

**Α΄ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ:
«ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ: ΣΥΓΧΡΟΝΗ
ΚΛΙΝΙΚΟΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΚΑΙ ΕΡΕΥΝΑ»**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**ΘΕΜΑ: ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ ΕΠΙ ΕΛΑΦΟΥΣ ΙΔΙΟΠΑΘΩΝ
ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΩΝ ΝΟΣΩΝ**

**ΜΑΡΙΑ Α. ΓΡΥΛΛΗ
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΦΟΙΤΗΤΡΙΑ**

**ΑΘΗΝΑ
ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ, 2013**

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο πλαίσιο των σπουδών για την απόκτηση του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης στη

**ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ: ΣΥΓΧΡΟΝΗ
ΚΛΙΝΙΚΟΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΚΑΙ ΕΡΕΥΝΑ**

που απονέμει η ιατρική σχολή του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών.

Η ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

<u>ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ</u>	<u>ΒΑΘΜΙΔΑ</u>	<u>ΥΠΟΓΡΑΦΗ</u>
Ν.ΚΑΒΑΝΤΖΑΣ	ΑΝ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ	
Π.ΚΟΡΚΟΛΟΠΟΥΛΟΥ	ΑΝ.ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ	
Σ.ΣΑΚΕΛΛΑΡΙΟΥ	ΠΑΝ. ΥΠΟΤΡΟΦΟΣ	

**ΣΤΗΝ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑ ΜΟΥ,
ΣΤΗΝ ΘΕΙΑ ΑΘΗΝΑ
ΚΑΙ ΣΤΟΝ ΚΛΕΟΜΕΝΗ**

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Περιεχόμενα.....	4
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΕΙΣΑΓΩΓΗ	
1.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	7
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΛΕΠΤΟ ΚΑΙ ΠΑΧΥ ΕΝΤΕΡΟ	
2.1 Ανατομία.....	9
2.2 Φυσιολογία- Ιστολογία.....	11
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗΣ ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ	
3.1 Γενικά κλινικά και επιδημιολογικά στοιχεία στην Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Νόσο του εντέρου.....	15
3.2 Γενετική επιδημιολογία.....	17
3.3 Χρήση και έκθεση στον καπνό του τσιγάρου.....	19
3.4 Νόσος Crohn.....	20
3.4.1 Ιστορική αναδρομή.....	20
3.4.2 Επιδημιολογία.....	20
3.4.3 Παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν την εμφάνιση της νόσου.....	21
3.4.4 Κλινικές εκδηλώσεις.....	22
3.4.5 Διαγνωστικές εξετάσεις	23
3.4.6 Ιστολογική εικόνα.....	23
3.4.7 Επιπλοκές.....	25
3.5 Ελκώδης Κολίτιδα.....	27
3.5.1 Επιδημιολογία.....	27
3.5.2 Κλινικές εκδηλώσεις.....	28
3.5.3 Ιστολογική εικόνα.....	29
3.6 Διαφορική Διάγνωση Ελκώδους κολίτιδας- Νόσου Crohn.....	32
3.7 Απροσδιόριστη Κολίτιδα.....	35
3.8 Προτεινόμενο πρόγραμμα ενδοσκοπικής επιτήρησης.....	36
3.9 Αποτελεσματικότητα προγραμμάτων ενδοσκοπικής επιτήρησης.....	40

3.10 Ορολογικοί δείκτες των Ιδιοπαθών Φλεγμονωδών Νόσων του Εντέρου.....	41
3.11 Διαχείριση της δυσπλασίας.....	42
3.11.1 Δυσπλασία προσομοιάζουσα αδένωμα (adenoma-like DALMs).....	43
3.11.2 Επίπεδη Υψηλόβαθμη δυσπλασία.....	45
3.11.3 Επίπεδη Χαμηλόβαθμη δυσπλασία.....	45
3.11.4 Απροσδιόριστη δυσπλασία.....	46
3.11.5 Αρνητικό για δυσπλασία.....	47
3.12 Θεραπεία.....	48
3.12.1 Αμινοσαλικυλικά.....	48
3.12.2 Κορτικοστεροειδή.....	48
3.12.3 Αντιβιοτικά.....	48
3.12.4 Ανοσοκατασταλτικά.....	49
3.12.5 Βιολογικές θεραπείες.....	49
3.12.6 Χημειοπροστασία.....	51

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΑΥΞΗΜΕΝΟ ΚΙΝΔΥΝΟ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ

4.1 Παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του παχέος εντέρου.....	52
--	----

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ

5.1 Επιδημιολογία- Επίπτωση.....	56
5.2 Ορισμός καρκίνου παχέος εντέρου.....	58
5.3 Ιστολογικοί τύποι.....	59
5.4 Αιτιολογία.....	62
5.5 Ιστολογικά ευρήματα.....	64
5.6 Κλινικές εκδηλώσεις.....	66
5.7 Επέκταση- Μεταστάσεις.....	67
5.8 Σταδιοποίηση.....	68
5.9 Προγνωστικοί δείκτες.....	72
5.10 Θεραπευτική αντιμετώπιση.....	73
5.11 Καρκινογένεση στο παχύ έντερο- Μοριακές διαταραχές.....	78

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑΣ ΤΩΝ ΙΔΙΟΠΑΘΩΝ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΩΝ ΝΟΣΩΝ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ

6.1 Γενετικές αλλαγές σε γονίδια σχετιζόμενα με τη φλεγμονή.....	84
--	----

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΜΕΤΑΞΥ ΤΩΝ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΤΙΚΩΝ ΜΟΝΟΠΑΤΙΩΝ ΤΟΥ ΣΠΟΡΑΔΙΚΟΥ ΚΑΙ ΤΟΥ ΕΠΙ ΕΛΑΦΟΥΣ ΙΔΙΟΠΑΘΟΥΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΟΥΣ ΝΟΣΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ

7.1 Γενετικές μεταβολές στον ΚΠΕ	87
7.1.1 Χρωμοσωμική αστάθεια.....	87
7.1.2 Έναρξη γενετικών μεταλλάξεων.....	89
7.2 Ο ρόλος της φλεγμονής στην επιγενετική του καρκίνου.....	89
7.2.1 Μεθυλίωση του DNA και μεταγραφική αποσιώπηση.....	89
7.2.2 Τροποποίηση ιστόνων	

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8 : ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ

8.1 Θεραπεία με αρχέγονα κύτταρα.....	92
8.2 Μοριακές μέθοδοι ανίχνευσης.....	94
Περίληψη.....	95
Summary.....	97
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	99

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Νόσοι του Εντέρου (ΙΦΝΕ), η Ελκώδης Κολίτιδα (ΕΚ) και η Νόσος Crohn (NC), αφορούν σε χρόνιες φλεγμονώδεις καταστάσεις που προκαλούνται από παθολογική και επιμένουσα ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος του εντερικού βλεννογόνου, η οποία προκαλείται από την παρουσία της φυσιολογικής ενδοαυλικής χλωρίδας. Ευρείες γονιδιωματικές έρευνες έχουν αναγνωρίσει έναν αριθμό ευαίσθητων για την νόσο αλληλόμορφων. Ο επίκτητος κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου του παχέος εντέρου (ΚΠΕ) είναι συνέπεια της φλεγμονώδους διεργασίας η οποία εμφανίζεται με φάσεις έξαρσης και ύφεσης που αντανακλούν σε κύκλους εξέλκωσης και επούλωσης του ιστού.

Ο ενδοσκοπικός έλεγχος είναι ο ακρογωνιαίος λίθος της παρακολούθησης ασθενών υψηλού κινδύνου παρόλο που η ανάπτυξη κλινικά κατάλληλων και εφαρμόσιμων βιοδεικτών παραμένει ακόμα προτεραιότητα έρευνας. Εκτός του επεκτεινόμενου πεδίου βιολογικής θεραπείας, τα αμινοσαλικυλικά (5-ASA compounds) παραμένουν οι πιο μελετημένοι και οι πιο αποτελεσματικοί χημειοπροστατευτικοί παράγοντες.

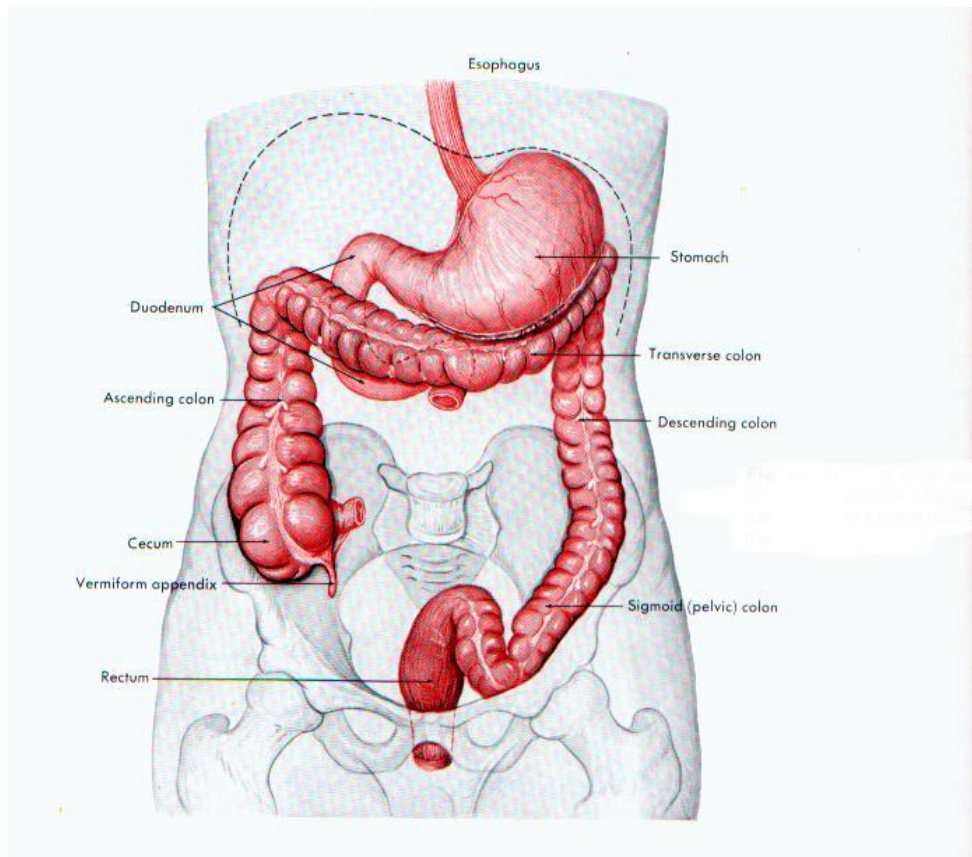
Το μονοπάτι της καρκινογένεσης στο παχύ έντερο επί εδάφους Ιδιοπαθούς Φλεγμονώδους Νόσου του Εντέρου (ΙΦΝΕ) είναι λιγότερο κατανοητό από ότι στον σποραδικό καρκίνο. Από ιστολογικής απόψεως ο σποραδικός καρκίνος παχέος εντέρου τείνει να ακολουθεί το πρότυπο αδένωμα –καρκίνωμα, ενώ ο καρκίνος παχέος εντέρου επί εδάφους Ιδιοπαθούς Φλεγμονώδους Νόσου του Εντέρου εξελίσσεται από φυσιολογικό μη δυσπλαστικό βλεννογόνο σε απροσδιόριστη δυσπλασία και συνήθως μέσω χαμηλόβαθμης και υψηλόβαθμης μη πολυποειδόμορφης δυσπλασίας σε διηθητικό καρκίνο χωρίς πάντα να ακολουθεί αυτήν την αλληλουχία. Το καρκινογενετικό μονοπάτι του ΚΠΕ επί εδάφους ΙΦΝΕ έχει εξερευνηθεί λιγότερο. Οι μοριακές μεταλλαγές που είναι υπεύθυνες για τον σποραδικό καρκίνο του παχέος εντέρου, όπως η χρωμοσωμική και η μικροδορυφορική αστάθεια καθώς και η υπερμεθυλίωση παίζουν επίσης έναν

σημαντικό ρόλο και στην ανάπτυξη καρκίνου επί εδάφους ΙΦΝΕ, διαφέροντας στον χρόνο εμφάνισης αυτών.

Περισσότερη έρευνα συμπεριλαμβανομένων μακροχρόνιας παρακολούθησης ομάδων ασθενών που λαμβάνουν βιολογικές θεραπείες θεωρείται ότι θα βοηθήσει στην ελάττωση και θεραπεία κακοηθειών σχετιζόμενων με τις Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Νόσους του Εντέρου.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

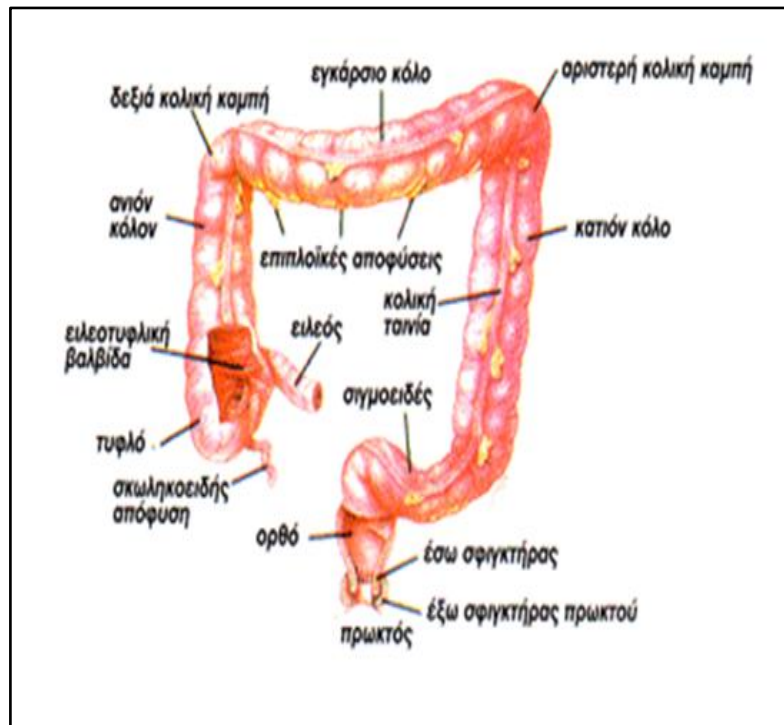
ΛΕΠΤΟ ΚΑΙ ΠΑΧΥ ΕΝΤΕΡΟ



2.1 ANATOMIA

Το λεπτό έντερο στον άνθρωπο έχει περίπου 6 μέτρα μήκος και το παχύ έντερο περίπου 1,5 μέτρο μήκους. Τα πρώτα 25 εκ. του λεπτού εντέρου, αντιστοιχούν στο δωδεκαδάκτυλο και εντοπίζονται οπισθοπεριτοναϊκά . Το επόμενο τμήμα λεπτού εντέρου ονομάζεται νήστιδα και σηματοδοτεί την είσοδο του λεπτού εντέρου στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Το τελευταίο τμήμα του είναι ο ειλεός ο οποίος μεταχωρεί στο παχύ έντερο μέσω της ειλεοτυφλιδικής βαλβίδας . Το όριο μεταξύ νήστιδας και ειλεού δεν είναι σαφές. Η νήστιδα αποτελεί περίπου το εγγύς 1/3 του ενδοπεριτοναϊκού τμήματος του λεπτού εντέρου και ο ειλεός το υπόλοιπο. Το παχύ έντερο διακρίνεται στο τυφλό, το ανιόν κόλον, το εγκάρσιο, το κατιόν κόλον, το σιγμοειδές και το ορθό. Το σιγμοειδές ξεκινά από το χείλος της πυέλου και βρίσκεται εντός της περιτοναϊκής κοιλότητας, ενώ μεταπίπτει στο ορθό περίπου στο ύψος του τρίτου ιερού σπονδύλου. Το ορθό έχει μήκος 15 εκ., και διαπερνά τους πυελικούς μυς

περίπου στα μέσα του μήκους του οπότε και γίνεται εξωπεριτοναϊκό όργανο. Η ανάκαμψη του περιτοναίου από το ορθό στο πυελικό έδαφος δημιουργεί ένα σάκο που ονομάζεται Δουγλάσσειος (θύλακος του Douglas).²¹⁴



2.2 ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ-ΙΣΤΟΛΟΓΙΑ

Βλεννογόνος Λεπτού και Παχέος Εντέρου

Το πιο χαρακτηριστικό γνώρισμα του λεπτού εντέρου είναι ο βλεννογόνος του, ο οποίος περιέχει άφθονες λάχνες. Οι λάχνες αυτές επεκτείνονται προς τον αυλό με τη μορφή δακτυλιοειδών προσεκβολών που επενδύονται από επιθηλιακά κύτταρα. Το χαλαρό υπόστρωμα στο κέντρο του περιέχει αγγειακούς κλάδους, λεμφαγγεία, ελάχιστη φλεγμονώδη διήθηση με λεμφοκύτταρα, ηωσινόφιλα και μαστοκύτταρα, σπάνια ινοβλαστικά κύτταρα και κάθετα προσανατολισμένα λεία μυϊκά κύτταρα. Ανάμεσα στις βάσεις των λαχνών αναγνωρίζονται οι κρύπτες του Lieberkuhn, οι οποίες περιέχουν αρχέγονα κύτταρα που συμμετέχουν στην αναγέννηση του επιθηλίου. Οι κρύπτες φτάνουν μέχρι τη βλεννογόνια μυϊκή στοιβάδα. Η τελευταία είναι μία λεπτή συνεχής στοιβάδα, η οποία έχει ως ρόλο την αγκυροβόληση των λαχνών και των κρυπτών. Σε φυσιολογικά άτομα, η αναλογία ύψους λαχνών-κρυπτών είναι περίπου 4 με 5:1. Στο δωδεκαδάκτυλο υπάρχουν άφθονα υποβλεννογόνια βλεννώδη αδένια, που ονομάζονται αδένες του Brunner. Οι αδένες αυτοί εκκρίνουν διττανθρακικά ιόντα, γλυκοπρωτεΐνες και το πεψινογόνο II και ουσιαστικά δεν διακρίνονται από τα πυλωρικά βλεννώδη αδένια.

Το επιφανειακό επιθήλιο των λαχνών περιέχει τρεις τύπους κυττάρων. Τα κυλινδρικά απορροφητικά κύτταρα αναγνωρίζονται από την αυξημένη πυκνότητα μικρολαχνών στην αυλική επιφάνειά τους και το υποκείμενο δίκτυο μικροϊνιδίων. Μεταξύ των απορροφητικών κυττάρων βρίσκονται διάσπαρτα βλεννοπαράγωγα καλυκοειδή κύτταρα και μερικά ενδοκρινικά κύτταρα. Στις κρύπτες υπάρχουν αρχέγονα κύτταρα, καλυκοειδή κύτταρα, πιο άφθονα ενδοκρινή κύτταρα και διάσπαρτα κύτταρα Paneth. Τα κύτταρα Paneth έχουν τοποθετημένα προς την κορυφή τους αρκετά ηωσινόφιλα κοκκία που περιέχουν μία ποικιλία αντιμικροβιακών πρωτεϊνών (γνωστές ως ντεφενσίνες), οι οποίες παίζουν σημαντικό ρόλο στην ενδογενή άμυνα του βλεννογόνου ενάντια σε βακτηριακές λοιμώξεις.

Οι λάχνες του βλεννογόνου του λεπτού εντέρου είναι η περιοχή που ουσιαστικά γίνεται η τελική πέψη και η απορρόφηση των προϊόντων τροφής από τα κυλινδρικά απορροφητικά κύτταρα. Οι κρύπτες εκκρίνουν ιόντα και νερό, παράγουν ανοσοσφαιρίνη (IgA) και αντιμικροβιακά πεπτίδια στον αυλό και αποτελούν τις περιοχές κυτταρικής διαίρεσης και ανανέωσης. Τα βλεννώδη κύτταρα τόσο των

κρυπτών όσο και των λαχνών παράγουν ένα βλεννώδες περίβλημα, το οποίο προστατεύει την επιφάνεια του επιθηλίου και παρέχει ένα ιδανικό περιβάλλον για την πρόσληψη διατροφικών συστατικών. Ειδικοί υποδοχείς για την πρόσληψη μακρομορίων υπάρχουν επίσης στην επιφάνεια των επιθηλιακών κυττάρων, όπως υπάρχει στον ειλέο για τα σύμπλοκα του ενδογενούς παράγοντα με τη βιταμίνη B₁₂.

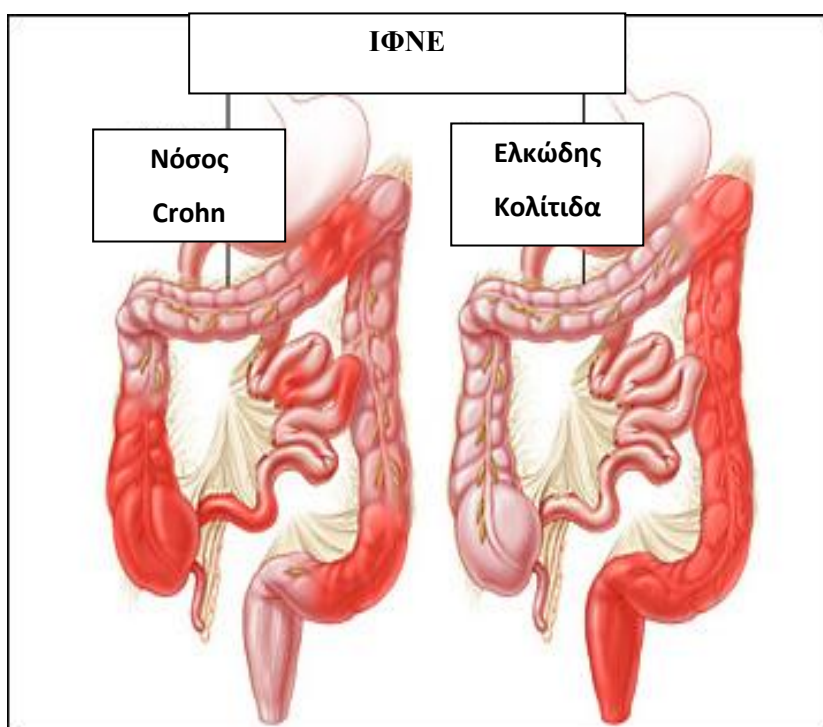
Το λεπτό έντερο ολοκληρώνει την απορροφητική του λειτουργία αφήνοντας πλέον στον αυλό ένα υλικό με μεγάλη συγκέντρωση σε υγρά. Η λειτουργία του παχέος εντέρου είναι να γίνει απορρόφηση του ενδοαυλικού νερού και των ηλεκτρολυτών. Σε αντίθεση με το βλεννογόνο του λεπτού εντέρου, το παχύ έντερο δεν περιέχει λάχνες και ο βλεννογόνος του εμφανίζεται επίπεδος. Ο τελευταίος αποτελείται από άφθονες κρύπτες που εκτείνονται μέχρι την βλεννογόνια μυϊκή στιβάδα. Το επιφανειακό επιθήλιο αποτελείται από απορροφητικά κυλινδρικά κύτταρα, τα οποία έχουν μικρότερου μήκους και λιγότερες μικρολάχνες από αυτές του λεπτού εντέρου και καλυκοειδή κύτταρα. Οι κρύπτες περιέχουν άφθονα καλυκοειδή κύτταρα, ενδοκρινή κύτταρα και αρχέγονα κύτταρα. Κύτταρα Paneth υπάρχουν σπάνια στις κρύπτες του τυφλού και του ανιόντος κόλου. Ο εντερικός βλεννογόνος, κυρίως στην περιοχή του τυφλού, αποικίζεται από ενδογενή βακτήρια, ειδικά από μη παθογόνα στελέχη του *E. Coli* και μικροοργανισμούς όπως τα *Proteus*, *Enterobacter*, *Serratia* και *Klebsiella*. Τα στοιχεία της ενδογενούς χλωρίδας μπορεί να αντικατασταθούν από εξωγενή βακτήρια, όπως τα παθογόνα στελέχη του *E. Coli* τα οποία προκαλούν βλάβη στο βλεννογόνο.

Η αναγεννητική δυνατότητα του εντερικού επιθηλίου είναι αξιοθαύμαστη. Ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός περιορίζεται στις κρύπτες ενώ η διαφοροποίηση και η μετανάστευση τους προς τον αυλό είναι σημαντική για την αποκατάσταση των ελλειμμάτων που δημιουργούνται από την γήρανση των επιθηλιακών κυττάρων ή των τραυματισμό τους. Στο λεπτό έντερο τα κύτταρα μεταναστεύουν από τις κρύπτες προς την κορυφή των λαχνών από όπου στη συνέχεια αποπίπτουν προς τον αυλό. Αυτό το ταξίδι υπό φυσιολογικές συνθήκες διαρκεί περίπου 96 με 144 ημέρες, και έχει ως αποτέλεσμα την πλήρη αναγέννηση του επιθηλίου κάθε 4 με 6 ημέρες. Στο παχύ έντερο η αναγέννηση διαρκεί 3 με 8 ημέρες. Η ταχεία αναγέννηση του επιθηλίου του εντέρου του παρέχει μια σημαντική δυνατότητα προς επιδιόρθωση αλλά επίσης το καθιστά ευαίσθητο σε παράγοντες που επηρεάζουν τον διπλασιασμό του κυττάρου, όπως η ακτινοβολία και η χημειοθεραπεία στα πλαίσια αντιμετώπισης κάποιου κακοήθους νεοπλασματος.²¹⁴

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΙΔΙΟΠΑΘΕΙΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΝΟΣΟΙ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ-ΙΦΝΕ

Ο άνθρωπος εκτίθεται σε ένα μεγάλο αριθμό περιβαλλοντικών αντιγόνων μέσω του γαστρεντερικού του συστήματος. Η επιφάνεια του γαστρεντερικού σωλήνα μέσω της οποίας μπορεί να εισέρχονται τα αντιγόνα της πέψης είναι πολύ μεγαλύτερη από αυτή του δέρματος και των πνευμόνων. Το ανοσοποιητικό σύστημα πρέπει να ισορροπεί μεταξύ της ανοχής των μη παθογόνων προσληφθέντων θρεπτικών ουσιών της τροφής και της ενεργού άμυνας έναντι πιθανών μικροβιακών παραγόντων. Η δυσλειτουργία αυτής της ρυθμιστικής μηχανής μπορεί να προκαλέσει μία λανθάνουσα χρόνια νόσο και σε μερικές περιπτώσεις σοβαρές οξείες καταστάσεις απειλητικές για τη ζωή.

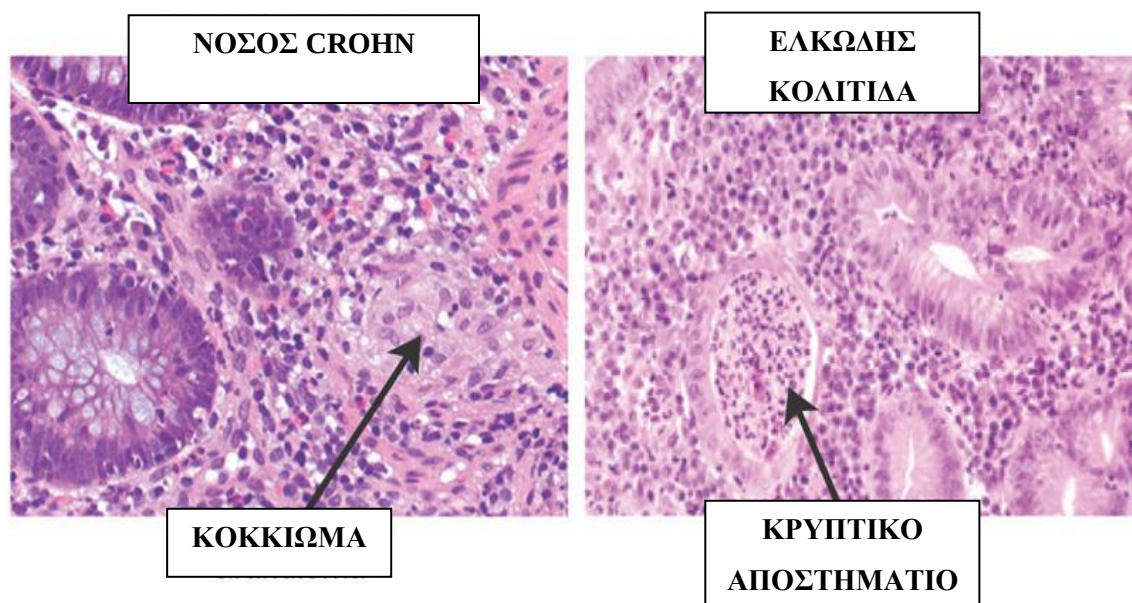


Τα ιδιοπαθή φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου αφορούν σε χρόνιες φλεγμονώδεις καταστάσεις που προκαλούνται από παθολογική και επιμένουσα ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος του εντερικού βλεννογόνου, η οποία προκαλείται από την παρουσία της φυσιολογικής ενδοαυλικής χλωρίδας. Τα δύο

νοσήματα που είναι γνωστά ως ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου είναι η νόσος του Crohn (NC) και η ελκώδης κολίτιδα (ΕΚ). Τόσο η ελκώδης κολίτιδα όσο και η νόσος του Crohn είναι χρόνιες, υποτροπιάζουσες φλεγμονώδεις νόσοι με άγνωστη προέλευση. Η νόσος του Crohn θεωρείται αυτοάνοση νόσος, και μπορεί να προσβάλλει οποιοδήποτε τμήμα του γαστρεντερικού συστήματος από τον οισοφάγο έως τον πρωκτό, αλλά συχνότερα προσβάλλει το περιφερικό τμήμα του λεπτού εντέρου (τελικός ειλεός) και το παχύ έντερο. Η ελκώδης κολίτιδα είναι μία χρόνια φλεγμονώδης νόσος του εντέρου που περιορίζεται στο παχύ έντερο και το ορθό. Και τα δύο νοσήματα χαρακτηρίζονται από την παρουσία εξωεντερικών φλεγμονωδών αλλοιώσεων.

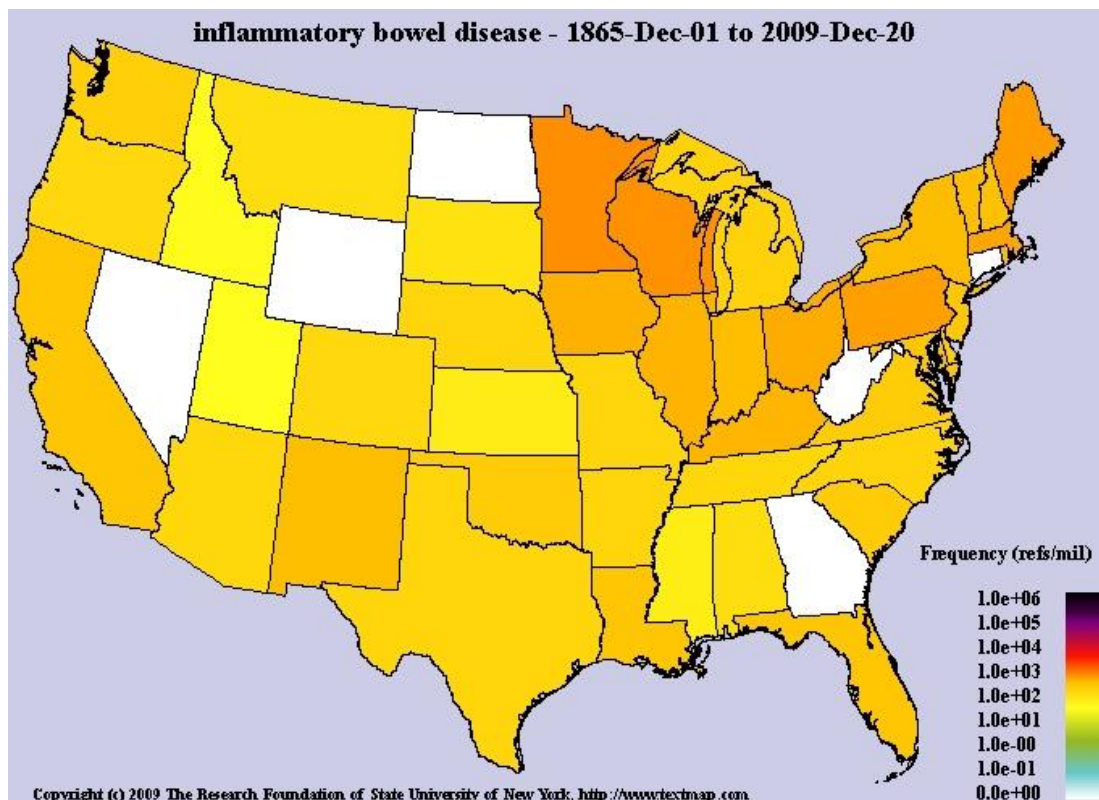
Από την στιγμή που η αιτιολογία της ιδιοπαθούς φλεγμονώδους νόσου του εντέρου δεν είναι γνωστή, η διάγνωση της νόσου Crohn και της ελκώδους κολίτιδας εξαρτάται από το κλινικό ιστορικό, τις απεικονιστικές μεθόδους και την παθολογοανατομική εξέταση των αλλοιώσεων. Η παθολογοανατομική εικόνα, τόσο η μακροσκοπική όσο και η μικροσκοπική, παίζει σημαντικό ρόλο για την τελική διάγνωση.

Τα τελευταία χρόνια, έχει γίνει σημαντική προσπάθεια για την ανεύρεση μη επεμβατικών εργαστηριακών εξετάσεων. Τα αντισώματα pANCA (protoplasmic Anti-Neutrophilic Cytoplasmic Antibody) ανιχνεύονται στο 75% των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα και στο 11% των ασθενών με νόσο Crohn. Ένα άλλο τεστ το ASCA ανιχνεύει ένα αντίσωμα κατά του κυτταρικού τοιχώματος ενός σακχαρομύκητα (ASCA (anti-Saccharomyces Cerevisiae Antibody)). Το αντίσωμα αυτό εμφανίζεται αυξημένο στους ασθενείς με νόσο Crohn.^{102 112 214}



3.1 ΓΕΝΙΚΑ ΚΛΙΝΙΚΑ ΚΑΙ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΣΤΗΝ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΝΟΣΟ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ

Η ετήσια επίπτωση της Ιδιοπαθούς Φλεγμονώδους Νόσου του Εντέρου (ΙΦΝΕ) στις ΗΠΑ είναι περίπου 6 περιπτώσεις ανά 100,000 άτομα. Αφορά κατά κύριο λόγο νεαρούς ενήλικες με αυξημένη συχνότητα στις ηλικίες μεταξύ 15 με 30 χρονών. Η προσβολή αφορά περισσότερο άνδρες από ότι γυναίκες. Φαίνεται να υπάρχουν τρία ηλικιακά σημεία αιχμής εμφάνισης της νόσου με το πρώτο και συχνότερο να αντιστοιχεί μεταξύ των ηλικιών 20-24, το δεύτερο μεταξύ 40-44 και το τρίτο μεταξύ 60-64 χρονών. Στις γυναίκες η πρώτη ηλικιακή αιχμή εμφάνισης αντιστοιχεί στα 15-19 έτη , δηλαδή 5 χρόνια νωρίτερα από τους άνδρες.



Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι η επίπτωση και ο επιπολασμός των ΙΦΝΕ διαφέρει σημαντικά όσον αφορά την γεωγραφική κατανομή, καθώς και το φυλετικό και εθνικό υπόβαθρο. Η επίπτωση της ΙΦΝΕ είναι παγκόσμια με χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης στην Ασία, τις Μεσογειακές χώρες και χώρες της Μέσης Ανατολής ενώ εμφανίζεται σε μεγαλύτερο ποσοστό σε ΗΠΑ, Καναδά, Αυστραλία, Ν. Ζηλανδία και Ευρωπαϊκές χώρες του Βορρά. Ο επιπολασμός στην λευκή φυλή στις ΗΠΑ είναι μεγαλύτερη από άλλες φυλές. Μία πληθυσμιακή μελέτη στις ΗΠΑ έδειξε επικράτηση της νόσου Crohn σε ποσοστά 43.6 ανά 100,000 λευκών,

29.8 ανά 100,000 Αφρό-Αμερικανών, 5. 6 ανά 100,000 Ασιατών και ένα ποσοστό 4.1 ανά 100,000 Ισπανόφωνων.⁷⁸

3.2 ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες φαίνονται να επηρεάζουν την ανάπτυξη της Ιδιοπαθούς Φλεγμονώδους Νόσου του Εντέρου (ΙΦΝΕ). Υπάρχουν αρκετά στοιχεία που συνηγορούν στο γεγονός ότι και οι δύο (νόσος Crohn και ελκώδης κολίτιδα) εξαρτώνται τουλάχιστον εν μέρει από γενετικούς παράγοντες. Πληθυσμιακή έρευνα έδειξε ότι ένα 5% με 10% ατόμων που νοσούσαν από ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου είχαν ένα προσβεβλημένο οικογενειακό μέλος. Η ύπαρξη συγγενούς πρώτου βαθμού που νοσεί με ΙΦΝΕ αποτελεί και τον μεγαλύτερο παράγοντα κινδύνου ανάπτυξης της ασθένειας. Τα διζυγωτικά δίδυμα έχουν ποσοστά συμφωνίας 4% με την νόσο Crohn ενώ τα μονοζυγωτικά δίδυμα εμφανίζουν ποσοστά 42% έως 50%. Τα μονοζυγωτικά δίδυμα έχουν ένα ποσοστό συμφωνίας σημαντικά χαμηλότερο για την ελκώδη κολίτιδα. Οι συσχετισμοί αυτοί αποτελούν ένδειξη ότι υπάρχουν γενετικοί παράγοντες που παίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη ιδιοπαθούς φλεγμονώδους νόσου του εντέρου.^{50 78 105}

Ο παρακάτω πίνακας παραθέτει τους σημαντικότερους τέτοιους παράγοντες^{50 105}:

ΠΙΝΑΚΑΣ			
Σημαντικές περιοχές ευαισθησίας στην Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (ΙΦΝΕ)			
ΚΑΘΟΡΙΣΜΟΣ ΤΟΠΟΥ	ΧΡΩΜΟΣΩΜΙΚΟΣ ΤΟΠΟΣ	ΤΥΠΟΣ ΙΦΝΕ	ΥΠΟΨΗΦΙΑ ΓΟΝΙΔΙΑ
ΙΦΝΕ	16q12	NC	OD2
ΙΦΝΕ2	12q13	EK	VDR, IFN- Ξ^3
ΙΦΝΕ3	6p13	NC, EK	MHC I, MHC II, TNF- $\Xi\pm$
ΙΦΝΕ4	14q11	NC	TCR $\Xi\pm/\Xi'$ complex
ΙΦΝΕ5	5q31-33	NC	IL-3, IL-4, IL-5, IL-13, CSF-2

ΙΦΝΕ6	19p13	NC, EK	IC M-1, C3, TBXA2R, LTB4H
ΙΦΝΕ7	1p36	NC, EK	TNF-R family, CASP9
ΙΦΝΕ8	16p	NC	unknown
ΙΦΝΕ9	3p26	NC, EK	CCR5, CCR9, nMLH
Άλλο	7q	NC, EK	Multi drug resistance
Άλλο	10q23	NC	Drosophila discs large homolog 5
Άλλο	9q32-33	NC, EK	Toll-like receptor-4
Άλλο	1q41-42	NC	Toll-like receptor-5
Άλλο	7p14	NC, EK	NOD1/CARD4
NC= Νόσος Crohn, EK= Ελκώδης Κολίτιδα, ΙΦΝΕ= Ιδιοπαθής Φλεγμονώδης Νόσος του Εντέρου, IL=Ιντερλευκίνη, IFN=Ιντερφερόνη			

3.3 ΧΡΗΣΗ ΚΑΙ ΕΚΘΕΣΗ ΣΤΟΝ ΚΑΠΝΟ ΤΟΥ ΤΣΙΓΑΡΟΥ

Η συσχέτιση μεταξύ της χρήσης του καπνού και την ανάπτυξη Ιδιοπαθούς Φλεγμονώδους Νόσου του Εντέρου (ΙΦΝΕ) είναι καλά εδραιωμένη. Το κάπνισμα μειώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης ελκώδους κολίτιδας (ΕΚ) αλλά επιδεινώνει την νόσο του Crohn (NC). Πρώην καπνιστές έχουν ένα μικρότερο κίνδυνο για ανάπτυξη ελκώδους κολίτιδας από αυτούς που δεν υπήρξαν καπνιστές. Επιπλέον, η έκθεση στο παθητικό κάπνισμα φαίνεται επίσης να παρέχει ένα μειωμένο κίνδυνο ανάπτυξης ΕΚ σε σχέση με αυτούς που δεν έχουν εκτεθεί στον καπνό. Συνολικά, η επίδραση του καπνίσματος φαίνεται να είναι εξαρτώμενη από τη δόση. Είναι ενδιαφέρον ότι, η νικοτίνη έχειδειχθεί ότι έχει ανασταλτική επίδραση στη λειτουργία των λεμφοκυττάρων TH₂, τον τύπο των κυττάρων που εμπλέκονται στην ΕΚ. Πράγματι, κλύσματα με βάση τη νικοτίνη έχει αποδειχθεί ότι είναι ευεργετικά σε ασθενείς με ηπιότερες μορφές κολίτιδας. Η νικοτίνη δεν έχει καμία επίδραση στα TH₁ κύτταρα, χαρακτηριστικό της φλεγμονώδους απόκρισης της νόσου Crohn. Η χρήση του καπνού, επίσης, συνδέεται με την προστασία έναντι της σκληρυντικής χολαγγειίτιδας και της φλεγμονής ορογόνου θύλακα (pouchitis) σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα.⁷⁸

3.4 ΝΟΣΟΣ CROHN

3.4.1. Ιστορική Αναδρομή

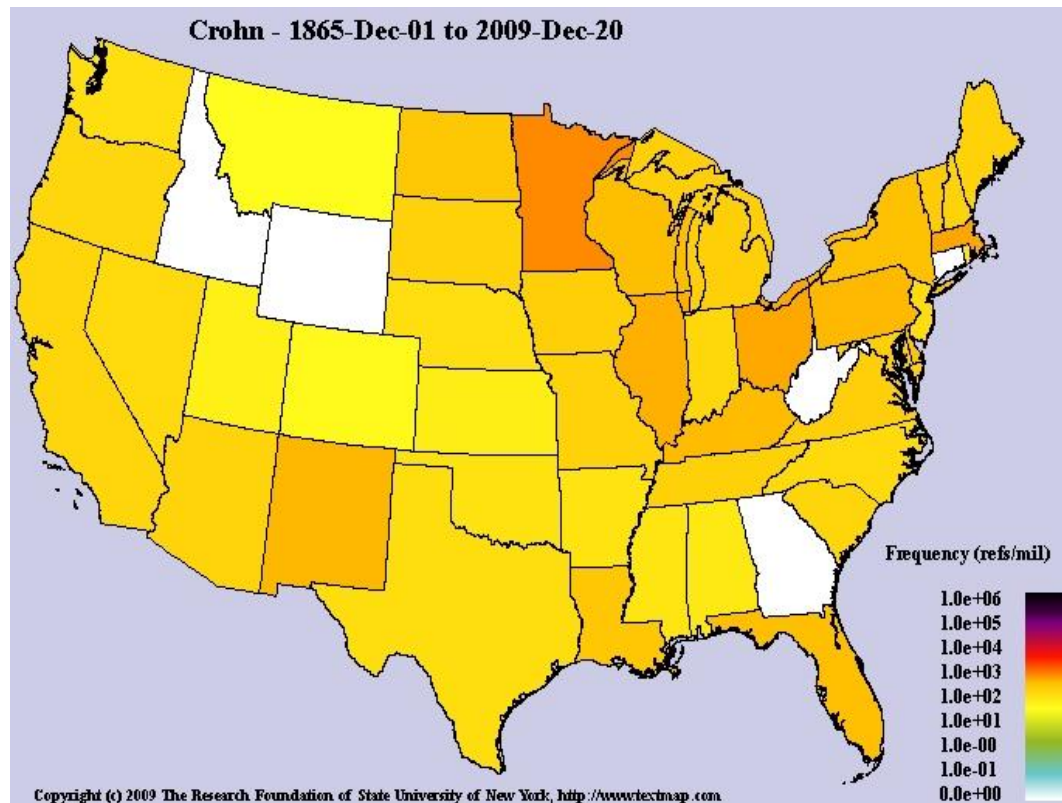
Όταν πρωτοπεριγράφηκε από τους Crohn, Ginsburg και Oppenheimer το 1932, αυτή η ιδιοπαθής νόσος θεωρούνταν ότι περιορίζεται στον τελικό ειλεό, εξ ου και η ονομασία “τελική ειλεΐτιδα”. Η αναγνώριση του γεγονότος ότι μπορεί να προσβληθούν τμήματα του εντέρου ασυνεχώς, αφήνοντας φυσιολογικά τμήματα ενδιάμεσως, οδήγησαν στον όρο “τμηματική εντερίτιδα”. Η προσβολή κυρίως του παχέος εντέρου οδήγησε από επιθηλιοειδή κοκκιώματα στον όρο “κοκκιωματώδης εντερίτιδα”. Σήμερα είναι γνωστό ότι οποιοδήποτε τμήμα του γαστρεντερικού σωλήνα μπορεί να προσβληθεί, ενώ υπάρχουν και εξωεντερικές εκδηλώσεις. Για αυτό το λόγο προτείνεται η χρήση του όρου “νόσος Crohn”. Όταν έχει πλήρως αναπτυχθεί η νόσος χαρακτηρίζεται από, α) σαφώς αφοριζόμενη διατοιχωματική προσβολή του εντέρου από μία φλεγμονώδη διεργασία με αλλοιώσεις στο βλεννογόνο, β) παρουσία μη τυροειδοποιούμενων κοκκιωμάτων και γ) σχηματισμό σχισμοειδών ελκών και συριγγίων.

Η νόσος Crohn (NC) είναι μία χρόνια φλεγμονώδης νόσος του εντέρου αγνώστου αιτιολογίας που μπορεί να προσβάλλει οποιοδήποτε τμήμα του πεπτικού σωλήνα. Υπάρχει μακροσκοπική προσβολή μόνον του λεπτού εντέρου περίπου στο 40% των περιπτώσεων, του λεπτού και του παχέος εντέρου στο 30% και αποκλειστικά του παχέος εντέρου στο 30%. Η νόσος Crohn μπορεί να προσβάλλει το δωδεκαδάκτυλο, το στόμαχο, τον οισοφάγο ακόμη και την στοματική κοιλότητα, αλλά οι εντοπίσεις αυτές είναι σχετικά σπάνιες.^{214 231}

3.4.2 Επιδημιολογία

Η νόσος Crohn (NC) έχει παγκόσμια επίπτωση, αλλά εμφανίζεται κυρίως στις δυτικές ανεπτυγμένες χώρες. Υπάρχει μία σταθερή αύξηση της επίπτωσης και της επικράτησής της στην Δυτική Ευρώπη καθώς και σε ΗΠΑ και Καναδά τις τελευταίες δεκαετίες. Η επίπτωση της νόσου κυμαίνεται σε ποσοστό από 3.4 μέχρι 14.6 ανά 100,000 άτομα στις διάφορες δυτικές χώρες. Εμφανίζεται σε οποιαδήποτε ηλικία, αλλά μία ηλικιακή αιχμή αναφέρεται στην 2^η και 3^η δεκαετία της ζωής και σε μικρότερη συχνότητα στην 6^η με 7^η δεκαετία της ζωής. Οι γυναίκες προσβάλλονται

με ελάχιστα αυξανόμενη συχνότητα σε σχέση με τους άνδρες. Η λευκή φυλή προσβάλλεται από την νόσο με διπλάσια έως και πενταπλάσια συχνότητα.^{205 214 240}



3.4.3 Παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν την εμφάνιση της νόσου

Η αιτιολογία της νόσου δεν είναι γνωστή υπάρχουν όμως κάποιοι παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν την εμφάνιση της νόσου καθώς και να καταδείξουν τις πληθυσμιακές ομάδες που είναι πιο επιρρεπείς στην νόσο. Οι παράγοντες αυτοί αφορούν στην ηλικία όπου όπως αναφέρθηκε και παραπάνω απαντάται μία ηλιακή αιχμή κατά την 2^η με 3^η δεκαετία και την εθνικότητα, όπου οι λευκοί έχουν υψηλότερα ποσοστά σε σχέση με τις άλλες φυλές. Έρευνες έχουν δείξει ότι ο κίνδυνος είναι αυξημένος για τους Εσκενάζυ Εβραϊκής καταγωγής. Επιπλέον παράγοντας είναι το οικογενειακό ιστορικό, εφόσον έρευνες δείχνουν ότι 1 στα 5 άτομα με νόσο Crohn είναι μέλος οικογένειας με ιστορικό νόσου Crohn. Το κάπνισμα είναι ο σημαντικότερος ελεγχόμενος παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη της νόσου, έχοντας ως αποτέλεσμα πιο βαριά εκδήλωση της νόσου. Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες όπως ο τόπος διαμονής, το περιβάλλον εργασίας καθώς και η διατροφή ενός ατόμου μπορούν να επηρεάσουν την εμφάνιση της νόσου. Οι άνθρωποι που ζουν στα βόρεια κλίματα φαίνεται να έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εκδήλωσης της νόσου. Η χρήση της Ισοτρετινοΐνης, ένα ισχυρό φάρμακο που χρησιμοποιείται συχνά για την

θεραπεία της ακμής φαίνεται να συνδέεται με αυξημένη συχνότητα ανάπτυξης της νόσου ενώ η χρήση αντιφλεγμονωδών φαρμάκων σχετίζεται με επιδείνωσή της.^{214 232}

3.4.4 Κλινικές Εκδηλώσεις

Οι κλινικές εκδηλώσεις στην νόσο Crohn είναι εξαιρετικά μεταβλητές. Είναι γενικά ηπιότερες από εκείνες της ελκώδους κολίτιδας. Η νόσος αρχίζει συνήθως με διαλείπουσες προσβολές σχετικά ήπιας διάρροιας, πυρετού, και κοιλιακού πόνου που χωρίζονται με ασυμπτωματικές περιόδους που διαρκούν από εβδομάδες μέχρι και μερικούς μήνες. Συχνά οι εξάρσεις εμφανίζονται στις περιόδους φυσικής ή συναισθηματικής πίεσης. Αν και οι συναισθηματικές επιρροές θεωρούνται ότι δεν έχουν άμεσο ρόλο στην έναρξη της ασθένειας, μπορούν να συμβάλλουν στις εξάρσεις της. Σε εκείνους τους ασθενείς που εμφανίζουν προσβολή του παχέος εντέρου, η λανθάνουσα ή προφανής απώλεια αίματος με τα κόπρανα μπορεί να οδηγήσει σε αναιμία με την πάροδο του χρόνου, αλλά η μαζική αιμορραγία δεν είναι συνήθης. Περίπου στο 20% των ασθενών η έναρξη της νόσου είναι πιο απότομη, με την παρουσία οξέος κοιλιακού άλγους, πυρετού και διάρροιας, μία εικόνα που μερικές φορές ενθυμίζει την οξεία σκωληκοειδίτιδα ή μία οξεία διάτρηση του εντέρου. Η πορεία της νόσου περιλαμβάνει απώλειες ύδατος και ηλεκτρολυτών, την απώλεια βάρους και την αδυναμία.

Κατά την διάρκεια αυτού του χρόνιου νοσήματος μπορεί να προκύψουν επιπλοκές από τη ινώδη στένωση του εντερικού τοιχώματος, ιδιαίτερα του τελικού ειλεού και τα συρίγγια με άλλα τμήματα του εντέρου, τη ουροδόχο κύστη και τον κόλπο ή από το σχηματισμό περιπρωκτικού αποστήματος. Οι επιπλοκές αυτές αναφέρονται αναλυτικότερα στην συνέχεια. Η εκτενής συμμετοχή του λεπτού εντέρου, συμπεριλαμβανομένου του τελικού ειλεού, μπορεί να προκαλέσει απώλεια λευκωμάτων (εντεροπάθεια από απώλεια πρωτεϊνών), γενικευμένη δυσαπορρόφηση και ειδικά της βιταμίνης B₁₂ (με συνέπεια την αναιμία), ή δυσαπορρόφηση των χολικών αλάτων που οδηγεί σε στεατόρροια.

Η εμφάνιση εξωεντερικών εκδηλώσεων όπως αρθρίτιδα, ιριδοκυκλίτιδα, δερματικές αλλοιώσεις (φλεγμονές του δέρματος), ηπατίτιδα και χολαγγειίτιδα, οι οποίες συνοδεύουν και περιπλέκουν την νόσο και σπανίως προηγούνται αυτής συμπληρώνουν την κλινική εικόνα.^{72 214 232}

3.4.5 Διαγνωστικές εξετάσεις

Εξετάσεις αίματος. Το ειδικό αντίσωμα ASCA (anti-Saccharomyces Cerevisiae Antibody) και το p-ANCA (protoplasmic Anti-Neutrophilic Cytoplasmic Antibody) αποτελούν δύο αντισώματα τα οποία μπορούν να βρεθούν θετικά σε ασθενείς με νόσο Crohn και ελκώδη κολίτιδα αντίστοιχα, χωρίς όμως ένα θετικό αποτέλεσμα να είναι αποδεικτικό παρουσίας της νόσου ή ένα αρνητικό αποτέλεσμα να την αποκλείει.

Κολονοσκόπηση. Η εξέταση αυτή επιτρέπει τη λήψη δείγματος ιστού (βιοψία) από το παχύ και το λεπτό έντερο, για ιστολογική ανάλυση, η οποία μπορεί να βοηθήσει ή την επιβεβαίωση της νόσου στην διάγνωση Crohn . Κυρίως δίνει πληροφορίες για την ανατομική θέση της νόσου, δηλαδή εάν νοσεί ο τελικός ειλεός ή άλλο τμήμα του λεπτού ή του παχέος εντέρου.

Απεικόνιση του λεπτού εντέρου. Η απεικόνιση του λεπτού εντέρου με τη μέθοδο της διάβασης ή της ενδοσκοπικής κάψουλας, κρίνεται αναγκαία όταν υπάρχει ερωτηματικό όσον αφορά τη διαφορική διάγνωση και όταν τίθεται ζήτημα πιθανών επιπλοκών, όπως στενώσεις και συρίγγια.²¹⁴

3.4.6 Ιστολογική εικόνα

Η νόσος Crohn μπορεί να προσβάλλει το δωδεκαδάκτυλο, το στομάχο, τον οισοφάγο ακόμη και την στοματική κοιλότητα, αλλά οι εντοπίσεις αυτές είναι σχετικά σπάνιες. Μακροσκοπικά στα τμήματα του εντέρου που νοσούν, ο ορογόνος εμφανίζεται κοκκιώδης και λευκόφαιος ενώ το περιεντερικό λίπος φαίνεται να περιτυλίγει το προσβεβλημένο τμήμα εντέρου. Το μεσεντέριο του προσβεβλημένου τμήματος επίσης είναι παχυσμένο, οίδηματώδες και σε μερικές περιπτώσεις ινωτικό. Το εντερικό τοίχωμα εμφανίζεται επίσης πεπαχυσμένο, λόγω της παρουσίας οιδήματος, φλεγμονής, ίνωσης και υπερτροφίας του μυϊκού τοιχώματος. Αποτέλεσμα είναι η στένωση του αυλού. Στενώσεις μπορεί να υπάρχουν σε όλο το μήκος του εντέρου αλλά συνήθως είναι λιγότερο σοβαρές. Μία κλασική αλλοίωση της νόσου Crohn είναι ο σαφής αφορισμός των προσβεβλημένων τμημάτων του εντέρου από τα γειτονικά φυσιολογικά τμήματα. Όταν προσβάλλονται πολλαπλά τμήματα του εντέρου, τα ενδιάμεσα τμήματα είναι φυσιολογικά (skip lesions).

Ένα χαρακτηριστικό σημείο της πρώιμης προσβολής της νόσου είναι η παρουσία εστιακής εξέλκωσης του βλεννογόνου, οιδήματος και απώλεια της φυσιολογικής αρχιτεκτονικής του εντέρου. Με την πρόοδο της νόσου τα έλκη του βλεννογόνου συρρέουν προς τον σχηματισμό επιμήκων γραμμοειδών ελκών τα οποία

τείνουν να προσανατολίζονται παράλληλα με τον άξονα του εντέρου. Καθώς ο γειτονικός βλεννογόνος παραμένει ανέπαφος, ο βλεννογόνος λαμβάνει μία εικόνα που ενθυμίζει πλακόστρωτο. Μεταξύ των πτυχών του βλεννογόνου αναπτύσσονται σχισμές, που συχνά διαπερνούν βαθιά το τοίχωμα του εντέρου οδηγώντας στο σχηματισμό συμφύσεων και ορογονίτιδας. Η περαιτέρω επέκταση των σχισμών οδηγεί στο σχηματισμό συριγγίων τα οποία είτε σε ένα γειτονικό όργανο ή στο δέρμα, ή ακόμα και σε μια τυφλή κοιλότητα. Επίσης μπορεί να αναπτυχθούν ελεύθερες διατρήσεις προς την περιτοναϊκή κοιλότητα ή εντοπισμένα αποστήματα.

Μικροσκοπικά, τα κυριότερα ευρήματα είναι τα ακόλουθα:

Ενεργός Φλεγμονή του βλεννογόνου. Η πιο πρώιμη βλάβη είναι η εστιακή ουδετεροφιλική διήθηση του επιθηλίου, υπερκείμενα των λεμφοζιδίων του βλεννογόνου. Δεδομένου ότι η ασθένεια γίνεται χρόνια, τα ουδετερόφιλα διεισδύουν μεμονωμένες κρύπτες, ενώ όταν ένας ικανοποιητικός αριθμός ουδετερόφιλων διηθήσει το επιθήλιο των κρυπτών, σχηματίζεται ένα κρυπτικό αποστημάτιο, που καταλήγει συνήθως σε καταστροφή της κρύπτης.

Χρόνια φλεγμονή του βλεννογόνου. Το κύριο χαρακτηριστικό των φλεγμονωδών νοσημάτων του εντέρου, όπως η νόσος Crohn είναι η χρόνια φλεγμονώδης διήθηση. Η διαταραχή της αρχιτεκτονικής στο λεπτό έντερο είναι εμφανής ως άμβλυνση των λαχνών και στο παχύ ως διακλάδωση των κρυπτών. Ο βαθμός της διαταραχής της αρχιτεκτονικής στην νόσο Crohn είναι συνήθως μικρότερος από αυτόν που παρατηρείται στην ελκώδη κολίτιδα. Η καταστροφή των κρυπτών προκαλεί προοδευτική ατροφία, ειδικά στο παχύ έντερο. Ο βλεννογόνος μπορεί να εμφανίζει μετάπλαση με τη μορφή γαστρικών αδένων πυλωρικού τύπου ή την ανάπτυξη κυττάρων Paneth στο δεξιό παχύ έντερο, όπου είναι κανονικά απόντα.

Έλκος. Το έλκος είναι η συνηθισμένη έκβαση της σοβαρού βαθμού ενεργού νόσου. Το έλκος μπορεί να είναι επιφανειακό, ή μπορεί να διαπεράσει τα εν τω βάθει στρώματα ιστού (σχισμοειδές έλκος). Υπάρχει συχνά μια απότομη μετάβαση από τον του προσβεβλημένο στον παρακείμενο φυσιολογικό βλεννογόνο.

Διατοιχωματική φλεγμονή που έχει επιπτώσεις σε όλους τους χιτώνες του τοιχώματος του εντέρου. Τα χρόνια φλεγμονώδη κύτταρα διηθούν τον προσβεβλημένο βλεννογόνο και, σε μικρότερη έκταση, όλους τους χιτώνες του τοιχώματος του εντέρου. Λεμφοζίδια συνήθως αναγνωρίζονται σε όλο το τοίχωμα του εντέρου.

Μη νεκρωτικά κοκκιώματα. Περίπου στις μισές από τις περιπτώσεις, μπορεί να είναι παρόντα σαρκοειδικού τύπου κοκκιώματα σε όλους τους χιτώνες του τοιχώματος του εντέρου, τόσο μέσα στις περιοχές ενεργού νόσου όσο και στις παρακείμενες περιοχές του εντέρου. Κοκκιώματα έχουν τεκμηριωθεί σε όλο το γαστρεντερικό σωλήνα, από το στόμα μέχρι τον ορθό, στους ασθενείς με εντοπιζόμενη νόσο Crohn. Αντιθέτως, η απουσία κοκκιωμάτων δεν αποκλείει τη διάγνωση νόσου Crohn.

Άλλες αλλαγές του τοιχώματος του εντέρου. Στα προσβεβλημένα τμήματα, το μυϊκό τοίχωμα του εντέρου υφίσταται πάχυνση. Η ίνωση του υποβλεννογόνιου, του μυϊκού χιτώνα και του βλεννογόνου οδηγεί τελικά στον σχηματισμό στένωσης. Λιγότερο κοινά ευρήματα είναι η λεμφαγγειεκτασία του βλεννογόνου και του υποβλεννογόνιου, η υπερτροφία των νευρικών ινών και η εντοπισμένη αγγείτιδα.²¹⁴

3.4.7 Επιπλοκές

Η νόσος Crohn(NC) μπορεί να οδηγήσει σε μία ή περισσότερες επιπλοκές.

Απόφραξη του λεπτού εντέρου. Η φλεγμονή στη νόσο Crohn προσβάλλει ολόκληρο το πάχος του εντερικού τοιχώματος. Με την πάροδο του χρόνου και την εγκατάσταση επουλωτικού ιστού στις περιοχές χρόνιας φλεγμονής, μπορεί να δημιουργηθούν στενώσεις που να οδηγήσουν σε αποφρακτικό ειλεό και ο ασθενής να χρειαστεί χειρουργική αφαίρεση τμήματος του εντέρου.

Έλκη. Η χρόνια φλεγμονή μπορεί να συνοδεύεται από έλκη οπουδήποτε στον πεπτικό σωλήνα, συμπεριλαμβανομένων του στόματος και του πρωκτού καθώς και στην περιοχή των γεννητικών οργάνων.

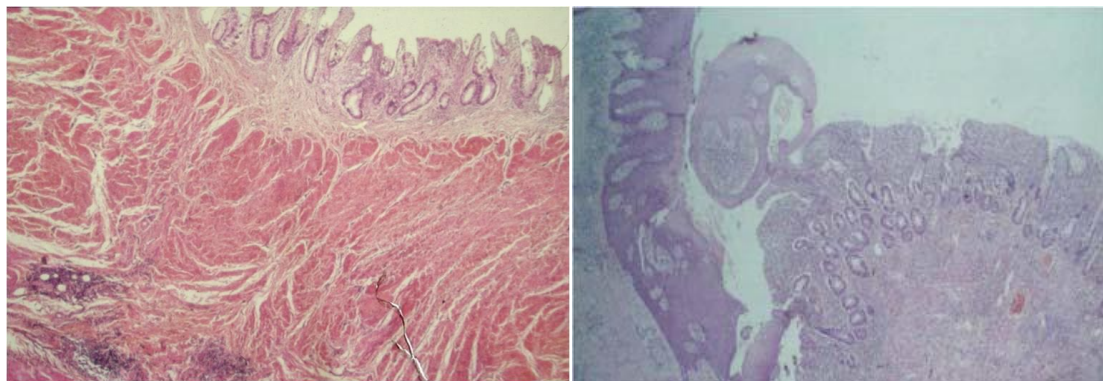
Συρίγγια. Μερικές φορές, τα έλκη μπορούν να επεκταθούν μέσω του εντερικού τοιχώματος, δημιουργώντας ένα συρίγγιο μεταξύ των διαφόρων τμημάτων του εντέρου, μεταξύ του εντέρου και του δέρματος ή μεταξύ εντέρου και άλλου οργάνου, όπως της ουροδόχου κύστης ή του κόλπου στις γυναίκες. Το συρίγγιο σχηματίζεται συνήθως κεντρικότερα μιας στένωσης του τελικού ειλεού και συχνά συνυπάρχει μικροβιακή φλεγμονή στον πόρο του συριγγίου. Κατά την εσωτερική ανάπτυξη συριγγίων, οι τροφές μπορεί να παρακάμψουν τις περιοχές του εντέρου που είναι απαραίτητες για την απορρόφηση των θρεπτικών συστατικών. Ένα εντεροδερματικό συρίγγιο μπορεί να προκαλέσει συνεχή έξοδο του περιεχομένου του εντέρου στο δέρμα. Σε ορισμένες περιπτώσεις τα συρίγγια μπορούν να μολυνθούν και να οδηγήσουν στη δημιουργία αποστήματος, μιας κατάστασης απειλητικής για τη ζωή του ασθενούς.

Προβλήματα μεταβολισμού και θρέψεως. Συνήθως εμφανίζονται κατά την πορεία της νόσου και σπάνια ως πρώτη εκδήλωση της νόσου. Το σύνδρομο δυσαπορρόφησης που συνήθως υπάρχει στη νόσο Crohn του λεπτού εντέρου δυνατόν να εκδηλωθεί με αναιμία, ηλεκτρολυτικές διαταραχές και συμπτώματα από την έλλειψη λιποδιαλυτών κυρίως βιταμινών. Υπολευκωματιναιμία συνυπάρχει και εκδηλώνεται με τη μορφή περιφερικών οιδημάτων. Η αναιμία είναι συχνή και οφείλεται στην ένδεια σιδήρου αλλά και στην δυσαπορρόφηση της βιταμίνης B₁₂ από τον τελικό ειλεό.

Καρκίνος παχέος εντέρου. Ασθενείς με νόσο Crohn πάνω από 10 έτη, έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης δυσπλασίας και τελικά καρκίνου του παχέος εντέρου.

Φαρμακευτική αγωγή και κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου. Η φαρμακευτική αγωγή για τη νόσο Crohn και για τις φλεγμονώδεις παθήσεις του εντέρου γενικότερα, περιλαμβάνει ανοσοκατασταλτικά σκευάσματα, τα οποία όταν χορηγούνται για μεγάλο χρονικό διάστημα συνδέονται με κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου.^{2 72 214}

Εικόνα: Νόσος Crohn- Διατοιχωματική νόσος

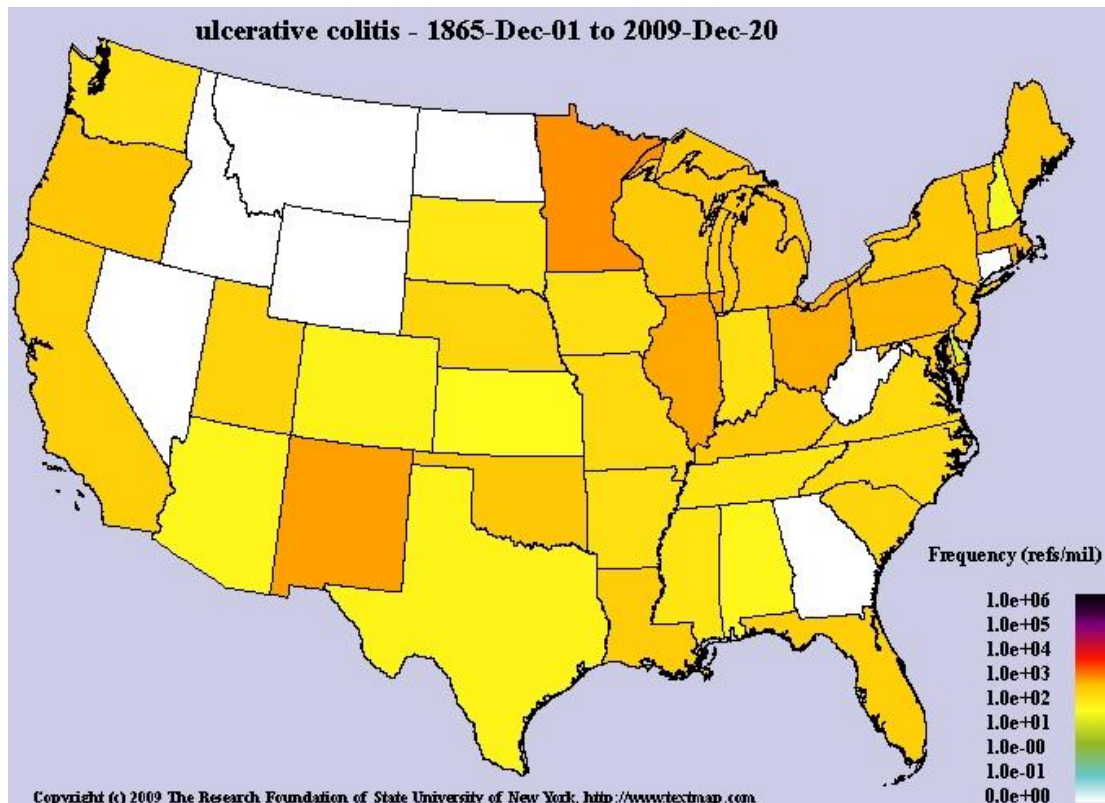


3.5 ΕΛΚΩΔΗΣ ΚΟΛΙΤΙΔΑ

Η ελκώδης κολίτιδα είναι μια ελκωτική φλεγμονώδης νόσος που περιορίζεται στο παχύ έντερο και προσβάλλει μόνο τον βλεννογόνο και τον υποβλεννογόνιο χιτώνα εκτός από τις βαριές περιπτώσεις. Αντίθετα από την νόσο Crohn, η ελκώδης κολίτιδα προσβάλλει με συνεχές πρότυπο από τον ορθό και κεντρικότερα. Χαρακτηριστικό είναι ότι καλοσχηματισμένα κοκκιώματα είναι απόντα. Όπως και η νόσος Crohn, η ελκώδης κολίτιδα είναι μια συστηματική διαταραχή που συνδέεται σε μερικούς ασθενείς με μεταναστευτική πολυαρθρίτιδα, ραγοειδίτιδα, ηπατική προσβολή (περιχολαγγειίτιδα και πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα) και δερματικές αλλοιώσεις.²¹⁴

3.5.1 Επιδημιολογία

Η ελκώδης κολίτιδα είναι πιο σφαιρική στην κατανομή και ποικίλλει στην επίπτωση σε σχέση με την νόσο Crohn, γεγονός που υποστηρίζει την άποψη ότι πρόκειται για χωριστές ασθένειες. Στις Ηνωμένες Πολιτείες, τη Μεγάλη Βρετανία και την Σκανδιναβία η επίπτωση είναι περίπου 4 έως 12 άτομα ανά 100,000 πληθυσμό, ελαφρώς μεγαλύτερη από την νόσο Crohn. Όπως και στην νόσο Crohn, η επίπτωση έχει αυξηθεί στις τελευταίες δεκαετίες. Στις Η.Π.Α είναι πιο κοινή μεταξύ των λευκών και οι γυναίκες προσβάλλονται συχνότερα. Η πρώτη προσβολή της νόσου εμφανίζεται συνήθως μεταξύ των ηλικιών 20 και 25, αλλά μπορεί να προκύψει και σε νεότερα και αρκετά ηλικιωμένα άτομα. Η διακοπή του καπνίσματος φαίνεται να συνδέεται με ελκώδη κολίτιδα. Οι πρώην καπνιστές διατρέχουν το μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης της νόσου σε σχέση με τους μη καπνιστές.^{128 214}



3.5.2 Κλινικές Εκδηλώσεις

Η ελκώδης κολίτιδα παρουσιάζεται χαρακτηριστικά ως μία υποτροπιάζουσα διαταραχή που χαρακτηρίζεται από κρίσεις αιματηρής βλεννώδους διάρροιας που μπορεί να εμμένει για ημέρες, εβδομάδες ή μήνες και να υποχωρήσει έπειτα, για να επαναληφθεί μόνο μετά από ένα ασυμπτωματικό διάστημα μηνών, ετών ή ακόμα και δεκαετιών. Σε μερικούς τυχερούς ασθενείς, η πρώτη κρίση είναι και η τελευταία. Στο άλλο άκρο του φάσματος, η αρχική κρίση μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή δυσαναλογία αιμορραγίας και απώλειας ύδατος και ηλεκτρολυτών ώστε να αποτελέσει μια ιατρική επείγουσα κατάσταση. Στους περισσότερους ασθενείς, η αιματηρή διάρροια που περιέχει βλέννη και συνοδεύεται από κοιλιακό άλγος που ανακουφίζεται συνήθως από την αφόδευση, είναι οι πρώτες εκδηλώσεις της ασθένειας. Σε έναν μικρό αριθμό ασθενών, μπορεί να εμφανιστεί παράδοξη δυσκοιλιότητα, λόγω της διαταραχής του κανονικού περισταλτισμού. Συχνά η πρώτη κρίση εμφανίζεται μετά από μία αγχωτική περίοδο στη ζωή του ασθενή. Αυτόματα, ή συχνότερα μετά την κατάλληλη θεραπεία, αυτά τα συμπτώματα υποχωρούν μέσα σε ημέρες ή και εβδομάδες. Οι κρίσεις, όταν εμφανίζονται μπορούν να επιταθούν από την παρουσία συναισθηματικής ή φυσικής πίεσης και σπάνια από την ταυτόχρονη αύξηση ενδοαυλικής εντεροτοξίνης του *Cl. Difficile*. Σπάνια εμφανίζεται αιφνίδια

διακοπή της λειτουργίας του εντέρου με μαζική διάτασή του (τοξικό megacolon) στις σοβαρές οξείες κρίσεις και διάτρηση που αποτελεί θανατηφόρα επιπλοκή.²¹⁴

3.5.3 Ιστολογική Εικόνα

Η ελκώδης κολίτιδα προσβάλλει το ορθό και επεκτείνεται κεντρικά ενώ μπορεί να προσβάλλει όλο το έντερο («πανκολίτιδα») στις πιο βαριές περιπτώσεις. Είναι μία νόσος που δεν εμφανίζει την τμηματική προσβολή της νόσου Crohn. Στο 10% των ασθενών με πανκολίτιδα μπορεί να προσβληθεί και ο τελικός ειλεός (ειλεΐτιδα από ανάρροια). Αυτό οφείλεται πιθανώς στην ανεπάρκεια της ειλεοκολικής βαλβίδας, με συνέπεια την παλινδρόμηση του φλεγμονώδους υλικού από το παχύ έντερο. Σε αντίθεση με την νόσο Crohn, η ειλεΐτιδα είναι συχνά διάχυτη και περιορίζεται σε 25εκ. από την ειλεοκολική βαλβίδα. Η σκωληκοειδής απόφυση μπορεί να προσβληθεί και στη νόσο Crohn και στην ελκώδη κολίτιδα. Κατά την διάρκεια προσβολής του παχέος εντέρου, ο βλεννογόνος μπορεί να εμφανίσει μακροσκοπικά ευθυπτικότητα, μικροκοκκίωση, ερυθρότητα, και εύκολη αιμορραγία. Στην πλήρως αναπτυγμένη σοβαρή, ενεργό φλεγμονή, μπορεί να αναπτυχθεί εκτενές και με ευρεία βάση έλκος του βλεννογόνου στο περιφερικό παχύ έντερο ή σε όλο το μήκος του. Οι απομονωμένες νησίδες αναγεννητικού βλεννογόνου προβάλλουν προς τα πάνω για να δημιουργήσουν ψευδοπολύποδες. Συχνά οι άκρες των ελκών διασυνδέονται για να δημιουργήσουν σήραγγες που καλύπτονται από τις βλεννογονικές γέφυρες. Όπως με τη νόσο Crohn, τα έλκη στην ελκώδη κολίτιδα ευθυγραμμίζονται συχνά κατά μήκος του άξονα του παχέος εντέρου, αλλά σπάνια εμφανίζονται τα γραμμικά ελικοειδή έλκη της νόσου Crohn. Στην αδρανή χρόνια νόσο ή με τη θεραπεία της ενεργού νόσου, η προοδευτική ατροφία του βλεννογόνου οδηγεί σε επιπέδωση και μείωση της επιφάνειας του βλεννογόνου. Αντίθετα από την νόσο Crohn, δεν υπάρχει πάχυνση του τοιχώματος και η ορογονική επιφάνεια είναι συνήθως απολύτως φυσιολογική. Μόνο στις πιο βαριές περιπτώσεις προκαλείται τοξική βλάβη της μυϊκής στοιβάδας και του νευρικού πλέγματος και προκαλείται διαταραχή της νευρομυϊκής λειτουργίας. Σε αυτήν την περίπτωση το παχύ έντερο γίνεται οίδηματώδες και τελικά γαγγραινώδες (τοξικό megacolon).

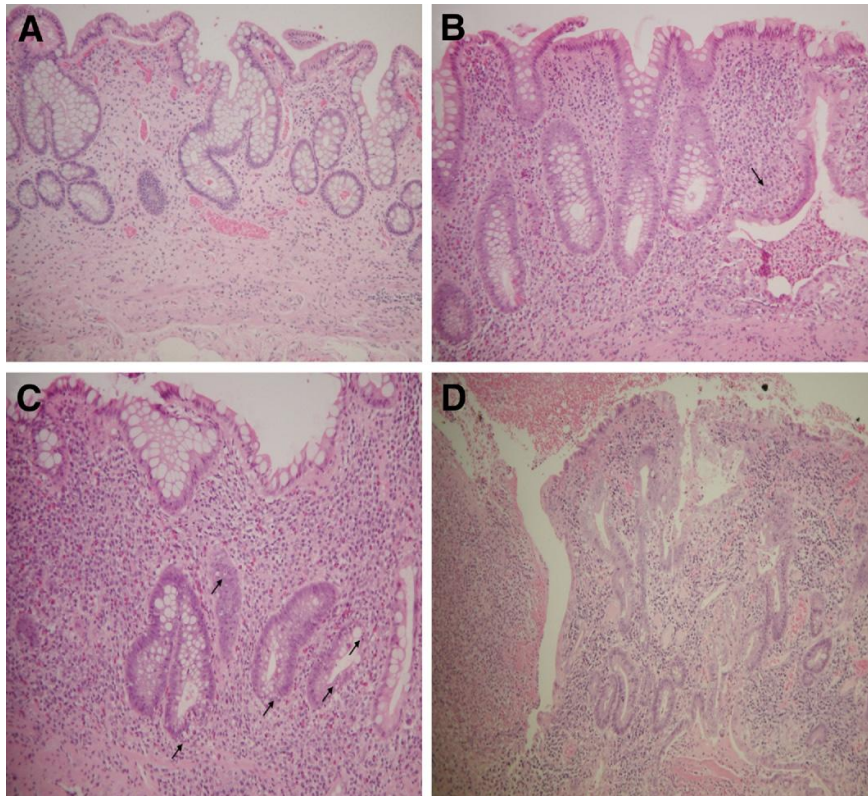
Οι μικροσκοπικές βλεννογονικές αλλοιώσεις στην ελκώδη κολίτιδα είναι παρόμοιες με εκείνες που παρατηρούνται στο παχύ έντερο σε νόσο Crohn δηλαδή χρόνια φλεγμονώδης διήθηση του βλεννογόνου και εξέλκωση. Κατ' αρχάς, η φλεγμονώδης διήθηση είναι διάχυτη κυρίως μονοπυρηνική και εντοπίζεται εντός του

χορίου. Συνυπάρχει ουδετεροφιλική διήθηση του επιθηλίου των κρυπτών με σχηματισμό κρυπτικών αποστημάτων. Τα αποστημάτια αυτά δεν είναι παθογνωμικά για την ελκώδη κολίτιδα και μπορεί να παρατηρηθούν και στην νόσο Crohn ή σε οποιαδήποτε άλλη ενεργό κολίτιδα. Αντίθετα από τη νόσο Crohn, δεν υπάρχουν κοκκιώματα, αν και η ρήξη των κρυπτικών αποστημάτων μπορεί να προκαλέσει μια αντίδραση ξένου σώματος. Περαιτέρω καταστροφή του βλεννογόνου οδηγεί σε εξέλκωση, που επεκτείνεται στον υποβλεννογόνο χιτώνα και μερικές φορές αφήνει εκτεθειμένη την βλεννογόνια μυϊκή στιβάδα. Με την ύφεση της ενεργού νόσου, ο κοκκιώδης ιστός συμπληρώνει τους κρατήρες ελκών, και ακολουθεί αναγέννηση του επιθηλίου. Υπολειμματικά στοιχεία της χρόνιας νόσου σε ύφεση είναι η ίνωση του χορίου, η διαταραχή της αρχιτεκτονικής του βλεννογόνου και η ατροφία.

Ένα κύριο χαρακτηριστικό της προσβολής του βλεννογόνου είναι ότι οι αλλοιώσεις είναι συνεχείς από το ορθό και επεκτείνονται κεντρικά. Στην νόσο Crohn, φλεγμονώδης διήθηση του βλεννογόνου του παχέος εντέρου μπορεί να είναι συνεχής αλλά πιο πιθανό να υπάρχει τμηματική προσβολή. Πρέπει να σημειωθεί ότι στην ελκώδη κολίτιδα σε ύφεση, στην οποία δεν υπάρχει ενεργός ουδετεροφιλική φλεγμονή, ο βλεννογόνος μπορεί να είναι φυσιολογικός ιστολογικά. Αυτό δεν αποκλείει τον κίνδυνο για την ανάπτυξη δυσπλασίας.

Ιδιαίτερα σημαντικό στην ελκώδη κολίτιδα είναι το φάσμα των επιθηλιακών αλλαγών που δηλώνουν δυσπλασία και πρόοδο σε καρκίνωμα. Η πυρηνική ατυπία και η απουσία διαφοροποίησης των επιθηλιακών κυττάρων μπορούν να είναι παρούσες στον προσβεβλημένο ή τον φυσιολογικό βλεννογόνο. Η δυσπλασία του επιθηλίου ταξινομείται σε απροσδιόριστη, χαμηλόβαθμη ή υψηλόβαθμη. Τα κυτταρολογικά χαρακτηριστικά γνωρίσματα είναι αυτά που θα καθορίσουν τον βαθμό της δυσπλασίας. Οι κυτταρικές ανωμαλίες που ορίζουν την δυσπλασία είναι ανάλογες με εκείνες που χαρακτηρίζουν και τον αναγεννητικό ιστό γενικά και αφορούν σε πυρηνικές ανωμαλίες που προκύπτουν από μη σωστή κυτταρική διαίρεση και πολλαπλασιασμό των κυττάρων. Η διάκριση μεταξύ της χαμηλόβαθμης και της υψηλόβαθμης δυσπλασίας εξαρτάται από τον πυρήνα των κυττάρων όπου στην χαμηλόβαθμη δυσπλασία περιορίζεται στο βασικό ήμισυ του κυττάρου ενώ στην υψηλόβαθμη υπάρχει μια στρωματοποιημένη ασυντόνιστη κατανομή μεταξύ του μισού βασικού και των δύο άκρων. Η διάκριση μεταξύ της αναγεννητικής ατυπίας και της δυσπλασίας μπορεί να είναι δύσκολη και μερικές φορές αδύνατη. Οι παθολογοανατόμοι μπορούν να αναφέρουν τις άτυπες αλλοιώσεις του βλεννογόνου,

οι οποίες όμως δεν επαρκούν για την διάγνωση της δυσπλασίας. Οι δυσπλαστικές αλλοιώσεις μπορεί να έχουν τη μορφή πλάκας, πολυποειδούς βλάβης (αδενώματα) ή διηθητικού καρκινώματος και προέρχονται συνήθως από την εξέλιξη της επίπεδης δυσπλασίας. Πρέπει να σημειωθεί ότι η διάκριση μεταξύ της δυσπλασίας που συνδέεται με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου και ενός συνυπάρχοντος τυχαίου αδενώματος μπορεί να είναι δύσκολη.^{102 112 214}



ΕΙΚΟΝΑ. Παραδείγματα του βαθμού της ιστολογικής φλεγμονής που παρατηρούνται συχνά στο βλεννογόνο ασθενών με ελκώδη κολίτιδα..

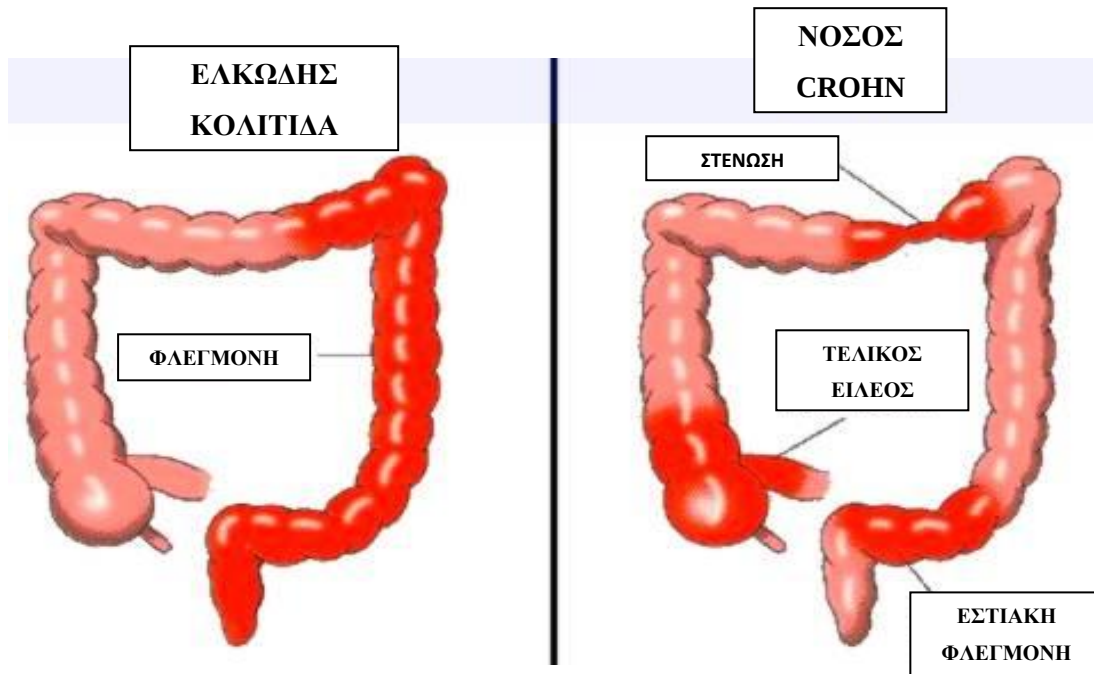
(Α) Ανενεργή κολίτιδα: δεν παρατηρούνται κρυπτικά αποστημάτια.

(Β) Ήπια ενεργός κολίτιδα: διήθηση ουδετερόφιλων < 50% του δείγματος των κρυπών ή των διατομών, δεν παρατηρούνται έλκη ή διαβρώσεις. *Βέλος:* κρύπτη με ουδετεροφιλική διήθηση.

(C) Μέτρια ενεργός κολίτιδα: διήθηση ουδετερόφιλων του $\geq 50\%$ του δείγματος των κρυπών ή των διατομών, δεν παρατηρούνται έλκη ή διαβρώσεις. *Βέλη:* κρύπτες ουδετερόφιλων.

(D) Σοβαρή ενεργός κολίτιδα: διάβρωση ή εξέλκωση, ανεξάρτητα από άλλα χαρακτηριστικά. Εδώ, η σοβαρή ενεργός κολίτιδα οφείλεται στην παρουσία του έλκους.

3.6 ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΕΛΚΩΔΟΥΣ ΚΟΛΙΤΙΔΑΣ-ΝΟΣΟΥ CROHN



Η διαφορική διάγνωση ελκώδους κολίτιδας και Crohn's κολίτιδας στην βιοψία αποτελεί συχνά δύσκολο παθολογοανατομικό πρόβλημα. Η παρουσία κοκκιομάτων στο ορθό, η δυσανάλογα μεγαλύτερη φλεγμονή του υποβλεννογόνιου χιτώνα σε σχέση με εκείνη του βλεννογόνου, η εστιακότητα της φλεγμονής, η διατήρηση της αρχιτεκτονικής κρυπτών –βλεννοπαραγωγής, η μεγάλης βαρύτητας ενίοτε ελκωτική τελική ειλεΐτιδα σε σύγκριση με την ήπια παλίνδρομη ειλεΐτιδα της ελκώδους κολίτιδας, ενισχύουν την διάγνωση νόσου Crohn, ενώ λεμφοζίδια μπορεί να παρατηρηθούν και στις δύο νόσους και η ηωσινοφιλία του κυτταρικού διηθήματος δεν αποτελεί αξιόπιστο κριτήριο ελκώδους κολίτιδας.

Μεγαλύτερης πρακτικής σημασίας στην διαφορική διάγνωση ελκώδους κολίτιδας, νόσου Crohn και άλλων κολίτιδων είναι η λήψη πολλαπλών βιοψιών. Η εκτίμηση και η εξέλιξη της επιθηλιακής δυσπλασίας σε αδενοκαρκίνωμα σε έδαφος νόσου Crohn δεν είναι και τόσο συστηματική όσο στην ελκώδη κολίτιδα λόγω των επιπλοκών (στενώσεων και συριγγίων) στην μακροχρόνια Crohn κολίτιδα, οι οποίες οδηγούν νωρίς τον ασθενή στο χειρουργείο.

Δείκτες όπως η καλπροτεκτίνη, λακτοφερίνη κοπράνων, ουδετεροφιλική πολυμορφοπυρηνική ελαστάση και C-αντιδρώσα πρωτεΐνη ορού υποβοηθούν στην διαφορική διάγνωση των δύο νόσων, στην διαφορική διάγνωση από το σύνδρομο του ευερέθιστου εντέρου, καθώς και στην εκτίμηση της δραστηριότητας της νόσου. Υψηλή διαγνωστική ακρίβεια έχει η καλπροτεκτίνη για την νόσο Crohn και η λακτοφερίνη για ελκώδη κολίτιδα.^{144 268}

Νεότερος δείκτης φλεγμονής αλλά και καρκίνου αποτελεί η αύξηση της τιμής του M2-διμερούς ισotόπου της πυροσταφυλικής κινάσης των κοπράνων με υψηλή διαγνωστική ακρίβεια της τάξης του 95% και υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα, για την ελκώδη κολίτιδα, τη νόσο Crohn, και τον καρκίνο σε σύγκριση με το σύνδρομο του ευερέθιστου εντέρου, δεδομένου ότι τα συμπτώματα του ευερέθιστου εντέρου συχνά συγχέονται κλινικά με εκείνα των Ιδιοπαθών Φλεγμονωδών Νόσων του Εντέρου (ΙΦΝΕ) (Chung-Faye G, Hayel B et al). Ωστόσο μακροχρόνια συμπτώματα πριν τη διάγνωση της ΙΦΝΕ σε ασθενείς με σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου, μπορεί να προηγούνται, ιδιαίτερα σε υπερήλικες ασθενείς.²⁹

Τέλος στον παιδιατρικό και εφηβικό πληθυσμό, επειδή η διαφορική διάγνωση ελκώδους κολίτιδας, νόσου Crohn και απροσδιόριστης κολίτιδας είναι ακόμη δυσχερέστερη, θα πρέπει να στηρίζεται σε αλγόριθμο σε γενετικούς- ορολογικούς δείκτες και στην απεικονιστική ανάλυση, δεδομένου ότι στοιχεία νόσου Crohn, όπως, εστιακή κατανομή της φλεγμονής και απουσία φλεγμονής στο ορθό, μπορεί να αφορούν ελκώδη κολίτιδα και δεν πρέπει να οδηγήσουν τον κλινικό να αλλάξει διάγνωση.^{29 94}

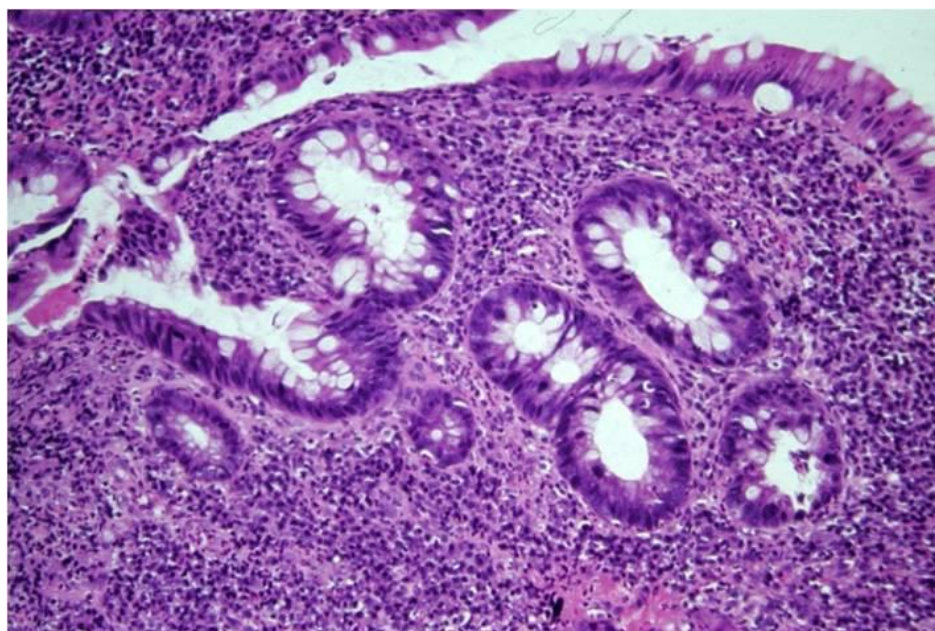
Στον παρακάτω πίνακα παρατίθενται οι βασικές διαφορές στις Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Νόσους του Εντέρου²¹⁴:

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ	ΝΟΣΟΣ CROHN- ΛΕΠΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ	ΝΟΣΟΣ CROHN- ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ	ΕΛΚΩΔΗΣ ΚΟΛΙΤΙΔΑ
Μακροσκοπική εικόνα			
Περιοχή του εντέρου	Ειλεός± παχύ έντερο	Παχύ έντερο± ειλεός	Μόνο παχύ έντερο
Κατανομή	Τμηματική προσβολή	Τμηματική προσβολή	Διάχυτη
Στένωση	Πρώιμη	Ποικίλει	Πρώιμη/όψιμη
Εικόνα τοιχώματος	Παχυσμένο	Λεπτό	Λεπτό
Διάταση αυλού	Όχι	Ναι	Ναι
Ιστολογική εικόνα			
Φλεγμονή	Διατοιχωματική	Διατοιχωματική	Στο βλεννογόνο
Ψευδοπολύποδες	Όχι ή ελάχιστοι	Πολλαπλοί	Πολλαπλοί
Έλκη	Βαθιά, σχισμοειδή	Βαθιά, σχισμοειδή	Επιφανειακά
Λεμφοκυτταρική διήθηση	Εκτεταμένη	Εκτεταμένη	Ήπια
Ίνωση	Εκτεταμένη	Μέτρια	Ήπια
Ορογονίτιδα	Εκτεταμένη	Ποικίλει	Ήπια έως απύουσα
Κοκκιώματα	Ναι (50%)	Ναι (50%)	Όχι
Συρίγγια	Ναι	Ναι	Όχι
Κλινική εικόνα			
Δυσασπορρόφηση λίπους/βιταμινών	Ναι	Ναι, εάν πάσχει ο ειλεός	Όχι
Κακώθες δυναμικό	Ναι	Ναι	Ναι
Ανταπόκριση σε χειρουργείο	Πτωχή	Μέτρια	Καλή

3.7 ΑΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΤΗ ΚΟΛΙΤΙΔΑ

Περίπου το 5% με 20% των ασθενών με Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Νόσο του Εντέρου (ΙΦΝΕ), μεταξύ ελκώδους κολίτιδας (ΕΚ) και νόσου Crohn (NC) εμφανίζουν επικαλυπτόμενα χαρακτηριστικά και εμπίπτουν στην κατηγορία της «απροσδιόριστης" ή "μικτής" κολίτιδας. Η διάγνωση της απροσδιόριστης κολίτιδας γενικά αντανακλά σε ανεπαρκή κλινικά στοιχεία σχετικά με την έκταση και την κατανομή της νόσου. Η ελκώδης κολίτιδα και η νόσος Crohn μπορεί να συνυπάρχουν. Για την οριστική ένταξη της απροσδιόριστης κολίτιδας είναι απαραίτητη η κλινικοεργαστηριακή, ακτινολογική και ενδοσκοπική συσχέτιση, διότι ακόμη και οι διαγνωστικές των δύο νόσων ορολογικές δοκιμασίες (ANCA σε ποσοστό 60-70% στην ελκώδη κολίτιδα, ASCA σε ποσοστό 50-60% στη νόσο Crohn) παρουσιάζουν αλληλοεπικάλυψη μεταξύ τους.⁷⁸

Εικόνα: Απροσδιόριστη κολίτιδα - αλληλοεπικάλυψη ιστολογικών χαρακτηριστικών



3.8 ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΗΣ ΕΠΙΤΗΡΗΣΗΣ

Ο σκοπός της ενδοσκοπικής επιτήρησης είναι να μειωθεί η νοσηρότητα και η θνητότητα που σχετίζεται με τον καρκίνο παχέος εντέρου (ΚΠΕ). Αυτή η προσπάθεια βασίζεται σε έμμεσες αποδείξεις ότι η ενδοσκοπική επιτήρηση μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο θανάτου από καρκίνο παχέος εντέρου (ΚΠΕ) σε έδαφος Ιδιοπαθούς Φλεγμονώδους Νόσου του Εντέρου (ΙΦΝΕ) και να είναι και οικονομικά αποδοτική. Η Γαστρεντερολογική Εταιρεία της Αμερικής (American Gastroenterology Association (AGA)), η Βρετανική Εταιρεία Γαστρεντερολόγων (British Society of Gastroenterology (BSG)), το Αμερικάνικο Κολλέγιο Γαστρεντερολογίας (American College of Gastroenterology) και το Αμερικάνικο Ίδρυμα Νόσου Crohn και Κολίτιδας (Crohn's and Colitis Foundation of America) συμφωνούν ότι οι ασθενείς με Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Νόσους του Εντέρου (ΙΦΝΕ) θα πρέπει να μπαίνουν σε ένα πρόγραμμα επιτήρησης μετά από 8-10 χρόνια έναρξης της ασθένειας.

Παρότι ολόκληρη η γαστρεντερολογική κοινωνία έχει εναποθέσει τις ελπίδες της στην ενδοσκοπική παρακολούθηση, έχει και αυτή τα όριά της. Σε προηγούμενες μελέτες έχει τεθεί το θέμα των διαφορετικών απόψεων μεταξύ του γενικού παθολογοανατόμου και εξειδικευμένου στην γαστρεντερολογία παθολογοανατόμου, καθώς και μεταξύ των ίδιων των εξειδικευμένων στο γαστρεντερικό παθολογοανατόμων. Υπάρχει μία διάσταση απόψεων σχετικά με το ιδανικό αριθμό βιοψιών που πρέπει να λαμβάνονται με την ενδοσκόπηση.

Η δυσπλασία παραμένει πάντα ο καλύτερος δείκτης κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου του παχέος εντέρου σε ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου. Ύστερα από περίπου 8-10 χρόνια από την έναρξη των συμπτωμάτων ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθήσει ενδοσκοπικά το έντερο του για να προσδιορίσει την έκταση της νόσου και να εντοπίσει πιθανή νεοπλασία. Ολόκληρο το έντερο θα πρέπει να ελεγχθεί και ο απαιτούμενος αριθμός βιοψιών ανέρχεται σε περίπου 4 βιοψίες ανά 10 εκ του οργάνου. Μελέτες έχουν δείξει ότι 33 βιοψίες χρειάζονται για να ανιχνευθεί η δυσπλασία σε ποσοστό 90%. Μερικοί ειδικοί προτείνουν την λήψη περισσότερων βιοψιών από το ορθοσιγμοειδές (περίπου ανά 5εκ) αφού η νεοπλασία στην ελκώδη κολίτιδα δείχνει εκεί μία τοπική υπεροχή. Η λήψη θα πρέπει να γίνεται στον επίπεδο βλεννογόνο, σε περίπτωση όμως που ανευρεθεί ύποπτη επηρμένη αλλοίωση θα

πρέπει να αφαιρείται και να μεταφέρεται σε ξεχωριστό δοχείο συλλογής (με επιπλέον βιοψίες ληφθέντες από τον παρακείμενο επίπεδο ιστό της αλλοίωσης). Σε περίπτωση που ο ασθενής βρίσκεται σε οξεία φάση της νόσου θα πρέπει να αντιμετωπιστεί με φάρμακα η φλεγμονή και η λήψη να γίνει σε δεύτερο χρόνο για να μην παραποιηθεί η ιστολογική εικόνα.²⁶¹

Σε περίπτωση που κατά την λήψη βιοψιών δεν ανευρεθεί δυσπλασία η εξέταση επαναλαμβάνεται μετά από 1-2 χρόνια. Εάν ανευρεθεί απροσδιόριστη δυσπλασία επιβεβαιωμένη από δεύτερο παθολογοανατόμο τότε η επανάληψη της εξέτασης θα πρέπει να πραγματοποιείται κάθε 3-12 μήνες αναλόγως της περιπτώσεως. Σε περίπτωση επίπεδης χαμηλόβαθμης ή υψηλόβαθμης δυσπλασίας συνιστάται επανάληψη σε 3-6 μήνες και συζητείται το ενδεχόμενο κολεκτομής. Εάν ανευρεθεί χαμηλόβαθμη ή υψηλόβαθμη δυσπλασία σε μορφή επηρμένης αλλοίωσης η οποία αφαιρεθεί επί υγιών ορίων και δεν ανευρεθεί παρακείμενη επίπεδη δυσπλασία συνιστάται επανάληψη κάθε 3-6 μήνες. Εάν ανευρεθεί σύνοδος επίπεδη δυσπλασία σε παρακείμενη θέση συζητείται το ενδεχόμενο της κολεκτομής. Σε περίπτωση που ενδοσκοπικά αφαιρεθεί επηρμένη πολυποειδική αλλοίωση θα πρέπει να μαρκαριστεί η περιοχή αφαίρεσης ώστε να μπορεί να επανεκτιμηθεί η περιοχή σε επόμενη ενδοσκόπηση. Σε περίπτωση ανεύρεσης αδενοκαρκινώματος συνυπάρχον ή όχι με χαμηλόβαθμη ή υψηλόβαθμη δυσπλασία, η κολεκτομή κρίνεται απαραίτητη.⁴⁰

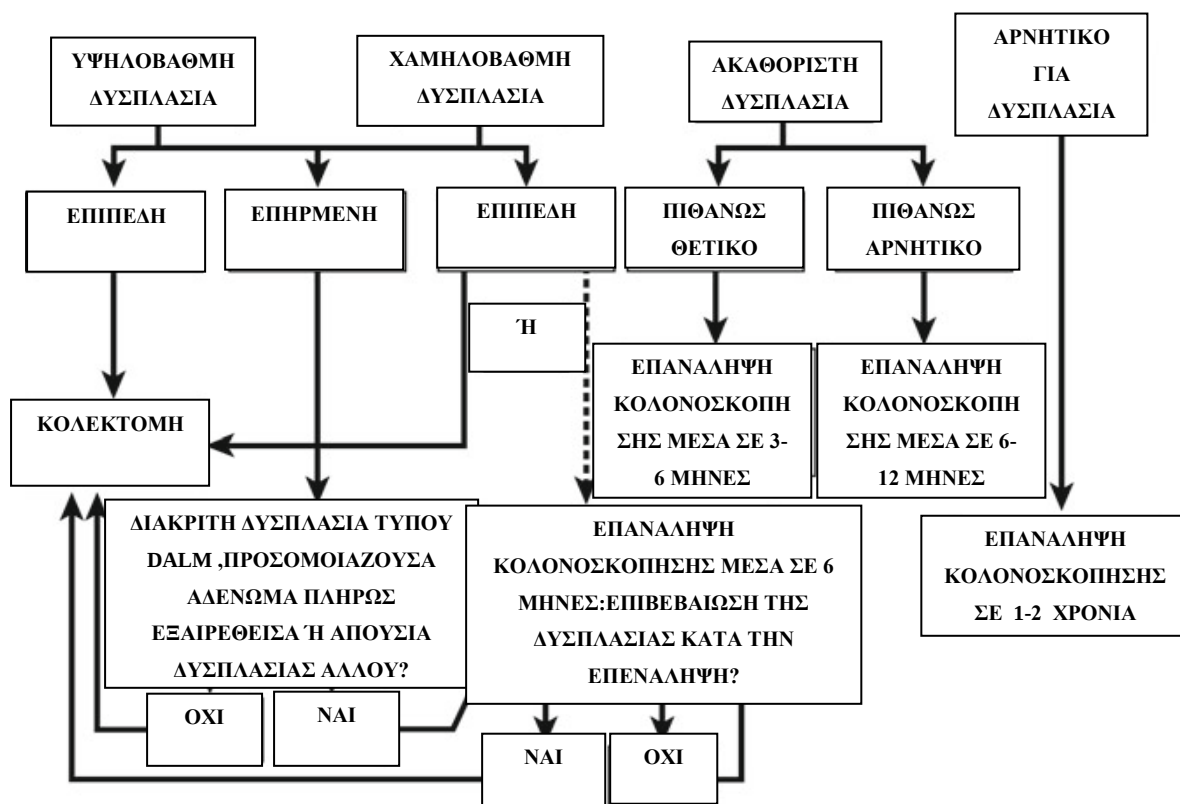
44 65-68 73 86 87 97 113 114 117 137 151 152 222 226 228 229 267 274 277

Καινούργιες τεχνικές εικόνας όπως narrowband-imaging, confocal endomicroscopy, chromoendoscopy έχουν ανευρεθεί σε μία προσπάθεια να βελτιωθεί το διαγνωστικό πεδίο της κολονοσκοπικής επιτήρησης. Η χρωμοενδοσκόπηση η οποία φαίνεται να είναι η πιο εύχρηστη τεχνική κατά την διάρκεια της κολονοσκόπησης περιλαμβάνει ψεκασμό του εντερικού βλεννογόνου με methylene blue ή με indigo carmine. Έτσι επιτρέπει έναν καλύτερο διαχωρισμό μεταξύ του δυσπλαστικού και μη ιστού. Μελέτες έχουν δείξει ότι η χρήση τεχνικών ψεκασμού δίνει καλύτερα αποτελέσματα στην ανίχνευση του ΚΠΕ ή της δυσπλασίας σε σχέση με τις τυχαίες βιοψίες. Μία πρόσφατη έκθεση (Ochsenkuhn et al) από το Μόναχο της Γερμανίας αναφέρει την χρησιμοποίηση φθορίζουσας κολονοσκοπήσεως με 5-aminolevulinic acid για την ανίχνευση δυσπλασίας σε ΙΦΝΕ.^{60 69 106 107 130 131 172 173 174}

Άλλες προσεγγίσεις που αξίζει να αναφερθούν είναι η εξέταση του βιοπτικού υλικού ασθενών με ΙΦΝΕ για μοριακές μεταλλαγές όπως ανίχνευση ανευπλοειδίας,

μεταλλάξεις του p53 και του K-ras και ανωμαλίες στην γλυκοζυλίωση ιδιαιτέρως αυξημένης έκφρασης του sialylTn antigen (sialyl 2,6 N-acetylgalactosamine).^{20 21 154}

Στους παρακάτω πίνακες αναφέρονται οι οδηγίες των AGA και BSG:



Σχήμα Συστάσεις από την Αμερικανική Γαστρεντερολογική Εταιρεία Αμερικής (American Gastroenterology Association (AGA)) όσον αφορά στην διάγνωση και διαχείριση των νεοπλασιών του παχέος εντέρου στις ΙΦΝΕ

Πίνακας Κατευθυντήριες γραμμές για την επιτήρηση του ΚΠΕ σε ΙΦΝΕ από την AGA

- Όλοι οι ασθενείς ανεξαρτήτως της έκτασης της νόσου κατά την αρχική διάγνωση πρέπει να υποβάλλονται σε κολονοσκόπηση το περισσότερο μετά από 8 χρόνια από την έναρξη των συμπτωμάτων, με λήψη πολλαπλών βιοπτικών δειγμάτων από όλο το έντερο ώστε για να αξιολογηθεί η πραγματική μικροσκοπική έκταση της νόσου.
- Οι ασθενείς με ελκώδη πρωκτίτιδα ή ελκώδη πρωκτοσιγμοειδίτιδα δεν θεωρούνται σε αυξημένο κίνδυνο για ΚΠΕ επί εδάφους ΙΦΝΕ και έτσι μπορούν να αντιμετωπίσουν με βάση τα δεδομένα που αφορούν τους ασθενείς σχετικού κινδύνου.
- Ασθενείς με εκτεταμένη αριστερή κολίτιδα πρέπει να αρχίσουν την παρακολούθηση 1-2 χρόνια μετά την αρχική ενδοσκόπηση.
- Μετά από 2 συνεχόμενες αρνητικές κολονοσκοπήσεις (δεν ανιχνεύθηκε καρκίνος ή δυσπλασία) θα πρέπει ο ασθενής να προγραμματίσει την επόμενη εξέταση του μετά από 1-3 χρόνια.
- Ασθενείς με Πρωτοπαθή Σκληρυντική Χολαγγειίτιδα θα πρέπει να μουν στο πρόγραμμα επιτήρησης την στιγμή της διάγνωσής τους και να επαναλαμβάνουν την κολονοσκόπηση κάθε έτος.
- Ασθενείς με ιστορικό ΚΠΕ από συγγενή πρώτου βαθμού με συνεχή ενεργό ενδοσκοπική ή ιστολογική φλεγμονή, ή ανατομικές ανωμαλίες (μείωση του μήκους του παχέος εντέρου, πολλαπλούς ψευδοπολύποδες, ή στένωση), μπορούν να επωφεληθούν από συχνότερη ενδοσκοπική επιτήρηση.
- Συνίσταται η λήψη αντιπροσωπευτικού δείγματος βιοψιών από κάθε ανατομικό τμήμα του εντέρου. Παρόλο που δεν έχει καθοριστεί επακριβώς ο αριθμός των βιοψιών, σε μία μελέτη έχει προταθεί η δειγματοληψία να αφορά το λιγότερο 33 δείγματα.
- Οι ιδανικές συνθήκες πραγματοποίησης της κολονοσκόπησης είναι όταν ο ασθενής βρίσκεται σε ύφεση.
- Αυτές οι συστάσεις ισχύουν και στην Crohn κολίτιδα, κατά την οποία περιλαμβάνεται τουλάχιστον το ένα τρίτο του παχέος εντέρου.

Πίνακας Κατευθυντήριες γραμμές για προγράμματα ενδοσκοπικής επιτήρησης από την BSG

Χαμηλού Κινδύνου – κολονοσκόπηση ανά 5 χρόνια

- Ασθενείς με εκτεταμένη κολίτιδα χωρίς όμως στοιχεία ενδοσκοπικής /μικροσκοπικής φλεγμονής στην τελευταία ενδοσκόπηση, ή με αριστερή κολίτιδα
- Κολίτιδα Crohn που να επηρεάζει <50% του κόλον

Μέσος Κίνδυνος – κολονοσκόπηση ανά 3 χρόνια

- Ασθενείς με εκτεταμένη κολίτιδα με ήπια ενδοσκοπική / μικροσκοπική φλεγμονή σε προηγούμενη ενδοσκόπηση
- Ιστορικό ΚΠΕ σε συγγενή πρώτου βαθμού μεγαλύτερου από 50 ετών

Υψηλός Κίνδυνος – ετήσια κολονοσκόπηση

- Ασθενείς με εκτεταμένη κολίτιδα με μέτριου ή σημαντικού βαθμού ενδοσκοπική/ μικροσκοπική φλεγμονή σε προηγούμενη κολονοσκόπηση
- Στένωση μέσα στα τελευταία 5 χρόνια
- Επιβεβαιωμένη δυσπλασία μέσα στα τελευταία 5 χρόνια σε ασθενή που αρνείται να χειρουργηθεί
- Σε συνύπαρξη Πρωτοπαθούς Σκληρυντικής Χολαγγειίτιδας
- Σε ιστορικό ΚΠΕ σε συγγενή πρώτου βαθμού μικρότερου των 50 ετών

3.9 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΩΝ ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΗΣ ΕΠΙΤΗΡΗΣΗΣ

Η χρήση των ενδοσκοπικών μέσων στην παρακολούθηση αλλά και στην πρόληψη των Ιδιοπαθών Φλεγμονωδών Νόσων του Εντέρου (ΙΦΝΕ) έχει πάρει μεγάλες διαστάσεις τις τελευταίες δεκαετίες. Είναι σημαντικό να πειστεί ο ασθενής και να μπει σε ένα αυστηρό πρόγραμμα στενής παρακολούθησης σε περίπτωση που βρεθεί ότι νοσεί από ΙΦΝΕ. Στοιχεία από το 18ετές πρόγραμμα ελέγχου (Choi et al) αναφέρονται σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα που ανέπτυξαν καρκίνο παχέος εντέρου (ΚΠΕ) και χωρίστηκαν σε δύο ομάδες, σε αυτούς που είχαν ενταχθεί σε πρόγραμμα παρακολούθησης και σε αυτούς που δεν είχαν. Αναφέρεται ένα ποσοστό 80% ανίχνευσης καρκίνου αρχικού σταδίου σε ελεγχθέντες ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα σε σύγκριση με μόλις 41% των μη συμμετεχόντων σε πρόγραμμα παρακολούθησης, ενώ το ποσοστό 5ετούς επιβίωσης ήταν 77% για τους ασθενείς της ομάδας παρακολούθησης συγκριτικά με μόνο 36% της ομάδας άνευ επιτήρησης. Άλλες μελέτες αναφέρουν μείωση της θνητότητας από καρκίνο παχέος εντέρου στους επιτηρούμενους ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα σε ποσοστό που φτάνει το 78%. Υπάρχουν επίσης στοιχεία από έρευνες ότι ασθενείς που πραγματοποιούν ενδοσκόπηση ανιχνεύουν τον καρκίνο σε πρώιμα στάδια. Τα προγράμματα ενδοσκοπικής επιτήρησης σε ασθενείς με ΙΦΝΕ αποδεικνύονται συμφέροντα ως προς το κλάσμα κόστος/αποτελεσματικότητα συγκριτικά με αντίστοιχα προγράμματα επιτήρησης άλλων προκαρκινικών καταστάσεων, όπως ο οισοφάγος Barrett, ή ακόμα και με το κλασσικό πρόγραμμα ελέγχου ανά 5ετία του γενικού πληθυσμού για σποραδικό καρκίνο παχέος εντέρου.^{20 51 57 83 127 275}

3.10 ΟΡΟΛΟΓΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΤΩΝ ΙΔΙΟΠΑΘΩΝ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΩΝ ΝΟΣΩΝ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ

Όπως ήδη αναφέρθηκε τα αντισώματα pANCA (protoplasmic Anti-Neutrophilic Cytoplasmic Antibody) και ASCA (anti-Saccharomyces Cerevisiae Antibody) είναι από τους πιο γνωστούς ορολογικούς δείκτες, ενώ διερευνώνται και νεώτεροι δείκτες όπως τα anti-chitobiosideabs (ACCA), anti-laminaribiosideabs (ALCA) , αντισώματα έναντι Escherichia Coli outermembraneporin (anti-OmpC), αντισώματα έναντι της Pseudomonas fluorescence-associated sequence I2 (anti-I2 Ab) και αντισώματα έναντι της CBir11 flagellin, των οποίων όμως η ευαισθησία και η προγνωστική αξία δεν έχει ακόμα διευκρινιστεί. Επίσης γενετικοί δείκτες όπως οι πολυμορφισμοί των γονιδίων της φυσικής άμυνας NOD2/CARD15 και οι Toll-like receptors (TLRs) δεν επαρκούν τόσο για την διάγνωση όσο και για την πρόγνωση των Ιδιοπαθών Φλεγμονωδών Νόσων του Εντέρου.⁹⁰

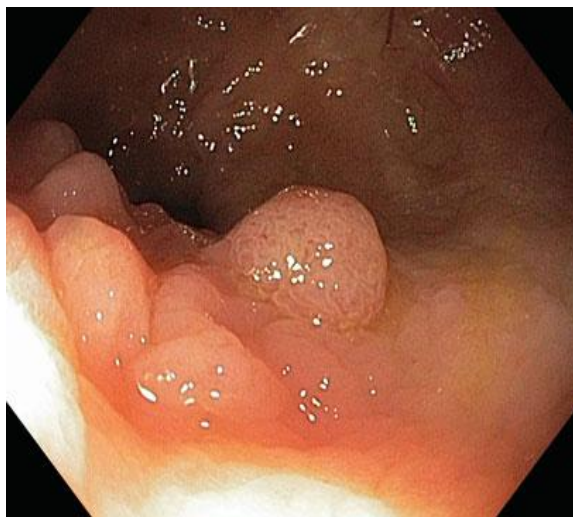
3.11 ΔΙΑΧΕΙΡΗΣΗ ΤΗΣ ΔΥΣΠΛΑΣΙΑΣ

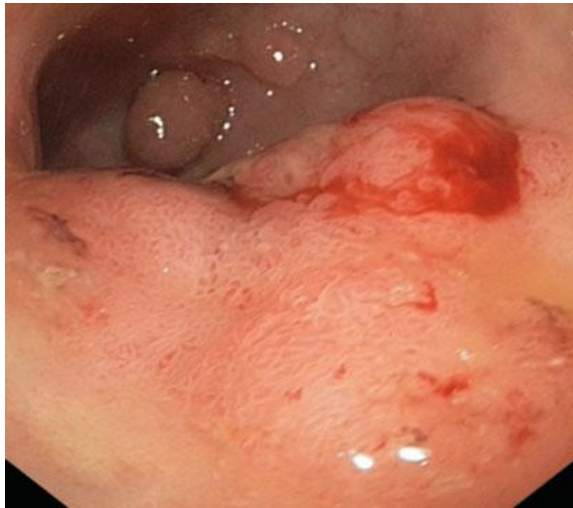
Η ανάπτυξη καρκίνου του παχέος εντέρου (ΚΠΕ) επί εδάφους ιδιοπαθούς φλεγμονώδους νόσου του εντέρου (ΙΦΝΕ) ακολουθεί την αλληλουχία χρόνια φλεγμονή-δυσπλασία-καρκίνος, με την δυσπλασία να αντιπροσωπεύει προκαρκινική κατάσταση και στόχο εντοπισμού και αποτελεσματικής παρέμβασης ακριβώς σε αυτό το στάδιο. Χαρακτηριστικό της δε στις ΙΦΝΕ είναι η μακροσκοπική της ετερογένεια. Μπορεί λοιπόν να διακριθεί σε εκείνη που ανευρίσκεται σε επίπεδο βλεννογόνου και σε εκείνη που βρίσκεται σε επηρμένη βλάβη. Η επίπεδη δυσπλασία μπορεί να χαρακτηριστεί ως μονοεστιακή ή πολυεστιακή. Οι δυσπλαστικές επηρμένες βλάβες που παρατηρούνται στην κολονοσκόπηση αναφέρονται με τον όρο δυσπλασία που σχετίζεται με (επηρμένη) αλλοίωση ή μάζα (DALM (dysplasia associated lesion or mass)), βλάβες δηλαδή με δυσπλασία επ'αυτών αλλά και στον περίξ επίπεδο βλεννογόνο. Οι DALM που φαίνονται ενδοσκοπικά να μοιάζουν με τα αδενώματα του σποραδικού καρκίνου του παχέος εντέρου (δηλαδή τα καρκινώματα εκείνα που ακολουθούν την πορεία αδένωμα-διηθητικός καρκίνος) αναφέρονται ως adenoma-like DALM, βλάβες δηλαδή με μικροσκοπικά χαρακτηριστικά αδενωματωδών πολυπόδων. Τα non-adenoma-like DALMs είναι βλάβες που δεν επιδέχονται εκτομή κατά την κολονοσκόπηση. Η ιστολογική κατάταξη της δυσπλασίας (Riddell et al) διακρίνεται σε 5 κατηγορίες: αρνητική για δυσπλασία, απροσδιόριστη για δυσπλασία, θετική για χαμηλόβαθμη δυσπλασία, θετική για υψηλόβαθμη δυσπλασία και διηθητικός καρκίνος. Είναι πολύ σημαντικό πάντως να κατανοήσει κανείς πως η δυσπλασία (οποιουδήποτε βαθμού) στις ΙΦΝΕ σχετίζεται με ύπαρξη σύγχρονου ΚΠΕ σε σημαντικό ποσοστό και η πως η φυσική πορεία της δεν ακολουθεί πάντα την αλληλουχία : χαμηλόβαθμη δυσπλασία – υψηλόβαθμη δυσπλασία- διηθητικός καρκίνος. Αναφέρεται ότι 43% των ασθενών που υπεβλήθησαν σε κολεκτομή λόγω DALM είχαν σύγχρονο ΚΠΕ, ενώ το 42% των ασθενών με υψηλόβαθμη δυσπλασία και 16% εκείνων με χαμηλόβαθμη δυσπλασία, που άμεσα εξαίρεσαν το παχύ έντερο, είχαν επίσης σύγχρονο ΚΠΕ. Η δε αθροιστική πιθανότητα προόδου από χαμηλόβαθμη σε υψηλόβαθμη δυσπλασία ή διηθητικό καρκίνο είναι περίπου 54% σε περίοδο παρακολούθησης 5 ετών, χωρίς καμία διαφορά μεταξύ μόνο- και πολύ εστιακής δυσπλασίας.^{22 62 64 182 211 212}

3.11.1 Δυσπλασία DALM προσομοιάζουσα αδένωμα (Adenoma-like DALMs)

Ένα ουσιώδες θέμα στην διαχείριση των adenoma-like DALMs είναι εάν μπορούν να αφαιρεθούν με ασφάλεια στην ολότητά τους κατά την ενδοσκόπηση. Επηρεμένες βλάβες ανευρίσκονται συχνά κατά την κολονοσκόπηση. Σε μία μελέτη 56 ασθενών με δυσπλασία (St.Marks), σε 50 ασθενείς (89,3%) ανευρέθηκαν μακροσκοπικά εμφανείς νεοπλασματικές βλάβες. Σε μία παρόμοια μελέτη στις ΗΠΑ (Rubin et al) κατέγραψαν ότι 38 από 65 δυσπλαστικές βλάβες ήταν εμφανείς ενδοσκοπικά. Η διαχείριση των adenoma-like DALMs εξαρτάται από το μέγεθος και την εμφάνιση της αλλοίωσης και την ικανότητα του ενδοσκόπου να αφαιρέσει αυτές τις βλάβες στην ολότητά τους κατά την κολονοσκόπηση. Μια μελέτη (Vieth et al) έδειξε ένα υψηλό ποσοστό εξέλιξης σε καρκίνο σε ασθενείς με δυσπλαστικές επηρεμένες βλάβες που είχαν απλά παρθεί βιοψίες και δεν είχαν αφαιρεθεί επί υγιών ορίων. Εάν οι δυσπλαστικές αυτές βλάβες μπορούν να αφαιρεθούν στην ολότητά τους και το υπόλοιπο έντερο είναι ελεύθερο από δυσπλασία φαίνεται να είναι ασφαλές για αυτούς τους ασθενείς να μην οδηγηθούν στο χειρουργείο και να μουν σε ένα πρόγραμμα επιτήρησης ακόμα και αν η δυσπλασία χαρακτηριστεί υψηλόβαθμη.^{24 39 76}

**Εικόνα: Δυσπλασία DALM
προσομοιάζουσα αδένωμα (Adenoma-like
DALMs)**





Εικόνα: Δυσπλασία DALM μη προσομοιάζουσα σε αδένωμα (non Adenoma-like DALMs)

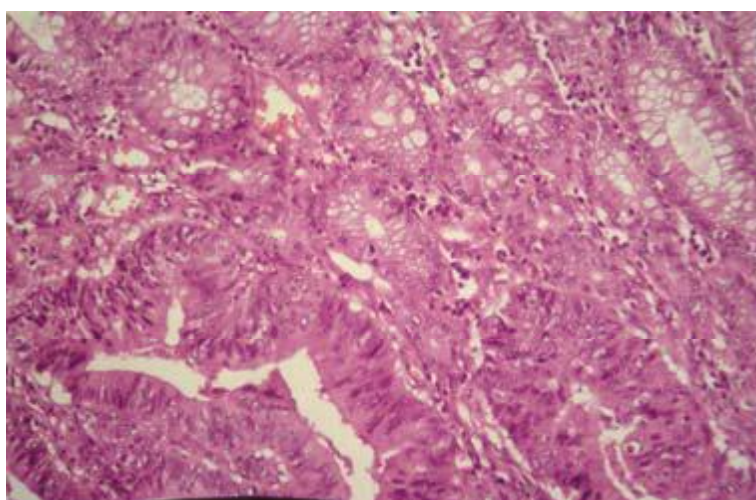
Οι περισσότερες πολυποειδικές βλάβες που συναντιούνται κατά την ενδοσκόπηση είναι μεταφλεγμονώδεις πολύποδες (ψευδοπολύποδες) και επειδή δεν υπάρχει νεοπλασματική σημαντικότητα δεν υπάρχει λόγος αφαίρεσής τους. Όμως η ύπαρξη μεταφλεγμονώδων πολύποδων έχειδειχθεί ότι είναι ένας προγνωστικός παράγοντας για συνακόλουθη ανάπτυξη ΚΠΕ.

Εικόνα: Ψευδοπολύποδες



3.11.2 Επίπεδη Υψηλόβαθμη Δυσπλασία

Σε μία συστηματική έρευνα 42% των ασθενών με επίπεδη υψηλόβαθμη δυσπλασία βρέθηκε να συνυπάρχει καρκίνος του παχέος εντέρου κατά την κολονοσκόπηση. Σε μία μελέτη (St.Mark) βρέθηκε ποσοστό 45% καρκίνο παχέος εντέρου (ΚΠΕ) σε ασθενείς που είχαν προγραμματιστεί για επείγον χειρουργείο. Περιέργως σε μία άλλη έρευνα (Bernstein's review) αναφέρεται το ποσοστό 32% ανάπτυξης ΚΠΕ σε ασθενείς με υψηλόβαθμη δυσπλασία που αρνήθηκαν να χειρουργηθούν. Βάση δεδομένων η κολεκτομή είναι η μόνη θεραπεία σε ασθενείς με επίπεδη υψηλόβαθμη δυσπλασία ή υψηλόβαθμη δυσπλασία που έχει ανευρεθεί σε τυχαία βιοψία.¹⁹⁻²¹

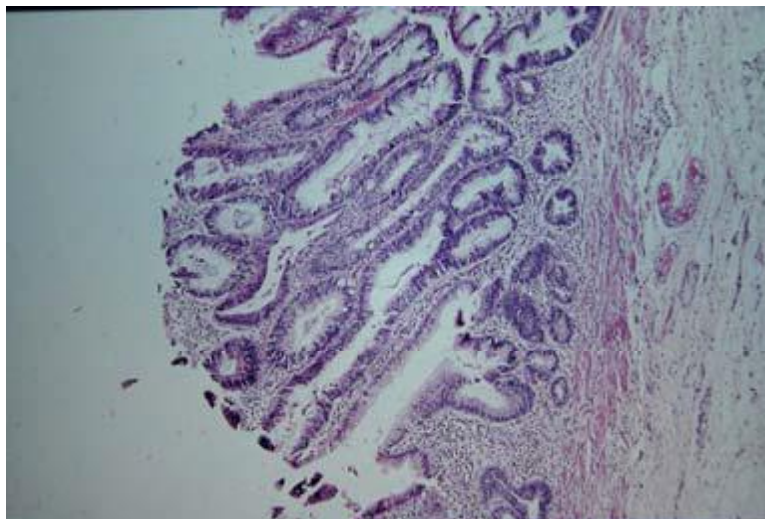


3.11.3 Επίπεδη Χαμηλόβαθμη Δυσπλασία

Υπάρχει μία μικρότερη βεβαιότητα όταν μιλάμε για την επίπεδη χαμηλόβαθμη δυσπλασία. Σε μία μελέτη (Connell et al) έχειδειχθεί ότι η επίπεδη χαμηλόβαθμη δυσπλασία έχει μία ουσιαστικά χειρότερη έκβαση δείχνοντας ένας 5ετής ποσοστό εξέλιξης σε υψηλόβαθμη δυσπλασία και καρκίνο παχέος εντέρου (ΚΠΕ) 16% και 56% αντίστοιχα. Βρέθηκε ένα ποσοστό 19% ΚΠΕ σε ασθενείς με επίπεδη χαμηλόβαθμη δυσπλασία που πραγματοποίησαν επείγον χειρουργείο (Bernstein et al). Αυτές οι έρευνες δείχνουν μια πιο δυσοίωνη πρόγνωση στους ασθενείς με επίπεδη χαμηλόβαθμη δυσπλασία από ότι παλαιότερα θεωρούταν. Άλλες έρευνες σημειώνουν μία πιο επιθετική και απρόβλεπτη πορεία που δίνει ένα ποσοστό 20% ανάπτυξης ΚΠΕ ή υψηλόβαθμης δυσπλασίας μετά από 5 χρόνια.

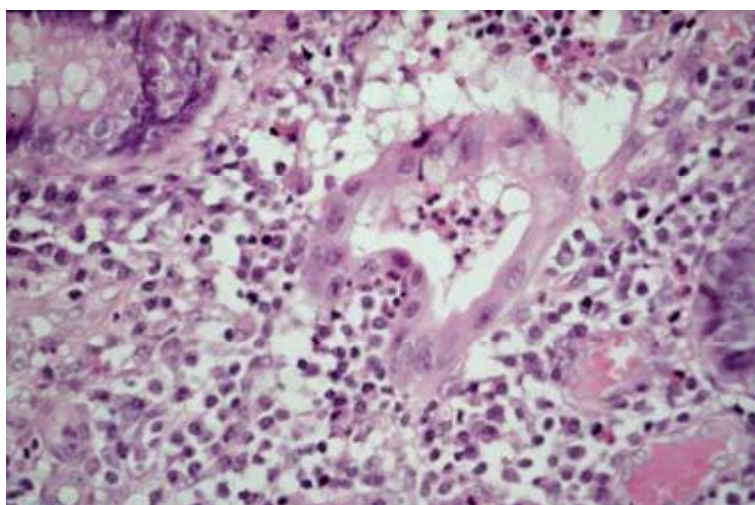
Μία ανάλυση περιέλαβε ότι ο θετικός προβλεπτικός δείκτης του ΚΠΕ σε ασθενείς με επίπεδη χαμηλόβαθμη δυσπλασία ήταν 22% και ότι οι ασθενείς με αυτήν έχουν ένα κίνδυνο 9 φορές μεγαλύτερο από αυτούς που βρέθηκαν χωρίς δυσπλασία.

Τέλος σε μία πρόσφατη δημοσίευση αναγνωρίστηκε χαμηλόβαθμο σωληνώδες αδενοκαρκίνωμα (το οποίο φαίνεται να είναι υπεύθυνο για 11% των ΚΠΕ επί εδάφους Ιδιοπαθών Φλεγμονωδών Νόσων του Εντέρου) το οποίο σχετίστηκε με επιφανειακή επίπεδη χαμηλόβαθμη δυσπλασία.^{16 19-21 57 59 159 160 253 259 260}



3.11.4 Απροσδιόριστη Δυσπλασία

Η επιθηλιακή αναγέννηση και επιδιόρθωση ειδικά στην αρχή της φλεγμονώδους διαδικασίας μπορεί να δημιουργήσει μία ατυπία στα κύτταρα η οποία είναι δύσκολο να διαχωριστεί από την δυσπλασία. Αυτές τις περιπτώσεις αναφέρονται ως απροσδιόριστη δυσπλασία. Σε μια πρόσφατη έρευνα ένα ποσοστό 9% από 56 ασθενείς προχώρησαν μέσα σε 5 χρόνια σε διηθητικό καρκίνο από αλλοίωση που στη αρχή είχε χαρακτηριστεί ως απροσδιόριστη δυσπλασία (Ullman et al). Αξίζει να σημειωθεί η δυσκολία διάγνωσης των παθολογοανατόμων μεταξύ της απροσδιόριστης και της χαμηλόβαθμης δυσπλασίας.²⁵⁷⁻²⁶¹



3.11.5 Αρνητικό για Δυσπλασία

Ασθενείς με ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου (ΙΦΝΕ) που δεν έχουν ιστολογικές ενδείξεις δυσπλασίας στις βιοψίες τους έχουν το μικρότερο ποσοστό κινδύνου για εξέλιξη σε καρκίνο παχέος εντέρου (ΚΠΕ). Για παράδειγμα αναφέρεται σε μία έκθεση ένα ποσοστό 1.1% επίπτωσης σε ΚΠΕ μετά από 5 χρόνια σε μία ομάδα 311 ασθενών (Ullman et al). Συνίσταται παρακολούθηση κάθε 1-2 χρόνια.²⁵⁷⁻²⁶¹

3.12 ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Οι στόχοι της θεραπείας των ιδιοπαθών φλεγμονωδών νόσων του εντέρου συνίσταται στην αντιμετώπιση του οξέος επεισοδίου, τη διατήρηση της ύφεσης και τη πρόληψη υποτροπών και των επιπλοκών τους. Πριν από την έναρξη της θεραπείας απαιτείται ο καθορισμός της έκτασης της νόσου, της έντασης της φλεγμονής, των δεικτών δραστηριότητας της νόσου και η ύπαρξη ή όχι εξωεντερικών εκδηλώσεων.

3.12.1 Αμινοσαλικυλικά

Η σουλφασαλαζίνη έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως ως θεραπευτικό μέσο αντιμετώπισης ελαφριάς ή μέσης βαρύτητας φλεγμονώδους εντεροπάθειας. Αποτελεί το παλαιότερο από τα τοπικά αντιφλεγμονώδη φάρμακα για την θεραπεία τόσο της νόσου Crohn όσο και της ελκώδους κολίτιδας. Το ενεργό της μόριο είναι το αμινοσαλικυλικό οξύ (5-ASA). Η μεσαλαζίνη είναι ανάλογο της σουλφασαλαζίνης αλλά έχει λιγότερες παρενέργειες και καλύτερα θεραπευτικά αποτελέσματα. Στην ελκώδη κολίτιδα τα αμινοσαλικυλικά χρησιμοποιούνται ευρέως στην θεραπεία της ελαφριάς και μέσης βαρύτητας ενεργού νόσου, καθώς και στην πρόληψη υποτροπών, και πιθανώς στην πρόληψη καρκίνου του παχέος εντέρου.^{18 134 264}

3.12.2 Κορτικοστεροειδή

Τα κλασσικά κορτικοστεροειδή αποτελούν σήμερα τη θεραπεία εκλογής για τη μέτρια και βαριά ενεργό φλεγμονώδη εντεροπάθεια. Μετά την επίτευξη της ύφεσης της νόσου, δεν συνίστανται ως θεραπεία συντήρησης για την πρόληψη υποτροπών, διότι δεν έχουν αποδεδειγμένη ωφέλεια. Ένα νεότερο είδος κορτικοστεροειδών, η βουδεσονίδη, λειτουργεί γρηγορότερα από τα παραδοσιακά στεροειδή και φαίνεται να έχει λιγότερες παρενέργειες.⁵

3.12.3 Αντιβιοτικά

Τα αντιβιοτικά δρουν μειώνοντας την ανοσολογική απάντηση του εντερικού βλεννογόνου η οποία ευοδώνεται από αναερόβια βακτήρια του εντερικού αυλού. In vitro, φαίνεται να έχουν επίσης ανοσοτροποποιητική και αντιφλεγμονώδη δράση. Η χρήση τους περιορίζεται κυρίως σε ασθενείς με νόσο Crohn, ενώ στην ελκώδη κολίτιδα χρησιμοποιούνται μόνο όταν συνυπάρχουν τοξικά φαινόμενα. Τα

αντιβιοτικά μπορούν να συμβάλλουν στην θεραπεία συριγγίων και αποστημάτων σε ασθενείς με νόσο του Crohn. Τα αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται στη νόσο Crohn είναι η μετρονιδαζόλη και η σιπροφλοξασίνη. Η χρήση της μετρονιδαζόλης ενδείκνυται και μετά ειλεοκολική εκτομή για την πρόληψη υποτροπής. Αν και τα αντιβιοτικά χρησιμοποιούνται ευρέως στην κλινική πράξη για την θεραπεία της βλεννογονικής και περιπρωκτικής νόσου του Crohn, τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες δεν έχουν επιδείξει σαφή αποτελεσματικότητα για την αντιμετώπιση της βλεννογονικής νόσου.²⁵⁵

3.12.4 Ανοσοκατασταλτικά φάρμακα

Αζαθειοπρίνη (AZA) και μερκαπτοπουρίνη (6-MP). Είναι τα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα ανοσοκατασταλτικά για την θεραπεία των ιδιοπαθών φλεγμονωδών νόσων του εντέρου. Είναι ανάλογα των πουρινών με ισχυρές ανοσοκατασταλτικές ιδιότητες. Μπορούν να συμβάλλουν δραστικά στην μείωση των συμπτωμάτων της νόσου Crohn καθώς και να χρησιμοποιηθούν για την αντιμετώπιση επιπλοκών της, όπως συρίγγια. Στην ελκώδη κολίτιδα η αποτελεσματικότητα των φαρμάκων αυτών δεν είναι καλά τεκμηριωμένη. Λόγω της ριζικής λύσης που προσφέρει η χειρουργική επέμβαση σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα, η χορήγηση τους θα μπορούσε να περιορισθεί σε ασθενείς με αντένδειξη για χειρουργείο. Μία μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ασθενείς με φλεγμονώδη εντεροπάθεια που λαμβάνουν AZA/6-MP έχουν τέσσερις φορές αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης λεμφώματος.^{2 9 14 15 27 28 45 58 61 84 126 136 156 178}

Κυκλοσπορίνη. Χρησιμοποιείται για την επίτευξη ύφεσης και την αποφυγή κολεκτομής σε οξεία σοβαρή ελκώδη κολίτιδα που δεν ανταποκρίνεται σε θεραπεία με κορτικοστεροειδή. Ενδείξεις χορήγησης της αποτελούν ασθενείς με νόσο Crohn χωρίς συρίγγια.^{41 159}

Μεθοτρεξάτη. Η μεθοτρεξάτη είναι ανταγωνιστής του φυλλικού οξέος με αντιμεταβολικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες. Δεν συνίσταται στην αντιμετώπιση της ελκώδους κολίτιδας.⁵

3.12.5 Βιολογικές Θεραπείες

Την τελευταία δεκαετία, πολλοί βιολογικοί παράγοντες έχουν δοκιμασθεί σε πειραματικές αλλά και κλινικές μελέτες τόσο στην θεραπεία της νόσου Crohn όσο και στην ελκώδη κολίτιδα. Ιδιαίτερα ελκυστική θεραπευτική παρέμβαση αποτελούν οι

αναστολείς του παράγοντα νέκρωσης του όγκου TNFα, μιας κυτταροκίνης που προάγει τη φλεγμονή και διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεια των ιδιοπαθών φλεγμονωδών νόσων του εντέρου. Κυριότεροι εκπρόσωποι των αναστολέων του TNFα είναι το infliximab, το οποίο είναι ήδη εγκεκριμένο για την αντιμετώπιση της νόσου Crohn και της ελκώδους κολίτιδας και το adalimumab που είναι εγκεκριμένο για την αντιμετώπιση της νόσου Crohn.⁵⁶

Infliximab. Το infliximab είναι χημειοειστικό (επίμυος/ανθρώπου) μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του TNFα. Ενδείξεις χορήγησης στη νόσο Crohn θεωρούνται η επίτευξη ύφεσης σε ασθενείς με ενεργό νόσο που είναι κορτικοεξαρτώμενη ή ανθεκτική στην κλασσική θεραπεία (κορτικοειδή, ανοσοκατασταλτικά), η αντιμετώπιση ανθεκτικών στην κλασσική θεραπεία εντεροδερματικών, ορθοκολπικών και περιπρωκτικών συριγγίων, και ως συντήρηση της ύφεσης σε ασθενείς με φλεγμονώδη ή συραγγοειδή νόσο που ανταποκρίθηκαν στο αρχικό σχήμα θεραπείας.^{5 56 79 118 157 165 225 234}

Adalimumab. Το adalimumab είναι 100% ανθρώπινο ανασυνδυασμένο IgG μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του TNFα. Είναι ανάλογο του infliximab και χορηγείται σε ασθενείς που δεν έχουν δει βελτίωση από το infliximab ή άλλες θεραπείες. Παρασκευάζεται με την μέθοδο της γενετικής μηχανικής και είναι πιο φιλικό για τον ανθρώπινο οργανισμό.^{56 204 233}

Διατροφή με βιταμίνες και ιχνοστοιχεία. Ειδική εντερική και παρεντερική διατροφή χρησιμοποιείται συνήθως, όταν τα φάρμακα αποτυγχάνουν στον έλεγχο των συμπτωμάτων των ασθενών με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου. Η παρεντερική χορήγηση της βιταμίνης B₁₂ και η από του στόματος χορήγηση ασβεστίου και βιταμίνης D, μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε ασθενείς με εκτεταμένη νόσο και σύνδρομο δυσαπορρόφησης.²⁷³

Χειρουργική αντιμετώπιση. Εάν η διατροφή, οι αλλαγές του τρόπου ζωής, και η φαρμακευτική αγωγή, δεν μπορέσουν να θέσουν σε ύφεση την νόσο του Crohn, ο ασθενής μπορεί να χρειασθεί χειρουργική επέμβαση για την αφαίρεση ενός κατεστραμμένου τμήματος του λεπτού εντέρου ή για την αντιμετώπιση των συριγγίων που επιμένουν παρά την φαρμακευτική αγωγή. Όσον αφορά την ελκώδη κολίτιδα το χειρουργείο δεν είναι η συνήθης εκλογή αντιμετώπισης της νόσου εκτός βέβαια σε περίπτωση επιπλοκών (τοξικό megacolon, υψηλόβαθμη δυσπλασία και διηθητικός καρκίνος).²²⁴

3.12.6 Χημειοπροστασία

Παρά τη σχετική προστασία που παρέχουν τα προγράμματα ενδοσκοπικής επιτήρησης στις ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου, υπάρχουν ασθενείς που αναπτύσσουν καρκίνο παχέος εντέρου αν και παρακολουθούνται επαρκώς. Αυτό εγείρει την ανάγκη αναζήτησης επιπρόσθετου τρόπου προφύλαξης με τη μορφή φαρμάκων ή διαιτητικών συμπληρωμάτων για την μείωση του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου του παχέος εντέρου σε έδαφος ιδιοπαθούς φλεγμονώδους νόσου του εντέρου (ΙΦΝΕ). Αυτό το ρόλο φαίνεται ότι μπορούν να αναλάβουν επιτυχώς τα αμινοσαλικυλικά, καθώς έχει δειχθεί ότι μειώνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου παχέος εντέρου στο μισό στους χρήστες μεσαλαζίνης ενώ όταν η δοσολογία τους υπερβαίνει τα 1,2γρ/ημέρα ο σχετικός κίνδυνος μειώνεται ακόμα περισσότερο. Επομένως η τακτική χρήση 5-ASA μειώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου παχέος εντέρου. Για την μερκαπτοπουρίνη και το φυλλικό οξύ δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία ακόμη που να συνηγορούν στον παραπάνω συλλογισμό.^{4 125}

Με βάση έρευνες σε μοριακό επίπεδο εικάζεται ότι η μεσαλαζίνη λειτουργεί μάλλον ως συνδέτης του PPAR-γ (peroxisome proliferator activated receptor-γ) προάγοντας την απόπτωση των καρκινικών κυττάρων στο κόλον και εμποδίζοντας τον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό των επιθηλιακών κυττάρων, παρά ως αντιφλεγμονώδης παράγοντας που ασκεί μέσω αυτού του μηχανισμού αντικαρκινική δράση.^{4 252}

Στην υπομονάδα των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα και πρωτοπαθή σκληρυντική χολαγγειίτιδα (ΠΣΧ), η χορήγηση αρκτοδεοξυχολικού οξέος, πέραν των ευμενών επιδράσεων στο ήπαρ, ασκεί και χημειοπροστατευτική δράση στο κόλον. Στη μελέτη του Pardi et al στη Mayo Clinic ανεδείχθη ότι ο σχετικός κίνδυνος για δυσπλασία και καρκίνο στους χρήστες αρκτοδεοξυχολικού ήταν 0.26 και φαίνεται πως δρα μέσω μείωσης της συγκέντρωσης του δεοξυχολικού οξέος στο κόλον το οποίο δρα τοξικά, ενώ ταυτοχρόνως διαθέτει και αντιοξειδωτική δράση. Έτσι πλέον στις κατευθυντήριες οδηγίες του ECCO συστήνεται η χορήγηση του στους ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και πρωτοπαθή σκληρυντική χολαγγειίτιδα ως χημειοπροφύλαξη.^{46 134 155 176 203 219 221 243 245 249 256 276}

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΠΟΥ ΣΥΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΑΥΞΗΜΕΝΟ ΚΙΝΔΥΝΟ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ

Φλεγμονή. Η φλεγμονή είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη καρκίνου του παχέος εντέρου (ΚΠΕ). Η σοβαρότητα της φλεγμονής έχει ευθέως συνδεθεί με το κίνδυνο ανάπτυξης ΚΠΕ. Τα επιδημιολογικά στοιχεία ενισχύουν αυτή την υπόθεση. Είναι γενικά αποδεκτό ότι υπάρχει ένας κρίκος σύνδεσης μεταξύ του ενδοσκοπικού ή του ιστολογικού σκορ της φλεγμονής και του ΚΠΕ ή της δυσπλασίας. Αυξημένος κίνδυνος έχει επίσης συνδεθεί με μεταφλεγμονώδεις πολύποδες και στενώσεις ενώ παράλληλα μακροσκοπικά φυσιολογικό έντερο δεν συνδέεται με νεοπλασματικό κίνδυνο. Η υπόθεση ότι η φλεγμονή προδιαθέτει σε καρκινική ανάπτυξη είναι ενισχυμένη από το γεγονός ότι ο κίνδυνος ανάπτυξης ΚΠΕ αυξάνει με την μεγαλύτερη διάρκεια της νόσου, την μεγαλύτερη έκταση της νόσου και την ταυτόχρονη παρουσία άλλων φλεγμονωδών εκδηλώσεων όπως η Πρωτοπαθής Σκληρυντική Χολαγγειίτιδα (ΠΣΧ) και το γεγονός ότι ορισμένα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για να θεραπεύσουν την φλεγμονή μπορεί να προλαμβάνουν την ανάπτυξη ΚΠΕ.^{120 138}

Όσον αφορά τους μηχανισμούς της καρκινογένεσης έχει γίνει η υπόθεση ότι η φλεγμονή βοηθά την νεοπλασματική μεταλλαγή ενισχύοντας την αναγέννηση των επιθηλιακών κυττάρων του εντερικού βλεννογόνου. Βιοψίες εντερικού βλεννογόνου ασθενών με ελκώδη κολίτιδα μας δείχνουν υψηλότερα επίπεδα πολλαπλασιασμού και απόπτωσης ειδικά σε περιοχές ενεργούς φλεγμονής. Από την άλλη η έκθεση σε μεταλαξιογόνα και η διαρκείς βλάβη του DNA φαίνεται να οδηγεί την όλη διαδικασία. Αρκετά γονίδια που σχετίζονται με την φλεγμονή όπως είναι Cyclooxygenase-2, nitricoxidesynthase-2, interferon-inducible gene1-8U είναι αυξημένα στον βλεννογόνο που φέρει την φλεγμονή και παραμένουν αυξημένα σε εντερικές νεοπλασίες. Η Toll-like receptor4 (TLR4) σηματοδότηση είναι κριτικής σημασίας για την εντερική καρκινογένεση στην χρόνια κολίτιδα. Μία πρόσφατη μελέτη αποκάλυψε ότι TLR4 υπερεκφράζεται σε νεοπλασίες του εντέρου που σχετίζονται με την

φλεγμονή σε ανθρώπους και ποντίκια. Η έλλειψη του TLR4 έχει βρεθεί ότι στα ποντίκια τα προστατεύει από καρκινογένεση του εντέρου. Η ενεργοποίηση του TLR4 φαίνεται να ενισχύει την ανάπτυξη του καρκίνου του παχέος εντέρου του σχετιζόμενου με την κολίτιδα μέσω ενίσχυσης της έκφρασης του COX-2 και αύξησης της σηματοδότησης του EGFR.^{90 98 100 111 227}

Οξειδωτικό στρες. Το οξειδωτικό στρες και η οξειδωτική κυτταρική βλάβη είναι σημαντικά στοιχεία στην ελκώδη κολίτιδα (ΕΚ). Η ενεργότητα των φαγοκυττάρων είναι αυξημένη σε ασθενείς με ΕΚ με αποτέλεσμα να ενισχύει την παραγωγή των προοξειδωτικών μορίων. Το οξειδωτικό στρες στον φλεγμονώδη ιστό ανοίγει τον δρόμο για κακοήθεις όγκους και οι αζωτούχες βάσεις μπορούν να συνεισφέρουν στην παθογένεση του καρκίνου του παχέος εντέρου.^{100 216 239}

Κυτοκίνες. Είναι πια εμφανές ότι οι κυτοκίνες και οι αυξητικοί παράγοντες που απελευθερώνονται κατά την διάρκεια της φλεγμονής μπορούν να επηρεάσουν την καρκινογενετική διαδικασία. Οι ιντερλευκίνες 6 και 23 οι οποίες παίζουν σημαντικό ρόλο στην επαγωγή και στην διατήρηση της εντερικής φλεγμονής στις ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου (ΙΦΝΕ) έχει πρόσφαταδειχθεί ότι επηρεάζουν την ανάπτυξη και αύξηση του σχετιζόμενου με την φλεγμονή καρκίνου.

Ο πυρηνικός παράγοντας NF-kB ρυθμίζει την έκφραση διαφόρων κυτοκινών και την φλεγμονώδη διαδικασία στις ΙΦΝΕ. Έχει παρατηρηθεί ότι γονίδια NF-KB μπορούν να είναι ογκογονίδια και ότι ο NF-kB ρυθμίζει την απόπτωση, την εξέλιξη του κυτταρικού κύκλου , των πολλαπλασιασμό των κυττάρων και την κυτταρική διαίρεση.^{10 74 169 236 244 283}

Διάρκεια της νόσου. Η διάρκεια της νόσου είναι μεταξύ των πιο σημαντικών παραγόντων κινδύνου για ανάπτυξη ΚΠΕ. Αναδρομικά δεδομένα δείχνουν επίπτωση ΚΠΕ 5.4% η οποία εκτιμάτε σε ασθενείς με πανκολίτιδα. Σε μία έρευνα ασθενών με ΙΦΝΕ των οποίων ο διάμεσος χρόνος από τη διάγνωση μέχρι την ανάπτυξη ΚΠΕ ήταν 17 χρόνια, το 21% των όγκων αναπτύχθηκε πριν από το κλείσιμο της δεκαετίας.²⁴⁸

Έκταση της νόσου. Η έκταση της νόσου είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου ανάπτυξης ΚΠΕ. Όσο μεγαλύτερη είναι η έκταση της νόσου τόσο μεγαλώνει ο κίνδυνος ανάπτυξης ΚΠΕ.²⁴⁸

Άλλοι παράγοντες. Άλλοι παράγοντες οι οποίοι έχουν βρεθεί να συνεισφέρουν στην ανάπτυξη ΚΠΕ, αφορούν το οικογενειακό ιστορικό ΚΠΕ, την ηλικία εμφάνισης της ΙΦΝΕ, το φύλο, το κάπνισμα, την παρουσία μεταφλεγμονώδων πολυπόδων, την

συνύπαρξη πρωτοπαθούς σκληρυντικής χολαγγειίτιδας και ελβεΐτιδας εκ
παλινδρομήσεως.^{36 120 138 242}

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ

Το αδενοκαρκίνωμα παχέος εντέρου ποικίλλει αρκετά παγκοσμίως και θεωρείται ο τρίτος πιο συχνός καρκίνος και η δεύτερη συχνότερη αιτία θανάτου από κακοήθεις νεοπλασίες στις ανεπτυγμένες χώρες. Παρουσιάζει την ίδια συχνότητα σε άνδρες και γυναίκες, εκτός από το καρκίνωμα του ορθού που είναι δύο φορές συχνότερος στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες. Στην αιτιολογία του παίζουν σημαντικό ρόλο τόσο οι περιβαλλοντικοί όσο και οι γενετικοί παράγοντες. Το οικογενειακό ιστορικό, είτε στο πλαίσιο της κληρονομικής αδενωματοδούς πολυποδίασης, είτε στο πλαίσιο συγκεκριμένων κληρονομούμενων μεταλλαγών (π.χ. hMSH2, hMSH1) αυξάνει τον κίνδυνο της νόσου. Οι μοριακοί γενετικοί μηχανισμοί ποικίλλουν και πρόσφατα δεδομένα προτείνουν δύο κυρίως μονοπάτια: το πρώτο μονοπάτι που περιλαμβάνει αδρανοποίηση ογκοκατασταλτικών γονιδίων όπως το APC μέσω μεταλλάξεων και το δεύτερο της μικροδορυφορικής αστάθειας που σχετίζεται με τον μη πολυποειδικό καρκίνο του παχέος εντέρου (HNPCC) και σε ένα ποσοστό με τα σποραδικά καρκινώματα του παχέος εντέρου.

Η κύρια πρόδρομος βλάβη είναι το αδένωμα, το οποίο ανιχνεύεται εύκολα και αντιμετωπίζεται από ενδοσκοπικές τεχνικές. Οι μη νεοπλασματικοί πολύποδες δεν θεωρούνται προκαρκινωματώδης εκτός και αν εμφανίζονται σε σύνδρομο πολυποδίασης.

Οι ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου (ΙΦΝΕ), οι οποίες είναι η ελκώδης κολίτιδα (ΕΚ) και η νόσος Crohn (NC) ομοιάζουν με τον οισοφάγο Barrett ως προς την πρόδρομη αλλοίωση με δυνατότητα ελέγχου ενδοσκοπικής παρακολούθησης. Η θεραπεία συνδέεται στενά με την ανατομική έκταση, η οποία καθιστά την ακριβή σταδιοποίηση πολύ σημαντική.

Λεμφώματα, ενδοκρινείς όγκοι και μεσεγχυματικοί όγκοι είναι αρκετά ασυνήθιστοι σε αυτή την θέση.^{102 112}

5.1 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ-ΕΠΙΠΤΩΣΗ

Το καρκίνωμα του παχέος εντέρου είναι ο συχνότερος σπλαχνικός καρκίνος και η τρίτη συχνότερη μορφή νεοπλασίας παγκοσμίως. Κατ'εκτίμηση 875,000 καινούργιες περιπτώσεις καρκίνου παχέος εντέρου εμφανίστηκαν το 1996 παγκοσμίως και αφορούσαν το 8,5% όλων των καρκίνων. Η επίπτωση σύμφωνα με την ηλικία ποικίλλει παγκοσμίως εμφανίζοντας υψηλό ποσοστό στις ανεπτυγμένες χώρες της Ευρώπης, Βορείου Αμερικής, Αυστραλίας και Νέας Ζηλανδίας και Ασίας, ενώ μικρότερο ποσοστό παρατηρείται στις πρόσφατα ανεπτυγμένες χώρες (Μαλαισία, Κορέα) και στις αναπτυσσόμενες χώρες της Αφρικής, Ασίας και Πολυνησίας. Σημαντικές διαφορές επίσης εμφανίζονται και μεταξύ των χωρών των διαφόρων ηπείρων π.χ. υψηλότερο ποσοστό επίπτωσης στην δυτική και βόρεια Ευρώπη από ότι στην νότια και Ανατολική. Μεταξύ των μεταναστών και των απογόνων τους εμφανίζεται μία ταχύτατη αύξηση της επίπτωσης φτάνοντας τα ποσοστά της χώρας στην οποία διαμένουν αποδεικνύοντας την σημαντικότητα των περιβαλλοντικών παραγόντων.

Αποτελεί την δεύτερη αιτία θανάτου από νεοπλασματική νόσο στις Η.Π.Α. Στους άνδρες είναι ο τρίτος καρκίνος σε συχνότητα θανάτου (μετά τον καρκίνο του πνεύμονα και του προστάτη), ενώ στις γυναίκες είναι ο δεύτερος (μετά τον καρκίνο του μαστού). Συγκεκριμένα, το έτος 2006 τα νέα περιστατικά καρκίνου του παχέος εντέρου ανήλθαν σε 106,680 και οι θάνατοι σε 55,170. Μεταξύ των ετών 1998-2002, η επίπτωση της νόσου στις Η.Π.Α. μειώθηκε κατά 1.8% το έτος. Η πενταετής επιβίωση ανέρχεται σε 65.6%.

Κατά την διάρκεια της τελευταίας δεκαετίας του 20^{ου} αιώνα η επίπτωση και η θνησιμότητα έχουν μειωθεί. Σε αντίθεση με την Ιαπωνία και την Κορέα όπου αυξάνεται προφανώς λόγω της ολοένα και αυξανόμενης υιοθέτησης του δυτικού τρόπου ζωής.

Η επίπτωση αυξάνει με την ηλικία. Η μέγιστη επίπτωση για το καρκίνωμα του παχέος εντέρου είναι μεταξύ των ηλικιών 60-79. Τα καρκινώματα σε ηλικία μικρότερη των 40 ετών είναι πολύ σπάνια εκτός όταν αφορούν σε άτομα με κληρονομική προδιάθεση ή άτομα με Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Νόσους του Εντέρου (ΙΦΝΕ).

Η λευκή φυλή σε σχέση με την μαύρη έχει μία μεγαλύτερη επίπτωση για αδενοκαρκίνωμα του ορθού ενώ η μαύρη μεγαλύτερη για αδενοκαρκίνωμα στο κόλον.

Το σχετιζόμενο με ΙΦΝΕ καρκίνωμα υπολογίζεται ότι είναι υπεύθυνο για το 2% των καρκίνων του παχέος εντέρου (ΚΠΕ) ετησίως.

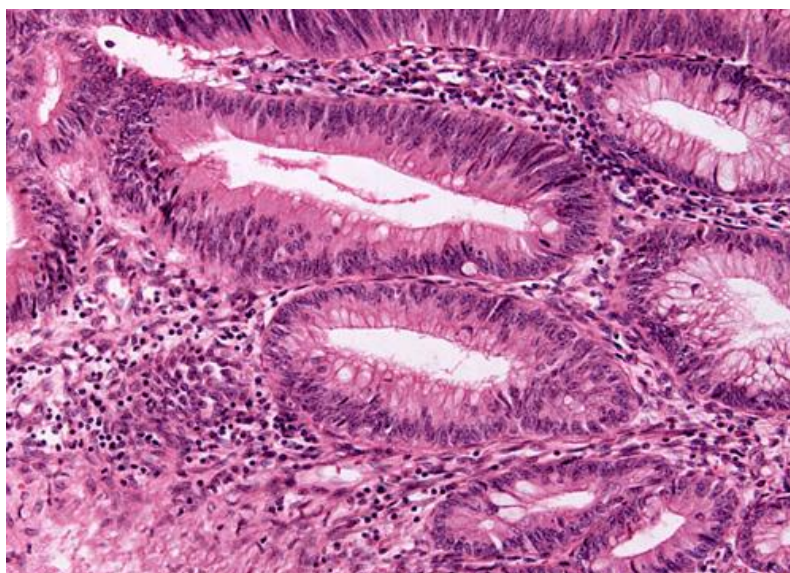
Σε μία εργασία συγκεντρώθηκαν τα αποτελέσματα 116 μελετών οι οποίες αφορούσαν 55,000 ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα. Από αυτούς 1.700 διαγνώστηκαν με ΚΠΕ. Η πιθανότητα ανάπτυξης ΚΠΕ 10 χρόνια μετά από την διάγνωση φτάνει το 2% , μετά από 20 το 8% και μετά από 30 χρόνια το 18%. Πιο πρόσφατα δεδομένα από μία μελέτη 30 χρόνων που αφορά σε πρόγραμμα επιτήρησης στην Μεγάλη Βρετανία (Rutter et al) μας δίνει στοιχεία μιας συσσωρευτικής επίπτωσης ανάπτυξης ΚΠΕ με ποσοστό 2,5% μετά από 20 χρόνια πάθησης, 7,6% μετά από 30 χρόνια και 10,8% μετά από 40 χρόνια. Μεταγενέστερες πληθυσμιακές μελέτες προτείνουν ότι ο κίνδυνος στην πραγματικότητα δεν είναι τόσο μεγάλος και ότι μειώνεται με τον καιρό. Αυτό μπορεί να οφείλεται στην ευρεία χρήση φαρμάκων που μειώνουν την φλεγμονή, στην κολεκτομή ή να ανταποκρίνονται στην αποτελεσματικότητα των προγραμμάτων επιτήρησης.

Τέλος θα μπορούσε να υποστηριχθεί ότι ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου του παχέος εντέρου στην νόσο Crohn είναι ίσος με αυτόν στην ελκώδη κολίτιδα δεδομένου ότι έχουν την ίδια έκταση και διάρκεια.^{122 123 124 209 266}

5.2 ΟΡΙΣΜΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ

Τα καρκινώματα παχέος εντέρου αφορούν σε κακοήθης επιθηλιακούς όγκους του παχέος εντέρου. Μόνο οι όγκοι οι οποίοι έχουν διαπεράσει την βλεννογόνο μυϊκή στοιβάδα και έχουν διηθήσει στην υποβλεννογόνο θεωρούνται κακοήθης. Η παρουσία διάσπαρτων κύτταρων Paneth, νευροενδοκρινών κυττάρων ή μικρές εστίες διαφοροποίησης πλακωδών κυττάρων είναι συμβατή με τη διάγνωση του αδενοκαρκινώματος. Ουσιαστικά το 98% όλων των καρκινωμάτων στο παχύ έντερο αφορούν σε αδενοκαρκινώματα.^{102 112 214}

Εικόνα: Αδενοκαρκίνωμα παχέος εντέρου



5.3 ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΟΙ ΤΥΠΟΙ

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου εμφανίζει τους εξής ιστολογικούς τύπους:

1. Αδενοκαρκινώματα. Είναι τα συχνότερα καρκινώματα του παχέος εντέρου. Διακρίνονται σε υψηλής (20%), μέσης (50%) και χαμηλής (30%) διαφοροποίησης. Ο μέσος χρόνος διπλασιασμού του μεγέθους ενός αδενοκαρκινώματος του παχέος εντέρου είναι 130 ημέρες. Απαιτούνται τουλάχιστον 5 έτη (συνήθως 10 – 15 έτη), ώστε να αποκτήσει τέτοιο μέγεθος που να προκαλέσει κλινικές εκδηλώσεις. Κατά τη «σιωπηλή» αυτή περίοδο, η διάγνωση της νόσου εξαρτάται αποκλειστικά από την πιστή εφαρμογή των εξετάσεων πληθυσμιακού ελέγχου. Αναλόγως του σταδίου, η νόσος αντιμετωπίζεται με διάφορες θεραπευτικές πρακτικές. Είναι δυνατό να επιτευχθεί η ίαση, με την προϋπόθεση ότι η νόσος περιορίζεται στο έντερο. Η χειρουργική αντιμετώπιση αποτελεί την αρχική μορφή θεραπείας και επιτυγχάνει ίαση περίπου στο 50% των ασθενών. Η υποτροπή – μετά τη χειρουργική επέμβαση – θεωρείται η βασικότερη δυσμενής εξέλιξη της πορείας της νόσου και - συχνά - οδηγεί στον θάνατο.^{52 54}

2.Νευροενδοκρινικά νεοπλάσματα. Χωρίζονται στους όγκους (NET G1και G2) και τα καρκινώματα (NEC).Εντοπίζονται κυρίως στη σκωληκοειδή απόφυση και το ορθό. Προέρχονται από κύτταρα των κρυπτών του Lieberkuhn. Οι νευροενδοκρινείς όγκοι του δεξιού κόλου είναι πολυκεντρικοί και συχνά προκαλούν σύνδρομο καρκινοειδούς. Αντίθετα, του αριστερού κόλου είναι συνήθως μονοκεντρικοί.

3. Καρκινώματα εκ πλακώδους επιθηλίου (εξαιρετικά σπάνια νεοπλάσματα)

4. Λεμφώματα. Είναι σπάνια νεοπλάσματα. Δεν προκαλούν γενικευμένη λεμφαδενοπάθεια και – στη λαπαροτομία – εντοπίζονται διογκωμένοι μόνο οι επιχώριοι λεμφαδένες. Το ήπαρ και ο σπλήνας παραμένουν όργανα ελεύθερα νόσου. Τέλος, τα επίπεδα των λευκοκυττάρων βρίσκονται εντός των φυσιολογικών ορίων και ο τύπος του περιφερικού αίματος είναι φυσιολογικός.

5. Σαρκώματα. Είναι σπάνια νεοπλάσματα και περιλαμβάνουν τους στρωματικούς όγκους του γαστρεντερικού συστήματος (GIST), τα λειομυοσαρκώματα, τα αγγειοσαρκώματα κ.α.^{102 112}

Στον παρακάτω πίνακα παρατίθενται οι επιθηλιακοί όγκοι του παχέος εντέρου κατά την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας WHO(World Health Organization)¹⁰⁰:

	ΕΠΙΘΗΛΙΑΚΟΙ ΟΓΚΟΙ	ΚΩΔΙΚΟΣ		ΕΠΙΘΗΛΙΑΚΟΙ ΟΓΚΟΙ	ΚΩΔΙΚΟΣ
1	Προκαρκινικές Αλλοιώσεις		6	Νευροενδοκρινή Νεοπλάσματα	
	Αδένωμα	8140/0		Νευροενδοκρινείς Όγκοι (NET)	
	Σωληνώδες	8211/0		NET G1	8240/3
	Λαχνωτό	8261/0		NET G2	8249/3
	Σωληνωδολαχνωτό	8263/0		Νευροενδοκρινές καρκίνωμα (NEC)	8246/3
2	Ενδοεπιθηλιακές νεοπλασίες σχετιζόμενες με ΙΦΝΕ			Από μεγάλα κύτταρα	8013/3
				Από μικρά κύτταρα	8041/3
	Χαμηλόβαθμη Δυσπλασία	8148/0		Μεικτό αδενονευροενδοκρινές καρκίνωμα	8244/3
	Υψηλόβαθμη Δυσπλασία	8148/2		NET από κύτταρα EC που παράγει σεροτονίνη	8241/3
3	Οδοντωτές Αλλοιώσεις			NET από κύτταρα L που παράγει πεπτιδίο δίκης γλυκαγόνης και PP/PYY	8152/
	Υπερπλαστικοί πολύποδες				
	Άμισχο οδοντωτό αδένωμα/πολύποδας	8213/0			
	Οδοντωτό αδένωμα	8213/0			

4	Αμαρτώματα				
	Cowden-σχετιζόμενος πολύποδας				
	Νεανικός πολύποδας				
	Peutz-Jeghers πολύποδας				
5	Καρκινώματα				
	Αδενοκαρκίνωμα	8140/3			
	Α)Ηθμοειδές	8201/3			
	Β)Μυελώδες	8510/3			
	Γ)Μικροθηλωματώδες	8265/3			
	Δ)Οδοντωτό	8480/3			
	Ε) Καρκίνωμα με κύτταρα δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου	8490/3			
	Αδενοπλακώδες καρκίνωμα	8560/3			
	Ατρακτοκυτταρικό καρκίνωμα	8032/3			
	Πλακώδες καρκίνωμα	8070/3			
	Αδιαφοροποίητο καρκίνωμα	8020/3			

5.4 ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

Διατροφή και Τρόπος Ζωής

Σύμφωνα με επιδημιολογικές και εργαστηριακές μελέτες, η εμφάνιση του καρκίνου του παχέος εντέρου αποτελεί συνέπεια κληρονομικών και περιβαλλοντικών παραγόντων.

Ένα υψηλό ποσοστό επίπτωσης του καρκίνου του παχέος εντέρου επιμένει να παρατηρείται σε πληθυσμούς που έχουν υιοθετήσει έναν δυτικό τρόπο ζωής. Οι διαιτητικοί παράγοντες που λαμβάνουν την περισσότερη προσοχή ως προδιαθεσικοί παράγοντες για την εμφάνιση του καρκίνου του παχέος εντέρου (ΚΠΕ) είναι: 1) η υπερβολική διαιτητική θερμιδική παροχή σχετικά με τις απαιτήσεις, 2) η κατανάλωση κόκκινου κρέατος, 3) η μειωμένη κατανάλωση προστατευτικών θρεπτικών συστατικών όπως είναι οι βιταμίνες Α, C και Ε 4) η δίαιτα με υψηλή περιεκτικότητα σε επεξεργασμένους υδατάνθρακες ή λίπος και 5) η δίαιτα με χαμηλή περιεκτικότητα σε μη απορροφήσιμες φυτικές ίνες. Αναφέρεται ότι η μειωμένη περιεκτικότητα σε ίνες οδηγεί σε μειωμένο χρόνο διέλευσης των κοπράνων στο έντερο και σε τροποποίηση της βακτηριακής χλωρίδας του εντέρου. Τα ενδεχομένως τοξικά οξειδωτικά υποπροϊόντα του καταβολισμού των υδατανθράκων από τα βακτηρίδια είναι επομένως παρόντα σε υψηλότερες συγκεντρώσεις στα κόπρανα και σε επαφή με το βλεννογόνο του παχέος εντέρου για περισσότερο χρόνο. Επιπλέον, η υψηλή πρόσληψη χοληστερόλης από το κόκκινο κρέας ενισχύει τη σύνθεση των χολικών οξέων στο ήπαρ, τα οποία μπορεί στη συνέχεια να μετατραπούν σε πιθανές καρκινογόνες ουσίες από τα εντερικά βακτηρίδια. Οι τροφές αυτές περιέχουν επίσης μικρότερη ποσότητα βιταμινών Α, C και Ε, που μπορούν να ενεργήσουν ως εξουδετερωτές των ελευθέρων ριζών οξυγόνου. Πρόσφατες μελέτες αναφέρουν ότι οι τροφές χαμηλής περιεκτικότητας σε ίνες προστατεύουν από την υποτροπή των αδενωμάτων του παχέος εντέρου που αποτελούν τις πρόδρομες αλλοιώσεις του ΚΠΕ.

Διάφορες επιδημιολογικές μελέτες προτείνουν ότι η χρήση της ασπιρίνης και γενικότερα των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ), καθώς και η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης μετά την εμμηνόπαυση, αλλά και η λήψη συμπληρωμάτων φυλλικού οξέος φαίνεται ότι μειώνουν τον κίνδυνο της νόσου. Σε

μία μελέτη υγείας νοσοκόμων, οι γυναίκες που χρησιμοποιούσαν τέσσερις έως έξι ταμπλέτες ασπιρίνης/ημέρα για 10 έτη ή περισσότερο είχαν μειωμένη επίπτωση καρκίνου του παχέος εντέρου. Δύο πρόσφατες μελέτες έχουν αποκαλύψει ότι η ασπιρίνη μειώνει τον κίνδυνο υποτροπής των αδενωμάτων στους ασθενείς με ιστορικό καρκινώματος ή αδενώματος. Ο μηχανισμός αυτής της χημειοπροφύλαξης δεν γίνεται κατανοητός πλήρως, αλλά το πιο πιθανό είναι να μεσολαβείτε από την αναστολή της κυκλοοξυγενάσης -2 (COX-2). Αυτό το ένζυμο υπερεκφράζεται στο νεοπλασματικό επιθήλιο και φαίνεται να ρυθμίζει την αγγειογένεση και την απόπτωση. Βάσει αυτών των συμπερασμάτων ο Οργανισμός Φαρμάκων και Τροφίμων της Αμερικής έχει εγκρίνει τη χρήση COX-2 ανασταλτικών παραγόντων ως χημειοπροστατευτικούς παράγοντες στους ασθενείς με σύνδρομο αδενωματοδούς πολυποδίασης.^{23 85 146-148 273}

Χρόνια Φλεγμονή

Οι ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου είναι σημαντικοί αιτιολογικοί παράγοντες στην ανάπτυξη του καρκίνου του παχέος εντέρου. Ο κίνδυνος αυξάνει μετά από 8-10 χρόνια και ο υψηλότερος ανευρίσκεται σε ασθενείς με νωρίτερη εμφάνιση και εκτεταμένες εκδηλώσεις (πανκολίτιδα).

Ελκώδης κολίτιδα. Θεωρείται προκαρκινωματώδης κατάσταση, με την διάρκεια και τη έκταση της ασθένειας να είναι οι πιο σημαντικοί παράγοντες κινδύνου. Πληθυσμιακές μελέτες έχουν δείξει μία αύξηση 4,4 της θνησιμότητας από καρκίνο του παχέος εντέρου. Σε κλινικές μελέτες ,η αύξηση της επίπτωσης είναι συνήθως υψηλότερη, μεγαλύτερη του 20%. Όταν προσβάλλεται το μεγαλύτερο μέρος του παχέος εντέρου (περισσότερο από το μισό κόλον) υπάρχει μεγαλύτερος κίνδυνος ανάπτυξης καρκινώματος περίπου 15%, ενώ όταν η φλεγμονή εντοπίζεται μόνο αριστερά ο κίνδυνος ανάπτυξης κακοήθειας είναι περίπου 5%. Η ελκώδης πρωκτίτιδα δεν σχετίζεται με κίνδυνο ανάπτυξης καρκινώματος.^{19 59 70 141 142 179 206}

Νόσος Crohn. Ανάπτυξης καρκινώματος έχει βρεθεί τόσο στο λεπτό όσο και στο παχύ έντερο. Ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου του παχέος εντέρου φαίνεται να είναι τριπλάσιος του φυσιολογικού. Η χρόνια διάρκεια και η εμφάνιση της νόσου σε μικρότερη ηλικία είναι παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης καρκινώματος.^{19 71 80 88 93 98}

181 188 227 272-278

5.5 ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Η κατανομή του καρκινώματος στο παχύ έντερο και το ορθό είναι η ακόλουθη: τυφλό/ανιόν κόλο 22%, εγκάρσιο κόλο 11%, κατιόν κόλο 6%, ορθοσιγμοειδές 55%, και άλλες περιοχές 6%. Τα καρκινώματα του παχέος εντέρου που εντοπίζονται δεξιά τείνουν να έχουν μεγαλύτερη μικροδορυφορική αστάθεια. Το 90% των καρκινωμάτων εμφανίζονται μεμονωμένα, αλλά όταν υπάρχουν πολλαπλά καρκινώματα, είναι συχνά διάσπαρτα μέσα στο παχύ έντερο. Ενώ οι περισσότερες περιπτώσεις εμφανίζονται σποραδικά, περίπου το 1-3% των καρκινωμάτων παρουσιάζονται σε ασθενείς με οικογενή σύνδρομο (δηλαδή Familial adenomatous polyposis (FAP) ή σύνδρομο Lynch (παλαιότερος όρος hereditary non polyposis colorectal cancer (HNPCC)) ή ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (ΙΦΝΕ).

Αν και όλα τα καρκινώματα αρχίζουν ως ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις, εξελίσσονται με διαφορετικά μορφολογικά πρότυπα. Οι όγκοι στο κεντρικό παχύ έντερο τείνουν να αυξηθούν προς πολυποειδείς εξωφυτικές μάζες επεκτεινόμενες κατά μήκος του ενός τοιχώματος του ευρύχωρου τυφλού και ανιόντος κόλου. Η απόφραξη σε αυτές τις περιπτώσεις είναι ασυνήθης. Όταν τα καρκινώματα εντοπίζονται στο περιφερικό έντερο, τείνουν να περικυκλώνουν δακτυλιοειδώς το τοίχωμα του εντέρου. Τα όρια του όγκου είναι υπεργερμένα και σταθερά και η κεντρική μοίρα του εμφανίζει εξέλκωση. Ο αυλός του εντέρου στενεύει εμφανώς, και συνυπάρχει συχνά διαστολή του κεντρικότερου τμήματος του εντέρου. Και οι δύο μορφές νεοπλάσματος διηθούν άμεσα το εντερικό τοίχωμα κατά τη διάρκεια του χρόνου (πιθανώς έτη) και μπορούν να εμφανιστούν ως υπορογόνιες ή ορογόνιες, σταθερές μάζες. Σπάνια, αλλά ιδιαίτερα σε συνδυασμό με την ελκώδη κολίτιδα, οι όγκοι του ορθού και παχέος εντέρου είναι ενδοτοιχωματικοί και είναι δύσκολο να προσδιοριστούν ακτινογραφικά και μακροσκοπικά. Τέτοιες αλλοιώσεις τείνουν να είναι υπερβολικά επιθετικές, και να μεθίστανται σε ένα πρώιμο στάδιο κατά την εξέλιξή τους.

Αντίθετα από την μακροσκοπική εικόνα τους, τα μικροσκοπικά χαρακτηριστικά των αδενοκαρκινωμάτων του δεξιού και του αριστερού παχέος εντέρου είναι παρόμοια. Η διαφοροποίηση μπορεί να κυμανθεί από κύτταρα ψηλά κυλινδρικά που μοιάζουν με τα αντίστοιχα τους στα αδενώματα, τα οποία διηθούν τον υποβλεννογόνο και το μυϊκό χιτώνα, μέχρι τις αδιαφοροποίητες, αναπλαστικές

μάζες. Ο διηθητικός όγκος προκαλεί μια ισχυρή δεσμοπλαστική αντίδραση του στρώματος, η οποία ευθύνεται για την χαρακτηριστικά σταθερή, σκληρή σύσταση των περισσότερων καρκινωμάτων του παχέος εντέρου. Πολλοί όγκοι παράγουν βλέννη, η οποία εκκρίνεται στον αυλό των αδενίων ή στο διάμεσο ιστό του καρκινώματος στο τοίχωμα του εντέρου. Επειδή αυτή η έκκριση διασπά ουσιαστικά το τοίχωμα του εντέρου, βοηθά στην επέκταση του καρκινώματος και επιδεινώνει την πρόγνωση.

Ορισμένα συγκεκριμένα χαρακτηριστικά γνωρίσματα πρέπει να σημειωθούν. Στο περίπου 10% των καρκινωμάτων μπορεί να βρεθούν εστίες νευροενδοκρινούς διαφοροποίησης. Επίσης, σε μερικούς καρκίνους τα κύτταρα έχουν μορφολογία σφραγιστήρα δακτυλίου. Το μικροκυτταρικό αδιαφοροποίητο καρκίνωμα φαίνεται να προέρχεται από τα ενδοκρινή κύτταρα αυτά καθ' εαυτά και παράγει ποικίλα βιοενεργά εκκριτικά προϊόντα. Μερικοί καρκίνοι, ιδιαίτερα στο περιφερικό παχύ έντερο, έχουν εστίες πλακώδους διαφοροποίησης και επομένως αναφέρονται ως αδеноπλακώδη καρκινώματα. Αντίθετα, τα καρκινώματα που αναπτύσσονται στον πρωκτικό σωλήνα αποτελούν μια διακριτή υποομάδα όγκων, με κύριο εκπρόσωπο το καρκίνωμα εκ πλακωδών κυττάρων. Οι όγκοι που συνδέονται με κληρονομικό καρκίνωμα του παχέος εντέρου που δεν σχετίζεται με πολυποδίαση τείνουν να είναι κακώς διαφοροποιημένοι και πλούσιοι σε βλέννη.^{100 214}

5.6 ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Οι όγκοι του ορθού και του παχέος εντέρου παραμένουν ασυμπτωματικοί για χρόνια. Τα συμπτώματα αναπτύσσονται με λανθάνοντα τρόπο και συχνά είναι παρόντα για μήνες και μερικές φορές έτη πριν από την διάγνωση. Οι όγκοι του τυφλού και του δεξιού παχέος εντέρου συχνότερα προκαλούν κλινική προσοχή από την εμφάνιση κόπωσης, αδυναμίας, και την σιδηροπενική αναιμία που προκαλούν. Αυτά τα ογκώδη νεοπλάσματα αιμορραγούν εύκολα και μπορούν να ανακαλυφθούν σε ένα πρώιμο στάδιο, υπό τον όρο ότι το παχύ έντερο θα εξεταστεί λεπτομερώς ακτινογραφικά και κατά την διάρκεια της κολονοσκόπησης. Τα νεοπλάσματα του αριστερού παχέος εντέρου προκαλούν λανθάνουσα αιμορραγία, αλλαγές στις εντερικές συνήθειες, ή κράμπες στο αριστερό κάτω τεταρτημόριο της κοιλίας. Θεωρητικά, η πιθανότητα για πρώιμη ανακάλυψη και επιτυχή αφαίρεση πρέπει να είναι μεγαλύτερη για τους ασθενείς με βλάβες στην αριστερή πλευρά, επειδή αυτοί οι ασθενείς έχουν συνήθως σημαντικές διαταραχές στην λειτουργία του εντέρου όπως η παρουσία μελανών κενώσεων, η διάρροια, και η δυσκοιλιότητα. Εντούτοις, οι καρκίνοι του ορθού και του σιγμοειδούς τείνουν να είναι πιο διηθητικοί τη στιγμή της διάγνωσής τους και επομένως να έχουν χειρότερη πρόγνωση. Οι συστηματικές εκδηλώσεις όπως η αδυναμία, η δυσφορία και η απώλεια βάρους είναι δυσοίωνες, δεδομένου ότι δηλώνουν συνήθως πιο προχωρημένη νόσο.³¹

5.7 ΕΠΕΚΤΑΣΗ- ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΙΣ

Όλοι οι όγκοι διηθούν κατά συνέχεια ιστού τις παρακείμενες δομές και δίνουν μεταστάσεις μέσω των λεμφαγγείων και των αιμοφόρων αγγείων. Τα καρκινώματα του παχέος εντέρου επεκτείνονται τοπικά δια μέσου του τοιχώματος του οργάνου στον υποβλεννογόνιο (T1) και τον μυϊκό (T2) , εξέρχονται στο περικολικό λίπος (T3) και στη συνέχεια διασπούν τον ορογόνο (T4). Λεμφαδενικές μεταστάσεις δίνουν μόνο όταν διηθήσουν τον υποβλεννογόνιο χιτώνα.

Η συχνότερη οδός διασποράς είναι η διήθηση των επιχώριων λεμφαδένων από καρκινικά κύτταρα. Εάν η βλάβη έχει διηθήσει ολόκληρο το πάχος του εντερικού τοιχώματος, η συχνότητα εμπλοκής των επιχώριων λεμφαδένων φθάνει το 90%, ενώ σε αντίθετη περίπτωση, το ποσοστό παρουσίας διηθημένων επιχώριων λεμφαδένων περιορίζεται σε 45%. Είναι δυνατό να υπάρχουν διηθημένοι απομακρυσμένοι λεμφαδένες, ακόμα και αν οι επιχώριοι ανευρίσκονται ελεύθεροι νόσου. Κυριότερες εστίες απομακρυσμένων μεταστάσεων είναι το ήπαρ και οι πνεύμονες. Η χορήγηση ηπατικών μεταστάσεων πραγματοποιείται μέσω του δικτύου της πυλαίας φλέβας, ενώ τα νεοπλάσματα του κατώτερου ορθού χορηγούν σε πνευμονικές μεταστάσεις μέσω της έσω λαγονίου φλέβας και του δικτύου της κάτω κοίλης φλέβας. Κατά σειρά προτίμησης, οι περιοχές στις οποίες συνήθως χορηγούνται μεταστάσεις είναι οι επιχώριοι λεμφαδένες, το ήπαρ, οι πνεύμονες, και τα οστά, και ακολουθούνται από άλλες περιοχές, συμπεριλαμβανομένης της ορογόνιας επιφάνειας της περιτοναϊκής κοιλότητας, του εγκεφάλου, και άλλων. Γενικά, τη στιγμή της διάγνωσης η νόσος έχει εξαπλωθεί τόσο ώστε η χειρουργική επέμβαση να μην είναι θεραπευτική στο 25% με 30% των ασθενών. Τα καρκινώματα της περιοχής του πρωκτού είναι τοπικά διηθητικά και χορηγούν μεταστάσεις στους επιχώριους λεμφαδένες και σε απόμακρες περιοχές.^{100 102 112 214}

5.8 ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ

Ο σημαντικότερος προγνωστικός δείκτης του καρκίνου του παχέος εντέρου είναι η έκταση του όγκου τη στιγμή της διάγνωσης, το αποκαλούμενο στάδιο. Ένα σύστημα σταδιοποίησης ευρέως χρησιμοποιούμενο στο παρελθόν είναι αυτό που περιγράφεται από τους Aster και Coller το 1954, το οποίο αντιπροσωπεύει μια τροποποίηση της ταξινόμησης που προτείνεται από τους Dukes και Kirklin. Αυτήν την περίοδο, το σύστημα που χρησιμοποιείται ευρύτατα είναι η ταξινόμηση (TNM) και το σύστημα της Αμερικανικής Κοινής Επιτροπής (American Joint Committee (AJC)) για τον καρκίνο. Ανεξάρτητα από το σύστημα που χρησιμοποιείται, η επιβίωση σε 1,5 και 10 έτη σχετίζεται ισχυρά με το στάδιο της νόσου κατά την διάρκεια της χειρουργικής αφαίρεσης. Η ταξινόμηση μπορεί να εφαρμοστεί ακριβώς μόνο αφού καθοριστεί η έκταση της διήθησης από την χειρουργική και την παθολογοανατομική εξέταση. Γενικά, το στάδιο της νόσου εξαρτάται από το βάθος διήθησης του εντερικού τοιχώματος και την παρουσία λεμφαδενικών ή απομακρυσμένων μεταστάσεων. Εκτελείται επίσης ακτινολογικός έλεγχος του θώρακα, με λήψη απλής ακτινογραφίας. Η πραγματοποίηση αξονικής τομογραφίας άνω –κάτω κοιλίας και οπισθοπεριτοναϊκού χώρου αποσκοπεί στην αποκάλυψη μεταστάσεων. Επίσης, αξονική τομογραφία χρησιμοποιείται για τον εντοπισμό υποτροπής της νόσου μετά από χειρουργική αντιμετώπιση (επανασταδιοποίηση). Ο περαιτέρω έλεγχος εξαρτάται από την κλινική εικόνα. Επί άλγους στα οστά πραγματοποιείται σπινθηρογράφημα, ενώ μπορεί να γίνει και αξονική τομογραφία και σε άλλες περιοχές του σώματος (π.χ. αξονική τομογραφία εγκεφάλου). Η μαγνητική τομογραφία είναι ευαίσθητη μέθοδος, που μπορεί να αποκαλύψει μεταστάσεις της νόσου ή ενδεχόμενη τοπική υποτροπή μετά από χειρουργική επέμβαση.

Σύμφωνα με τη σταδιοποίηση του καρκίνου κατά Dukes διακρίνονται τα εξής στάδια:

1. Στάδιο I. Τα καρκινωματώδη κύτταρα δεν υπερβαίνουν τον μυϊκό χιτώνα. Δεν υπάρχουν λεμφαδενικές μεταστάσεις.
2. Στάδιο II. Τα καρκινωματώδη κύτταρα διηθούν όλο το πάχος του εντερικού τοιχώματος μέχρι και τους περικολικούς ιστούς. Λεμφαδενικές μεταστάσεις δεν υπάρχουν.

3. Στάδιο III. Υπάρχουν και λεμφαδενικές μεταστάσεις

C1: Διήθηση λίγων αδένων κοντά στον όγκο (επικολικών, παρακολικών), ενώ υπάρχουν αδένες χωρίς μεταστάσεις στη μεσεντέριο αλυσίδα.

C2: Διήθηση όλων των αδένων μέχρι την απολίνωση των αγγείων.

4. Στάδιο IV. Υπάρχουν απομακρυσμένες μεταστάσεις.¹⁰⁰

Στους πίνακες που ακολουθούν απεικονίζεται η TNM 2009¹⁰⁰:

TNM σταδιοποίηση καρκινωμάτων του παχέος εντέρου					
T	Πρωτοπαθής όγκος	N	Περιοχικοί λεμφαδένες	M	Απομακρυσμένη μετάσταση
TX	Πρωτοπαθής όγκος που δεν μπορεί να εκτιμηθεί	NX	Οι περιοχικοί λεμφαδένες δεν μπορούν να εκτιμηθούν	MO	Δεν υπάρχουν απομακρυσμένες μεταστάσεις
T0	Καμία ένδειξη για πρωτοπαθή όγκο	N0	Δεν υπάρχει μετάσταση στους περιοχικούς λεμφαδένες	M	Απομακρυσμένες μεταστάσεις
Tis	Καρκίνωμα In Situ, ενδοεπιθηλιακό καρκίνωμα, διήθηση του χορίου	N1	Μετάσταση σε 1 με 3 περιοχικούς λεμφαδένες	A	Μετάσταση περιορισμένη σε ένα όργανο
T1	Ο όγκος διηθεί τον υποβλεννογόνιο χιτώνα	A	Μετάσταση σε 1 περιοχικό λεμφαδένα	B	Μεταστάσεις σε περισσότερα από ένα όργανα ή στο περιτόναιο
T2	Ο όγκος διηθεί τον μυϊκό χιτώνα	B	Μετάσταση σε 2 με 3 περιοχικούς λεμφαδένες		
T3	Ο όγκος διηθεί τον υποορογόνιο ή τους περιεντερικούς/περιορθικούς ιστούς (για τα οπισθοπεριτοναϊκά τμήματα	C	Νεοπλασματικές εστίες, δορυφόρες εστίες στον υποορογόνιο ή στους περιεντερικούς/περιορθικούς ιστούς (για τα οπισθοπεριτοναϊκά τμήματα) χωρίς μετάσταση σε περιοχικούς λεμφαδένες		

T4	Ο όγκος διασπά το σπλαχνικό περιτόναιο ή/και διηθεί απευθείας άλλα όργανα ή δομές	N2	Μετάσταση σε 4 ή περισσότερους περιοχικούς λεμφαδένες	
a	Ο όγκος διασπά το σπλαχνικό περιτόναιο	a	Μετάσταση σε 4 με 6 περιοχικούς λεμφαδένες	
b	Ο όγκος διηθεί απευθείας άλλα όργανα ή δομές	b	Μετάσταση σε 7 ή περισσότερους περιοχικούς λεμφαδένες	

Σταδιοποίηση TNM			
Στάδιο	T	N	M
Στάδιο 0	Tis	N0	M0
Στάδιο I	T1 ,T2	N0	M0
Στάδιο II	T3,T4	N0	M0
Στάδιο IIA	T3	N0	M0
Στάδιο IIB	T4a	N0	M0
Στάδιο IIC	T4b	N0	M0
Στάδιο III	Οποιοδήποτε T	N1,N2	M0
Στάδιο IIIA	T1,T2 T	N N2a	M0
Στάδιο IIIB	T3,T4a T2,T3 T1,T2	N1, N2a, N2b	M0
Στάδιο IIIC	T4a T3,T4a T2b	N2a, N2b N1,N2	M0
Στάδιο IVA	Οποιοδήποτε T	Οποιοδήποτε N	M1a
Στάδιο IVB	Οποιοδήποτε T	Οποιοδήποτε N	M1b

5.9 ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ

Από την εποχή του Dukes αναδείχθηκε ως ισχυρός προγνωστικός δείκτης η ανατομική επέκταση του όγκου (στάδιο) και συγκεκριμένα , η τοπική επέκταση της νόσου στο τοίχωμα του εντέρου (T) , η λεμφαδενική διασπορά (N) και η μετάσταση (M). Έκτοτε πολυάριθμοι παράμετροι έχουν μελετηθεί σαν προγνωστικοί δείκτες και οι πολυκεντρικές μελέτες ανέδειξαν συγκεκριμένες ομάδες: τους ισχυρούς, τους στατιστικά σημαντικούς, τους υπό διερεύνηση και αυτούς χωρίς αξία.

Οι ισχυροί είναι οι εξής: η τοπική επέκταση του όγκου (T), οι λεμφαδενικές μεταστάσεις (N) οι μεταστάσεις (M), η αγγειακή διασπορά (V) και η πλήρης εξαίρεση του όγκου (R).

Στατιστικά σημαντικοί δείκτες είναι οι εξής: η διαφοροποίηση του όγκου, η απόσταση από το περιφερικό εγχειρητικό όριο και η επέκταση του υπολειμματικού καρκινώματος μετά από θεραπεία (ypTNM), ο ιστολογικός τύπος, οι ιστολογικές αλλοιώσεις που συσχετίζονται με την υψηλή μικροδορυφορική αστάθεια (MSI-H) και ο τύπος της διηθητικής παρυφής του νεοπλάσματος.¹⁰⁰

5.10 ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Ογκολογική Χειρουργική Επέμβαση: η απουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων επιβάλλει τη διενέργεια ογκολογικής χειρουργικής επέμβασης. Η ανοιχτή χειρουργική εκτομή της πρωτοπαθούς βλάβης και των περιοχικών λεμφαδένων αποτελεί την καθιερωμένη θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών με καρκίνο του παχέος εντέρου, εφόσον πρόκειται για εντοπισμένη νόσο. Κατά την διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης, απαιτείται σχολαστικός έλεγχος της κοιλίας (ιδιαίτερος του ήπατος) για την παρουσία μεταστατικών εστιών. Η εφαρμογή λαπαροσκοπικών τεχνικών βρίσκεται υπό μελέτη. Στις ογκολογικές κολεκτομές πρέπει να αποφεύγεται ή να περιορίζεται η πιθανότητα διασποράς νεοπλασματικών κυττάρων και να συναφαιρείται ο μεσεντερικός αγγειακός μίσχος με τους αντίστοιχους λεμφαδένες. Εφόσον το εγχειρητικό όριο διατομής του παχέος εντέρου βρίσκεται κοντά στο νεόπλασμα (κυρίως στις χαμηλές πρόσθιες εκτομές), ανακύπτει πρόβλημα στην προσπάθεια διατήρησης του σφιγκτήρος. Επιβάλλεται το πλησιέστερο προς το νεόπλασμα εγχειρητικό όριο να απέχει τουλάχιστον 5 εκ από το μικροσκοπικώς ορατό άκρο του νεοπλάσματος. Σε περιφερικές εκτομές, το όριο αυτό μπορεί να περιοριστεί στα 2 εκ. Επίσης, το όριο διατομής φαίνεται να έχει σχέση με τον βαθμό κακοήθειας και διαφοροποίησης του νεοπλάσματος, δεδομένου ότι η λεμφική αποχέτευση του ορθού πραγματοποιείται μέσω λεμφαγγείων που έχουν πορεία κυκλότερη και προς άνω. Η απόσταση του ορίου διατομής του ορθού από την βλάβη θεωρείται ασφαλής εφόσον είναι τουλάχιστον 3 εκ. Στην περίπτωση που τίθεται ζήτημα μικρής απόστασης του εγχειρητικού ορίου από την βλάβη (και συνεπώς ριζικότητας της εξαίρεσης του όγκου), η απόφαση για την διατήρηση ή μη του σφιγκτήρα πρέπει να λαμβάνεται σε συνεργασία με τον ασθενή. Επί καρκινωμάτων του κατώτερου τριτημορίου του ορθού σε ασθενείς άνω των 75 ετών (με συνοδά προβλήματα), πρέπει να εξετάζεται η πιθανότητα πραγματοποίησης τοπικής εκτομής, εφόσον η βλάβη περιορίζεται στο εντερικό τοίχωμα και εκτέμνεται επί υγιών ορίων. Κατόπιν, ο ασθενής εντάσσεται σε πρόγραμμα επιτήρησης με σκοπό την τοπική επανεξαίρεση επί υποτροπής. Ανάλογα με την εντόπιση του νεοπλάσματος, διαφοροποιείται η χειρουργική τακτική ως εξής:

Τυφλό, ανιόν κόλον –δεξιά ημικολεκτομή

Δεξιά κολική καμπή- δεξιά ημικολεκτομή

Δεξιό εγκάρσιο κόλον – ευρεία δεξιά ημικολεκτομή
Κεντρικό εγκάρσιο κόλον –εγκαρσιεκτομή
Αριστερό εγκάρσιο κόλον- ευρεία αριστερή ημικολεκτομή ή υφολική κολεκτομή
Αριστερή κολική καμπή – ευρεία αριστερή ημικολεκτομή
Κατιόν κόλον – αριστερή ημικολεκτομή
Σιγμοειδές – σιγμοειδεκτομή
Ορθοσιγμοειδική καμπή – πρόσθια εκτομή ορθοσιγμοειδούς
Ανώτερο τριτημόριο ορθού – χαμηλή πρόσθια εκτομή
Μέσο τριτημόριο ορθού – χαμηλή πρόσθια εκτομή
Ψηλαφητό νεόπλασμα (δακτυλική εξέταση) – κοιλιοπερινεϊκή εκτομή ορθού

Η δεξιά ημικολεκτομή περιλαμβάνει τα τελευταία 10 εκ του τελικού ειλεού, το τυφλό με τη σκωληκοειδή απόφυση, το ανιόν κόλον και το δεξιό τριτημόριο του εγκαρσίου κόλου. Ο τελικός ειλεός αναστομώνεται με το εγκάρσιο κόλον (ειλεοεγκάρσια αναστόμωση). Σε επέκταση της εκτομής πέρα από το δεξιό τριτημόριο του εγκαρσίου κόλου πραγματοποιείται ευρεία δεξιά ημικολεκτομή. Σε εγκαρσιεκτομή, η εκτομή περιλαμβάνει το εγκάρσιο κόλον μαζί με τις δύο κολικές καμπές και η αναστόμωση πραγματοποιείται μεταξύ του ανιόντος και του κατιόντος κόλου. Η αριστερή ημικολεκτομή περιλαμβάνει το αριστερό τριτημόριο του εγκαρσίου κόλου και το κατιόν κόλον και η αναστόμωση πραγματοποιείται μεταξύ του εγκαρσίου κόλου και του σιγμοειδούς. Σιγμοειδεκτομή καλείται η εκτομή του σιγμοειδούς και η αποκατάσταση της πραγματοποιείται με αναστόμωση μεταξύ του κολοβώματος του κατιόντος κόλου και του ορθού. Εφόσον η εκτομή περιλαμβάνει τμήμα του κατιόντος κόλου καλείται ευρεία σιγμοειδεκτομή. Η πρόσθια εκτομή του ορθοσιγμοειδούς περιλαμβάνει την εκτομή του σιγμοειδούς και του τμήματος του ορθού, που βρίσκεται πάνω από την ανάκαμψη του περιτόναιου. Στη χαμηλή πρόσθια εκτομή, το έδαφος της ελάσσονος πυέλου διανοίγεται περί το ορθό μετά από διατομή της ανάκαμψης του περιτόναιου. Η εκτομή του ορθού μπορεί να επεκταθεί μέχρι και 1-2 εκ πάνω από την οδοντωτή γραμμή. Στην πρόσθια εκτομή, η αναστόμωση μεταξύ του κατιόντος κόλου και του ορθού δεν ψηλαφάτε κατά την δακτυλική εξέταση, ενώ αντίθετα είναι ψηλαφητή μετά από χαμηλή πρόσθια εκτομή. Η κοιλιοπερινεϊκή εκτομή περιλαμβάνει την εκτομή του εντέρου από το σιγμοειδές έως και τον πρωκτό. Το κολόβωμα του κατιόντος κόλου διεκβάλλεται από το δεξιό πλάγιο κοιλιακό τοίχωμα στο δέρμα με τη δημιουργία τελικής κολοστομίας. Η υφολική κολεκτομή περιλαμβάνει την εκτομή του δεξιού και του αριστερού κόλου. Η

αναστόμωση πραγματοποιείται μεταξύ του κολοβώματος του τελικού ειλεού και του σιγμοειδούς ή του ορθού. Η εγχείρηση Hartmann αφορά κατά κανόνα βλάβες του αριστερού κόλου, όταν μετά από εκτομή ενός τμήματος (αριστερή ημικολεκτομή, σιγμοειδεκτομή, πρόσθια εκτομή ορθοσιγμοειδούς) κρίνεται ότι δεν είναι δυνατή η αναστόμωση μεταξύ κεντρικού και περιφερικού κολοβώματος. Το περιφερικό κολόβωμα συγκλείεται με συρραφή ή χρήση αυτόματου συρραπτικού και το κεντρικό φέρεται στο πλάγιο κοιλιακό τοίχωμα με δημιουργία τελικής κολοστομίας. Σε δεύτερο χρόνο (τουλάχιστον μετά από 3 μήνες), ακολουθεί νέα επέμβαση κατά την οποία πραγματοποιείται αναστόμωση των δύο κολοβωμάτων. Η τμηματεκτομή αποτελεί την περιορισμένη τοπική εκτομή ενός τμήματος του παχέος εντέρου και ακολουθείται από τελικοτελική αναστόμωση των δύο κολοβωμάτων. Εφαρμόζεται σε ειδικές περιπτώσεις, όπως είναι η παρουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων. Η χειρουργική θεραπεία επιτυγχάνει ίαση στο 25-40% επιλεγμένων ασθενών, οι οποίοι εμφάνισαν εξαιρεσιμες μεταστατικές βλάβες στο ήπαρ και πνεύμονα. Η επανεγχείρηση, για την αντιμετώπιση της τοπικής υποτροπής, μπορεί να είναι ριζική περίπου στο 30% των ασθενών. Επί μονήρους ηπατικής μετάστασης ή δύο ηπατικών μεταστάσεων στον ίδιο λοβό, η ριζική χειρουργική εκτομή είναι δυνατή περίπου στο 20% των αντίστοιχων περιπτώσεων και επιτυγχάνει πενταετή επιβίωση στο 50% των ασθενών.

Μετά την κολεκτομή, πραγματοποιείται αποκατάσταση της συνέχειας της πεπτικής οδού με την αναστόμωση των κολοβωμάτων. Η αναστόμωση αυτή αποτελεί αιτία μετεγχειρητικής νοσηρότητας ή και θνητότητας, εξαιτίας του κινδύνου διασπάσεως (κοπρανώδης περιτονίτις). Για αυτό τον λόγο, είναι σημαντικό τα κολοβώματα να έχουν εξαιρετική αιμάτωση και να μην ασκείται σε αυτά ακόμα και η παραμικρή τάση. Η αναστόμωση επικαλύπτεται με ορογονική επιφάνεια, εφόσον κρίνεται σκόπιμο από τον χειρουργό. Ακολουθείται η σύγκλειση του μεσεντερικού χάσματος με ραφές, ώστε να προληφθεί η πιθανότητα εμφάνισης εσωτερικής κήλης. Ο σωλήνας παροχέτευσης, που ενδεχομένως τοποθετείται, δεν πρέπει να έρχεται σε επαφή με την αναστόμωση.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση του καρκίνου του παχέος εντέρου είναι κατά βάση χειρουργική. Το στάδιο της νόσου και ο τύπος του νεοπλάσματος καθορίζουν σε μεγάλο βαθμό την κατάλληλη θεραπευτική αντιμετώπιση. Αρχικά, απαιτείται χειρουργική αξιολόγηση της εγχειρησιμότητας του νεοπλάσματος. Ακόμα και εάν το νεόπλασμα κριθεί ως ανεγχείρητο, πρέπει να αφαιρείται, λόγω των κινδύνων της

αιμορραγίας και της απόφραξης. Στο στάδιο I, η χειρουργική θεραπεία ως μονοθεραπεία είναι απολύτως επαρκής. Στο στάδιο II εφαρμόζεται μετεγχειρητική Χημειοθεραπεία ή Ακτινοθεραπεία υπό προϋποθέσεις. Στο στάδιο III εφαρμόζεται συνδυασμένη μετεγχειρητική Ακτινο-και Χημειο- θεραπεία σε διάφορα σχήματα. Η θεραπευτική αντιμετώπιση ενός ασθενούς με απομακρυσμένες μεταστάσεις περιλαμβάνει την πραγματοποίηση μίας τμηματεκτομής στο παχύ έντερο σε συνδυασμό με μετεγχειρητική Χημειοθεραπεία και πιθανώς Ακτινοθεραπεία.

Ασθενείς Σταδίου 0: Το στάδιο αυτό αφορά στο καρκίνωμα in situ (Tis) δηλαδή το ενδοεπιθηλιακό ή ενδοβλεννογονικό καρκίνωμα (διήθηση του χαλαρού υποστρώματος). Εφαρμογή τοπικής εκτομής ή πολυποδεκτομής επί υγιών ορίων. Πραγματοποιείται κολεκτομή σε περιπτώσεις μεγαλύτερων βλαβών, οι οποίες δεν είναι δυνατό να αφαιρεθούν με τοπική εκτομή.

Ασθενείς Σταδίου I (Dukes A ή Modified Astler-Coller A και B):εφαρμογή ευρείας-τοπικής εκτομής και αναστόμωσης. Η αξία της εφαρμογής επικουρικής θεραπείας σε ασθενείς με καρκίνο παχέος εντέρου σταδίου II, παραμένει αμφισβητήσιμη. Παρόλο που ορισμένοι ασθενείς μπορεί να βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο υποτροπής (διήθηση του όγκου σε παρακείμενα όργανα, εντερική διάτρηση, απόφραξη εντέρου , δυσμενείς βιολογικοί παράγοντες όπως είναι η ανευπλοειδία και οι διαταραχές του χρωμοσώματος 18), δεν υπάρχουν σαφείς ενδείξεις ότι η χορήγηση χημειοθεραπείας με βάση την 5-FU βελτιώνει τη συνολική επιβίωση σε σχέση με τη χειρουργική αντιμετώπιση μόνο. Αντίθετα υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν ότι η χορήγηση επικουρικής χημειοθεραπείας μειώνει τον κίνδυνο υποτροπής μετά τη χειρουργική επέμβαση και αυξάνει κατά 2% την πενταετή επιβίωση χωρίς νόσο. Η εφαρμογή επικουρικής ακτινοθεραπείας δεν είναι καθιερωμένη στη θεραπεία των ασθενών, μετά από την πραγματοποίηση πλήρους εκτομής της βλάβης, αλλά μπορεί να έχει κάποια αξία σε περιπτώσεις μη πλήρους αφαίρεσης της νόσου.

Ασθενείς Σταδίου III (Dukes C ή Modified Astler-Coller C1–C3):εφαρμογή ευρείας εκτομής και αναστόμωσης. Επίσης, στους ασθενείς αυτούς πρέπει να εξετάζεται η πιθανότητα χορήγησης επικουρικής χημειοθεραπείας με 5FU-leucovorin για 6 μήνες. Η χορήγηση άλλων χημειοθεραπευτικών σχημάτων εξετάζεται σε κλινικές μελέτες. Η εφαρμογή μετεγχειρητικής ακτινοθεραπείας δεν είναι καθιερωμένη και φαίνεται ότι έχει θέση μόνο σε περιπτώσεις ασθενών με μη πλήρη

αφαίρεση της νόσου. Υπό μελέτη βρίσκονται και άλλες θεραπευτικές προσεγγίσεις με χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων ή εμβολίων του όγκου.

Ασθενείς Σταδίου IV (Modified Astler –Coller D) και Υποτροπιάζων Καρκίνος :

η αντιμετώπιση των ασθενών του σταδίου αυτού είναι δυνατό να περιλαμβάνει χειρουργικές πρακτικές, εφαρμογή χημειοθεραπείας ή ακτινοθεραπείας. Σε ασθενείς με καρκίνο παχέος εντέρου σταδίου IV ή υποτροπιάζουσα νόσο, η εφαρμογή της χημειοθεραπείας έχει ανακουφιστικό ρόλο. Καθιερωμένα σχήματα στη θεραπευτική πρακτική είναι ο συνδυασμός 5-FU-leucovorin με irinotecan (FOLFIRI,AIO,IFL) ή oxaliplatin (FOLFOX4,FOLFOX6). Ως χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής εξετάζονται επίσης τα σχήματα FOLFIRI, Douillard, Avastin. Σε ασθενείς, με εξέλιξη της νόσου παρά την αρχική χορήγηση χημειοθεραπείας, εφαρμόζεται χημειοθεραπεία δεύτερης γραμμής. Εάν στον ασθενή είχε χορηγηθεί βασισμένη σε FOLFOX χημειοθεραπεία, εφαρμόζεται ως θεραπεία δεύτερης γραμμής σχήμα βασισμένο σε irinotecan και αντίστροφα. Σε ασθενείς με βαριά προϋπάρχουσα συν νοσηρότητα ή υψηλή πιθανότητα να μην ανεχθούν δραστικά χημειοθεραπευτικά σχήματα, επιλέγεται η χορήγηση 5-FU σε συνδυασμό με έναν ακόμα παράγοντα. Στα πλαίσια κλινικών μελετών εξετάζονται νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις με τη χορήγηση μονοκλωνικών αντισωμάτων (IFL-bevacizumab,cetuximab). Γενικά, στις θεραπευτικές επιλογές περιλαμβάνονται εκτομή της τοπικά υποτροπιάζουσας νόσου, εκτομή και αναστόμωση ή παράκαμψη των αποφραχθέντων ή αιμορραγούντων πρωτοπαθών βλαβών, εκτομή των ηπατικών μεταστάσεων υπό προϋποθέσεις, εκτομή των μεταστατικών εστιών στους πνεύμονες ή τις ωοθήκες υπό προϋποθέσεις και εφαρμογή παρηγορητικής ακτινοθεραπείας ή χημειοθεραπείας.^{189 282 284}

5.11 ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗ ΣΤΟ ΠΑΧΥ ΕΝΤΕΡΟ- ΜΟΡΙΑΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

Θεωρείται ότι υπάρχουν δύο ευδιάκριτα παθογενετικά μονοπάτια που οδηγούν στην ανάπτυξη καρκίνου παχέος εντέρου (ΚΠΕ), τα οποία αμφότερα περιλαμβάνουν τη σταδιακή συσσώρευση πολλαπλών μεταλλαγών. Εντούτοις, τα σχετικά γονίδια και οι μηχανισμοί με τους οποίους οι μεταλλαγές συσσωρεύονται είναι διαφορετικοί.

Το πρώτο μονοπάτι, το αποκαλούμενο μερικές φορές μονοπάτι αδενωματοδούς πολυποδίασης/ β-κατενίνης (Wnt/β-κατενίνη), χαρακτηρίζεται από χρωμοσωμική αστάθεια που οδηγεί στη σταδιακή συσσώρευση μεταλλαγών σε μία σειρά ογκογονιδίων και ογκοκατασταλτικών γονιδίων. Η μοριακή εξέλιξη του καρκίνου του παχέος εντέρου κατά μήκος αυτού του μονοπατιού εμφανίζεται μέσω μιας σειράς μορφολογικά ευδιάκριτων σταδίων. Αρχικά, υπάρχει μία εντοπισμένη υπερπλασία του επιθηλίου του παχέος εντέρου. Αυτό ακολουθείται από το σχηματισμό μικρών αδενωμάτων που διευρύνονται σταδιακά, γίνονται πιο δυσπλαστικά, και εξελίσσονται τελικά σε διηθητικό καρκίνο. Αυτό αναφέρεται ως ακολουθία αδενώματος-καρκίνου. Τα γενετικά γεγονότα που σχετίζονται με αυτό το μονοπάτι είναι τα ακόλουθα:

Απώλεια του γονιδίου αδενωματοδούς πολυποδίασης του παχέος εντέρου (APC). Το γονίδιο APC έχει χαρτογραφηθεί στη θέση 5q21. Η μεταλλαγή του είναι η γενετική βάση για το σύνδρομο οικογενούς αδενωματοδούς πολυποδίασης και αποτελεί το πρώτο χτύπημα με την έννοια που έχει αναφερθεί από τον Knudson τη δεκαετία του 1970. Η απώλεια αυτού του γονιδίου θεωρείται το πιο πρόωρο γεγονός στο σχηματισμό των αδενωμάτων. Αυτό το ογκοκατασταλτικό γονίδιο έχει διπλή λειτουργία: κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη που προσκολλάται στις δέσμες μικροσωλινίσκων και προωθεί την μετανάστευση και την προσκόλληση των κυττάρων. Το προϊόν του γονιδίου APC ενεργεί επίσης ως πρωτεΐνη που ρυθμίζει τα επίπεδα β-κατενίνης, ενός σημαντικού μεσολαβητή σήματος του μονοπατιού Wnt/β-κατενίνη. Αυτή η μετάβαση σήματος διαδραματίζει έναν κρίσιμο ρόλο στην φυσιολογική ανάπτυξη του εντερικού επιθηλίου. Συμμετέχει επίσης στην ανάπτυξη των καρκινωμάτων του ορθού και του παχέος εντέρου. Περισσότερα από το 80% των καρκινωμάτων της περιοχής έχουν αδρανοποιημένο το γονίδιο APC και το 50% των

καρκίνων χωρίς αδενωματώδη πολυποδίαση έχουν μεταλλάξεις στη β-κατενίνη. Η β-κατενίνη είναι ένα μέλος του συμπλέγματος προσκόλλησης που συνδέεται στις κατχερίνες, και ενεργεί επίσης ως παράγοντας μεταγραφής όταν η πρωτεΐνη της μεταφέρεται στον πυρήνα. Όταν η β-κατενίνη δεν είναι δεσμευμένη στην εκατχερίνη, ένα σύνθετο κυτταροπλασματικό σύμπλεγμα (αποτελούμενο από τις πρωτεΐνες APC, Axin, gSK-3β, και β-κατενίνη) προκαλεί φωσφορυλίωση και αποσύνθεσή της. Στις μεταλλάξεις APC (απώλεια φυσιολογικής λειτουργίας), η β-κατενίνη συσσωρεύεται στο κυτταρόπλασμα και μεταφέρεται στον πυρήνα για να δεσμευτεί σε μια οικογένεια παραγόντων μεταγραφής αποκαλούμενων παράγοντας των T κυττάρων (TCF ή LEF). Ο παράγοντας TCF παρέχει μια DNA-δεσμευτική περιοχή και η β-κατενίνη μια περιοχή ενεργοποίησης. Τα γονίδια που ενεργοποιούνται από το σύμπλεγμα β-κατενίνης-TCF θεωρείται ότι είναι εκείνα που ρυθμίζουν τον πολλαπλασιασμό και την απόπτωση των κυττάρων, όπως το c-MYC και η κυκλίνη D. Ως εκ τούτου, η φυσιολογική λειτουργία του γονιδίου APC προωθεί την προσκόλληση κυττάρων και ρυθμίζει τον πολλαπλασιασμό τους, ενώ η απουσία της λειτουργίας του οδηγεί στη μειωμένη προσκόλληση κυττάρων και τον αυξημένο κυτταρικό πολλαπλασιασμό.

Οι αναφερόμενες μεταλλάξεις στο APC γονίδιο περιλαμβάνουν τις παρερμηνεύσιμες μεταλλάξεις και τις διαγραφές, με συνέπεια τη σύνθεση περικομμένων APC πρωτεϊνών. Η μεταλλαγμένη β-κατενίνη χάνει τη δεσμευτική συγγένεια της με την πρωτεΐνη gSK-3β, την κινάση που φωσφορυλιώνει και αποικοδομεί την β-κατενίνη στα φυσιολογικά κύτταρα. Οι μεταλλάξεις του APC είναι παρούσες στο 80% των σποραδικών καρκινωμάτων παχέος εντέρου.^{184 208 214 262}

Μεταλλαγή K-RAS. Το γονίδιο K-RAS είναι το πιο συχνά παρατηρούμενο ενεργοποιημένο ογκογονίδιο στα αδενώματα και τα καρκινώματα του παχέος εντέρου. Το K-RAS διαδραματίζει τον ρόλο του στην ενδοκυττάρια μεταγωγή σημάτων και είναι μεταλλαγμένο σε λιγότερα από το 10% των αδενωμάτων με μέγεθος μικρότερο από 1εκ., σε περίπου 50% των αδενωμάτων με μέγεθος μεγαλύτερο από 1 εκ. και σε περίπου 50% των καρκινωμάτων.^{77 214}

Απώλεια SMAD. Μια συχνή γονιδιακή απώλεια στο καρκίνωμα του παχέος εντέρου βρίσκεται στον γενετικό τόπο 18q21. Αρχικά, το γονίδιο DCC(deleted in colon cancer), που εντοπίζεται σε αυτήν την περιοχή, θεωρούνταν ως το πιθανό ογκοκατασταλτικό γονίδιο που συμμετέχει στη γένεση του καρκινώματος του ορθού και του παχέος εντέρου. Εντούτοις, ο ρόλος του γονιδίου DCC στην καρκινογένεση

του παχέος εντέρου έχει τεθεί υπό αμφισβήτηση, δεδομένου ότι τα μεταλλαγμένα ποντίκια που στερούνται και τα δύο αλληλόμορφα DCC δεν παρουσιάζουν καμία ανωμαλία. Τα γονίδια SMAD2 και SMAD4, που συμμετέχουν στη μετάδοση του σήματος του TGF-Β, βρίσκονται επίσης στον γενετικό τόπο 18q21. Η έλλειψη του SMAD4 αυξάνει την πιθανότητα καρκινογένεσης του γαστρεντερικού.²¹⁴

Απώλεια p53. Οι απώλειες στο χρωμόσωμα 17p έχουν βρεθεί στο 70% με 80% των καρκινωμάτων του παχέος εντέρου, όμως είναι σπάνιες στα αδενώματα. Αυτές οι χρωμοσωμικές διαγραφές έχουν επιπτώσεις στο p53 γονίδιο, γεγονός που προτείνει ότι οι μεταλλαγές p53 εμφανίζονται αργά στην καρκινογένεση του παχέος εντέρου.³²

214 280 281

Ενεργοποίηση τελομεράσης. Το τελομερές διαδραματίζει έναν ρόλο στη σταθεροποίηση του χρωμοσώματος. Σε κάθε κυτταρική διαίρεση μικραίνει σε μήκος έως ότου να γίνει η γήρανση του κυττάρου. Η τελομεράση είναι ένα σύμπλεγμα ριβονουκλεοπρωτεΐνης με την αντίστροφη τρανσκριπτάση του τελομερούς (TERT) ως καταλυτική υπομονάδα. Η δραστηριότητα τελομεράσης απαιτείται για να διατηρήσει το τελομερές τη σταθερότητα του και ως εκ τούτου να εξασφαλιστεί η αθανασία των κυττάρων, μια προϋπόθεση για όλα τα καρκινικά κύτταρα. Τα περισσότερα αδενώματα στερούνται τη δραστηριότητα τελομεράσης, αλλά μια πλειοψηφία των καρκινωμάτων στους ανθρώπους, συμπεριλαμβανομένου του καρκινώματος του παχέος εντέρου, χαρακτηρίζονται από αυξημένη δραστηριότητα της τελομεράσης.^{195 213 214}

Μονοπάτι μικροδορυφορικής αστάθειας.

Το δεύτερο μονοπάτι χαρακτηρίζεται από γενετικές διαταραχές στα γονίδια επιδιόρθωσης ελαττωματικού συνδυασμού των βάσεων του DNA. Περιγράφονται στο 10% με 15% των σποραδικών περιπτώσεων και στο σύνδρομο κληρονομικού καρκινώματος του παχέος εντέρου που δεν σχετίζεται με πολυποδίαση (HNPCC). Όπως στο σχήμα APC/β-κατενίνη, υπάρχει συσσώρευση των μεταλλαγών, αλλά τα συμμετέχοντα γονίδια είναι διαφορετικά. Επίσης δεν παρουσιάζεται η ακολουθία αδένωμα-καρκίνωμα, ενώ δεν υπάρχει κανένα σαφώς διακριτό μορφολογικό αντίστοιχο. Η ελαττωματική επιδιόρθωση του DNA που προκαλείται από την αδρανοποίηση των γονιδίων επιδιόρθωσης ελαττωματικού συνδυασμού των βάσεων του DNA είναι το θεμελιώδες και πλέον πιθανό γεγονός έναρξης στην καρκινογένεση του ορθού και του παχέος εντέρου που ακολουθεί αυτό το μονοπάτι. Οι κληρονομούμενες μεταλλαγές σε οποιαδήποτε από τα πέντε γονίδια που

περιλαμβάνονται στην επιδιόρθωση του DNA είναι αρμόδιες για το οικογενές σύνδρομο κληρονομικού καρκινώματος του παχέος εντέρου που δεν σχετίζεται με πολυποδίαση. Αυτά τα ανθρώπινα γονίδια επιδιόρθωσης ελαττωματικού συνδυασμού, hMSH2 (χρωμόσωμα 2p22), hMLH1 (χρωμόσωμα 3p21), MSH6 (χρωμόσωμα 2p21), hPMS1 (χρωμόσωμα 2q31-33) και hPMS2 (χρωμόσωμα 7p22), συμμετέχουν στη γενετική διόρθωση των λαθών που παρατηρούνται κατά τη διάρκεια της αντιγραφής του DNA και έχουν κερδίσει τον τίτλο των γονιδίων επιστατών. Η πλειοψηφία των μεταλλαγών (90%) περιλαμβάνει τα MSH2 και MLH1. Οι μεταλλαγές στα γονίδια επιδιόρθωσης ελαττωματικού συνδυασμού των βάσεων προκαλούν την αλλαγή των μικροδορυφόρων και οδηγούν στη μικροδορυφορική αστάθεια. Οι μικροδορυφόροι είναι τμήματα επαναληπτικών ακολουθιών στο ανθρώπινο γονιδίωμα, το οποίο περιέχει περίπου 50.000 έως 100.000 μικροδορυφόρους. Αυτές οι ακολουθίες είναι επιρρεπείς σε ατελή ευθυγράμμιση κατά τη διάρκεια της αντιγραφής του DNA. Στα φυσιολογικά κύτταρα, η αδυναμία ευθυγράμμιση επισκευάζεται από τα γονίδια επιδιόρθωσης. Οι ασθενείς με σύνδρομο κληρονομικού καρκινώματος του παχέος εντέρου που δεν σχετίζεται με πολυποδίαση κληρονομούν ένα μη φυσιολογικό γονίδιο επιδιόρθωσης των μεταλλαγών του DNA και ένα φυσιολογικό αλληλόμορφο γονίδιο. Για αδιευκρίνιστους λόγους, τα κύτταρα σε μερικά όργανα είναι ευαίσθητα σε μια δεύτερη σωματική μεταλλαγή, η οποία αδρανοποιεί το φυσιολογικό αλληλόμορφο γονίδιο (απώλεια ετεροζυγωτίας -LOH). Με την ομόζυγη απώλεια γονιδίων επιδιόρθωσης ελαττωματικού συνδυασμού των βάσεων, τα ποσοστά μεταλλαγής είναι μέχρι 1000 φορές υψηλότερα από τα κανονικά και οι περισσότεροι από τους όγκους HNPCC παρουσιάζουν μικροδορυφορική αστάθεια. Περίπου το 10 με 15% των σποραδικών καρκινωμάτων του παχέος εντέρου έχουν τις μεταλλαγές σε παρόμοια γονίδια επιδιόρθωσης του DNA. Εντούτοις, μερικές μικροδορυφορικές ακολουθίες βρίσκονται στην περιοχή κωδικοποίησης ή στην περιοχή γονιδίων –υποκινητών των γονιδίων που περιλαμβάνονται στον έλεγχο της αύξησης των κυττάρων. Τέτοια γονίδια περιλαμβάνουν τον τύπο II υποδοχέα του TGF-B και το BAX. Ο TGF-B χορηγεί το σήμα για την παρεμπόδιση της αύξησης των επιθηλιακών κυττάρων του βλεννογόνου του παχέος εντέρου και το γονίδιο BAX προκαλεί την απόπτωση. Η απώλεια επιδιόρθωσης ελαττωματικού συνδυασμού των βάσεων του DNA οδηγεί στη συσσώρευση μεταλλαγών σε αυτά τα γονίδια καθώς και

σε άλλα γονίδια που ρυθμίζουν την αύξηση, με αποτέλεσμα την εμφάνιση των
καρκινωμάτων του παχέος εντέρου.^{26 89 109 119 135 167 201 214 262 263}

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑΣ ΤΩΝ ΙΔΙΟΠΑΘΩΝ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΩΝ ΝΟΣΩΝ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ

Τόσο γενετικοί όσο περιβαλλοντικοί παράγοντες φαίνονται να είναι σημαντικοί στην ανάπτυξη των Ιδιοπαθών Φλεγμονωδών Νόσων του Εντέρου (ΙΦΝΕ). Τουλάχιστον 13 μελέτες γενετικής ανάλυσης έχουν ολοκληρωθεί αλλά τα αποτελέσματά τους ήταν ποικίλα.

Μία γενετική μελέτη της ελκώδους κολίτιδας (ΕΚ) έχει προσφάτως αναγνωρίσει επιδεκτικούς γενετικούς τόπους οι οποίοι συνιστούν τον πρώτο γενετικό σύνδεσμο μεταξύ ελκώδους κολίτιδας (ΕΚ) και καρκίνου του παχέος εντέρου (ΚΠΕ) (Barrett et al 2009).¹³ Ο καινούργιος αυτός ισχυρισμός περιλαμβάνει το γονίδιο CDH1 στο χρωμόσωμα 16q22, το οποίο κωδικοποιεί την Ε-κατχερίνη, μία διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη, έναν από τους κύριους αντιπροσώπους των συνδέσμων προσκόλλησης. Η Ε-κατχερίνη είναι ο κύριος μεσολαβητής της διακυτταρικής προσκόλλησης στο εντερικό επιθήλιο και επίσης παίζει ένα ρόλο κλειδί στη επιθηλιακή επιδιόρθωση και αποκατάσταση μετά από βλεννογονική καταστροφή. Η παρατηρούμενη συσχέτιση της μεταγωγής σήματος στον γενετικό τόπο του γονιδίου CDH1 τόσο στον ΚΠΕ όσο και στην ΕΚ είναι σημαντική.^{33 55 168}

6.1 ΓΕΝΕΤΙΚΕΣ ΑΛΛΑΓΕΣ ΣΕ ΓΟΝΙΔΙΑ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΦΛΕΓΜΟΝΗ

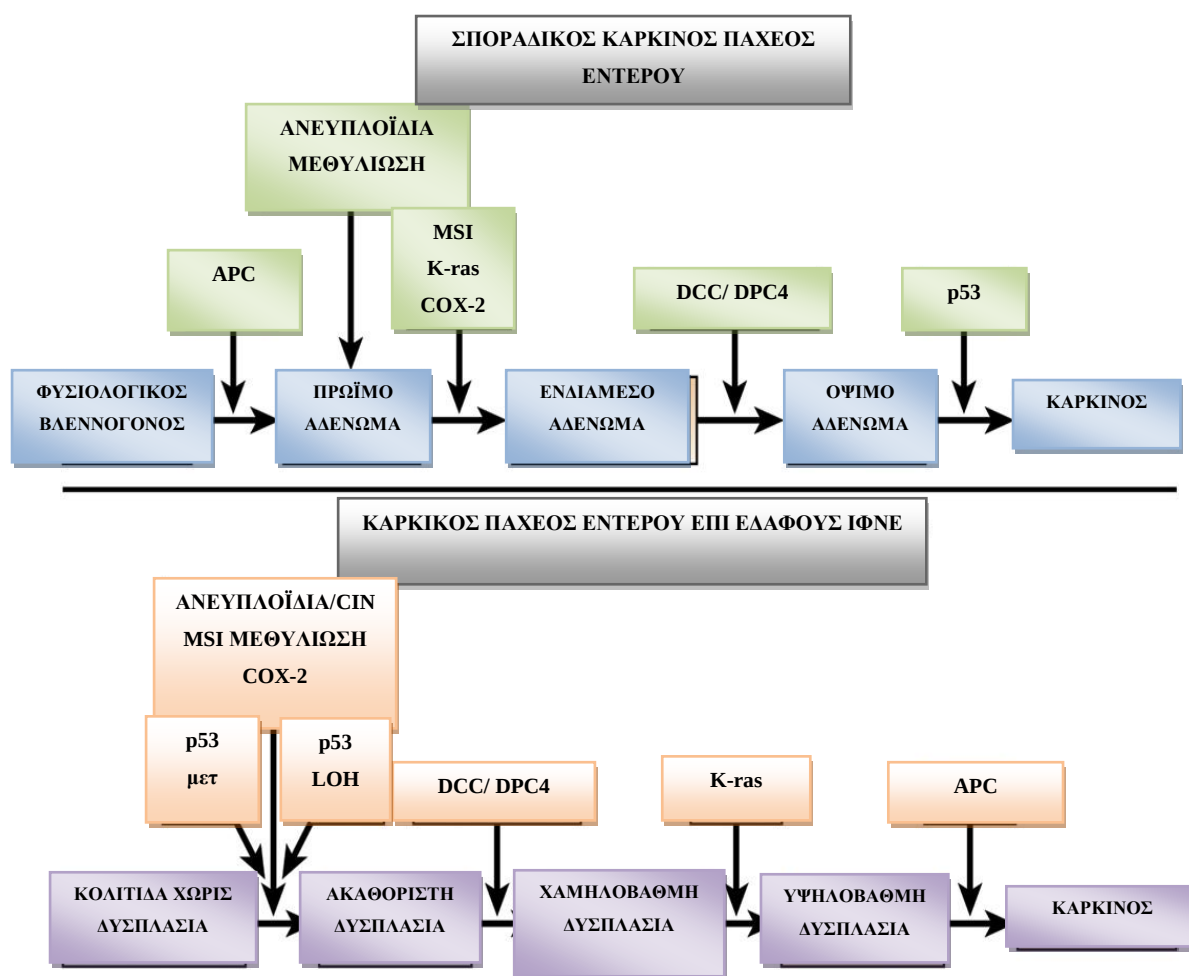
Ο συσχετισμός μεταξύ καρκίνου του παχέος εντέρου (ΚΠΕ) και γενετικών αλλαγών σε γονίδια που εμπλέκονται στα μονοπάτια τα συνδεδεμένα με τις οδούς μεταγωγής σήματος που σχετίζονται με την φλεγμονή, μας προσδίδουν αποδείξεις ότι τα μονοπάτια αυτά είναι σημαντικά στην αιτιολογία του ΚΠΕ. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχουν γονίδια όπως η IL6 η οποία είναι ένας σημαντικός ρυθμιστής στην σηματοδότηση της φλεγμονής (Slattery et al 2007). Πολυμορφισμοί στον εκκινητή του γονιδίου της IL6 έχει βρεθεί ότι σχετίζεται με τα επίπεδα της κυκλοφορούντος C-αντιδρώσας πρωτεΐνης, έναν σημαντικό βιοδείκτη προφλεγμονώδων καταστάσεων σε διάφορες ασθένειες (Ferrari et al 2003). Μια μελέτη του Slattery et al (2007) προτείνει ότι ο γενότυπος της IL6 μπορεί να επηρεάσει τον κίνδυνο ανάπτυξης ΚΠΕ. Άτομα με C αλληλόμορφο του c.572G>C SNP και του GG γενοτύπου για το c.174G>C πολυμορφισμό έχουν έναν ελαφρώς μειωμένο κίνδυνο ανάπτυξης ΚΠΕ αλλά πιθανώς αυξημένο για περιπρωκτικό καρκίνο. Οι συσχετισμοί αυτοί συγκρίθηκαν για άνδρες και γυναίκες σε όλες τις ηλικιακές ομάδες και βρέθηκε να μεταβάλλονται από την χρήση ασπιρίνης και μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ) ειδικά στον ΚΠΕ (Macarthur et al 2005). Επιπροσθέτως εάν τα άτομα είχαν C-αλληλόμορφο σε οποιοδήποτε IL6 πολυμορφισμό εμφάνιζαν σημαντική μείωση του κινδύνου για ανάπτυξη ΚΠΕ (Slattery et al 2007). Αν και από τα στοιχεία αυτά υποδεικνύεται γενετική συμμετοχή σε μονοπάτια μεταγωγής σήματος σχετιζόμενα με την φλεγμονή είναι απαραίτητη η μελέτη των οδών αυτών προκειμένου να κατανοηθεί καλύτερα η σχέση μεταξύ φλεγμονής και γενετικών παραγόντων στην ανάπτυξη ΚΠΕ.^{10 52 262}

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7

ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΜΕΤΑΞΥ ΤΩΝ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΤΙΚΩΝ ΜΟΝΟΠΑΤΙΩΝ ΤΟΥ ΣΠΟΡΑΔΙΚΟΥ ΚΑΙ ΤΟΥ ΕΠΙ ΕΔΑΦΟΥΣ ΙΔΙΟΠΑΘΩΝ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΩΝ ΝΟΣΩΝ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΑΧΕΟΥΣ ΕΝΤΕΡΟΥ

Υπάρχουν αρκετά διακριτά κλινικά χαρακτηριστικά μεταξύ του καρκίνου του παχέος εντέρου (ΚΠΕ) επί εδάφους Ιδιοπαθών Φλεγμονωδών Νόσων (ΙΦΝΕ) και του σποραδικού. Αρχικώς ο ΚΠΕ επί εδάφους ΙΦΝΕ ανακύπτει σε πληθυσμό μικρότερης ηλικίας συχνά από επίπεδη, μη πολυποειδόμορφη δυσπλασία και εντοπίζεται συχνότερα στο εγγύτερο παχύ έντερο. Επιπλέον υπάρχει μία μεγαλύτερη συχνότητα βλεννωδών όγκων ή όγκων από κύτταρα με μορφολογία δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου καθώς και μια μεγαλύτερη επίπτωση πολλών σύγχρονων βλαβών (Itzkowitz and Yio 2004). Από ιστολογικής απόψεως οι σποραδικοί ΚΠΕ τείνουν να ακολουθούν το πρότυπο αδένωμα –καρκίνωμα (Vogelstein et al 1988), ενώ οι ΚΠΕ επί εδάφους ΙΦΝΕ εξελίσσονται από φυσιολογικό μη δυσπλαστικό βλεννογόνο σε απροσδιόριστη δυσπλασία και συνήθως μέσω χαμηλόβαθμης και υψηλόβαθμης μη πολυποειδόμορφης δυσπλασίας σε διηθητικό καρκίνο. Η σταδιακή συσσώρευση των γενετικών μεταλλαγών σε ογκοκατασταλτικά γονίδια που συμμετέχουν στο καρκινογενετικό μονοπάτι του σποραδικού ΚΠΕ έχουν καθιερωθεί και έχουν σημαντικά αλλάξει την κλινική πρακτική παγκοσμίως (Vogelstein et al 1988). Το καρκινογενετικό μονοπάτι του ΚΠΕ επί εδάφους ΙΦΝΕ έχει εξερευνηθεί λιγότερο και διαφέρει σημαντικά στις γενετικές και επιγενετικές μεταβολές και στον χρόνο εμφάνισης αυτών.

25 38 47 96 109 115 116 139 150 202 217



Εικόνα. Μοριακή παθογένεση του σποραδικού (επάνω) και του επί εδάφους Ιδιοπαθών Φλεγμονωδών Νόσων του Εντέρου (κάτω) Καρκίνου

Υπάρχουν ομοιότητες μεταξύ των μονοπατιών, συμπεριλαμβανομένης της ανάπτυξης ανευπλοειδίας (χρωμοσωμική αστάθεια), της μικροδορυφορικής αστάθειας (MSI), της μεθυλίωσης του DNA, της ενεργοποίησης του ογκογονιδίου K-ras, της ενεργοποίησης του COX-2, και της μετάλλαξης και ενδεχομένως απώλειας της ετεροζυγωτίας των p53, APC, και DCC/DPC4. Ωστόσο, η συχνότητα και η αλληλουχία αυτών των γεγονότων διαφέρει μεταξύ των καρκίνων.^{38 96 202}

7.1 ΓΕΝΕΤΙΚΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ

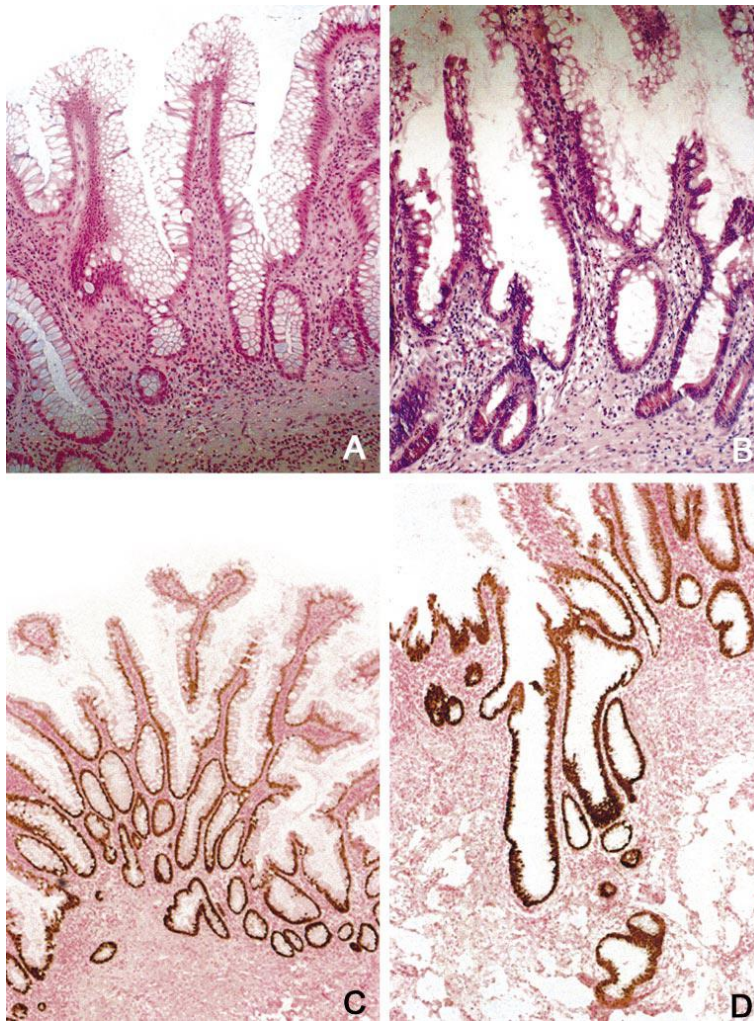
7.1.1 Χρωμοσωμική Αστάθεια

Στον σποραδικό καρκίνο του παχέος εντέρου η χρωμοσωμική αστάθεια (CIN) η οδηγούμενη σε ανευπλοειδία είναι ανιχνεύσιμη με κυτταρομετρία ροής και οπτικές τεχνικές και ανευρίσκεται σπάνια σε πρόδρομες βλάβες πριν την ανάπτυξη υψηλόβαθμης δυσπλασίας ή καρκίνου του παχέος εντέρου (ΚΠΕ) (Sieber et al 2002). Όμως στην ελκώδη κολίτιδα (ΕΚ) η χρωμοσωμική αστάθεια μπορεί να ανιχνευθεί σε ιστολογικά μη δυσπλαστικό βλεννογόνο σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, με μεθόδους όπως ο συγκριτικός γενομικός υβριδισμός (Willenbacher et al 1997), οπτικές τεχνικές (Keller et al 2001) ή κυτταρομετρία ροής και θεωρείται ότι θα εξελιχθεί σε δυσπλασία σε αυτούς τους ασθενείς (Rubin et al 1992; Lofberg et al 1992; Befrits 1994). Έχει προταθεί η άποψη ότι η χρωμοσωμική αστάθεια εμφανίζεται ως συνέπεια της φλεγμονής και των αντιδραστικών ριζών οξυγόνου οι οποίες ενισχύουν τη μείωση των τελομερών επιτρέποντας την ένωση των χρωμοσωμικών άκρων. Αυτό λαμβάνει χώρα κατά κύκλους χρωματιδικών θραύσεων και επακόλουθων ενώσεων ενισχύοντας την συσσώρευση χρωμοσωμικών μεταβολών.^{26 47 162 195 238 241 250 270}

7.1.2 Έναρξη Γενετικών Μεταλλάξεων

Στην καρκινογένεση του σποραδικού καρκίνου του παχέος εντέρου οι μεταλλάξεις του γονιδίου APC (Adenomatous Polyposis Coli) ανευρίσκονται στο 60% των σποραδικών και στο 80% των οικογενών όγκων (Powell et al 1992) και θεωρούνται οι πιο σημαντικές εναρκτήριοι μεταλλάξεις (Kinzler and Vogelstein 1996). Αντίθετα στον καρκίνο παχέος εντέρου (ΚΠΕ) επί εδάφους Ιδιοπαθών Φλεγμονωδών Νόσων του Εντέρου (ΙΦΝΕ) οι πιο συχνές μεταλλάξεις αφορούν το γονίδιο p53 και επακολούθως το K-ras ενώ το APC απαντάται σπάνια. Σημειακές μεταλλάξεις του γονιδίου p53 μπορούν να ανιχνευθούν σε μη δυσπλαστικό βλεννογόνο σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα (ΕΚ) οι οποίες προηγούνται της ανάπτυξης ανευπλοειδίας και απώλειας της ετεροζυγωτίας (LOH) και φαίνονται να συνδέονται με την φλεγμονή (Brentnall et al 1994; Hussain et al 2000). Επιπλέον απώλεια ετεροζυγωτίας (LOH) στο p53 συσχετίζεται με ανάπτυξη κακοήθειας, και αφορά σε 6% μη δυσπλαστικού ιστού, 33% χαμηλόβαθμης δυσπλασίας, 63%

υψηλόβαθμης και 85% των καρκίνων (Burmer et al 1992). Είναι εύκολο να κατανοηθεί γιατί το p53 δρα ως εναρκτήρια μετάλλαξη στην κολίτιδα. Εάν υπάρχει υποκείμενη χρωμοσωμική αστάθεια σε όλον τον εντερικό βλεννογόνο, το p53 θα επιλεγθεί σε πρώιμη φάση δεδομένου ότι η διαταραχή του μιτωτικού σημείου ελέγχου έχει διαρρηχθεί και θα επιτρέψει την επιβίωση κλώνων που φέρουν εμφανείς χρωμοσωμικές διαταραχές.^{17 38 47 48 49 271 280 281}



© 2001 Blackwell Science Ltd, Histopathology, 39, 482-492.

Εικόνα:

- A.** Χρώση αιματοξυλίνης-ηωσίνης σε τομή από μία περιοχή με λαχνωτή διαμόρφωση χωρίς εξακριβωμένη ιστολογική ένδειξη δυσπλασίας. Αυτή η περιοχή έδειξε το βασικό μοτίβο της χρώσης p53 που απεικονίζεται στο C.
- B.** Χρήση αιματοξυλίνης-ηωσίνης σε τομή από περιοχή γειτονική σε μικροδιηθητικό καρκίνωμα.
- C.** Ανοσοϊστοχημική χρώση p53 σε τομή από μία περιοχή με λαχνωτή διαμόρφωση. Το δείγμα καταδεικνύει τον εντοπισμό των p53 θετικών κυττάρων στο βασικό ήμισυ των αδένων του παχέος εντέρου.
- D.** Ανοσοϊστοχημική χρώση p53 σε τομή όπου μικροδιηθητικό καρκίνωμα ανηγείρεται σε περιοχή γειτονική σε αυτή που φαίνεται στο C. Ο όγκος προκύπτει από μια περιοχή με ακαθόριστη δυσπλασία, και ξεκινά από την βασική περιοχή των κρυπτών, εισερχόμενος στον υποκείμενο υποβλεννογόνο χιτώνα.

7.2 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ ΣΤΗΝ ΕΠΙΓΕΝΕΤΙΚΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

Μία από τις πιθανές διεργασίες μέσα από τις οποίες η φλεγμονή μπορεί να οδηγήσει σε καρκινογένεση περιλαμβάνει τις επιγενετικές αλλαγές και την μη σωστή γονιδιακή έκφραση.

7.2.1 Μεθυλίωση του DNA και μεταγραφική αποσιώπηση

Υπερμεθυλίωση των CpG νησιδίων συχνά εμφανίζεται σε φυσιολογικό βλεννογόνο ως συνάρτηση της ηλικίας και αυξάνεται σημαντικά στον καρκίνο (Issa et al 2001) . Η αποσιώπηση του γονιδίου με τον τρόπο αυτό είναι κλωνική και θεωρείται ότι είναι φυσιολογικώς μη αναστρέψιμη στα σωματικά κύτταρα. Τα νεοπλασματικά κύτταρα συχνά εμφανίζουν ανώμαλη μεθυλίωση του υποκινητή με επιγενετική αποσιώπηση πολλαπλών γονιδίων συμπεριλαμβανομένων των γονιδίων που ρυθμίζουν κρίσιμες διαδικασίες όπως τον έλεγχο του κυτταρικού κύκλου ,την επιδιόρθωση του DNA και την αγγειογένεση. Στον καρκίνο του παχέος εντέρου οι μεθυλιωμένες CpG νησίδες έχουν χωριστεί σε δύο ομάδες, σε αυτή που εμφανίζει καρκίνο περιορισμένης μεθυλίωσης (τύπος C), και σε εκείνη που είναι μεθυλιωμένα αρχικώς τα γηρασμένα φυσιολογικά επιθηλιακά κύτταρα (τύπου A) . Έχει προταθεί ότι η σχετιζόμενη με την ηλικία μεθυλίωση συμβάλλει σε μία επίκτητη προδιάθεση για νεοπλασία του παχέος εντέρου , επειδή η μεθυλίωση μεταβάλλει την φυσιολογία της γήρανσης των κυττάρων και των ιστών (Issa et al 2001). Η υπόθεση αυτή προβλέπει ότι τα υψηλά επίπεδα της μεθυλίωσης που σχετίζονται με την γήρανση συνδέονται με αυξημένη ευαισθησία για ανάπτυξη καρκίνου του παχέος εντέρου , και μπορεί επίσης να απαντώνται σε συνθήκες ταχείας ανανέωσης των κυττάρων που μιμούνται την πρόωρη γήρανση , όπως στις Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Νόσους του Εντέρου.

Οι Issa et al (2001) , διερεύνησαν την μεθυλίωση 4 γονιδίων σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα (ΕΚ) χρησιμοποιώντας μάρτυρες (ER, MYOD, CSPG2 και p16). Και τα 4 γονίδια βρέθηκαν σημαντικά μεθυλιωμένα σε δυσπλαστικό επιθήλιο ασθενών με κολίτιδα και υψηλόβαθμη δυσπλασία ή καρκίνο. Επιπλέον, τρία από τα τέσσερα γονίδια (ER, MYOD και p16) βρέθηκαν επίσης εξαιρετικά μεθυλιωμένα σε

φυσιολογικό φαινομενικά (μη δυσπλαστικό) επιθήλιο των ίδιων, υποδεικνύοντας ότι η μεθυλίωση προηγείται της δυσπλασίας και είναι διαδεδομένη σε αυτούς τους ασθενείς. Αυτά τα αποτελέσματα συνάδουν με την υπόθεση ότι η μεθυλίωση η σχετιζόμενη με την γήρανση σηματοδοτεί το ελαττωματικό πεδίο που αντανάκλα σε επίκτητη προδιάθεση για νεοπλασία του παχέος εντέρου. Πιο πρόσφατα, οι Kukitsu et al (2008) αναγνώρισαν υπερμεθυλίωση και στη συνέχεια μείωση της έκφραση του γονιδίου p16 σε εστία ανώμαλων κρυπών (aberrant crypt foci(ACF)) σε ελκώδη κολίτιδα. Οι εστίες αυτές είναι οι πρώιμες ανιχνεύσιμες βλάβες στο μονοπάτι του καρκίνου παχέος εντέρου επί εδάφους ιδιοπαθών φλεγμονωδών νόσων του εντέρου και υποδηλώνουν ότι η ανώμαλη μεθυλίωση των ογκοκατασταλτικών γονιδίων μπορεί να είναι ένα πρώιμο γεγονός στην καρκινογένεση.^{10 91 110 170 223 235}

7.2.2 Τροποποίηση Ιστώνων

Ένας καλά μελετημένος επιγενετικός μηχανισμός ελέγχου γονιδιακής έκφρασης είναι η αναδιαμόρφωση της χρωματίνης μέσω τροποποίησης των ιστονών. Η μεταγραφική ρύθμιση πολλών γονιδίων σχετιζόμενων με τον καρκίνο ελέγχονται από δύο αντίθετες τάξεις ενζύμων τις αποκετυλάσες των ιστόνων (HDAC) και τις ακετυλοτρανσφεράσες των ιστόνων (HAT's). Η ακετυλίωση των καταλοίπων λυσίνης στο N αμινοτελικό άκρο των ιστόνων HAT's ενεργοποιεί την μεταγραφή ενώ αντίθετα η απομάκρυνση ακετυλομάδων στα άκρα των ιστόνων HDAC's αναστέλλει την μεταγραφή. Επομένως οι HAT's και HDAC's δρουν ως μεταγραφικοί συναναστολείς και συνενεργοποιητές αντίστοιχα. Στις χρόνιες φλεγμονώδεις διεργασίες και κατά την διάρκεια της καρκινογένεσης έχει ενοχοποιηθεί η μη σωστή ενεργοποίηση/απενεργοποίηση των HAT's και HDAC's. Στην μελέτη των Cao et al (2007) η έκθεση ανθρώπινων βρογχικών επιθηλιακών κυττάρων (BEAS-2B) σε σωματιδιακή ύλη εκφευγόντων από αέρια καύσης πετρελαίου επάγει την μεταγραφική ενεργοποίηση ενός βασικού προφλεγμονώδους γονιδίου, της κυκλοοξυγενάσης -2 (COX-2) προάγοντας την ακετυλίωση της ιστόνης-4 μέσω αποικοδόμησης του HDAC- 1. Ομοίως ενεργοποίηση του μεταγραφικού παράγοντα NF-kB και έκφραση και απελευθέρωση των IL-8 και IL-6 σε ανθρώπινα κυψελιδικά κύτταρα (A549) μετά από χορήγηση H₂O₂ έχουν συσχετισθεί με επαυξημένη ακετυλίωση της ιστόνης-4 και μειωμένη έκφραση και ενεργότητα του HDAC-2 (Cao

et al 2007). Επομένως η τροποποίηση των ιστόνων και η επακόλουθη υπερενεργοποίηση των COX-2 και NF-kB μας υποδεικνύει ότι η φλεγμονή επάγει μεταβολές στον κυτταρικό επιγενετικό μηχανισμό συμβάλλοντας στην γενετική αστάθεια των καρκινικών κυττάρων.^{42 80}

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8

ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ

8.1 ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΑΡΧΕΓΟΝΑ ΚΥΤΤΑΡΑ

Εκτιμάται σήμερα ότι τα αρχέγονα κύτταρα που προέρχονται από τον μυελό των οστών παίζουν ένα δυναμικό ρόλο στην φλεγμονή και στον καρκίνο στον ανθρώπινο οργανισμό. Τα κύτταρα που προέρχονται από τον μυελό των οστών συνεισφέρουν στην αναγέννηση των μυοϊνοβλαστικών πληθυσμών του παχέος αλλά και του λεπτού εντέρου, τόσο στα ποντίκια όσο και στους ανθρώπους (Brittan et al 2002) καθώς επίσης και σε πειραματόζωα με κολίτιδα (Brittan 2005). Έχει βρεθεί ότι σε πειραματικά μοντέλα με μεταλλαγμένη IL-10, η κολίτιδα που αναπτύσσεται μπορεί να βελτιωθεί με μεταμόσχευση μη μεταλλαγμένου-φυσιολογικού μυελού των οστών (Bamba et al 2006). Ο μυελός των οστών έχει βρεθεί ότι συνεισφέρει και στους πληθυσμούς των στρωματικών κυττάρων του καρκίνου (Direkze et al 2004). Αυτό μπορεί να προσφέρει μία εναλλακτική πορεία στην στοχευμένη θεραπεία για τον έλεγχο όχι μόνο των Ιδιοπαθών Φλεγμονωδών Νόσων του Εντέρου (ΙΦΝΕ) αλλά ακόμα και του καρκίνου παχέος εντέρου που αναπτύσσεται επί εδάφους ΙΦΝΕ κάτι που έχει δείχθει σε καρκινικά μοντέλα σε ποντίκια (Studený et al 2002; Nakamizo et al 2005). Υπάρχουν περιπτώσεις όπου παρατηρήθηκε βελτίωση ασθενών με ΙΦΝΕ μετά από μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων λόγω σύγχρονης κακοήθειας του αιμοποιητικού. Η παρατήρηση αυτή έδωσε υποσχέσεις για θεραπεία των ασθενών με ΙΦΝΕ με μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων (Lanzoni et al 2008). Πρόσφατα μεταμόσχευση μεσεγχυματικών αρχέγονων κυττάρων προερχόμενων από τον λιπώδη ιστό έδωσαν ικανοποιητικά αποτελέσματα για την θεραπεία ανθεκτικού περιπρωκτικού συριγγίου (Garcia-Olmo et al 2005). Επίσης ευρωπαϊκές δοκιμές βρίσκονται σε εξέλιξη (φάση III) οι οποίες μελετούν την επίδραση της

μεταμόσχευσης αυτόλογων αρχέγονων κυττάρων σε νόσο Crohn (ASTIC trial). Δεν είναι όμως απολύτως ξεκάθαρο το αν η ευεργετική επίδραση της θεραπείας με αρχέγονα κύτταρα οφείλεται στην σύνοδο ανοσοκαταστολή ή σε αυτή καθ' αυτή την επίδραση των αρχέγονων κυττάρων του εντέρου. Πάντως η ανάπτυξη βιολογικών θεραπειών συμπεριλαμβανομένων των αρχέγονων κυττάρων υπόσχεται δελεαστικά μελλοντικά αποτελέσματα στην αντιμετώπιση των ΙΦΝΕ αλλά και άλλων φλεγμονωδών καταστάσεων.^{12 34 35 63 92 132 149 192 247}

8.2 ΜΟΡΙΑΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗΣ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΗΣ ΕΚΤΡΟΠΗΣ

Στο μέλλον και στο βαθμό που η μοριακή τεχνολογία αναπτύσσεται και εξελίσσεται πιθανόν να εφαρμοσθούν μέθοδοι εντοπισμού μοριακών εξαλλαγών σε δείγματα ιστών ή κοπράνων ασθενών με Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδεις Νόσους του Εντέρου ενδεικτικών νεοπλασματικής εκτροπής. Χαρακτηριστικά παραδείγματα αποτελούν η ανίχνευση γενομικής αστάθειας σε βιοπτικό υλικό από τον ορθό με χρήση DNA εντυπώματος ή φθορίζοντος in situ υβριδισμού (FISH-fluorescence in situ hybridization) ή με αναζήτηση σημειακών μεταλλάξεων στο DNA που έχει εξαχθεί από τα κόπρανα. Η εφαρμογή τέτοιων μοριακών μεθόδων αναμένεται να μειώσει ακόμα περισσότερο τη νοσηρότητα και θνητότητα που σχετίζεται με τον καρκίνο παχέος εντέρου αυξάνοντας την επιβίωση αλλά και βελτιώνοντας την ποιότητα ζωής ασθενών με ΙΦΝΕ.^{1 104 251}

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου (ΙΦΝΕ) αφορούν σε χρόνιες φλεγμονώδεις καταστάσεις που προκαλούνται από παθολογική και επιμένουσα ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος του εντερικού βλεννογόνου, η οποία προκαλείται από την παρουσία της φυσιολογικής ενδοαυλικής χλωρίδας. Στις ΙΦΝΕ περιλαμβάνεται η νόσος του Crohn (NC) και η ελκώδης κολίτιδα (ΕΚ). Περίπου το 5% με 20% των ασθενών με ΙΦΝΕ, εμφανίζουν επικαλυπτόμενα χαρακτηριστικά μεταξύ ΕΚ και NC και εμπίπτουν στην κατηγορία της «απροσδιόριστης" ή "μικτής" κολίτιδας.

Οι ΙΦΝΕ αφορούν κατά κύριο λόγο νεαρούς ενήλικες με αυξημένη συχνότητα στις ηλικίες μεταξύ 15 με 30 χρονών. Η προσβολή αφορά περισσότερο άνδρες από ότι γυναίκες. Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι η επίπτωση και η επικράτηση της ΙΦΝΕ διαφέρει σημαντικά όσον αφορά την γεωγραφική κατανομή, καθώς και το φυλετικό και εθνικό υπόβαθρο. Η διάγνωση τους εξαρτάται από το κλινικό ιστορικό, τις απεικονιστικές μεθόδους και την παθολογοανατομική εξέταση των αλλοιώσεων.

Η νόσος του Crohn θεωρείται αυτοάνοση νόσος, και μπορεί να προσβάλλει οποιοδήποτε τμήμα του γαστρεντερικού συστήματος από τον οισοφάγο έως τον πρωκτό, αλλά συχνότερα προσβάλλει τον τελικό ειλεό και το παχύ έντερο. Οι κλινικές εκδηλώσεις είναι εξαιρετικά μεταβλητές. Κατά την διάρκεια αυτού του χρόνιου νοσήματος μπορεί να προκύψουν επιπολικές κυρίως από τη ινώδη στένωση του εντερικού τοιχώματος και τη δημιουργία συριγγίων.

Η ελκώδης κολίτιδα είναι μία χρόνια φλεγμονώδης νόσος του εντέρου που περιορίζεται στο παχύ έντερο και προσβάλλει μόνο τον βλεννογόνο και τον υποβλεννογόνο χιτώνα εκτός από βαριές περιπτώσεις. Συχνότερα προσβάλλει το ορθό και επεκτείνεται κεντρικά ενώ μπορεί να προσβάλλει και όλο το παχύ έντερο («πανκολίτιδα»).

Το καρκίνωμα του παχέος εντέρου είναι ο συχνότερος σπλαχνικός καρκίνος, η τρίτη συχνότερη μορφή νεοπλασίας παγκοσμίως και η δεύτερη συχνότερη αιτία θανάτου από κακοήθεις νεοπλασίες στις ανεπτυγμένες χώρες.. Το σχετιζόμενο με ΙΦΝΕ καρκίνωμα υπολογίζεται ότι είναι υπεύθυνο για το 2% των καρκίνων του παχέος εντέρου (ΚΠΕ) ετησίως.

Η ανάπτυξη καρκίνου του παχέος εντέρου (ΚΠΕ) επί εδάφους ιδιοπαθούς φλεγμονώδους νόσου του εντέρου (ΙΦΝΕ) ακολουθεί την αλληλουχία χρόνια φλεγμονή-δυσπλασία-καρκίνος, με την δυσπλασία να αντιπροσωπεύει προκαρκινική κατάσταση. Η ιστολογική κατάταξη της δυσπλασίας διακρίνεται σε 5 κατηγορίες: αρνητική για δυσπλασία, απροσδιόριστη για δυσπλασία, θετική για χαμηλόβαθμη δυσπλασία, θετική για υψηλόβαθμη δυσπλασία και διηθητικός καρκίνος. Τα κυτταρολογικά χαρακτηριστικά γνωρίσματα είναι αυτά που θα καθορίσουν τον βαθμό της δυσπλασίας.

Στον καρκίνο παχέος εντέρου (ΚΠΕ) επί εδάφους Ιδιοπαθών Φλεγμονωδών Νόσων του Εντέρου (ΙΦΝΕ) οι πιο συχνές μεταλλάξεις αφορούν το γονίδιο p53 και επακολούθως το K-ras ενώ το APC απαντάται σπάνια. Σημειακές μεταλλάξεις του γονιδίου p53 μπορούν να ανιχνευθούν σε μη δυσπλαστικό βλεννογόνο σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα.

Για να μειωθεί η νοσηρότητα και η θνητότητα που σχετίζεται με τον καρκίνο παχέος εντέρου (ΚΠΕ) σε ασθενείς με ΙΦΝΕ έχουν θεσπιστεί προγράμματα ενδοσκοπικής επιτήρησης. Σύμφωνα με αυτά, ύστερα από περίπου 8-10 χρόνια από την έναρξη των συμπτωμάτων ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθήσει ενδοσκοπικά το έντερο του για να προσδιορίσει την έκταση της νόσου και να εντοπίσει πιθανή νεοπλασία.

Η ανάπτυξη βιολογικών θεραπειών συμπεριλαμβανομένης της μεταμόσχευσης αρχέγονων κυττάρων υπόσχεται δελεαστικά μελλοντικά αποτελέσματα στην αντιμετώπιση των ΙΦΝΕ αλλά και άλλων φλεγμονωδών καταστάσεων. Επιπλέον στο μέλλον και στο βαθμό που η μοριακή τεχνολογία αναπτύσσεται και εξελίσσεται πιθανόν να εφαρμοσθούν μέθοδοι εντοπισμού μοριακών εξαλλαγών σε δείγματα ιστών ή κοπράνων ασθενών με ΙΦΝΕ ενδεικτικών νεοπλασματικής εκτροπής, ώστε η επιτήρηση των ασθενών για ανάπτυξη ΚΠΕ να καταστεί περισσότερο αποτελεσματική.

SUMMARY

Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic inflammatory condition caused by abnormal and persistent activation of the immune system of the intestinal mucosa, which is caused by the presence of normal intraluminal flora. IBD include Crohn's disease (NC) and ulcerative colitis (UC). Approximately 5 % to 20 % of patients with IBD exhibit overlapping characteristics between NC and UC and fall into the category of «indeterminate» or «mixed» colitis.

The IBD relate primarily young adults with increased frequency between the ages of 15-30 years old. The infestation concerns more men than women. Epidemiological studies have shown that the incidence and prevalence of IBD differs significantly in terms of geographical distribution, as well as racial and ethnic backgrounds. Diagnosis depends on the clinical history, the imaging and histological examination of the lesions.

Crohn's disease is an autoimmune disease, and can affect any partial of the gastrointestinal tract from esophagus to rectum, but more frequently affects the terminal ileum and colon. The clinical manifestations variable extremely. During this chronic disease complications can arise primarily from the fibrous narrowing of the intestinal wall leading to creation of fistulas.

Ulcerative colitis is a chronic inflammatory bowel disease confined to the colon and infects only the mucosa and submucosa except in severe cases. Frequently affects the rectum and extends centrally and can infect the entire colon ("pancolitis").

Colon cancer is the most common visceral cancer tumor and the second leading cause of death from malignancies in developed countries. The colitis associated cancer is estimated to be responsible for 2% of colon cancers (CRC) annually.

The development of colorectal cancer (CRC) in inflammatory bowel disease (IBD) follows the sequence chronic inflammation - dysplasia - cancer, with dysplasia standing for precancerous condition. The histologic classification of dysplasia divided into 5 categories: negative for dysplasia, indefinite for dysplasia, positive for low-grade dysplasia, positive for high-grade dysplasia and invasive cancer. Cytological features will determine the degree of dysplasia.

In colitis associated CRC, the most common mutations involving the p53 gene, subsequently the K-ras and the APC occurs rarely. Point mutations of the p53 gene can be detected in non- dysplastic mucosa in patients with ulcerative colitis.

In order to reduce the morbidity and mortality associated with colorectal cancer (CRC) in a patient with IBD have been established programs of endoscopic surveillance. Accordingly, after approximately about 8-10 years from the onset of symptoms, patients should undergo surveillance colonoscopy in order to determine the extent of the disease and check for possible neoplasia.

The development of further biological treatments including stem cell transplant promises further tantalizing insight into the pathogenesis of these, and other chronic inflammatory conditions. In the modern era molecular diagnostics, tissue and even stool samples of patients with IBD can be investigated for molecular alterations deflecting that monitoring of patients for CI development to become more effective.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1) Ahlquist DA, Skoletsky JE, Boynton KA, Harrington JJ, Mahoney DW, Pierceall WE, Thibodeau SN, Shuber AP. Colorectal cancer screening by detection of altered human DNA in stool: feasibility of a multitarget assay panel. *Gastroenterology* 2000; 119: 1219-1227.
- 2) Aithal GP, Mansfield JC. Review article: the risk of lymphoma associated with inflammatory bowel disease and immunosuppressive treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1101-1108.
- 3) Allen DC, Biggart JD, Pyper PC (1985) Large bowel mucosal dysplasia and carcinoma in ulcerative colitis. *J Clin Pathol* 38:30–43.
- 4) Allgayer H (2003) Review article: mechanisms of action of mesalazine in preventing colorectal carcinoma in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 18(suppl 2):10–14.
- 5) American Gastroenterological Association Institute Technical Review on Corticosteroids, Immunomodulators, and Infliximab in Inflammatory Bowel disease. *Gastroenterology* 2006;130:940-987
- 6) Ardizzone S, Pettillo M, Imbesi V, et al. Is maintenance therapy always necessary for patients with ulcerative colitis in remission? *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:373-9.
- 7) Asano K, Matsushita T, Umeno J et al (2009) A genome-wide association study identifies three new susceptibility loci for ulcerative colitis in the Japanese population. *Nat Genet* 41:1325–1329.
- 8) Askling J, Dickman PW, Karlen P, et al. Family history as a risk factor for colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2001;120:1356–62.
- 9) Askling J, Brandt L, Lapidus A, Karlen P, Bjorkholm M, Lofberg R, Ekbom A. Risk of haematopoietic cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2005; 54: 617-622.
- 10) Atreya R and Neurath MF: Involvement of IL-6 in the pathogenesis of inflammatory bowel disease and colon cancer. *Clin Rev Allergy Immunol* 28: 187-196, 2005.
- 11) Baylin SB, Esteller M, Rountree MR, Bachman KE, Schuebel K, Herman JG. Aberrant patterns of DNA methylation, chromatin formation and gene expression in cancer. *Hum Mol Genet* 2001; 10: 687-692
- 12) Bamba S, Lee CY, Brittan M et al (2006) Bone marrow transplantation ameliorates pathology in interleukin-10 knockout colitic mice. *J Pathol* 209:265–273.

- 13) Barrett JC, Lee JC, Lees CW et al (2009) Genome-wide association study of ulcerative colitis identifies three new susceptibility loci, including the HNF4A region. *Nat Genet* 41:1330–1334.
- 14) Beaugerie L, Seksik P, Bouvier AM, et al. Thiopurine therapy is associated with a three-fold decrease in the incidence of advanced colorectal neoplasia in IBD patients with longstanding extensive Colitis: results from the CESAME cohort. *Gastroenterology*. 2009;136:A54.
- 15) Bebb JR, Logan RP. Review article: does the use of immunosuppressive therapy in inflammatory bowel disease increase the risk of developing lymphoma? *Aliment Pharmacol Ther* 2001;8:93-7.
- 16) Befrits R, Ljung T, Jaramillo E, Rubio C. Low-grade dysplasia in extensive, long-standing inflammatory bowel disease: a follow-up study. *Dis Colon Rectum*. 2002;45:615–20.
- 17) Befrits R, Hammarberg C, Rubio C et al (1994) DNA aneuploidy and histologic dysplasia in long-standing ulcerative colitis. A 10-year follow-up study. *Dis Colon Rectum* 37:313–319 discussion 319-20.
- 18) Bernstein CN, Blanchard JF, Metge C, et al. Does the use of 5-aminosalicylates in inflammatory bowel disease prevent the development of colorectal cancer? *Am J Gastroenterol*. 2003;98:2784 –2788.
- 19) Bernstein CN, Blanchard JF, Kliwer E, Wajda A. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. *Cancer*. 2001;91:854–62.
- 20) Bernstein CN, Shanahan F, Weinstein WM. Are we telling patients the truth about surveillance colonoscopy in ulcerative colitis? *Lancet*. 1994;343:71–4.
- 21) Bernstein CN, Weinstein WM, Levine DS, Shanahan F. Physicians' perceptions of dysplasia and approaches to surveillance colonoscopy in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 2106-2114.
- 22) Biancone L, Michetti P, Travis S, Escher JC, Moser G, Forbes A, Hoffmann JC, Dignass A, Gionchetti P, Jantschek G, Kiesslich R, Kolacek S et al (2008) European evidence-based consensus on the management of ulcerative colitis: special situations. *J Crohn's Colitis* 2:63–92.
- 23) Biasco G and Di Marco MC: Folate and prevention of colorectal cancer in ulcerative colitis. *Eur J Cancer Prev* 14: 395-398, 2005.
- 24) Blackstone MO, Riddell RH, Rogers BH, et al. Dysplasia-associated lesion or mass (DALM) detected by colonoscopy in long-standing ulcerative colitis: an indication for colectomy. *Gastroenterology*. 1981; 80:366 –74.

- 25) Bodmer W (2008) Genetic instability is not a requirement for tumor development. *Cancer Res* 68:3558–3560 discussion 3560- .
- 26) Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, Sidransky D, Eshleman JR, Burt RW, Meltzer SJ, Rodriguez-Bigas MA, Fodde R, Ranzani GN, Srivastava S. A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res* 1998; 58: 5248-5257.
- 27) Bouhnik Y, Lemann M, Mary JY, Scemama G, Tai R, Matuchansky C, Modigliani R, Rambaud JC. Long-term follow up of patients with Crohn's disease treated with azathioprine or 6-mercaptopurine. *Lancet* 1996; 347: 215-219.
- 28) Boulton-Jones JR, Pritchard K, Mahmoud AA. The use of 6- mercaptopourine in patients with inflammatory bowel disease after the failure of azathioprine therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1561-5.
- 29) Bowsvaros A, Antonioli DA et al: Differentiating ulcerative colitis from Crohn Disease in children and young adults: report of a working group of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition and the Crohn's and Colitis Foundation of America. *J Pediatr Gastroenterology Nutr.* 44(5): 653-74, 2007 May.
- 30) Braakhuis BJ, Tabor MP, Kummer JA et al (2003) A genetic explanation of Slaughter's concept of field cancerization: evidence and clinical implications. *Cancer Res* 63:1727–1730.
- 31) Brackmann S, Andersen SN, Aamodt G, Langmark F, Clausen OP, Aadland E, Fausa O, Rydning A and Vatn MH: Relationship between clinical parameters and the colitis-colorectal cancer interval in a cohort of patients with colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 44: 46-55, 2009.
- 32) Brentnall TA, Crispin DA, Rabinovitch PS et al (1994) Mutations in the p53 gene: an early marker of neoplastic progression in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 107:369–378.
- 33) Brentnall TA. Molecular underpinnings of cancer in ulcerative colitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2003; 19: 64-68.
- 34) Brittan M, Hunt T, Jeffery R et al (2002) Bone marrow derivation of pericryptal myofibroblasts in the mouse and human small intestine and colon. *Gut* 50:752–757.
- 35) Brittan M, Chance V, Elia G et al (2005) A regenerative role for bone marrow following experimental colitis: contribution to neovasculogenesis and myofibroblasts. *Gastroenterology* 128:1984–1995.
- 36) Broome U and Bergquist A: Primary sclerosing cholangitis, inflammatory bowel disease, and colon cancer. *Semin Liver Dis* 26: 31-41, 2006.

- 37)) Burgmany T, Clara I et al: The Manitoba Inflammatory Bowel Disease Cohort Study: prolonged symptoms before diagnosis - how much is irritable bowel syndrome? Clin Gastroenterol Hepatol. 4(5): 614-20, Epub 2006 Apr. 17, 2006 May.
- 38) Burmer GC, Rabinovitch PS, Haggitt RC et al (1992) Neoplastic progression in ulcerative colitis: histology, DNA content, and loss of a p53 allele. Gastroenterology 103:1602–1610.
- 39) Butt JH, Konishi F, Morson BC, Lennard-Jones JE, Ritchie JK. Macroscopic lesions in dysplasia and carcinoma complicating ulcerative colitis. Dig Dis Sci 1983; 28: 18-26.
- 40) Cairns SR, Scholefield JH, Steele RJ, et al. Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002). Gut. 2010;59:666–89.
- 41) Campbell S, Travis S, Jewell D. Ciclosporin use in acute ulcerative colitis: a long-term experience. Eur J Gastroenterol Hepatol 2005;17:79-84.
- 42) Cao D, Bromberg PA, Samet JM (2007) COX-2 expression induced by diesel particles involves chromatin modification and degradation of HDAC1. Am J Respir Cell Mol Biol 37:232–23.
- 43) Canavan C, Abrams KR, Mayberry J. Meta-analysis: colorectal and small bowel cancer risk in patients with Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther. 2006;23:1097–104.
- 44) Carter MJ, Lobo AJ, Travis SPL. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. Gut 2004;53 (Suppl 5):v1-v16. 2 Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ et al. Management of Crohn's disease in adults. ACG practice guidelines. Am J Gastroenterol 2009;104:465-483.
- 45) Caspi O, Polliack A, Klar R, Ben-Yehuda D. The association of inflammatory bowel disease and leukemia--coincidence or not? Leuk Lymphoma 1995; 17: 255-262.
- 46) Chan EP, Lichtenstein GR. Chemoprevention: risk reduction with medical therapy of inflammatory bowel disease. Gastroenterol Clin North Am. 2006;35:675–712.
- 47) Chen R, Bronner MP, Crispin DA et al (2005a) Characterization of genomic instability in ulcerative colitis neoplasia leads to discovery of putative tumor suppressor regions. Cancer Genet Cytogenet 162:99–106.
- 48) Chen R, Rabinovitch PS, Crispin DA et al (2003) DNA fingerprinting abnormalities can distinguish ulcerative colitis patients with dysplasia and cancer from those who are dysplasia/ cancer-free. Am J Pathol 162:665–672.
- 49) Chen R, Rabinovitch PS, Crispin DA et al (2005b) The initiation of colon cancer in a chronic inflammatory setting. Carcinogenesis 26:1513–1519.

- 50) Cho JH, Nicolae DL, Gold LH et al (1998) Identification of novel susceptibility loci for inflammatory bowel disease on chromosomes 1p, 3q, and 4q: evidence for epistasis between 1p and IBD1. *Proc Natl Acad Sci USA* 95:7502–7507.
- 51) Choi PM, Nugent FW, Schoetz DJ Jr, Silverman ML, Haggitt RC. Colonoscopic surveillance reduces mortality from colorectal cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1993; 105: 418-424
- 52) Chung-Faye G, Hayel B et al: Fecal M2-pyruvate Kinase (M2-PK): a novel marker of intestinal inflammation. *Inflamm. Bowel Dis.* 13(11): 1374-8, 2007 Nov.
- 53) Clevers H: Colon cancer—understanding how NSAIDs work. *N Engl J Med* 354: 761-763, 2006.
- 54) Collins PD, Mpofu C, Watson AJ, et al. Strategies for detecting colon cancer and/or dysplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006:CD000279.
- 55) Colliver DW, Crawford NP, Eichenberger MR, Zacharius W, Petras RE, Stromberg AJ and Galandiuk S: Molecular profiling of ulcerative colitis-associated neoplastic progression. *Exp Mol Pathol* 80: 1-10, 2006.
- 56) Colombel JF, Rutgeerts P, Reinich W et al. SONIC: a randomized, doubleblind, controlled trial comparing infliximab and infliximab plus azathioprine to azathioprine in patients with Crohn's disease naive to immunomodulators and biologic therapy. *Journal of Crohn's and Colitis* 2009;3;S45.
- 57) Connell WR, Lennard-Jones JE, Williams CB, Talbot IC, Price AB, Wilkinson KH. Factors affecting the outcome of endoscopic surveillance for cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 1994;107:934–44.
- 58) Connell WR, Kamm MA, Dickson M, Balkwill AM, Ritchie JK, Lennard-Jones JE. Long-term neoplasia risk after azathioprine treatment in inflammatory bowel disease. *Lancet* 1994; 343: 1249-1252.
- 59) Connell WR, Talbot IC, Harpaz N, et al. Clinicopathological characteristics of colorectal carcinoma complicating ulcerative colitis. *Gut.* 1994; 35:1419 –1423.
- 60) Dekker E, van den Broek FJ, Reitsma JB et al (2007) Narrow-band imaging compared with conventional colonoscopy for the detection of dysplasia in patients with longstanding ulcerative colitis. *Endoscopy* 39:216–221.
- 61) Disanti W, Rajapakse RO, Korelitz BI, Panagopoulos G, Bratcher J. Incidence of neoplasms in patients who develop sustained leukopenia during or after treatment with 6-mercaptopurine for inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1025-1029.
- 62) Dixon MF, Brown LJ, Gilmour HM, et al. Observer variation in the assessment of dysplasia in ulcerative colitis. *Histopathology.* 1988;13: 385–397.

- 63) Direkze NC, Hodivala-Dilke K, Jeffery R et al (2004) Bone marrow contribution to tumor-associated myofibroblasts and fibroblasts. *Cancer Res* 64:8492–8495.
- 64) Eaden J, Abrams K, McKay H, et al. Inter-observer variation between general and specialist gastrointestinal pathologists when grading dysplasia in ulcerative colitis. *J Pathol.* 2001;194:152–157.
- 65) Eaden JA, Ward BA, Mayberry JF. How gastroenterologists screen for colonic cancer in ulcerative colitis: an analysis of performance. *Gastrointest Endosc* 2000; 51: 123-128.
- 66) Eaden J, Abrams K, Ekbom A, Jackson E, Mayberry J. Colorectal cancer prevention in ulcerative colitis: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 145-153
- 67) Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut.* 2001;48:526–35.
- 68) Eaden JA, Mayberry JF (2002) Guidelines for screening and surveillance of asymptomatic colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 51(Suppl 5):V10–V12.
- 69) East JE, Suzuki N, von Herbay A et al (2006) Narrow band imaging with magnification for dysplasia detection and pit pattern assessment in ulcerative colitis surveillance: a case with multiple dysplasia associated lesions or masses. *Gut* 55:1432–1435.
- 70) Ekbom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N Engl J Med.* 1990;323:1228–33.
- 71) Ekbom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Increased risk of large-bowel cancer in Crohn's disease with colonic involvement. *Lancet.* 1990;336:357–9.
- 72) Ekbom A, Helmick C, Zack M and Adami HO: Extracolonic malignancies in inflammatory bowel disease. *Cancer* 67: 2015- 2019, 1991.
- 73) Engelsgerd M, Farraye FA, Odze RD. Polypectomy may be adequate treatment for adenoma-like dysplastic lesions in chronic ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 1999;117:1288–94. discussion 488-91.
- 74) Fantini MC and Pallone F: Cytokines: from gut inflammation to colorectal cancer. *Curr Drug Targets* 9: 375-380, 2008.
- 75) Farraye FA, Odze RD, Eaden J, Itzkowitz SH. AGA technical review on the diagnosis and management of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2010;138:746–74. 74 e1-4; quiz e12-3.
- 76) Farraye FA, Waye JD, Moscandrew M, et al. Variability in the diagnosis and management of adenoma-like and non-adenoma-like dysplasia-associated lesions or masses in inflammatory bowel disease: an Internet-based study. *Gastrointest Endosc.* 2007;66:519 –529.

- 77) Fearnhead NS, Britton MP, Bodmer WF. The ABC of APC. *Hum Mol Genet* 2001; 10: 721-733.
- 78) Fenoglio-Preiser, Cecilia M.; Noffsinger, Amy E.; Stemmermann, Grant N.; Lantz, Patrick E.; Isaacson, Peter G. Title: *Gastrointestinal Pathology: An Atlas and Text*, 3rd Edition
- 79) Ferrante M, Vermeire S, Fidder H et al. Long-term outcome after infliximab for refractory ulcerative colitis. *Journal of Crohn's and Colitis* 2008;2;219-225.
- 80) Ferrari SL, Ahn-Luong L, Garnero P et al (2003) Two promoter polymorphisms regulating interleukin-6 gene expression are associated with circulating levels of C-reactive protein and markers of bone resorption in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 88:255–259.
- 81) Fielding JF, Prior P, Waterhouse JA, Cooke WT. Malignancy in Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1972; 7: 3-7.
- 82) Fireman Z, Grossman A, Lilos P, Hachohen D, Bar Meir S, Rozen P, Gilat T. Intestinal cancer in patients with Crohn's disease. A population study in central Israel. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24: 346-350.
- 83) Forbes GM: Colorectal cancer screening tests: pros and cons, and for whom? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2: 197-205, 2008.
- 84) Fraser AG, Orchard TR, Robinson EM, Jewell DP. Long-term risk of malignancy after treatment of inflammatory bowel disease with azathioprine. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1225-1232.
- 85) Freudenheim JL, Graham S, Marshall JR, Haughey BP, Cholewinski S, Wilkinson G. Folate intake and carcinogenesis of the colon and rectum. *Int J Epidemiol* 1991; 20: 368-374.
- 86) Friedman S, Odze RD, Farraye FA. Management of neoplastic polyps in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2003;9:260 –266.
- 87) Friedman S, Rubin PH, Bodian C, Goldstein E, Harpaz N, Present DH. Screening and surveillance colonoscopy in chronic Crohn's colitis. *Gastroenterology* 2001; 120: 820-826.
- 88) Friedman S: Cancer in Crohn's disease. *Gastroenterol Clin North Am* 35: 621-639, 2006.
- 89) Fujiwara I, Yashiro M, Kubo N, Maeda K and Hirakawa K: Ulcerative colitis-associated colorectal cancer is frequently associated with the microsatellite instability pathway. *Dis Colon Rectum* 51: 1387-94, 2008.
- 90) Fukata M, Chen A, Vamadevan AS, Cohen J, Breglio K, Krishnareddy S, Hsu D, Xu R, Harpaz N, Dannenberg AJ, Subbaramaiah K, Cooper HS, Itzkowitz SH and

- Abreu MT: Tolllike receptor-4 promotes the development of colitis-associated colorectal tumors. *Gastroenterology* 133: 1869-1881, 2007.
- 91) Fukushige S, Kondo E and Horii A: Methyl-CpG targeted recruitment of p300 reactivates tumor suppressor genes in human cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 379: 1021-1026, 2009.
 - 92) Garcia-Olmo D, Garcia-Arranz M, Herreros D et al (2005) A phase I clinical trial of the treatment of Crohn's fistula by adipose mesenchymal stem cell transplantation. *Dis Colon Rectum* 48:1416–1423 112 N. Jawad et al.
 - 93) Gillen CD, Andrews HA, Prior P, et al. Crohn's disease and colorectal cancer. *Gut*. 1994;35:651– 655.
 - 94) Gillen CD, Walmsley RS, Prior P, Andrews HA, Allan RN. Ulcerative colitis and Crohn's disease: a comparison of the colorectal cancer risk in extensive colitis. *Gut*. 1994;35:1590–2.
 - 95) Greenstein AJ, Sachar DB, Smith H, et al. Cancer in universal and left-sided ulcerative colitis: factors determining risk. *Gastroenterology*. 1979;77:290–4.
 - 96) Greenwald BD, Harpaz N, Yin J, Huang Y, Tong Y, Brown VL, McDaniel T, Newkirk C, Resau JH and Meltzer SJ: Loss of heterozygosity affecting the p53, Rb, and mcc/apc tumor suppressor gene loci in dysplastic and cancerous ulcerative colitis. *Cancer Res* 52: 741-745, 1992.
 - 97) Griffiths AM, Sherman PM. Colonoscopic surveillance for cancer in ulcerative colitis: a critical review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 24: 202-210
 - 98) Gupta RB, Harpaz N, Itzkowitz S, et al. Histologic inflammation is a risk factor for progression to colorectal neoplasia in ulcerative colitis: a cohort study. *Gastroenterology*. 2007;133:1099–105. quiz 340-1.
 - 99) Gyde SN, Prior P, Allan RN, et al. Colorectal cancer in ulcerative colitis: a cohort study of primary referrals from three centres. *Gut*. 1988;29:206–17.
 - 100) Hamilton S.R., Aaltonen L.A. (Eds.): *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System*. IARC Press: Lyon 2000.
 - 101) Harada N, Tamai Y, Ishikawa T, Sauer B, Takaku K, Oshima M, Taketo MM. Intestinal polyposis in mice with a dominant stable mutation of the beta-catenin gene. *EMBO J* 1999; 18: 5931-5942.
 - 102) Harpaz N, Talbot IC. Colorectal cancer in idiopathic inflammatory bowel disease. *Semin Diagn Pathol* 1996; 13: 339-357.
 - 103) Hata K, Watanabe T, Kazama S, et al. Earlier surveillance colonoscopy programme improves survival in patients with ulcerative colitis associated colorectal cancer:

- results of a 23-year surveillance programme in the Japanese population. *Br J Cancer*. 2003;89:1232–6.
- 104) Huang Z, Li L, Wang J (2007) Hypermethylation of SFRP2 as a potential marker for stool-based detection of colorectal cancer and precancerous lesions. *Dig Dis Sci* 52:2287–2291.
 - 105) Hugot JP, Laurent-Puig P, Gower-Rousseau C et al (1996) Mapping of a susceptibility locus for Crohn's disease on chromosome 16. *Nature* 379:821–823.
 - 106) Hurlstone DP, Kiesslich R, Thomson M, et al. Confocal chromoscopic endomicroscopy is superior to chromoscopy alone for the detection and characterisation of intraepithelial neoplasia in chronic ulcerative colitis. *Gut*. 2008;57:196 –204.
 - 107) Hurlstone DP, Kiesslich R, Thomson M, et al. Confocal chromoscopic endomicroscopy is superior to chromoscopy alone for the detection and characterisation of intraepithelial neoplasia in chronic ulcerative colitis. *Gut*. 2008;57:196 –204.
 - 108) Hussain SP, Amstad P, Raja K et al (2000) Increased p53 mutation load in noncancerous colon tissue from ulcerative colitis: a cancer-prone chronic inflammatory disease. *Cancer Res* 60:3333–3337.
 - 109) Imai K and Yamamoto H: Carcinogenesis and microsatellite instability: the interrelationship between genetics and epigenetics. *Carcinogenesis* 29: 673-680, 2008.
 - 110) Issa JP, Ahuja N, Toyota M et al (2001) Accelerated age-related CpG island methylation in ulcerative colitis. *Cancer Res* 61:3573–3577.
 - 111) Itzkowitz SH, Yio X (2004) Inflammation and cancer IV. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: the role of inflammation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 287:G7 G17.
 - 112) Itzkowitz SH. Inflammatory bowel disease and cancer. *Gastroenterol Clin North Am*. 1997;26:129–39.
 - 113) Itzkowitz SH, Present DH. Consensus conference: colorectal cancer screening and surveillance in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11:314–21.
 - 114) Itzkowitz SH. Cancer prevention in patient s with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2002; 31: 1133-1144.
 - 115) Itzkowitz SH. Molecular biology of dysplasia and cancer in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2006; 35: 553-571.
 - 116) Itzkowitz S: Colon carcinogenesis in inflammatory bowel disease: applying molecular genetics to clinical practice. *J Clin Gastroenterol* 36: S70-74, 2003.

- 117) Itzkowitz SH, Harpaz N. Diagnosis and management of dysplasia in patients with inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2004; 126: 1634-1648.
- 118) Jarnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebocontrolled study. *Gastroenterology* 2005;128:1805-1811.
- 119) Jass JR: Colorectal cancer: a multipathway disease. *Crit Rev Oncog* 12: 273-287, 2006.
- 120) Jayaram H, Satsangi J, Chapman RW. Increased colorectal neoplasia in chronic ulcerative colitis complicated by primary sclerosing cholangitis: fact or fiction? *Gut* 2001; 48: 430-434
- 121) Jensen AB, Larsen M, Gislum M, et al. Survival after colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a nationwide population-based Danish study. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:1283–7.
- 122) Jess T, Loftus Jr EV, Velayos FS, et al. Risk of intestinal cancer in inflammatory bowel disease: a populationbased study from olmsted county, Minnesota. *Gastroenterology*. 2006;130:1039–46.
- 123) Jess T, Loftus EV Jr, Velayos FS, et al. Incidence and prognosis of colorectal dysplasia in inflammatory bowel disease: a population-based study from Olmsted County, Minnesota. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12: 669–676.
- 124) Jess T, Winther KV, Munkholm P, Langholz E and Binder V: Intestinal and extra-intestinal cancer in Crohn's disease: followup of a population-based cohort in Copenhagen County, Denmark. *Aliment Pharmacol Ther* 19: 287-93, 2004.
- 125) Kamm MA, Sandborn WJ, Gassull et al. Once-daily, high concentration MMX mesalamine in active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007;132:66-75.
- 126) Kandiel A, Fraser AG, Korelitz BI, et al. Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut* 2005;54:1121-1125.
- 127) Karlen P, Kornfeld D, Brostrom O, Lofberg R, Persson PG, Ekblom A. Is colonoscopic surveillance reducing colorectal cancer mortality in ulcerative colitis? A population based case control study. *Gut* 1998; 42: 711-714.
- 128) Karlen P, Lofberg R, Brostrom O, Leijonmarck CE, HELLERS G, Persson PG. Increased risk of cancer in ulcerative colitis: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1047-1052.
- 129) Keller R, Foerster EC, Kohler A et al (2001) Diagnostic value of DNA image cytometry in ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 46:870–878.

- 130) Kiesslich R, Fritsch J, Holtmann M, et al. Methylene blue-aided chromoendoscopy for the detection of intraepithelial neoplasia and colon cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2003;124:880–8.
- 131) Kiesslich R, Goetz M, Lammersdorf K, et al. Chromoscopy-guided endomicroscopy increases the diagnostic yield of intraepithelial neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2007;132:874–82.
- 132) Kim KM, Shibata D (2002) Methylation reveals a niche: stem cell succession in human colon crypts. *Oncogene* 21:5441–5449.
- 133) Kinzler KW, Vogelstein B (1996) Lessons from hereditary colorectal cancer. *Cell* 87:159–170.
- 134) Kohno H, Suzuki R, Yasui Y, Miyamoto S, Wakabayashi K and Tanaka T: Ursodeoxycholic acid versus sulfasalazine in colitis-related colon carcinogenesis in mice. *Clin Cancer Res* 13: 2519- 2525, 2007.
- 135) Kolodner RD, Marsischky GT. Eukaryotic DNA mismatch repair. *Curr Opin Genet Dev* 1999; 9: 89-96.
- 136) Korelitz BI, Mirsky FJ, Fleisher MR, Warman JJ, Wisch N, Gleim GW. Malignant neoplasms subsequent to treatment of inflammatory bowel disease with 6-mercaptopurine. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3248-3253.
- 137) Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:501–23. quiz 24.
- 138) Kornfeld D, Ekbom A, Ihre T. Is there an excess risk for colorectal cancer in patients with ulcerative colitis and concomitant primary sclerosing cholangitis? A population based study. *Gut* 1997; 41: 522-525
- 139) Kuusimanen SA, Holmberg MT, Salovaara R, de la Chapelle A, Peltomäki P. Genetic and epigenetic modification of MLH1 accounts for a major share of microsatellite-unstable colorectal cancers. *Am J Pathol* 2000; 156: 1773-1779
- 140) Kukitsu T, Takayama T, Miyanishi K et al (2008) Aberrant crypt foci as precursors of the dysplasia-carcinoma sequence in patients with ulcerative colitis. *Clin Cancer Res* 14:48–54.
- 141) Lakatos L, Mester G, Erdelyi Z, et al. Risk factors for ulcerative colitis-associated colorectal cancer in a Hungarian cohort of patients with ulcerative colitis: results of a population-based study. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12:205–211.
- 142) Lakatos PL and Lakatos L: Risk for colorectal cancer in ulcerative colitis: Changes, causes and management strategies *World J Gastroenterol* 14: 3937-3947, 2008.

- 143) Larsen M, Mose H, Gislum M, et al. Survival after colorectal cancer in patients with Crohn's disease: a nationwide population-based Danish follow-up study. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:163–7.
- 144) Langhorst J, Elsenbrucks S et al: Noninvasive markers in the assessment of intestinal inflammation in inflammatory bowel disease: performance of fecal lactoferrin, calprotectin and PMN-elastase, CRP and clinical indices. *Am J Gastroenterol* 103(1): 162-9, Epub 2007 Oct 4, 2008 Jan.
- 145) Langholz E, Munkholm P, Davidsen M and Binder V: Colorectal cancer risk and mortality in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 103: 1444-1451, 1992.
- 146) Lashner BA, Heidenreich PA, Su GL, Kane SV, Hanauer SB. Effect of folate supplementation on the incidence of dysplasia and cancer in chronic ulcerative colitis. A case-control study. *Gastroenterology*. 1989;97:255–9.
- 147) Lashner BA, Provencher KS, Seidner DL, Knesebeck A, Brzezinski A. The effect of folic acid supplementation on the risk for cancer or dysplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1997;112:29–32.
- 148) Lashner BA, Heidenreich PA, Su GL, Kane SV, Hanauer SB. Effect of folate supplementation on the incidence of dysplasia and cancer in chronic ulcerative colitis. A case-control study. *Gastroenterology* 1989; 97: 255-259.
- 149) Lanzoni G, Roda G, Belluzzi A et al (2008) Inflammatory bowel disease: moving toward a stem cell-based therapy. *World J Gastroenterol* 14:4616–4626.
- 150) Leedham SJ, Graham TA, Oukrif D et al (2009) Clonality, founder mutations, and field cancerization in human ulcerative colitis-associated neoplasia. *Gastroenterology* 136:542– 506.
- 151) Lennard-Jones JE. Cancer risk in ulcerative colitis: surveillance or surgery. *Br J Surg* 1985; 72 Suppl: S84-S86.
- 152) Lennard-Jones JE, Morson BC, Ritchie JK, et al. Cancer surveillance in ulcerative colitis. Experience over 15 years. *Lancet*. 1983;2:149 –152.
- 153) Lennard-Jones JE, Melville DM, Morson BC, Ritchie JK, Williams CB. Precancer and cancer in extensive ulcerative colitis: findings among 401 patients over 22 years. *Gut* 1990; 31: 800-806.
- 154) Levi GS, Harpaz N. Intestinal low-grade tubuloglandular adenocarcinoma in inflammatory bowel disease. *Am J Surg Pathol*. 2006;30:1022– 1029.
- 155) Levine JS, Burakoff R. Chemoprophylaxis of colorectal cancer in inflammatory bowel disease: current concepts. *Inflamm Bowel Dis*. 2007; 13:1293–1298.
- 156) Lewis JD, Schwartz JS, Lichtenstein GR. Azathioprine for maintenance of remission in Crohn's disease: benefits outweigh the risk of lymphoma. *Gastroenterology* 2000; 118: 1018-1024.

- 157) Ljung T, Karlen P, Schmidt D, Hellstrom PM, Lapidus A, Janczewska I, Sjoqvist U, Lofberg R. Infliximab in inflammatory bowel disease: clinical outcome in a population based cohort from Stockholm County. *Gut* 2004; 53: 849-853.
- 158) Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med* 1994;330:1841-5.
- 159) Lim CH, Dixon MF, Vail A, Forman D, Lynch DA, Axon AT. Ten year follow up of ulcerative colitis patients with and without low grade dysplasia. *Gut*. 2003;52:1127–32.
- 160) Lim CH, Axon AT. Low-grade dysplasia: nonsurgical treatment. *Inflamm Bowel Dis*. 2003;9:270–272; discussion 273–275.
- 161) Lindberg B, Persson B, Veress B, et al. Twenty years' colonoscopic surveillance of patients with ulcerative colitis. Detection of dysplastic and malignant transformation. *Scand J Gastroenterol*. 1996;31:1195–1204.
- 162) Loeb KR, Loeb LA (1999) Genetic instability and the mutator phenotype. *Studies in ulcerative colitis*. *Am J Pathol* 154:1621–1626.
- 163) Lofberg R, Brostrom O, Karlen P et al (1992) DNA aneuploidy in ulcerative colitis: reproducibility, topographic distribution, and relation to dysplasia. *Gastroenterology* 102:1149–1154.
- 164) Lofberg R, Danielsson A, Suhr O, et al. Oral budesonide versus prednisolone in patients with active extensive and left sided ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1996;110:1713-8.
- 165) Louis E, Vernier-Massouille G, Grimaud J et al. Infliximab discontinuation in Crohn's disease patients in stable remission on combined therapy with immunosuppressors: interim analysis of a prospective cohort study. *Gut* 2008;57;Suppl II A66.
- 166) Lyda MH, Noffsinger A, Belli J et al (1998) Multifocal neoplasia involving the colon and appendix in ulcerative colitis: pathological and molecular features. *Gastroenterology* 115:1566–1573.
- 167) Lyda MH, Noffsinger A, Belli J et al (2000) Microsatellite instability and K-ras mutations in patients with ulcerative colitis. *Hum Pathol* 31:665–671.
- 168) Ma Y, Ohmen JD, Li Z et al (1999) A genome-wide search identifies potential new susceptibility loci for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 5:271–278.
- 169) Macarthur M, Sharp L, Hold GL et al (2005) The role of cytokine gene polymorphisms in colorectal cancer and their interaction with aspirin use in the northeast of Scotland. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 14:1613–1618.

- 170) Maeda O, Ando T, Watanabe O, Ishiguro K, Ohmiya N, Niwa Y and Goto H: DNA hypermethylation in colorectal neoplasms and inflammatory bowel disease: a mini review. *Inflammopharmacology* 14: 204-206, 2006.
- 171) Mathy C, Schneider K, Chen YY, Varma M, Terdiman JP, Mahadevan Gross versus microscopic pancolitis and the occurrence of neoplasia in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2003; 9: 351-355.
- 172) Matsumoto T, Iwao Y, Igarashi M, et al. Endoscopic and chromoendoscopic atlas featuring dysplastic lesions in surveillance colonoscopy for patients with long-standing ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2008; 14:259 –264.
- 173) Marion JF, Waye JD, Present DH, et al. Chromoendoscopy-targeted biopsies are superior to standard colonoscopic surveillance for detecting dysplasia in inflammatory bowel disease patients: a prospective endoscopic trial. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:2342–9.
- 174) Marion JF, Waye JD, Present DH, et al. Methylene blue spray targeted biopsies are superior to standard colonoscopic surveillance for detecting dysplasia in inflammatory bowel disease patients: a prospective endoscopic trial. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:2342–2349.
- 175) Markowitz S. TGF-beta receptors and DNA repair genes, coupled targets in a pathway of human colon carcinogenesis. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1470: M13-M20
- 176) Marsal JK, Irvine EJ. Rectal aminosalicylate therapy for distal ulcerative colitis; a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:293-300.
- 177) Masala G, Bagnoli S, Ceroti M, et al. Divergent patterns of total and cancer mortality in ulcerative colitis and Crohn's disease patients: the Florence IBD study 1978–2001. *Gut*. 2004;53:1309 –1313.
- 178) Matula S, Croog V, Itzkowitz S, Harpaz N, Bodian C, Hossain S, Ullman T. Chemoprevention of colorectal neoplasia in ulcerative colitis: the effect of 6-mercaptopurine. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 1015-1021.
- 179) Mellemkjaer L, Olsen JH, Frisch M, Johansen C, Gridley G, McLaughlin JK. Cancer in patients with ulcerative colitis. *Int J Cancer* 1995; 60: 330-333.
- 180) Mellemkjaer L, Johansen C, Gridley G, Linet MS, Kjaer SK and
- 181) Olsen JH: Crohn's disease and cancer risk (Denmark). *Cancer Causes Control* 11: 145-150, 2000.
- 182) Melville DM, Jass JR, Morson BC, Pollock DJ, Richman PI, Shepherd NA, Ritchie JK, Love SB, Lennard-Jones JE. Observer study of the grading of dysplasia in ulcerative colitis: comparison with clinical outcome. *Hum Pathol* 1989; 20: 1008-1014.

- 183) Mir-Madjlessi SH, Farmer RG, Easley KA, Beck GJ. Colorectal and extracolonic malignancy in ulcerative colitis. *Cancer* 1986; 58: 1569-1574.
- 184) Morin PJ, Sparks AB, Korinek V, Barker N, Clevers H, Vogelstein B, Kinzler KW. Activation of beta-catenin-Tcf signaling in colon cancer by mutations in beta-catenin or APC. *Science* 1997; 275: 1787-1790.
- 185) Morson BC, Pang LS. Rectal biopsy as an aid to cancer control in ulcerative colitis. *Gut*. 1967;8:423– 434.
- 186) Moum B, Ekbohm A, Vatn MH et al (1999) Change in the extent of colonoscopic and histological involvement in ulcerative colitis over time. *Am J Gastroenterol* 94:1564 1569.
- 187) Mpofu C, Watson AJ, Rhodes JM. Strategies for detecting colon cancer and/or dysplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004:CD000279.
- 188) Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Intestinal cancer risk and mortality in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1993;105:1716–23.
- 189) Michelassi, F. Indications for surgical treatment in ulcerative colitis and Crohn's disease. In: *Operative Strategies in Inflammatory Bowel Disease*, Michelassi, F, Milson, JW (Eds), Springer, 1997. p.151.
- 190) Mittmann U and Esendal B: Prevention of colorectal cancer in inflammatory bowel disease: value of screening and 5-aminosalicylates. *Digestion* 73: 11-19, 2006.
- 191) Noffsinger A E, Belli J M, Miller M A & Fenoglio-Preiser C M (2001) *Histopathology* 39, 482-492.
- 192) Nakamizo A, Marini F, Amano T et al (2005) Human bone marrow-derived mesenchymal stem cells in the treatment of gliomas. *Cancer Res* 65:3307–3318.
- 193) Nuako KW, Ahlquist DA, Mahoney DW, Schaid DJ, Siems DM, Lindor NM. Familial predisposition for colorectal cancer in chronic ulcerative colitis: a case-control study. *Gastroenterology*. 1998;115:1079–83.
- 194) Nugent FW, Haggitt RC, Gilpin PA. Cancer surveillance in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1991; 100: 1241-1248
- 195) O'Sullivan JN, Bronner MP, Brentnall TA et al (2002) Chromosomal instability in ulcerative colitis is related to telomere shortening. *Nat Genet* 32:280–284.
- 196) Odze RD. Pathology of dysplasia and cancer in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2006;35:533–552.
- 197) Odze RD, Goldblum J, Noffsinger A, et al. Interobserver variability in the diagnosis of ulcerative colitis-associated dysplasia by telepathology. *Mod Pathol*. 2002;15:379–386.

- 198) Odze RD, Brown CA, Hartmann CJ, Noffsinger AE, Fogt F. Genetic alterations in chronic ulcerative colitis-associated adenoma-like DALMs are similar to non-colitic sporadic adenomas. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 1209-1216
- 199) Odze RD, Farraye FA, Hecht JL, et al. Long-term follow-up after polypectomy treatment for adenoma-like dysplastic lesions in ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2:534–541.
- 200) Ochsenkuhn T, Tillack C, Stepp H, Diebold J, Ott SJ, Baumgartner R, Brand S, Goke B, Sackmann M. Low frequency of colorectal dysplasia in patients with long-standing inflammatory bowel disease colitis: detection by fluorescence endoscopy. *Endoscopy* 2006; 38: 477-482.
- 201) Ogino S and Goel A: Molecular classification and correlates in colorectal cancer. *J Mol Diagn* 10: 13-27, 2008.
- 202) Oshima M, Oshima H, Kitagawa K, Kobayashi M, Itakura C, Taketo M. Loss of Apc heterozygosity and abnormal tissue building in nascent intestinal polyps in mice carrying a truncated Apc gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 4482-4486
- 203) Pardi DS, Loftus Jr EV, Kremers WK, Keach J, Lindor KD. Ursodeoxycholic acid as a chemopreventive agent in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology*. 2003;124:889–93.
- 204) Panaccione R, Colombel JF, Sandborn WJ et al. Adalimumab maintains long-term remission in moderately to severe active Crohn's disease through three years of therapy. *Journal of Crohn's and Colitis* 2009;3;S69.
- 205) Persson PG, Karlen P, Bernell O, Leijonmarck CE, Brostrom O, Ahlbom A, Hellers G. Crohn's disease and cancer: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 1994; 107: 1675-1679.
- 206) Pinczowski D, Ekblom A, Baron J, et al. Risk factors for colorectal cancer in patients with ulcerative colitis; A case-control study. *Gastroenterology* 1994;107:117-20.
- 207) Poynter JN, Gruber SB, Higgins PD, Almog R, Bonner JD, Rennert HS, Low M, Greenston JK, Rennert G. Statins and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 2184-2192.
- 208) Powell SM, Zilz N, Beazer-Barclay Y et al (1992) APC mutations occur early during colorectal tumorigenesis. *Nature* 359:235–237.
- 209) Prior P, Gyde SN, Macartney JC, Thompson H, Waterhouse JA, Allan RN. Cancer morbidity in ulcerative colitis. *Gut* 1982; 23: 490-497
- 210) Reiser JR, Wayne JD, Janowitz HD, Harpaz N. Adenocarcinoma in strictures of ulcerative colitis without antecedent dysplasia by colonoscopy. *Am J Gastroenterol*. 1994;89:119–22.

- 211) Riddell RH, Goldman H, Ransohoff DF, et al. Dysplasia in inflammatory bowel disease: standardized classification with provisional clinical applications. *Hum Pathol*. 1983;14:931–968.
- 212) Riddell RH. Grading of dysplasia. *Eur J Cancer* 1995; 31A: 1169-1170.
- 213) Risques RA, Lai LA, Brentnall TA, Li L, Feng Z, Gallaher J, Mandelson MT, Potter JD, Bronner MP and Rabinovitch PS: Ulcerative colitis is a disease of accelerated colon aging: evidence from telomere attrition and DNA damage. *Gastroenterology* 135: 410-418, 2008.
- 214) Robbins, Cotran (2005) *Pathologic Basis of Disease*; Kumar, Abbas, Fausto, editors: Elsevier Inc.
- 215) Rodriguez SA, Eisen GM. Surveillance and management of dysplasia in ulcerative colitis by U.S. gastroenterologists: in truth, a good performance. *Gastrointest Endosc*. 2007;66:1070.
- 216) Roessner A, Kuester D, Malfertheiner P and Schneider-Stock R: Oxidative stress in ulcerative colitis-associated carcinogenesis. *Pathol Res Pract* 204: 511-524, 2008.
- 217) Rosman-Urbach M, Niv Y, Birk Y, Smirnoff P, Zusman I, Morgenstern S and Schwartz B: A high degree of aneuploidy, loss of p53 gene, and low soluble p53 protein serum levels are detected in ulcerative colitis patients. *Dis Colon Rectum* 47: 304-313, 2004.
- 218) Rozen P, Baratz M, Fefer F, Gilat T. Low incidence of significant dysplasia in a successful endoscopic surveillance program of patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1995; 108: 1361-1370.
- 219) Rousseaux C, Lefebvre B, Dubuquoy L et al (2005) Intestinal antiinflammatory effect of 5- aminosalicylic acid is dependent on peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. *J Exp Med* 201:1205–1215.
- 220) Rubin DT, Rothe JA, Hetzel JT, et al. Are dysplasia and colorectal cancer endoscopically visible in patients with ulcerative colitis? *Gastrointest Endosc*. 2007;65:998 –1004.
- 221) Rubin DT, LoSavio A, Yadron N, et al. Aminosalicylate therapy in the prevention of dysplasia and colorectal cancer in ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:1346 –1350.
- 222) Rubin PH, Friedman S, Harpaz N, et al. Colonoscopic polypectomy in chronic colitis: conservative management after endoscopic resection of dysplastic polyps. *Gastroenterology*. 1999;117:1295–1300.
- 223) Rubin CE, Haggitt RC, Burmer GC, et al. DNA aneuploidy in colonic biopsies predicts future development of dysplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1992;103:1611–20.

- 224) Rutgeerts P, Vermeire S, Van Assche G (2009) Biological therapies for inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 136:1182–1197.
- 225) Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005; 353:2462-76.
- 226) Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, et al. Thirty-year analysis of a colonoscopic surveillance program for neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2006;130:1030–8.
- 227) Rutter M, Saunders B, Wilkinson K, et al. Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2004;126:451–9.
- 228) Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, et al. Cancer surveillance in longstanding ulcerative colitis: endoscopic appearances help predict cancer risk. *Gut*. 2004;53:1813–6.
- 229) Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, Kamm MA, Williams CB, Forbes A. Most dysplasia in ulcerative colitis is visible at colonoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2004;60:334–9.
- 230) Rutter MD, Saunders BP, Schofield G, Forbes A, Price AB, Talbot IC. Pancolonoscopic indigo carmine dye spraying for the detection of dysplasia in ulcerative colitis. *Gut*. 2004;53:256–60.
- 231) Sachar DB. Cancer in Crohn's disease: dispelling the myths. *Gut*. 1994;35:1507–8.
- 232) Samuel Meyers Crohn's disease clinical features In Berk(ed) Bockus *Gastroenterology* Saunders, Philadelphia 1995 pp1410-1427.
- 233) Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns RA, et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab. A randomized trial. *Annals of Internal Medicine* 2007;146:829-838.
- 234) Sandborn WJ, Loftus EV. Balancing the risks and benefits of infliximab in the treatment of inflammatory bowel disease. *Gut* 2004; 53: 780-782.
- 235) Sawa T and Ohshima H: Nitrate DNA damage in inflammation and its possible role in carcinogenesis. *Nitric Oxide* 14: 91-100, 2006.
- 236) Schottelius AJ and Dinter H: Cytokines, NF- κ B, microenvironment, intestinal inflammation and cancer. *Cancer Treat Res* 130: 67-87, 2006.
- 237) Schneider A, Stolte M. Differential diagnosis of adenomas and dysplastic lesions in patients with ulcerative colitis. *Z Gastroenterol* 1993; 31: 653-656.
- 238) Schulmann K, Mori Y, Croog V, Yin J, Olaru A, Sterian A, Sato F, Wang S, Xu Y, Deacu E, Berki AT, Hamilton JP, Kan T, Abraham JM, Schmiegel W, Harpaz N and Meltzer SJ: Molecular phenotype of inflammatory bowel disease-associated neoplasms with microsatellite instability. *Gastroenterology* 129: 74-85, 2005.

- 239) Seril DN, Liao J, Yang GY et al (2003) Oxidative stress and ulcerative colitis-associated carcinogenesis: studies in humans and animal models. *Carcinogenesis* 24:353–362..
- 240) Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R et al (1996) Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut* 39:690–697.
- 241) Sieber OM, Heinimann K, Gorman P et al (2002) Analysis of chromosomal instability in human colorectal adenomas with two mutational hits at APC. *Proc Natl Acad Sci USA* 99:16910–16915.
- 242) Siegel CA and Sands BE: Risk factors for colorectal cancer in Crohn's colitis: a case-control study. *Inflamm Bowel Dis* 12: 491-496, 2006.
- 243) Sjöqvist U, Tribukait B, Ost A, Einarsson C, Oxelmark L and Löfberg R: Ursodeoxycholic acid treatment in IBD-patients with colorectal dysplasia and/or DNA-aneuploidy: a prospective, double-blind, randomized controlled pilot study. *Anticancer Res* 24(5B): 3121-3127, 2004.
- 244) Slattery ML, Wolff RK, Herrick JS et al (2007) IL6 genotypes and colon and rectal cancer. *Cancer Causes Control* 18:1095–1105.
- 245) Soetikno RM, Lin OS, Heidenreich PA, Young HS, Blackstone MO. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2002;56:48–54.
- 246) Soderlund S, Granath F, Brostrom D, Karlen P, Lofberg R, Ekbom A, Askling J. Inflammatory bowel disease confers a lower risk of colorectal cancer to females than males. *Gastroenterology.* 2010;138(5):1697–703.
- 247) Studeny M, Marini FC, Champlin RE et al (2002) Bone marrow-derived mesenchymal stem cells as vehicles for interferon-beta delivery into tumors. *Cancer Res* 62:3603–3608.
- 248) Sugita A, Sachar DB, Bodian C, Ribeiro MB, Aufses Jr AH, Greenstein AJ. Colorectal cancer in ulcerative colitis. Influence of anatomical extent and age at onset on colitis-cancer interval. *Gut.* 1991;32:167–9.
- 249) Sutherland L, Roth D, Beck P, et al. Oral 5-aminosalicylic acid for inducing remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2;CD000543. Review.
- 250) Tahara T, Inoue N, Hisamatsu T, Kashiwagi K, Takaishi H, Kanai T, Watanabe M, Ishii H and Hibi T: Clinical significance of microsatellite instability in the inflamed mucosa for the prediction of colonic neoplasms in patients with ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol* 20: 710-715, 2005.

- 251) Tagore KS, Lawson MJ, Yucaitis JA, Gage R, Orr T, Shuber AP, Ross ME. Sensitivity and specificity of a stool DNA multitarget assay panel for the detection of advanced colorectal neoplasia. *Clin Colorectal Cancer* 2003; 3: 47-53.
- 252) Terdiman JP, Steinbuch M, Blumentals WA, et al. 5-Aminosalicylic acid therapy and the risk of colorectal cancer among patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13:367–371.
- 253) Thomas T, Abrams KA, Robinson RJ, Mayberry JF. Meta-analysis: cancer risk of low-grade dysplasia in chronic ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25:657–68.
- 254) Torres C, Antonioli D, Odze RD. Polypoid dysplasia and adenomas in inflammatory bowel disease: a clinical, pathologic, and follow-up study of 89 polyps from 59 patients. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 275-284
- 255) Travis SPL, Stange EF, Lemann M, et al. European evidence-based Concensus on the management of Crohn's disease: current management. *Gut* 2006;55(Suppl 1):i16-i35. Riddell RH, Goldman H, Ransohoff DF, et al. Dysplasia in inflammatory bowel disease: standardized classification with provisional clinical applications. *Hum Pathol*. 1983;14:931–68.
- 256) Tung BY, Emond MJ, Haggitt RC, et al. Ursodiol use is associated with lower prevalence of colonic neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Ann Intern Med*. 2001;134:89–95.
- 257) Ullman T, Odze R, Farraye FA. Diagnosis and management of dysplasia in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease of the colon. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15:630–8.
- 258) Ullman T, Croog V, Harpaz N, et al. Progression to colorectal neoplasia in ulcerative colitis: effect of mesalamine. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6:1225–30. quiz 177.
- 259) Ullman T, Croog V, Harpaz N, et al. Progression of flat low-grade dysplasia to advanced neoplasia in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2003;125:1311–1319.
- 260) Ullman TA, Loftus EV Jr, Kakar S, Burgart LJ, Sandborn WJ, Tremaine WJ. The fate of low grade dysplasia in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 922-927.
- 261) Ullman TA, Croog V, Harpaz N, et al. Biopsy specimen numbers in the routine practice of surveillance colonoscopy in ulcerative colitis (UC). *Gastroenterology*. 2004;126:A-471.
- 262) Umetani N, Sasaki S, Watanabe T, Shinozaki M, Matsuda K, Ishigami H, Ueda E and Muto T: Genetic alterations in ulcerative colitis-associated neoplasia focusing

- on APC, K-ras gene and microsatellite instability. *Jpn J Cancer Res* 90: 1081- 1087, 1999.
- 263) van Dieren JM, Wink JC, Vissers KJ, van Marion R, Hoogmans MM, Dinjens WN, Schouten WR, Tanke HJ, Szuhai K, Kuipers EJ, van der Woude CJ and van Dekken H: Chromosomal and microsatellite instability of adenocarcinomas and dysplastic lesions (DALM) in ulcerative colitis. *Diagn Mol Pathol* 15: 216- 222, 2006.
 - 264) Velayos FS, Terdiman JP, Walsh JM. Effect of 5-aminosalicylate use on colorectal cancer and dysplasia risk: a systematic review and metaanalysis of observational studies. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:1345–53.
 - 265) Vieth M, Behrens H, Stolte M. Sporadic adenoma in ulcerative colitis: endoscopic resection is an adequate treatment. *Gut*. 2006;55:1151–1155.
 - 266) Velayos FS, Loftus EV Jr, Jess T, Harmsen WS, Bida J, Zinsmeister AR, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Predictive and protective factors associated with colorectal cancer in ulcerative colitis: A case-control study. *Gastroenterology* 2006; 130: 1941-1949.
 - 267) Velayos F (2008) Colon cancer surveillance in inflammatory bowel disease patients: current and emerging practices. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2:817–825.
 - 268) Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR et al (1988) Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med* 319:525–532 von Roon AC, Karamountzos L, Purkayastha S et al (2007) Diagnostic precision of fecal calprotectin for inflammatory bowel disease and colorectal malignancy. *Am J Gastroenterol* 102:803–813.
 - 269) Wahl C, Liptay S, Adler G et al (1998) Sulfasalazine: a potent and specific inhibitor of nuclear factor kappa B. *J Clin Invest* 101:1163–1174.
 - 270) Walther A, Houlston R, and Tomlinson I. Association between chromosomal instability and prognosis in colorectal cancer: a meta-analysis. *Gut* 57: 941-950, 2008.
 - 271) Willenbacher RF, Zelman SJ, Ferrell LD et al (1997) Chromosomal alterations in ulcerative colitis-related neoplastic progression. *Gastroenterology* 113:791–801.
 - 272) Weedon DD, Shorter RG, Ilstrup DM, et al. Crohn's disease and cancer. *N Engl J Med*. 1973;289:1099 –1103.
 - 273) Weingarten MA, Zalmanovici A and Yaphe J: Dietary calcium supplementation for preventing colorectal cancer and adenomatous polyps. *Cochrane Database Syst Rev* CD003548, 2008.
 - 274) Winawer S, Fletcher R, Rex D et al (2003) Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-update based on new evidence. *Gastroenterology* 124:544–560.

- 275) Winther KV, Jess T, Langholz E, Munkholm P and Binder V: Long-term risk of cancer in ulcerative colitis: a population-based cohort study from Copenhagen County. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2: 1088-1095, 2004.
- 276) Wolf JM, Rybicki LA and Lashner BA: The impact of ursodeoxycholic acid on cancer, dysplasia and mortality in ulcerative colitis patients with primary sclerosing cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther* 22: 783-788, 2005.
- 277) Woolrich AJ, DaSilva MD, Korelitz BI. Surveillance in the routine management of ulcerative colitis: the predictive value of low-grade dysplasia. *Gastroenterology* 1992; 103: 431-438.
- 278) Xie J and Itzkowitz SH: Cancer in inflammatory bowel disease *World J Gastroenterol* 14: 378-389, 2008.
- 279) Yang L and Pei Z: Bacteria, inflammation, and colon cancer. *World J Gastroenterol* 12: 6741-6746, 2006.
- 280) Yin J, Harpaz N, Tong Y et al (1993) p53 point mutations in dysplastic and cancerous ulcerative colitis lesions. *Gastroenterology* 104:1633–1639.
- 281) Yoshida T, Mikami T, Mitomi H et al (2003) Diverse p53 alterations in ulcerative colitis-associated low-grade dysplasia: full-length gene sequencing in microdissected single crypts. *J Pathol* 199:166–175.
- 282) Yu CS, Pemberton JH, Larson D. Ileal pouch-anal anastomosis in patients with indeterminate colitis: long-term results. *Dis Colon Rectum* 2000; 43:1487.
- 283) Zimmerman MJ, Jewell DP (1996) Cytokines and mechanisms of action of glucocorticoids and aminosalicylates in the treatment of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 10 (suppl 2):93–98 discussion 99.
- 284) Ziv Y, Fazio VW, Sirimarco MT, et al. Incidence, risk factors, and treatment of dysplasia in the anal transitional zone after ileal pouch-anal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 1994; 37:1281.

