από την εμφάνιση κακοήθειας. Οι περισσότερες καταλήγουν ότι ίσως υπάρχει πολύ μικρό κέρδος στο να αυξηθεί η κατανάλωση των φρούτων και λαχανικών πάνω από τις ποσότητες που αντιστοιχούν σε μια ισορροπημένη διατροφή, ενώ για κάθε 10 γραμμάρια φυτικών ινών αύξησης της στην καθημερινή διαίτα υπάρχει σημαντική μείωση του ρίσκου εμφάνισης ΚΟΚ κατά 10%.

Ιδιαίτερη αναφορά πρέπει να γίνει στη χρήση ασπιρίνης και ΜΣΑΦ για την προστασία έναντι της ανάπτυξης αδενωμάτων και καρκίνου στο παχύ έντερο. Από το 1977 όταν ο Bennett και οι συνεργάτες του διαπίστωσαν ότι στους ιστούς του παχέος εντέρου που είχε αναπτυχθεί καρκίνος η συγκέντρωση προσταγλανδινών ήταν πολύ υψηλότερη σε σχέση με τον φυσιολογικό ιστό, πάρα πολλές μελέτες έχουν υπάρξει που μελετάνε την ικανότητα των ΜΣΑΦ, που αναστέλλουν τη σύνθεση της προσταγλανδίνης μέσω αναστολής του ενζύμου της κυκλοοξυγενάσης, να προστατεύουν ή και να αναστρέφουν το σχηματισμό αδενωμάτων και ΚΟΚ. Ακολούθησαν πολλές αναφορές υπόθεσης αλλά και τυχαίοποιημένες προοπτικές μελέτες που αναδείκνυαν την ικανότητα ενός ΜΣΑΦ, της σουλινδάκης, να μειώνει το μέγεθος αλλά και τον αριθμό των πολυπόδων σε ασθενείς με FAP. Αυτά τα αποτελέσματα ήταν πολύ σημαντικά και για τον γενικό πληθυσμό καθώς η αλληλουχία αδενώματος-καρκίνου είναι η ίδια και στον σποραδικό ΚΟΚ όπως και στον σχετιζόμενο με FAP. Σύγχρονα επιδημιολογικά δεδομένα δείχνουν μέχρι και 40-50% μείωση της θνητότητας από ΚΟΚ σε ασθενείς που λαμβάνουν συστηματικά ΜΣΑΦ σε σχέση με αυτούς που δεν λαμβάνουν [12].

Φαίνεται ότι η κύρια μοριακή αντικαρκινική δράση των ΜΣΑΦ είναι η μείωση της σύνθεσης της E2 προσταγλανδίνης μέσω του μπλοκαρίσματος της κυκλοοξυγενάσης 2(COX 2), η οποία προκαλεί μείωση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού των καρκινικών κυττάρων, μείωση της αγγειογένεσης και αύξηση της απόπτωσης. Ωστόσο υπάρχουν ενστάσεις όσον αφορά την ασφάλεια, την αποτελεσματικότητα, την δοσολογία και τον σκεύασμα των ΜΣΑΦ για μακροχρόνια λήψη στον γενικό πληθυσμό ως χημειοπροφύλαξη. Συνοψίζοντας όλη αυτή την πληροφορία, τα δεδομένα, τις μελέτες και τα αποτελέσματα προκύπτει ότι η φλεγμονή του παχέος εντέρου και του ορθού παίζει σημαντικό ρόλο σαν αιτιολογικός παράγοντας στην ανάπτυξη του ΚΟΚ [12].

5.3. Κλινικά χαρακτηριστικά του ΚΟΚ.

Ο ΚΟΚ παραδοσιακά εμφανίζεται σε ασθενείς άνω των 60 ετών. Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται μια μείωση της διάγνωσης σε ασθενείς άνω των 60 ετών, αποτέλεσμα κυρίως της αποτελεσματικής προληπτικής κολονοσκόπησης. Αντίθετα όλο και μεγαλύτερος αριθμός ασθενών με ΚΟΚ σε ηλικία νεότερη των 50 ετών καταγράφεται. Το κύρια συμπτώματα της νόσου είναι η αλλαγή στις συνήθειες του εντέρου και η απώλεια αίματος από το ορθό.

Η πλειονότητα των ΚΟΚ εντοπίζεται στο ορθό(35%), στο σιγμοειδές(25%) και στο τυφλό (15%). Το αριστερό κόλον είναι η επικρατέστερη περιοχή εμφάνισης ΚΟΚ (83,9% έναντι 16,1% στο δεξιό κόλον) αν και τα πιο σύγχρονα δεδομένα δείχνουν αύξηση των κακοηθειών στο δεξιό κόλον. Οι καρκίνοι του ανιόντος, εγκαρσίου και κατιόντος κόλου καθώς και της σπληνικής και ηπατικής καμπής είναι πιο σπάνιοι [13].

Οι όγκοι στο δεξιό κόλον μπορεί να παρουσιαστούν με αναιμία, ψηλαφητή μάζα στον δεξιό λαγόνιο βόθρο, απόφραξη λεπτού εντέρου ή απώλεια βάρους. Αυτοί οι όγκοι είναι πιο πιθανό να εμφανίζουν πολυποειδή ανάπτυξη. Οι καρκίνοι του αριστερού κόλου είναι πιο πιθανό να εμφανίζουν δακτυλοειδή ανάπτυξη και επειδή το περιεχόμενο του εντέρου είναι πιο στερεό αριστερά, παρουσιάζονται με δυσκοιλιότητα, κολικοειδές άλγος, και απόφραξη παχέος εντέρου. Περίπου το 30% των ΚΟΚ εμφανίζονται σαν επείγοντα περιστατικά είτε ως αποφρακτικοί ειλεοί ή ως διατρήσεις. Τέλος οι καρκίνοι του ορθού παρουσιάζονται με εκροή φρέσκου αίματος από τον πρωκτικό δακτύλιο, εκροή βλέννας και τεινισμό. Τεινισμός είναι το τελευταίο χρονικά σύμπτωμα και συνήθως σημαίνει τοπικά εκτεταμένο καρκίνο του ορθού [13].

Κάποιοι ασθενείς εμφανίζονται σε μετέπειτα στάδιο με συμπτώματα που υποδηλώνουν τοπική ή απομακρυσμένη επέκταση του όγκου. Τα συμπτώματα από την τοπική επέκταση εξαρτώνται από το όργανο που διηθείται και μπορούν να περιλαμβάνουν συμπτώματα από το ουροποιητικό αν διηθούνται οι ουρητήρες, ο προστάτης ή η ουροδόχος κύστη, οσφυαλγία σε περίπτωση διήθησης του κοιλιακού νευρικού πλέγματος, αποβολή κοπράνων από τον κόλπο σε περίπτωση ανάπτυξης συριγγίου με την μήτρα ή τον κόλπο, βραχύ έντερο σε περίπτωση ανάπτυξης συριγγίου με το λεπτό έντερο. Οι πιο συχνή μεταστατική διασπορά του ΚΟΚ είναι στο ήπαρ. Συμπτώματα όπως πόνος στο δεξιό υποχόνδριο, ασκίτης, ίκτερος και αδυναμία μπορούν να εμφανιστούν, αν και τις περισσότερες φορές οι ηπατικές μεταστάσεις είναι ασυμπτωματικές. Άλλα όργανα στόχοι μεταστάσεων του ΚΟΚ είναι το περιτόναιο, οι πνεύμονες και ο εγκέφαλος [13].

5.4. Κλινική και εργαστηριακή διερεύνηση του ΚΟΚ

Όπως με όλες τις παθήσεις έτσι και με τον ΚΟΚ η λήψη καλού ιστορικού και η φυσική εξέταση του ασθενούς είναι πολύ σημαντικά. Η κλινική εξέταση περιλαμβάνει την ψηλάφηση της κοιλιακής χώρας και τη δακτυλική εξέταση του ορθού. Αφού φυσική εξέταση και ιστορικό ολοκληρωθούν υπάρχει ένας αριθμός εξετάσεων που μπορούν να συμβάλουν τόσο στη διάγνωση όσο και στη σταδιοποίηση του ΚΟΚ.

5.4.1. Τεστ ανίχνευσης λανθάνουσας αιμορραγίας στα κόπρανα (FOBT)

Η FOBT είναι μια φθηνή εξέταση που μπορεί να ανιχνεύσει την παρουσία αίματος στα κόπρανα. Το αίμα μπορεί να προέρχεται από καρκίνο του παχέος εντέρου ή από πολύποδα. Ο πιο ευρέως διαδεδομένος τύπος FOBT χρησιμοποιεί ένα άχρωμο αντιδραστήριο, την γουαγιακόλη, που χρωματίζεται μπλε όταν αναμειχθεί με υλικό που περιέχει υπεροξειδάση, όπως είναι η αίμη της αιμοσφαιρίνης του αίματος, αλλά και το υπεροξείδιο του υδρογόνου. Αυτό σημαίνει ότι τροφές και φάρμακα που περιέχουν οξειδωτικές ουσίες μπορούν να δώσουν ψευδώς θετικά ή αρνητικά αποτελέσματα. Επομένως χρειάζεται να ακολουθηθεί ειδική δίαιτα πριν γίνει η FOBT.

Η FOBT έχει χρησιμοποιηθεί ως μέθοδος προσυμπτωματικού ελέγχου για τον ΚΟΚ και όταν συνδυάζεται με κολονοσκόπηση έχει φανεί ότι μειώνει την θνητότητα από την νόσο κατά 16-23%. Το μεγάλο μειονέκτημα της εξέτασης αυτής είναι η χαμηλή ευαισθησία της. Έχει φανεί ότι το 40% των καρκίνων όπως και το 80% των αδενωμάτων διαφεύγουν της εξέτασης [14].

5.4.2. Εύκαμπτη/Δύσκαμπτη σιγμοειδοσκόπηση

Η άκαμπτη σιγμοειδοσκόπηση μπορεί να γίνει στο εξωτερικό ιατρείο και ελέγχει μέχρι και 20-25cm από τον πρωκτικό δακτύλιο, αντίθετα η εύκαμπτη σιγμοειδοσκόπηση γίνεται στην ενδοσκοπική αίθουσα και μπορεί να ελέγξει όλο το αριστερό κόλον (έως και 60cm). Και στις δύο περιπτώσεις ο ασθενής προετοιμάζεται με διορθικό κλύσμα. Η εύκαμπτη έχει το πλεονέκτημα της δυνατότητας λήψης βιοψίας. Τα 2/3 των κοκ προκύπτουν στο αριστερό κόλον και κατά κύριο λόγο στο σιγμοειδές και το ορθό. Το κύριο μειονέκτημα της εύκαμπτης σιγμοειδοσκόπησης είναι η μη απεικόνιση του δεξιού κόλου. Έχει φανεί ότι έως και 30% των ασθενών με ΚΟΚ είχαν σύγχρονες αλλοιώσεις κεντρικότερα στο κόλον και μέχρι και σε 20% οι αλλοιώσεις αυτές ήταν πιο προχωρημένες. Ωστόσο ο βασικός λόγος του προσυμπτωματικού ελέγχου με σιγμοειδοσκόπηση είναι η αναγνώριση ασθενών με πολύποδες στο αριστερό κόλον και οι οποίοι στη συνέχεια θα υποβληθούν σε πλήρη κολονοσκόπηση, αφού οι αριστεροί πολύποδες είναι σημάδι είναι σημάδι σχηματισμού πολυπόδων και στο υπόλοιπο κόλον [14].

5.4.3. Κολονοσκόπηση

Η κολονοσκόπηση έχει την δυνατότητα ελέγχου ολόκληρου του παχέος εντέρου και έτσι να διαγιγνώσκει όγκους αλλά και σύγχρονους πολύποδες ή καρκίνους. Κολονοσκόπηση είναι το επόμενο βήμα σε περίπτωση θετικού FOBT ή ανεύρεσης παθολογίας σε σιγμοειδοσκόπηση. Το κύριο πλεονέκτημα της κολονοσκόπησης σαν εξέταση είναι το γεγονός ότι είναι τόσο διαγνωστική όσο και θεραπευτική εξέταση, έχει ωστόσο και πιθανές επιπλοκές με βασικότερες την αιμορραγία(0,24-0,33%), τη διάτρηση (0,08-0,19%) ακόμα και το θάνατο(0-0,02%) [14].

Η Ευρωπαϊκή Ογκολογική Εταιρεία (ESMO) συστήνει ως ηλικία πρώτης προσυμπτωματικής κολονοσκόπησης τα 50 έτη στον γενικό πληθυσμό, ενώ η Αμερικάνικη Ογκολογική Εταιρεία (ACS) τα 45.

5.4.4. Βαριούχος υποκλυσμός

Ο βαριούχος υποκλυσμός διπλής σκιαγραφικής αντίθεσης χρησιμοποιεί έναν συνδυασμό βáriου και αέρα για να απεικονίσει το παχύ έντερο. Χρησιμοποιείται για να συμπληρώσει την απεικόνιση του εντέρου μετά από σιγμοειδοσκόπηση ή όταν η κολονοσκόπηση δεν ήταν πλήρης. Σήμερα χρησιμοποιείται μόνο περιστασιακά καθώς έχει αντικατασταθεί σε μεγάλο βαθμό από την αξονική κολονογραφία [15].

5.4.5. Αξονική κολονογραφία

Η αξονική κολονογραφία είναι μια μη επεμβατική εξέταση του παχέος εντέρου που συνήθως γίνεται σε ασθενείς που δεν μπορούν για κάποιο λόγο να κάνουν ολική κολονοσκόπηση. Σε αυτή την εξέταση, αφού ο ασθενής έχει λάβει την προετοιμασία για καθαρισμό του παχέος εντέρου, όπως και στην κανονική κολονοσκόπηση, ένας μικρός σωλήνας τοποθετείται στο ορθό του ασθενούς προωθώντας αέριο στο παχύ έντερο και μόλις επιτευχθεί η κατάλληλη διάτασή του, ο ασθενής σαρώνεται με τη υπολογιστική τομογραφία. Η ακρίβεια της εξέτασης είναι πολύ καλή για τα μορφώματα πάνω από 1cm αλλά μικρή για πολύποδες μικρότερους από 7-8mm. Επίσης δεν μπορεί να διαφοροποιήσει έναν μη προκαρκινικό πολύποδα από ένα προκαρκινικό, αλλά ούτε και να πάρει βιοψία. Για αυτό αν σε μία αξονική κολονογραφία διαπιστωθεί μια ανωμαλία, ο ασθενής θα χρειασθεί να υποβληθεί και σε κανονική κολονοσκόπηση για λήψη βιοψίας ή και αφαίρεσης της βλάβης [15].

5.4.6. Υπέρηχος

Δύο τύποι εξετάσεων με υπέρηχο χρησιμοποιούνται για τη σταδιοποίηση του ΚΟΚ, ο διακοιλιακός και ο διορθικός. Ο διορθικός υπέρηχος βοηθάει στην προεγχειρητική σταδιοποίηση του καρκίνου του ορθού καθώς απεικονίζει πολύ καλά τα διάφορα στρώματα του τοιχώματος του εντέρου και υπολογίζει την τοπική διήθηση του όγκου (T stage) με μεγάλη ακρίβεια έως και 90%. Παίζει λοιπόν πολύ σημαντικό ρόλο τόσο για την απόφαση αν είναι εφικτή η τοπική εκτομή του όγκου όσο και για το αν χρειάζεται προεγχειρητική χήμειο-ακτινοθεραπεία [15].

5.4.7. Αξονική τομογραφία

Η αξονική τομογραφία χρησιμοποιείται κυρίως για σταδιοποίηση και όχι για διάγνωση της νόσου. Ο κύριος σκοπός της εξέτασης είναι η εντόπιση πιθανών μεταστάσεων στο ήπαρ και στους πνεύμονες. Βέβαια παίρνουμε και επιπλέον πληροφορίες όπως θέση του καρκίνου στο παχύ έντερο, συσχέτιση της θέσης του όγκου με τα άλλα ενδοκοιλιακά όργανα καθώς και πιθανοί παθολογικοί λεμφαδένες [15].

5.4.8. Μαγνητική τομογραφία

Η μαγνητική τομογραφία με ειδικό πρωτόκολλο ορθού χρησιμοποιείται για την τοπική σταδιοποίηση του όγκου (T και N stage) και προσφέρει βοήθεια για την απόφαση λήψης ή μη προεγχειρητικής χήμειο-ακτινοθεραπείας. Επίσης μπορεί να χρησιμοποιηθεί και μαγνητική άνω κοιλίας συμπληρωματικά ως προς την αξονική τομογραφία για χαρακτηρισμό αλλοιώσεων του ήπατος σαν δευτεροπαθείς εντοπίσεις ή όχι [15].

5.5. Σταδιοποίηση και πρόγνωση

Η Διεθνής Ένωση κατά του Καρκίνου (UICC) δηλώνει ότι ο κύριος σκοπός της σταδιοποίησης των καρκίνων είναι να βοηθήσουν στο σχεδιασμό του θεραπευτικού πλάνου, να δώσουν μια ένδειξη ως προς την πρόγνωση και να επιτρέπουν την σύγκριση των αποτελεσμάτων μεταξύ ασθενών του ίδιου σταδίου θέτοντας μια κοινή ομαδοποίηση των ασθενών για μελέτη και ανταλλαγή δεδομένων μεταξύ διάφορων ερευνητικών κέντρων.

Ο ΚΟΚ διασπείρεται είτε κατά συνέχει ιστού μέσω του εντερικού τοιχώματος είτε λεμφογενώς ή αιματογενώς. Υπάρχουν πολλά διαφορετικά συστήματα σταδιοποίησης του ΚΟΚ, ωστόσο τα πιο πολύ χρησιμοποιούμενα είναι το Dukes και κυρίως το TNM.

5.5.1. Σταδιοποίηση κατά Dukes

Ο C.Dukes ανέπτυξε ένα απλό και αναπαραγώγιμο σύστημα σταδιοποίησης το 1932 για τον καρκίνο του ορθού διακρίνοντας τους σε τρεις ομάδες Α, Β και C ανάλογα την τοιχωματική και λεμφαδενική διήθηση του όγκου στο χειρουργικό παρασκεύασμα. Στο στάδιο Α ο όγκος περιοριζόταν στο εντερικό τοίχωμα, στο Β ο όγκος ξεπερνούσε τα όρια του εντερικού τοιχώματος αλλά δεν υπήρχαν λεμφαδενικές μεταστάσεις και στο C υπήρχαν διηθημένοι λεμφαδένες. Στη συνέχεια υπήρξαν πολλές τροποποιήσεις σε αυτό το σύστημα και προσαρμόστηκε για να χρησιμοποιείται και στον καρκίνο του παχέος εντέρου. Το στάδιο C διαιρέθηκε σε δύο υποστάδια, το C1 για όγκους με άμεση λεμφαδενική εξάπλωση κατά συνέχεια του εντερικού τοιχώματος και το C2 για του όγκους που ο κορυφαίος λεμφαδένας περιέχει καρκινικά κύτταρα. Επίσης προστέθηκε το στάδιο D για τους ασθενείς που έχουν απομακρυσμένη μετάσταση [15].

5.5.2. Σταδιοποίηση TNM

Η σταδιοποίηση κατά Dukes δεν είναι πολύ ακριβής καθώς δεν λαμβάνει υπόψη την έκταση της καρκινικής διήθησης ή τον αριθμό των θετικών λεμφαδένων. Για αυτό τον λόγο η σταδιοποίηση TNM υπερτερεί και χρησιμοποιείται παγκοσμίως. Η σταδιοποίηση αυτή στηρίζεται στην εκτίμηση και καταγραφή του μεγέθους του όγκου και του βάθους διήθησης του εντερικού τοιχώματος (T), τον αριθμό των διηθημένων λεμφαδένων (N) και την παρουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων (M). Η 5ετής επιβίωση που αντιστοιχεί στα στάδια I-IV της TNM είναι παρόμοια με την αντίστοιχη των σταδίων Α-Δ της Dukes. Η πιο επικαιροποιημένη σταδιοποίηση κατά TNM είναι η 8η έκδοση [15].

Πίνακας 2. 8η έκδοση της Αμερικάνικης Μεικτής Επιτροπής για τον Καρκίνο (AJCC) σταδιοποίηση κατά TNM

Tx	Ο πρωτοπαθής όγκος δεν μπορεί να καθορισθεί
T0	Καμία ένδειξη πρωτοπαθούς όγκου
Tis	Καρκίνωμα in situ: ενδοεπιθηλιακό ή με διήθηση της βασικής μεμβράνης
T1	Ο όγκος διηθεί την υποβλεννογόνο στιβάδα
T2	Ο όγκος διηθεί τον μυϊκό χιτώνα
T3	Ο όγκος διηθεί δια μέσου του μυϊκού χιτώνα τον υποορογόνο ή μη περιτοναϊκούς περικολικούς ή περιοριστικούς ιστούς

T4a	Ο όγκος διαπερνά το σπλαχνικό περιτόναιο
T4b	Ο όγκος διαπερνά το σπλαχνικό περιτόναιο και διηθεί άμεσα άλλα όργανα ή δομές
Nx	Οι περιοχικοί λεμφαδένες δεν μπορεί να εκτιμηθούν
N0	Χωρίς μεταστάσεις σε περιοχικούς λεμφαδένες
N1a	Μεταστάσεις σε 1 περιοχικό λεμφαδένα
N1b	Μεταστάσεις σε 2 ή 3 περιοχικούς λεμφαδένες
N1c	Περιοχικοί λεμφαδένες αρνητικοί αλλά υπάρχουν εναποθέσεις όγκου στον υπορογόνο, το μεσεντέριο ή στο περικολικό/περιορθικό λίπος
N2a	Μεταστάσεις σε 4 έως 6 περιοχικούς λεμφαδένες
N2b	Μεταστάσεις σε 7 ή περισσότερους περιοχικούς λεμφαδένες
M0	Χωρίς απομακρυσμένες μεταστάσεις
M1a	Μετάσταση σε 1 περιοχή ή όργανο, χωρίς περιτοναϊκές εμφυτεύσεις
M1b	Μετάσταση σε 2 ή περισσότερες περιοχές ή όργανα, χωρίς περιτοναϊκές εμφυτεύσεις
M1c	Περιτοναϊκές εμφυτεύσεις με ή χωρίς μεταστάσεις σε άλλες περιοχές ή όργανα

Στάδιο	T	N	M	Dukes	5ετής επιβίωση(%)	
0	Tis	N0	M0	-	Κόλον	Ορθό
I	T1-2	N0	M0	A		
IIa	T3	N0	M0	B	80	90
IIb	T4a	N0	M0	B		
IIc	T4b	N0	M0	B		
IIIa	T1-2	N1/N1c	M0	C		
	T1	N2a	M0	C	50	40
IIIb	T3-4a	N1/N1c	M0	C		
	T2-3	N2a	M0	C		
	T1-2	N2b	M0	C		
IIIc	T4a	N2a	M0	C		
	T3-4a	N2b	M0	C		
	T4b	N1-2	M0	C		
IVa	any T	any N	M1a	D	10	10
IVb	any T	any N	M1b	D		
IVc	any T	any N	M1c	D		

5.6. Θεραπεία

5.6.1. Χειρουργική εκτομή

Το χειρουργείο είναι η καλύτερη ελπίδα του ασθενούς με ΚΟΚ για θεραπεία. Μπορεί να είναι είτε τακτικό, όπου ο ασθενής τις περισσότερες φορές έχει διάγνωση και σταδιοποίηση της νόσου, ή έκτακτο χειρουργείο λόγω απόφραξης, διάτρησης ή αιμορραγίας, που ο ασθενής δεν είναι συχνά διαγνωσμένος και σταδιοποιημένος και η επέμβαση μπορεί να έχει είτε θεραπευτικό ή ανακουφιστικό χαρακτήρα.

Παραδοσιακά η χειρουργική επέμβαση πραγματοποιούνταν μέσω ανοιχτής λαπαροτομίας κατά την οποία ελεγχόταν όλη η περιτοναϊκή κοιλότητα για δευτεροπαθείς εντοπίσεις και εκτιμούνταν η αφαιρεσιμότητα του όγκου. Τα τελευταία χρόνια με την άνοδο της ελάχιστα επεμβατικής χειρουργικής, η λαπαροσκοπική κολεκτομή για τον ΚΟΚ έχει καθιερωθεί σαν ισότιμη με την ανοιχτή προσπέλαση όσον αφορά τα ογκολογικά αποτελέσματα έχοντας σαν επιπλέον πλεονεκτήματα τον λιγότερο μετεγχειρητικό πόνο, λιγότερες επιπλοκές από το χειρουργικό τραύμα και τελικά λιγότερες μέρες νοσηλείας [16].

Είτε η επέμβαση γίνεται λαπαροσκοπικά, είτε ανοιχτά ακολουθούνται οι ίδιες αρχές ογκολογικής χειρουργικής. Αυτές περιλαμβάνουν την ογκολογική εκτομή “en block” του τμήματος του παχέος εντέρου στο οποίο είναι ο όγκος, μαζί με το μεσόκολο που αντιστοιχεί σε αυτό και που περιέχει τους παροχευτικούς λεμφαδένες της περιοχής. Παρασκευή και απολίνωση των κύριων αρτηριών που αρδεύουν το τμήμα αυτό στην έκφυσή τους (high tie) και παρασκευές στα εμβρυολογικά πλάνα [17].

Όγκοι του τυφλού και του ανιόντος αφαιρούνται με δεξιά ημικολεκτομή, απολίνωση της ειλεοκολικής αρτηρίας, δεξιάς κολικής και του δεξιού κλάδου της μέσης κολικής, αφαίρεση όσο το δυνατόν λιγότερου τελικού ειλεού και διατομή του εγκαρσίου στο κεντρικό 1/3 αυτού. Σε όγκους του εγκαρσίου εκτελείται είτε εγκαρσιεκτομή με απολίνωση της μέσης κολικής αρτηρίας στη ρίζα της, είτε εκτεταμένη δεξιά ημικολεκτομή με απολίνωση της ειλεοκολικής, δεξιάς κολικής και μέσης κολικής αρτηρίας. Όγκοι του κατιόντος αφαιρούνται με αριστερή κολεκτομή και απολίνωση της κάτω μεσεντερίου αρτηρίας στην έκφυσή της και όγκοι του σιγμοειδούς με σιγμοειδεκτομή και απολίνωση του ίδιου αγγείου. Τέλος όγκοι του ορθού αφαιρούνται είτε με χαμηλή πρόσθια εκτομή του ορθού είτε με κοιλιοπερινεϊκή εκτομή, ανάλογα με την απόσταση του όγκου από τον πρωκτικό δακτύλιο και τη διήθηση ή όχι των ανελκτήρων του πρωκτού. Τα τελευταία χρόνια έχει καθιερωθεί η τοπική εκτομή των όγκων του ορθού που είναι T1, καλής διαφοροποίησης, με διάμετρο μικρότερη των 4cm[17].

Περίπου το 30% των ασθενών με ΚΟΚ εμφανίζεται σε επείγουσα βάση λόγω απόφραξης, διάτρησης ή αιμορραγίας. Οι ασθενείς αυτοί τείνουν να είναι μεγαλύτεροι σε ηλικία, να έχουν περισσότερες μέρες νοσηλείας και είναι πιο πιθανό να καταλήξουν με μόνιμη τελική κολοστομία. Αυτοί οι ασθενείς έχουν μεγαλύτερη νοσηρότητα και θνητότητα από αυτούς που αντιμετωπίζονται τακτικά[18].

5.6.2. Επικουρική χημειοθεραπεία.

Το χειρουργείο είναι η κύρια θεραπεία για τον κολοορθικό καρκίνο, αλλά σε περιπτώσεις με λεμφαδενική διασπορά του όγκου (στάδιο ΙΙΙ) η χορήγηση μετεγχειρητικής επικουρικής χημειοθεραπείας είναι η θεραπεία εκλογής για βελτιστοποίηση της πιθανότητας ίασης. Η χορήγηση 5-φθοριο-ουρακίλης και λευκοβορίνης για 6 μήνες βελτιώνει την επιβίωση κατά 10-15%. Η από του στόματος χορήγηση καπεσιταμπίνης ως μονοθεραπεία φάνηκε να έχει παρόμοια αποτελέσματα. Έτσι για τους ασθενείς σταδίου ΙΙΙ τα επικρατέστερα σχήματα είναι το 5-φθοριο-ουρακίλη, λευκοβορίνη και οξαλιπλατίνη(FOLFOX) ή το καπεσιταμπίνη και οξαλιπλατίνη(CapeOX)[19].

Σε ασθενείς σταδίου ΙΙ η χορήγηση χημειοθεραπείας είναι αμφιλεγόμενη. Ασθενείς αυτού του σταδίου με όγκους T4, λιγότερους από 12 λεμφαδένες στο χειρουργικό παρασκεύασμα, λεμφαγγειακή διήθηση, απόφραξη εντέρου ή φτωχής διαφοροποίησης θεωρούνται αυξημένου κινδύνου για υποτροπή και ίσως μπορούν να επωφεληθούν από επικουρική χημειοθεραπεία[19].

Η τοπική υποτροπή του καρκίνου του ορθού είναι πιο συχνή σε σχέση με τον καρκίνο του παχέος εντέρου και σχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση. Για αυτό η θεραπεία εκλογής στους ασθενείς με καρκίνο ορθού T3 ή T4 ή με θετικούς λεμφαδένες είναι προεγχειρητική νεοεπικουρική χημειο-ακτινοθεραπεία, κατά την οποία λαμβάνουν ακτινοβολία συνόλου 50,4Gy χωρισμένη σε 28 συνεδρίες. Δίνοντας τη θεραπεία προεγχειρητικά μειώνεται η πιθανότητα τοπικής υποτροπής, η τοξικότητα για τον ασθενή και αυξάνεται η πιθανότητα διάσωσης του σφηκτηριακού μηχανισμού διεγχειρητικά. Η προσθήκη χημειοθεραπείας στην ακτινοθεραπεία βοηθά στο να ευαισθητοποιεί περισσότερο τους ιστούς στην ακτινοβολία αυξάνοντας τα ποσοστά πλήρους υποστροφής του όγκου. 5-φθόριο-ουρακίλη ή καπεσιταμίνη είναι τα δύο σκευάσματα που προτιμώνται[20].

5.7. Φλεγμονώδης αντίδραση του οργανισμού στον ΚΟΚ

Η φλεγμονή είναι η αντίδραση του οργανισμού σε τραυματισμό των ιστών που μπορεί να προκληθεί από ισχαιμία, νέκρωση, τραύμα, υποξία, καρκίνο ή ως απάντηση σε μια ενεργό λοίμωξη. Η οξεία φάση της φλεγμονής μπορεί να υποχωρήσει μετά την απομάκρυνση του αιτιολογικού παράγοντα ή μπορεί να επιμείνει και να μεταπέσει σε χρόνια. Προσταγλαδίνες, λευκοτριένια που απελευθερώνονται από κατεστραμμένα κύτταρα και κυττοκίνες (IL-1, IL-6 και TNF-α) είναι παράγοντες που προάγουν την φλεγμονή δρώντας σε κύτταρα στόχους και προκαλώντας την απελευθέρωση μεσολαβητών που ενάγουν και διατηρούν την φλεγμονώδη αντίδραση. Η οξεία φάση χαρακτηρίζεται από τοπικές αλλά και συστηματικές αλλαγές στην αγγείωση, τον μεταβολισμό και τη σύνθεση του πλάσματος σε πρωτεΐνες καθώς και ανοσοποιητική απάντηση με εισροή ουδετερόφιλων, στοιχείων συμπληρώματος και αντισωμάτων[21].

5.7.1. Τοπική Φλεγμονώδης αντίδραση στον ΚΟΚ

Είναι πλέον γνωστό ότι η παθογένεια του καρκίνου είναι αποτέλεσμα σύνθετων αλληλεπιδράσεων μεταξύ του παραγόντων του οργανισμού και του ίδιου του όγκου. Τα τελευταία χρόνια όλο και μεγαλύτερο ενδιαφέρον συγκεντρώνει η σημασία της αλληλεπίδρασης μεταξύ των κυττάρων του όγκου, της τοπικής φλεγμονώδης διήθησης και του μικροπεριβάλλοντος του όγκου ως προς τα αποτελέσματα και την πρόγνωση των ασθενών με ΚΟΚ. Φαίνεται ότι η τοπική διήθηση του όγκου με ουδετερόφιλα και μακροφάγα δημιουργούν ένα περιβάλλον ευνοϊκό για την επέκταση του όγκου και συνδέεται με φτωχότερη πρόγνωση[22].

5.7.2. Συστηματική φλεγμονώδης αντίδραση στον ΚΟΚ

Γίνεται όλο και πιο καθαρό ότι η εξέλιξη του ΚΟΚ εξαρτάται από πολλούς παράγοντες και χαρακτηριστικά τόσο του ίδιου του όγκου όσο και του οργανισμού του ξενιστή και κυρίως τη συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση αυτού. Υπάρχουν όλο και αυξανόμενα στοιχεία ότι μια αυξημένη φλεγμονώδης αντίδραση καθώς και άλλοι παράγοντες όπως η μείωση σωματικού βάρους και η μειωμένη φυσική κατάσταση παίζουν σημαντικό ρόλο στα αποτελέσματα των ασθενών με ΚΟΚ[23].

Τα τελευταία χρόνια έχει υπάρξει ένα αυξημένο ενδιαφέρον στην προγνωστική αξία της συστηματικής αυτής αντίδρασης στους ασθενείς με προχωρημένο και μεταστατικό καρκίνο. Αυτό το ενδιαφέρον ενισχύθηκε από τα αποτελέσματα μελετών ότι ακατάλληλη θεραπεία σε ασθενείς με μεταστατική νόσο δεν βελτιώνει την ποιότητα ζωής ή την επιβίωση, έχει αύξηση το κόστος φροντίδας αυτών των ασθενών και έχει συσχετισθεί με θάνατο 30 ημέρες από την έναρξη της θεραπείας αυτής. Σε αυτές τις έρευνες αναφέρεται ότι οι δείκτες της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης έχουν ανεξάρτητη προγνωστική αξία τόσο για την απάντηση της θεραπείας όσο και προς την επιβίωση[23].

Στους υγιείς οργανισμούς η φλεγμονώδης αντίδραση είναι μικρής διάρκειας ενώ στους καρκινοπαθείς η φλεγμονώδης αντίδραση έχει πολλές ομοιότητες με τη χρόνια φλεγμονή. Σε αυτό το πλαίσιο η φυσιολογική ομοιοστάση της φλεγμονής αλλάζει προς μια προφλεγμονώδη κατάσταση, όπου οι αντιγφλεγμονώδεις παράγοντες (IL-10, TGF-β, προσταγλαδίνες και λιποζίνες) εξασθενούν και παράγοντες που προάγουν την φλεγμονή (IL-1, IL-6, TNFα, IGF-1) επικρατούν. Αυτή η αλλαγή στην ομοιοστάση αυξάνει την πιθανότητα να αναπτυχθεί κακοήθεια[23].

Ακόμη περισσότερο, η σημασία της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης σε ασθενείς με καρκίνο φαίνεται και από τα αποτελέσματα μελετών που έχουν δείξει ότι η χορήγηση ΜΣΑΦ βελτιώνει την ποιότητα ζωής των ασθενών με προχωρημένο καρκίνο[23].

5.7.3. Μέτρηση της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης

Κλινικά ο πιο συχνός και εύκολος τρόπος μέτρησης της φλεγμονώδους αντίδρασης σε ασθενείς με ΚΟΚ είναι μέσω των αιματολογικών και βιοχημικών δεικτών. Στην πράξη αυτό σημαίνει αυξημένη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), υποαλβινουμία ή αυξημένα λευκά αιμοσφαίρια, οθδετερόφιλα και αιμοπετάλια. Μια ξεκάθαρη σχέση έχει φανεί μεταξύ διάφορων δεικτών της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης και των αποτελεσμάτων τόσο χειρουργήσιμων όσο και ανεγχείρητων περιστατικών. Επιπλέον αυτοί οι ανεξάρτητοι δείκτες μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να σχηματίσουν λόγους και τύπους όπως είναι το τροποποιημένο σκορ της Γλασκόβης (mGPS), ο λόγος ουδετερόφιλων προς λεμφοκύτταρα (NLR) και ο λόγος αιμοπετάλια προς λεμφοκύτταρα (PLR)[24].

5.7.3.1. C-αντιδρώσα πρωτεΐνη

Η CRP είναι μια γλυκοπρωτεΐνη που ανακαλύφθηκε το 1930 και συγκαταλέγεται στις πρωτεΐνες οξείας φάσης. Παράγεται από τα ηπατοκύτταρα μετά τον ερεθισμό από την IL-6 που εκκρίνεται από τα μακροφάγα και τα Τ-κύτταρα. Ο φυσιολογικός της ρόλος είναι να συνδέεται με τη φωσφοχολίνη στην επιφάνεια των κατεστραμμένων κυττάρων και σε ορισμένες βακτηριακές κυτταρικές μεμβράνες και δρα ως οσφονίνη ενώ ενεργοποιεί και το συμπλήρωμα και την φυσική ανοσολογική απάντηση. Η αυξημένες τιμές CRP έχει φανεί ότι είναι κακός προγνωστικός παράγοντας τόσο για χειρουργήσιμους όσο και για ανεγχείρητους ΚΟΚ[25].

5.7.3.2. Αλβουμίνη

Η αλβουμίνη είναι επίσης μια πρωτεΐνη που παράγεται στο ήπαρ. Είναι η πιο επικρατούσα δεσμευτική πρωτεΐνη του πλάσματος και έχει αρνητική επίδραση στην οξεία φάση. Χαμηλές τιμές

αλβουμίνης σχετίζονται με ενεργοποίηση της οξείας φάσης του φυσικού ανοσοποιητικού συστήματος. Επίσης η υποαλβιναιμία έχει αποδειχθεί αρνητικός προγνωστικός παράγοντας τόσο σε χειρουργήσιμους όσο και σε ανεγχείρητους ασθενείς[26].

5.7.3.3. Το προγνωστικό σκορ της Γλασκόβης

Ένας συνδυασμός τόσο των τιμών της CRP όσο και της αλβουμίνης για να υπολογιστεί το προγνωστικό σκορ της Γλασκόβης ή η τροποποιημένη μορφή του έχει αποδειχθεί ότι είναι ένας προγνωστικός παράγοντας για τον ασθενή ανεξάρτητος από το στάδιο της νόσου και τον τύπο του καρκίνου. Και τα δύο αυτά σκορ χρησιμοποιούν σαν όριο της CRP την τιμή των 10mg/L και της αλβουμίνης τα 35g/L και αναλόγως το αν οι τιμές αυτές είναι μεγαλύτερες ή μικρότερες ομαδοποιούν τους ασθενείς σε σκορ κλίμακας 0,1 και 2 με διαφορετική πρόγνωση για κάθε σκορ. Η βάση της προγνωστικής αξίας της GPS όσο και της mGPS είναι στη σχέση τόσο με τη φυσική ανοσολογική απάντηση όσο και με την οξεία φάση της φλεγμονώδους αντίδρασης. Τιμές CRP υψηλότερες από τα 10mg/L και τιμές αλβουμίνης χαμηλότερες από τα 35g/L σχετίζονται με ενεργοποίηση του μονοπατιού JAK/STAT και ενίσχυση της φυσικής ανοσολογικής απάντησης. Στην περίπτωση των ασθενών με καρκίνο αυτή η ανοσολογική απάντηση μπορεί να εδραιωθεί ως χρόνια οδηγώντας σε μεταβολές τόσο της τοπικής όσο και της συστηματικής ομοιόστασης προς όφελος της εξάπλωσης της νόσου[27].

5.7.3.4. Οι τιμές των λευκών αιμοσφαιρίων και σχετιζόμενα σκορ και λόγοι τιμών

Η συνολική τιμή των λευκών αιμοσφαιρίων είναι μια συνηθισμένη εργαστηριακή μέτρηση της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης και έχει φανεί να έχει προγνωστική αξία στους ασθενείς με ΚΟΚ. Επιπρόσθετα, τα διάφορα συστατικά μέρη του συνολικού αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων έχουν φανεί να έχουν προγνωστική αξία στους ίδιους ασθενείς, ενώ σχετίζονται επίσης άμεσα με τον βαθμό ενεργοποίησης της ανοσοποιητικής απάντησης. Τα ουδετερόφιλα αποτελούν την πλειοψηφία των λευκών αιμοσφαιρίων της κυκλοφορίας και είναι τα κύτταρα κλειδιά του φυσικού ανοσολογικού συστήματος. Επίσης τα αιμοπετάλια και τα μονοκύτταρα έχουν φανεί να είναι σημαντικοί δείκτες της οξείας φλεγμονής. Τα λεμφοκύτταρα, από την άλλη μεριά, είναι τα κυρίαρχα κύτταρα του επίκτητου ανοσοποιητικού συστήματος. Έτσι χρησιμοποιώντας τα διάφορα σκορ και αναλογίες που συγκρίνουν τις τιμές των ουδετερόφιλων, αιμοπεταλίων, μονοκυττάρων και λεμφοκυττάρων μπορούμε να υπολογίσουμε έμμεσα το ποσοστό επικράτησης της φυσικής ανοσολογικής απάντησης έναντι της επίκτητης σε ασθενείς με ΚΟΚ. Οι πιο συχνά χρησιμοποιήσιμοι λόγοι τόσο σε χειρουργήσιμα όσο και σε ανεγχείρητα περιστατικά είναι αυτός των ουδετερόφιλων προς λεμφοκύτταρα(NLR) και των αιμοπεταλίων προς τα λεμφοκύτταρα(PLR)[28].

6. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

6.1. Σκοπός

Ο καρκίνος παραμένει μία από τις κύριες αιτίες θανάτου παγκοσμίως και είναι υπεύθυνος 7,6 εκατομμύρια θανάτους ετησίως. Στο Ηνωμένο Βασίλειο είναι υπεύθυνος για 50 χιλιάδες θανάτους ανά έτος στο ηλικιακό γκρουπ 35-64 ετών, ενώ κατά τη διάρκεια της ζωής τους 1 στους 3 θα αναπτύξει κάποιο είδος καρκίνου και 1 στους 4 θα πεθάνει από αυτόν[1].

Ο ΚΟΚ είναι ο τρίτος συχνότερα εμφανιζόμενος καρκίνος και ο δεύτερη συχνότερη αιτία θανάτου συσχετιζόμενου με κακοήθεια. Παρά το γεγονός ότι η συχνότητα των θανάτων από ΚΟΚ έχει μειωθεί περίπου κατά 14% την τελευταία δεκαετία, κατά προσέγγιση το 40% των ασθενών με αυτή τη νόσο θα πεθάνει από αυτή. Το χειρουργείο παραμένει η μόνη επιλογή που υπό προϋποθέσεις μπορεί να προσφέρει ίαση και για αυτό υπάρχει ένα έντονο ενδιαφέρον στην αναγνώριση παραγόντων που θα μπορούν αποτελεσματικά να αναγνωρίσουν ποιοι από τους ασθενείς παρουσιάζουν υψηλό κίνδυνο θανάτου από τη νόσο μετά από δυνητικά θεραπευτικό χειρουργείο[1].

Σε δυνητικά θεραπεύσιμη νόσο, η χειρουργική επέμβαση είναι η θεραπεία εκλογής και η πρόγνωση εξαρτάται από τα κλινικοπαθολογικά χαρακτηριστικά της νόσου και κυρίως στο σύστημα σταδιοποίησης TNM που διαχωρίζει τους ασθενείς σε ομάδες ανάλογα με την τοπική διήθηση του όγκου, την περιοχική λεμφαδενική συμμετοχή και την απομακρυσμένη μεταστατική διασπορά.

Ο αυξημένος αριθμός λεμφαδένων στο χειρουργικό παρασκεύασμα έχει αποδειχθεί ότι σχετίζεται με βελτιωμένα αποτελέσματα όσον αφορά την επιβίωση, ανεξάρτητα από το στάδιο της νόσου, με έναν αριθμό των συνολικών αφαιρεθέντων λεμφαδένων μεγαλύτερο ή ίσο του 12 να έχει γίνει ευρέως αποδεκτός ως ογκολογικά επαρκής εκτομή. Η προγνωστική αξία του συνολικού αριθμού των λεμφαδένων εξαρτάται από τον αριθμό των θετικών (διηθημένων από καρκινικά κύτταρα) λεμφαδένων καθώς όσο περισσότεροι είναι οι θετικοί λεμφαδένες σε ένα χειρουργικό παρασκεύασμα τόσο χειρότερη πρόγνωση έχει ο ασθενής. Κατά επέκταση και το κλάσμα των θετικών λεμφαδένων προς τον συνολικό αριθμό του παρασκευάσματος έχει ισχυρή προγνωστική αξία με τιμή κατ' αποκοπή το 0,25 (1 στους 4 λεμφαδένες θετικός) ιδιαίτερη βαρύτητα. Ωστόσο επειδή ο αριθμός των αφαιρεθέντων λεμφαδένων που καταμετρώνται στα παρασκευάσματα ποικίλει αρκετά, ο λόγος των θετικών προς τους συνολικούς λεμφαδένες δεν έχει ενσωματωθεί στη σταδιοποίηση του όγκου[29].

Η αγγειακή διήθηση είναι ένα άλλο χαρακτηριστικό του ΚΟΚ που θεωρείται προγνωστικός παράγοντας. Ο σύγχρονος όρος είναι εξωτοιχωματική αγγειακή διήθηση (EMVI) και αναφέρεται στην παρουσία καρκινικών κυττάρων εντός αγγείων (κυρίως των φλεβών) έξω από την μυϊκή στιβάδα του εντερικού τοιχώματος κατά την ιστολογική εξέταση του χειρουργικού παρασκευάσματος. Αν και ιστορικά υπάρχει μεγάλη ασυνέπεια στην καταγραφή και αναφορά της ύπαρξης ή μη EMVI στις ιστολογικές εκθέσεις, ωστόσο η παρουσία της αγγειακής διήθησης είναι ξεκάθαρο ότι οδηγεί σε μεγαλύτερο κίνδυνο τοπικής υποτροπής και χειρότερη επιβίωση. Τυποποιημένοι ιστοπαθολογικοί ορισμοί και τεχνικές καθώς και η χρήση της μαγνητικής τομογραφίας έχουν βελτιώσει την εντόπιση και αναφορά της EMVI η οποία πλέον θεωρείται ανεξάρτητος αρνητικός προγνωστικός παράγοντας και η παρουσία της θέτει ισχυρή ένδειξη για επικουρική χημειοθεραπεία[30].

Η συσχέτιση μεταξύ φλεγμονής και καρκίνου έχει ήδη από τον 19^ο αιώνα από τον Rudolf Virchow. Από τότε και έπειτα πολλές εργασίες έχουν επιβεβαιώσει το φάσμα και την ιδιαίτερη σημασία της φλεγμονής τόσο στην ανάπτυξη και εξέλιξη του όγκου όσο και στην ανταπόκριση στη θεραπεία. Η παρουσία κυττάρων της φλεγμονής, αυξητικών παραγόντων και παραγόντων που προάγουν τις βλάβες στην αλυσίδα του DNA προάγουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και αυξάνουν τον κίνδυνο

νεοπλασίας. Ταυτόχρονα ο όγκος αυξάνει την φλεγμονώδη αντίδραση και με αυτόν τον τρόπο αυξάνει περισσότερο τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων και την ανάπτυξη μεταστάσεων, αυξάνοντας την αγγειογενέση και τις βλάβες στο DNA και μειώνοντας την απόπτωση και την επιδιόρθωση των βλαβών στην αντιγραφή του DNA[31].

Παραδοσιακά ο πιο εύκολος και οικονομικός τρόπος να προσδιορισθεί η συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση του οργανισμού είναι μέσω αιματολογικών εξετάσεων και υπολογισμού των λευκών αιμοσφαιρίων καθώς και πρωτεϊνών οξείας φάσης που αντιπροσωπεύουν τη συστηματική απάντηση δυο διαφορετικών οργάνων, του λεμφοειδούς/μυελοειδούς ιστού και του ήπατος. Πέρα από τις απόλυτες τιμές αυτών των δεικτών έχουν αναπτυχθεί διάφορα αθροιστικά σκορ καθώς και λόγοι μεταξύ των τιμών διαφορετικών κυττάρων των λευκών αιμοσφαιρίων που αποδίδουν πιο ολοκληρωμένη εικόνα της φλεγμονώδους αντίδρασης του οργανισμού. Τα πιο διαδεδομένα είναι λόγος της απόλυτης τιμής των ουδετερόφιλων προς την απόλυτη τιμή των λεμφοκυττάρων (NLR) και ο λόγος της απόλυτης τιμής των αιμοπεταλίων προς την απόλυτη τιμή των λεμφοκυττάρων (PLR)[32].

Αρκετές μελέτες έχουν καταλήξει ότι οι αυξημένες τιμές τόσο του NLR όσο και του PLR σχετίζονται με φτωχότερη πρόγνωση σε διάφορους τύπους καρκίνου όπως σε αυτόν των ωοθηκών, του μαστού, μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, του οισοφάγου, του στομάχου καθώς και του κολοορθικού καρκίνου. Σχετικά με τον KOK φαίνεται ότι αυξημένες τιμές των παραπάνω λόγων έχουν συσχετισθεί με μικρότερη ανταπόκριση στην επικουρική χημειοθεραπεία, με μικρότερη συνολική επιβίωση καθώς και με μικρότερη επιβίωση ελεύθερη της νόσου[32].

Σκοπός αυτής της εργασίας είναι να μελετήσει τη σχέση των προεγχειρητικών τιμών NLR και PLR ασθενών με καρκίνο του παχέος εντέρου και του ορθού με τα ιστολογικά χαρακτηριστικά, τη μοριακή ταυτότητα και το παθολογοανατομικό στάδιο του όγκου όπως αυτά καταγράφονται στις παθολογοανατομικές εκθέσεις των χειρουργικών παρασκευασμάτων και κατά επέκταση να αναγνωρίζονται νωρίτερα ασθενείς με υψηλότερο ρίσκο προχωρημένης νόσου, μελλοντικής υποτροπής και μικρότερης συνολικής επιβίωσης.

6.2. Πληθυσμός μελέτης και μέθοδος

Στα πλαίσια της παρούσας Μεταπτυχιακής Διπλωματικής Εργασίας έγινε μια αναδρομική καταγραφή και ανάλυση των δεδομένων από 779 ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου και του ορθού που αντιμετωπίστηκαν χειρουργικά σε τακτική βάση σε χειρουργικές κλινικές δύο νοσοκομειακών ιδρυμάτων της Αθήνας κατά τη χρονική περίοδο από τον Ιανουάριο του 2017 έως και το Δεκέμβριο του 2021. Πρόκειται για τη Χειρουργική Ογκολογική κλινική του ΓΑΟΝΑ «Άγιος Σάββας» και τη Β' Χειρουργική κλινική του νοσοκομείου «ΜΗΤΕΡΑ». Η επιλογή των ασθενών για τη συγκεκριμένη εργασία έγινε σύμφωνα με τα ακόλουθα κριτήρια επιλογής: όλοι οι ασθενείς έφεραν προεγχειρητική βιοψία που επιβεβαίωνε την ύπαρξη κολοορθικού καρκίνου, υπεβλήθησαν σε θεραπευτικό χειρουργείο κολεκτομής, σε όλους είχαν σταλεί γενικές εξετάσεις αίματος με προσδιορισμό των λευκών αιμοσφαιρίων, των ουδετερόφιλων, των λεμφοκυττάρων και των αιμοπεταλίων από μία έως 10 ημέρες προ της επέμβασης, επίσης όλοι είχαν σταδιοποιηθεί προεγχειρητικά με αξονική τομογραφία άνω-κάτω κοιλίας και θώρακα με ενδοφλέβια χορήγηση σκιαγραφικής ουσίας καθώς και με μαγνητική με πρωτόκολλο ορθού όσοι έφεραν όγκο στο ορθό. Από την εργασία αυτή αποκλείστηκαν όσοι ασθενείς χειρουργήθηκαν σε επείγουσα βάση στα πλαίσια αποφρακτικού ειλεού, διάτρησης ή αιμορραγίας, όσοι δεν είχαν καταγεγραμμένες προεγχειρητικές εξετάσεις αίματος, όσοι χειρουργήθηκαν παρηγορητικά και όσοι είχαν ένδειξη λοίμωξης,

συστηματικής φλεγμονής ή αυτοάνοσου νοσήματος που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τις προεγχειρητικές τιμές των δεικτών φλεγμονής καθώς και όσοι λάμβαναν φαρμακευτική αγωγή που θα μπορούσε να επηρεάσει αυτές τις τιμές.

Για όλους τους ασθενείς της μελέτης μας αναζητήθηκαν και ανακτήθηκαν οι φάκελοι νοσηλείας τους καταγράφηκαν τα αποτελέσματα των προεγχειρητικών εξετάσεών τους, τα δημογραφικά τους στοιχεία, οι λεπτομέρειες για την επέμβαση στην οποία υπεβλήθησαν όπως αυτές καταγράφονται στα πρακτικά χειρουργείων καθώς και ιστολογικά χαρακτηριστικά των όγκων όπως αυτά καταγράφονται στις παθολογοανατομικές εκθέσεις των χειρουργικών παρασκευασμάτων. Επίσης έχει γίνει καταγραφή ποιοι από αυτούς είχαν μεταστατική νόσο κατά τη χρονική περίοδο της επέμβασης καθώς και ποιοι είχαν λάβει νεοεπικουρική θεραπεία.

Όλα τα περιστατικά σταδιοποιήθηκαν τόσο προεγχειρητικά όσο και μετεγχειρητικά σύμφωνα με την όγδοη έκδοση της Αμερικάνικης Μεικτής Επιτροπής για τον Καρκίνο (AJCC) TNM ταξινόμηση. Για όλα τα περιστατικά συγκροτήθηκε ογκολογικό συμβούλιο αποτελούμενο από χειρουργούς, ακτινολόγους, γαστρεντερολόγους, ογκολόγους παθολόγους και ογκολόγους ακτινοθεραπευτές. Όλα τα περιστατικά αντιμετωπίστηκαν σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Κοινότητας Κλινικής Ογκολογίας (ESMO). Τέλος όλοι οι ασθενείς υπέγραψαν γραπτή συγκατάθεση για την καταγραφή και χρήση των προσωπικών τους δεδομένων που περιέχονται στο φάκελο νοσηλείας στα πλαίσια εργασιών και μελετών που πραγματοποιεί η κλινική και οι ιατροί της.

Όλες οι αιμοληψίες έγιναν από μία έως δέκα ημέρες προ του χειρουργείου. Υπολογίστηκε ο απόλυτος αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων, ουδετερόφιλων, λεμφοκυττάρων και αιμοπεταλίων. Ως NLR ορίστηκε ο λόγος του συνολικού αριθμού των ουδετερόφιλων προς τον συνολικό αριθμό των λεμφοκυττάρων, στην ίδια γενική εξέταση αίματος. Αντίστοιχα ως PLR ορίστηκε ο λόγος της τιμής του συνολικού αριθμού των αιμοπεταλίων προς την τιμή του συνολικού αριθμού των λεμφοκυττάρων.

Στα περιστατικά με καρκίνο του ορθού που έλαβαν νεοεπικουρική θεραπεία περιλαμβάνονται είτε ασθενείς που έλαβαν 50,4Gy διαιρεμένα σε 28 συνεδρίες μαζί με χημειοθεραπεία με βάση τη 5-φθοριο-ουρακίλη (5-FU) και το χειρουργείο ακολούθησε 6-8 εβδομάδες αργότερα (μακρύ σχήμα) ή αυτοί που έλαβαν 25Gy διαιρεμένα σε 5 συνεδρίες και ακολούθησε χειρουργείο σε μία εβδομάδα (βραχύ σχήμα). Στα παρασκευάσματα αυτών των περιστατικών εκτιμήθηκε η ανταπόκριση στη θεραπεία με τη χρήση της βαθμονόμησης υποστροφής του όγκου που προτείνεται από την Αμερικάνικη Κοινή Επιτροπή για τον Καρκίνο (AJCC) όπου το TRG0 αναφέρεται σε μη υπολειπόμενα καρκινικά κύτταρα, το TRG1 σε μεμονωμένα καρκινικά κύτταρα ή μικρές ομάδες κυττάρων, το TRG2 σε υπολειπόμενο καρκίνο με δεσμοπλαστική απάντηση και το TRG3 ελάχιστη ένδειξη απάντησης του καρκίνου.

Η κανονικότητα των δεδομένων αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας το τεστ κανονικότητας Shapiro-Wilk. Τα στοιχεία έδειξαν μη παραμετρική κατανομή. Το τεστ Kruskal Wallis χρησιμοποιήθηκε για τη σύγκριση των διάμεσων τιμών και τον προσδιορισμό στατιστικά σημαντικών διαφορών μεταξύ των ομάδων. Η σύγκριση μεταξύ των κατηγοριών των μεταβλητών αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας τη δοκιμασία πολλαπλής σύγκρισης Dunn post-hoc. Τα γραφήματα boxplots δημιουργήθηκαν χρησιμοποιώντας τα πακέτα rubr και ggplot2 στο στατιστικό λογισμικό R. Τα γραφήματα barplots δημιουργήθηκαν με το Excel, Microsoft. Όλη η στατιστική ανάλυση διεξήχθη χρησιμοποιώντας το λογισμικό R studio (έκδοση 4.2.1). Τα επίπεδα σημαντικότητας συνοψίζονται ως εξής: *($p < 0,05$), **($p < 0,01$), ***($p < 0,001$) και ****($p < 0,0001$).

6.3. Αποτελέσματα

Από την αναδρομική αυτή εργασία καταγράφηκαν και εξετάστηκαν συνολικά 779 ασθενείς που υπεβλήθησαν σε δυναμικά θεραπευτικό χειρουργείο κολεκτομής λόγω κολοορθικού καρκίνου κατά τη χρονική περίοδο 2017-2021(πίνακας 3) Από αυτούς οι 442 (56.7%) ήταν άνδρες και οι 337 (43.3%) γυναίκες . Η ηλικία κυμαινόταν από 30 έως 91 ετών με το μεγαλύτερο ποσοστό να είναι άνω των 65 ετών (66,8%). Όσο αναφορά την εντόπιση του όγκου, 218 ασθενείς παρουσίασαν την βλάβη στο δεξιό κόλον (27,9%), 41 στο εγκάρσιο (5,3%), 248 στο αριστερό κόλον (31,9%) και 258 στο ορθό (33,1%). Επίσης 14 περιστατικά (1.8%) παρουσίαζαν σύγχρονους καρκίνους σε περισσότερα από ένα τμήματα του παχέος εντέρου και εξαιρέθηκαν από την ανάλυση των δεδομένων.

Πίνακας 3. Τα κλινικοπαθολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών που υπεβλήθησαν σε χειρουργείο για κολοορθικό καρκίνο.

	Μεταβλητές	n=779 (%)
Ηλικία	<66	259 (33.2)
	66-75	278 (35.7)
	>75	242 (31.1)
Φύλο	Γυναίκες	337 (43.3)
	Άνδρες	442 (56.7)
Τύπος Χειρουργείου	Ανοιχτό	492 (63.2)
	Λαπαροσκοπικό	287 (36.8)
Εντόπιση	Δεξιό κόλον	218 (27.9)
	Εγκάρσιο κόλον	41 (5.3)
	Αριστερό κόλον	248 (31.9)
	Ορθό	258 (33.1)
	Σύγχρονοι όγκοι	14 (1.8)

Τ στάδιο	0	28 (3.6)
	is	19 (2.4)
	1	63 (8.1)
	2	183 (23.5)
	3	386 (49.6)
	4	99 (12.8)
N στάδιο	0	475 (61)
	1	182 (23.3)
	a	84 (10.8)
	b	79 (10.1)
	c	19 (2.4)
	2	122 (15.7)
	a	60 (7.7)
	b	62 (8)
Μετάσταση	Ναι	66 (8.5)
	Όχι	713 (91.5)
Στάδιο κατά TNM	0	28 (3.6)
	I	193 (24.8)
	II	234 (30)
	III	263 (33.8)
	IV	61 (7.8)

Διαφοροποίηση	Καλή	66 (8.5)
	Μέτρια	603 (77.4)
	Φτωχή	110 (14.1)
EMVI	Θετικό	71 (9.1)
	Αρνητικό	708 (90,9)
Νεοεπικουρική θεραπεία*	Ναι	149 (57.8)
	Όχι	109 (42.2)
TRG*	0	28 (18.8)
	1	31 (20.8)
	2	51 (34.2)
	3	39 (26.2)

EMVI: εξωτοιχωματική αγγειακή διήθηση, TRG: βαθμονόμησης υποστροφής του όγκου που προτείνεται από την Αμερικάνικη Κοινή Επιτροπή για τον Καρκίνο (AJCC)

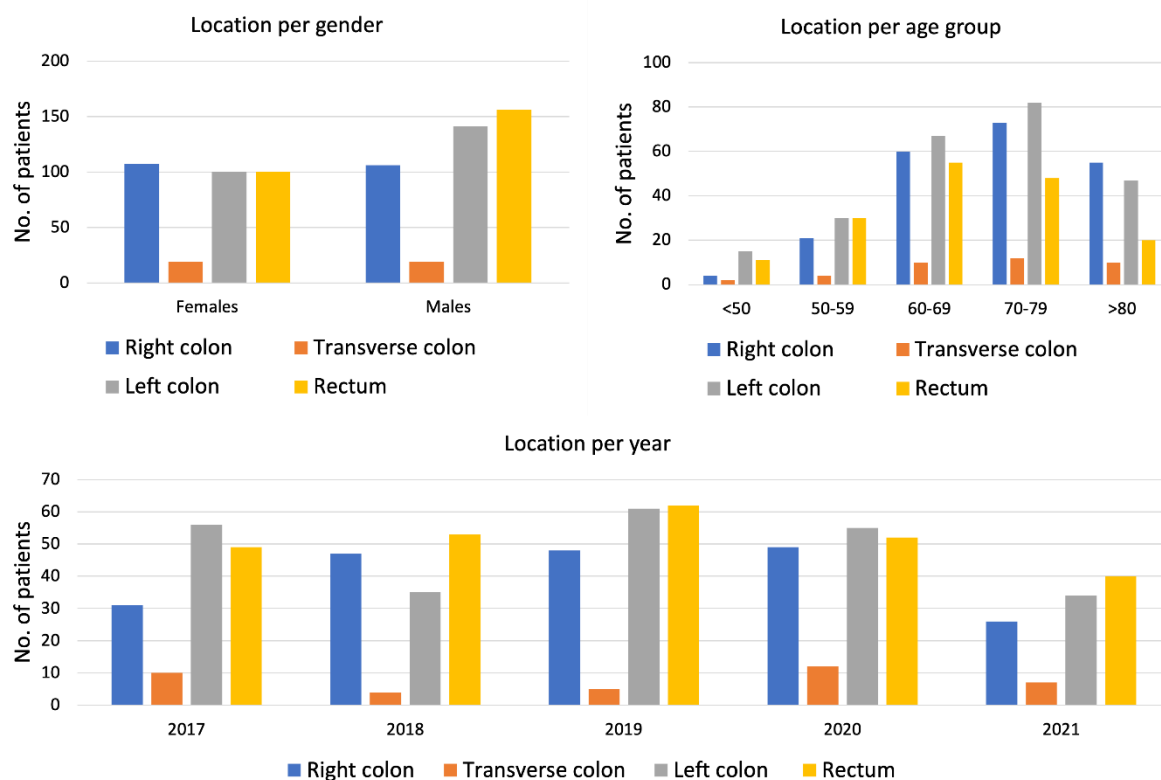
*για τα περιστατικά με καρκίνο του ορθού

Όπως φαίνεται και στον πίνακα η πλειονότητα των χειρουργείων πραγματοποιήθηκε με ανοιχτή μέθοδο (63.2%). Οι περισσότεροι ασθενείς ήταν σταδίου II και III (63.8%), με μέτριο βαθμό διαφοροποίησης (77.4%) ενώ μόνο το 9.1% παρουσίαζε εξωτοιχωματική αγγειακή διήθηση και μόνο το 8.5% εμφάνιζε ήδη μετάσταση κατά τη χρονική περίοδο της επέμβασης.

Όσον αφορά τους ασθενείς με καρκίνο του ορθού οι περισσότεροι είχαν λάβει νεοεπικουρική θεραπεία (57.8%) και το 18.8% αυτών παρουσίασε πλήρη υποστροφή του όγκου με καμία ανίχνευση καρκινικών κυττάρων στο χειρουργικό παρασκεύασμα.

Όπως φαίνεται και στην εικόνα 2α, στη μελέτη αυτή παρατηρήθηκε μια μικρή υπεροχή της εντόπισης του ΚΟΚ στο δεξιό κόλον στις γυναίκες ασθενείς, ενώ στους άνδρες οι περισσότεροι όγκοι εντοπίζονται στο ορθό με μικρή διαφορά από το αριστερό κόλον. Χωρίζοντας το δείγμα μας σε ηλικιακές ομάδες κατά 10ετία, όπως φαίνεται στην εικόνα 2β, παρατηρείται μια υπεροχή του καρκίνου

του αριστερού κόλου σχεδόν σε όλες τις ηλικιακές ομάδες με εξαίρεση τους ασθενείς άνω των 80 ετών, στους οποίους επικρατεί ο καρκίνος του δεξιού κόλου. Τέλος αν χωρίσουμε τα περιστατικά ανά χρονολογικό έτος (εικόνα 2γ) παρατηρούμε ότι το 2017 και το 2020, στις δύο αυτές κλινικές, χειρουργήθηκαν περισσότεροι καρκίνοι του αριστερού κόλου, ενώ τις υπόλοιπες χρονιές τα περιστατικά με καρκίνο στο ορθό ήταν τα περισσότερα.



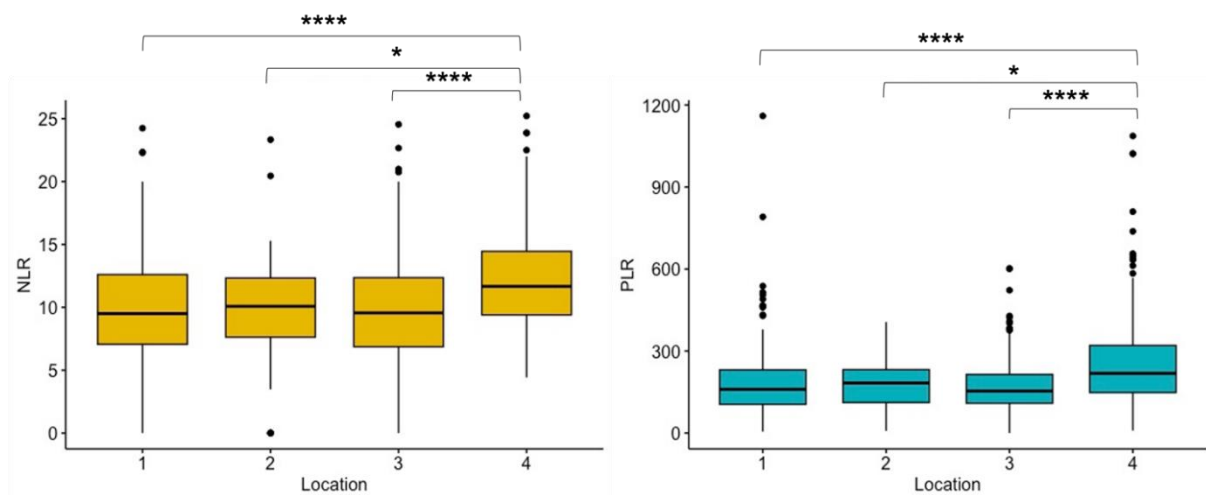
Εικόνα 2. Εντόπιση του κολορρθικού καρκίνου στο δείγμα ασθενών μας όταν αυτό διαχωριστεί κατά α) φύλο, β) ηλικιακή ομάδα και γ) χρονολογικό έτος

Στο σύνολο των 779 ασθενών που καταγράφηκαν σε αυτή την εργασία έγινε ανάλυση των δεδομένων για τη σχέση μεταξύ του συνολικού αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων και των τιμών του NLR και του PLR με την ηλικία και το φύλο των ασθενών καθώς και με τα κλινικοπαθολογικά χαρακτηριστικά των όγκων και τα αποτελέσματα αναφέρονται στον Πίνακα 4. Στατιστικά σημαντική συσχέτιση βρέθηκε να υπάρχει μεταξύ των τιμών του NLR και της ηλικίας του ασθενούς, της εντόπισης του καρκίνου στο παχύ έντερο, της μέγιστης διαμέτρου του όγκου, του σταδίου T, του σταδίου N, του αριθμού των διηθημένων λεμφαδένων (στάδιο N), του συνολικού αριθμού των λεμφαδένων του παρασκευάσματος, της ύπαρξης μετάστασης, του ογκολογικού σταδίου του ασθενούς (TNM) καθώς και με το αν ο ασθενής είχε λάβει νεοεπικουρική θεραπεία. Όσον αφορά τις τιμές του PLR βρέθηκε συσχέτιση στατιστικά σημαντική με την εντόπιση του όγκου στο παχύ έντερο, τον συνολικό αριθμό των λεμφαδένων στο χειρουργικό παρασκεύασμα, τον λόγο των θετικών λεμφαδένων προς τον αριθμό των συνολικών λεμφαδένων, την ύπαρξη εξωτοιχωματικής διήθησης των αγγείων, της ύπαρξης μετάστασης και με τη neoadjuvant θεραπεία.

Πίνακας 4. Η συσχέτιση μεταξύ NLR, PLR και WBC και των κλινικοπαθολογικών χαρακτηριστικών των ασθενών που χειρουργήθηκαν σε τακτική βάση για κολοορθικό καρκίνο.

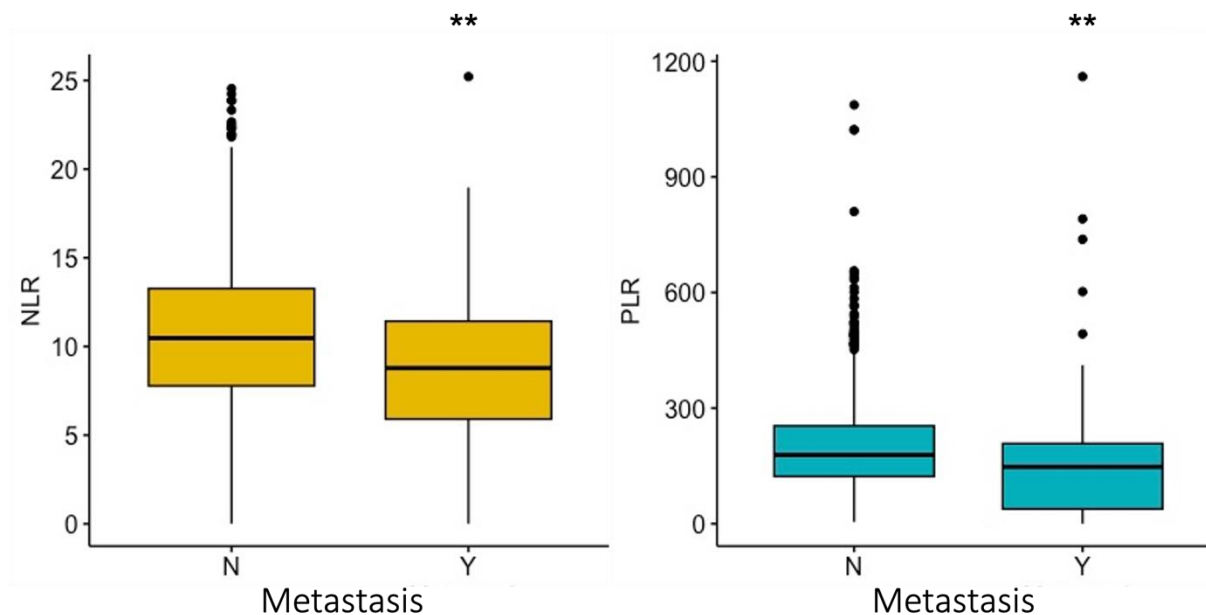
	WBC	NLR	PLR
Ηλικία	0.2723	2.20x10 ⁻¹⁶	0.3496
Φύλο	0.5323	0.7526	0.07384
Εντόπιση	2.20 x10 ⁻¹⁶	1.08x10 ⁻⁰⁹	8.17x10 ⁻¹⁴
Δεξί κόλον – ορθό	1.41x10 ⁻¹³	1.78x10 ⁻⁷	6.62x10 ⁻¹⁰
Εγκάρσιο κόλον – ορθό	2.41x10 ⁻⁴	2.65x10 ⁻²	1.85x10 ⁻²
Αριστερό κόλον- ορθό	2.85x10 ⁻¹²	2.41x10 ⁻⁸	3.29x10 ⁻¹²
Μέγιστη διάμετρος	0.56	7.00x10 ⁻⁰⁸	0.88
T στάδιο	2.30x10 ⁻⁰⁵	0.0002173	0.1447
<i>T1-T4a</i>	0.00612		
<i>T1-T4b</i>	0.0152		
<i>T2-T4a</i>	0.000732	0.00294	
<i>T2-T4b</i>	0.0117	0.0200	
N στάδιο	0.09796	0.01364	0.5651
Σταδιοποίηση	0.01508	0.02809	0.1035
Αριθμός λεμφαδένων	2.20x10 ⁻¹⁶	2.20x10 ⁻¹⁶	2.25x10 ⁻¹³
N ratio	0.017	0.69	0.017
Διαφοροποίηση	0.6004	0.2656	0.1422
EMVI	0.8	0.936	0.0114
Μετάσταση	0.02436	0.001524	0.003645
Neoadjuvant	1.242x10 ⁻¹¹	2.928x10 ⁻⁰⁵	5.654x10 ⁻¹³

Πιο συγκεκριμένα κατά τη σύγκριση των τιμών του NLR και του PLR με την ανατομική περιοχή του παχέος εντέρου στην οποία είχε αναπτυχθεί ο καρκίνος παρατηρήθηκε ότι υψηλότερες τιμές και των δύο λόγων σχετίζονταν με όλο και περιφερικότερη εντόπιση του όγκου (εικόνα 3), με τις υψηλότερες τιμές να καταγράφονται στον καρκίνο του ορθού.



Εικόνα 3. Σχέση τιμών NLR και PLR με την ανατομική περιοχή του παχέος εντέρου στην οποία εντοπίζεται ο καρκίνος όπου 1:δεξιό κόλον, 2:εγκάρσιο κόλον, 3:αριστερό κόλον και 4:ορθό. Κίτρινο γράφημά:NLR, μπλε γράφημα: PLR

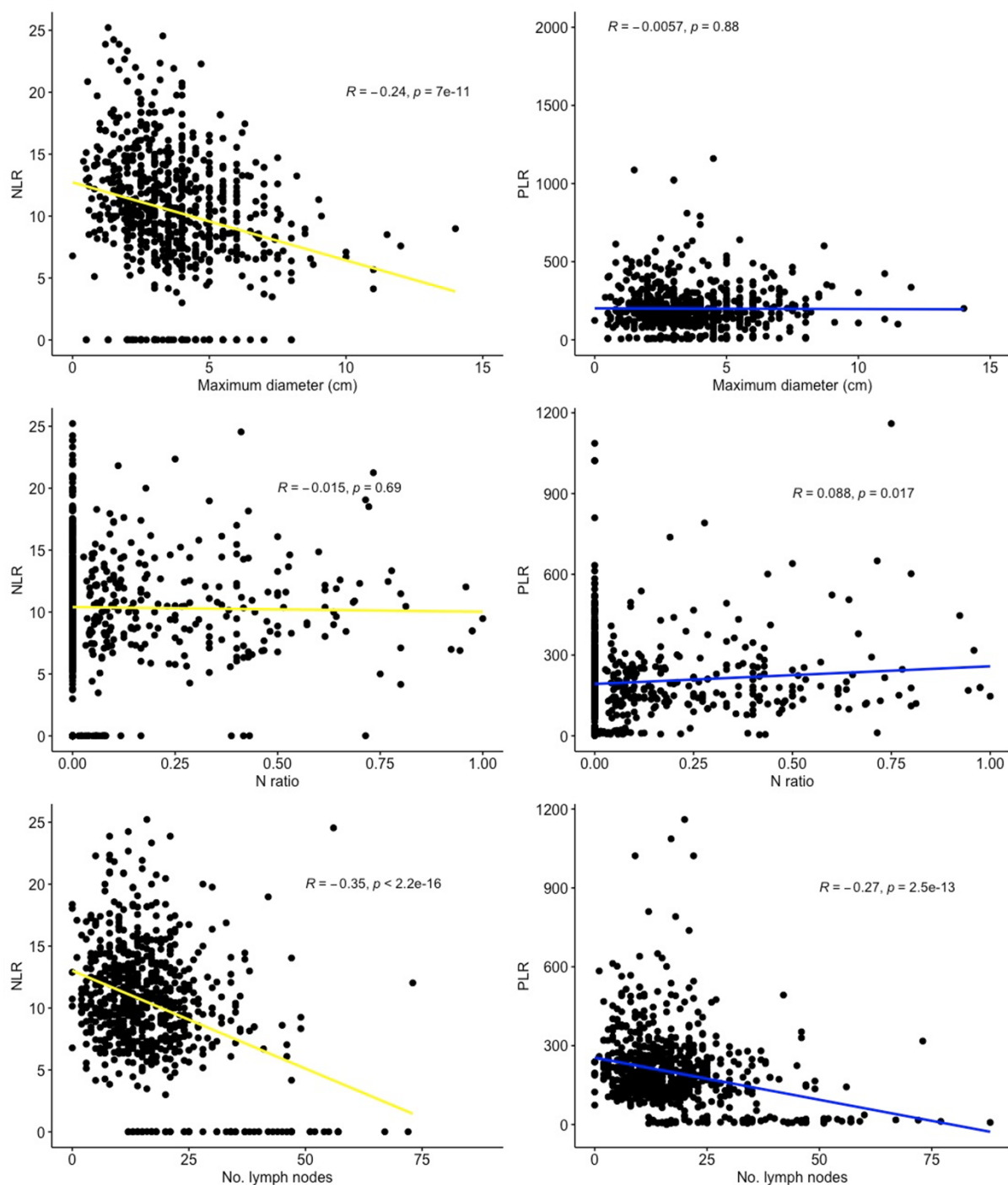
Επίσης στατιστικά σημαντική διαφορά εντοπίστηκε στις τιμές NLR και PLR μεταξύ των ασθενών που είχαν δευτεροπαθείς εντοπίσεις και αυτών που δεν είχαν (εικόνα 4), με τις υψηλές τιμές να σχετίζονται με την παρουσία μετάστασης.



Εικόνα 4. Σχέση τιμών NLR και PLR με την ύπαρξη μετάστασης. Y:οι ασθενείς είχαν μετάσταση και N: οι ασθενείς που δεν είχαν. Κίτρινο γράφημά:NLR, μπλε γράφημα: PLR

Από τη σύγκριση των κλινικοπαθολογικών χαρακτηριστικών των όγκων στο χειρουργικό παρασκεύασμα και των τιμών NLR και PLR, όπως φαίνεται και στην εικόνα 5^α, στατιστικά σημαντική

συσχέτιση βρέθηκε μεταξύ των τιμών NLR και της μέγιστης διαμέτρου του όγκου, με τις υψηλότερες τιμές να σχετίζονται με όγκους μικρότερης διαμέτρου.

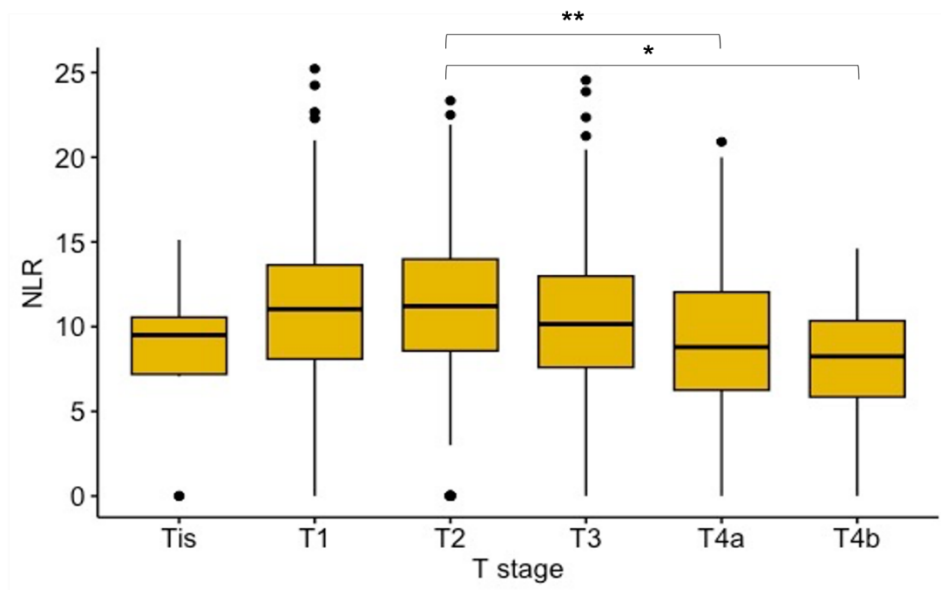


Εικόνα 5. Σχέση τιμών NLR και PLR με α) τη μέγιστη διάμετρο του όγκου, β) τον λόγο θετικών λεμφαδένων προς τον συνολικό αριθμό των λεμφαδένων και γ) τον συνολικό αριθμό των λεμφαδένων του χειρουργικού παρασκευάσματος. Κίτρινη γραμμή: NLR, μπλε γραμμή: PLR

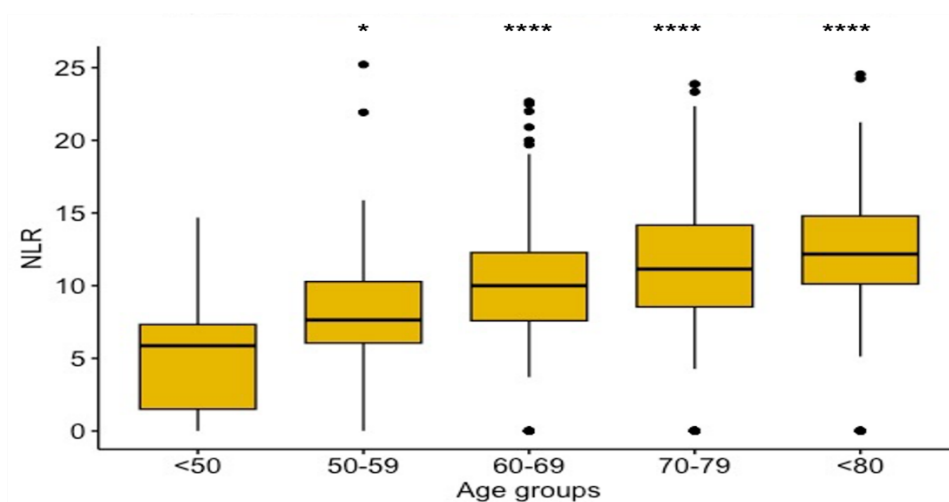
Εντύπωση προκαλεί η συσχέτιση των τιμών NLR και PLR με το συνολικό αριθμό λεμφαδένων στο παρασκεύασμα, με τις υψηλές τιμές να σχετίζονται με μικρότερο αριθμό συνολικών λεμφαδένων (εικόνα 5γ). Ενώ από τη σύγκριση με τον λόγο των θετικών λεμφαδένων προς τον συνολικό αριθμό των

λεμφαδένων προκύπτει στατιστικά σημαντική συσχέτιση μόνο με τις τιμές του PLR, με τις υψηλότερες τιμές να σχετίζονται με λόγους που πλησιάζουν προς το 1 (εικόνα 5β).

Σχετικά με την τοπική διήθηση του όγκου (Τα στάδιο) στατιστικά σημαντική συσχέτιση φάνηκε μόνο με τις τιμές του NLR με τις υψηλότερες τιμές να σχετίζονται με το στάδιο T2 (εικόνα 6) και η διαφορά τους από τις τιμές των ασθενών με T4 όγκους παρουσίασαν στατιστική σημαντικότητα. Επίσης οι τιμές του NLR φάνηκε να σχετίζονται και με την ηλικία του ασθενούς με τις τιμές να είναι υψηλότερες όσο μεγαλύτερο ήταν η ηλικιακή ομάδα στην οποία ανήκε ο ασθενής (εικόνα 7)

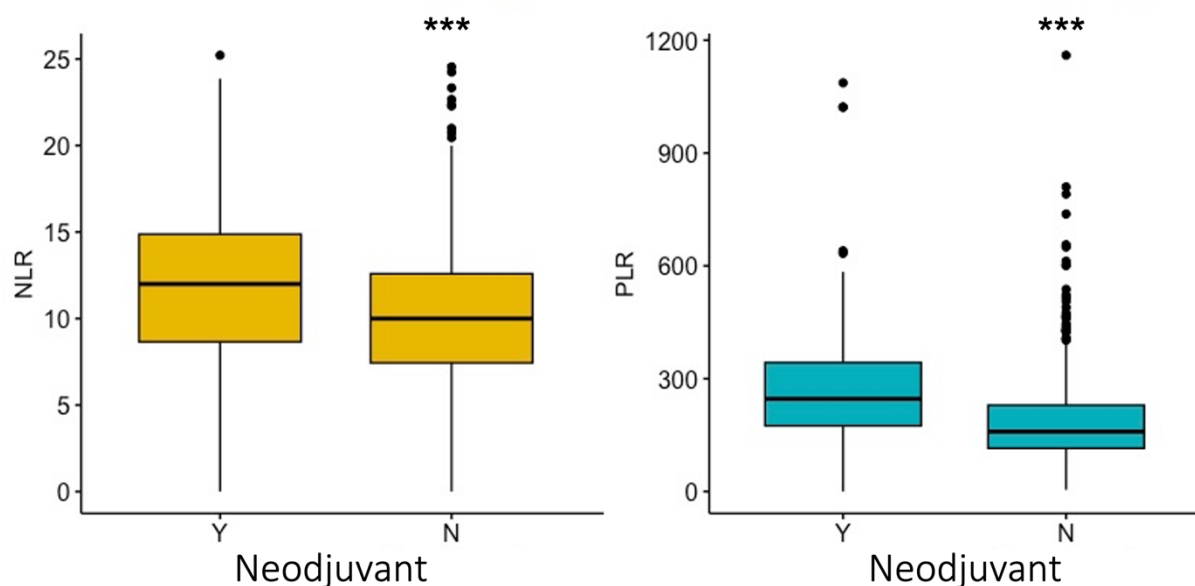


Εικόνα 6. Σχέση τιμών NLR με τον βαθμό τοιχωματικής διήθησης του εντέρου (στάδιο T του όγκου)



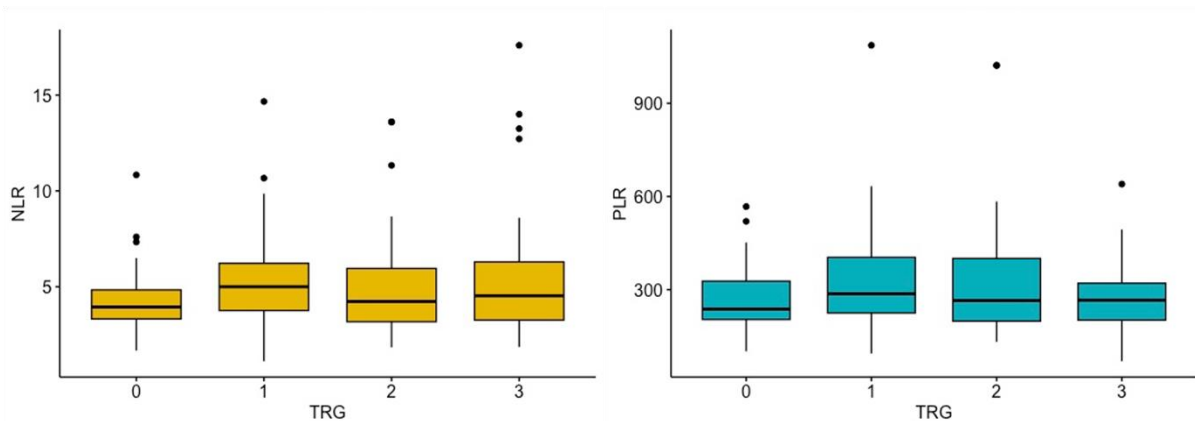
Εικόνα 7. Σχέση τιμών NLR και ηλικίας των ασθενών χωρισμένων σε ομάδες ανά 10ετία.

Τέλος αναλύοντας ξεχωριστά τα περιστατικά με καρκίνο του ορθού αναδείχθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των τιμών NLR και PLR και με το αν ο ασθενής είχε λάβει νεοεπικουρική θεραπεία, με τις υψηλές τιμές να σχετίζονται με τη λήψη θεραπείας (εικόνα 8).



Εικόνα 8. Σχέση τιμών NLR και PLR με τη νεοεπικουρική θεραπεία. Y: οι ασθενείς που έλαβαν νεοεπικουρική θεραπεία και N: οι ασθενείς που δεν έλαβαν. Κίτρινο γράφημά: NLR, μπλε γράφημα: PLR

Αντίθετα ο βαθμός ανταπόκρισης και υποτροφής του όγκου μετά τη νεοεπικουρική θεραπεία, όπως αυτή καταγράφεται στις ιστολογικές εκθέσεις βάσει της βαθμονόμησης της Αμερικάνικης Μεικτής Επιτροπής για τον Καρκίνο (AJCC), δεν φαίνεται να έχει καμία στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τις τιμές NLR και PLR όπως φαίνεται και στην εικόνα 9.



Εικόνα 9. Σχέση τιμών NLR και PLR με τον βαθμό υποτροφής του όγκου σύμφωνα με τη βαθμονόμηση της Αμερικάνικης Μεικτής Επιτροπής για τον Καρκίνο (AJCC). Κίτρινο γράφημά: NLR, μπλε γράφημα: PLR

6.4. Συζήτηση

Ο κολοροθικός καρκίνος είναι η τρίτη συχνότερα εμφανιζόμενη μορφή καρκίνου και η δεύτερη πιο θανατηφόρα κακοήθεια. Σύμφωνα και με τα δεδομένα που έχουν προκύψει από την GLOBOCAN 2020 είναι πιο συχνός στους άνδρες (1.2:1) ενώ η πλειονότητα των περιστατικών αφορά ηλικίες άνω των 65 χρονών. Μάλιστα η πιθανότητα εμφάνισης σε ασθενείς άνω των 65 είναι κατά τρεις φορές μεγαλύτερη συγκριτικά με τις ηλικίες μεταξύ 50-64 χρονών και τριάντα φορές μεγαλύτερη από τις ηλικίες 25-49 χρονών[1].

Από τα ευρήματα της αναδρομικής μελέτης μας που αφορούν τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών με ΚΟΚ που αντιμετωπίστηκαν από τη Χειρουργική Ογκολογική κλινική του ΓΑΟΝΑ «Άγιος Σάββας» και τη Β' Χειρουργική κλινική του νοσοκομείου «ΜΗΤΕΡΑ», προκύπτει ότι 56,7% αφορούσε άνδρες ασθενείς ενώ το 43,3% γυναίκες. Επίσης το 33,2% των ασθενών ήταν ηλικίας μικρότερης ή ίσης των 65 ετών ενώ το 66,8% ήταν άνω των 65 ετών. Τα ποσοστά αυτά είναι αρκετά κοντά στα αντίστοιχα που έχουν καταγραφεί από την GLOBOCAN 2020, όπου για το έτος 2020 από τα 1.931.590 περιστατικά κολοροθικού καρκίνου που καταγράφηκαν παγκοσμίως τα 44,8% ήταν γυναίκες και τα 55,2% άνδρες, ενώ όσον αφορά τις ηλικιακές ομάδες το 40,2% ήταν νεότερο των 65 ετών ενώ το 59,8% μεγαλύτερο. Η μεγαλύτερη επίπτωση που παρατηρείται στους άνδρες μπορεί να οφείλεται σε έναν συνδυασμό παραγόντων. Συγκριτικά με τις γυναίκες φαίνεται οι άντρες να είναι πιο ευάλωτοι στους περιβαλλοντικούς παράγοντες, έχουν μεγαλύτερη έκθεση σε παράγοντες κινδύνου (αλκοολούχα ποτά, κάπνισμα, μη υγιεινή διαίτα, σπλαχνικό λίπος), είναι περισσότερο απείθαρχοι όσον αφορά τον τακτικό προληπτικό έλεγχο και δεν υπόκεινται στην προστατευτική δράση των ενδογενών οιστρογόνων όπως οι γυναίκες[33].

Παρόλο που ο ΚΟΚ αναπτύσσεται σε ένα όργανο, το παχύ έντερο, είναι ωστόσο μια πολύ ετερογενής ασθένεια που αποτελείται από πολλούς υπότυπους με διαφορετικής αιτιολογία και κλινική πορεία. Παραδοσιακά χωρίζεται σε τρεις κατηγορίες ανάλογα με την ανατομική θέση του καρκίνου σε ένα από τα τρία τμήματα του παχέος εντέρου: το εγγύς κόλον (τυφλό, ανιόν, ηπατική καμπή και εγκάρσιο), το άπω κόλον (σπληνική καμπή, κατión και σιγμοειδές) και το ορθό. Μελέτες έχουν δείξει αιτιολογική ετερογένεια του ΚΟΚ ανάλογα με την εντόπισή του καθώς και διαφορετική συσχέτιση με παράγοντες κινδύνου (π.χ. το κάπνισμα σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου στο εγγύς κόλον και το ορθό αλλά όχι στο άπω κόλον. Οι διαφορές αυτές ίσως συσχετίζονται με τη προοδευτική αύξηση στο pH, το μικροβιακό φορτίο και τα λιπαρά οξέα χαμηλής αλύσου που παρατηρείται από το εγγύς κόλον προς το ορθό. Στο δείγμα μας καταγράφηκαν περισσότερα περιστατικά ΚΟΚ στο εγγύς κόλον στις γυναίκες ενώ στους άντρες κυριαρχούν οι καρκίνοι του ορθού και του αριστερού κόλου. Επίσης στους ασθενείς κάτω των 80 ετών υπερτερούν οι καρκίνοι του αριστερού όλου και του ορθού, ενώ σε αυτούς άνω των 80 οι καρκίνοι του δεξιού κόλου. Τα στοιχεία που έρχονται σε συμφωνία με μεγάλες πλατφόρμες καταγραφής τόσο σε Ευρωπαϊκές όσο και Αμερικάνικες μελέτες[33].

Από το 1963 που διατυπώθηκε η θεωρία από τον Virchow για την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων σε περιοχές χρόνιας φλεγμονής, μέχρι και σήμερα αυτή η αιτιολογική σχέση μεταξύ φλεγμονής, μη ειδικής ανοσίας και καρκίνου είναι ευρέως αποδεκτή. Η φλεγμονή είναι σημαντικός παράγοντας τόσο για την ανάπτυξη του όγκου, την εξάπλωσή του αλλά και την απάντησή του στη θεραπεία. Η παρουσία των φλεγμονωδών κυττάρων, αυξητικών παραγόντων, του ενεργοποιημένου συνδετικού ιστού και παραγόντων που προάγουν τις βλάβες στην αλυσίδα του DNA στο περιβάλλον της φλεγμονής ενεργούν για να στηρίξουν τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων και αυξάνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης νεοπλασίας. Από την άλλη μεριά ο ίδιος ο όγκος αυξάνει τις φλεγμονώδεις διεργασίες και ενισχύει τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων καθώς και την ανάπτυξη

μεταστάσεων, μειώνοντας την κυτταρική απόπτωση και αυξάνοντας την νεοαγγειογένεση και τις βλάβες του DNA. Η πιο ισχυρή συσχέτιση μεταξύ χρόνιας φλεγμονής και κακοήθειας που είναι αποδεκτή είναι αυτή του καρκίνου του παχέος εντέρου και του ορθού που αναπτύσσεται σε έδαφος φλεγμονωδών παθήσεων του παχέος εντέρου. Επομένως η πρόγνωση των ασθενών με κολοορθικό καρκίνο δεν σχετίζεται μόνο με την βιολογική συμπεριφορά του όγκου αλλά και από την φλεγμονώδη αντίδραση του οργανισμού[31].

Η φλεγμονώδης απάντηση εκτιμάται με μια σειρά από βιοχημικούς δείκτες, κατά παράδοση μέσω γενικών εξετάσεων αίματος, όπως η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) καθώς και διάφορες καταμετρήσεις λευκοκυττάρων και αιμοπεταλίων. Η CRP είναι ένας δείκτης συστημικής φλεγμονής και έχει αναγνωριστεί ως προγνωστικός παράγοντας σε ασθενείς με κολοορθικό και γαστρικό καρκίνο. Ωστόσο τα επίπεδα της CRP του αίματος δεν ανήκουν στον προεγχειρητικό έλεγχο ρουτίνας των τακτικών χειρουργείων. Αντίθετα τόσο το NLR όσο και το PLR, τα οποία υπολογίζονται από τις τιμές των ουδετερόφιλων, των λεμφοκυττάρων και των αιμοπεταλίων, είναι πιο εύκολα διαθέσιμα για αναδρομικές μελέτες καθώς και πιο φθηνά σαν εξέταση από τον προσδιορισμό της CRP. Έχουν υπάρξει πολλές μελέτες που έχουν συσχετίσει τις αυξημένες τιμές NLR και PLR με φτωχή πρόγνωση σε ασθενείς με καρκίνο ωοθηκών, στήθους, πνεύμονα, οισοφάγου, στομάχου και παχέος εντέρου και ορθού.

NLR έχει ορισθεί ως ο λόγος του συνολικού αριθμού των ουδετερόφιλων προς τον αριθμό των λεμφοκυττάρων και επομένως η συσχέτιση μεταξύ υψηλής τιμής και φτωχής πρόγνωσης σε ασθενείς με κολοορθικό καρκίνο που έχει φανεί σε προηγούμενες μελέτες είναι πιθανά ενδεικτικό της θετικής επίδρασης στην ανάπτυξη του καρκίνου όταν υπάρχει ουδετεροφιλία στο περιβάλλον του όγκου. Οι καρκινικοί όγκοι έχει αποδειχθεί ότι παράγουν κυτταρικούς αυξητικούς παράγοντες όπως G-CSF(Granulocyte Colony Stimulating Factor), TNF- α (Tumor necrosis factor- α), IL-1(ιντερλευκίνη-1) και IL-6(ιντερλευκίνη-6) οι οποίοι με την σειρά τους αυξάνουν την ουδετεροφιλία τόσο στο μικροπεριβάλλον του όγκου όσο και συστηματικά. Τα ουδετερόφιλα προάγουν την ανάπτυξη και μετάσταση του όγκου μέσω του επανασχεδιασμού του εξωκυττάριου σκελετού και της παραγωγής ελεύθερων ριζών οξυγόνου, μονοξειδίου του αζώτου και αργινάσης, τα οποία καταστέλλουν την απάντηση των T κυττάρων και αυξάνουν την πιθανότητα δημιουργίας μεταλλάξεων. Επιπλέον τα ουδετερόφιλα καταστέλλουν τη δράση των λεμφοκυττάρων εμποδίζοντας έτσι την ανοσολογική αντίδραση εναντίον της ογκογένεσης. Ο Chiang et al παρουσίασαν ότι ασθενείς με κολοορθικό καρκίνο και υψηλό NLR τείνουν να έχουν μεγαλύτερους όγκους και πιο προχωρημένο στάδιο καρκίνου, ενώ ασθενείς με καρκίνο σταδίου II και III και υψηλές τιμές NLR παρουσιάζουν φτωχότερη πενταετή επιβίωση ελεύθερης νόσου[34].

Στην ανάλυση που κάναμε στα δικά μας δεδομένα οι τιμές του NLR παρουσίασαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την ηλικία των ασθενών, με τις μεγαλύτερες τιμές να καταγράφονται σε μεγαλύτερες ηλικίες και αντίστοιχα ευρήματα είχαν οι Dolan et al (2018) και Chen et al (2017). Επίσης παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση των τιμών του NLR όσο πιο περιφερικά εντόπιζαν ο όγκος με τις μεγαλύτερες τιμές να σημειώνονται στον καρκίνο του ορθού ευρήματα που καταγράφονται και από τους Chen et al (2017) και έρχονται σε αντίθεση με τους Dolan et al (2018) και Zou et al (2016) που δεν βρίσκουν στατιστικά σημαντική συσχέτιση. Σημαντική ήταν και η συσχέτιση των τιμών του NLR με το T και το N στάδιο του όγκου καθώς και με την ύπαρξη μετάστασης, σε αντίθεση όμως με τον Chen et al (2017) όπου υψηλότερες τιμές σχετίζονται με υψηλότερο T, στα δικά μας δεδομένα οι υψηλότερες τιμές καταγράφονται στους T2 όγκους. Όσον αφορά τη μέγιστη διάμετρο του όγκου και τον συνολικό αριθμό των λεμφαδένων στο χειρουργικό παρασκεύασμα, όπως στους Chen et al (2017) και Zou et al (2016), βρέθηκε σημαντική συσχέτιση με τη διαφορά ότι οι υψηλότερες τιμές συσχετίζονταν με μικρότερη διάμετρο και μικρότερο αριθμό λεμφαδένων στα δικά μας δεδομένα. Τέλος

στους ασθενείς με καρκίνο του ορθού, τόσο στην εργασία μας όσο και στους Dolan et al (2020) υψηλές τιμές NLR σχετίζονταν με τους ασθενείς που έλαβαν νεοεπικουρική θεραπεία[34-37].

PLR έχει ορισθεί ως ο λόγος του συνολικού αριθμού των αιμοπεταλίων προς τον αριθμό των λεμφοκυττάρων και επομένως η συσχέτιση των υψηλών τιμών με φτωχή πρόγνωση σε ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου και του ορθού είναι πιθανά ενδεικτική της θετικής επίδρασης που έχουν στην πρόοδο του καρκίνου τα αιμοπετάλια. Τα αιμοπετάλια είναι γνωστά για τη σημασία τους στην αιμόσταση και στην θρόμβωση, σαν διαδικασία επούλωσης, Επιπλέον όμως προάγουν την αύξηση των κυττάρων του όγκου, την κυτταρική μετανάστευση και την αγγειογενέση. Από τη μεριά τους οι καρκινικοί όγκοι προκαλούν τη συσσωμάτωση των αιμοπεταλίων που είναι γνωστό πως μπορεί να δώσει το έναυσμα για ανάπτυξη θρομβώσεων που σχετίζονται με τον καρκίνο. Τα αιμοπετάλια που συγκεντρώνονται στο μικροπεριβάλλον του όγκου απελευθερώνουν και ενεργοποιούν αυξητικούς παράγοντες που τελικά προάγουν την ανάπτυξή του. Επιπλέον προάγουν την αγγειογενέση μέσω αγγειακών ενδοθηλιακών αυξητικών παραγόντων βοηθώντας έτσι στην καλή αιμάτωση, επιβίωση και ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων. Ωστόσο τα αιμοπετάλια δρουν και προστατευτικά προς τα κύτταρα του όγκου δημιουργώντας ένα προστατευτικό δίχτυ από ινογόνο πέριξ αυτών απομονώνοντας τα από το ανοσοποιητικό του οργανισμού και εμποδίζοντας τα μεγάλα κοκκιώδη κύτταρα (NK-κύτταρα) να έρθουν σε άμεση επαφή με τα καρκινικά κύτταρα και να τα καταστρέψουν. Τα καρκινικά κύτταρα έχουν την ικανότητα να επηρεάζουν την λειτουργία των αιμοπεταλίων και να τη ρυθμίζουν προς όφελος, της επιβιώσής τους, του πολλαπλασιασμού τους και τη μετάστασή τους. Πάρα πολλές μελέτες έχουν συσχετίσει τις υψηλές τιμές PLR και μικρότερης επιβίωσης σε ασθενείς με συμπαγείς όγκους. Ο Szkandera et al παρατήρησαν ότι αυξημένες τιμές PLR είχαν ισχυρή συσχέτιση με μικρότερο χρόνο υποτροπής της νόσου καθώς και μια τάση μικρότερης επιβίωσης σε ασθενείς με κολοορθικό καρκίνο σταδίου II και III που υπεβλήθηκαν σε θεραπευτική κολεκτομή. Επίσης ο Liu et al ανέφεραν ότι ασθενείς με κολοορθικό καρκίνο και υψηλές τιμές PLR παρουσίαζαν σημαντικά μικρότερη πενταετή επιβίωση συγκριτικά με ασθενείς με χαμηλότερες τιμές και αναγνώριζαν την προεγχειρητική τιμή του PLR ως κλινικά σημαντικό προσδιορισμό της πρόγνωσης σε εξαιρεσίμους καρκίνους του παχέος εντέρου και του ορθού[34].

Στην αναδρομική μελέτη που κάναμε παρατηρήθηκε συσχέτιση του PLR με την εντόπιση του όγκου καθώς και για την ύπαρξη μετάστασης, παρόμοια με αυτή του NLR και η οποία αναφέρεται και σε άλλες μελέτες όπως του Chen et al (2017) Επίσης στατιστικά σημαντική ήταν και η συσχέτιση μεταξύ του PLR και της εξωτοιχωματικής αγγειακής διήθησης από καρκινικά κύτταρα αλλά και με τους ασθενείς με καρκίνο του ορθού που έλαβα νεοεπικουρική θεραπεία, ευρήματα που συναντάμε και στη μελέτη των Dolan et al (2020). Αντίθετα με τους Zou et al (2016), Chen et al (2017) και Dolan et al (2018) καμία συσχέτιση δεν βρήκαμε μεταξύ του PLR και του σταδίου T και N και της διαφοροποίησης του όγκου. Τέλος παρατηρήθηκε ότι οι υψηλές τιμές PLR σχετίζονταν με μικρότερο αριθμό λεμφαδένων στο χειρουργικό παρασκεύασμα και λόγο θετικών λεμφαδένων προς συνολικούς λεμφαδένες πιο κοντά στο 1[34-37].

Εξετάζοντας ξεχωριστά τους ασθενείς με καρκίνο του ορθού, που αποτελούσαν το ένα τρίτο του δείγματός μας, το 57,8% έλαβε νεοεπικουρική θεραπεία και είχε στατιστικά σημαντικά υψηλότερες τιμές PLR και NLR σε σύγκριση με αυτούς που δεν έλαβαν. Σε αυτούς που έλαβαν την θεραπεία και ακολούθως χειρουργήθηκαν παρατηρήθηκε στις ιστολογικές εκθέσεις πλήρη ανταπόκριση και υποστροφή του όγκου σε ποσοστό 18,8% που είναι εντός του ποσοστού (15-20%) που καταγράφεται στη διεθνή βιβλιογραφία. Δυστυχώς δεν ήταν καταγεγραμμένο για τους περισσότερους το σχήμα που ακολούθησαν, ούτε ο χρόνος που μεσολάβησε για το χειρουργείο. Επίσης παρόλο που στην ανάλυση δεν αποδείχθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ NLR και PLR με τον βαθμό υποστροφής (TRG), ωστόσο φαίνεται να υπάρχει μία τάση αύξησης των τιμών όσο μικρότερη είναι η ανταπόκριση του όγκου στην θεραπεία που προηγήθηκε[35].

Η συγκεκριμένη μελέτη, όντας αναδρομική, έπρεπε να προσαρμοστεί και να περιοριστεί στις δυνατότητες που της παρείχαν τα καταγραφικά δεδομένα των ασθενών που σε πολλές περιπτώσεις ήταν ελλιπέστατα. Δυστυχώς δεν ήταν εύκολα προσβάσιμη η πληροφορία για την μετεγχειρητική παρακολούθηση των ασθενών για καταγραφή της συνολικής επιβίωσης καθώς και της επιβίωσης ελεύθερης νόσου. Επίσης δεν υπήρχε καταγραφή σε όλους τους ασθενείς που είχαν λάβει προεγχειρητική θεραπεία αν είχαν λάβει το μακρύ ή το βραχύ σχήμα καθώς και το χρονικό διάστημα που είχε μεσολαβήσει μεταξύ τελευταίας συνεδρίας και χειρουργείου. Επίσης όσον αφορά το EMVI στις παθολογοανατομικές εκθέσεις πολλές φορές δεν αναφέρονταν καθόλου και σε αυτές τις περιπτώσεις το καταγράψαμε σαν αρνητικό. Παρόμοια προβλήματα είχαμε και με άλλα χαρακτηριστικά του όγκου που δεν αναλύθηκαν σε αυτή την εργασία (tumor budding, ποσοστό βλέννης) γεγονός που ενισχύει την ανάγκη ύπαρξης τυποποιημένων ιστολογικών εκθέσεων και εξειδικευμένων παθολογοανατόμων.

Η εργασία αυτή θα μπορούσε να επεκταθεί με τη μελέτη τόσο της επιβίωσης όσο και της υποτροπής των ασθενών αυτών συγκριτικά με τις τιμές NLR και PLR καθώς και άλλων δεικτών ή σκορ συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης του οργανισμού. Επίσης θα μπορούσε να μελετηθεί η συσχέτιση που παρατηρήθηκε με τις τιμές NLR, PLR και την εντόπιση του KOK συγκριτικά με τα μοριακά μονοπάτια καρκινογένεσης που ξέρουμε ότι έχουν διαφορετική επικράτηση στο εγγύς και άπω κόλον και ορθό (MSI, CIMP, BRAF, KRAS, APC, TP53).

Συμπερασματικά τόσο το NLR όσο και το PLR είναι δύο εύκολα υπολογίσιμοι και αρκετά αξιόπιστοι δείκτες υπολογισμού της φλεγμονώδους αντίδρασης του οργανισμού και βάση των συσχετίσεων που αποδείχθηκαν στην μελέτη μας αλλά και σε άλλες παρόμοιες μελέτες παγκοσμίως μπορούν να χρησιμοποιηθούν σαν ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες στους ασθενείς με KOK. Χρειάζονται σίγουρα μεγαλύτερες, καλύτερα σχεδιασμένες προοπτικές και πολυκεντρικές μελέτες που να ενισχύουν αυτά τα ευρήματα.

7. Βιβλιογραφία

1. Sung, H., et al., *Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. CA: a cancer journal for clinicians, 2021. **71**(3): p. 209-249.
2. Institute, N.C., *SEER* Explorer: An interactive website for SEER cancer statistics*. Surveillance Research Program. 2017, National Cancer Institute Bethesda, MD.
3. Wong, M.C., et al., *Differences in incidence and mortality trends of colorectal cancer worldwide based on sex, age, and anatomic location*. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2021. **19**(5): p. 955-966. e61.
4. Jasperson, K.W., et al., *Hereditary and familial colon cancer*. Gastroenterology, 2010. **138**(6): p. 2044-2058.
5. Fearon, E.R. and B. Vogelstein, *A genetic model for colorectal tumorigenesis*. cell, 1990. **61**(5): p. 759-767.
6. Ma, H., et al., *Pathology and genetics of hereditary colorectal cancer*. Pathology, 2018. **50**(1): p. 49-59.
7. Rustgi, A.K., *The genetics of hereditary colon cancer*. Genes & development, 2007. **21**(20): p. 2525-2538.
8. de Jong, A.E., et al., *Decrease in mortality in Lynch syndrome families because of surveillance*. Gastroenterology, 2006. **130**(3): p. 665-671.
9. Vasen, H.F., et al., *Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP)*. Gut, 2008. **57**(5): p. 704-713.
10. Vogt, S., et al., *Expanded extracolonic tumor spectrum in MUTYH-associated polyposis*. Gastroenterology, 2009. **137**(6): p. 1976-1985. e10.
11. Rawla, P., T. Sunkara, and A. Barsouk, *Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors*. Gastroenterology Review/Przegląd Gastroenterologiczny, 2019. **14**(2): p. 89-103.
12. Maniewska, J. and D. Jeżewska, *Non-steroidal anti-inflammatory drugs in colorectal cancer chemoprevention*. Cancers, 2021. **13**(4): p. 594.
13. Granados-Romero, J.J., et al., *Colorectal cancer: a review*. Int J Res Med Sci, 2017. **5**(11): p. 4667.
14. Labianca, R. and B. Merelli, *Screening and diagnosis for colorectal cancer: present and future*. Tumori Journal, 2010. **96**(6): p. 889-901.
15. Macrae, F.A., et al., *Clinical presentation, diagnosis, and staging of colorectal cancer*. UpToDate Retrieved from (<https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-diagnosis-and-staging-of-colorectal-cancer>). Accessed on, 2016. **2**: p. 2016.
16. Reza, M., et al., *Systematic review of laparoscopic versus open surgery for colorectal cancer*. Journal of British Surgery, 2006. **93**(8): p. 921-928.
17. Sondenaa, K., et al., *The rationale behind complete mesocolic excision (CME) and a central vascular ligation for colon cancer in open and laparoscopic surgery: proceedings of a consensus conference*. International journal of colorectal disease, 2014. **29**: p. 419-428.
18. Majumdar, S.R., R.H. Fletcher, and A.T. Evans, *How does colorectal cancer present? Symptoms, duration, and clues to location*. The American journal of gastroenterology, 1999. **94**(10): p. 3039-3045.
19. Chau, I. and D. Cunningham, *Adjuvant therapy in colon cancer—what, when and how?* Annals of Oncology, 2006. **17**(9): p. 1347-1359.
20. Petrelli, F., et al., *Total neoadjuvant therapy in rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of treatment outcomes*. Annals of surgery, 2020. **271**(3): p. 440-448.

21. Long, A.G., E.T. Lundsmith, and K.E. Hamilton, *Inflammation and colorectal cancer*. Current colorectal cancer reports, 2017. **13**: p. 341-351.
22. Schmitt, M. and F.R. Greten, *The inflammatory pathogenesis of colorectal cancer*. Nature Reviews Immunology, 2021. **21**(10): p. 653-667.
23. Park, J.H., et al., *Colorectal cancer, systemic inflammation, and outcome*. Annals of surgery, 2016. **263**(2): p. 326-336.
24. de Lima, K.G. and R. Maio, *Nutritional status, systemic inflammation and prognosis of patients with gastrointestinal cancer*. Nutrición Hospitalaria, 2012. **27**(3): p. 707-714.
25. Yeh, E.T., *CRP as a mediator of disease*. Circulation, 2004. **109**(21_suppl_1): p. II-11-II-14.
26. Don, B.R. and G. Kaysen. *Poor nutritional status and inflammation: serum albumin: relationship to inflammation and nutrition*. in *Seminars in dialysis*. 2004. Wiley Online Library.
27. Proctor, M.J., et al., *Optimization of the systemic inflammation-based Glasgow prognostic score: a Glasgow Inflammation Outcome Study*. Cancer, 2013. **119**(12): p. 2325-2332.
28. Qin, B., et al., *Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and platelet to lymphocyte ratio (PLR) were useful markers in assessment of inflammatory response and disease activity in SLE patients*. Modern rheumatology, 2016. **26**(3): p. 372-376.
29. Destri, G.L., et al., *Colorectal cancer and lymph nodes: the obsession with the number 12*. World journal of gastroenterology: WJG, 2014. **20**(8): p. 1951.
30. McEntee, P.D., et al., *Extramural venous invasion (EMVI) in colorectal cancer is associated with increased cancer recurrence and cancer-related death*. European Journal of Surgical Oncology, 2022. **48**(7): p. 1638-1642.
31. Coussens, L.M. and Z. Werb, *Inflammation and cancer*. Nature, 2002. **420**(6917): p. 860-867.
32. Zhang, J., et al., *The elevated NLR, PLR and PLT may predict the prognosis of patients with colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis*. Oncotarget, 2017. **8**(40): p. 68837.
33. Keum, N. and E. Giovannucci, *Global burden of colorectal cancer: emerging trends, risk factors and prevention strategies*. Nature reviews Gastroenterology & hepatology, 2019. **16**(12): p. 713-732.
34. Zou, Z.Y., et al., *Clinical significance of pre-operative neutrophil lymphocyte ratio and platelet lymphocyte ratio as prognostic factors for patients with colorectal cancer*. Oncology letters, 2016. **11**(3): p. 2241-2248.
35. Dolan, R.D., et al., *The prognostic value of systemic inflammation in patients undergoing surgery for colon cancer: comparison of composite ratios and cumulative scores*. British journal of cancer, 2018. **119**(1): p. 40-51.
36. Dolan, R.D., et al., *A comparison of the prognostic value of composite ratios and cumulative scores in patients with operable rectal cancer*. Scientific Reports, 2020. **10**(1): p. 17965.
37. Chen, J.-H., et al., *Systemic immune-inflammation index for predicting prognosis of colorectal cancer*. World journal of gastroenterology, 2017. **23**(34): p. 6261.