

11/7/2024



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

Σχολή Επιστημών Υγείας

Ιατρική Σχολή του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Τίτλος Διπλωματικής Εργασίας

Βιβλιογραφική ανασκόπηση της συσχέτισης μεταξύ παχυσαρκίας και κολοορθικού καρκίνου

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟΥ ΦΟΙΤΗΤΗ

ΝΕΚΤΑΡΙΟΣ ΚΙΚΑΣ

ΑΜ: 7450672100009

Επιβλέπων Καθηγητής

ΘΕΟΔΩΡΟΥ ΔΗΜΗΤΡΗΣ

Α' ΠΡΟΠ. ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ / ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ



Ελληνική Δημοκρατία
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

Σχολή Επιστημών Υγείας

Ιατρική Σχολή του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Τίτλος Διπλωματικής Εργασίας

Βιβλιογραφική ανασκόπηση της συσχέτισης που υπάρχει μεταξύ κολοορθικού καρκίνου και παχυσαρκίας

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟΥ ΦΟΙΤΗΤΗ

ΝΕΚΤΑΡΙΟΣ ΚΙΚΑΣ

ΑΜ: 7450672100009

Επιβλέπων Καθηγητής

ΘΕΟΔΩΡΟΥ ΔΗΜΗΤΡΗΣ

Α΄ ΠΡΟΠ. ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ / ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ



Ορισμοί:

Σχετικός Κίνδυνος (RR):

- Ένα $RR=1$ τότε δεν υπάρχει διαφορά στον κίνδυνο μεταξύ των δύο ομάδων.
- Ένα $RR>1$ ερμηνεύεται ως αυξημένος κίνδυνος της εκτεθειμένης ομάδας σε σύγκριση με την μη εκτεθειμένη ομάδα.
- Ένα $RR<1$ ερμηνεύεται ως μειωμένος κίνδυνος στην εκτεθειμένη ομάδα σε σύγκριση με την μη εκτεθειμένη ομάδα.

$RR = P$ εκτεθειμένη ομάδα / P μη εκτεθειμένη ομάδα

P εκτεθειμένη ομάδα: είναι η πιθανότητα του γεγονότος στην εκτεθειμένη ομάδα.

P μη εκτεθειμένη ομάδα: είναι η πιθανότητα του γεγονότος στην μη εκτεθειμένη ομάδα.

Εμμηνοπαυσιακή περίοδος:

Είναι η φάση κατά την οποία μια γυναίκα μεταβαίνει από την προ εμμηνοπαυσιακή περίοδο προς την εμμηνόπαυση, με βασικό χαρακτηριστικό την ακανόνιστη έμμηνο ρύση και τις σημαντικές ορμονικές αλλαγές. Πιο συγκεκριμένα παρατηρείται μείωση των επιπέδων των ορμονών όπως αυτών των οιστρογόνων και της προγεστερόνης.

Μετεμμηνοπαυσιακή περίοδος:

Είναι η φάση μετά την εμμηνόπαυση, με βασικό χαρακτηριστικό τα σταθερά χαμηλά επίπεδα ορμονών και τις μακροχρόνιες συνέπειες των μειωμένων επιπέδων των οιστρογόνων. Οι γυναίκες που χαρακτηρίζονται ως μετεμμηνοπαυσιακές, είναι αυτές που δεν εμφανίζουν έμμηνο ρύση για 12 συνεχόμενους μήνες.

ROS

Τα ROS είναι τα προϊόντα μεταβολισμού του οξυγόνου στα μιτοχόνδρια και το ενδοπλασματικό δίκτυο των κυττάρων, τα οποία από την μια είναι οι **Ελεύθερες Ρίζες Οξυγόνου** που περιλαμβάνουν την ρίζα υπεροξειδίου (O_2^-), την ρίζα υδροξυλίου ($OH\cdot$) και το μονοξειδίο του αζώτου ($NO\cdot$) και από την άλλη, οι **Μη-ελεύθερες Ρίζες Οξυγόνου** που περιλαμβάνουν το υπεροξειδίο του υδρογόνου (H_2O_2) και το όζον (O_3).

Διαδραματίζουν διπλό ρόλο στη βιολογία των κυττάρων γιατί:

- από την μια πλευρά είναι απαραίτητα για την φυσιολογική λειτουργία και την προστασία των κυττάρων
- από την άλλη, η υπερβολική παραγωγή τους οδηγεί σε οξειδωτικό στρες, προκαλώντας βλάβες στα λιπίδια, στις πρωτεΐνες και στο DNA του κυττάρου, γεγονός



που οδηγεί στην ανάπτυξη διαφόρων ασθενειών όπως ο καρκίνος, οι καρδιοπάθειες, και οι νευροεκφυλιστικές ασθένειες.

Συνεπώς, η απόλυτη ισορροπία των ROS και των αντιοξειδωτικών μηχανισμών είναι ζωτικής σημασίας για τη διατήρηση της κυτταρικής υγείας.

Insulin-Like Growth. Factor-1:

Ο Ινσουλινόμορφος Αυξητικός Παράγοντας 1 (IGF-1) είναι μια πρωτεΐνη που διαδραματίζει σημαντικό ρόλο όσον αφορά τόσο την ανάπτυξη αλλά και την ανάπτυξη των κυττάρων. Παράγεται πρωτίστως στο ήπαρ, ως αποτέλεσμα της επίδρασης της αυξητικής ορμόνης (GH). Είναι δομικά παρόμοια με την ινσουλίνη. Βασικός της ρόλος είναι:

- Μεταβολισμός Γλυκόζης και Ινσουλίνη
- Ρύθμιση του Λιπώδους Ιστού
- Επίδραση στη Μυϊκή Μάζα

SCFAs

Τα βραχείας αλύσου λιπαρά οξέα είναι τα προϊόντα μεταβολισμού, που προκύπτουν από την επεξεργασία των διαιτητικών ινών από την εντερική μικροχλωρίδα, κυρίως στο παχύ έντερο. Τα σημαντικότερα SCFAs είναι το οξικό οξύ, το προπιονικό οξύ και το βουτυρικό οξύ. Έχουν καταλυτικό ρόλο στον ανθρώπινο οργανισμό μέσω της συμβολής τους στην προστασία του εντέρου, στη ρύθμιση του μεταβολισμού και στην πρόληψη της καρκινογένεσης. Είναι γενικά αποδεκτό ότι η λήψη διατροφικών ινών μέσω της διατροφής, επάγει την παραγωγή SCFAs από την μικροχλωρίδα του εντέρου, ευνοώντας την αποφυγή εμφάνισης ασθενειών, συμπεριλαμβανομένου του κολοορθικού καρκίνου.



Συντομεύσεις

SMA: arteria mesenterica superior, άνω μεσεντέριος αρτηρία

IMA: arteria mesenterica inferior, κάτω μεσεντέριος αρτηρία

MS: metabolic syndrome, μεταβολικό σύνδρομο

BMI: body mass index, δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ),

CRC: colorectal cancer, καρκίνος του παχέος εντέρου

WC: waist circumference, περιφέρεια μέσης

CRA: colorectal adenoma

VAT: visceral adipose tissue, σπλαχνικός λιπώδης ιστός

PE: physical exercise

HFD: high fat diet, δίαιτα πλούσια σε λιπαρά

APN: adiponectin

RR: Relative Risk, σχετικός κίνδυνος

ΠΟΥ: Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor, αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας

NCEP ATP III: National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III

ROS: Reactive Oxygen Species, αντιδραστικά είδη οξυγόνου

NHSII: The Nurses' Health Study II

IGF-1: Insulin-Like Growth Factor-1

Bas: primary bile acids, πρωτογενή χολικά οξέα

SCFAs: Short-Chain Fatty Acids, λιπαρά οξέα βραχείας αλυσίδας

MMR: DNA mismatch repair, γονίδια επιδιόρθωσης ασυμφωνίας DNA

FAP: Familial adenomatous polyposis, οικογενής αδενωματώδης πολυποδίαση

AFAP: attenuated FAP, εξασθενημένο FAP



Ελληνική Δημοκρατία
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

MAP: MYH-associated polyposis , πολυποδίαση που σχετίζεται με το MYH

IPAA: Ileal Pouch-Anal Anastomosis, Πρωκτοκολεκτομή με ειλεοπρωκτική αναστόμωση

HNPCC: Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer, επίσης γνωστό ως Lynch syndrome, Κληρονομικός χωρίς πολυποδίαση καρκίνος του παχέος εντέρου

AJCC: American Joint Committee on Cancer, Αμερικανική Μικτή Επιτροπή για τον Καρκίνο



ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η παχυσαρκία αποτελεί ένα πολυπαραγοντικό, χρόνιο και υποτροπιάζον νόσημα με πιθανές μεταβολικές, ενδοκρινικές και ψυχολογικές συνέπειες και χαρακτηρίζεται ευρέως, ως ένα μείζον και παγκόσμιο πρόβλημα δημόσιας υγείας. Τις τελευταίες δεκαετίες, ο επιπολασμός της παχυσαρκίας παρουσιάζει ανοδικές τάσεις, λαμβάνοντας διαστάσεις επιδημίας στις αναπτυσσόμενες και αναπτυγμένες χώρες. Η Ελλάδα βρίσκεται ανάμεσα στις Ευρωπαϊκές χώρες με τα υψηλότερα ποσοστά παχυσαρκίας, ενώ στις ΗΠΑ η παχυσαρκία ευθύνεται για 300.000 θανάτους ετησίως και αποτελεί τη δεύτερη αιτία θανάτου μετά το κάπνισμα, συμβάλλοντας ουσιαστικά στη μείωση της ποιότητας ζωής, στην αύξηση των ιατρικών δαπανών, αλλά και στην αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα των πασχόντων. Ενδεικτικά, σχετικές μελέτες αναφέρουν ότι ένας άνδρας είκοσι ετών, με δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) άνω των 45 kg/m^2 έχει μειωμένο προσδόκιμο επιβίωσής κατά περίπου δεκατρία έτη ζωής.

Ειδικά στο θέμα της αλληλεπίδρασης μεταξύ της παχυσαρκίας και της ανάπτυξης κακοηθειών, υπάρχει πληθώρα μελετών που τεκμηριώνουν στατιστικά σημαντική τη σχέση μεταξύ των δύο οντοτήτων. Πιο ειδικά, στο θέμα του κολοορθικού καρκίνου, υπάρχουν αρκετές δημοσιευμένες μελέτες που έχουν αναδείξει σημαντική συσχέτιση μεταξύ του ΔΜΣ και της εμφάνισης τόσο αυτής της κατηγορίας κακοηθειών, όσο και άλλων συναφών παθήσεων, όπως είναι λ.χ. τα κολοορθικά αδενώματα.

Στόχος της προτεινόμενης εργασίας είναι να πραγματοποιήσει μια συστηματική ανασκόπηση της τρέχουσας βιβλιογραφίας που αφορά, ακριβώς σε αυτή την αλληλεπίδραση μεταξύ της παχυσαρκίας και την ανάπτυξης κολοορθικού καρκίνου. Επιπρόσθετα γίνεται μια περιληπτική ανασκόπηση τόσο στην ανατομία, τη φυσιολογία, την εμβρυολογία του παχέος εντέρου καθώς επίσης στα αίτια της ανάπτυξης του καρκίνου του παχέος εντέρου όσο και στις χειρουργικές τεχνικές αλλά και ογκολογικές θεραπείες που ακολουθούνται στο κολοορθικό καρκίνο.



Bibliographic Review of the Correlation Between Obesity and Colorectal Cancer

Obesity is a multifactorial, chronic, and recurrent disease with potential metabolic, endocrine, and psychological consequences. It is widely recognized as a major and global public health problem. In recent decades, the prevalence of obesity has been on the rise, reaching epidemic proportions in both developing and developed countries. Greece is among the European countries with the highest obesity rates, while in the USA, obesity is responsible for 300,000 deaths annually. It is the second leading cause of death after smoking, significantly contributing to the reduction of quality of life, increased medical expenses, and elevated morbidity and mortality rates among those affected. Indicatively, relevant studies report that a 20-year-old man with a body mass index (BMI) over 45 kg/m² has an estimated life expectancy reduced by approximately thirteen years.

Specifically, regarding the interaction between obesity and the development of malignancies, there is a wealth of studies documenting a statistically significant relationship between the two entities. More specifically, in the context of colorectal cancer, numerous published studies have highlighted a significant correlation between BMI and the occurrence of this category of malignancies, as well as other related conditions, such as colorectal adenomas.

The aim of the proposed study is to conduct a systematic review of the current literature on this exact interaction between obesity and the development of colorectal cancer. Additionally, a concise review of the anatomy, physiology, and embryology of the colon, as well as the carcinogenic causes of colorectal cancer, and the surgical techniques and oncological treatments followed in colorectal cancer, will be presented.



ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να εκφράσω την ειλικρινή μου ευγνωμοσύνη σε όλους όσους υποστήριξαν και συνέβαλαν στην ολοκλήρωση της διπλωματικής μου εργασίας.

Πρώτα και κύρια, εκφράζω τις βαθύτατες ευχαριστίες μου στους δασκάλους μου, αλλά κυρίως στον επιβλέποντα την εργασία μου καθηγητή κύριο Θεοδώρου καθώς επίσης στον καθηγητή κύριο Θεοδωρόπουλο και τον κύριο Σπύρο Σμπαρούνη για την συνεχή καθοδήγηση τους, τις ανεκτίμητες παρατηρήσεις και την αδιάκοπη υποστήριξή τους καθ' όλη τη διάρκεια αυτής της εργασίας. Η εξειδίκευσή τους, η ολοκληρωμένη γνώση τους και η μεγάλη τους εμπειρία επί του αντικειμένου, καθώς επίσης και η αφοσίωσή τους ήταν καθοριστικής σημασίας για τη διαμόρφωση της κατεύθυνσης και της ποιότητας αυτής της εργασίας.

Επίσης, είμαι ευγνώμων στο διδακτικό και διοικητικό προσωπικό του πανεπιστημίου ΕΚΠΑ του προγράμματος μεταπτυχιακών σπουδών της Ιατρικής Σχολής Αθηνών για την άπογη συνεργασία, που ήταν απαραίτητα για την διεξαγωγή αυτής της εργασίας.

Θα ήθελα να αναγνωρίσω τις συνεισφορές των συναδέλφων και συμφοιτητών μου για τις εμπεριστατωμένες συζητήσεις και την ενθάρρυνση τους. Οι απόψεις τους και η εποικοδομητική κριτική τους εμπλούτισαν τη διαδικασία αυτής της εργασίας.

Ένα θερμό ευχαριστώ στην οικογένεια και στους φίλους μου για την υπομονή, την κατανόηση και την συναισθηματική υποστήριξή τους κατά τη διάρκεια αυτού του έργου. Η πίστη τους στις ικανότητές μου με κράτησε κινητοποιημένο στις δύσκολες στιγμές.

Ιδιαίτερη αναφορά θα ήθελα να κάνω στην σύντροφό μου, Παναγιώτα Γερμανού και να της εκφράσω την ειλικρινή μου ευγνωμοσύνη για την πολύτιμη στήριξη της και τη συνεχή ενθάρρυνση της καθ' όλη τη διάρκεια της συγγραφής αυτής της εργασίας. Η βοήθειά της, τόσο σε πρακτικό όσο και σε συναισθηματικό επίπεδο, υπήρξε καθοριστική για την ολοκλήρωση αυτού του έργου.

Σας ευχαριστώ όλους για τις ανεκτίμητη συνεισφορά σας.

Νεκτάριος Κίκας



Περιεχόμενα

Εισαγωγή.....	1
Ανατομία του παχέος εντέρου, του Ορθού και του πυελικού τοιχώματος	13
Ανατομία πυελικού εδάφους.....	18
Αρτηριακή Παροχή, Φλεβική και Λεμφική Παροχέτευση	20
Νεύρωση παχέος εντέρου.....	31
Φυσιολογία του παχέος εντέρου	33
Ανακύκλωση θρεπτικών συστατικών.....	33
Χλωρίδα του παχέος εντέρου	33
Πρεβιοτικά και προβιοτικά.....	34
Ζύμωση.....	35
Λιπαρά Οξέα Βραχείας Αλυσίδας- SCFAs	36
Μηχανισμός του Είλεοκολικού Φρένου.....	37
Ρόλος των SCFA	37
Ανακύκλωση ουρίας.....	38
Απορρόφηση.....	39
Βασικά στάδια της μεταφοράς νατρίου:.....	40
Εκκριτική Διάρροια	42
Χοληρετική Διάρροια	43
Έκκριση.....	43
Κινητικότητα	47
Αφόδευση	48
Εμβρυολογία παχέος εντέρου και ορθού	50
Περιστροφή του παχέος εντέρου κατά την εβρυογένεση.....	50
Καρκίνος παχέος εντέρου.....	53
Γενετική του καρκίνου του παχέος εντέρου.....	55
Γονιδιακές μεταλλάξεις που προάγουν τον καρκίνο του παχέος εντέρου	57



Ειδικά Γονίδια και Μεταλλάξεις.....	58
Ογκοκατασταλτικά γονίδια.....	58
Μεταλλάξεις ΜΥΗ και πολυποδίαση συσχετιζόμενη με ΜΥΗ	60
Γονίδια επιδιόρθωσης ασυμφωνιών	61
Ογκογένεση	62
Αλληλουχία αδενώματος-καρκινώματος.....	62
Πολύποδες παχέος εντέρου	67
Κληρονομικά καρκινικά σύνδρομα.....	75
Familial Adenomatous Polyposis	75
Lynch Syndrome.....	79
Σύνδρομο Peutz-Jeghers	83
Το Σύνδρομο Νεανικής Πολυποδίασης (JPS) Juvenile Polyposis Syndrome.....	84
Σποραδικός καρκίνος του παχέος εντέρου	85
Σταδιοποίηση.....	88
Κανόνες Σταδιοποίησης	94
Κλινική Σταδιοποίηση:.....	94
Ιστολογική σταδιοποίηση	94
Βαθμός υποχώρησης όγκου.....	95
Απόφραξη καρκίνου του παχέος εντέρου.....	95
Θεραπεία και παρακολούθηση	99
Καρκίνος Ορθού.....	102
Τοπική εκτομή	105
Διαπρωκτική Ενδοσκοπική Μικροχειρουργική	107
Κοιλιοπερινεϊκή εκτομή	108
Χαμηλή Πρόσθια Εκτομή.....	108
Κοιλιοπερινεϊκή εκτόμη με κολοορθική αναστόμωση με διατήρηση του σφιγκτήρα.....	113
Βιβλιογραφική ανασκόπηση της σχέσης μεταξύ παχυσαρκίας και κολοορθικού καρκίνου .	115



**Ελληνική Δημοκρατία
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών**

Βιβλιογραφία.....	129
Βιβλιογραφία της βιβλιογραφικής ανασκόπησης της σχέσης μεταξύ παχυσαρκίας και κολορθικού καρκίνου	131



Εισαγωγή

Η παχυσαρκία αποτελεί μια από τις μεγαλύτερες προκλήσεις της δημόσιας υγείας του 21ου αιώνα, επηρεάζοντας εκατομμύρια ανθρώπους παγκοσμίως. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ), ο επιπολασμός της παχυσαρκίας έχει υπερδιπλασιαστεί από το 1980, με περισσότερους από 1.9 δισεκατομμύρια ενήλικες να είναι υπέρβαροι και πάνω από 650 εκατομμύρια να θεωρούνται παχύσαρκοι το 2016. Είναι γεγονός ότι η παχυσαρκία ενοχοποιείται για μια σειρά σοβαρών επιπτώσεων στην υγεία, συμπεριλαμβανομένων των καρδιαγγειακών νοσημάτων, του διαβήτη τύπου 2, και ορισμένων τύπων καρκίνου.

Επιπρόσθετα, η παχυσαρκία συσχετίζεται με τον καρκίνο του παχέος εντέρου. Η σοβαρότητα της κατάστασης πηγάζει από το γεγονός ότι ο καρκίνος του παχέος εντέρου είναι η τρίτη συχνότερη μορφή καρκίνου παγκοσμίως και αποτελεί, μια από τις κύριες αιτίες θανάτου από καρκίνο. Η ισχυρή συσχέτιση ανάμεσα στην παχυσαρκία και στον καρκίνο του παχέος εντέρου έχει αποτελέσει αντικείμενο πολλών μελετών. Μέσα από αυτές γίνεται προσπάθεια να διευκρινιστούν οι μηχανισμοί μέσω των οποίων η παχυσαρκία μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανάπτυξης αυτής της μορφής καρκίνου.

Βασικός στόχος της παρούσας εργασίας είναι η παρουσία, η σύνοψη και η ανάλυση της βιβλιογραφικής ανασκόπησης όπως επίσης και η αιτιοπαθογένεια σχετικά με τη σύνδεση μεταξύ παχυσαρκίας και καρκίνου του παχέος εντέρου. Πιο συγκεκριμένα, θα εξεταστούν οι επιδημιολογικές μελέτες που τεκμηριώνουν τη σχέση αυτή, καθώς και οι πιθανοί βιολογικοί μηχανισμοί που εμπλέκονται. Με αυτόν τον τρόπο, η παρούσα ανασκόπηση φιλοδοξεί να προσφέρει μια ολοκληρωμένη εικόνα της τρέχουσας γνώσης και να εντοπίσει κενά που απαιτούν περαιτέρω έρευνα.



Ανατομία του παχέος εντέρου, του Ορθρού και του πυελικού τοιχώματος

Το παχύ έντερο έχει μήκος 150 εκατοστά και αποτελείται από το τυφλό, ανιόν κόλον, δεξιά κολική καμπή, εγκάρσιο κόλον, σπληνική καμπή, κατιόν κόλον, σιγμοειδές, ορθό και από τον πρωκτικό σωλήνα.

Τα γενικά ανατομικά χαρακτηριστικά, που αφορούν την ανατομία του παχέος εντέρου, είναι ότι το κόλον και το ορθό αποτελούν ένα σωλήνα μεταβλητής διαμέτρου περίπου 150 cm σε μήκος. Ο τελικός ειλεός αδειάζει στο τυφλό έντερο μέσω μιας ανατομικής δομής, σε σχήμα θηλής, της ειλεοτυφλικής βαλβίδας, μιας βαλβίδας με αντιπαλλινδρομικές ιδιότητες. Το τυφλό έχει μέση διάμετρο 7,5 cm και μήκος 10 cm. Αν και έχει την ευχέρεια ευρείας διαστολής, η διαστολή αυτού σε διάμετρο μεγαλύτερη από 12 cm, μπορεί να οδηγήσει σε ισχαιμική νέκρωση και διάτρηση του τοιχώματος του εντέρου. Χειρουργική επέμβαση μπορεί να απαιτηθεί, όταν αυτός ο βαθμός διάτασης του τυφλού προκαλείται από απόφραξη (Εικ. 1-1).

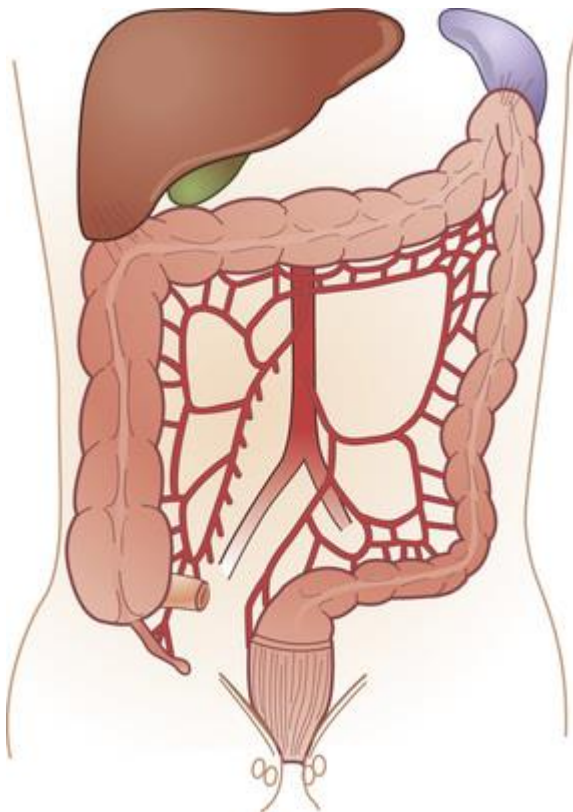


FIGURE 1-1 Anatomy of the colon and rectum, coronal view. The diameter of the right colon is larger than the diameter of the left side. Note the higher location of the splenic flexure compared with the hepatic flexure and the extraperitoneal location of the rectum.



Η σκωληκοειδής απόφυση βρίσκεται περίπου 3 εκατοστά κάτω από την ειλεοτυφλική βαλβίδα. Έχει σχήμα επιμήκους σωλήνα με τυφλό άκρο και μήκος αυτής 8 έως 10 cm. Η εγγύς σκωληκοειδής απόφυση είναι αρκετά σταθερή στη θέση της, ενώ το άκρο μπορεί να βρίσκεται σε μια μεγάλη ποικιλία θέσεων σε σχέση με το τυφλό και τον τελικό ειλεό. Συνηθέστερα, είναι

- οπισθοτυφλική (65%), ακολουθούμενη από
- πυελική (31%),
- υποτυφλική (2,3%),
- προειλική (1,0%) και
- οπισθοϊλική (0,4%).

Η σκωληκοειδής απόφυση μπορεί να ανευρεθεί διεγχειρητικά, ακολουθώντας τη σύγκλιση των κολικών ταινιών. Ένα άλλο κλινικό βοήθημα χρήσιμο για την ανίχνευση της θέσης της σκωληκοειδούς απόφυσης μέσω μιας μικρής κοιλιακής τομής είναι η αναγνώριση, της **πτυχής του Treves (ileocecal fold of Treves)**. Αποτελεί μια πτυχή του περιτόναιου που επεκτείνεται από την πρόσθια-κάτω επιφάνεια του τελικού ειλεού προς την πρόσθια πλευρά του μεσεντεριδίου, αν και μπορεί να προσκολλάται απευθείας στην σκωληκοειδή απόφυση ή στο τυφλό, σημειώνοντας τη συμβολή του ειλεού και του τυφλού εντέρου.

Το ανιόν κόλον, έχει μήκος περίπου 15 cm, πορεύεται προς τα πάνω με κατεύθυνση προς το ήπαρ στη δεξιά πλευρά. Όπως με το κατιόν κόλον, έτσι και η οπίσθια επιφάνεια του ανιόντος κόλου στερεώνεται στο οπισθοπεριτόναιο, ενώ η πλάγια και η πρόσθια επιφάνεια είναι πραγματικές ενδοπεριτοναϊκές δομές. Η λευκή γραμμή του Toldt αντιπροσωπεύει τη σύντηξη του μεσεντερίου με το οπίσθιο περιτόναιο. Αυτό το διακριτικό περιτοναϊκό ορόσημο χρησιμεύει ως οδηγό σημείο, για τον χειρουργό για την κινητοποίηση του παχέος εντέρου και του μεσεντερίου από το οπισθοπεριτόναιο.

Το εγκάρσιο κόλον έχει μήκος περίπου 45 cm και βρίσκεται μεταξύ δύο σταθερών θέσεων της ηπατικής και σπληνικής καμπής. Ο νεφροκολικός σύνδεσμος ενισχύει την ηπατική καμπή και επικαλύπτει άμεσα τον δεξιό νεφρό, το δωδεκαδάκτυλο και την πύλη του ήπατος. Ο φρενοκολικός σύνδεσμος βρίσκεται κοιλιακά σε σχέση με τον σπλήνα και στερεώνει τη σπληνική καμπή στο αριστερό άνω τεταρτημόριο. Η σπληνική καμπή βρίσκεται υψηλότερα σε σχέση με την ηπατική καμπή. Η χειρουργική προσέγγιση της σπληνικής καμπής, με σκοπό την είσοδο στον ελάχιστον επιπλοϊκό θύλακο, γίνεται εφόσον προηγουμένως πραγματοποιηθεί κινητοποίηση του κατιοντός κόλου κατά μήκος της γραμμής του Toldt με πορεία από ουριαία προς κεφαλική. Αυτό γίνεται με σκοπό την κινητοποίηση όσο το δυνατόν λιγότερων ιστών και συνεπώς να αποφευχθούν τυχόν τραυματισμοί που μπορεί να προκύψουν μετά από μια τέτοια κινητοποίηση. Όσο αφορά το μείζων επίπλουν αποτελεί τμήμα του περιτοναίου, με διπλό στρώμα σπλαχνικού και τοιχωματικού περιτοναίου (τέσσερις συνολικές στιβάδες) που



περιέχει ποσότητες αποθηκευμένου λίπους. Ανατομικά κρεμάτε από των μείζων τόξο του στομάχου και προσφύεται στην επιπλοική ταινία του εγκαρσίου κόλου. Από κλινικής άποψης, είναι χρήσιμο για την πρόληψη των συμφύσεων, μετά των χειρουργικών παρεμβάσεων στην κοιλιά, μεταξύ του κοιλιακού τοιχώματος και του υποκείμενου εντέρου και χρησιμοποιείται συχνά για την κάλυψη του ενδοπεριτοναϊκού περιεχομένου όταν γίνεται συρραφή του περιτοναίου μετά την ολοκλήρωση μιας χειρουργικής παρέμβασης. Επιπρόσθετα το μείζων επίπλου μπορεί να κινητοποιηθεί και να τοποθετηθεί μεταξύ του ορθού και του κόλλου μετά την αποκατάσταση ενός ορθοκολπικού συριγγίου ή να χρησιμοποιηθεί για την πλήρωση του πυελικού και περινεϊκού χώρου που απομένει μετά την εκτομή του ορθού. Επιπρόσθετα δημιουργεί ένα καλό έμπλαστρο σε δύσκολες καταστάσεις, όπως μετά από την διάτρηση του δωδεκαδακτύλου, όταν η χειρουργική παρέμβαση για το κλείσιμο των φλεγμονωδών και εύθρυπτων ιστών είναι αδύνατο ή δεν συνιστάται.

Το κατιόν κόλον βρίσκεται μπροστά στον αριστερό νεφρό και εκτείνεται προς τα κάτω από τη σπληνική κάμψη για περίπου 25 cm. Συγκριτικά με το ανιόν κόλον, έχει μικρότερη διάμετρο. Κατά την είσοδο του στην ελλάσσα πύελο, γίνεται η μετάβαση μεταξύ του σχετικά λεπτού τοιχώματος του ακίνητου κατιόντος κόλου και του παχύτερου τοιχώματος του κινητού σιγμοειδούς κόλου.

Το σιγμοειδές κόλο ποικίλλει σε μήκος από 15 έως 50 cm (μέσος όρος, 38 cm) και είναι πολύ κινητό. Είναι ένας μυϊκός σωλήνας μικρής διαμέτρου. Το μεσόκολο του σιγμοειδούς συνδέεται συχνά στο αριστερό πλευρικό τοίχωμα της πύελου, δημιουργώντας μια μικρή εσοχή, γνωστή ως μεσοσιγμοειδές βόθρος. Αυτή η πτυχή στο μεσόκολο είναι ένα χειρουργικό διακριτικό σημείο ορόσημο για τον υποκείμενο αριστερό ουρητήρα. Το σιγμοειδές μεσόκολο είναι μια ανεστραμμένη προσκόλληση σε σχήμα V του σιγμοειδούς κόλον του παχέος εντέρου στο κοιλιακό τοίχωμα. Η κορυφή του V συνδέεται με το σημείο διχασμού της έσω και έξω κοινής λαγόνιας αρτηρίας.

Το ορθό, μαζί με το σιγμοειδές κόλον, χρησιμεύει ως δεξαμενή κοπράνων.

Από ανατομικής πλευράς η **ορθοσιγμοειδική συμβολή** βρίσκεται

- στο επίπεδο του ιεράς ακρολοφίας
- στο επίπεδο εξαφάνισης του σιγμοειδούς μεσόκολου
- είναι το σημείο στο οποίο συγκλίνουν και εξαφανίζονται οι κολικές ταινίες, οι κολικές κυψέλες και οι επιπλοϊκές αποφύσεις
- στο επίπεδο της άνω ορθικής πτυχής

Οι ανατόμοι θεωρούν την οδοντωτή γραμμή ως

- την άπω έκταση του ορθού,

ενώ οι χειρουργοί θεωρούν την οδοντωτή γραμμή ως



- το σημείο όπου το κυλινδρικό επιθήλιο του βλεννογόνου του ορθού συνεχίζει ως πλακώδες επιθήλιο του πρωκτού, θεωρώντας ότι η μετάβαση αυτή αποτελεί την μετάβαση από την περιοχή του ορθού στην περιοχή του πρωκτικού σωλήνα και κατά επέκταση το εγγύς όριο του συμπλέγματος του πρωκτικού σφιγκτήρα.

Το **ορθό** έχει μήκος 12 έως 15 cm και στερείται κολικής ταινίας ή επιπλοϊκών αποφύσεων. Καταλαμβάνει την καμπύλη του ιερού οστού στην αληθή πύελο. Η οπίσθια επιφάνεια είναι σχεδόν εντελώς εξωπεριτοναϊκή καθώς προσκολλάται στους μαλακούς ιστούς της προιερχής κοιλότητας και επομένως βρίσκεται έξω από την περιτοναϊκή κοιλότητα. Η πρόσθια επιφάνεια του εγγύς τρίτου του ορθού καλύπτεται από σπλαχνικό περιτόναιο. Η **ανάσπαση του περιτοναίου** βρίσκεται 7 έως 9 cm απόσταση από το πρωκτικό χείλος **στους άνδρες** και 5 έως 7,5 cm **στις γυναίκες**. Αυτός ο πρόσθιος περιτοναϊκός χώρος, που είναι η πιο βαθιά σημειακή αναδίπλωση του περιτοναίου, ονομάζεται **θύλακας Douglas στις γυναίκες**, ο οποίος βρίσκεται μεταξύ του ορθού και της μήτρας στις γυναίκες, ενώ το αντίστοιχο σημείο στους άντρες βρίσκεται μεταξύ του ορθού και της ουροδόχου κύστης και ονομάζεται **ευθυκυστικός χώρος**, μπορεί να χρησιμεύσει ως η θέση των μεταστάσεων από σπλαχνικούς όγκους. Αυτές οι περιτοναϊκές μεταστάσεις, που σχηματίζουν μια μάζα στο cul-de-sac, ονομάζονται χαρακτηριστικά ως **Blumer's shelf**, μπορούν να ανιχνευθούν με δακτυλική εξέταση ορθού και πιθανόν να αποτελούν μεταστατικούς όγκοι του καρκίνου του παγκρέατος, πνεύμονα, στομάχου και παχέος εντέρου.

Το ορθό έχει τρεις πτυχώσεις ή καμπύλες γνωστές ως **βαλβίδες του Χιούστον**. Η μεσαία βαλβίδα διπλώνει προς τα αριστερά και η εγγύς και άπω βαλβίδα διπλώνει προς τα δεξιά. Αυτές οι βαλβίδες ονομάζονται πιο σωστά πτυχώσεις, επειδή δεν έχουν συγκεκριμένη λειτουργία. Χάνονται μετά από πλήρη χειρουργική κινητοποίηση του ορθού, μια παρέμβαση που παρέχει περίπου 5 εκατοστά επιπλέον μήκος στο ορθό, διευκολύνοντας σημαντικά την ικανότητα του χειρουργού να κάνει μια αναστόμωση, βαθιά στη λεκάνη.

Η οπίσθια και η πλάγια όψη του ορθού επενδύεται με ένα παχύ, στενά εφαρμοσμένο λιπώδες περίβλημα που ονομάζεται μεσοορθό, που περιέχει την άνω ορθική αρτηρία και τους κλάδους της, λεμφαγγεία και λεμφαδένες. Ένα λεπτό στρώμα επενδυτικής περιτονίας (**fascia propria**) καλύπτει το μεσοορθό και αντιπροσωπεύει ένα ξεχωριστό στρώμα από την προιερχή περιτονία πάνω στην οποία βρίσκεται.

Κατά τη διάρκεια της εκτομής του ορθού στις περιπτώσεις καρκίνου του ορθού, η κινητοποίηση του ορθού γίνεται μεταξύ της προιερχής περιτονίας και της περιτονίας που καλύπτει το ορθό. Η **ολική μεσοορθική εκτομή, TME**, είναι μια ογκολογική χειρουργική τεχνική κατά την οποία, τα λεμφαγγεία που περιέχονται μέσα στο μεσοορθό, μαζί με τα αγγεία της περιοχής και το λίπος του μεσοορθού εκτέμνονται μαζί με το τμήμα του Ορθού που φέρει τον όγκο, τηρώντας τη βασική χειρουργική ογκολογική αρχή της αφαίρεσης του καρκίνου σε συνέχεια με το αίμα και τις λεμφικές του παροχές. Η εκτομή του ορθού με αυτή την τεχνική και με βάση την ενδελεχή κατανόηση της ανατομίας, έχει αποδειχθεί ότι μειώνει σημαντικά τη συχνότητα επακόλουθης τοπικής υποτροπής του καρκίνου του ορθού.

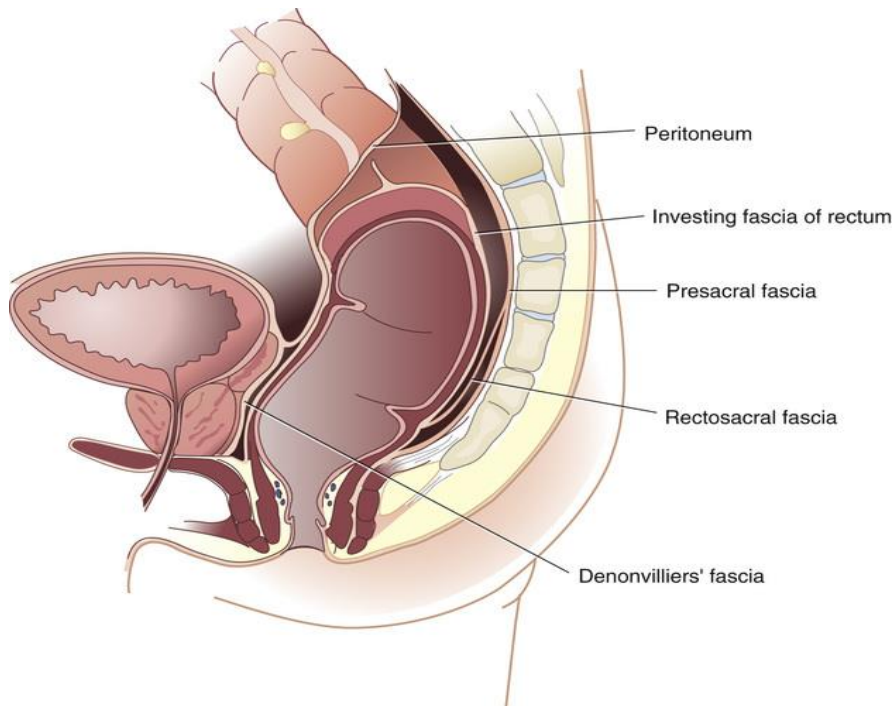


FIGURE 1-2 Endopelvic fascia. (From Gordon PH, Nivatvongs S, editors: Principles and practice of surgery for the colon, rectum and anus, ed 2, St. Louis, 1999, Quality Medical Publishing, p 10.)

Η ενδοπυελική περιτονία αποτελεί τμήμα του τοιχωματικού περιτοναίου και οριοθετεί το έδαφος της πυέλου. Το τμήμα του τοιχωματικού περιτοναίου, το οποίο εφάπτεται στο περίστρο του πρόσθιου τμήματος του ιερού οστού αποτελεί την προϊερή περιτονία και η οποία συνεχίζει με την **ορθοϊερή περιτονία ή περιτονία του Waldeyer**. Επιπρόσθετα, η ιδίος περιτονία του Ορθού σχηματίζει έναν φάκελο που περιβάλλει μαζί με το Ορθό, το μεσοορθό, μαζί με την μέση ορθική αρτηρία όπως επίσης και τα αυτόνομα νεύρα, περιέχοντας συμπαθητικά και παρασυμπαθητικά νεύρα, και ο διαχωρισμός αυτών των δομών κοντά στο πλευρικό τοίχωμα της πυέλου μπορεί να τραυματίσει αυτά τα νεύρα, με αποτέλεσμα την ανικανότητα και τη δυσλειτουργία της κύστης (Εικ. 1-2).

Η ορθοϊερή περιτονία, ή περιτονία Waldeyer, είναι μια παχιά συμπίκνωση της ενδοπυελικής περιτονίας που συνδέει την προϊερή περιτονία με την περιτονία του Ορθού στο επίπεδο του S4 που εκτείνεται στον πρωκτικό δακτύλιο. Η ορθοϊερή περιτονία αποτελεί συνέχεια της προϊερής περιτονίας, ενώ επιπρόσθετα η περιτονία Waldeyer συνεχίζει με την περιτονία του Ορθού.

Η περιτονία Waldeyer είναι ένα σημαντικό χειρουργικό ορόσημο και ο διαχωρισμός της κατά την διάρκεια του χειρουργείου παρέχει είσοδο στη βαθιά οπισθοορθική λεκάνη. Ο διαχωρισμός μεταξύ της περιτονίας του ορθού και της προϊερής περιτονίας ακολουθεί τις αρχές της χειρουργικής ογκολογίας και ελαχιστοποιεί τον κίνδυνο για αγγειακές ή νευρικές



βλάβες. Η διάσπαση της προιερχής περιτονίας μπορεί να οδηγήσει σε τραυματισμό του βασικοσπονδυλικού φλεβικού πλέγματος, με αποτέλεσμα μαζική αιμορραγία. Η διάρρηξη της περιτονίας του Ορθού κατά τη διάρκεια μιας επέμβασης λόγω καρκίνου του ορθού, μπορεί να αυξήσει σημαντικά τη συχνότητα εμφάνισης υποτροπής του καρκίνου στη λεκάνη, εάν το μεσοορθό μείνει πίσω.

Ανατομία πυελικού εδάφους

Οι μύες του πυελικού εδάφους, όπως και εκείνοι του μηχανισμού του πρωκτικού σφιγκτήρα, έχουν την ίδια αρχέγονη προέλευση. **Το πυελικό έδαφος ή διάφραγμα αποτελείται από τον ηβοκοκκυγικό, λαγονοκοκκυγικό και ηβορθικό μύ, μια ομάδα μυών που μαζί σχηματίζουν τον ανελκτήρα μύ του πρωκτού.**

Το πυελικό διάφραγμα βρίσκεται μεταξύ του ιερού οστού, της περιτονίας του θυρεοειδούς μύος, των ισχιακών ακάνθων και του ηβικού οστού. Σχηματίζει ένα ισχυρό δάπεδο που υποστηρίζει τα πυελικά όργανα και με τον έξω σφιγκτήρα του πρωκτού, ρυθμίζει την αφόδευση. **Το άνοιγμα του ανελκτήρα μυ του πρωκτού** είναι μια οπή μεταξύ των διασταυρούμενων ινών του ηβοκοκκυγικού μύος, που επιτρέπει την έξοδο του πρωκτικού σωλήνα και της ουρήθρας στους άνδρες και του πρωκτικού σωλήνα, της ουρήθρας και του κόλπου στις γυναίκες.

Ο ηβοορθικός μύς είναι ένας ισχυρός, U-σχήματος μύς που περιβάλλει το ορθό λίγο πάνω από το επίπεδο των πρωκτικών σφιγκτήρων. Η χαλάρωση του ηβοορθικού μύος, ευθυγραμμίζει τη γωνία του ορθοπρωκτικού σωλήνα και επιτρέπει την κάθοδο των κοπράνων· η σύσπαση προκαλεί το αντίθετο αποτέλεσμα. Ο ηβοορθικός μύς βρίσκεται σε κατάσταση συνεχούς σύσπασης, ζωτικός παράγοντας για τη ικανότητα διατήρησης της εγκράτειας των κοπράνων. **Η δυσλειτουργία του ηβοορθικού είναι σημαντική αιτία διαταραχών της αφόδευσης.** Ο ηβοκοκκυγικός και ο λαγονοκοκκυγικός μύς πιθανότατα συμμετέχουν στην εγκράτεια ασκώντας πλάγια πίεση για να στενέψει το άνοιγμα του ανελκτήρα (εικ. 1-3 και 1-4).

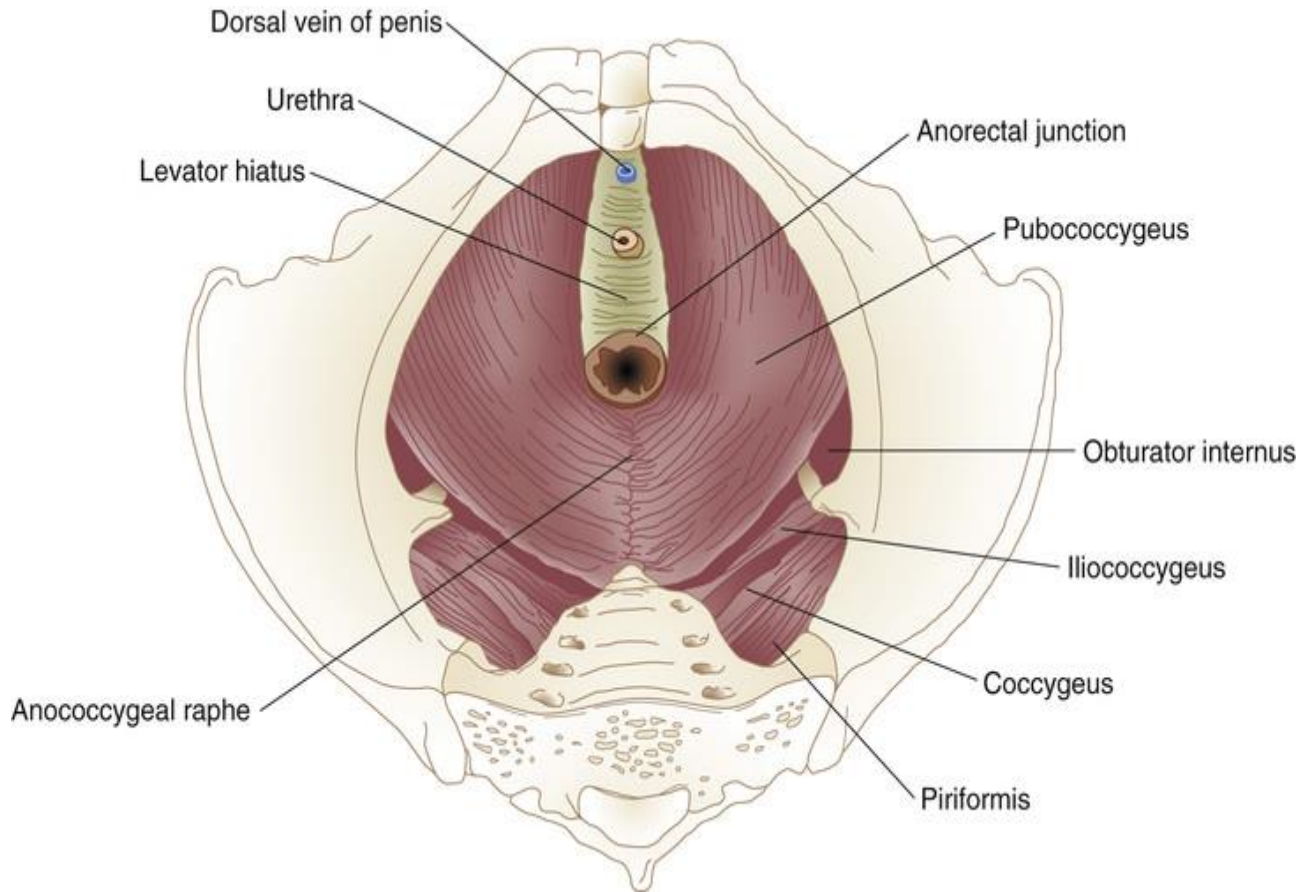


FIGURE 1-3 Levator muscles. (From Gordon PH, Nivatvongs S, editors: Principles and practice of surgery for the colon, rectum and anus, ed 2, St. Louis, 1999, Quality Medical Publishing, p 18.)

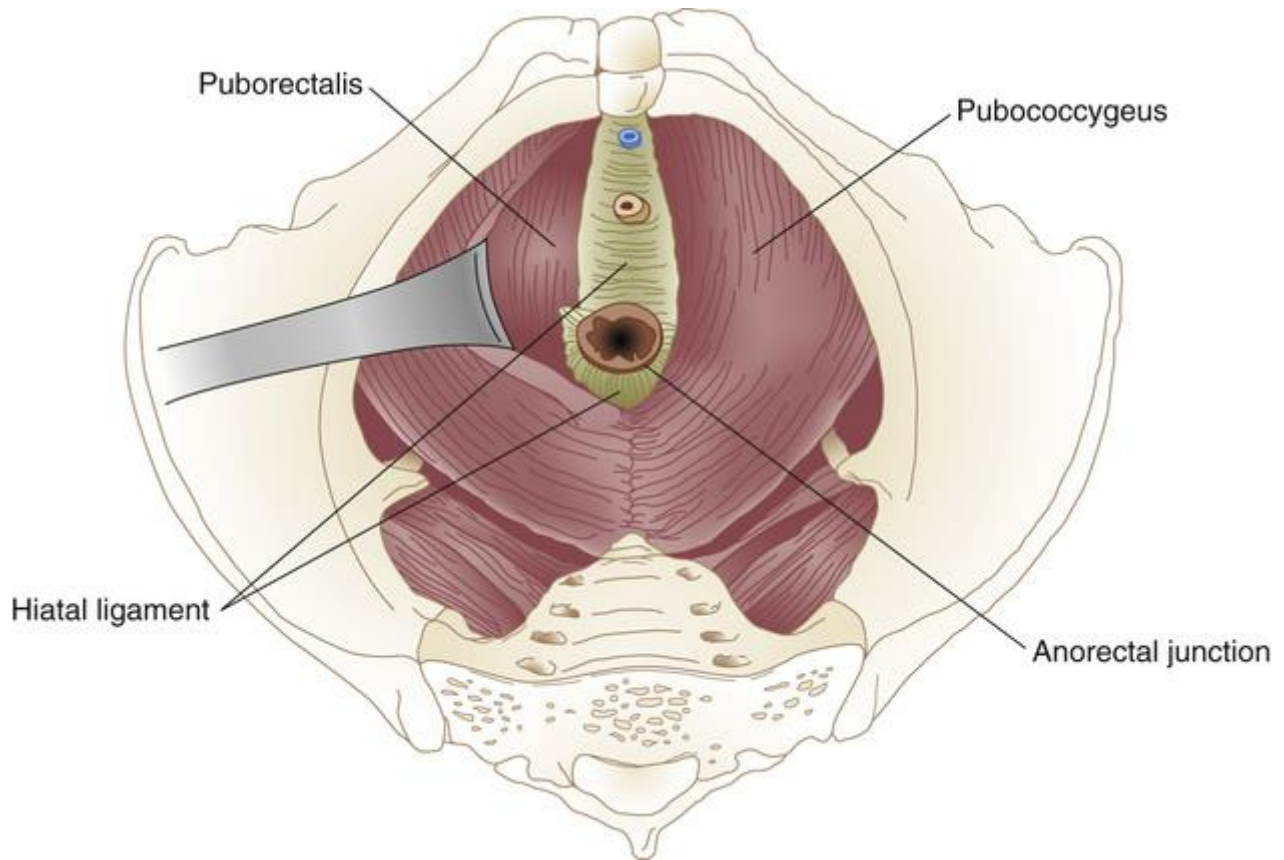


FIGURE 1-4 Hiatal ligament.

(From Gordon PH, Nivatvongs S, editors: Principles and practice of surgery for the colon, rectum and anus, ed 2, St. Louis, 1999, Quality Medical Publishing, p 18.)

Αρτηριακή Παροχή, Φλεβική και Λεμφική Παροχέτευση

Η γνώση της εμβρυολογικής ανάπτυξης της εντερικής οδού παρέχει την δυνατότητα για την κατανόηση της αιμάτωσης του παχέος εντέρου. Το εμβρυολογικά πρόσθιο έντερο τροφοδοτείται από τον **αλίρειο τρύποδα**, το μέσο έντερο **από την άνω μεσεντέριο αρτηρία** και το οπίσθιο έντερο από την **κάτω μεσεντέριο αρτηρία** (Εικ. 1-5 και 1-6).

Ο ανατομικός πλεονασμός προσδίδει πλεονεκτήματα επιβίωσης και στον εντερικό σωλήνα. Αυτό το χαρακτηριστικό παρέχεται από την εκτεταμένη επικοινωνία μεταξύ των κύριων αρτηριών και την παράπλευρη παροχή αίματος (Εικ. 1-7).

Η άνω μεσεντέριος αρτηρία είναι υπεύθυνη για την αιμάτωση

- του δωδεκαδάκτυλου, δηλαδή κατώτερα από το σημείο συμβολής του κοινού χοληδόχου πόρου στη δεύτερη μοίρα του δωδεκαδάκτυλου
- της νήστιδας



- του ειλεού
- του τυφλού, μαζί με την σκωληκοειδή απόφυση
- το ανιόν κόλο, τα 2/3 του εγκάρσιου κόλου

ενώ η **κάτω μεσεντέριος αρτηρία** είναι υπεύθυνη για την αιμάτωση

- το άπω τμήμα του εγκάρσιου
- την σπληνική καμπή
- το κατιόν κόλον
- το σιγμοειδές
- και το ορθό.

Ένα μεγάλο παράπλευρο αγγείο, η **επιχείλιος αρτηρία ή αρτηρία του Drummond**, συνδέει αυτές τις δύο κυκλοφορίες, δηλαδή την άνω μεσεντέριο αρτηρία με την κάτω μεσεντέριο αρτηρία και σχηματίζει μια συνεχή ροή αίματος κατά μήκος του μεσεντερικού χείλους του παχέος εντέρου. Τα αγγεία κατευθύνονται από αυτή την αρτηρία διακλαδίζονται σε μικρά διαστήματα και τροφοδοτούν απευθείας το τοίχωμα του εντέρου (Εικ. 1-8).

Η άνω μεσεντέριος αρτηρία (SMA) τροφοδοτεί ολόκληρο το λεπτό έντερο, δίνοντας 12 έως 20 κλάδους τόσο στην νήστιδα όσο και στον ειλέο προς τα αριστερά και έως και τρεις κύριους κλάδους του παχέος εντέρου προς τα δεξιά.

- **Η ειλεοκολική αρτηρία** είναι ο πιο σταθερός από αυτούς τους κλάδους και τροφοδοτεί τον τελικό ειλέο, το τυφλό έντερο και την σκωληκοειδή απόφυση.
- **Η δεξιά κολική αρτηρία** είναι απών στο 2% έως 18% των ιστολογικών δειγμάτων, όταν όμως υπάρχει, μπορεί να αποτελεί κλάδο είτε της SMA ή ως κλάδος της ειλεοκολικής ή μέσης κολικής αρτηρίας. Τροφοδοτεί το ανιόν κόλον μέχρι και την ηπατική καμπή και επικοινωνεί με τη μέση κολική αρτηρία μέσω των παράπλευρων επιχείλιων αρτηριών.
- **Η μέση κολική αρτηρία** είναι κλάδος της SMA. Γενικά χωρίζεται σε δεξιό και αριστερό κλάδο, οι οποίοι τροφοδοτούν το εγγύς και το άπω εγκάρσιο κόλον, αντίστοιχα. Οι ανατομικές παραλλαγές της μέσης κολικής αρτηρίας περιλαμβάνουν την πλήρη απουσία στο 4% έως 20% και την παρουσία βοηθητικής μέσης κολικής αρτηρίας στο 10% των δειγμάτων.

Η παράπλευρη κυκλοφορία στην περιοχή της σπληνικής καμπής φαίνεται να είναι αναξιόπιστη, όσο αφορά την αιμάτωση της περιοχής αυτής συγκριτικά με το υπόλοιπο κόλον και έχει αναφερθεί ως περιοχή ευάλωτη σε ισχαιμία, μετά την παρουσία υπότασης. Στην πράξη, αποφεύγεται η δημιουργία αναστομών στην περιοχή της σπληνικής καμπής,



φοβούμενοι ότι η παροχή αίματος δεν θα είναι επαρκής για να επιτρέψει την επούλωση της αναστόμωσης, μια κατάσταση που θα μπορούσε να οδηγήσει σε αναστοματική διαφυγή και επακόλουθη σηπτική καταπληξία.

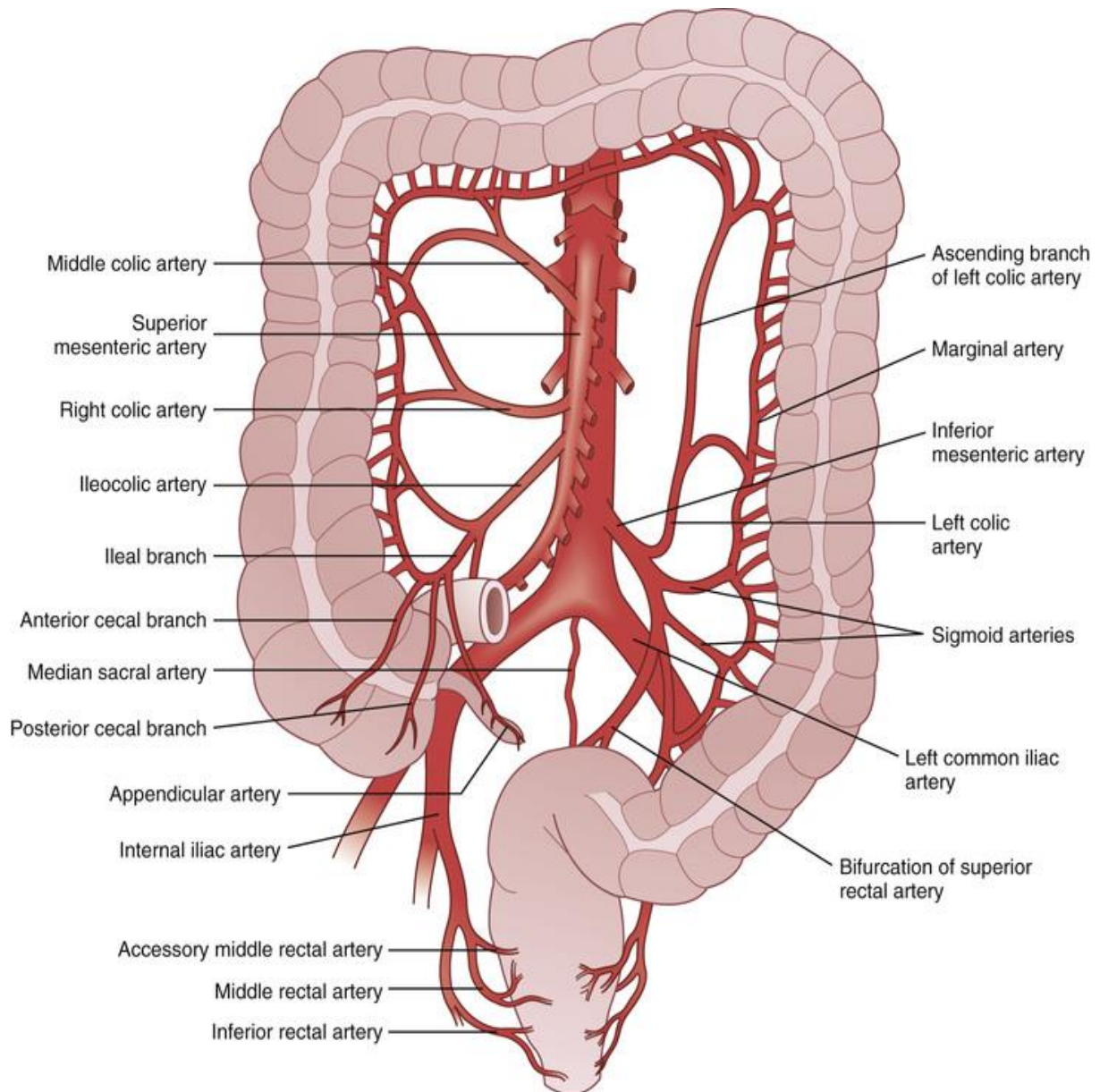


FIGURE 1-5 Arterial supply of the colon.

(From Gordon PH, Nivatvongs S, editors: Principles and practice of surgery for the colon, rectum and anus, ed 2, St. Louis, 1999, Quality Medical Publishing, p 23.)

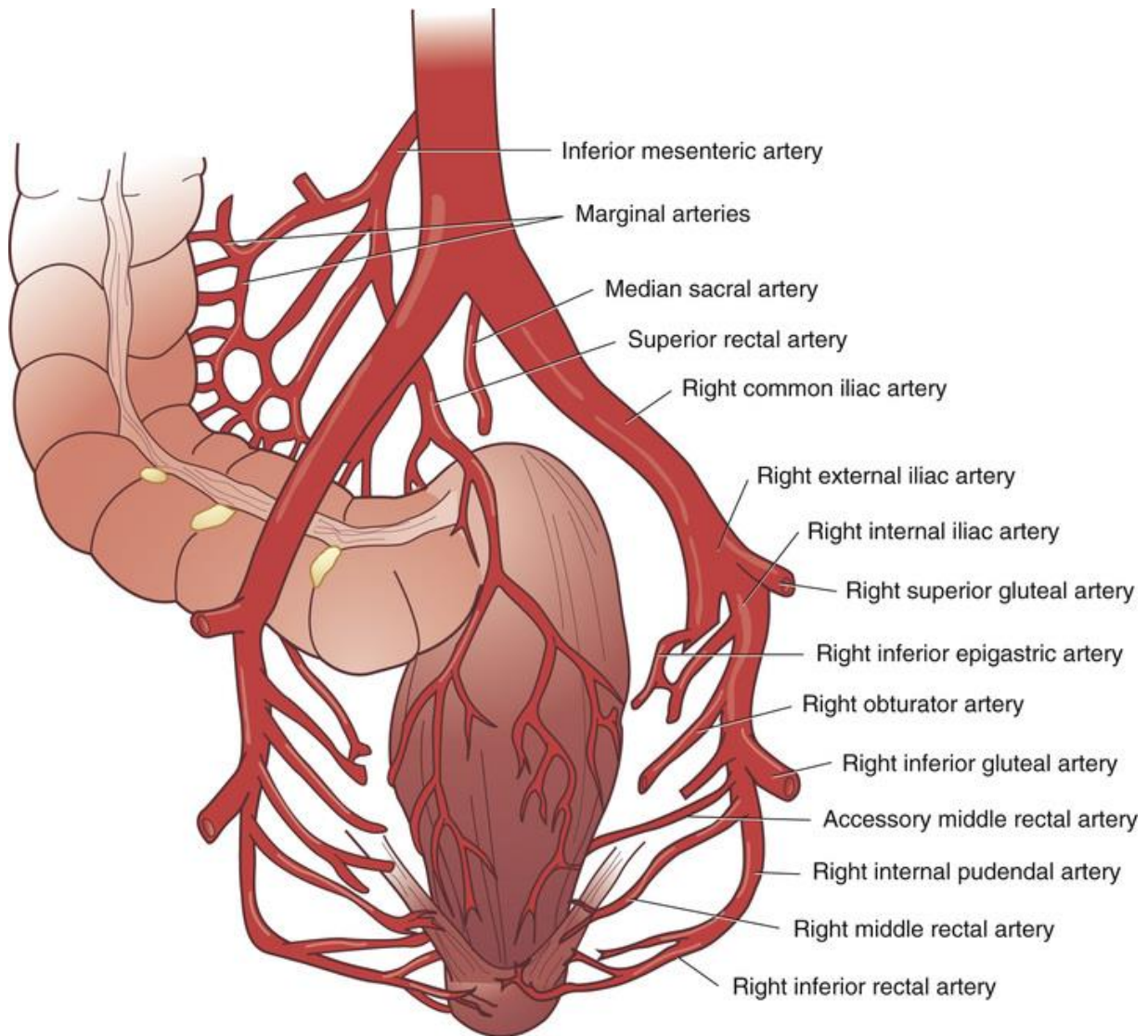


FIGURE 1-6 Arterial supply of the rectum.

(From Gordon PH, Nivatvongs S, editors: Principles and practice of surgery for the colon, rectum and anus, ed 2, St. Louis, 1999, Quality Medical Publishing, p 24.)

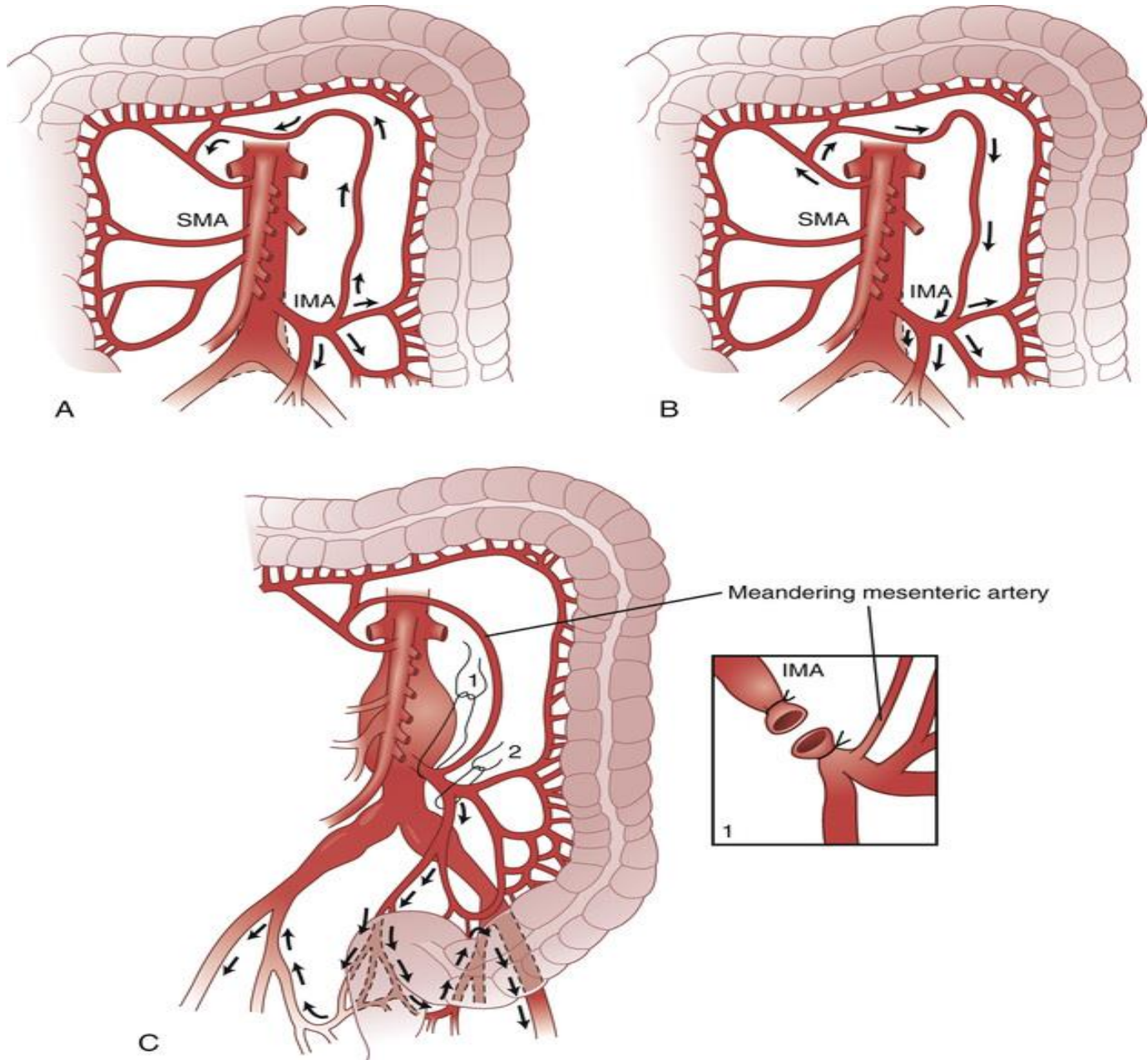


FIGURE 1-7 Pathologic anatomy and occlusion of the superior mesenteric artery (SMA) and inferior mesenteric artery (IMA). **A**, Occlusion of the SMA. **B**, Occlusion of the IMA. **C**, Ligating the IMA: **1**, correct location of ligation (inset); **2**, incorrect location of ligation.

(From Gordon PH, Nivatvongs S, editors: Principles and practice of surgery for the colon, rectum and anus, ed 2, St. Louis, 1999, Quality Medical Publishing, p 28.)

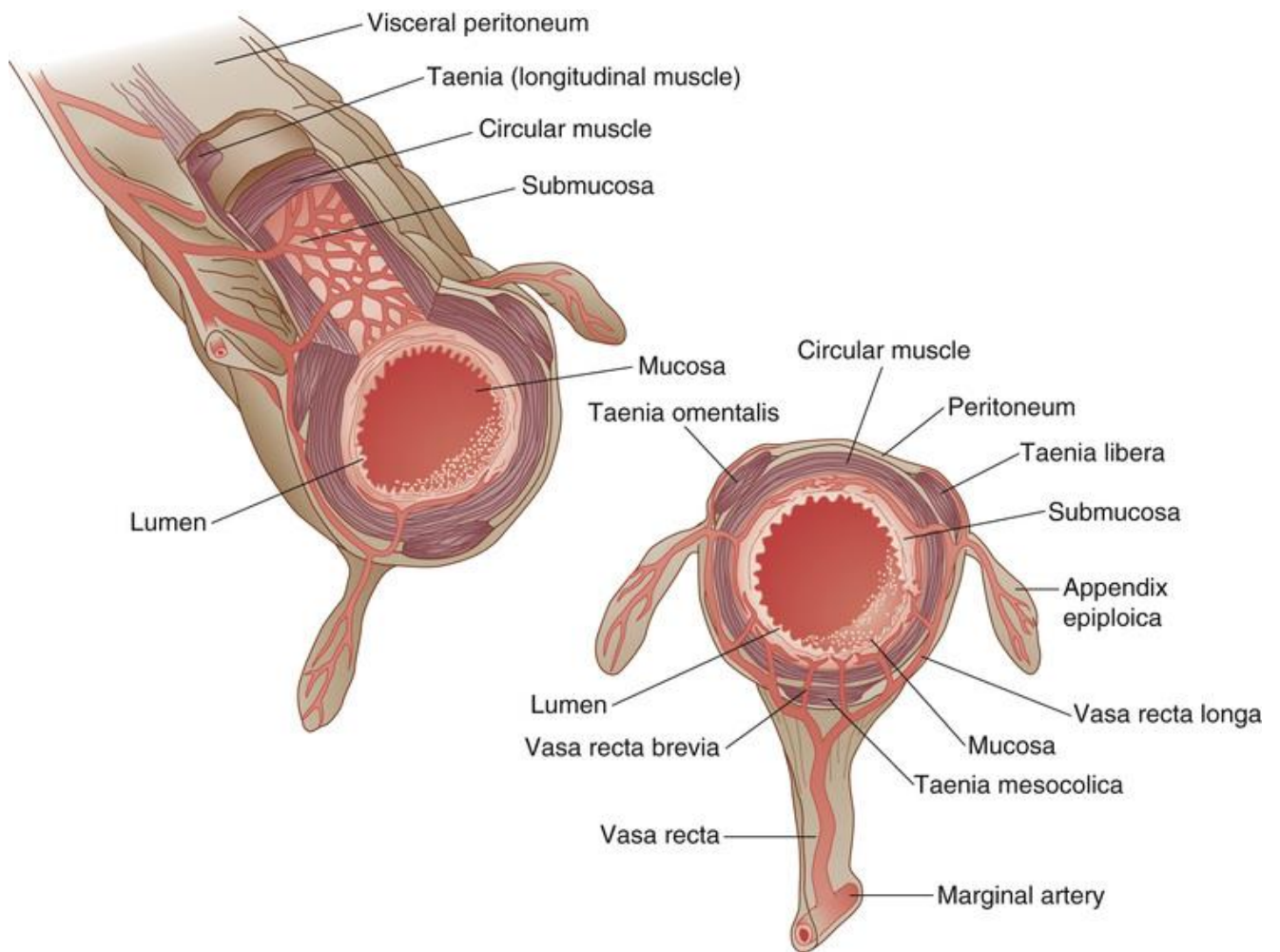


FIGURE 1-8 Cross-sectional anatomy of the colon, with vasa brevia and vasa recta.

(From Gordon PH, Nivatvongs S, editors: Principles and practice of surgery for the colon, rectum and anus, ed 2, St. Louis, 1999, Quality Medical Publishing, p 26.)

Η κάτω μεσεντέρια αρτηρία (ΙΜΑ) ξεκινά από την αορτή στο επίπεδο των σπονδύλων L2 με L3, περίπου 3 cm πάνω από τη διαίρεση της κοιλιακής αορτής, σε **κοινή λαγόνια αρτηρία**.



Η αριστερή κολική αρτηρία είναι ο πιο εγγύς κλάδος της, προμηθεύοντας αίμα το άνω εγκάρσιο κόλον, την αριστερή καμπή και το κατίον κόλον. Δύο έως έξι σιγμοειδείς κλάδοι δημιουργούν παράπλευρη κυκλοφορία με την αριστερή κολική αρτηρία και σχηματίζουν τόξα που παρέχουν αιμάτωση στο σιγμοειδές κόλον, ενώ επιπρόσθετα συμβάλλουν στο σχηματισμό της **επιχείλιου αρτηρίας ή αρτηρίας του Drummond**.

Το τόξο του Riolan είναι μια παράπλευρη αρτηρία, που περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Jean Riolan (1580-1657), η οποία συνδέει άμεσα την εγγύς άνω μεσεντέριο αρτηρία (SMA) με την εγγύς κάτω μεσεντέριο αρτηρία (IMA) και μπορεί να λειτουργήσει ως σημαντικός αγωγός, όταν μία από αυτές τις αρτηρίες αποφραχθεί και έχει εξαιρετικά μεταβλητό μέγεθος. Η ροή μπορεί να είναι προς τα εμπρός σε περιπτώσεις στένωσης της IMA, ή ανάδρομη σε στένωση της SMA, ανάλογα με το σημείο της απόφραξης. Τέτοια απόφραξη προκαλεί αύξηση του μεγέθους και της ελικοειδούς πορείας αυτής, η οποία μπορεί να ανιχνευθεί με αρτηριογραφία. Η παρουσία ενός μεγάλου τόξου του Riolan υποδηλώνει απόφραξη μίας από τις κύριες μεσεντέριες αρτηρίες (Εικ. 1-9).

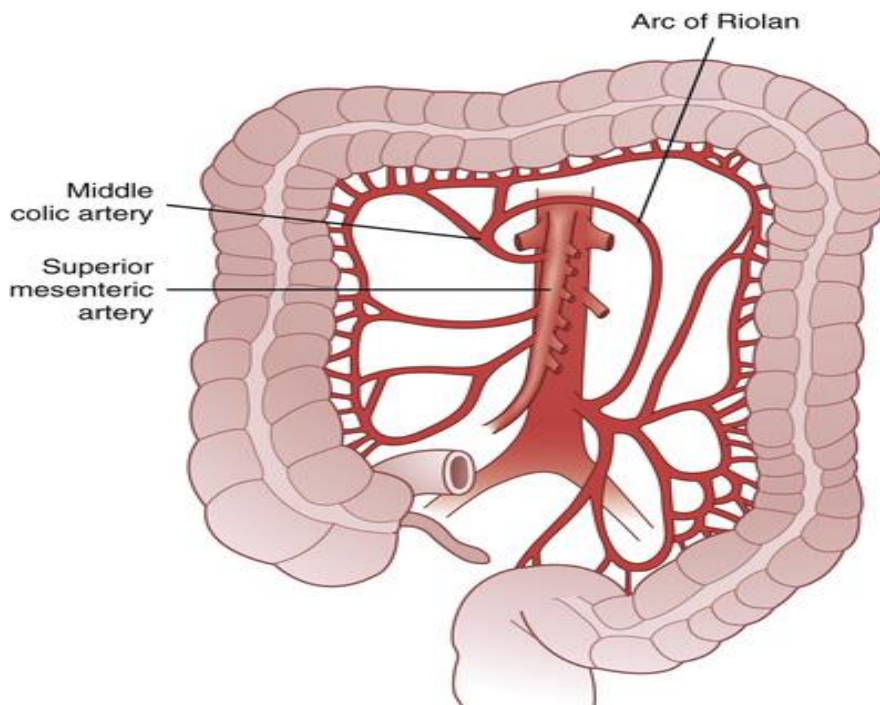


FIGURE 1-9 Arc of Riolan.

(From Gordon PH, Nivatvongs S, editors: Principles and practice of surgery for the colon, rectum and anus, ed 2, St. Louis, 1999, Quality Medical Publishing, p 27.)

Η κάτω μεσεντέριος αρτηρία καταλήγει στην άνω ορθική (ανώ αιμορροϊδική) αρτηρία, η οποία διέρχεται πίσω από το ορθό στο μεσοορθό, διακλαδίζεται και στη συνέχεια εισέρχεται στον υποβλεννογόνο του ορθού. Εδώ, τα τριχοειδή σχηματίζουν ένα



υποβλεννογόνιο πλέγμα στο άπω ορθό στο επίπεδο των πρωκτικών στηλών. Ο πρωκτικός σωλήνας λαμβάνει επίσης αρτηριακό αίμα από τη μέση ορθική (αιμορροϊδική) και την κάτω ορθική (αιμορροϊδική) αρτηρία. **Η μέση ορθική αρτηρία** είναι κλάδος της έσω λαγόνιας αρτηρίας. Είναι μεταβλητή σε μέγεθος και εισέρχεται στο ορθό προσθιοπλάγια, περνώντας δίπλα και ελαφρώς μπροστά από τους πλάγιους ορθικούς μίσχους. Έχει αναφερθεί ότι απουσιάζει στο 40% έως 80% των δειγμάτων που μελετήθηκαν. **Η κάτω ορθική αρτηρία** είναι ένας κλάδος των έσω αιδοϊκών, κλάδων των έσω λαγονίων αρτηριών. Αρδεύει τον έξω σφιγκτήρα του πρωκτού και το περιβάλλον ιστό του πρωκτικού καναλιού. Αυτό το αγγείο συναντάται επίσης κατά την κοιλιοπερινεϊκή εκτομή.

Η φλεβική αποχέτευση του παχέος εντέρου και του ορθού αντιστοιχεί στην παροχή του αρτηριακού αίματος. **Η φλεβική αποχέτευση από το δεξιό και το εγγύς εγκάρσιο κόλον** εκβάλλει στην άνω μεσεντέρια φλέβα, η οποία συνενώνεται με τη σπληνική φλέβα για να γίνει η πυλαία φλέβα. Στο 70% των ανθρώπων η δεξιά κολική φλέβα συμβάλλει με τη δεξιά γαστροεπιπλοϊκή και σχηματίζουν τη γαστροκολική φλέβα, η οποία είναι βραχεία και εκβάλλει στην άνω μεσεντέριο φλέβα. **Η ρήξη της κατά την κινητοποίηση της δεξιάς κολικής καμπής κατά τη δεξιά κολεκτομή προκαλεί σοβαρή αιμορραγία.**

Το άπω εγκάρσιο κόλον, το κατιόν κόλον, το σιγμοειδές και το μεγαλύτερο μέρος του ορθού παροχετεύονται **στην κάτω μεσεντέρια φλέβα**, η οποία εκβάλλει στη σπληνική φλέβα στα αριστερά της αορτής. **Ο πρωκτικός σωλήνας** παροχετεύεται από τις μεσαίες και κάτω φλέβες του ορθού στην έσω λαγόνια φλέβα και στη συνέχεια στην κάτω κοίλη φλέβα. Η αμφίδρομη φλεβική παροχέτευση του πρωκτικού καναλιού ευθύνεται για τα διάφορα πρότυπα μετάστασης από όγκους που προκύπτουν σε αυτήν την περιοχή (Εικ. 1-10).

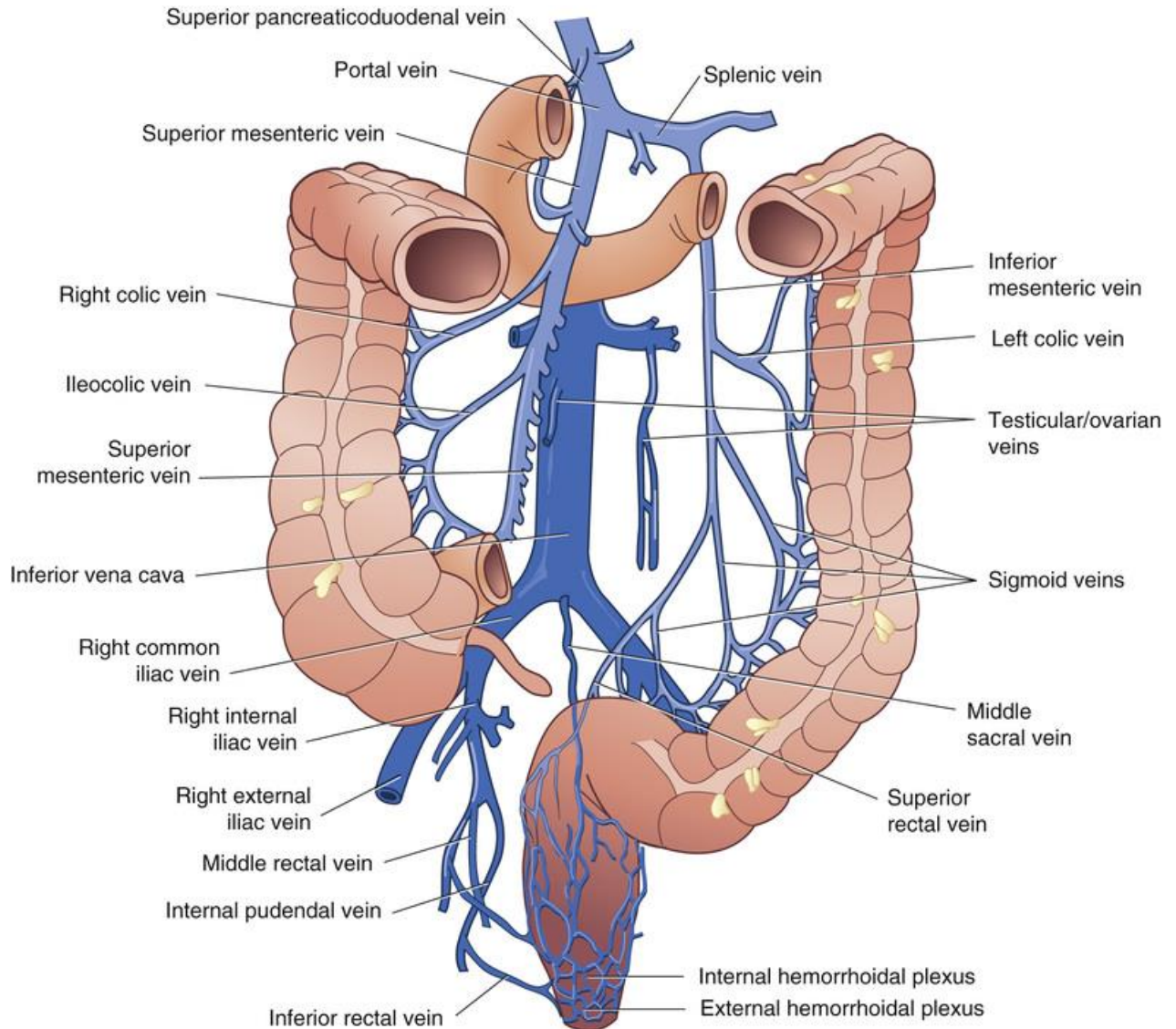


FIGURE 1-10 Venous drainage of the colon and rectum.

(From Gordon PH, Nivatvongs S, editors: Principles and practice of surgery for the colon, rectum and anus, ed 2, St. Louis, 1999, Quality Medical Publishing, p 30.)

Η λεμφική παροχέτευση ακολουθεί επίσης την αρτηριακή ανατομία. Το τοίχωμα του παχέος εντέρου τροφοδοτείται με ένα πλούσιο δίκτυο λεμφικών τριχοειδών αγγείων που παροχετεύονται σε εξωτοιχωματικά κανάλια παράλληλα με την αρτηριακή παροχή.



Πιο συγκεκριμένα **οι λεμφαδένες συνήθως ομαδοποιούνται στα εξής επίπεδα** ανάλογα με τη θέση τους:

- **οι επικολικοί κόμβοι**, εντοπίζονται κατά μήκος του τοιχώματος του εντέρου και στα επιπλοϊκά προσαρτήματα.
- **οι παρακολικοί κόμβοι**, δίπλα στην περιθωριακή αρτηρία είναι.
- **οι ενδιάμεσοι κόμβοι**, βρίσκονται κατά μήκος των κύριων κλάδων των μεγάλων αιμοφόρων αγγείων.
- **οι κύριοι κόμβοι**, βρίσκονται στην SMA ή στο IMA.

Στη συνέχεια η λέμφος από το κόλον και τα εγγύς δύο τρίτα του ορθού, πορεύεται από τα κύρια λεμφικά αγγεία στην **παρα-αορτική κομβική αλυσίδα**, η οποία εκκενώνεται στην **χυλοφόρο δεξαμενή**. Τα λεμφικά αγγεία που παροχετεύουν το άπω ορθό και το πρωκτικό κανάλι μπορεί να παροχετεύονται στους **παρα-αορτικούς κόμβους** ή πλευρικά, μέσω του εσωτερικού λαγόνιου συστήματος, στους **βουβωνικούς λεμφαδένες**.

Επιπρόσθετα μέσα από μελέτες που έγιναν από τους Block και Enquist με έγχυση χρωστικής, έδειξαν ότι η εξάπλωση της λέμφου γίνεται και μέσω των λεμφικών καναλιών σε παρακείμενα πυελικά όργανα, όπως ο κόλπος και ο πλατύς σύνδεσμος, όταν οι ενέσεις χορηγούνται έως και 10 cm κοντά στην οδοντωτή γραμμή (Εικ. 1-11 και 1-12).

Η προσβολή των λεμφαδένων από μεταστατικό καρκίνο είναι ένας σημαντικός προγνωστικός παράγοντας για ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου. Η ακριβής παθολογική αξιολόγηση των λεμφαδένων είναι απαραίτητη για την ακριβή **σταδιοποίηση**, η οποία χρησιμεύει ως καθοριστικός παράγοντας για τη θεραπεία ασθενών με καρκίνο του παχέος εντέρου.

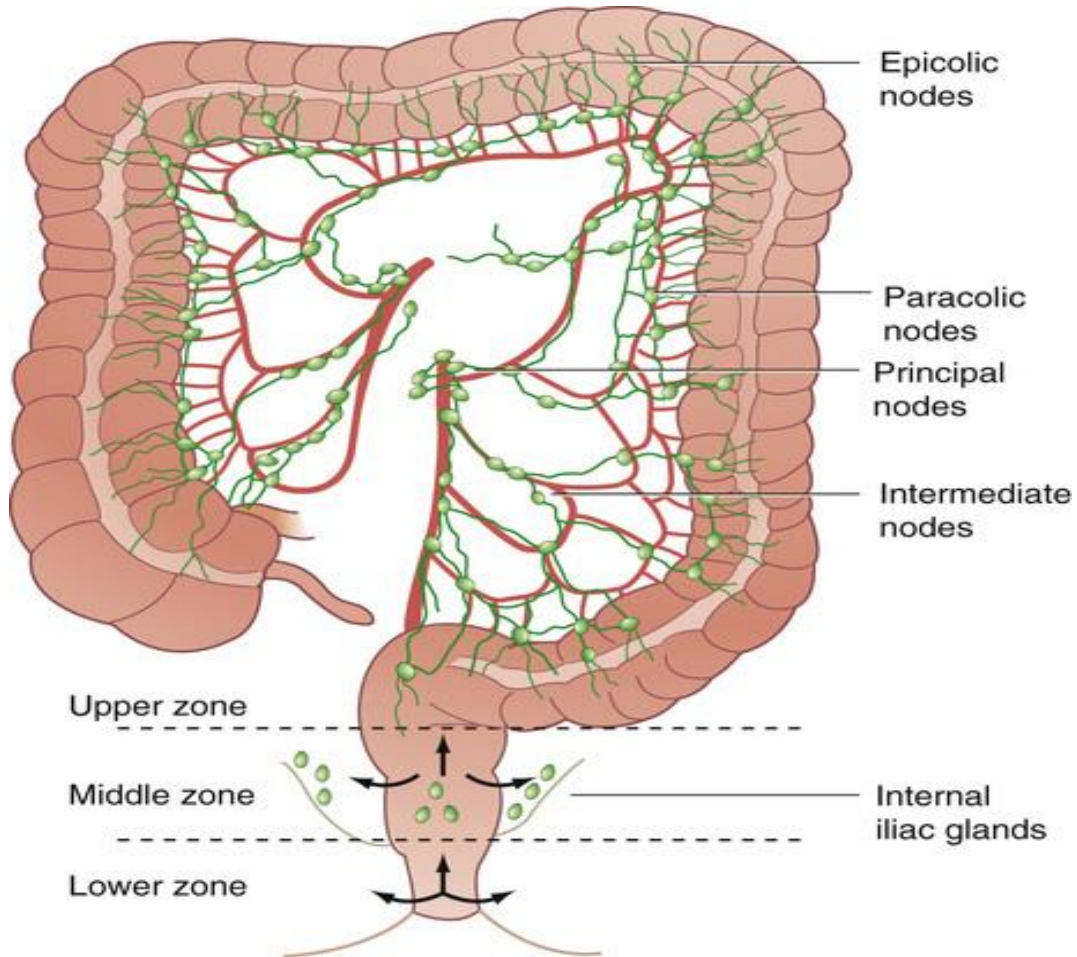


FIGURE 1-11 Lymphatic drainage of the colon.

(From Corman ML, editor: Colon and rectal surgery, ed 4, Philadelphia, 1998, Lippincott-Raven, p 21.)

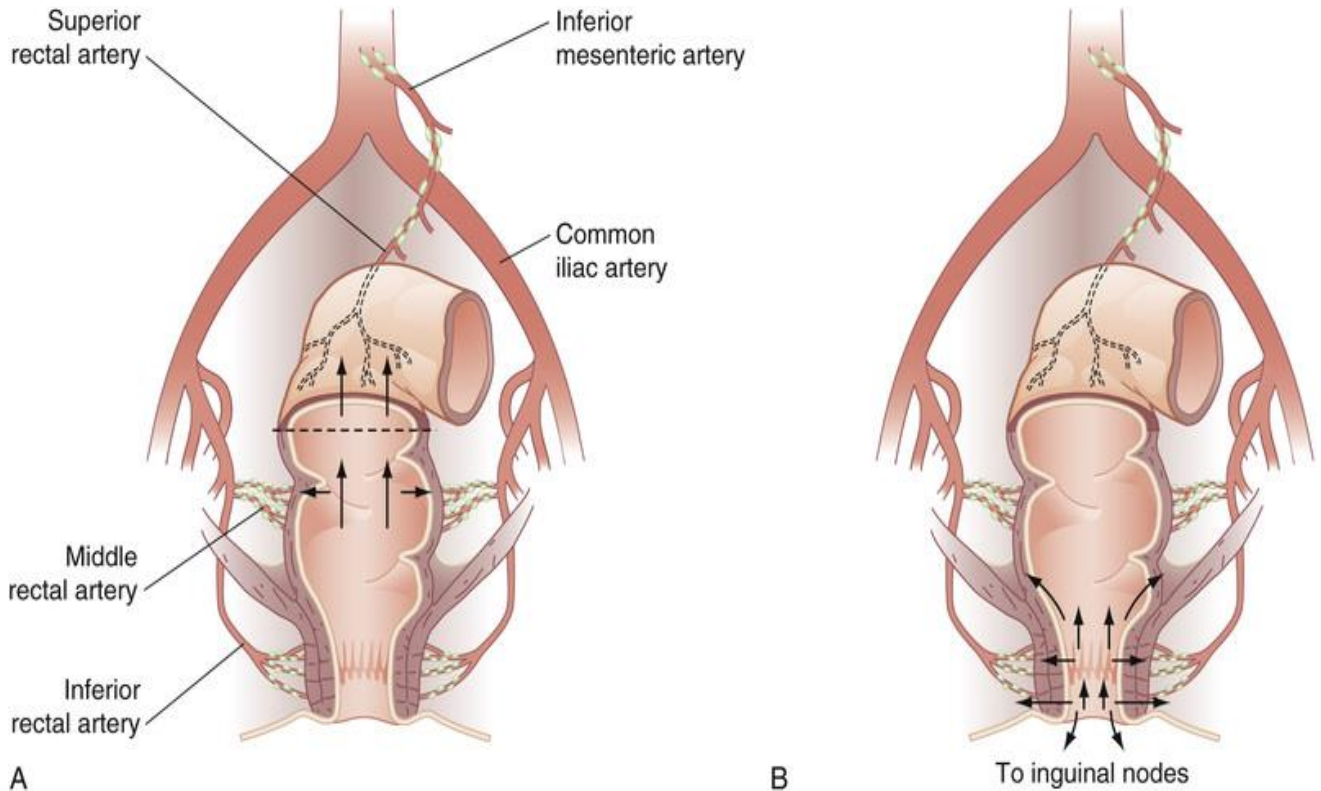


FIGURE 1-12 Lymphatic drainage of the rectum (A) and anal canal (B).

(From Gordon PH, Nivatvongs S, editors: Principles and practice of surgery for the colon, rectum and anus, ed 2, St. Louis, 1999, Quality Medical Publishing, p 32.)

Νεύρωση παχέος εντέρου

Τα προγαγγλιακά συμπαθητικά νεύρα από το Θ6 έως το Θ12 σχηματίζουν τα προαορτικά γάγγλια. Στη συνέχεια, οι μεταγαγγλιακές συμπαθητικές ίνες κινούνται κατά μήκος των αιμοφόρων αγγείων για να φτάσουν στο δεξιό και εγκάρσιο κόλον.

Η παρασυμπαθητική νεύρωση του δεξιού και εγκάρσιου κόλου προέρχεται από το δεξιό πνευμονογαστρικό νεύρο. Οι παρασυμπαθητικές ίνες ακολουθούν τους κλάδους του SMA όπου συνάπτονται στο τοίχωμα του παχέος εντέρου.

Το αριστερό κόλον και το ορθό λαμβάνουν συμπαθητική νεύρωση από τους **προγαγγλιακούς οσφυϊκούς σπλαγχνικούς κλάδους των Ο1 έως Ο3**. Αυτά συνάπτονται στο προαορτικό πλέγμα που βρίσκεται, πάνω από τη διχοτόμηση της κοιλιακής αορτής σε δεξιά και αριστερή λαγόνια αρτηρία. Οι μεταγαγγλιακές νευρικές ίνες ακολουθούν τους κλάδους του IMA και



της άνω ορθικής αρτηρίας προς το αριστερό κόλον, το σιγμοειδές και το ορθό. Το κατώτερο ορθό, το πυελικό έδαφος και ο πρωκτικός σωλήνας λαμβάνουν **μεταγαγγλιακή συμπαθητική νεύρωση** από το πυελικό πλέγμα.

Το **πυελικό πλέγμα** προσφύεται στα πλευρικά τοιχώματα της λεκάνης. Λαμβάνει συμπαθητικούς κλάδους από το προιερό πλέγμα και σχηματίζει, στην περιοχή που βρίσκεται το ακρωτήριο του μαιευτήρα, το αριστερό και το δεξιό υπογαστρικό νεύρο.

Αυτά τα συμπαθητικά νεύρα, τα οποία πορεύονται στη ραχιαία προς την άνω ορθική αρτηρία, είναι υπεύθυνα για τη μεταφορά του σπέρματος στην οπίσθια προστατική ουρήθρα. Η **αποτυχία διατήρησης τουλάχιστον ενός από τα υπογαστρικά νεύρα** κατά την κινητοποίηση του ορθού οδηγεί σε δυσλειτουργία εκσπερμάτισης στους άνδρες.

Τα **πυελικά παρασυμπαθητικά νεύρα**, προέρχονται από το I2 έως το I4. Τα προγαγγλιακά παρασυμπαθητικά νεύρα συγχωνεύονται με τα μεταγαγγλιακά συμπαθητικά μετά την έξοδο των τελευταίων από τα ιερά τρήματα. Αυτές οι νευρικές ίνες, μέσω του πυελικού πλέγματος, περιβάλλουν και νευρώνουν τον προστάτη, την ουρήθρα, τα σπερματοδόχα κυστίδια, την ουροδόχο κύστη και τους μύες του πυελικού εδάφους. Η κινητοποίηση του Ορθού κατά την διάρκεια του χειρουργείου, μπορεί να διαταράξει το πυελικό πλέγμα και τις υποδιαιρέσεις του, με αποτέλεσμα να οδηγήσει σε μια επιπλοκή που ονομάζεται **νευρογενή κύστη και σεξουαλική δυσλειτουργία**. Τα ποσοστά επιπλοκών που αφορούν την δυσλειτουργία της ουροδόχου κύστης και της στυτικής δυσλειτουργίας μετά από χειρουργική επέμβαση στο ορθό φτάνουν το 45%. Ο βαθμός και το είδος της δυσλειτουργίας επηρεάζονται από το επίπεδο της νευρολογικής βλάβης. Μια υψηλή απολίνωση της IMA που κόβει τα υπογαστρικά νεύρα κοντά στο ακρωτήριο του μαιευτήρα, έχει ως αποτέλεσμα τη συμπαθητική δυσλειτουργία που χαρακτηρίζεται από ανάδρομη εκσπερμάτιση και δυσλειτουργία της ουροδόχου κύστης. Ο τραυματισμός του μικτού παρασυμπαθητικού και συμπαθητικού περιπροστατικού πλέγματος έχει ως αποτέλεσμα την σεξουαλική ανικανότητα και άτονη ουροδόχο κύστη.

Φυσιολογία του παχέος εντέρου

Σε γενικές γραμμές, η λειτουργία:

- του **παχέος εντέρου** ρυθμίζει την ανακύκλωση των θρεπτικών συστατικών
- του **ορθού** είναι υπεύθυνη για την αποβολή των κοπράνων.

Η **ανακύκλωση των θρεπτικών συστατικών** εξαρτάται:

- από τη μεταβολική δραστηριότητα της χλωρίδας του παχέος εντέρου,
- την κινητικότητα του παχέος εντέρου και την
- απορρόφηση και την εκκριτική ικανότητα του βλεννογόνου.

Η **αποβολή των κοπράνων** περιλαμβάνει



- Την αφυδάτωση του περιεχομένου του παχέος εντέρου, που φτάνει σε αυτό μέσω της ειλεοτυφλικής βαλβίδας και
- Την αφόδευση.

Ανακύκλωση θρεπτικών συστατικών

Κατά τη διάρκεια της διαδικασίας της πέψης, τα θρεπτικά συστατικά που προσλαμβάνονται κατά την κατάποση αραιώνονται στον εντερικό αυλό από χολοπαγκρεατικές και γαστρεντερικές εκκρίσεις. Το λεπτό έντερο έχει την ικανότητα να απορροφά τα περισσότερα προσλαμβανόμενα θρεπτικά συστατικά όπως επίσης και μερικά από τα υγρά και τα χολικά άλατα που εκκρίνονται στον αυλό. Ωστόσο, το εντερικό περιεχόμενο του τμήματος του ειλεού εξακολουθεί να είναι πλούσιο σε νερό, ηλεκτρολύτες και θρεπτικά συστατικά που αντιστέκονται στην πέψη. **Η μεταφορά των ουσιών αυτών από το τμήμα του ειλεού στο κόλον, δια της ειλεοτυφλικής βαλβίδας, έχει ως σκοπό την απορρόφηση των ουσιών αυτών από το κόλον για να αποφευχθούν περιττές απώλειες υγρών, ηλεκτρολυτών, αζώτου και ενέργειας.** Για να επιτευχθεί αυτό, το κόλον εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τη βακτηριακή του χλωρίδα.

Χλωρίδα του παχέος εντέρου

Τα θρεπτικά συστατικά της τροφής πέπτονται εντός του εντερικού αυλού με τη βοήθεια των χολοπαγκρεατικών και γαστρεντερικών εκκρίσεων. Μέχρι τη στιγμή που ο χυμός φτάσει στον τελικό ειλεό, τα περισσότερα από τα θρεπτικά συστατικά έχουν απορροφηθεί, αφήνοντας έναν εντερικό χυμό που αποτελείται από υγρό πλούσιο σε ηλεκτρολύτες, χολικά άλατα και μερικές πρωτεΐνες και άμυλα που έχουν αντισταθεί στην πέψη.

Αυτός ο εντερικός χυμός περνάει δια της ειλεοτυφλικής βαλβίδας στο παχύ έντερο. Είναι γεγονός ότι μια τεράστια ποσότητα αυτόχθονης χλωρίδας, που αποτελείται από περισσότερα από **400 είδη βακτηρίων**, βρίσκεται στο παχύ έντερο. **Το περιεχόμενο του παχέος εντέρου** μπορεί να περιέχει έως και 10¹¹ έως 10¹² βακτηριακά κύτταρα ανά γραμμάριο, συμβάλλοντας περίπου στο 50% της μάζας των κοπράνων. Τα περισσότερα από αυτά τα είδη του παχέος εντέρου είναι αναερόβια. Αυτά τα βακτήρια τρέφονται με πρωτεΐνες που αφαιρούνται από το τοίχωμα του εντέρου και άπεπτους σύνθετους υδατάνθρακες.

Η μικροχλωρίδα του παχέος εντέρου παρέχει πολλές σημαντικές λειτουργίες στον ξενιστή, συμπεριλαμβανομένων

- λειτουργιών φραγμού, που βοηθούν στη διατήρηση της ακεραιότητας του επιθηλίου του παχέος εντέρου
- θρεπτικών λειτουργιών, που χρησιμοποιούν φυτικούς πολυσακχαρίτες
- αναπτυξιακών λειτουργιών, που διεγείρουν τη διαφοροποίηση και αγγειογένεση των επιθηλιακών κυττάρων και τέλος
- ανοσολογικές λειτουργίες, μέσω του εντέρου.



Ο λεμφοειδής ιστός, που σχετίζεται με το έντερο, συμβάλλει τόσο στην έμφυτη όσο και στην προσαρμοστική ανοσία. Τα λιπαρά οξέα βραχείας αλυσίδας (SCFAs) παράγονται από μικροβιακή διάσπαση και ζύμωση διαιτητικών αμύλων τα οποία προκύπτουν από την πρόσληψη τροφής. Αυτά τα λιπαρά οξέα είναι η κύρια πηγή διατροφής για το κύτταρο του παχέος εντέρου.

Στο παχύ έντερο, τα κυρίαρχα βακτήρια είναι:

1. **τα Bacteroides**, τα οποία είναι αναερόβια βακτήρια και αποτελούν περίπου τα δύο τρίτα των συνολικών βακτηρίων στον εγγύς παχύ έντερο και σχεδόν το 70% των βακτηρίων στο ορθό.
2. εκτός από τα παραπάνω, υπάρχουν και άλλα βακτήρια που ανήκουν σε διάφορες ομάδες. **Τα προαιρετικά αναερόβια βακτήρια**, όπως τα Escherichia, Klebsiella, Proteus, Lactobacillus και οι **εντερόκοκκοι**, παίζουν επίσης σημαντικό ρόλο στη μικροβιακή κοινότητα του παχέος εντέρου.

Πρεβιοτικά και προβιοτικά

Τα προβιοτικά μπορούν να οριστούν ως συμπληρώματα διατροφής που περιέχουν ζωντανές καλλιέργειες βακτηρίων και ζυμομοκλήτων που είναι ευεργετικές για τη λειτουργία του παχέος εντέρου και του ξενιστή. Οι δύο πιο ευρέως χρησιμοποιούμενοι προβιοτικοί παράγοντες είναι ο Lactobacillus και το Bifidobacterium.

Μελέτες έχουν δείξει ότι τα προβιοτικά μπορεί να έχουν:

- ευρέως διαδεδομένα οφέλη για την υγεία, συμπεριλαμβανομένης της διέγερσης της λειτουργίας του ανοσοποιητικού, των αντιφλεγμονωδών επιδράσεων και της καταστολής του εντεροπαθογόνου αποικισμού.
- επιπλέον, μπορεί να αυξήσουν την πεπτικότητα των διατροφικών πρωτεϊνών, να ενισχύσουν την απορρόφηση των αμινοξέων και να παίξουν προστατευτικό ή θεραπευτικό ρόλο έναντι της διάρροιας που σχετίζεται με το Clostridium difficile.

Ο τελικός ρόλος των προβιοτικών δεν έχει ακόμη καθοριστεί. Υπάρχουν αντικρουόμενα δεδομένα σχετικά με το εάν λειτουργούν πιο αποτελεσματικά ως πρωτογενής θεραπεία ή ως προφύλαξη έναντι της υποτροπιάζουσας διάρροιας που σχετίζεται με το C. difficile.

Γενικά η χρήση των προβιοτικών έχει ευρεία χρήση αλλά πρέπει να αποφεύγεται η χορήγηση τους σε

- νεογνά, λόγω φόβου πρόκλησης νεκρωτικής εντεροκολίτιδας,
- σε ασθενείς με HIV-AIDS και ουδετεροπενικούς ασθενείς που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία.



Παρόλο που απαιτείται περαιτέρω έρευνα, τα στοιχεία για τη χρήση προβιοτικών σε διάφορες καταστάσεις είναι ενθαρρυντικά.

Τα προβιοτικά είναι άπεπτοι ολιγοσακχαρίτες (π.χ. ινουλίνη) που συμβάλλουν στην ανάπτυξη και τη δραστηριότητα ωφέλιμων βακτηρίων στο έντερο. Υπάρχει ένας αυξανόμενος όγκος δεδομένων που υποδηλώνουν οφέλη για την υγεία. Ωστόσο, επί του παρόντος υπάρχουν λίγα στοιχεία που να καθοδηγούν τις συστάσεις για τη χρήση τους.

Ζύμωση

Ο βλεννογόμος του παχέος εντέρου καλύπτει τις θρεπτικές του ανάγκες άμεσα, κυρίως από το περιεχόμενο της τροφής που διέρχεται του παχέος εντέρου, γεγονός το οποίο έρχεται σε αντίθεση με ότι γίνεται με το εγγύς τμήμα του γαστρεντερικού σωλήνα, το οποίο τρέφεται κυρίως από τα θρεπτικά συστατικά που φτάνουν στην κυκλοφορία του αίματος σε αυτό.

Η κύρια πηγή ενέργειας για το κύτταρο του παχέος εντέρου είναι το βουτυρικό οξύ, το οποίο αποτελεί ένα από τα τρία κυριότερα SCFA, μαζί με το οξικό οξύ και το προπιονικό οξύ. Τα SCFAs είναι μεταβολικά προϊόντα που παράγονται από τη ζύμωση των διαιτητικών ινών από την εντερική μικροχλωρίδα, κυρίως στο παχύ έντερο. Ο τρόπος με τον οποίο συμβαίνει αυτή η αλληλεπίδραση απεικονίζει την ουσιαστική συμβιωτική αλληλεπίδραση μεταξύ του παχέος εντέρου και της μόνιμης βακτηριακής χλωρίδας του.

Συνεχίζοντας, η κύρια πηγή ενέργειας για τα εντερικά βακτήρια είναι οι διαιτητικές ίνες, που αποτελούνται από σύνθετους υδατάνθρακες (άμυλα και μη αμυλούχους πολυσακχαρίτες [NSPs]) και οι οποίοι δεν ζυμώνονται όλοι με τον ίδιο τρόπο. Το γεγονός αυτό αποτελεί τη βάση πολλών από τις διατροφικές συστάσεις για αύξηση του όγκου των κοπράνων. Η λιγνίνη και το ψύλλιο είναι συστατικά φυτών, που δεν ζυμώνονται από την ανθρώπινη χλωρίδα του παχέος εντέρου γιατί είναι υδρόφιλα μόρια, οδηγώντας με αυτό τον τρόπο στην απορρόφηση νερού και ταυτόχρονα στη διόγκωση κοπράνων.

Οι κυτταρίνες ζυμώνονται μερικώς, ενώ οι πηκτίνες των φρούτων μεταβολίζονται πλήρως από βακτήρια του παχέος εντέρου. Οι δίαιτες πλούσιες σε μη ζυμώσιμα άμυλα και μη αμυλούχους πολυσακχαρίτες NSPs συμβάλλουν στον όγκο των κοπράνων και στον αυξημένο χρόνο διέλευσης. Τα υψηλά ζυμώσιμα NSP παρέχουν ελάχιστο όγκο αλλά ενισχυμένη τροφή για τα κύτταρα του βλεννογόνου του παχέος εντέρου.

Τα τελικά προϊόντα της ζύμωσης των διαιτητικών ινών είναι τα λιπαρά οξέα βραχείας αλυσίδας SCFAs και τα αέρια του διοξειδίου του άνθρακα, του μεθάνιου και του υδρογόνου. Εκτός από τα NSP, τα βακτήρια του παχέος εντέρου ζυμώνουν άμυλα και πρωτεΐνες που απορροφώνται ελάχιστα από την ανώτερη γαστρεντερική οδό, γνωστά ως ανθεκτικά άμυλα. Αν και ποικίλλουν πολύ από άτομο σε άτομο, με καθημερινή μεταβλητότητα να εξαρτάται από τη διατροφή, τα αέρια που παράγονται από τη βακτηριακή ζύμωση συνθέτουν περίπου το 50% έως 75% των αερίων που αποβάλλονται από τον πρωκτό, με το υπόλοιπο να αποτελείται από αέρα που καταπίνεται. 4



Η ζύμωση των πρωτεϊνών, οδηγεί στο σχηματισμό δυνητικά τοξικών μεταβολιτών, συμπεριλαμβανομένων των φαινολών, των ινδολών και των αμινών. Η παραγωγή αυτών των τοξινών αναστέλλεται σε πολλά εντερικά βακτήρια, από την παρουσία εναλλακτικών πηγών ενέργειας υδατανθράκων. Η αναστολή στην παραγωγή τοξινών ενισχύεται περισσότερο στο άκρο του παχέος εντέρου καθώς οι πηγές υδατάνθρακα γίνονται ολοένα και πιο σπάνιες. Αυτά τα επιβλαβή τελικά προϊόντα του βακτηριακού μεταβολισμού μπορεί να οδηγήσουν σε τραυματισμό του βλεννογόνου και αντιδραστικό υπερπολλαπλασιασμό, γεγονός που μπορεί να προάγει την καρκινογένεση.

Επίσης, η παρουσία δεσμευτικών παραγόντων μειώνει τις εντεροκολικές πιέσεις και μπορεί να χρησιμεύσει για την πρόληψη του σχηματισμού εκκολπωμάτων του παχέος εντέρου. Συνεπώς, η κατανάλωση επαρκών αλλά και διαφόρων μορφών διαιτητικών υδατανθράκων, μπορεί να διαδραματίσει θετικό ρόλο στην υγεία του παχέος εντέρου. Αυτές οι αρχές αποτελούν τη βάση των συστάσεων για την κατανάλωση των διαιτητικών ινών, όπως και τα εξελισσόμενα δεδομένα σχετικά με τη βοηθητική φύση των προβιοτικών και των πρεβιοτικών.

Λιπαρά Οξέα Βραχείας Αλυσίδας- SCFAs

Τα κύρια τελικά προϊόντα της βακτηριακής ζύμωσης είναι τα SCFA. Η απορρόφηση των SCFA στο παχύ έντερο είναι αποτελεσματική, μιας και μόνο 5% έως 10% χάνεται στα κόπρανα. Τα τρία πρωτεύοντα λιπαρά οξέα που παράγονται μετά την βακτηριακή ζύμωση είναι το οξικό, το προπιονικό και το βουτυρικό οξύ σε αναλογία 3 : 1 : 1. Τα SCFA διαδραματίζουν βασικούς ρόλους στον μεταβολισμό του παχέος εντέρου αλλά και στον γενικό ανθρώπινο μεταβολισμό. Μεταβολίζονται σε τρεις κύριες θέσεις:

- τα κύτταρα του κόλου χρησιμοποιούν το βουτυρικό ως κύρια πηγή ενέργειας.
- τα ηπατοκύτταρα μεταβολίζουν και τα τρία SCFA σε διάφορους βαθμούς για χρήση στη γλυκονεογένεση.
- και τα μυϊκά κύτταρα οξειδώνουν το οξικό άλας για να παράγουν ενέργεια.

Ο μεταβολισμός των SCFA μπορεί:

- να παρέχει έως και το 70% των ενεργειακών αναγκών των κυττάρων του παχέος εντέρου,
- να μειώσει την οξειδωση της γλυκόζης και να εξοικονομήσει άλλα απαραίτητα αμινοξέα για το μεταβολισμό.

Τα SCFA επηρεάζουν επίσης την κινητικότητα του γαστρεντερικού συστήματος μέσω του μηχανισμού **ειλεοκολικού φρένου**, ο οποίος ορίζεται ως η αναστολή της γαστρικής εκκένωσης και των θρεπτικών ουσιών που φτάνουν στην ειλεοτυφλική συμβολή.



Μηχανισμός του Ειλεοκολικού Φρένου

Ο μηχανισμός του ειλεοκολικού φρένου είναι ένα φυσιολογικό αντανακλαστικό που ρυθμίζει την κινητικότητα του γαστρεντερικού σωλήνα, ιδιαίτερα τη μετάβαση του περιεχομένου από το λεπτό έντερο στο παχύ έντερο. Όταν τα θρεπτικά συστατικά φτάνουν στον τελικό ειλέο, μέσω ενεργοποίησης αισθητήρων, από την μία επιβραδύνεται η κινητικότητα του λεπτού εντέρου και από την άλλη αυξάνεται η κινητικότητα του παχέος εντέρου, επιτρέποντας με αυτό τον τρόπο χρόνο για την απορρόφηση των θρεπτικών συστατικών.

Ρόλος των SCFA

Τα SCFA ρυθμίζουν τον μηχανισμό του ειλεοκολικού φρένου μέσω:

1. Επαγωγή της παραγωγής πεπτικών ορμονών:

- Τα SCFA διεγείρουν τα εντεροενδοκρινή κύτταρα στον ειλέο να παράγουν ορμόνες όπως το GLP-1 (glucagon-like peptide-1) και το PYY (peptide YY). Αυτές οι ορμόνες έχουν την ικανότητα να δρουν στο κεντρικό νευρικό σύστημα και στο νευρικό σύστημα του εντέρου με σκοπό την επιβράδυνση τόσο της γαστρικής κένωσης όσο και την κινητικότητα του λεπτού εντέρου, επιτρέποντας έτσι περισσότερο χρόνο για την απορρόφηση των θρεπτικών συστατικών από τα κύτταρα του παχέος εντέρου.

2. Διέγερση των υποδοχέων SCFA:

- Οι SCFA αλληλεπιδρούν με ειδικούς υποδοχείς (όπως οι FFAR2 και FFAR3) που βρίσκονται στα κύτταρα του εντερικού τοιχώματος, ενεργοποιώντας με αυτό τον τρόπο τους ειδικούς αυτούς υποδοχείς με ενίσχυση της απελευθέρωσης πεπτικών ορμονών και νευροδιαβιβαστών που ρυθμίζουν την κινητικότητα του γαστρεντερικού σωλήνα.

3. Ενίσχυση της εντερικής κινητικότητας:

- Τα SCFA αυξάνουν την περισταλτικότητα του παχέος εντέρου και προωθώντας έτσι την μεταφορά του εντερικού περιεχομένου προς το ορθό. Αυτή η αυξημένη κινητικότητα του παχέος εντέρου, ως αποτέλεσμα της αυξημένης περισταλτικότητας του παχέος εντέρου, έχει άμεση σχέση με την επιβράδυνση της κινητικότητας του λεπτού εντέρου, σύμφωνα με τον μηχανισμό του ειλεοκολικού φρένου.

Το οξικό άλας, που είναι το κυριότερο SCFA στο παχύ έντερο, απορροφάται και μεταφέρεται στο ήπαρ. Εκεί το οξικό άλας, αποτελεί το κύριο υπόστρωμα για τη σύνθεση χοληστερόλης. Οι μη απορροφήσιμες, άπεπτες διαιτητικές ίνες, όπως το ψύλλιο, μπορεί να μειώσουν την παραγωγή οξικού και μπορεί να έχουν ευεργετική επίδραση στα επίπεδα χοληστερόλης.



Ομοίως, **το προπιονικό οξύ**, το οποίο έχει γλυκολυτικό ρόλο στο ήπαρ, μπορεί επίσης να μειώσει τα επίπεδα λιπιδίων στον ορό αναστέλλοντας τη σύνθεση χοληστερόλης.

Το βουτυρικό οξύ είναι η κύρια πηγή ενέργειας για τα επιθηλιακά κύτταρα του παχέος εντέρου, ενώ μπορεί επίσης να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της κυτταρικής υγείας των κυττάρων του παχέος εντέρου αναστέλλοντας τον πολλαπλασιασμό των νεοπλασματικών κυττάρων του παχέος εντέρου ενώ παραδόξως, είναι τροφή για τα φυσιολογικά κύτταρα του παχέος εντέρου. Επιπλέον, το βουτυρικό οξύ χρησιμεύει για τη ρύθμιση και τη σταθεροποίηση των μορίων προσκόλλησης των κυττάρων.

Ανακύκλωση ουρίας

Η ουρία, που είναι το τελικό προϊόν του μεταβολισμού του αζώτου στους ανθρώπους παράγεται κυρίως στο ήπαρ, κατά τη διάσπαση των πρωτεϊνών και αποβάλλεται μέσω των νεφρών. Ένα 10% του αζώτου, που παράγεται από το μεταβολισμό της ουρίας, δεν αποβάλλεται δια της ούρησης αλλά πραγματοποιείται μια διαδικασία που ονομάζεται ανακύκλωση της ουρίας από το παχύ έντερο. Η ανακύκλωση αυτή είναι μια σημαντική διαδικασία που βοηθά στη διαχείριση των αποβλήτων αζώτου στο ανθρώπινο σώμα. Η ποσότητα της ουρίας που δεν αποβάλλεται στα ούρα, φτάνει στο παχύ έντερο τόσο μέσω της κυκλοφορίας του αίματος όσο και μέσω εντερικής οδού. Η διαδικασία της ανακύκλωσης της ουρίας στο παχύ έντερο περιλαμβάνει τα εξής στάδια:

1. **Μεταφορά της ουρίας στο παχύ έντερο:**

Η ποσότητα της ουρίας, που δεν απεκκρίνεται από τους νεφρούς με τον μηχανισμό της ούρησης, μπορεί να εισέλθει στο έντερο τόσο μέσω της αιματικής κυκλοφορίας όπως επίσης, σε μικρότερες ποσότητες, να προέρχεται από το λεπτό έντερο.

2. **Μετατροπή ουρίας σε αμμωνία:**

Τα εντερικά βακτήρια περιέχουν ένα ένζυμο το οποίο ονομάζεται ουρεάση, όπου με την δράση αυτού του ενζύμου η ουρία μπορεί να υδρολύεται σε αμμωνία (NH₃) και διοξείδιο του άνθρακα (CO₂).

Η αμμωνία που παράγεται μπορεί από την μία να απορροφηθεί από το εντερικό τοίχωμα και να μεταφερθεί μέσω της πυλαίας φλέβας πίσω στο ήπαρ, όπου εκεί η αμμωνία μπορεί να χρησιμοποιηθεί ξανά για την παραγωγή νέων αμινοξέων ή να μετατραπεί εκ νέου σε ουρία και να αποβληθεί μέσω των νεφρών, είτε από την άλλη μπορεί να χρησιμοποιηθεί από τα εντερικά βακτήρια για τη σύνθεση πρωτεϊνών για ίδια χρήση συμβάλλοντας με αυτό τον τρόπο στη μικροβιακή ισορροπία του εντέρου και την παραγωγή βιταμινών και άλλων χρήσιμων ουσιών για τον οργανισμό.



Προβλήματα σε αυτήν την διαδικασία όπως για παράδειγμα γίνεται στην περίπτωση της ηπατικής ανεπάρκειας, το ήπαρ αδυνατεί να επαναχρησιμοποιήσει το άζωτο της ουρίας που απορροφάτε από το παχύ έντερο, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχές όπως η υπεραμμωναιμία. Σε αυτή την περίπτωση η αμμωνία διασχίζει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και παράγει ψευδείς νευροδιαβιβαστές, που οδηγεί σε ηπατικό κώμα, μια κατάσταση που μπορεί να είναι τοξική για το κεντρικό νευρικό σύστημα.

Απορρόφηση

Η συνολική απορροφητική επιφάνεια του παχέος εντέρου υπολογίζεται περίπου στα 900 cm². Το παχύ έντερο είναι υπεύθυνο, τόσο για την απορρόφηση του νερού στα κόπρανα όπως επίσης και του νατρίου. Πιο συγκεκριμένα μεγάλες ποσότητες νερού, μεταξύ 1000 και 1500 mL καταλήγει στο τυφλό έντερο από τον τελικό ειλέο και γενικά από όλο το λεπτό έντερο. Ο συνολικός όγκος νερού που απομένει στα κόπρανα, μετά την απορρόφηση του νερού στο παχύ έντερο, είναι μόνο 100 έως 150 mL/ημέρα. Αυτή η 10πλάσια μείωση του νερού σε όλο το κόλον αντιπροσωπεύει την πιο αποτελεσματική θέση απορρόφησης στο γαστρεντερικό σωλήνα ανά περιοχή επιφάνειας. Στην περίπτωση απορρόφησης του νατρίου η καθαρή απορρόφηση του είναι ακόμη μεγαλύτερη σε σύγκριση με αυτή του νερού. Παρόλο που το εντερικό περιεχόμενο που φτάνει στο τυφλό περιέχει 200 mEq/λίτρο νατρίου, τα κόπρανα που αποβάλλονται δια του πρωκτικού σωλήνα περιέχουν μόνο 25 έως 50 mEq/λίτρο. Μια σημαντική διαφορά μεταξύ της απορρόφησης νατρίου και νερού στο κόλον είναι ότι ενώ το νερό απορροφάται παθητικά, το νάτριο απαιτεί κατανάλωση ενέργειας για την μεταφορά του.

Η μεταφορά νατρίου από τα κόπρανα στα κύτταρα του παχέος εντέρου γίνεται μέσω μιας σειράς μηχανισμών που περιλαμβάνουν ενεργές και παθητικές διεργασίες. Ο βασικός τρόπος μεταφοράς του νατρίου είναι η ενεργή μεταφορά του, η οποία απαιτεί κατανάλωση ενέργειας υπό μορφή ATP. Ο κύριος μηχανισμός είναι η δράση της αντλίας νατρίου-καλίου (Na⁺/K⁺-ATPase).



Βασικά στάδια της μεταφοράς νατρίου:

- **Ενεργή μεταφορά μέσω Na^+/K^+ -ATPase:**
 - Οι αντλίες Na^+/K^+ -ATPase βρίσκονται στη βασοπλευρική μεμβράνη των κυττάρων του παχέος εντέρου. Αντλούν νάτριο έξω από το κύτταρο στο ενδοκυττάριο διάμεσο χώρο και καλιού μέσα στο κύτταρο, χρησιμοποιώντας ATP. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την δημιουργία ενός χαμηλού ενδοκυττάριου επιπέδου νατρίου, προωθώντας με αυτό τον τρόπο την είσοδο νατρίου από τον αυλό του εντέρου μέσω διαφόρων καναλιών και μεταφορέων.
- **Συμμεταφορά με γλυκόζη και αμινοξέα (SGLT και άλλοι συμμεταφορείς):**
 - Οι μεταφορείς νατρίου και γλυκόζης (SGLT) και οι μεταφορείς νατρίου και αμινοξέων στη μεμβράνη του αυλού εντέρου, βοηθούν στην εισαγωγή νατρίου μέσα στο κύτταρο μαζί με γλυκόζη ή αμινοξέα.
- **Ανταλλαγή Νατρίου/Υδρογόνου (Na^+/H^+ exchangers):**
 - Αυτοί οι μεταφορείς ανταλλάσσουν νάτριο με υδρογόνο, επιτρέποντας την είσοδο νατρίου και την αποβολή υδρογόνου.

Άλλοι βοηθητικοί μηχανισμοί στην απορρόφηση του νατρίου από τα κόπρανα είναι μέσω:

- **Ηλεκτροχημικής κλίσης:**
 - Η ηλεκτροχημική κλίση του νατρίου που δημιουργείται από την αντλία Na^+/K^+ -ATPase προωθεί τη διάχυση του νατρίου από τον αυλό προς το κύτταρο.
- **Κανάλια Νατρίου:**
 - Παθητικά κανάλια νατρίου επιτρέπουν τη διάχυση του νατρίου με βάση την κλίση συγκέντρωσης.

Συμπερασματικά, μέσω αυτών των μηχανισμών, το νάτριο απορροφάται από τα κόπρανα και εισέρχεται στα κύτταρα του παχέος εντέρου, διατηρώντας με αυτό τον τρόπο την ισορροπία ηλεκτρολυτών και συμβάλλοντας στη ρύθμιση της απορρόφησης ύδατος, η οποία είναι κρίσιμη για τη συγκέντρωση των κοπράνων.

Ένας άλλος μηχανισμός με τον οποίο απορροφάται το νάτριο και το νερό από τα κόπρανα είναι μέσω του n-βουτυρικού οξέος, το οποίο ως κύριος εκπρόσωπος των βραχείας αλυσίδας λιπαρών οξέων (SCFAs), παίζει κεντρικό ρόλο σε αυτή τη διαδικασία,



μέσω μιας σειράς κυτταρικών και μοριακών μηχανισμών. Επειδή τα κύτταρα των θηλαστικών δεν παράγουν n-βουτυρικό, το επιθήλιο του παχέος εντέρου βασίζεται στα βακτήρια του αυλού του για την παραγωγή του μέσω της πέψης των διαιτητικών ινών. Η έλλειψη n-βουτυρικού, όπως αυτή που προκύπτει από την αναστολή της πέψης των διαιτητικών ινών από αντιβιοτικά ευρέος φάσματος, οδηγεί σε λιγότερη απορρόφηση νατρίου και νερού και συνεπώς σε διάρροια.

Οι μηχανισμοί απορρόφησης του Νατρίου και του Νερού από τα κόπρανα με την δράση του n-βουτυρικού οξέος, γίνεται μέσω:

- **Διέγερση της Νατρίου-Καλίου Αντλίας (Na⁺/K⁺-ATPase):**
 - Το n-βουτυρικό οξύ ενεργοποιεί την αντλία Na⁺/K⁺-ATPase στη βασοπλευρική μεμβράνη των κυττάρων του παχέος εντέρου. Η ενεργοποίηση αυτής της αντλίας εξάγει τρία ιόντα νατρίου από το κύτταρο και εισάγει δύο ιόντα καλίου, δημιουργώντας χαμηλή συγκέντρωση νατρίου στο ενδοκυττάριο διάμεσο χώρο.
- **Ενεργοποίηση Συμμεταφορέων Νατρίου:**
 - Η χαμηλή ενδοκυττάρια συγκέντρωση νατρίου προάγει την είσοδο νατρίου από τον αυλό του εντέρου μέσω των συμμεταφορέων νατρίου, όπως ο συμμεταφορέας νατρίου-γλυκόζης (SGLT) και ο συμμεταφορέας νατρίου-αμινοξέων.
- **Ανταλλαγή Νατρίου/Υδρογόνου (Na⁺/H⁺):**
 - Οι αντιμεταφορείς Na⁺/H⁺ των κυττάρων του παχέος εντέρου ανταλλάσσουν νάτριο με υδρογόνο, επιτρέποντας την απορρόφηση νατρίου και την αποβολή υδρογόνου.
- **Διέγερση Υδατοδιαύλων (Aquaporins):**
 - Η απορρόφηση νατρίου δημιουργεί μια οσμωτική κλίση που προάγει την παθητική διάχυση του νερού μέσω διαύλων νερού (aquaporins) στη βασοπλευρική μεμβράνη των κυττάρων.

Άλλες Φυσιολογικές Επιδράσεις των SCFAs είναι:

- **Ρύθμιση του Ενδοαυλικού pH:**
 - Τα SCFAs, όπως το n-βουτυρικό οξύ, μειώνουν το pH του εντερικού αυλού, δημιουργώντας ένα περιβάλλον που προάγει την απορρόφηση ιόντων και αναστέλλει την ανάπτυξη παθογόνων βακτηρίων.



- **Αύξηση της Ροής του Αίματος και Αναγέννηση των Βλεννογόνων Κυττάρων:**

- Το n-βουτυρικό οξύ προάγει την αιμάτωση του εντερικού βλεννογόνου και την ανανέωση των κυττάρων, διατηρώντας την ακεραιότητα και τη λειτουργικότητα του εντερικού επιθηλίου.

Συνολικά, το n-βουτυρικό οξύ είναι κρίσιμο για τη διατήρηση της απορρόφησης νατρίου και νερού, καθώς και για τη συνολική υγεία και λειτουργία του παχέος εντέρου.

Εκτός από την ανάκτηση τόσο του νατρίου όσο και του νερού, ο βλεννογόνος του παχέος εντέρου απορροφά και **τα χολικά οξέα**. Το παχύ έντερο απορροφά τα χολικά οξέα που διαφεύγουν της απορρόφησης από τον τελικό ειλεό, καθιστώντας έτσι το κόλον μέρος της εντεροηπατικής κυκλοφορίας. Τα χολικά οξέα μεταφέρονται παθητικά από τον αυλό του παχέος εντέρου στο επιθήλιο του παχέος εντέρου με μη ιονική διάχυση. Όταν ξεπεραστεί η απορροφητική ικανότητα του παχέος εντέρου, τα βακτήρια του διασπών τα χολικά οξέα. Τα αποσυζευγμένα χολικά οξέα μπορούν στη συνέχεια να επηρεάσουν την απορρόφηση νατρίου και νερού, οδηγώντας **σε εκκριτική ή χοληρική διάρροια**. Η χοληρική διάρροια εμφανίζεται νωρίς μετά τη δεξιά ημικολεκτομή ως παροδικό φαινόμενο και πιο μόνιμα μετά από εκτεταμένη εκτομή του ειλεού.

Η εκκριτική ή χοληρική διάρροια είναι μορφές διάρροιας που προκύπτουν από τις διαταραχές στην απορρόφηση του νατρίου και του νερού στο έντερο. Αυτές οι διαταραχές συνήθως προκαλούνται από την παρουσία αποσυζευγμένων χολικών οξέων, τα οποία επηρεάζουν την κανονική λειτουργία του εντέρου. Ακολουθεί μια πιο λεπτομερής περιγραφή των δύο τύπων διάρροιας:

Εκκριτική Διάρροια

Η εκκριτική διάρροια προκύπτει όταν το έντερο εκκρίνει μεγάλες ποσότητες υγρών και ηλεκτρολυτών, οι οποίες αδυνατούν να απορροφηθούν πλήρως. Οι μηχανισμοί με τους οποίους δρα η εκκριτική διάρροια είναι:

- **Τοξίνες και λοιμώξεις:**
 - Τοξίνες από βακτήρια, όπως η τοξίνη της χολέρας, προκαλούν εκκριτική διάρροια, αυξάνοντας την έκκριση γλωρίου και νερού στο έντερο.
- **Διάρροια επαγόμενη από ορμονικές ανισορροπίες:**
 - Ορμόνες, όπως η VIP (Vasoactive Intestinal Peptide), μπορούν να προκαλέσουν εκκριτική διάρροια.
- **Χημικές ουσίες:**



- Ορισμένα φάρμακα και χημικές ουσίες μπορούν να ερεθίσουν το έντερο και να προκαλέσουν αυξημένη έκκριση υγρών.

Χοληρετική Διάρροια

Η χοληρετική διάρροια αποτελεί υποκατηγορία της εκκριτικής διάρροιας και προκαλείται κυρίως από την παρουσία αποσυζευγμένων χολικών οξέων στο έντερο. Αυτή η κατάσταση προκύπτει κυρίως μετά από χειρουργικές επεμβάσεις ή άλλες διαταραχές που επηρεάζουν την επαναπορρόφηση των χολικών οξέων από το λεπτό έντερο, όπως:

- **Δεξιά ημικολοεκτομή:**
 - Μετά από χειρουργική αφαίρεση του δεξιού μέρους του παχέος εντέρου, μπορεί να εμφανιστεί παροδικά χοληρετική διάρροια.
- **Εκτεταμένη εκτομή του ειλεού:**
 - Η μόνιμη χοληρετική διάρροια μπορεί να προκύψει μετά από αφαίρεση μεγάλου μέρους του ειλεού, όπου συνήθως επαναπορροφούνται τα χολικά οξέα.

Τα αποσυζευγμένα χολικά οξέα μπορούν να ερεθίσουν το λεπτό έντερο και να παρεμποδίσουν την απορρόφηση νατρίου και νερού, οδηγώντας σε αυξημένη έκκριση υγρών στο έντερο και προκαλώντας διάρροια.

Έκκριση

Το παχύ έντερο διαδραματίζει σημαντικό επίσης ρόλο στην ομοιόσταση του οργανισμού. Παρόλο που η απορρόφηση καλίου από τα κόπρανα γίνεται κυρίως από το λεπτό έντερο εν τούτοις, υπάρχουν επίσης μηχανισμοί απορρόφησης και έκκρισης καλίου που λειτουργούν στο παχύ έντερο. Ας εξετάσουμε αυτή τη διαδικασία πιο λεπτομερώς:

Πώς γίνεται η απορρόφηση καλίου στο έντερο;

Όπως έχει ειπωθεί πιο πάνω η απορρόφηση του καλίου πραγματοποιείται κυρίως στο λεπτό έντερο, ειδικά στο δωδεκαδάκτυλο και το εγγύς τμήμα του ειλεού τόσο μέσω παθητικής διάχυσης, μία διαδικασία που βασίζεται στη συγκέντρωση του καλίου στον εντερικό αυλό και επιτρέπει στο κάλιο να περνά παθητικά διαμέσου των κυτταρικών συνδέσεων όσο και ενεργητικής μεταφοράς, μέσω ειδικών μεταφορέων στην κυτταρική μεμβράνη.

Μια επιπρόσθετη απορρόφηση καλίου γίνεται επίσης στο παχύ έντερο, αν και σε μικρότερο βαθμό σε σύγκριση με το λεπτό έντερο. Αυτό γίνεται τόσο μέσω ενεργητικής όσο και παθητικής μεταφοράς.



Η ενεργητική μεταφορά γίνεται κυρίως μέσω ειδικών μεταφορέων, όπως η αντλία $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPase}$, η οποία παίζει σημαντικό ρόλο στην απορρόφηση του καλίου από τον εντερικό αυλό στο αίμα.

Εκτός από την απορρόφηση καλίου από τα κόπρανα παρατηρείται και η έκκριση καλίου μέσα από αυτά. Το παχύ έντερο μπορεί επίσης να εκκρίνει κάλιο στον εντερικό αυλό, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις υπερκαλιαιμίας. Η έκκριση αυτή μπορεί να ρυθμιστεί από την αλδοστερόνη, μια ορμόνη που αυξάνει την απέκκριση καλίου.

Η αλδοστερόνη είναι μία από τις κύριες ορμόνες που ρυθμίζουν την ισορροπία καλίου. Αυξάνει την αποβολή καλίου από τα νεφρά και προάγει την έκκριση καλίου στο παχύ έντερο. Επιπρόσθετα, ένας άλλος ρυθμιστικός μηχανισμός της ομοιόστασης του καλίου αποτελεί το εντερικό νευρικό σύστημα, το οποίο μπορεί επίσης να επηρεάσει την απορρόφηση και την έκκριση καλίου μέσω τοπικών αντανακλαστικών και νευροδιαβιβαστών.

Το πόσο σημαντικός είναι ο ρυθμιστικός ρόλος που παίζει το παχύ έντερο στην ομοιόσταση του οργανισμού αποδεικνύεται σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Οι ουραιμικοί ασθενείς μπορούν να παραμείνουν νορμοκαλιαιμικοί, ενώ λαμβάνουν μια κανονική ποσότητα καλίου πριν χρειαστούν αιμοκάθαρση. Το φαινόμενο αυτό σχετίζεται με αντισταθμιστική αύξηση της απέκκρισης καλίου από τα κόπρανα. Αυτή η επίδραση εμποδίζεται από τη σπιρονολακτόνη, η οποία αντανακλά την επίδραση της αλδοστερόνης στην έκκριση καλίου δια του παχέος εντέρου. Η έκκριση καλίου απαιτεί συνμεταφορά Na^+ , K^+-ATPase και $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ στη βασεοπλευρική μεμβράνη και ένα κορυφαίο κανάλι καλίου. Πολλές μορφές κολίτιδας σχετίζονται με αυξημένη έκκριση καλίου, όπως η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, η χολέρα και η σιγκέλλωση.

Η ρύθμιση του χλωρίου μέσω των κοπράνων αποτελεί μια πολύπλοκη διαδικασία, η οποία ελέγχεται από ορμονικούς, νευρικούς και τοπικούς παράγοντες, ενώ επίσης αποτελεί μια σημαντική διαδικασία που συμβάλλει στη συνολική ισορροπία των ηλεκτρολυτών στο σώμα. Το χλώριο, ως μέρος του χλωριούχου νατρίου (NaCl), είναι βασικός ηλεκτρολύτης που συμμετέχει στη ρύθμιση της οσμωτικής πίεσης, της οξεοβασικής ισορροπίας και της μεταφοράς ηλεκτρικών σημάτων στα νεύρα και στους μυς. Ας δούμε πώς γίνεται η ρύθμιση του χλωρίου μέσω του πεπτικού συστήματος:

Η απορρόφηση του χλωρίου γίνεται κυρίως στο Λεπτό Έντερο ιδιαίτερα στο δωδεκαδάκτυλο και το εγγύς τμήμα του ειλεού, κυρίως μέσω ενεργητικής μεταφοράς, όπου το χλώριο μεταφέρεται από τον εντερικό αυλό στα επιθηλιακά κύτταρα και στη συνέχεια στο αίμα. Η κύρια οδός μεταφοράς- απορρόφησης είναι η αντλία $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ στην βασοπλευρική μεμβράνη των εντερικών κυττάρων.

Η έκκριση του χλωρίου γίνεται κυρίως στο Παχύ Έντερο. Η έκκριση αυτή ρυθμίζεται από διάφορους παράγοντες, όπως οι ορμόνες και τα νευρικά ερεθίσματα. Ειδικόί διάλυτοι χλωρίου, όπως οι CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator), συμμετέχουν στην έκκριση του χλωρίου από τα εντερικά κύτταρα στον αυλό του εντέρου.



Οι μηχανισμοί οι οποίοι συμμετέχουν στη ρύθμιση της ομοιόστασης του χλωρίου στον οργανισμό είναι μέσω τοπικών παραγόντων, ορμονικής και νευρικής ρύθμισης.

1. Ορμονική Ρύθμιση:

- Ορμόνες όπως η αλδοστερόνη και η αγγειοτασίνη II μπορούν να επηρεάσουν την απορρόφηση και την έκκριση του χλωρίου. Η αλδοστερόνη, συγκεκριμένα, αυξάνει την απορρόφηση νατρίου και συνεπώς του χλωρίου στο έντερο.

2. Νευρική Ρύθμιση:

- Το εντερικό νευρικό σύστημα και διάφοροι νευροδιαβιβαστές, όπως η ακετυλοχολίνη και η σεροτονίνη, μπορούν να επηρεάσουν την έκκριση χλωρίου, ρυθμίζοντας τη δραστηριότητα των διαύλων χλωρίου.

3. Τοπικοί Παράγοντες:

- Οι τοπικές συνθήκες στον εντερικό αυλό, όπως η παρουσία βακτηρίων και τα προϊόντα του μεταβολισμού τους, μπορούν να επηρεάσουν την απορρόφηση και την έκκριση χλωρίου. Για παράδειγμα, οι μεταβολίτες των βακτηρίων μπορούν να διεγείρουν την έκκριση χλωρίου, συμβάλλοντας στη ρύθμιση της υγρασίας των κοπράνων.

Το παχύ έντερο διαδραματίζει επίσης σημαντικό ρόλο όσο αφορά την οξεοβασική ισορροπία στο ανθρώπινο σώμα μέσω της έκκρισης ιόντων υδρογόνου (H^+) και διττανθρακικών (HCO_3^-) και τη διατήρηση της φυσιολογικής λειτουργίας του πεπτικού συστήματος. Ας δούμε τις λεπτομέρειες αυτής της διαδικασίας:

1. **Η Έκκριση Ιόντων Υδρογόνου (H^+)** συμβάλλει στη ρύθμιση του τοπικού pH. Αυτή η διαδικασία είναι σημαντική για την αποτροπή υπερβολικής αλκαλοποίησης του εντερικού περιβάλλοντος.
2. **Οι μηχανισμοί έκκρισης ιόντων υδρογόνου είναι η αντλία (H^+ -ATPases)** στις μεμβράνες των εντερικών κυττάρων για τη μεταφορά των H^+ από τα κύτταρα στον εντερικό αυλό όπως επίσης, οι ανταλλάκτες Na^+/H^+ (NHE, sodium-hydrogen exchangers) που συμβάλλουν στη μεταφορά H^+ έξω από τα κύτταρα και την επαναπρόσληψη Na^+ .
3. **Η έκκριση διττανθρακικών (HCO_3^-) γίνεται με σκοπό τη ρύθμιση του pH.** Συγκεκριμένα, τα διττανθρακικά είναι βασικά ρυθμιστικά μόρια που εξουδετερώνουν τα οξέα και βοηθούν στη διατήρηση της ισορροπίας του pH στο εντερικό περιβάλλον. Η έκκριση HCO_3^- στον εντερικό αυλό συμβάλλει στην εξουδετέρωση των H^+ που εκκρίνονται. Η έκκριση HCO_3^- πραγματοποιείται μέσω των διαύλων αντλίας HCO_3^-/Cl^- (AE, anion exchangers) που ανταλλάσσουν HCO_3^- με Cl^- . Οι CFTR διαύλοι (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator)



συμμετέχουν επίσης στη ρύθμιση της έκκρισης HCO_3^- , επιτρέποντας την έξοδο των HCO_3^- από τα κύτταρα στον εντερικό αυλό.

Η συντονισμένη δράση και ρύθμιση της έκκρισης διττανθρακικών γίνεται μέσω ορμονικής και νευρικής ρύθμισης αλλά και μέσω τοπικών παραγόντων.

1. **Η ορμονική ρύθμιση**, όπως η σεκρετίνη και η CCK (χολοκυστοκινίνη) μπορούν να επηρεάσουν την έκκριση των H^+ και HCO_3^- , προάγοντας τη ρύθμιση της οξύτητας του εντερικού περιβάλλοντος.
2. **Η νευρική ρύθμιση** γίνεται τόσο μέσω του εντερικού νευρικού συστήματος, όσο και μέσω του κεντρικού νευρικού συστήματος, μέσω του παρασυμπαθητικού συστήματος, ρυθμίζοντας τη δραστηριότητα των διαύλων και των αντλιών που εμπλέκονται στην έκκριση των H^+ και HCO_3^- .
3. **Οι τοπικοί παράγοντες** που εμπλέκονται στη ρύθμιση της έκκρισης διττανθρακικών όπως η παρουσία και η δραστηριότητα των μικροβίων στο έντερο, μπορούν να επηρεάσουν την έκκριση των H^+ και HCO_3^- , καθώς οι μεταβολίτες των βακτηρίων και άλλες τοπικές χημικές ουσίες μπορούν να επηρεάσουν την έκκριση και την απορρόφηση αυτών των ιόντων.

Εν κατακλείδι, η έκκριση των H^+ και HCO_3^- από το παχύ έντερο είναι μια συντονισμένη διαδικασία που διασφαλίζει την οξεοβασική ισορροπία και τη συνολική υγεία του εντερικού περιβάλλοντος. Η ισορροπία μεταξύ της έκκρισης H^+ και HCO_3^- στο παχύ έντερο είναι ζωτικής σημασίας για την:

- **ρύθμιση του τοπικού pH**, φροντίζοντας με αυτό τον τρόπο την προστασία του βλεννογόνου του εντέρου.
- **ρύθμιση της Οσμωτικότητας**, συμβάλλοντας στην ισορροπία των υγρών και των ηλεκτρολυτών στον εντερικό αυλό.
- **ρύθμιση της μικροβιακής ισορροπίας**, μέσω διατήρηση ενός ευνοϊκού περιβάλλοντος για την υγιή μικροβιακή χλωρίδα του εντέρου.

Κινητικότητα

Η κινητικότητα του παχέος εντέρου είναι μια εξαιρετικά περίπλοκη διαδικασία, που καθίσταται δύσκολη η διερεύνηση λόγω έλλειψης τυποποιημένης ορολογίας και μετρήσεων. Επιπλέον, η κινητικότητα του παχέος εντέρου είναι σχετικά αργή διαδικασία σε σύγκριση με την εγγύς γαστρεντερική οδό και οι μελέτες απαιτούν παρατεταμένη παρατήρηση.

Τα μοτίβα κινητικότητας του παχέος εντέρου διακρίνονται σε δύο κύρια μοτίβα, **την τμηματική δραστηριότητα και την πολλαπλασιαζόμενη δραστηριότητα.**

Η τμηματική δραστηριότητα αποτελείται από μεμονωμένες συσπάσεις ή ρυθμικές εκρήξεις συσπάσεων. Ο στόχος αυτών των συσπάσεων είναι να προωθήσουν τα περιττώματα



περιφερικά μέσω μιας κατευθυνόμενης κλίσης πίεσης προς το ορθό σε διακριτές αποστάσεις επιτρέποντας με αυτό τον τρόπο την ανάμειξη του περιεχομένου του παχέος εντέρου, προάγοντας τη βέλτιστη απορρόφηση.

Το δεύτερο μοτίβο είναι η πολλαπλασιαζόμενη δραστηριότητα, που συνήθως ταξινομείται με βάση το πλάτος, ως διαδιδόμενες συσπάσεις χαμηλού πλάτους ή υψηλού πλάτους.

- Οι διαδιδόμενες συσπάσεις **υψηλού πλάτους** αναφέρονται ιστορικά ως μαζικές κινήσεις ή μεταναστευτικά κινητικά συμπλέγματα, των οποίων ο ρόλος είναι η μετατόπιση μεγάλων ποσοτήτων περιεχομένου μέσω του παχέος εντέρου. Αυτά διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην αφόδευση, με μαζικές κινήσεις που προωθούν μεγαλύτερους όγκους κοπράνων στο άπω κόλον και αδειάζουν το κατιόν κόλον στο σιγμοειδές κόλον και στο ορθό.
- **Λίγα είναι γνωστά για τις συσπάσεις που διαδίδονται με το μηχανισμό του χαμηλού πλάτους,**

Φαίνεται ότι η κινητικότητα του παχέος εντέρου χαρακτηρίζεται από ένα κερκάδιο ρυθμό λειτουργίας με μέγιστες κορυφές δραστηριότητας αμέσως μετά το ξύπνημα και μετά τα γεύματα. Ο ύπνος σχετίζεται με μείωση της κινητικότητας του παχέος εντέρου.

Η κατάποση τροφής αυξάνει τη συνολική κινητικότητα του παχέος εντέρου για περίπου 2 ώρες. Το αντανακλαστικό αυτό διεγείρεται όχι μόνο από τη γαστρική διάταση, μετά την είσοδο της τροφής στον γαστρεντερικό σωλήνα αλλά και από το κεντρικό νευρικό σύστημα, που ενεργοποιείται μετά την οπτική επαφή με την τροφή.

Επιπλέον, σημαντικό ρόλο στην κινητικότητα του παχέος εντέρου παίζει και η σύνθεση του γεύματος. Η τροφή πλούσια σε υδατάνθρακες προκαλεί αυξημένη δραστηριότητα αλλά η διάρκεια της είναι σχετικά βραχύβια, ενώ τα λιπαρά γεύματα προκαλούν μακροπρόθεσμες αποκρίσεις.

Σημαντικό ρόλο στην κινητικότητα του παχέος εντέρου αναλαμβάνει και το αυτόνομο νευρικό σύστημα, μέσω της ρύθμισης της λειτουργία του παχέος εντέρου μέσω των δύο κύριων κλάδων του:

1. Συμπαθητικό Νευρικό Σύστημα:

- Οι συμπαθητικές νευρικές ίνες, μέσω του ανώτερου και του κατώτερου μεσεντερικού πλέγματος, μειώνουν τόσο την κινητικότητα του παχέος εντέρου αλλά και την κυκλοφορία του αίματος προς το τοίχωμα του παχέος εντέρου, ενεργώντας μέσω της έκκρισης της νορεπινεφρίνης, η οποία αναστέλλει την κινητικότητα και τις εκκρίσεις του εντέρου.



2. Παρασυμπαθητικό Νευρικό Σύστημα:

- Οι παρασυμπαθητικές ίνες, το πνευμονογαστρικό νεύρο (vagus nerve) για το ανώτερο μέρος του παχέος εντέρου και από τις ιερές νωτιαίες ρίζες (S2-S4) για το κατώτερο μέρος του παχέος εντέρου, συμπεριλαμβανομένου του κατιόντος και του ορθού, ενεργούν μέσω της έκκρισης ακετυλοχολίνης μέσω των νευρικών απολήξεων, αυξάνοντας την κινητικότητα του παχέος εντέρου και ενισχύοντας τις περισταλτικές κινήσεις και τις εκκρίσεις του εντέρου.

Επιπρόσθετα, η ρύθμιση της κινητικότητας του παχέος εντέρου προκύπτει μέσα από την συνεργασία μεταξύ του κεντρικού νευρικού συστήματος και του εντερικού νευρικού συστήματος, (**Μυεντερικό Πλέγμα του Auerbach και το υποβλεννογόνιο Πλέγμα του Meissner**) το οποίο αποτελεί ένα δίκτυο νευρώνων στο τοίχωμα του εντέρου. Μέσω αυτής της συντονισμένης συνεργασίας μεταξύ αυτόνομου και εντερικού νευρικού συστήματος, διασφαλίζεται η εύρυθμη ρύθμιση της κινητικότητας του παχέος εντέρου, επιτρέποντας την αποτελεσματική μετακίνηση, απορρόφηση και έκκριση του περιεχομένου του εντέρου.

Αφόδευση

Η συχνότητα της αφόδευσης είναι εξίσου μεταβλητή μεταξύ των ατόμων όπως και η αντίληψή τους για μη φυσιολογική συχνότητα κοπράνων. Ένα άτομο που κάνει περισσότερες από τρεις χαλαρές κενώσεις καθημερινά θεωρείται ότι έχει διάρροια, ενώ λιγότερες από τρεις εβδομαδιαίες κενώσεις θεωρούνται δυσκοιλιότητα. Οποιαδήποτε συχνότητα εντός αυτού του εύρους θεωρείται φυσιολογική.

Ο μηχανισμός αφόδευσης είναι η διαδικασία αποβολής των κοπράνων δια μέσω του πρωκτού. Η διαδικασία αυτή περιλαμβάνει μια σειρά από συντονισμένες νευρομυϊκές δραστηριότητες. Αρχικά παρατηρείται συσσώρευση κοπράνων στο ορθό, που συσσωρεύονται εκεί μέσω των περισταλτικών κινήσεων του παχέος εντέρου. Η συσσώρευση κοπράνων οδηγεί στη διάταση του τοιχώματος του ορθού, ασκώντας με αυτό τον τρόπο αυξανόμενη πίεση στα τοιχώματα του Ορθού. Ακολουθεί η ενεργοποίηση των μηχανικών υποδοχέων στο τοίχωμα του ορθού, με αποτέλεσμα μέσω των αισθητικών νεύρων τα νευρικά σήματα να αποστέλλονται στον εγκέφαλο, δημιουργώντας την αντίληψη της ανάγκης για αφόδευση και ενεργοποιώντας το αντανακλαστικό της αφόδευσης. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την χαλάρωση **του έξω σφιγκτήρα του πρωκτού**, ο οποίος βρίσκεται κάτω από τον έλεγχο του αυτόνομου νευρικού συστήματος, την προώθηση των κοπράνων στο Ορθό μέσω περισταλτικών κινήσεων.

Ο έξω σφιγκτήρας του πρωκτικού, που βρίσκεται υπό εκούσιο έλεγχο, επιτρέπει τη διατήρηση των κοπράνων μέχρι να είναι κατάλληλη η στιγμή για την αφόδευση. Εφόσον το επιτρέψουν οι συνθήκες, τότε ακολουθεί χαλάρωση του εκούσια. Η αυξημένη πίεση στην κοιλιακή χώρα (μέσω σύσπασης των κοιλιακών μυών και του διαφράγματος) βοηθά στην προώθηση των κοπράνων προς τα έξω ενώ συνεχείς περισταλτικές κινήσεις στο ορθό και στον πρωκτό βοηθούν στην έξοδο των κοπράνων.



Με την ολοκλήρωση της διαδικασίας της αφόδευσης, οι σφιγκτήρες συσπώνται εκ νέου για να αποτρέψουν την ανεξέλεγκτη ροή κοπράνων, ενώ οι μύες του πυελικού εδάφους και του κοιλιακού τοιχώματος επιστρέφουν στη φυσιολογική τους κατάσταση.

Οι βασικοί ρυθμιστικοί παράγοντες της αφόδευσης αποτελούν:

- **Παρασυμπαθητικό Νευρικό Σύστημα το οποίο ενισχύει τις περισταλτικές κινήσεις και τη χαλάρωση των σφιγκτήρων.**
- **Και το Συμπαθητικό Νευρικό Σύστημα το οποίο ελέγχει την σύσπαση των σφιγκτήρων και την παύση των περισταλτικών κινήσεων.**

Η αφόδευση είναι μια σύνθετη διαδικασία που εξαρτάται από την αρμονική λειτουργία του κεντρικού και περιφερικού νευρικού συστήματος, καθώς και των μυών του πυελικού εδάφους και του εντέρου. Διαταραχές σε αυτό το σύστημα μπορεί να οδηγήσουν σε προβλήματα όπως δυσκοιλιότητα ή ακράτεια.

Εμβρυολογία παχέος εντέρου και ορθού

Καμία ολοκληρωμένη συζήτηση για την ανατομία του παχέος εντέρου δεν είναι πλήρης χωρίς την πλήρη κατανόηση της εμβρυολογίας του. Η γνώση της εμβρυολογικής ανατομίας του πρόσθιου εντέρου, του μέσου και του οπίσθιου εντέρου δημιουργεί ένα πλαίσιο στο οποίο εξετάζονται οι ώριμες δομικές και λειτουργικές ανατομικές σχέσεις.

Ο πρωτογενής εντερικός σωλήνας προέρχεται από το ενδόδερμα, ο οποίος χωρίζεται σε τρία τμήματα στην αρχή της τρίτης εβδομάδας ανάπτυξης, και τα οποία είναι:

- το πρόσθιο έντερο,
- το μέσον έντερο και το
- κατώτερο έντερο.

Το μέσον έντερο, είναι υπεύθυνο για το σχηματισμό του τυφλού μαζί με την σκωληκοειδή απόφυση, του ανιόντος κόλου και το εγκάρσιο κόλον, όπως επίσης το κατώτερο μέρος του δωδεκαδακτύλου, πιο συγκεκριμένα εκτός από το τμήμα του δωδεκαδακτύλου στο εγγύς τμήμα του που εκβάλλει το φύμα του Vater, το οποίο προέρχεται όπως και το πρώτο τμήμα του δωδεκαδάκτυλου από **το πρόσθιο έντερο του εμβρύου**. **Το μέσο έντερο** θα σχηματίσει εκτός από το άπω τμήμα του δωδεκαδάκτυλου, δηλαδή κάτωθεν από το σημείο εκβολής του φύματος του Vater στο δωδεκαδάκτυλο, την νήστιδα και τον ειλεό.

Το κατώτερο έντερο θα σχηματίσει το κατιόν κόλον, το σιγμοειδές κόλον και το ορθό.

Κατά την 6η εβδομάδα της εμβρυϊκής ανάπτυξης, το μέσον έντερο προεξέχει προσωρινά στον ομφάλιο λώρο σχηματίζοντας την φυσιολογική εμβρυϊκή κήλη, λόγω της ταχείας ανάπτυξης και του περιορισμένου χώρου στην κοιλιά.



Περιστροφή του παχέος εντέρου κατά την εβρυογένεση

Μεταξύ της 10ης και 12ης εβδομάδας το μέσον έντερο υφίσταται μια περιστροφή 270 μοιρών γύρω από την άνω μεσεντέρια αρτηρία. Επιπρόσθετα, το έντερο επιστρέφει στην κοιλιακή κοιλότητα και ολοκληρώνει την περιστροφή του, ενώ το δωδεκαδάκτυλο παίρνει τη χαρακτηριστική του μορφή σχήματος "C", ενώ η νήστιδα και ο ειλεός τοποθετούνται εντός της κοιλιακής κοιλότητας και αποκτούν τις οριστικές τους θέσεις και σχέσεις.

Η απόκτηση μήκους και ο σχηματισμός αφιερωμένων αιμάτων και λεμφικών αποθεμάτων λαμβάνει χώρα κατά τη διάρκεια στην αρχή της τρίτης εβδομάδας ανάπτυξης (Fig.1-13).

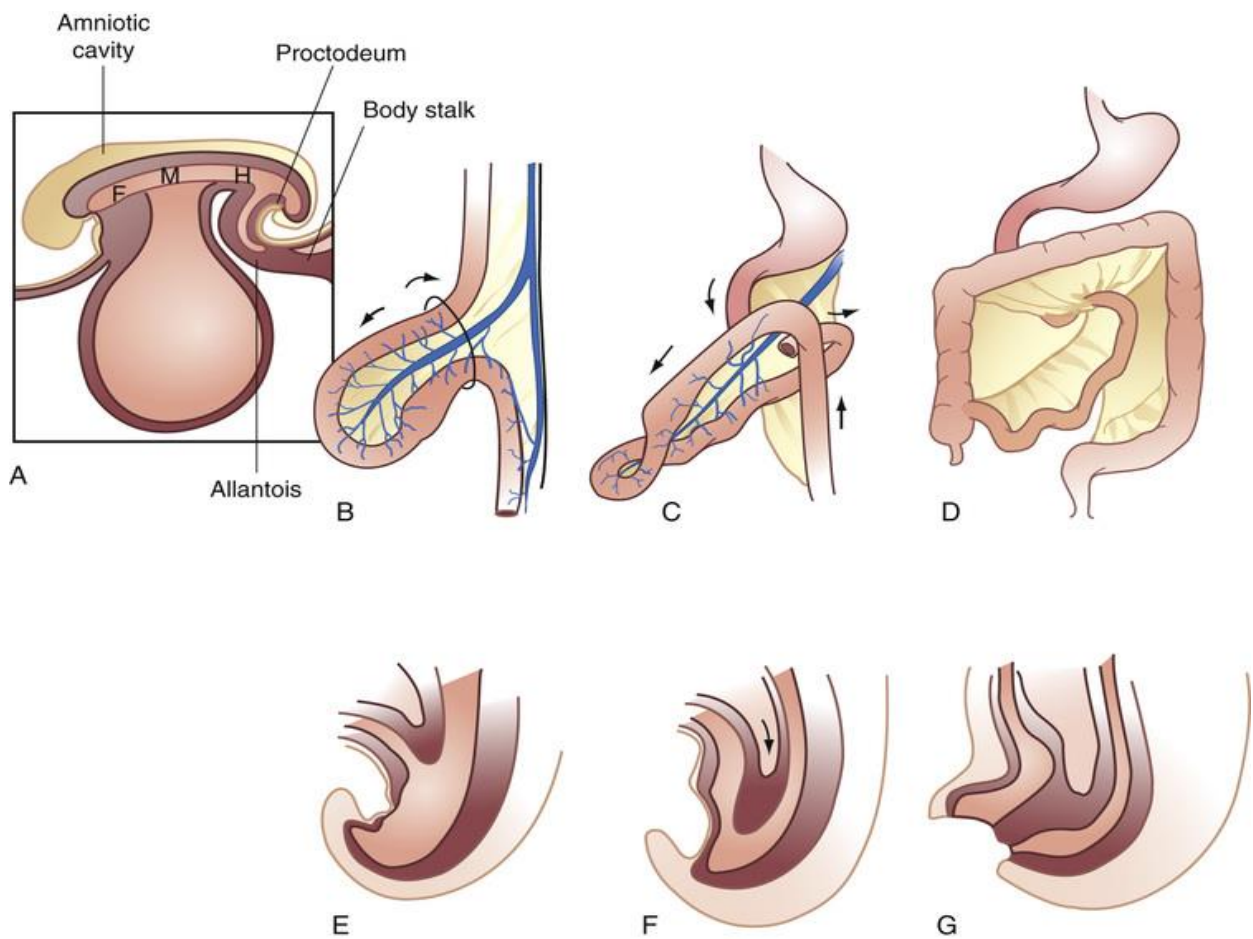


FIGURE 1-13: At the third week of development, the primitive tube can be divided into three regions (A): the foregut (F) in the head fold, the hindgut (H) with its ventral allantoic outgrowth in the smaller tail fold, and the midgut (M) between these two portions. Stages of development of the midgut are physiologic herniation (B), return to the abdomen (C), and fixation (D). At the sixth week, the urogenital septum migrates caudally (E) and separates the intestinal and urogenital tracts (F, G). (From Corman ML, editor: Colon and rectal surgery, ed 4, Philadelphia, 1998, Lippincott-Raven, p 2.)



Η αιμάτωση των δομών που προέρχονται από το **πρόσθιο έντερο** και καταλήγουν στο εγγύς τμήμα του δωδεκαδάκτυλου, στο δεύτερο δηλαδή τμήμα του δωδεκαδακτύλου μέχρι και το σημείο εκβολής του φήματος του Vater, βασίζεται από την παροχή αίματος που χορηγείται από τον αλήρειο τρίποδα.

Η αιμάτωση του μέσου εντέρου, από το οποίο σχηματίζεται το τμήμα του δωδεκαδακτύλου κάτωθεν από το σημείο εκβολής του φύματος του Vater και το υπόλοιπο άπω κομμάτι του δωδεκαδακτύλου μέχρι το άπω εγκάρσιο κόλον, βασίζεται στην άνω μεσεντέρια αρτηρία (SMA).

Το άπω τρίτο του εγκάρσιου παχέος εντέρου, το κατιόν κόλον και το ορθό εξελίσσονται από την πτυχή του **οπίσθιου εντέρου** και τροφοδοτούνται από την κάτω μεσεντέριο αρτηρία (IMA).

Τα φλεβικά και λεμφικά κανάλια αντικατοπτρίζουν τα αντίστοιχα αρτηριακά τους και ακολουθούν τις ίδιες εμβρυολογικές διαιρέσεις.

Το πρωκτόδιο (cloaca), αποτελεί την περιοχή του πρωκτού που αναπτύσσεται από το **εξώδερμα**. Στην εμβρυολογία, το πρωκτόδιο είναι ένα επιθηλιακό ένθετο που βρίσκεται στο τελικό τμήμα του εντέρου και σχηματίζεται από την εσοχή της εξωτερικής επιφάνειας του εμβρύου. Συγκεκριμένα, το πρωκτόδιο αποτελεί το κατώτερο τμήμα του πρωκτικού καναλιού. Κατά την εμβρυϊκή ανάπτυξη, η κλοάκα υπάρχει σαν συνέχεια του οπίσθιου εντέρου, αλλά περίπου **την έκτη εβδομάδα** αρχίζει να διαιρείται και να διαφοροποιείται σε **πρόσθιο**, που αφορά το σχηματισμό του ουρογεννητικού συστήματος και **οπίσθιο**, που αφορά τον σχηματισμό του πρωκτικού σωλήνα και του σφιγκτήρα του πρωκτού. Ταυτόχρονα, η ουρογεννητική και η γαστρεντερική οδός διαχωρίζονται με ουραία μετανάστευση του ουρογεννητικού διαφράγματος. **Κατά τη δέκατη εβδομάδα ανάπτυξης** σχηματίζεται ο εξωτερικός σφιγκτήρας του πρωκτού, από την οπίσθια κλοάκα ενώ επίσης ολοκληρώνεται η κάθοδος του ουρογεννητικού διαφράγματος. Ο εσωτερικός σφιγκτήρας του πρωκτού σχηματίζεται **τη δωδέκατη εβδομάδα** από διευρυμένα κυκλικά μυϊκά στρώματα του ορθού.

Συνοψίζοντας, **το πρωκτόδιο, δηλαδή η κλοάκα**, είναι μια εξειδικευμένη περιοχή του πρωτόγονου περιφερικού ορθού που αποτελείται από ιστούς που προέρχονται από το ενδόδερμα και το εξώδερμα. Αυτή η περιοχή ενσωματώνεται στη ζώνη μετάβασης του πρωκτού, η οποία περιβάλλει την οδοντωτή γραμμή στον ενήλικα. Αυτή η ένωση σηματοδοτεί τη μετάβαση από το ενδόδερμα στο εξώδερμα και είναι μια σημαντική ανατομική και λειτουργική διαίρεση του πρωκτικού καναλιού.

Καρκίνος παχέος εντέρου

Το αδενοκαρκίνωμα του παχέος εντέρου και του ορθού είναι ο τρίτος πιο συχνός καρκίνος ενώ επιπρόσθετα είναι ο τρίτος πιο θανατηφόρος καρκίνος τόσο στους άνδρες (μετά από τον καρκίνο του προστάτη και του πνεύμονα) όσο και στις γυναίκες (μετά από τον καρκίνο του



μαστού και του πνεύμονα) στις Ηνωμένες Πολιτείες. Υπολογίστηκε ότι το 2015, διαγνώστηκαν 106.100 νέες περιπτώσεις καρκίνου του παχέος εντέρου (552.010 άνδρες και 54.090 γυναίκες) και 40.870 νέες περιπτώσεις καρκίνου του ορθού (23.580 άνδρες και 17.290 γυναίκες). Παραμένει η δεύτερη κύρια αιτία θανάτου από καρκίνο στις Ηνωμένες Πολιτείες. Ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου σε όλη τη ζωή στις Ηνωμένες Πολιτείες είναι 5,51% (1 στους 18) για τους άνδρες και 5,10% (1 στις 20) για τις γυναίκες. Ο κίνδυνος ανάπτυξης διηθητικού καρκίνου του παχέος εντέρου αυξάνεται με την ηλικία, με περισσότερο από το 90% των νέων περιπτώσεων να διαγιγνώσκονται σε ασθενείς άνω των 50 ετών. Η συχνότητα του καρκίνου του παχέος εντέρου από το 1998 έως το 2005 μειώθηκε με ρυθμό 2,8%/έτος για τους άνδρες και 2,2%/έτος για τις γυναίκες. Το ποσοστό θνησιμότητας για άνδρες και γυναίκες μειώθηκε 4,3% ετησίως κατά την περίοδο από το 2002 έως το 2005.

Έχει σημειωθεί σημαντική αύξηση στα ποσοστά 5ετούς επιβίωσης τα τελευταία 30 χρόνια. Η 5ετής επιβίωση για τον καρκίνο του παχέος εντέρου ήταν 52% από το 1975 έως το 1977, 59% από το 1984 έως το 1986 και 65% από το 1996 έως το 2004. Η 5ετής επιβίωση για τους Αμερικανούς με καρκίνο του ορθού ήταν 49% από το 1975 έως το 1977 % από το 1984 έως το 1986 και 67% από το 1996 έως το 2004.

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου εμφανίζεται σε κληρονομικές, σποραδικές και οικογενειακές μορφές. Ο κληρονομικός καρκίνος του παχέος εντέρου έχει περιγραφεί εκτενώς και χαρακτηρίζεται από οικογενειακό ιστορικό, νεαρή ηλικία έναρξης. Η οικογενής αδενωματώδης πολύποδα (FAP) και ο κληρονομικός μη πολυποειδής καρκίνος του παχέος εντέρου (HNPCC) αποτελούν το αντικείμενο πολλών μελετών που έχουν παράσχει σημαντικές πληροφορίες για την παθογένεση του ορθοκολικού καρκίνου.

Ο σποραδικός καρκίνος του παχέος εντέρου εμφανίζεται απουσία οικογενειακού ιστορικού, επηρεάζει γενικά έναν ηλικιωμένο πληθυσμό (ηλικίας 60 έως 80 ετών) και συνήθως εκδηλώνεται ως μεμονωμένη βλάβη του παχέος εντέρου ή του ορθού. Οι γενετικές μεταλλάξεις που σχετίζονται με αυτό τον τύπο καρκίνου περιορίζονται στον ίδιο τον όγκο, **σε αντίθεση με την κληρονομική νόσο**, στην οποία η συγκεκριμένη μετάλλαξη είναι παρούσα σε όλα τα κύτταρα του προσβεβλημένου ατόμου.

Ωστόσο, η γενετική του καρκίνου του παχέος εντέρου όσο αφορά την έναρξη και την εξέλιξη του μπορεί, σε ορισμένες περιπτώσεις, να εμφανίσει παρόμοια μονοπάτια εξέλιξης τόσο στις κληρονομικές όσο και στις σποραδικές μορφές της νόσου. Οι μελέτες των σχετικά σπάνιων κληρονομικών μοντέλων της νόσου έχουν ενισχύσει σημαντικά την κατανόηση της γενετικής της κοινής σποραδικής μορφής.

Η έννοια του οικογενούς καρκίνου του παχέος εντέρου είναι σχετικά πρόσφατη. Οι οικογενείς μορφές καρκίνου του παχέος εντέρου σχετίζονται με περιπτώσεις όπου πολλά περιστατικά καρκίνου του παχέος εντέρου εντοπίζονται στην ίδια οικογένεια, χωρίς όμως να σχετίζονται ή να μπορούν να δικαιολογηθούν από τα γνωστά κληρονομικά σύνδρομα. Αυτό



μπορεί να οφείλεται σε συνδυασμό είτε γενετικών, είτε περιβαλλοντικών παραγόντων ή σε συνδυασμό των δύο.

Ο κίνδυνος καρκίνου του παχέος εντέρου κατά τη διάρκεια ζωής αυξάνεται για τα μέλη οικογενειών στις οποίες η πρώτη περίπτωση καρκίνου εμφανίζεται σε νεαρή ηλικία (<50 ετών) και υπάρχει στενή συγγένεια στον ασθενή (συγγενής πρώτου βαθμού). Ο κίνδυνος αυξάνεται καθώς αυξάνεται ο αριθμός των μελών της οικογένειας με καρκίνο του παχέος εντέρου (Πίνακας 1-1). Ένα άτομο που είναι συγγενής πρώτου βαθμού ενός ασθενούς που έχει διαγνωστεί με καρκίνο του παχέος εντέρου πριν από την ηλικία των 50 ετών, έχει διπλάσιες πιθανότητες από ένα άτομο του γενικού πληθυσμού να αναπτύξει καρκίνο του παχέος εντέρου. Αυτή η μορφή κληρονομικότητας έχει αποτελέσει αντικείμενο πολλών ερευνών. Γενετικοί πολυμορφισμοί, τροποποιητές γονιδίων και μεταλλάξεις στην τυροσινική κινάση έχουν εμπλακεί σε διάφορες μορφές οικογενούς καρκίνου του παχέος εντέρου.

Πίνακας 1-1

Familial Risk and Colon Cancer

<u>ΟΙΚΟΓΕΝΙΑΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ</u>	<u>ΚΑΤΑ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΚΑΡΚΙΝΟ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ</u>
Γενικός πληθυσμός των ΗΠΑ 6%	6%
Ένας συγγενής πρώτου βαθμού με καρκίνο του παχέος εντέρου	2- έως 3-πλάσια αύξηση
Δύο συγγενείς πρώτου βαθμού με καρκίνο του παχέος εντέρου	3- έως 4-πλάσια αύξηση
Συγγενής πρώτου βαθμού με καρκίνο του παχέος εντέρου που διαγνώστηκε σε ηλικία ≤ 50 ετών.	3- έως 4-πλάσια αύξηση
Ένας συγγενής δεύτερου ή τρίτου βαθμού με καρκίνο του παχέος εντέρου.	1,5-πλάσια αύξηση
Δύο συγγενείς δεύτερου ή τρίτου βαθμού με καρκίνο του παχέος εντέρου.	2- έως 3-πλάσια αύξηση
Ένας συγγενής πρώτου βαθμού με αδενωματώδη πολύποδα.	Διπλάσια αύξηση

* First-degree relatives include parents, siblings, and children. Second-degree relatives include grandparents, aunts, and uncles. Third-degree relatives include great-grandparents and cousins.

From Burt RW: Colon cancer screening. Gastroenterology 119:837–853, 2000.



Γενετική του καρκίνου του παχέος εντέρου

Ο τομέας της γενετικής του καρκίνου του παχέος εντέρου έφερε επανάσταση το 1988 με την περιγραφή των γενετικών αλλαγών, που εμπλέκονται στην εξέλιξη ενός καλοήθους αδενωματώδους πολύποδα σε διηθητικό καρκίνωμα. Έκτοτε, υπήρξε μια έκρηξη πρόσθετων πληροφοριών σχετικά με τις μοριακές και γενετικές οδούς που οδηγούν σε καρκίνο του παχέος εντέρου.

- Τα ογκοκατασταλτικά γονίδια,
- τα γονίδια επιδιόρθωσης ασυμφωνίας DNA (MMR),
- τα πρωτο-ογκογονίδια και
- τα συμβάντα υπερμεθυλίωσης προαγωγέα

συμβάλλουν στη νεοπλασία του παχέος εντέρου σε σποραδικές και κληρονομικές μορφές.

Το πολλαπλών βαθμίδων μοντέλο καρκινογένεσης αδενώματος-καρκινώματος Fearon-Vogelstein της νεοπλασίας του παχέος εντέρου αντιπροσωπεύει ένα από τα πιο γνωστά μοντέλα καρκινογένεσης (Εικ. 1-14). Αυτή η αλληλουχία εξέλιξης του όγκου περιλαμβάνει βλάβη στα πρωτο-ογκογονίδια και στα ογκοκατασταλτικά γονίδια. Το μοντέλο καρκινογένεσης πολλαπλών σταδίων μπορεί να χρησιμεύσει ως πρότυπο για να καταδείξει πώς ορισμένες πρώιμες μεταλλάξεις, παράγουν συσσωρευμένα ελαττώματα που οδηγούν σε νεοπλασία. Οι συγκεκριμένες συμβάλλουσες μεταλλάξεις σε γονίδια όπως η αδενωματώδης πολυποδίαση coli (APC) έχουν μελετηθεί εντατικά. (Πίνακας 1-2).

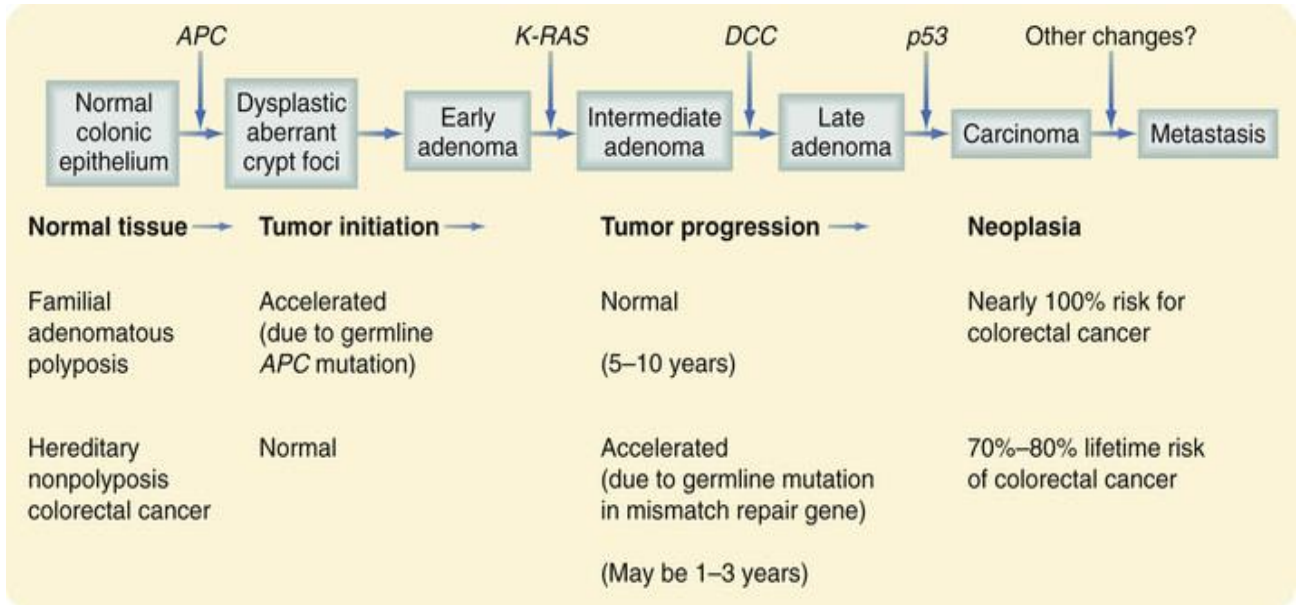


FIGURE 1-14: Adenoma-carcinoma sequence in sporadic and hereditary colorectal cancer. (From Ivanovich JL, Read TE, Ciske DJ, et al: A practical approach to familial and hereditary colorectal cancer. Am J Med 107:68–77, 1999.)



Πίνακας 1.2

Γονιδιακές μεταλλάξεις που προάγουν τον καρκίνο του παχέος εντέρου

ΤΥΠΟΣ ΜΕΤΑΛΛΑΞΗΣ	ΓΟΝΙΔΙΑΚΗ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ	ΑΣΘΕΝΕΙΑ ΠΟΥ ΠΡΟΚΑΛΕΙ Η ΜΕΤΑΛΛΑΞΗ
Γαμετικές (germline) μεταλλάξεις (δηλαδή κληρονομικοί καρκίνοι)	APC	οικογενής αδενωματώδης πολυποδίαση (FAP)
	MMR	κληρονομικός μη-πολυποδιακός καρκίνος του παχέος εντέρου (Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer, HNPCC), ή αλλιώς σύνδρομο του Lynch
Σωματική μετάλλαξη	Ογκογ: myc, ras, src, erbB	Σποραδική νόσος
	Ογκοκατασταλτικά γονίδια: TP53, DCC, APC	
	MMR genes: bMSH2, bMLH1, bPMS1, bPMS2, bMSH6, bMSH3	
Γενετικός πολυμορφισμός	APC	Οικογενής καρκίνος του παχέος εντέρου σε Εβραίους Ασκενάζι



Ειδικά Γονίδια και Μεταλλάξεις

Ογκοκατασταλτικά γονίδια

Τα ογκοκατασταλτικά γονίδια παράγουν πρωτεΐνες που αναστέλλουν το σχηματισμό όγκου, ρυθμίζοντας τη μιτωτική δραστηριότητα και παρέχοντας ανασταλτικό έλεγχο του κυτταρικού κύκλου. Ο σχηματισμός όγκου συμβαίνει όταν αυτοί οι ανασταλτικοί έλεγχοι απορυθμίζονται με μετάλλαξη. Σημειακές μεταλλάξεις, απώλεια ετεροζυγωτίας, μεταλλάξεις μετατόπισης πλαισίου και υπερμεθυλίωση προαγωγέα είναι όλοι οι τύποι γενετικών και επιγενετικών αλλαγών που μπορούν να προκαλέσουν αποτυχία ενός ογκοκατασταλτικού γονιδίου.

Τα πρώτα γονίδια που μεταλλάσσονται στην αλληλουχία αναφέρονται συχνά και ως γονίδια gatekeeper, επειδή παρέχουν αναστολή του κυτταρικού κύκλου και ρυθμιστικό έλεγχο σε συγκεκριμένα σημεία ελέγχου στην κυτταρική διαίρεση. Η αποτυχία ρύθμισης της φυσιολογικής κυτταρικής λειτουργίας από τα ογκοκατασταλτικά γονίδια περιγράφεται κατάλληλα με τον όρο απώλεια λειτουργίας. Και τα δύο αλληλόμορφα του γονιδίου πρέπει να είναι μη λειτουργικά για να ξεκινήσει ο σχηματισμός όγκου.

Το γονίδιο APC είναι ένα ογκοκατασταλτικό γονίδιο που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 5q21. Το προϊόν του έχει μήκος 2843 αμινοξέων και σχηματίζει ένα κυτταροπλασματικό σύμπλοκο με GSK-3β (μια κινάση σερίνης-θρεονίνης), β-κατενίνη και αξίνη. Η β-κατενίνη, μια πολυλειτουργική πρωτεΐνη, είναι ένα δομικό συστατικό των συνδέσεων προσκολλήσεων των επιθηλιακών κυττάρων και του κυτταροσκελετού της ακτίνης. Επίσης δεσμεύεται στο κυτταρόπλασμα με Tcf/LEF και στη συνέχεια μεταφέρεται στον πυρήνα, όπου ενεργοποιεί τη μεταγραφή γονιδίων όπως το c-myc και άλλα που ρυθμίζουν την κυτταρική ανάπτυξη και πολλαπλασιασμό. Η APC επομένως συμμετέχει στον έλεγχο του κυτταρικού κύκλου ρυθμίζοντας την ενδοκυτταροπλασματική δεξαμενή β-κατενίνης. Οι πρωτεΐνες σηματοδότησης Wnt συνδέονται στενά με την οδό APC-β-κατενίνης.

Το APC επηρεάζει επίσης τον πολλαπλασιασμό του κυτταρικού κύκλου ρυθμίζοντας την έκφραση Wnt. Τα προϊόντα του γονιδίου Wnt είναι εξωκυτταρικά μόρια σηματοδότησης που βοηθούν στη ρύθμιση της ανάπτυξης των ιστών σε όλο τον οργανισμό. Οι πρωτεΐνες σηματοδότησης Wnt συνδέονται στενά με την οδό APC-β-κατενίνης. Υπό κανονικές συνθήκες, τα μειωμένα ενδοκυτταροπλασματικά επίπεδα β-κατενίνης αναστέλλουν την έκφραση Wnt. Όταν το APC μεταλλάσσεται, ωστόσο, τα επίπεδα β-κατενίνης αυξάνονται και το Wnt ενεργοποιείται. Η υπερέκφραση του Wnt οδηγεί στην ενεργοποίηση των γονιδίων-στόχων Wnt, όπως η κυκλίνη D1 και το MYC, που οδηγούν τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων και το σχηματισμό όγκων.

Οι πιο πρώιμες μεταλλάξεις στην αλληλουχία αδενώματος-καρκινώματος εμφανίζονται στο γονίδιο APC. Η πιο πρώιμη φαινοτυπική αλλαγή που υπάρχει είναι γνωστή ως ανώμαλος σχηματισμός κρύπτης και οι πιο σταθερές γενετικές εκτροπές μέσα σε αυτά τα κύτταρα είναι ασυνήθιστα βραχείες πρωτεΐνες γνωστές ως περικοπές APC. Οι περισσότερες κλινικά



σχετικές διαταραχές στην APC είναι μεταλλάξεις περικοπής που δημιουργούνται από ακατάλληλη μεταγραφή κωδικονίων πρόωρου τερματισμού. Μια μετάλλαξη περικοπής APC βλαστικής γραμμής είναι υπεύθυνη για την αυτοσωμική επικρατούσα κληρονομική νόσο FAP.

Το 30% των περιπτώσεων FAP είναι de novo μεταλλάξεις βλαστικής σειράς, που παρουσιάζονται χωρίς οικογενειακό ιστορικό της νόσου. Η FAP είναι σπάνια, με εκτιμώμενη συχνότητα εμφάνισης 1 στις 10.000 γεννήσεις ζωντανών γεννήσεων στις Ηνωμένες Πολιτείες, χωρίς προδιάθεση φύλου. Χαρακτηρίζεται τυπικά από περισσότερους από 100 αδενωματώδεις πολύποδες που υπάρχουν στο κόλον και το ορθό. Αυτοί οι πολύποδες συχνά ανέρχονται σε χιλιάδες και σχεδόν πάντα εκδηλώνονται στα τέλη της δεύτερης ή στις αρχές της τρίτης δεκαετίας της ζωής (Εικ. 1.15) Επειδή ορισμένοι από αυτούς τους πολύποδες προχωρούν μέσω της αλληλουχίας αδενώματος-καρκινώματος, οι περισσότεροι ασθενείς με FAP πεθαίνουν από καρκίνο του παχέος εντέρου μέχρι την πέμπτη δεκαετία της ζωής τους, απουσία χειρουργικής επέμβασης. Το FAP παρουσιάζει μεγάλο ενδιαφέρον για εκείνους που μελετούν τον σποραδικό καρκίνο του παχέος εντέρου, επειδή μεταλλάξεις αποκοπής APC παρόμοιες με αυτές που βρέθηκαν σε ασθενείς με APC εμφανίζονται στο 85% των σποραδικών καρκίνων του παχέος εντέρου.

Οι περισσότερες μεταλλάξεις περικοπής APC συμβαίνουν στην περιοχή μεταλλακτικής συστάδας του γονιδίου, μια περιοχή υπεύθυνη για τη δέσμευση της β-κατενίνης. Ωστόσο, υπάρχουν συσχετίσεις γονότυπου-φαινότυπου με μεταλλάξεις σε άλλες περιοχές του γονιδίου. Για παράδειγμα, μεταλλάξεις κοντά στο 5' άκρο του γονιδίου παράγουν μια βραχεία κολοβωμένη πρωτεΐνη που προκαλεί το σύνδρομο γνωστό ως εξασθενημένο FAP ή (AFAP). Αυτοί οι ασθενείς έχουν συνήθως πολύ λιγότερους από τους εκατοντάδες πολύποδες που συνήθως συνδέονται με FAP και η νόσος έχει την τάση να μην προσβάλλει το ορθό. Το κλασικό FAP χαρακτηρίζεται από μεταλλάξεις περικοπής που συμβαίνουν στο γονίδιο από το κωδικόνιο 1250 στο κωδικόνιο 1464. Οι μεταλλάξεις που συμβαίνουν μακρύτερα κατά μήκος του γονιδίου προς το άκρο 3' είναι σπάνιες και πιθανότατα έχουν ως αποτέλεσμα έναν πολύ εξασθενημένο φαινότυπο ή καμία ανιχνεύσιμη ανωμαλία.

Η μεταβλητότητα του φαινότυπου FAP καταδεικνύεται επίσης από την παρουσία ή την απουσία εξωεντερικών εκδηλώσεων της νόσου. Στο παρελθόν, ο όρος σύνδρομο Gardner χρησιμοποιήθηκε για να περιγράψει τη συνέκφραση άφθονων αδενωματωδών πολυπόδων του παχέος εντέρου μαζί με οστεώματα της κάτω γνάθου και του κρανίου, τους δεσμοειδής όγκους του μεσεντερίου και τα περιампуλιακά νεοπλάσματα (νεοπλάσματα που αναπτύσσονται στην περιοχή γύρω από την αμπούλα του Vater). Πολλές άλλες σχετικές διαταραχές έχουν περιγραφεί με το πέρασμα των χρόνων, συμπεριλαμβανομένων των θηλωδών όγκων του θυρεοειδούς αδένου, των μυελοβλαστωμάτων, των υπερτροφικών γαστρικών πολυπόδων και της συγγενούς υπερτροφίας του χρωματισμένου επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς της ίριδας (CHRPE). Η έκφραση των εξωεντερικών εκδηλώσεων του FAP εξαρτάται από τη θέση της μετάλλαξης, με τα περισσότερα από αυτά τα σημεία να



φαίνονται μόνο όταν η περικοπή συμβαίνει σε μια πολύ μικρή περιοχή της περιοχής μεταλλακτικής συστάδας.

Μια άλλη μετάλλαξη APC που εμπλέκεται σε περίπου 25% των καρκίνων του παχέος εντέρου, που προσβάλλουν τους Εβραίους Ασκενάζι, είναι η μετάλλαξη του σημείου I1307 που προκαλείται από την αντικατάσταση ισολευκίνης με λυσίνη στο κωδικόνιο 1307. Αρχικά πιστευόταν ότι ήταν ένας γενετικός πολυμορφισμός, μια υποκατάσταση που δεν επηρεάζει την πρωτεϊνή δομή. Ωστόσο, πλέον αναγνωρίζεται ως πιθανώς η πιο σημαντική αιτία οικογενούς καρκίνου του παχέος εντέρου σε αυτόν τον πληθυσμό.

Μεταλλάξεις MYH και πολυποδίαση συσχετιζόμενη με MYH

Ορισμένες οικογένειες έχουν χαρακτηριστεί με φαινότυπο που μοιάζει με αυτόν του FAP ή του AFAP, αλλά χωρίς ανιχνεύσιμο γονιδιακό ελάττωμα APC. Το 2002, δημοσιεύθηκε μια αναφορά μιας οικογένειας Ουαλών (οικογένεια N) με εμφανή υπολειπόμενη κληρονομικότητα πολλαπλών ορθοκολικών πολύποδων και καρκίνου. Κατά την ανάλυση της APC του όγκου, βρέθηκαν συχνές σωματικές μεταλλάξεις που χαρακτηρίζονται από υποκαταστάσεις G : C σε T : A που συνήθως προκαλούνται από οξειδωτική βλάβη του DNA. Οι συγγραφείς διαπίστωσαν ότι τα μέλη της οικογένειας που επηρεάστηκαν είχαν δύο διακριτές μεταλλάξεις στο γονίδιο MYH, ένα γονίδιο που είναι υπεύθυνο για την επιδιόρθωση της εκτομής βάσης και χρησιμοποιείται για την επιδιόρθωση της οξειδωτικής βλάβης του DNA υποδεικνύοντας έτσι ότι, σε αντίθεση με το FAP, το μοτίβο κληρονομικότητας του είναι υπολειπόμενο στη φύση.

Από αρκετές επακόλουθες έρευνες συγγενών με οικογενή ορθοκολικό καρκίνο ή μοτίβα κληρονομικότητας πολύποδων, έχει καταστεί σαφές ότι υπάρχουν και μπορεί να συνυπάρχουν στον ίδιο ασθενή ένας αριθμός μεταλλάξεων MYH. Η μετάλλαξη έχει χαρακτηριστεί σε πληθυσμούς της Βόρειας Ευρώπης, της Ινδίας και του Πακιστάν, ενώ φαίνεται να επηρεάζει την παραγωγή πολυπόδων και όγκων, προάγοντας ελαττωματικά APC και ονομάζεται πολυποδίαση που σχετίζεται με το MYH (MAP). Αν και το ποσοστό των καρκίνων του παχέος εντέρου που αποδίδονται σε μεταλλάξεις MYH βλαστικής σειράς είναι άγνωστο, όλοι οι ασθενείς με διαληθλικές μεταλλάξεις MYH, δηλαδή να φέρουν και στα δύο αλληλόμορφα του γονιδίου MYH μεταλλάξεις, διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο του παχέος εντέρου. Μεγαλύτεροι αριθμοί πολυπόδων (100 έως 1000) και σε συνδυασμό με εξωκολικές εκδηλώσεις, όπως για παράδειγμα αδενώματα του δωδεκαδακτύλου, σχετίζονται με την παρουσία περισσότερων της μιας βλαστικής σειράς μεταλλάξεων MYH σε έναν μόνο ασθενή.

Είναι προφανές ότι ο φαινότυπος MAP είναι εξαιρετικά μεταβλητός και ότι η κλινική διαχείριση, προς το παρόν, **θα πρέπει να ακολουθεί τις κατευθυντήριες γραμμές που είχαν καθοριστεί προηγουμένως για FAP και AFAP**. Η χειρουργική επέμβαση σε φορείς που έχουν πολύποδες είναι είτε IPAΑ (πρωκτοκολεκτομή με ειλεοπρωκτική αναστόμωση) ή ειλεορθική αναστόμωση, ανάλογα με την κατάσταση του ορθού. Η κολονοσκόπηση και η



παρακολούθηση του δωδεκαδακτύλου κάθε 1 ή 2 χρόνια για όσους έχουν διαλληλικές μεταλλάξεις είναι απαραίτητη, δεδομένης της αβεβαιότητας του φυσικού ιστορικού της νόσου.

Παραμένει ασαφές εάν οι ετεροζυγώτες διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο του παχέος εντέρου. Όλοι οι απόγονοι εκείνων που πάσχουν από τη νόσο μπορούν να είναι σίγουροι ότι είναι ετεροζυγώτες, εκτός κι αν έχουν πολλαπλούς πολύποδες, ένα εξαιρετικά απίθανο γεγονός. Ωστόσο, είναι βέβαιο ότι οι ασθενείς με MAP πρέπει να διακρίνονται από εκείνους με FAP ή AFAP, επειδή συνεπάγεται αυξημένο κίνδυνο στα αδέρφια και όχι στους απογόνους. Για όσους έχουν διαλληλικές μεταλλάξεις, οι σύζυγοι μπορούν επίσης να εξεταστούν στην απίθανη περίπτωση που και οι δύο σύζυγοι διαθέτουν υπολειπόμενο αλληλόμορφο MYH στον ίδιο τόπο.

Το πιο συχνά μεταλλαγμένο ογκοκατασταλτικό γονίδιο στην ανθρώπινη νεοπλασία είναι το p53 (TP53), που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 17p. Οι μεταλλάξεις της p53 είναι παρούσες στο 75% των καρκίνων του παχέος εντέρου και εμφανίζονται μάλλον αργά στην αλληλουχία αδενώματος-καρκινώματος. Υπό κανονικές συνθήκες, η p53 δρα προκαλώντας απόπτωση ως απόκριση σε κυτταρική βλάβη ή προκαλώντας διακοπή του κυτταρικού κύκλου G1, επιτρέποντας την εμφάνιση μηχανισμών επιδιόρθωσης του DNA. Ένα από τα χαρακτηριστικά της μεταλλαγμένης p53 είναι ότι δεν είναι σε θέση να ενεργοποιήσει το γονίδιο BAX για να προκαλέσει απόπτωση. Για το ρόλο του στη ρύθμιση της απόπτωσης, το p53 είναι γνωστό ως ο φύλακας του γονιδιώματος. Η μειοψηφία των ασθενών με καρκίνο του παχέος εντέρου, που έχουν άθικτη p53 στους όγκους τους, μπορεί να έχουν πλεονέκτημα επιβίωσης. Μελέτες έχουν δείξει ότι η προγνωστική σημασία μπορεί να σχετίζεται με την κατάσταση του όγκου p53.

Ένας αριθμός γονιδίων στο χρωμόσωμα 18q εμπλέκονται στον καρκίνο του παχέος εντέρου, συμπεριλαμβανομένων των SMAD2, SMAD4 και DCC. Οι πρωτεΐνες SMAD εμπλέκονται στην οδό μεταγωγής σήματος μετασχηματιστικού αυξητικού παράγοντα-β. Τα SMAD2 και SMAD4 μεταλλάσσονται στο 5% έως 10% των σποραδικών καρκίνων του παχέος εντέρου. Το DCC είναι ένα μεγάλο γονίδιο που εμπλέκεται σε αλληλεπιδράσεις κυττάρου-κυττάρου ή κυττάρου-μήτρας. Δεν είναι σαφές πώς το DCC εμπλέκεται άμεσα στη νεοπλασία του παχέος εντέρου. Το DPC4 είναι ένα γονίδιο δίπλα στο DCC και μπορεί να είναι το ογκοκατασταλτικό γονίδιο που έχει διαγραφεί σε μεταλλάξεις 18q.

Γονίδια επιδιόρθωσης ασυμφωνιών

Τα γονίδια MMR ονομάζονται γονίδια φροντίδας λόγω του σημαντικού τους ρόλου στην αστυνόμευση της ακεραιότητας του γονιδιώματος και στη διόρθωση των σφαλμάτων αντιγραφής του DNA. Τα γονίδια MMR που υφίστανται απώλεια λειτουργίας συμβάλλουν στην καρκινογένεση επιταχύνοντας την εξέλιξη του όγκου. Οι μεταλλάξεις στα γονίδια MMR (συμπεριλαμβανομένων των hMLH1, hMSH2, hMSH3, hPMS1, hPMS2 και hMSH6) έχουν ως αποτέλεσμα το σύνδρομο HNPCC. Περίπου το 3% των καρκίνων του παχέος εντέρου στις



Ηνωμένες Πολιτείες προκαλούνται από HNPCC. Οι μεταλλάξεις στα γονίδια MMR προκαλούν μικροδορυφορική αστάθεια. Οι μικροδορυφόροι είναι επαναλαμβανόμενες αλληλουχίες DNA που φαίνεται να κατανέμονται τυχαία σε όλο το γονιδίωμα. Η σταθερότητα αυτών των αλληλουχιών είναι ένα καλό μέτρο της γενικής ακεραιότητας του γονιδιώματος. Οι μεταλλάξεις του γονιδίου MMR οδηγούν σε σφάλματα στη φάση S όταν το DNA συντίθεται και αντιγράφεται πρόσφατα. Η μικροδορυφορική αστάθεια υπάρχει στο 10% έως 15% των σποραδικών όγκων και στο 95% των όγκων σε ασθενείς με HNPCC.

Ογκογένεση

Τα πρωτο-ογκογονίδια είναι γονίδια που παράγουν πρωτεΐνες, οι οποίες προάγουν την κυτταρική ανάπτυξη και πολλαπλασιασμό. Οι μεταλλάξεις στα πρωτο-ογκογονίδια συνήθως προκαλούν αύξηση της λειτουργίας και μπορούν να προκληθούν από μετάλλαξη μόνο σε ένα από τα δύο αλληλόμορφα. Μετά τη μετάλλαξη, το γονίδιο ονομάζεται ογκογονίδιο.

Η υπερέκφραση αυτών των γονιδίων, που προσανατολίζονται στην ανάπτυξη, συμβάλλει στον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό των κυττάρων που σχετίζονται με τον καρκίνο. Τα προϊόντα των ογκογονιδίων μπορούν να χωριστούν σε διάφορες κατηγορίες. Για παράδειγμα, αυξητικοί παράγοντες (π.χ. μετασχηματιστικός αυξητικός παράγοντας-β, επιδερμικός αυξητικός παράγοντας, αυξητικός παράγοντας παρόμοιος με ινσουλίνη), υποδοχείς αυξητικού παράγοντα (π.χ. erbB2), μετατροπείς σήματος (π.χ. src, abl, ras) και πυρηνικά πρωτο-ογκογονίδια και οι παράγοντες μεταγραφής (myc) είναι όλα ογκογονιδιακά προϊόντα, που φαίνεται να έχουν ρόλο στην ανάπτυξη της νεοπλασίας του παχέος εντέρου.

Το πρωτο-ογκογονίδιο ras βρίσκεται στο χρωμόσωμα 12 και πιστεύεται ότι οι μεταλλάξεις συμβαίνουν νωρίς στην αλληλουχία αδενώματος-καρκινώματος. Μεταλλαγμένο ras βρέθηκε να υπάρχει στο βλεννογόνο του παχέος εντέρου σε ανώμαλες εστιακές κρύπτες και σε αδενωματώδεις πολύποδες. Το ενεργοποιημένο ras οδηγεί σε συνεχή δραστηριότητα της πρωτεΐνης, η οποία επάγει την κυτταρική ανάπτυξη.

Αλληλουχία αδενώματος-καρκινώματος

Η αλληλουχία αδενώματος-καρκινώματος αναγνωρίζεται ως η διαδικασία μέσω της οποίας αναπτύσσονται οι περισσότεροι καρκίνοι του παχέος εντέρου. Οι κλινικές και επιδημιολογικές παρατηρήσεις έχουν από καιρό αναφερθεί για να υποστηρίξουν την υπόθεση, ότι τα καρκινώματα του παχέος εντέρου εξελίσσονται μέσω μιας εξέλιξης καλοήθων πολυπόδων σε διηθητικό καρκίνωμα και η αποσαφήνιση των γενετικών οδών προς τον καρκίνο που περιγράφηκαν προηγουμένως, έχει επιβεβαιώσει την εγκυρότητα αυτής της υπόθεσης. Ωστόσο, προτού εκτιμηθεί η μοριακή γένεση του καρκίνου του παχέος εντέρου, υπήρχε σημαντική διαμάχη σχετικά με το αν ο καρκίνος του παχέος εντέρου προκύπτει de novo ή εξελίσσεται από έναν πολύποδα που αρχικά ήταν καλοήθης πρόδρομος. Αν και έχουν υπάρξει μερικές τεκμηριωμένες περιπτώσεις μικρών καρκίνων του παχέος εντέρου που προέρχονται de novo από φυσιολογικό βλεννογόνο, αυτές είναι σπάνιες και η εγκυρότητα της αλληλουχίας αδενώματος-καρκινώματος είναι πλέον αποδεκτή από σχεδόν όλες τις αρχές.



Οι ιστορικές παρατηρήσεις που οδήγησαν στην υπόθεση παρουσιάζουν ενδιαφέρον λόγω των θεραπευτικών επιπτώσεων που υπονοούνται στην κατανόηση της αλληλουχίας αδενώματος-καρκινώματος. **Οι παρατηρήσεις που υποστήριξαν την υπόθεση περιλαμβάνουν τα ακόλουθα:**

1. τα μεγαλύτερα αδενώματα βρίσκονται να φιλοξενούν καρκίνους πιο συχνά από τα μικρότερα, και όσο μεγαλύτερος είναι ο πολύποδας, τόσο μεγαλύτερος ο κίνδυνος για καρκίνο. Αν και τα κυτταρικά χαρακτηριστικά του πολύποδα διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην καρκινογένεση, **με τα λαχνοειδή αδενώματα να ενέχουν υψηλότερο κίνδυνο από τα σωληνοειδή αδενώματα**, το μέγεθος του πολύποδα είναι επίσης σημαντικό. Ο κίνδυνος για καρκίνο σε σωληνοειδές αδένωμα με διάμετρο μικρότερη από 1 cm είναι μικρότερος από 5%, ενώ ο κίνδυνος για καρκίνο σε σωληνοειδές αδένωμα μεγαλύτερο από 2 cm είναι 35%. Ένα λαχνωτό αδένωμα μεγαλύτερο από 2 cm έχει 50% πιθανότητα να περιέχει καρκίνο.
2. υπολειπόμενος καλοήθης αδενωματώδης ιστός εντοπίζεται στους περισσότερους διηθητικούς καρκίνους του παχέος εντέρου, υποδηλώνοντας την εξέλιξη του καρκίνου από τα υπολειπόμενα καλοήθη κύτταρα στα επικρατέστερα κακοήθη.
3. έχει παρατηρηθεί ότι οι καλοήθεις πολύποδες εξελίσσονται σε καρκίνους. Έχουν υπάρξει αναφορές για άμεση παρατήρηση καλοηθών πολυπόδων που δεν αφαιρέθηκαν και εξελίσσονταν με την πάροδο του χρόνου σε κακοήθη νεοπλασμάτα.
4. τα αδενώματα του παχέος εντέρου εμφανίζονται πιο συχνά σε ασθενείς που έχουν καρκίνο του παχέος εντέρου. Σχεδόν το ένα τρίτο όλων των ασθενών με καρκίνο του παχέος εντέρου θα έχουν επίσης καλοήθη πολύποδα παχέος εντέρου.
5. οι ασθενείς που αναπτύσσουν αδενώματα έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου κατά τη διάρκεια της ζωής τους.
6. η αφαίρεση των πολυπόδων μειώνει τη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου. Οι ασθενείς με μικρά αδενώματα έχουν 2,3 φορές αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο μετά την αφαίρεση του πολύποδα, σε σύγκριση με οκταπλάσια συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου σε ασθενείς με πολύποδες που δεν υποβάλλονται σε πολυπεκτομή.
7. οι πληθυσμοί με υψηλό κίνδυνο για καρκίνο του παχέος εντέρου έχουν επίσης υψηλό επιπολασμό των πολυπόδων του παχέος εντέρου.
8. οι ασθενείς με FAP θα αναπτύξουν καρκίνο του παχέος εντέρου, σχεδόν στο 100% των περιπτώσεων, ελλείψει χειρουργικής επέμβασης. Τα αδενώματα που χαρακτηρίζουν αυτό το σύνδρομο είναι ιστολογικά ίδια με τα σποραδικά αδενώματα.
9. η μέγιστη συχνότερη ηλικία εμφάνισης για την ανακάλυψη καλοηθών πολυπόδων του παχέος εντέρου είναι τα 50 έτη. Η μέγιστη συχνότερη ηλικία εμφάνισης καρκίνου του



παχέος εντέρου είναι τα 60 έτη. Αυτό υποδηλώνει ένα χρονικό διάστημα 10 ετών για την εξέλιξη ενός αδενωματώδους πολύποδα σε καρκίνο. Έχει υπολογιστεί ότι ένας πολύποδας με διάμετρο μεγαλύτερη από 1 cm έχει κίνδυνο καρκίνου 2,5% σε 5 χρόνια, 8% σε 10 χρόνια και 24% σε 20 χρόνια.

Αυτές οι παρατηρήσεις και μελέτες από μοριακούς βιολόγους έχουν τεκμηριώσει ότι ο βλεννογόνος του παχέος εντέρου εξελίσσεται μέσω σταδίων στην τελική ανάπτυξη ενός διηθητικού καρκίνου. Τα επιθηλιακά κύτταρα του παχέος εντέρου χάνουν τη φυσιολογική εξέλιξη προς την ωριμότητα και τον κυτταρικό θάνατο και αρχίζουν να πολλαπλασιάζονται με ολόένα και πιο ανεξέλεγκτο τρόπο. Με αυτόν τον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό, τα κύτταρα συσσωρεύονται στην επιφάνεια του αυλού του εντέρου ως πολύποδας. Με περισσότερο πολλαπλασιασμό και αυξανόμενη κυτταρική αποδιοργάνωση, τα κύτταρα εκτείνονται μέσω του μυϊκού βλεννογόνου για να γίνουν διηθητικό καρκίνωμα. Ακόμη και σε αυτό το προχωρημένο στάδιο, η διαδικασία της καρκινογένεσης του παχέος εντέρου ακολουθεί γενικά μια τακτική αλληλουχία εισβολής στον μυϊκό βλεννογόνο, στον περικολικό ιστό και στους λεμφαδένες και τέλος, σε απομακρυσμένη μετάσταση (Εικ. 1-16).



FIGURE 1-15: Familial adenomatous polyposis, macroscopic appearance. The colonic mucosa exhibits numerous small polyps, both pedunculated and sessile. The entire colon contained hundreds of polyps. (Courtesy Dr. Jeffrey P. Baliff, Thomas Jefferson University, Philadelphia.)

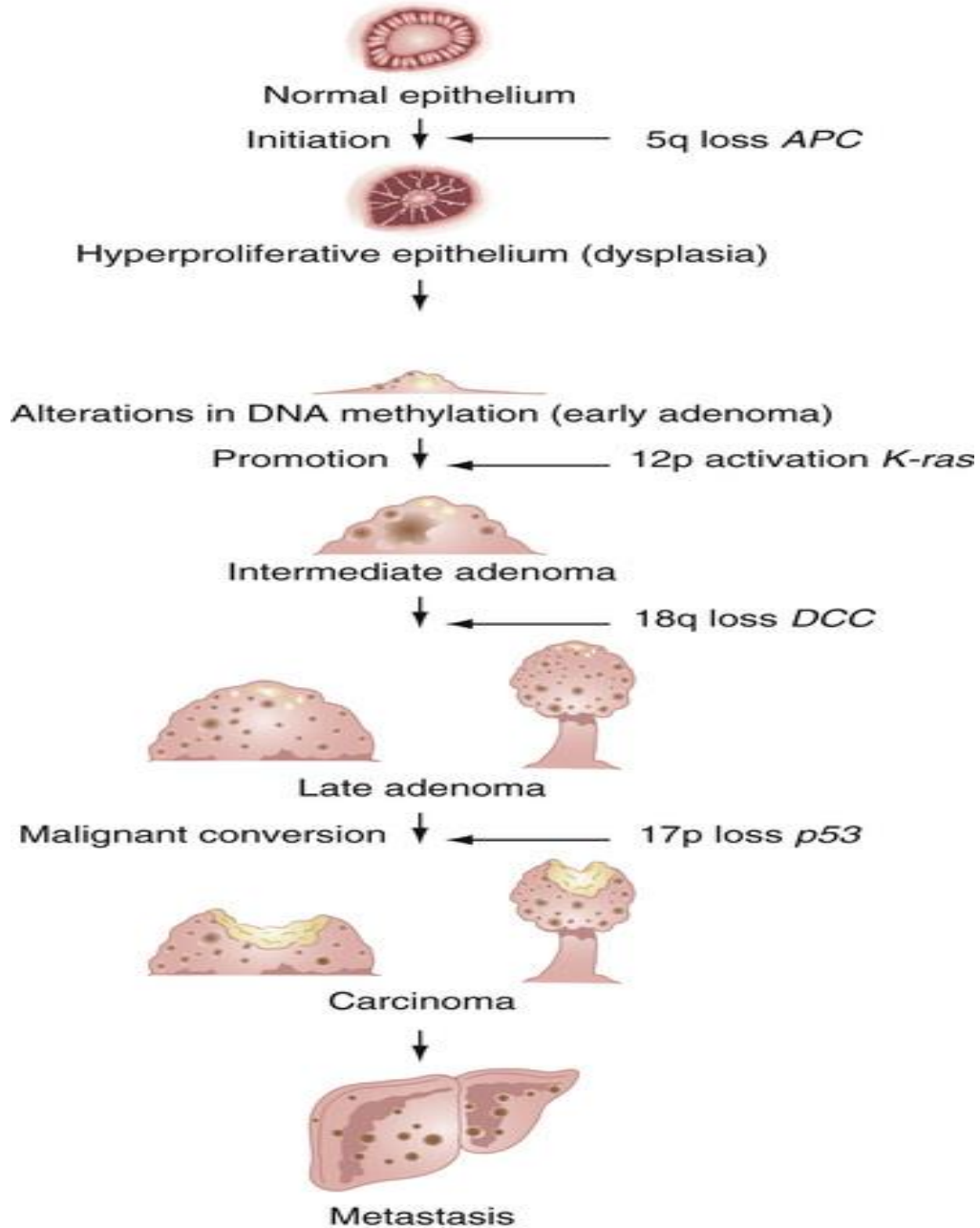


FIGURE 1-16: Model of colorectal carcinogenesis.

(Adapted from Corman ML, editor: Colon and rectal surgery, ed 4, Philadelphia, 1998, Lippincott-Raven, p 593.)



Πολύποδες παχέος εντέρου

Ο ορθοκολικός πολύποδας είναι κάθε μάζα που προβάλλει στον αυλό του εντέρου πάνω από την επιφάνεια του εντερικού επιθηλίου.

Οι πολύποδες, που προκύπτουν από τον εντερικό βλεννογόνο, ταξινομούνται από την αδρή εμφάνισή τους ως:

1. **εμμίσχοι** (με μίσχο· Εικ. 1-17) ή
2. **άμισχοι** (επίπεδους, χωρίς μίσχο, Εικ. 1-18).

Ταξινομούνται περαιτέρω από την ιστολογική τους εμφάνιση ως:

1. **σωληνώδες αδένωμα** (με διακλαδισμένους σωληνοειδείς αδένες),
2. **λαχνοειδές αδένωμα** (με μακριές προεξοχές του επιφανειακού επιθηλίου που μοιάζουν με δάχτυλα· Εικ. 1-19) ή
3. **σωληνολαχνωτό αδένωμα** (με στοιχεία και των δύο κυτταρικών σχεδίων).

Ο πιο κοινός καλοήθης πολύποδας είναι το σωληνώδες αδένωμα, που αποτελεί περίπου το 65% έως 80% όλων των πολύποδων που αφαιρούνται. Περίπου το 10% έως 25% των πολύποδων είναι σωληνολαχνωτά και το 5% έως 10% είναι λαχνοειδή αδενώματα. **Τα σωληνοειδή αδενώματα** είναι πιο συχνά έμμισχα ενώ **τα λαχνοειδή αδενώματα** είναι πιο συχνά άμισχα. **Ο βαθμός της κυτταρικής ατυπίας** είναι μεταβλητός σε όλο το εύρος των πολύποδων, αλλά γενικά υπάρχει **λιγότερη ατυπία** στα σωληναριακά αδενώματα και η **σοβαρή ατυπία ή δυσπλασία** (προκαρκινική κυτταρική αλλαγή) εντοπίζεται συχνότερα στα λαχνοειδή αδενώματα. Η συχνότητα εμφάνισης διηθητικού καρκινώματος σε έναν πολύποδα εξαρτάται από το μέγεθος και τον ιστολογικό τύπο του πολύποδα. Όπως σημειώθηκε, υπάρχει λιγότερη από 5% επίπτωση καρκινώματος σε αδενωματώδη πολύποδα διαμέτρου μικρότερης από 1 cm, ενώ υπάρχει 50% πιθανότητα ένα λαχνωτό αδένωμα διαμέτρου μεγαλύτερης από 2 cm να περιέχει καρκίνο.

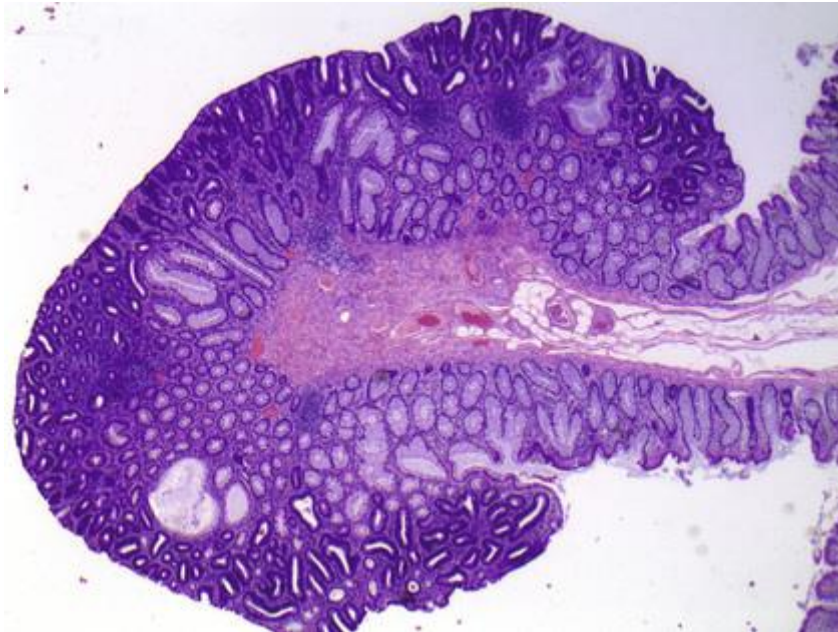


FIGURE 1-17 Pedunculated adenomatous polyp, microscopic appearance. The head of the polyp is lined with dysplastic epithelium, whereas the stalk is lined with nondysplastic epithelium. (Courtesy Dr. Jeffrey P. Baliff, Thomas Jefferson University, Philadelphia.)

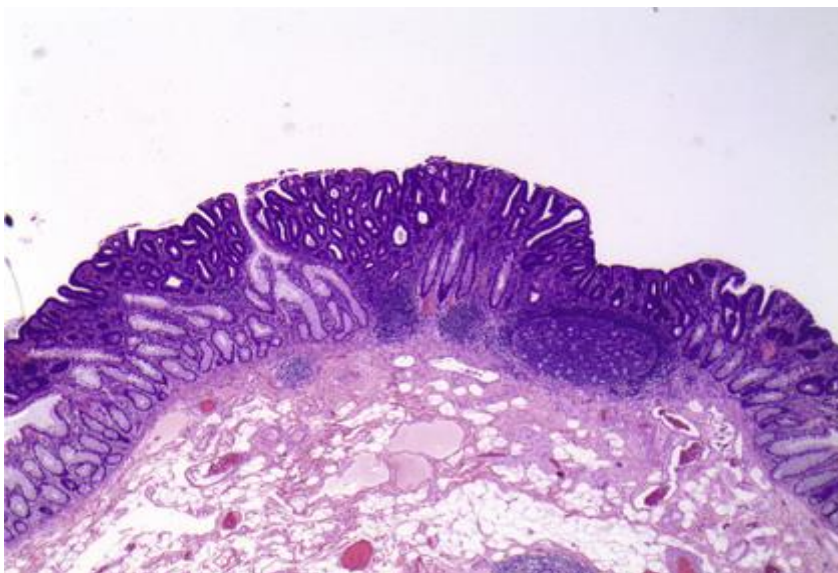


FIGURE 1-18 Sessile adenomatous polyp, microscopic appearance. This tubular adenoma is called sessile because of its broad base, the preservation of the muscularis mucosae underneath, and the absence of a stalk.

(Courtesy Dr. Jeffrey P. Baliff, Thomas Jefferson University, Philadelphia.)

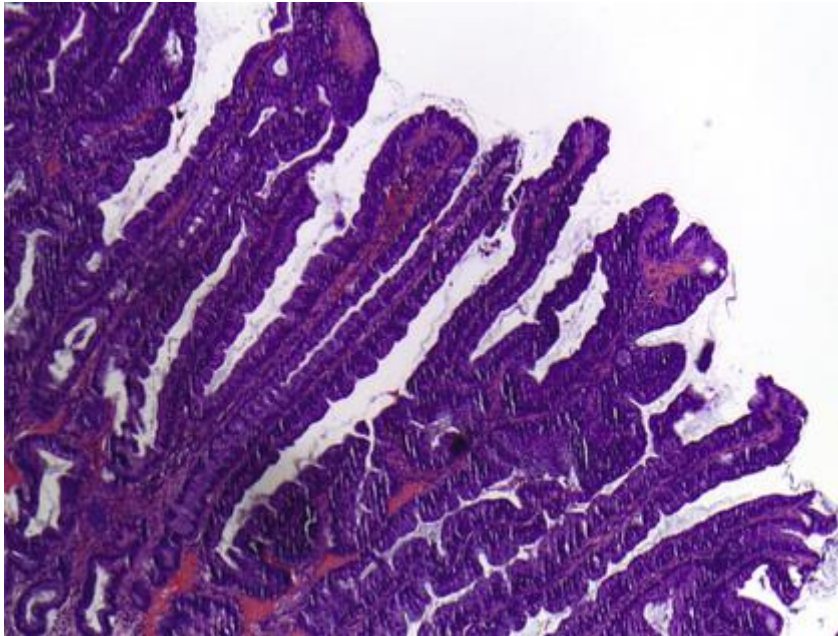


FIGURE 1-19 Villous adenoma. This photomicrograph reveals the finger-like projections that give the appearance of villi.

(Courtesy Dr. Jeffrey P. Baliff, Thomas Jefferson University, Philadelphia.)

Η θεραπεία ενός αδενωματώδους πολύποδα είναι αφαίρεση, συνήθως με κολonosκόπηση. Η παρουσία οποιασδήποτε πολυποειδικής βλάβης αποτελεί ένδειξη για πλήρη κολonosκόπηση και πολυπεκτομή, εάν είναι εφικτό.

Οι έμμοσχοι πολύποδες αφαιρούνται, συχνά με μια παγίδα που περνά από το κολonosκόπιο, ενώ οι άμισχοι (επίπεδοι) πολύποδες, παρουσιάζουν τεχνικά προβλήματα με αυτήν τη μέθοδο λόγω του κινδύνου διάτρησης του παχέος εντέρου που σχετίζεται με την τεχνική snare. Αν και είναι συχνά εφικτό να ανυψωθεί ο άμισχος πολύποδας, από τον υποκείμενο μυϊκό χιτώνα με ένεση φυσιολογικού ορού επιτρέποντας την επακόλουθη ενδοσκοπική εκτομή, οι άμισχες βλάβες που είναι μεγάλες ή έχουν κεντρική κατάθλιψη (το κέντρο του πολύποδα δίνει την εντύπωση ότι είναι "χαμηλωμένο" σε σχέση με την υπόλοιπη επιφάνεια του) ή δεν μπορούν να «ανυψωθούν» με φυσιολογικό ορό μπορεί να αποτελούν κίνδυνο διάτρησης και πρέπει να αφαιρούνται χειρουργικά, με τμηματική κολεκτομή για πλήρη αφαίρεση και εξέταση λεμφαδένων (Εικ. 1-20).

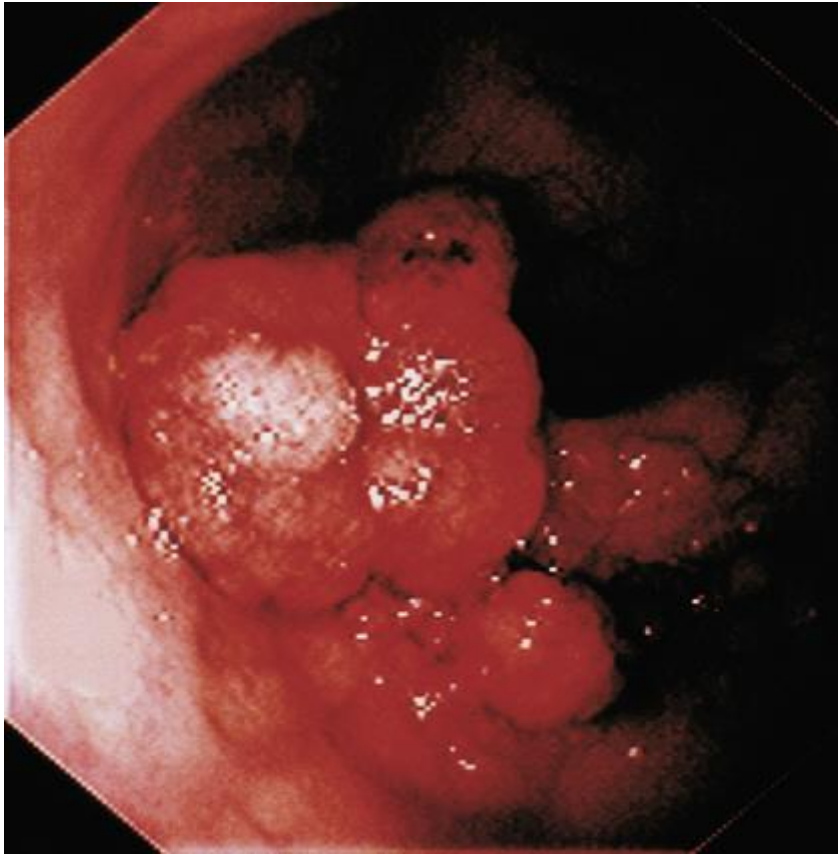


FIGURE 1-20 Colonoscopic view of sessile polyp. This polyp proved to be a carcinoma after it was removed by segmental resection.

Οι αδενωματώδεις πολύποδες θα πρέπει να θεωρούνται πρόδρομοι του καρκίνου και όταν εμφανίζεται καρκίνος σε έναν πολύποδα, πρέπει να λαμβάνεται προσεκτική εξέταση για να διασφαλιστεί η επάρκεια της θεραπείας.

Το διηθητικό καρκίνωμα περιγράφει την κατάσταση κατά την οποία τα κακοήθη κύτταρα έχουν επεκταθεί μέσω του μυϊκού βλεννογόνου του πολύποδα, είτε πρόκειται για έμμοσχη είτε για άμισχη βλάβη. Οι κυτταρικές αλλαγές που περιορίζονται στον μυϊκό βλεννογόνο πάνω από το έλασμα δεν δίνουν μετάσταση και οι κυτταρικές ανωμαλίες θα πρέπει να περιγράφονται ως ατυπία ή δυσπλασία. Η πλήρης ενδοσκοπική εκτομή αυτού του τύπου πολύποδα είναι επαρκής θεραπεία. Εάν το διηθητικό καρκίνωμα διεισδύσει στον μυϊκό βλεννογόνο, πρέπει να ληφθεί υπόψη ο κίνδυνος για μετάσταση στους λεμφαδένες και τοπική υποτροπή για να καθοριστεί εάν απαιτείται εκτενέστερη εκτομή. Ο Haggitt και οι συνεργάτες του έχουν προτείνει μια ταξινόμηση για πολύποδες που περιέχουν καρκίνο σύμφωνα με το βάθος της εισβολής, ως εξής (Εικ. 1-21):

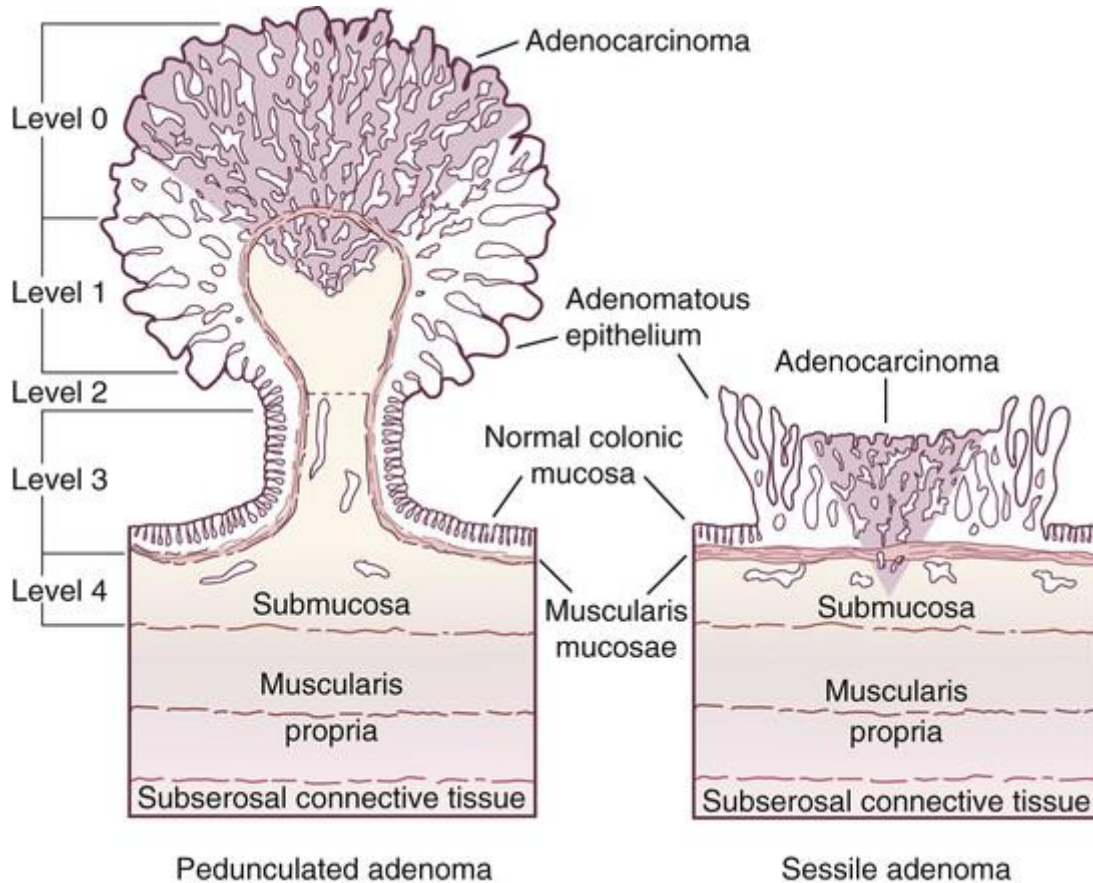


FIGURE 1-21 Anatomic landmarks of pedunculated and sessile adenomas.

(From Haggitt RC, Glotzbach RE, Soffer EE, et al: Prognostic factors in colorectal carcinoma arising in adenomas: Implications for lesions removed by endoscopic polypectomy. *Gastroenterology* 89:328–336, 1985.)

Επίπεδο 0: Το καρκίνωμα δεν εισβάλλει στον μυϊκό βλεννογόνο (καρκίνωμα *in situ* ή ενδομυϊκό καρκίνωμα).

Επίπεδο 1: Το καρκίνωμα εισβάλλει μέσω του μυϊκού βλεννογόνου στον υποβλεννογόνο αλλά περιορίζεται στην κεφαλή του πολύποδα.

Επίπεδο 2: Το καρκίνωμα εισβάλλει στο επίπεδο του λαιμού του πολύποδα (ενότητα μεταξύ κεφαλής και μίσχου).

Επίπεδο 3: Το καρκίνωμα εισβάλλει σε οποιοδήποτε μέρος του μίσχου.

Επίπεδο 4: Το καρκίνωμα εισβάλλει στον υποβλεννογόνο του τοιχώματος του εντέρου, κάτω από το μίσχο του πολύποδα, αλλά πάνω από τον muscularis propria.



Εξ ορισμού, **όλοι οι άμισχοι πολύποδες με διηθητικό καρκίνωμα είναι επιπέδου 4**, με βάση τα κριτήρια του Haggitt.

Εάν ένας πολύποδας περιέχει:

- ιστολογικά κακώς διαφοροποιημένο διηθητικό καρκίνωμα ή
- εάν παρατηρούνται καρκινικά κύτταρα στους λεμφαγγειακούς χώρους,

υπάρχει μεγαλύτερη από 10% πιθανότητα μεταστάσεων και αυτές οι βλάβες πρέπει να αντιμετωπίζονται επιθετικά.

Ένας έμισχος πολύποδας με διήθηση στα επίπεδα 1, 2 και 3 έχει χαμηλό κίνδυνο για μετάσταση στους λεμφαδένες ή τοπική υποτροπή εάν:

- υπάρχει πλήρης εκτομή του πολύποδα και τα περιθώρια εκτομής είναι αρνητικά
- οι κακοί προγνωστικοί παράγοντες απουσιάζουν

κακοί προγνωστικοί παράγοντες:

- υψηλόβαθμη δυσπλασία
- κακώς διαφοροποιημένο διηθητικό καρκίνωμα,
- λεμφαγγειακή διήθηση
- Πολύποδες πάνω από 2 cm έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες να περιέχουν καρκινικά κύτταρα σε σύγκριση με μικρότερους πολύποδες.

Ένας άμισχος πολύποδας που περιέχει διηθητικό καρκίνο έχει τουλάχιστον 10% πιθανότητα μετάστασης στους περιφερειακούς λεμφαδένες, αλλά εάν η βλάβη **είναι**

- **καλά ή μέτρια διαφοροποιημένη,**
- **χωρίς υψηλόβαθμη δυσπλασία**
- **δεν σημειώνεται λεμφαγγειακή διήθηση**
- **και η βλάβη μπορεί να αφαιρεθεί πλήρως σε υγιή όρια,**

τότε η πολυπεκτομή είναι αρκετή, με τακτική όμως παρακολούθηση.

Υπάρχει υψηλός κίνδυνος για λεμφαδένες και απομακρυσμένες μεταστάσεις που σχετίζονται με **άμισχους καρκίνους στο ορθό** και αυτές οι βλάβες πρέπει να αντιμετωπίζονται επιθετικά.

Οι υπερπλαστικοί πολύποδες ή οδοντωτά αδενώματα είναι οι πιο συχνοί πολύποδες του παχέος εντέρου αλλά είναι συνήθως μικροί και αποτελούνται από κύτταρα που παρουσιάζουν



δυσωρίμανση και υπερπλασία. Οι μικροί μικροσκοπικοί πολύποδες έχουν θεωρηθεί ως καλοήθεις στη φύση τους, χωρίς νεοπλασματικό δυναμικό. Η ιστολογική εμφάνιση αυτών των πολυπόδων είναι οδοντωτή (πριονωτά, Εικ. 1-22 και 1-23). Από αυτούς τους πολύποδες, το 90% έχουν διάμετρο μικρότερη από 3 χιλιοστά, και αυτές οι μικροσκοπικές βλάβες γενικά θεωρείται ότι δεν έχουν κακοήγη πιθανότητα. **Ωστόσο, αδενωματώδεις αλλαγές μπορούν να βρεθούν σε υπερπλαστικούς πολύποδες, και ως εκ τούτου οι πολύποδες πρέπει να αφαιρούνται για ιστολογική εξέταση.** Αυτά τα οδοντωτά αδενώματα έχει παρατηρηθεί ότι σχετίζονται με την ανάπτυξη καρκίνων που κυριαρχούν στη δεξιά πλευρά του παχέος εντέρου, πιο συχνά σε γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας και καπνιστές. Φαίνεται να υπάρχει συσχέτιση με τη μικροδορυφορική αστάθεια, η οποία χαρακτηρίζεται από ελαττωματικούς μηχανισμούς επιδιόρθωσης του DNA.

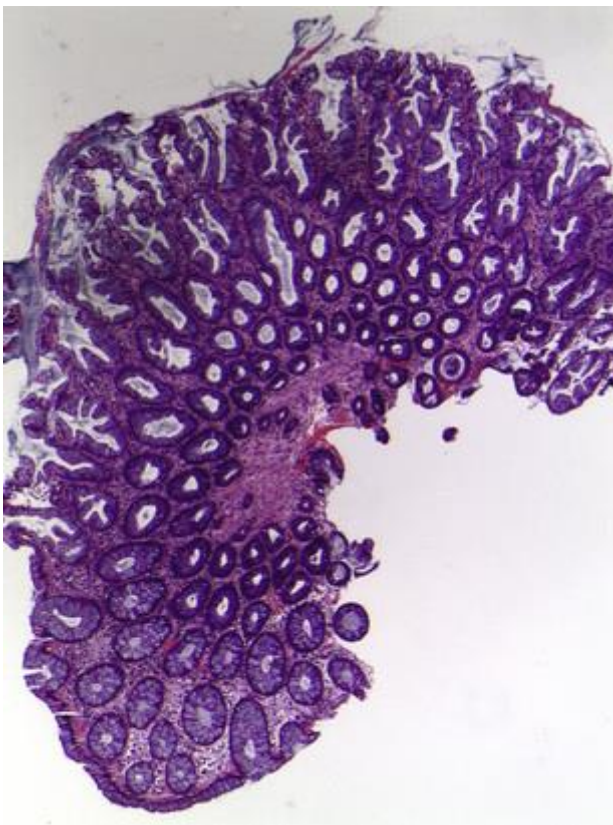


FIGURE 1-22 Hyperplastic polyp. Elongated crypts reveal a serrated (saw-toothed) or star shaped appearance. There is no epithelial dysplasia.

(Courtesy Dr. Jeffrey P. Baliff, Thomas Jefferson University, Philadelphia)

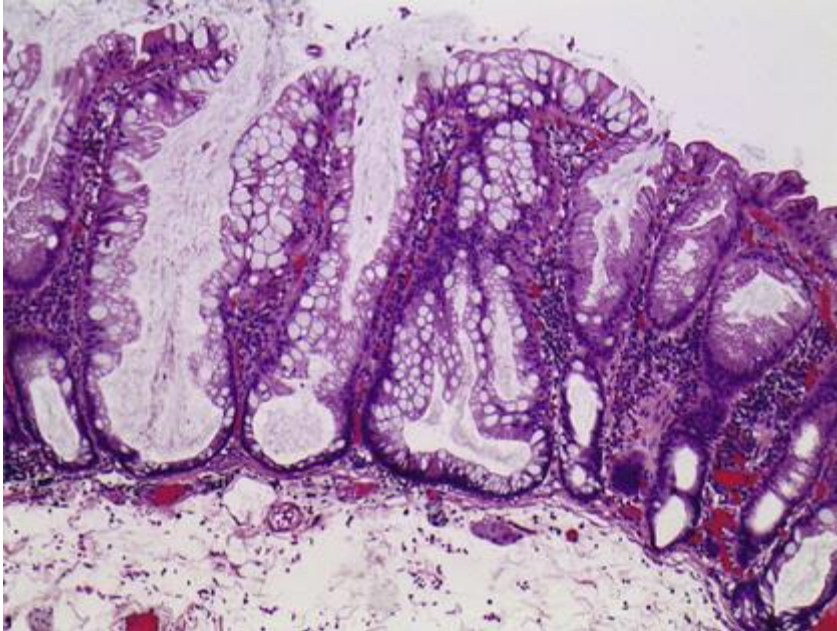


FIGURE 1-23 Sessile serrated adenoma. This view shows basilar crypt dilation, epithelium proliferating in a serrated (saw-toothed) manner, and so-called crypt architectural dysplasia in the form of mal-oriented crypts, with one crypt extending horizontally. There is no cytologic dysplasia of the epithelium.

(Courtesy Dr. Jeffrey P. Baliff, Thomas Jefferson University, Philadelphia.)



Κληρονομικά καρκινικά σύνδρομα

Familial Adenomatous Polyposis

Το FAP είναι το πρότυπο σύνδρομο κληρονομικής πολυποδίασης. Η ανακάλυψη του γονιδίου που ευθύνεται για τη μετάδοση της νόσου, **του γονιδίου APC**, που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 5q21, καθυστέρησε κατά έναν ολόκληρο αιώνα σε σχέση με τις πρώτες περιγραφές περιπτώσεων FAP. Το 1863, ο Virchow ανέφερε ένα 15χρονο αγόρι με πολλαπλούς πολύποδες του παχέος εντέρου. Το 1882, ο Cripps περιέγραψε την εμφάνιση πολυπόδων του παχέος εντέρου σε πολλά μέλη της οικογένειας. Το 1927, ο Cockayne έδειξε ότι η FAP μεταδόθηκε γενετικά με αυτοσωματικό επικρατή τρόπο. Ο Dukes ήταν ο πρώτος που δημιούργησε κάποια μορφή οικογενειακού μητρώου όγκων, το οποίο ανέφερε με τον Lockhart-Mummery το 1930. Καθ' όλη τη διάρκεια του 20ου αιώνα, πολλές αναφορές περιέγραφαν διάφορες εξωεντερικές εκδηλώσεις που σχετίζονται με την FAP. Το 1986, ο Lemuel Herrera έδειξε ότι η υποκείμενη γενετική ανωμαλία ήταν μια μετάλλαξη στο γονίδιο APC.

Η κοινή έκφραση του συνδρόμου είναι

- η αμετάβλητη παρουσία πολλαπλών πολυπόδων του παχέος εντέρου.
- συχνή εμφάνιση γαστρικών, δωδεκαδακτυλικών και περιαμπτυλικών πολυπόδων.
- και η περιστασιακή συσχέτιση εξωεντερικών εκδηλώσεων, συμπεριλαμβανομένων των επιδερμοειδών κύστεων, των δεσμοειδών όγκων στην κοιλιακή χώρα, των οστεωμάτων και των όγκων του εγκεφάλου.

Οι πολύποδες του στομάχου και του δωδεκαδακτύλου εμφανίζονται σε περίπου 50% των προσβεβλημένων ατόμων. Οι περισσότεροι από τους γαστρικούς πολύποδες αντιπροσωπεύουν υπερπλασία των αδένων του πυλωρού με περιορισμένο δυναμικό κακοήθειας, αντί για αδενωματώδεις πολύποδες. Ωστόσο, οι πολύποδες του δωδεκαδακτύλου είναι αδενωματώδεις και θα πρέπει να θεωρούνται προκαρκινικοί.

Οι ασθενείς με FAP έχουν αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο της αμπούλας του Vater. Αδενωματώδεις πολύποδες και καρκίνος έχουν επίσης βρεθεί στη νήστιδα και στον ειλεό ασθενών με FAP. Τα σπάνια κακοήθη νεοπλάσματα που εντοπίζονται εκτός του εντερικού σωλήνα σε ασθενείς με FAP περιλαμβάνουν:

- καρκίνους των εξωηπατικών χοληφόρων οδών,
- της χοληδόχου κύστης,
- του παγκρέατος,
- των επινεφριδίων,



- του θυρεοειδούς και
- του ήπατος.

Ένας ενδιαφέρον δείκτης για το FAP είναι το CHRPE, (Congenital Hypertrophy of the Retinal Pigment Epithelium, συγγενής υπερτροφία του μελαγχρωστικού επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς) το οποίο μπορεί να ανιχνευθεί με έμμεση οφθαλμοσκόπηση σε περίπου 75% των προσβεβλημένων ατόμων.

Το γονίδιο εκφράζεται στο 100% των ασθενών με τη μετάλλαξη. Η αυτοσωματική κυριαρχία έχει ως αποτέλεσμα την έκφραση στο 50% των απογόνων. Υπάρχει αρνητικό οικογενειακό ιστορικό στο 10% έως 20% των προσβεβλημένων ατόμων, τα οποία προφανώς αποκτούν το σύνδρομο ως αποτέλεσμα μιας αυθόρμητης μετάλλαξης της γενετικής σειράς. Όλοι οι ασθενείς με το ελαττωματικό γονίδιο θα αναπτύξουν καρκίνο του παχέος εντέρου εάν αφηθούν χωρίς θεραπεία. Η μέση ηλικία κατά την ανακάλυψη ενός νέου ασθενούς με FAP είναι τα 29 έτη, ενώ η μέση ηλικία ενός ασθενούς που ανακαλύφθηκε πρόσφατα ότι έχει καρκίνο του παχέος εντέρου που σχετίζεται με FAP είναι τα 39 έτη. Τα σύνδρομα πολυποδίασης που αναγνωρίζονται ότι ανήκουν στη γενική διαταραχή της FAP περιλαμβάνουν

- το σύνδρομο Gardner (πολύποδες του παχέος εντέρου, επιδερμικές κύστεις εγκλεισμού, οστεώματα) και
- το σύνδρομο Turcot (πολύποδες του παχέος εντέρου, όγκοι εγκεφάλου).

Τα οστεώματα εμφανίζονται συνήθως ως ορατές και ψηλαφητές προεξοχές στο κρανίο, την κάτω γνάθο και την κνήμη ατόμων με FAP. Είναι σχεδόν πάντα καλοήθεις. Οι ακτινογραφίες της άνω γνάθου και της κάτω γνάθου μπορεί να αποκαλύψουν οστικές κύστεις, υπεράριθμους και εγκλειστούς γομφίους ή συγγενώς απόντα δόντια.

Οι δεσμοειδείς όγκοι μπορεί να εμφανιστούν στο οπισθοπεριτόναιο και στο κοιλιακό τοίχωμα των προσβεβλημένων ασθενών, συνήθως μετά από χειρουργική επέμβαση. Αυτοί οι όγκοι σπάνια δίνουν μεταστάσεις αλλά συχνά είναι τοπικά διεισδυτικοί. Η άμεση εισβολή στα μεσεντέρια αγγεία, τους ουρητήρες ή τα τοιχώματα του λεπτού εντέρου μπορεί να οδηγήσει σε θάνατο.

Η χειρουργική θεραπεία ασθενών με FAP στοχεύει στην αφαίρεση όλου του προσβεβλημένου βλεννογόνου του παχέος εντέρου και του ορθού. Η επανορθωτική πρωκτοκολεκτομή με IPAA (Ileo-Pouch-Anal Anastomosis) έχει γίνει η πιο συχνά προτεινόμενη επέμβαση. Η τεχνική αυτή χαρακτηρίζεται από αφαίρεση του παχέος εντέρου και του ορθού, ενώ συνήθως συνοδεύεται από μια περιφερική εκτομή του ορθού για να διασφαλιστεί ότι αφαιρείται όλος ο προκακοήθης βλεννογόνος του παχέος εντέρου. Ακολουθεί η τεχνική IPAA, η ανασύνθεση δηλαδή της συνέχειας του πεπτικού σωλήνα μέσω του σχηματισμού από τον τελικό ειλεό ενός θυλάκου, αντικαθιστώντας με αυτό τον τρόπο το Ορθό, ο οποίος αναστομώνεται με την οδοντωτή γραμμή του πρωκτικού πόρου.



Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε αυτή την τεχνική για τη θεραπεία της FAP έχουν καλύτερο λειτουργικό αποτέλεσμα, από ασθενείς που έλαβαν παρόμοια θεραπεία για ελκώδη κολίτιδα. Η συχνότητα της φλεγμονής στον θύλακα του ειλεού είναι πολύ μικρότερη, σε ασθενείς με FAP από ό,τι σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα.

Μια εναλλακτική προσέγγιση, η κοιλιακή κολεκτομή με ειλεορθική αναστόμωση, χρησιμοποιήθηκε εκτενώς πριν την ανάπτυξη της τεχνικής της IPAA και έχει ορισμένα πλεονεκτήματα. Εάν ένας ασθενής με FAP έχει σχετικά λίγους πολύποδες στο ορθό, μπορεί να εξεταστεί η εφαρμογή αυτής της επιλογής. Στην προκειμένη περίπτωση γίνεται εκτομή όλου του παχέος εντέρου και δημιουργείται αναστόμωση μεταξύ του ειλεού και του ορθού. Είναι τεχνικά μια χειρουργική επέμβαση απλούστερη, που εξαλείφει την πιθανή επιπλοκή τραυματισμού των αυτόνομων νευρών που θα μπορούσε να οδηγήσει σε ανικανότητα. Επιπλέον, υπάρχει θεωρητικά μικρότερος κίνδυνος αναστομωτικής διαρροής από τη σχετικά απλή ειλεοορθική αναστόμωση που δημιουργείται στην περιτοναϊκή κοιλότητα σε σύγκριση με τις μακριές γραμμές ράμματος (ή συρραφής) που απαιτούνται για να σχηματιστεί ο ειλεϊκός θύλακας και στη συνέχεια για να διαμορφωθεί η αναστόμωση μεταξύ του ειλεϊκού θύλακα και του πρωκτού.

Ένα επιπλέον επιχείρημα υπέρ της κοιλιακής κολεκτομής και της ειλεοορθικής αναστόμωσης είναι η παρατήρηση ότι η σουλινδάκη και η σελεκοξίμπη, έχουν προκαλέσει την υποχώρηση των αδενωματωδών πολύποδων σε ορισμένους ασθενείς με FAP. **Τα μειονεκτήματα είναι ότι**

- το ορθό παραμένει σε υψηλό κίνδυνο, για το σχηματισμό νέων προκαρκινικών πολύποδων,
- απαιτείται πρωκτοσκοπική εξέταση κάθε 6 έως 12 μήνες για την ανίχνευση και την καταστροφή τυχόν νέων πολύποδων και
- υπάρχει σίγουρα αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου στο ορθό με το πέρασμα του χρόνου.

Έχει προταθεί ότι ο γενετικός έλεγχος μπορεί να βοηθήσει στη λήψη της απόφασης μεταξύ της επανορθωτικής πρωκτοκολεκτομής με IPAA και της κολεκτομής με ειλεορθική αναστόμωση. Έχει παρατηρηθεί ότι ο κίνδυνος για καρκίνο του ορθού είναι σχεδόν τρεις φορές υψηλότερος σε ασθενείς με FAP με μετάλλαξη μετά το κωδικόνιο 1250 από ότι σε ασθενείς με μεταλλάξεις πριν από αυτό το κωδικόνιο. Αυτό μπορεί να επηρεάσει την απόφαση, να προσφερθεί η κοιλιακή κολεκτομή με ειλεορθική αναστόμωση σε εκείνους των οποίων η μετάλλαξη συμβαίνει κοντά στο κωδικόνιο 1250, εάν η πρωκτοσκοπική εξέταση αποκαλύψει καθόλου ή λίγους πολύποδες στο ορθό.

Οι ασθενείς που επιλέγουν να υποβληθούν σε θεραπεία με κοιλιακή κολεκτομή και ειλεορθική αναστόμωση θα πρέπει να συνειδητοποιήσουν ότι ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου



του ορθού είναι πραγματικός και έχει αποδειχθεί ότι είναι 4%, 5,6%, 7,9% και 25% στα 5, 10, 15 και 20 χρόνια μετά την επέμβαση, αντίστοιχα.

Παρόλο που η sulindac και η celecoxib μπορούν να προκαλέσουν μερική υποχώρηση των πολυπόδων, απαιτείται εξαμηνιαία παρακολούθηση του βλεννογόνου του ορθού και περίπου το ένα τρίτο των ασθενών που θεραπεύονται με κοιλιακή κολεκτομή και ειλεοορθική αναστόμωση αναπτύσσουν πολύποδα του ορθού που θα απαιτήσει πρωκτεκτομή (και ειλεοστομία ή IPAA) μέσα σε 20 χρόνια.

Οι πολύποδες του στομάχου και του δωδεκαδακτύλου δεν είναι ασυνήθιστοι σε ασθενείς με FAP. Οι γαστρικοί πολύποδες είναι συνήθως υπερπλαστικοί και δεν απαιτούν χειρουργική αφαίρεση. Ωστόσο, οι πολύποδες του δωδεκαδακτύλου και της αμπούλας του Vater είναι γενικά νεοπλασματικοί και απαιτούν προσοχή. Ένα εύλογο πρόγραμμα επιτήρησης είναι η επιτήρηση του ανώτερου γαστρεντερικού σωλήνα κάθε 2 χρόνια μετά την ηλικία των 30 ετών και η ενδοσκοπική πολυπεκτομή, εάν είναι δυνατόν, για την αφαίρεση όλων των μεγάλων αδενωμάτων από το δωδεκαδάκτυλο. Εάν εντοπιστούν πολλοί πολύποδες, η ενδοσκόπηση προφανώς θα πρέπει να επαναλαμβάνεται με μεγαλύτερη συχνότητα. Εάν ανακαλυφθεί σε πρώιμο στάδιο καρκίνος της αμπούλας, ενδείκνυται η παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή (διαδικασία Whipple).

Ο κοιλιακός δεσμοειδής όγκος μπορεί να είναι μια ιδιαίτερα ενοχλητική και δύσκολη εξωεντερική εκδήλωση της FAP. Μετά από χειρουργικές επεμβάσεις, σχηματίζεται πυκνός ινώδης ιστός στο μεσεντέριο του λεπτού εντέρου ή εντός του κοιλιακού τοιχώματος σε ορισμένους ασθενείς με FAP. Εάν εμπλέκεται το μεσεντέριο, το έντερο μπορεί να προσβληθεί απευθείας από τον όγκο. Ο τοπικά διηθητικός όγκος μπορεί επίσης να καταπατήσει την αγγειακή παροχή στο έντερο. **Μικροί δεσμοειδείς όγκοι που περιορίζονται στο κοιλιακό τοίχωμα αντιμετωπίζονται** κατάλληλα με εκτομή, αλλά η χειρουργική θεραπεία των μεσεντερικών δεσμοειδών όγκων είναι επικίνδυνη και γενικά μάταιη. Έχουν υπάρξει σποραδικές αναφορές υποχώρησης των δεσμοειδών όγκων μετά από θεραπεία με σουλινδάκη, ταμοξιφαίνη, χαμηλή δόση μεθοτρεξάτης, ακτινοβολία και διάφορους τύπους χημειοθεραπείας. Η αρχική θεραπεία είναι συνήθως με σουλινδάκη ή ταμοξιφαίνη.

Η ικανότητα αναγνώρισης της γενετικής μετάλλαξης στους περισσότερους ασθενείς με FAP, αν και η μετάλλαξη μπορεί να μην εντοπιστεί έως και στο 20% των ασθενών με καλά τεκμηριωμένο, μεταδοτικό σύνδρομο FAP, επιτρέπει μια μέθοδο διαλογής των μελών της οικογένειας που κινδυνεύουν να κληρονομήσουν το μετάλλαξη. Είναι επιτακτική ανάγκη η μετάλλαξη APC, να αναγνωρίζεται σαφώς στο DNA ενός μέλους της οικογένειας, που είναι γνωστό ότι έχει τη νόσο. Το DNA, άλλων μελών της οικογένειας, μπορεί στη συνέχεια να αναλυθεί απευθείας, απαιτώντας μόνο φλεβοκέντηση. Εάν η ανάλυση καταδείξει μη κληρονομικότητα ενός μεταλλαγμένου γονιδίου APC, το άτομο μπορεί να αποφύγει τον ετήσιο ενδοσκοπικό έλεγχο και θα πρέπει να χρειάζεται μόνο περιστασιακή κολονοσκόπηση.



Lynch Syndrome

Το σύνδρομο Lynch (ονομάζεται επίσης Κληρονομικός χωρίς πολυποδίαση καρκίνος του παχέος εντέρου ή HNPCC) είναι το πιο συχνά εμφανιζόμενο σύνδρομο κληρονομικού καρκίνου του παχέος εντέρου στις Ηνωμένες Πολιτείες και τη Δυτική Ευρώπη.

Αντιπροσωπεύει περίπου το 3% όλων των περιπτώσεων καρκίνου του παχέος εντέρου και για το 15% περίπου αυτών των καρκίνων σε ασθενείς με οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του παχέος εντέρου. Ο Alder S. Warthin, Πρόεδρος Παθολογίας στο Πανεπιστήμιο του Michigan, αναγνώρισε αρχικά αυτό το κληρονομικό σύνδρομο το 1885. Η μοδίστρα του Dr. Warthin προφήτευσε ότι θα πέθαινε από καρκίνο λόγω του ισχυρού οικογενειακού της ιστορικού με καρκίνο του ενδομητρίου, του στομάχου και του παχέος εντέρου. Οι έρευνες του Δρ. Warthin στα ιατρικά αρχεία της οικογένειάς της, αποκάλυψαν ένα μοτίβο αυτοσωματικής επικρατούσας μετάδοσης του κινδύνου για καρκίνο. Αυτή η οικογένεια (οικογένεια G) έχει μελετηθεί περαιτέρω και χαρακτηριστεί από τον Henry Lynch, ο οποίος περιέγραψε τα κύρια χαρακτηριστικά του συνδρόμου, συμπεριλαμβανομένης της εμφάνισης του καρκίνου σε σχετικά νεαρή ηλικία (μέσος όρος 44 ετών), της εγγύς κατανομής του (70% των καρκίνων που εντοπίζονται στο δεξιό κόλον), κυριαρχία βλεννώδους ή ελάχιστα διαφοροποιημένου (signet cell) αδenoκαρκινώματος, αυξημένος αριθμός σύγχρονων και μετάχρονων καρκίνων και, παρά τους κακούς προγνωστικούς δείκτες, σχετικά καλή έκβαση μετά την επέμβαση.

Αρχικά, περιγράφηκαν αρχικά δύο κληρονομικά σύνδρομα.

- Το σύνδρομο Lynch I χαρακτηρίζεται από καρκίνο του εγγύς παχέος εντέρου που εμφανίζεται σε σχετικά νεαρή ηλικία.
- Το σύνδρομο Lynch II χαρακτηρίζεται από οικογένειες που διατρέχουν κίνδυνο τόσο για καρκίνο του παχέος εντέρου όσο και του εξωκολικού καρκίνου, συμπεριλαμβανομένων των καρκίνων του ενδομητρίου, των ωοθηκών, του στομάχου, του λεπτού εντέρου, του παγκρέατος και της πυελικής προέλευσης του ουρητήρα και των νεφρών.

Επί του παρόντος, ο όρος σύνδρομο Lynch αναφέρεται και στα δύο πρότυπα και είναι κατανοητό ότι υπάρχει επικάλυψη μεταξύ των δύο περιγραφόμενων παραλλαγών. Πριν γίνουν κατανοητοί οι γενετικοί μηχανισμοί στους οποίους βασίζεται το σύνδρομο Lynch, καθορίστηκε από τα κριτήρια του Άμστερνταμ, τα οποία απαιτούσαν τρία κριτήρια για τη διάγνωση:

1. Καρκίνος παχέος εντέρου σε τρία μέλη της οικογένειας (συγγενείς πρώτου βαθμού)
2. Συμμετοχή τουλάχιστον δύο γενεών
3. Τουλάχιστον ένα προσβεβλημένο άτομο είναι ηλικίας κάτω των 50 ετών τη στιγμή της διάγνωσης



Αυτές οι απαιτήσεις αναγνωρίστηκαν ως υπερβολικά περιοριστικές και τα **τροποποιημένα κριτήρια του Άμστερνταμ επέκτεινε τους καρκίνους** ώστε να συμπεριληφθούν όχι μόνο σε καρκίνους του παχέος εντέρου αλλά και του ενδομητρίου, των ωοθηκών, του στομάχου, του παγκρέατος, του λεπτού εντέρου, του ουρητήρα και της νεφρικής πυέλου. Περαιτέρω απελευθέρωση για την ταυτοποίηση ασθενών με HNPCC έλαβε χώρα με την εισαγωγή των κριτηρίων Bethesda (Πλαίσιο 1-1).

Οι μοριακοί βιολόγοι έχουν δείξει ότι ο αυξημένος κίνδυνος καρκίνου σε αυτά τα σύνδρομα προκαλείται από δυσλειτουργία του μηχανισμού επιδιόρθωσης του DNA. Συγκεκριμένα γονίδια που έχει αποδειχθεί ότι ευθύνονται για το σύνδρομο περιλαμβάνουν το hMSH2 (εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 2p21), το hMLH1 (3p21), το hMSH6 (2p16-21) και το hPMS2 (7p21). Μια μετάλλαξη στο hMSH2 έχει αποδειχθεί ότι είναι υπεύθυνη για τον επιπολασμό του καρκίνου στην οικογένεια καρκίνου G. Οι μεταλλάξεις στο hMSH2 ή hMLH1 ευθύνονται για περισσότερο από το 90% των αναγνωρίσιμων μεταλλάξεων σε ασθενείς με σύνδρομο Lynch. Η αρχικά αναφερόμενη διαφορά στους τύπους καρκίνων στα σύνδρομα Lynch I και II δεν μπορεί να εξηγηθεί από μεταλλάξεις σε συγκεκριμένα γονίδια MMR. Το σύνδρομο της οικογένειας καρκίνου, που περιλαμβάνει την hMSH6, χαρακτηρίζεται από αυξημένη συχνότητα καρκίνου του ενδομητρίου.

Ο βασικός άξονας της διάγνωσης του συνδρόμου Lynch είναι ένα λεπτομερές οικογενειακό ιστορικό. Ακόμα, έως και το 20% των περιπτώσεων HNPCC που ανακαλύφθηκαν πρόσφατα προκαλούνται από αυθόρμητες μεταλλάξεις βλαστικής σειράς, επομένως το οικογενειακό ιστορικό μπορεί να μην αντικατοπτρίζει με ακρίβεια τη γενετική φύση του συνδρόμου. Ο καρκίνος του παχέος εντέρου ή ένας καρκίνος που σχετίζεται με το σύνδρομο Lynch, που εμφανίζεται σε ένα άτομο ηλικίας κάτω των 50 ετών θα πρέπει να εγείρει υποψίες για αυτό το σύνδρομο. **Θα πρέπει να παρέχεται γενετική συμβουλευτική και εξέταση.** Εάν το άτομο αποδειχθεί ότι έχει σύνδρομο Lynch, με την ταυτοποίηση μιας μετάλλαξης σε ένα από τα γνωστά γονίδια MMR (Μηχανισμός Επισκευής Μικροδορυφορικών Δυσλειτουργιών), οφείλουν και άλλα μέλη της οικογένειας να εξεταστούν μετά από γενετική συμβουλευτική. Ωστόσο, η αποτυχία εντοπισμού μιας αιτιολογικής μετάλλαξης γονιδίου MMR σε ασθενή με ελλειματικό ιστορικό, δεν αποκλείει τη διάγνωση του συνδρόμου Lynch. Σε ποσοστό έως και 50% των ασθενών με οικογενειακό ιστορικό, που δείχνει ξεκάθαρα την παρουσία του συνδρόμου Lynch, η εξέταση DNA θα αποτύχει να αναγνωρίσει το αιτιολογικό γονίδιο.

Η διαχείριση των ασθενών με σύνδρομο Lynch είναι κάπως αμφιλεγόμενη, αλλά η ανάγκη για στενή παρακολούθηση σε ασθενείς που είναι γνωστό ότι φέρουν τη μετάλλαξη είναι προφανής. Συνήθως συνιστάται η έναρξη ενός προγράμματος κολονοσκόπησης επιτήρησης στην ηλικία των 20 ετών. Η κολονοσκόπηση επαναλαμβάνεται κάθε 2 χρόνια μέχρι την ηλικία των 35 ετών και στη συνέχεια κάθε χρόνο. Στις γυναίκες, η περιοδική απόξεση με κενό αρχίζει στην ηλικία των 25 ετών, όπως και το υπερηχογράφημα της πυέλου και ο προσδιορισμός των επιπέδων CA-125. Θα πρέπει επίσης να διενεργούνται



ετήσιες εξετάσεις για μικροσκοπική αιματοουρία λόγω του κινδύνου για καρκίνο του ουρητήρα και της νεφρικής πυέλου.

Έχει αποδειχθεί ότι **η ετήσια κολonosκόπηση και η αφαίρεση των πολυπόδων**, όταν εντοπιστούν, θα μειώσουν τη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου σε ασθενείς με HNPCC. Ωστόσο, υπήρξαν καλά τεκμηριωμένες περιπτώσεις διηθητικού καρκίνου του παχέος εντέρου που εμφανίστηκαν 1 χρόνο μετά από μια αρνητική κολonosκόπηση. Είναι προφανές ότι η αργή εξέλιξη από τον καλοήγη πολύποδα στον διηθητικό καρκίνο δεν είναι χαρακτηριστικό της παθογένειας σε ασθενείς με HNPCC και αυτό το φαινόμενο της επιταχυνόμενης καρκινογένεσης επιβάλλει συχνές (ετήσιες) κολonosκοπικές εξετάσεις. Ακόμη και με ετήσιες κολonosκοπικές εξετάσεις, υπάρχει τεκμηριωμένος κίνδυνος για καρκίνο του παχέος εντέρου, αλλά όταν εμφανίζεται καρκίνος ενώ ο ασθενής βρίσκεται υπό αυστηρό πρόγραμμα παρακολούθησης, το στάδιο του καρκίνου είναι συνήθως ευνοϊκό (Εικ. 1-24).

Όταν ανιχνεύεται καρκίνος του παχέος εντέρου σε ασθενή με σύνδρομο Lynch, **η θεραπεία διαδικασίας εκλογής είναι η κοιλιακή κολεκτομή με ειλεοορθική αναστόμωση**. Εάν η ασθενής είναι γυναίκα χωρίς περαιτέρω σχέδια τεκνοποίησης, συνιστάται προφυλακτική ολική κοιλιακή υστερεκτομή και αμφοτερόπλευρη σαλπινγγοθηκεκτομή. Το ορθό παραμένει σε κίνδυνο για την ανάπτυξη καρκίνου και οι ετήσιες πρωκτοσκοπικές εξετάσεις είναι υποχρεωτικές μετά την κοιλιακή κολεκτομή.

Άλλες μορφές καρκίνου, που σχετίζονται με το σύνδρομο Lynch, αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τα ίδια κριτήρια όπως και για μη κληρονομικές περιπτώσεις. **Ο ρόλος της προφυλακτικής κολεκτομής για ασθενείς με σύνδρομο Lynch** έχει εξεταστεί σε ορισμένες περιπτώσεις, αλλά αυτό δεν έχει λάβει καθολική αποδοχή. Είναι ένα ενδιαφέρον αλλά καλά τεκμηριωμένο γεγονός ότι η πρόγνωση είναι καλύτερη για καρκινοπαθείς με σύνδρομο Lynch, παρά για ασθενείς η οποίοι δεν πάσχουν από το σύνδρομο Lynch αλλά έχουν καρκίνο του ίδιου σταδίου.



Πλαίσιο 1-1

Κλινικά Κριτήρια Κληρονομικού Μη Πολυποειδούς Καρκίνου Παχέος Εντέρου

Κριτήρια του Άμστερνταμ

Τουλάχιστον τρεις συγγενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου και όλα τα ακόλουθα:

- Ένα προσβεβλημένο άτομο είναι συγγενής πρώτου βαθμού των άλλων δύο προσβεβλημένων ατόμων.
- Δύο διαδοχικές γενιές επηρεάστηκαν.
- Τουλάχιστον μία περίπτωση καρκίνου του παχέος εντέρου διαγνώστηκε πριν από την ηλικία των 50 ετών.
- Εξαιρείται η FAP

Τροποποιημένα κριτήρια του Άμστερνταμ

Το ίδιο με τα κριτήρια του Άμστερνταμ, με τη διαφορά ότι τουλάχιστον τρία άτομα στην οικογένεια πρέπει να έχουν διαγνωστεί με καρκίνο που σχετίζεται με το σύνδρομο Lynch (όπως κόλον, ενδομήτριο, λεπτό έντερο, ουρητήρα, νεφρική πύελος)

Κριτήρια κατά Bethesda

Τα κριτήρια του Άμστερνταμ ή ένα από τα ακόλουθα:

- Δύο περιπτώσεις καρκίνου σχετιζόμενου με HNPCC σε έναν ασθενή, συμπεριλαμβανομένου σύγχρονου ή μετάχρονου καρκίνου.
- Καρκίνος του παχέος εντέρου και συγγενής πρώτου βαθμού με καρκίνο που σχετίζεται με HNPCC ή/και αδένωμα του παχέος εντέρου (μία περίπτωση καρκίνου που διαγνώστηκε πριν από την ηλικία των 45 ετών και αδενώματος που διαγνώστηκε πριν από την ηλικία των 40 ετών).
- Καρκίνος του παχέος εντέρου ή του ενδομητρίου που διαγιγνώσκεται πριν από την ηλικία των 45 ετών. Καρκίνος παχέος εντέρου δεξιάς όψης που έχει αδιαφοροποίητο μοτίβο (συμπαγές, αδρανές) ή ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά σηματοδοτικών κυττάρων που διαγιγνώσκονται πριν από την ηλικία των 45 ετών. Αδενώματα που διαγνώστηκαν πριν από την ηλικία των 40 ετών.

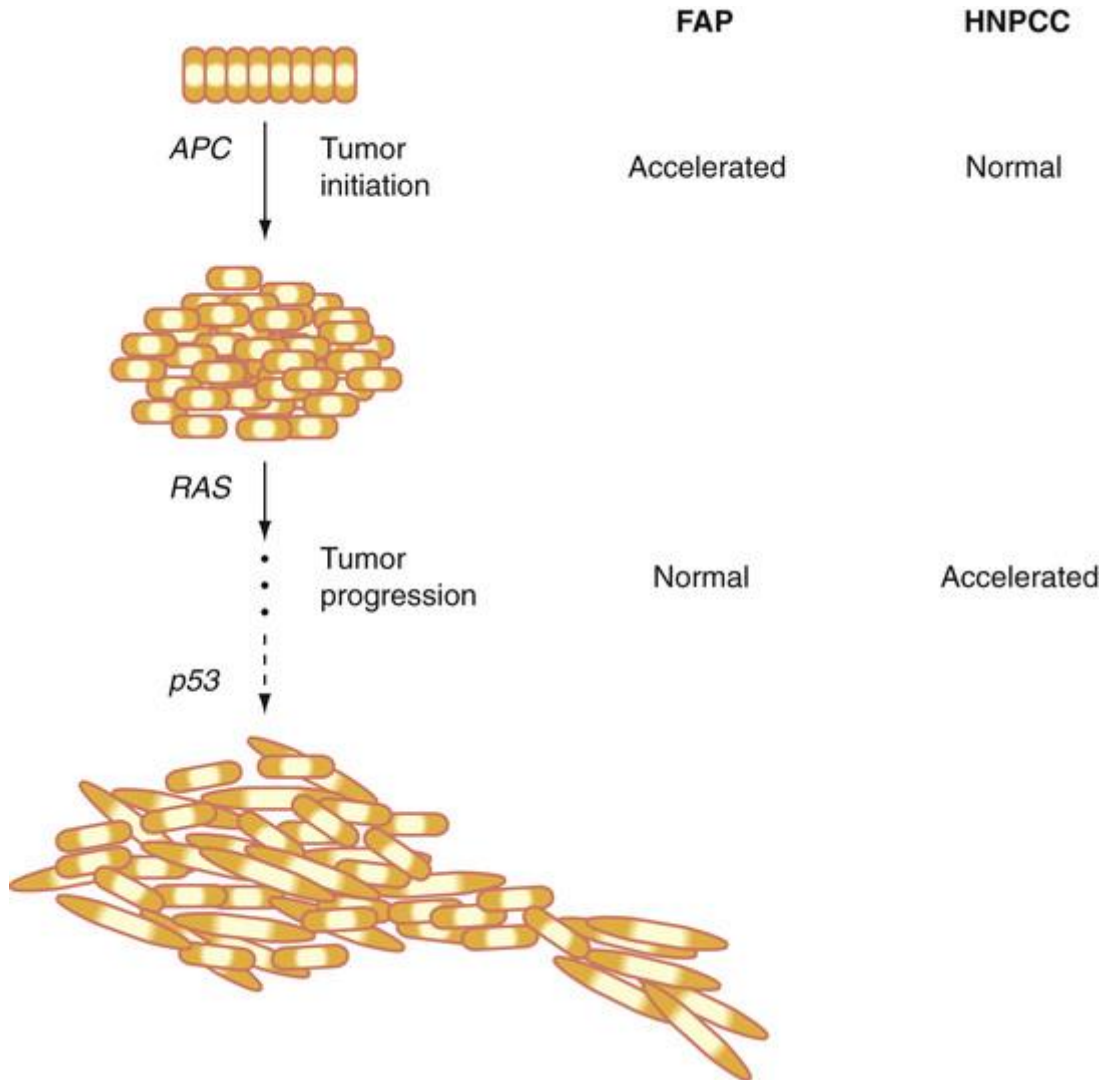


FIGURE 1-24 Comparison of the development of cancer in FAP and HNPCC patients.

(From Kinzler KW, Vogelstein B: Lessons from hereditary colorectal cancer. Cell 87:159–170, 1996.)

Σύνδρομο Peutz-Jeghers

Το **σύνδρομο Peutz-Jeghers** είναι ένα αυτοσωμικό επικρατές σύνδρομο, που χαρακτηρίζεται από τον συνδυασμό αμαρτωματώδων πολυπόδων του εντερικού σωλήνα και της υπερμελάγχρωσης του στοματικού βλεννογόνου, των χειλιών και των δακτύλων. Ελαττώματικά γονίδια της βλαστικής σειράς στο γονίδιο του κατασταλατικού όγκου κινάσης σερίνης-θρεονίνης 11 (STK11) εμπλέκονται σε αυτή τη σπάνια αυτοσωματική επικρατούσα κληρονομική νόσο. Αν και το σύνδρομο περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Hutchinson το



1896, αργότερα ξεχωριστές περιγραφές από τον Reutz και στη συνέχεια τον Jeghers στη δεκαετία του 1940 έφεραν την αναγνώριση της πάθησης.

Το σύνδρομο σχετίζεται με αυξημένο (2% έως 10%) κίνδυνο για καρκίνο του εντερικού σωλήνα, με καρκίνους που αναφέρονται σε όλο το εντερικό σύστημα, από το στομάχι μέχρι το ορθό. Υπάρχει επίσης αυξημένος κίνδυνος για εκτός του εντερικού σωλήνα παρουσία καρκίνου, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου του μαστού, των ωοθηκών, του τραχήλου της μήτρας, των σαλπίνγων, του θυρεοειδούς, του πνεύμονα, της χοληδόχου κύστης, των χοληφόρων οδών, του παγκρέατος και των όρχεων.

Οι πολύποδες μπορεί να προκαλέσουν αιμορραγία ή εντερική απόφραξη (από εγκολεασμό). Εάν απαιτείται χειρουργική επέμβαση για αυτά τα συμπτώματα, θα πρέπει να γίνει προσπάθεια αφαίρεσης όσο το δυνατόν περισσότερων πολυπόδων με τη βοήθεια διεγχειρητικής ενδοσκοπικής και πολυπεκτομής. Οποιοσδήποτε πολύποδας είναι μεγαλύτερος από 1,5 cm πρέπει να αφαιρείται αν είναι δυνατόν.

Είναι λογικό να γίνεται **ενδοσκοπική εξέταση του παχέος εντέρου κάθε 2 χρόνια** και οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται περιοδικά για κακοήθη νεοπλασμάτα του μαστού, του τραχήλου της μήτρας, των ωοθηκών, των όρχεων, του στομάχου και του παγκρέατος.

Το Σύνδρομο Νεανικής Πολυποδίας (JPS) *Juvenile Polyposis Syndrome*

Η νεανική πολύποδα είναι ένα αυτοσωμικό επικρατές σύνδρομο με υψηλή διεισδυτικότητα που ενέχει αυξημένο κίνδυνο τόσο για γαστρεντερικό όσο και για καρκίνο εκτός του εντερικού σωλήνα.

Το σύνδρομο ανακαλύπτεται συνήθως λόγω:

- αιμορραγίας του γαστρεντερικού σωλήνα,
- εγκολεασμού ή
- υπολευκωματιναιμίας που σχετίζεται με απώλεια πρωτεΐνης μέσω του εντέρου.

Οι πολύποδες σε αυτό το σύνδρομο είναι κυρίως αμαρτώματα, αλλά τα αμαρτώματα μπορεί να περιέχουν αδενωματώδη στοιχεία και οι αδενωματώδεις πολύποδες είναι επίσης συχνόι. Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου σε προσβεβλημένα άτομα, τουλάχιστον 10% σε ασθενείς με πολλαπλούς νεανικούς πολύποδες. Οι μεταλλάξεις στο ογκοκατασταλτικό γονίδιο SMAD4 πιστεύεται ότι προκαλούν έως και το 50% των αναφερόμενων περιπτώσεων.

Σε ασθενείς με σχετικά λίγους νεανικούς πολύποδες, θα πρέπει να γίνεται ενδοσκοπική πολυπεκτομή. Ωστόσο, οι ασθενείς με πολλούς πολύποδες θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με κοιλιακή κολεκτομή, ειλεορθική αναστόμωση και συχνή ενδοσκοπική παρακολούθηση του ορθού. Εάν η διάχυτη μορφή της πολύποδας αφορά τον βλεννογόνο του ορθού, θα πρέπει να



ληφθεί υπόψη η επανορθωτική πρωκτοκολεκτομή με ΙΡΑΑ. Σποραδικοί νεανικοί πολύποδες μπορεί επίσης να εμφανιστούν και μπορεί να αποτελέσουν σημείο αναφοράς για εγκολοασμό.

Σποραδικός καρκίνος του παχέος εντέρου

Είναι σημαντικό να αναγνωριστεί ο αυξημένος κίνδυνος για καρκίνο, σε ασθενείς με κληρονομικά καρκινικά σύνδρομα, **αλλά η πιο κοινή μορφή καρκίνου του παχέος εντέρου είναι σποραδικής φύσης, χωρίς σχετικό ισχυρό οικογενειακό ιστορικό.** Αν και η αιτία αλλά και η παθογένεση του αδενοκαρκινώματος είναι παρόμοια σε όλο το παχύ έντερο, σημαντικές διαφορές στη χρήση διαγνωστικών και θεραπευτικών προσεγγίσεων διαχωρίζουν τον καρκίνο του παχέος εντέρου από τον καρκίνο του ορθού. Αυτή η διάκριση οφείλεται, σε μεγάλο βαθμό, στον περιορισμό του ορθού από την οστική λεκάνη και πιθανές βιολογικές διαφορές που μπορεί να απαιτούν πιο επιθετική θεραπεία και επιτήρηση, στάδιο ανά στάδιο, για τον καρκίνο του ορθού. Η περιορισμένη κινητικότητα του ορθού, επιτρέπει στη μαγνητική τομογραφία να παράγει καλύτερες εικόνες, αυξάνοντας με αυτό τον τρόπο την ευαισθησία της εξέτασης. Επιπλέον, η εγγύτητα του ορθού με τον πρωκτό επιτρέπει την εύκολη πρόσβαση των υπερήχων για ακριβέστερη εκτίμηση, της έκτασης της διεύθυνσης του τοιχώματος του εντέρου και της συμμετοχής παρακείμενων λεμφαδένων. Η περιορισμένη προσβασιμότητα του ορθού, η γειννίαση με τον σφιγκτήρα του πρωκτού και η στενή σχέση με τα αυτόνομα νεύρα που τροφοδοτούν την ουροδόχο κύστη και τα γεννητικά όργανα απαιτούν ιδιαίτερη προσοχή στο σχεδιασμό της θεραπείας για τον καρκίνο του ορθού. Επομένως, τα αδενοκαρκινώματα του παχέος εντέρου και του ορθού συζητούνται χωριστά.

Τα σημεία και τα συμπτώματα του καρκίνου του παχέος εντέρου είναι ποικίλα, μη ειδικά και εξαρτώνται κάπως από τη θέση του καρκίνου στο παχύ έντερο καθώς και από την έκταση της συστολής του αυλού που προκαλείται από τον καρκίνο. Τις τελευταίες 4 δεκαετίες, η συχνότητα εμφάνισης καρκίνου στο δεξιό κόλον έχει αυξηθεί σε σύγκριση με τον καρκίνο που εμφανίζεται στο αριστερό κόλον και στο ορθό. Αυτό είναι ένα σημαντικό στοιχείο, καθώς περίπου το 40% όλων των καρκίνων του παχέος εντέρου εντοπίζονται κοντά στην περιοχή που μπορεί να απεικονιστεί με το εύκαμπτο σιγμοειδοσκόπιο. Οι καρκίνοι του παχέος εντέρου μπορεί να αιμορραγούν, προκαλώντας την εμφάνιση αιμοχυσίας. Η αιμορραγία από όγκους του παχέος εντέρου της δεξιάς πλευράς μπορεί να προκαλέσει μέλαινα κένωση. Συχνά, η αιμορραγία είναι ασυμπτωματική και ανιχνεύεται μόνο από αναιμία που ανακαλύφθηκε τυχαία, μετά από λήψη γενικής εξέτασης αίματος για προσδιορισμό της αιμοσφαιρίνης. Η σιδηροπενική αναιμία, σε οποιονδήποτε άνδρα ή γυναίκα χωρίς εμμηνόρροια, θα πρέπει να οδηγήσει σε αναζήτηση μιας πηγής αιμορραγίας από το γαστρεντερικό σωλήνα. Η αιμορραγία συχνά συνδέεται με καρκίνο του παχέος εντέρου, παρόλα αυτά στο ένα τρίτο περίπου των ασθενών με αποδεδειγμένο καρκίνο του παχέος εντέρου, τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης είναι φυσιολογικά και τα αποτελέσματα των εξετάσεων κοπράνων είναι αρνητικά για αίμα.

Οι καρκίνοι που εντοπίζονται στο αριστερό παχύ έντερο προκαλούν συχνά περιορισμό της διαμέτρου του εντέρου. Δηλαδή, οι όγκοι αυτοί αναπτύσσονται με τρόπο που μπορεί να



οδηγήσει σε απόφραξη του εντέρου. Οι ασθενείς με αριστερόστροφο καρκίνο του παχέος εντέρου μπορεί να παρατηρήσουν μια αλλαγή στη συνήθεια του εντέρου, που συνήθως αναφέρεται ως αυξανόμενη δυσκοιλιότητα. Οι σιγμοειδείς καρκίνοι μπορούν να μιμηθούν την εκκολπωματίτιδα, παρουσιάζοντας πόνο, πυρετό και αποφρακτικά συμπτώματα. Τουλάχιστον το 20% των ασθενών με καρκίνο του σιγμοειδούς έχουν επίσης εκκολπωματίτιδα, γεγονός που καθιστά δύσκολη κατά καιρούς τη σωστή διάγνωση. Οι καρκίνοι του σιγμοειδούς μπορούν επίσης να προκαλέσουν συρίγγια, μεταξύ του σιγμοειδούς και της ουροδόχου κύστης ή μεταξύ του κόλπου. Τέτοια συρίγγια προκαλούνται, συχνότερα, από εκκολπωματίτιδα αλλά είναι επιτακτική η ανάγκη να τεθεί η σωστή διάγνωση επειδή η θεραπεία του καρκίνου του παχέος εντέρου, είναι ουσιαστικά διαφορετική από τη θεραπεία της εκκολπωματίτιδας.

Οι καρκίνοι στο δεξιό κόλον εκδηλώνονται συχνότερα με μέλαινα, κόπωση που σχετίζεται με αναιμία ή, εάν ο όγκος είναι προχωρημένος, κοιλιακό άλγος. Αν και τα αποφρακτικά συμπτώματα συνήθως συνδέονται με καρκίνους του αριστερού παχέος εντέρου, οποιοσδήποτε προχωρημένος καρκίνος του παχέος εντέρου μπορεί να προκαλέσει αλλαγή στις συνήθειες του εντέρου και εντερική απόφραξη (Εικ. 1-25 και 1-26).



FIGURE 1-25 Radiograph of barium enema demonstrating apple core or napkin ring lesion caused by a constricting carcinoma



FIGURE 1-26 Radiograph of barium enema demonstrating a polypoid carcinoma arising in the cecum of a 35-year-old woman (arrows).

(Courtesy Dr. Dina F. Caroline, Temple University Hospital, Philadelphia.)

Η κολonosκόπηση είναι η εξέταση εκλογής για τη διάγνωση του καρκίνου του παχέος εντέρου. Επιτρέπει τη βιοψία του όγκου για την επαλήθευση της διάγνωσης, ενώ επιτρέπει την επιθεώρηση ολόκληρου του παχέος εντέρου για να αποκλειστούν οι μετάχρονι πολύποδες ή οι καρκίνοι. Η συχνότητα εμφάνισης ενός σύγχρονου καρκίνου είναι περίπου 3%. Η κολonosκόπηση γενικά εκτελείται με σκοπό εκτός από την ανίχνευσή της θέσης της κακοήθειας, για τη λήψη βιοψίας και για την ανίχνευση και εκτομή μικρών πολυπόδων που μπορεί να παραβλεφθούν (Εικ. 1-27).



FIGURE 1-27: Resected right colon containing large benign sessile polyp adjacent to an ulcerated carcinoma

Σταδιοποίηση

Η σταδιοποίηση μπορεί να οριστεί ως η διαδικασία κατά την οποία συγκεντρώνονται αντικειμενικά δεδομένα για να καθοριστεί η κατάσταση εξέλιξης της νόσου. Τα δεδομένα αθροίζονται για να καθοριστεί το στάδιο της νόσου, από το οποίο μπορούν να εξαχθούν συμπεράσματα σχετικά με την πιθανότητα υπολειπόμενης νόσου και ως εκ τούτου, την πιθανότητα ίασης με ή χωρίς περαιτέρω θεραπεία. Επί του παρόντος, το στάδιο του όγκου αξιολογείται υποδεικνύοντας

- το βάθος διείσδυσης του όγκου στο τοίχωμα του εντέρου (στάδιο T),
- την έκταση της συμμετοχής των λεμφαδένων (στάδιο N) και
- την παρουσία ή απουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων (στάδιο M).

Το τυπικό σύστημα σταδιοποίησης βασίστηκε σε ένα σύστημα που αναπτύχθηκε το 1932 από τον Cuthbert Dukes, παθολόγο στο νοσοκομείο St. Mark στο Λονδίνο, το οποίο αργότερα τροποποιήθηκε. Η ταξινόμηση αναπτύχθηκε για τον καρκίνο του ορθού, αλλά γενικά χρησιμοποιήθηκε επίσης για να περιγράψει το στάδιο του καρκίνου του παχέος εντέρου. **Η ταξινόμηση του Dukes είναι απλή στη μνήμη, αλλά έχει αντικατασταθεί γρήγορα από το σύστημα σταδιοποίησης της Αμερικανικής Μικτής Επιτροπής για τον Καρκίνο (AJCC).** Η ταξινόμηση που αναπτύχθηκε από το AJCC, χρησιμοποιείται από τα περισσότερα νοσοκομεία στις Ηνωμένες Πολιτείες και εγκρίθηκε από τη Διεθνή Ένωση Κατά του Καρκίνου.



Αυτή η ταξινόμηση, γνωστή ως σύστημα TNM (όγκος, λεμφαδένας, μετάσταση), συνδυάζει τις κλινικές πληροφορίες που ελήφθησαν

- προεγχειρητικά,
- με δεδομένα που ελήφθησαν κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης και
- μετά την ιστολογική εξέταση του δείγματος.

Έχουν γίνει πολλές και σημαντικές τροποποιήσεις στο σύστημα από την εισαγωγή του το 1987. Η έβδομη έκδοση του Εγχειριδίου Σταδιοποίησης Καρκίνου AJCC έχει λάβει υπόψη δεδομένα επιβίωσης και υποτροπής που βελτιώνουν την προγνωστική αξία της ακριβούς σταδιοποίησης του καρκίνου του παχέος εντέρου (Πίνακας 1-3).

Πίνακας 1-3

American Joint Committee on Cancer

TNM Staging System for Colorectal Cancer

<u>ΣΤΑΔΙΟ</u>	<u>ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ</u>
<u>Πρωτοπαθής όγκος (T)</u>	
TX	Ο πρωτοπαθής όγκος δεν μπορεί να εκτιμηθεί
T0	Δεν υπάρχουν ενδείξεις πρωτοπαθούς όγκου
Tis	Καρκίνωμα in situ—ενδοεπιθηλιακό ή εισβολή στο lamina propria*
T1	Ο όγκος εισβάλλει στον υποβλεννογόνο
T2	Ο όγκος εισβάλλει στον μυϊκό ιστό
T3	Ο όγκος εισβάλλει μέσω του μυϊκού ιστού στους περικολοορθικούς ιστούς
T4a	Ο όγκος διεισδύει στην επιφάνεια του σπλαχνικού περιτόναιου †
T4b	Ο όγκος εισβάλλει άμεσα ή προσκολλάται σε άλλα όργανα ή δομές ‡, §
<u>Τοπικοί λεμφαδένες (N)</u>	
NX	Οι περιφερειακοί λεμφαδένες δεν μπορούν να αξιολογηθούν



N0	Καμία περιφερειακή μετάσταση στους λεμφαδένες
N1	Μετάσταση σε έναν έως τρεις περιφερειακούς λεμφαδένες
N1a	Μετάσταση σε έναν περιφερειακό λεμφαδένα
N1b	Μετάσταση σε δύο ή τρεις περιφερειακούς λεμφαδένες
N1c	Εναπόθεση(εις) όγκου στον υποορογόνο, το μεσεντέριο ή μη περιτοναϊκούς περικολικούς ή περιορθικούς ιστούς χωρίς περιφερειακή κομβική μετάσταση
N2	Μετάσταση σε τέσσερις ή περισσότερους περιφερειακούς λεμφαδένες
N2a	Μετάσταση σε τέσσερις έως έξι περιφερειακούς λεμφαδένες
N2b	Μετάσταση σε επτά ή περισσότερους περιφερειακούς λεμφαδένες
<u>Απομακρυσμένες μεταστάσεις</u>	
M0	Χωρίς μακρινή μετάσταση
M1	Απομακρυσμένη μετάσταση
M1a	Μετάσταση που περιορίζεται σε ένα όργανο ή σημείο (π.χ. ήπαρ, πνεύμονες, ωοθήκες, μη περιφερειακός κόμβος)
M1b	Μεταστάσεις σε περισσότερα από ένα όργανα/θέσεις ή στο περιτόναιο



<u>Βαθμός διαφοροποίησης Histologic Grade (G)</u>	
<u>GX</u>	Ο βαθμός δεν μπορεί να αξιολογηθεί
<u>G1</u>	Καλά διαφοροποιημένο
<u>G2</u>	Μέτρια διαφοροποίηση
<u>G3</u>	Φτωχή διαφοροποίηση
<u>G4</u>	Αδιαφοροποίητο
<u>Residual Tumor (R)</u>	
<u>R0</u>	Πλήρης εκτομή, αρνητικά ιστολογικά όρια, δεν υπάρχει υπολειπόμενος όγκος μετά την εκτομή (π.χ. πρωτοπαθής όγκος, περιφερειακοί κόμβοι)
<u>R1</u>	Ατελής εκτομή, μακροσκοπική εκτομή του όγκου, παραμένει όμως μικροσκοπικός όγκος μετά την εκτομή βαριάς νόσου (πρωτοπαθής όγκος, περιφερειακοί κόμβοι)
<u>R2</u>	Μακροσκοπική αλλά και μικροσκοπική ατελής εκτομή του πρωτοπαθούς όγκου, και/ή ηπατική μετάσταση)



Σταδιοποίηση:

	T	N	M	DUKES §	MAC §
0	Tis	N0	M0	-	-
I	T1	N0	M0	A	A
	T2	N0	M0	A	B1
IIA	T3	N0	M0	B	B2
IIB	T4a	N0	M0	B	B3
IIC	T4b	N0	M0	B	B3
IIIA	T1-T2	N1/N1c	M0	C	C1
	T1	N2a	M0	C	C1
IIIB	T3-T4a	N1/N1c	M0	C	C2
	T2-T3	N2a	M0	C	C1/C2
	T1-T2	N2b	M0	C	C1
IIIC	T4a	N2a	M0	C	C2
	T3-T4a	N2b	M0	C	C2
	T4b	N1-N2	M0	C	C3
IVA	Any T	Any N	M1a	-	-
IVB	AnyT	Any N	M1b	-	-

* Αυτό περιλαμβάνει καρκινικά κύτταρα που περιορίζονται εντός της αδενικής βασικής μεμβράνης (ενδοεπιθηλιακό) ή του βλεννογόνου lamina propria (ενδοβλεννογόνο), χωρίς επέκταση μέσω του μυϊκού βλεννογόνου στον υποβλεννογόνο.

†: Η άμεση εισβολή στην T4 περιλαμβάνει εισβολή σε άλλα όργανα ή άλλα τμήματα του παχέος εντέρου ως αποτέλεσμα άμεσης εξέτασης (π.χ. εισβολή στο σιγμοειδές κόλον από καρκίνωμα του τυφλού) ή, για καρκίνους σε οπισθοπεριτοναϊκή θέση, άμεση εισβολή άλλων



οργάνων ή δομών σε επέκταση πέρα από τον muscularis propria (δηλαδή, αντίστοιχα, ένας όγκος στο οπίσθιο τοίχωμα του κατερχόμενου παχέος εντέρου που εισβάλλει στον αριστερό νεφρό ή στο πλάγιο κοιλιακό τοίχωμα, ή ένας μεσαίος ή περιφερικός καρκίνος του ορθού με διήθηση του προστάτη, των σπερματοδόχων κύστεων, τραχήλου της μήτρας ή κόλπου).

‡: Ο όγκος που προσκολλάται σε άλλα όργανα ή δομές, σε μεγάλο βαθμό, ταξινομείται ως cT4b. Ωστόσο, εάν δεν υπάρχει όγκος στην πρόσφυση, μικροσκοπικά, η ταξινόμηση πρέπει να είναι pT1-4a, ανάλογα με το ανατομικό βάθος της εισβολής του τοιχώματος. Οι ταξινομήσεις V και L θα πρέπει να χρησιμοποιούνται για την αναγνώριση της παρουσίας ή της απουσίας αγγειακής ή λεμφικής διήθησης, ενώ ο ειδικός στη θέση PN παράγοντας θα πρέπει να χρησιμοποιείται για την περινευρική διήθηση.

Κανόνες Σταδιοποίησης

Κλινική Σταδιοποίηση:

Μια κλινική αξιολόγηση του σταδίου της νόσου (cTNM) βασίζεται σε στοιχεία που ελήφθησαν από το ιατρικό ιστορικό, τη φυσική εξέταση και την ενδοσκόπηση. Οι εξετάσεις που έχουν σχεδιαστεί για την ανίχνευση μεταστατικής νόσου περιλαμβάνουν ακτινογραφίες θώρακος, αξονική τομογραφία (συμπεριλαμβανομένης της λεκάνης, της κοιλιάς και του θώρακα), MRI και τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET) ή PET/CT. Η κλινική σταδιοποίηση σε ασθενείς με καρκίνο του ορθού **συχνά καθορίζει, εάν ενδείκνυται προεγχειρητική επικουρική θεραπεία**. Οι τρόποι αξιολόγησης του προεγχειρητικού σταδίου του καρκίνου του ορθού περιλαμβάνουν ενδοορθικό υπερηχογράφημα, αξονική τομογραφία πυέλου και μαγνητική τομογραφία πυέλου, με ή χωρίς ενδοορθική σπείρα.

Ιστολογική σταδιοποίηση

Η ιστολογική εξέταση του δείγματος που προκύπτει μετά την εκτομή του καρκίνου (pTNM) παρέχει τη βάση για την πρόγνωση και την εκτίμηση της ανάγκης για περαιτέρω συμπληρωματική θεραπεία. Οι ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε προεγχειρητικά επικουρική θεραπεία, συνήθως συνδυασμένης με ακτινοθεραπεία και χημειοθεραπεία, θα έχουν μια τροποποιημένη ιστολογική σταδιοποίηση που θα αξιολογηθεί μετά την εξέταση του χειρουργικά εκτομημένου δείγματος. Αυτό το στάδιο υποδεικνύεται με το πρόθεμα y (ypTNM).

Τα καρκινικά κύτταρα που περιορίζονται εντός της αδενικής βασικής μεμβράνης (ενδοεπιθηλιακά) ή την lamina propria χωρίς επέκταση μέσω του μυϊκού βλεννογόνου δεν σχετίζονται με κίνδυνο μετάστασης **και ορίζονται ως in situ καρκίνωμα, pTis**. Τα συσσωρευμένα δεδομένα επιβίωσης που εξετάστηκαν από το AJCC επέτρεψαν την παροχή πιο ακριβών προγνωστικών δεδομένων με περαιτέρω διαστρωμάτωση με βάση την ακρίβεια της σταδιοποίησης. Για παράδειγμα, αναγνωρίζεται πλέον ότι τα αποτελέσματα είναι διαφορετικά για όγκους εντός της κατηγορίας pT4 με βάση την έκταση της νόσου. Οι καρκίνοι T4 που διεισδύουν στην επιφάνεια του σπλαχνικού περιτόνιου (pT4a) έχουν



καλύτερη πρόγνωση από τους όγκους που εισβάλλουν άμεσα ή προσκολλώνται σε άλλα όργανα (pT4b) και η ταξινόμηση έχει βελτιωθεί για να το αντικατοπτρίζει αυτό. Επιπλέον, αναγνωρίζεται ότι ο **αυξανόμενος αριθμός των εμπλεκόμενων λεμφαδένων σχετίζεται με επιδείνωση της πρόγνωσης** και το πιο πρόσφατο σύστημα ταξινόμησης το λαμβάνει αυτό υπόψη.

Το πρόσφατο εγχειρίδιο AJCC αναγνωρίζει **επίσης προγνωστικούς παράγοντες εκτός από τα επίπεδα του καρκινοεμβρυϊκού αντιγόνου (CEA)** που πρέπει να εξακριβωθούν και τα ακόλουθα:

- **εναποθέσεις όγκου**, ο αριθμός των δορυφορικών όγκων που είναι ασυνεχείς από την άκρη του καρκίνου που δεν σχετίζονται με έναν υπολειμματικό λεμφαδένα.
- **βαθμός υποστροφής του όγκου**, που επιτρέπει την βαθμολόγηση της ιστολογικής απόκρισης στην νεοεπικουρική θεραπεία.
- **το περιφερικό περιθώριο εκτομής του όγκου**, η απόσταση από την άκρη του όγκου μέχρι το πλησιέστερο τεμαχισμένο όριο της χειρουργικής εκτομής.
- **μικροδορυφορική αστάθεια**.
- **περινευρική εισβολή**, ιστολογική καρκινική εισβολή των περιφερειακών νεύρων και
- **κατάσταση μετάλλαξης KRAS**. Η μετάλλαξη KRAS έχει αποδειχθεί ότι σχετίζεται με την έλλειψη ανταπόκρισης στη θεραπεία με μονοκλωνικά αντισώματα που στρέφονται κατά του υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR) σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του παχέος εντέρου.

Βαθμός υποχώρησης όγκου

Αν και τα δεδομένα δεν είναι οριστικά, φαίνεται ότι μια σημαντική παθολογική ανταπόκριση στην προεγχειρητική επικουρική θεραπεία σχετίζεται με καλύτερη πρόγνωση. Οι ασθενείς με ελάχιστη ή καθόλου υπολειπόμενη νόσο μετά τη θεραπεία μπορεί να έχουν καλύτερη πρόγνωση από τους ασθενείς με εκτεταμένο υπολειπόμενο καρκίνο. Έχει αναπτυχθεί ένας βαθμός παλινδρόμησης τεσσάρων σημείων για την αξιολόγηση της ανταπόκρισης στη νεοεπικουρική θεραπεία (Πίνακας 1-3).

Απόφραξη καρκίνου του παχέος εντέρου

Σε ασθενείς με όγκους που προκαλούν πλήρη απόφραξη, η διάγνωση γίνεται καλύτερα με εκτομή του όγκου χωρίς το όφελος της προεγχειρητικής κολonosκόπησης και συχνά χωρίς όφελος από την καλή σταδιοποίηση. Η **πρωτογενής αναστόμωση** μεταξύ του εγγύς παχέος εντέρου και του παχέος εντέρου περιφερικά του όγκου, αποφεύγεται σε πρώτο χρόνο λόγω υψηλού κινδύνου για αναστομωτική διαφυγή.



Μια πρωτογενής αναστόμωση μεταξύ του προετοιμασμένου παχέος εντέρου και του ορθού, μπορεί να γίνει μόνο σε ασθενείς που είναι αιμοδυναμικά σταθεροί και έχουν εύκαμπτο, μη οιδηματώδες, καλά αγγειωμένο έντερο χωρίς την ανάγκη για προσωρινή κολοστομία. **Πρόσφατα, έχουν αναπτυχθεί ενδοσκοπικές τεχνικές που επιτρέπουν** την τοποθέτηση ενός stent που εισάγεται με τη βοήθεια ενός κολονοσκοπίου που διασχίζει τον αποφραγμένο όγκο, δημιουργώντας εκ νέου έναν αυλό, ανακουφίζοντας την απόφραξη και επιτρέποντας την προετοιμασία του εντέρου και την εκλεκτική επέμβαση με πρωτογενή ορθοκολική αναστόμωση. Αυτό μπορεί να έχει προσωρινό όφελος, επιτρέποντας την υποχώρηση του οιδήματος και την προετοιμασία του εντέρου του ασθενούς. Τα stent, ωστόσο, μπορούν να συνδιαστούν από διάτρηση και διάβρωση του παχέος εντέρου και χρησιμοποιούνται είτε σε παρηγορητικό στάδιο είτε ως σύντομη γέφυρα για τη χειρουργική επέμβαση.

Η πλήρης απόφραξη του δεξιού παχέος εντέρου ή του τυφλού από καρκίνο εμφανίζεται λιγότερο συχνά επειδή τα κόπρανα είναι πιο υγρά. Αυτοί οι ασθενείς παρουσιάζουν σημεία και συμπτώματα απόφραξης του λεπτού εντέρου. Ο αποφρακτικός καρκίνος του εγγύς παχέος εντέρου αντιμετωπίζεται με δεξιά κολεκτομή, με πρωτογενή αναστόμωση μεταξύ του ειλεού και του εγκάρσιου παχέος εντέρου, εφόσον

- ο τελικός ειλεός είναι βιώσιμος,
- ο ασθενής είναι αιμοδυναμικά σταθερός και
- το έντερο είναι ελάχιστα οιδηματώδες.

Διαφορετικά απαιτείται τελική ειλεοστομία με βλεννώδες συρίγγιο.

Οι ασθενείς με μη αποφρακτικούς όγκους θα πρέπει να υποβάλλονται σε ενδελεχή αξιολόγηση για μεταστατική νόσο. Αυτό περιλαμβάνει

- ενδελεχή φυσική εξέταση,
- ακτινογραφία θώρακος και
- μέτρηση του επιπέδου CEA.

Η CT ή η μαγνητική τομογραφία για την επιθεώρηση της ενδοκοιλιακής κοιλότητας για μεταστάσεις και για την αναζήτηση άλλης ενδοκοιλιακής νόσου, είναι μια σημαντική πτυχή της προεγχειρητικής σταδιοποίησης. Εάν είναι δυνατόν, θα πρέπει να γίνει **κολονοσκόπηση** για να αξιολογηθεί το υπόλοιπο του παχέος εντέρου και του ορθού και θα πρέπει να αποκλειστεί επιπλέον νόσος. Η CT colonography (εικονική κολονοσκόπηση) ή το σκιαγραφικό κλύσμα μπορεί να είναι χρήσιμα εάν υπάρχουν τεχνικές δυσκολίες που αποκλείουν την κολονοσκόπηση. Οι εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας δεν απαιτούνται πλέον καθώς δεν είναι ούτε ευαίσθητες ούτε ειδικές για ηπατικές μεταστάσεις. Απαιτείται επίσης



πλήρης αιματολογική εξέταση και έλεγχος ηλεκτρολυτών με μέτρηση αζώτου, ουρίας αίματος και κρεατινίνης.

Ο στόχος της χειρουργικής επέμβασης για το αδενοκαρκίνωμα του παχέος εντέρου είναι η αφαίρεση του πρωτοπαθούς καρκίνου σε υγιή όρια, η περιφερειακή λεμφαδενεκτομή και η αποκατάσταση της συνέχειας του γαστρεντερικού σωλήνα με αναστόμωση. **Η έκταση της εκτομής καθορίζεται:**

- από τη θέση του καρκίνου,
- την παροχή αίματος
- την παροχέτευση του λεμφικού συστήματος και
- την παρουσία ή απουσία άμεσης επέκτασης σε παρακείμενα όργανα.

Είναι σημαντικό να γίνει **εκτομή των λεμφαγγείων**, που είναι παράλληλες με την αρτηριακή παροχή, στο μέγιστο δυνατό βαθμό, σε μια προσπάθεια να ελευθερωθεί η κοιλιά από λεμφικές μεταστάσεις. Εάν οι ηπατικές μεταστάσεις εντοπιστούν, μπορεί να αφαιρεθούν χειρουργικά σε ορισμένες περιπτώσεις, εφόσον η κοιλιακή νόσος έχει εξαιρεθεί πλήρως.

Η αποκατάσταση της συνέχειας του εντερικού σωλήνα πραγματοποιείται μέσω της δημιουργίας μια αναστόμωσης που ενώνει τα άκρα του εντέρου. Είναι σημαντικό και τα δύο τμήματα του εντέρου που χρησιμοποιούνται για την αναστόμωση να έχουν εξαιρετική παροχή αίματος και να μην υπάρχει τάση στην αναστόμωση.

Για βλάβες που αφορούν **το τυφλό έντερο, το ανιόν κόλον και την ηπατική κάμψη, η δεξιά ημικολεκτομή είναι η διαδικασία εκλογής**. Αυτό περιλαμβάνει αφαίρεση τμήματος του τελικού ειλεού μήκους από 4 έως 6 cm κοντά στην ειλεοτυφλική βαλβίδα, το τμήμα του εγκάρσιου παχέος εντέρου που αγγειώνεται από τον δεξιό κλάδο της μέσης κολικής αρτηρίας (Εικ. 1-28). Η αναστόμωση γίνεται μεταξύ του τελικού ειλεού και του εγκάρσιου.

Η εκτεταμένη δεξιά ημικολεκτομή είναι η διαδικασία εκλογής για τις περισσότερες βλάβες του εγκάρσιου. Αυτό περιλαμβάνει απολίνωση της δεξιάς και της μέσης κολικής αρτηρίας στην αρχή τους, με αφαίρεση του δεξιού παχέος εντέρου και του εγκάρσιου που αγγειώνεται από αυτά τα αγγεία. Η αναστόμωση σχηματίζεται μεταξύ του τερματικού ειλεού και του εγγύς αριστερού παχέος εντέρου.

Η αριστερή ημικολεκτομή (εκτομή από τη σπληνική κάμψη μέχρι την ορθοσιγμοειδική συμβολή) είναι η διαδικασία εκλογής για όγκους του κατιόντος παχέος εντέρου, ενώ η **σιγμοειδεκτομή** είναι κατάλληλη για όγκους του σιγμοειδούς κόλου. Οι περισσότεροι χειρουργοί προτιμούν να αποφεύγουν την αναστόμωση με το εγγύς σιγμοειδούς κόλον λόγω

- της συχνά μειωμένης παροχής αίματος από το ΙΜΑ και
- της συχνής εμπλοκής του σιγμοειδούς με εκκολπωματική νόσο.

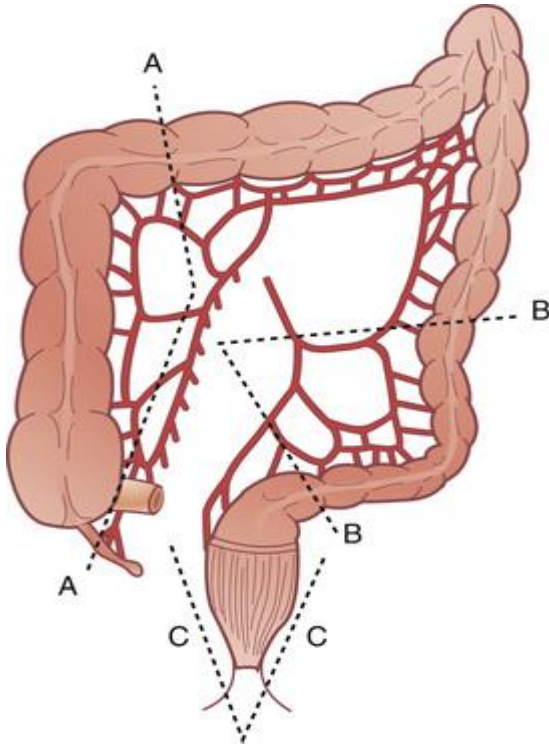


FIGURE 1-28: Operative procedures for right-sided colon cancer, sigmoid diverticulitis, and low-lying rectal cancer. Right hemicolectomy involves resection of a few centimeters of terminal ileum and colon up to the division of the middle colic vessels into right and left segments (A). Sigmoidectomy consists of removal of the colon between the partially retroperitoneal descending colon and the rectum (B). Abdominoperineal resection of the rectum is performed in a combined approach through the abdomen and through the perineum for the resection of the entire rectum and anus (C).

Η κοιλιακή κολεκτομή (μερικές φορές ονομάζεται υπολική κολεκτομή ή ολική κολεκτομή) συνεπάγεται αφαίρεση ολόκληρου του παχέος εντέρου από τον ειλέο μέχρι το ορθό, ενώ η αποκατάσταση της συνέχειας του εντερικού σωλήνα πραγματοποιείται με μια ειλεορθική αναστόμωση. Μετά την κοιλιακή κολεκτομή παρατηρείται απώλεια της ικανότητας απορρόφησης και αποθήκευσης του παχέος εντέρου, με αποτέλεσμα την αύξηση της συχνότητας των κοπράνων. Οι ασθενείς κάτω των 60 ετών γενικά το ανέχονται καλά, με σταδιακή προσαρμογή του βλεννογόνου του λεπτού εντέρου, αυξημένη απορρόφηση νερού και αποδεκτή συχνότητα κοπράνων από μία έως τρεις φορές ημερησίως. Σε ηλικιωμένα άτομα, ωστόσο, η κοιλιακή κολεκτομή μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική χρόνια διάρροια. **Η κοιλιακή κολεκτομή ενδείκνυται για ασθενείς με πολλαπλούς πρωτοπαθείς όγκους, για άτομα με HNPCC και περιστασιακά για εκείνους με πλήρως αποφρακτικό καρκίνο σιγμοειδούς.**



Θεραπεία και παρακολούθηση

Αν και η πρόγνωση μπορεί να βελτιωθεί με προσεκτική και ακριβή παθολογική σταδιοποίηση, οι ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία για καρκίνο του παχέος εντέρου με την κατάλληλη χειρουργική εκτομή, έχουν ποσοστό 5ετούς επιβίωσης εάν είναι

- σταδίου I περίπου 90%.
- σταδίου II περίπου 75%.
- σταδίου III, με λεμφαδενική μετάσταση, είναι περίπου 50% και
- ασθενείς με νόσο σταδίου IV (απομακρυσμένες μεταστάσεις) έχουν κακή πρόγνωση, με 5ετή επιβίωση μικρότερη από 5%.

Η περαιτέρω θεραπεία και η παρακολούθηση των ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπεία με τμηματική κολεκτομή για καρκίνο του παχέος εντέρου κατευθύνεται από το στάδιο της νόσου. **Περίπου το 85% των υποτροπών ανιχνεύονται** εντός 2 ετών από τη στιγμή της εκτομής, επομένως η στρατηγική παρακολούθησης θα πρέπει να είναι ιδιαίτερα εντατική κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου.

Μια λογική στρατηγική για την παρακολούθηση ασθενών με καρκίνο του παχέος εντέρου **σταδίου I** είναι η κολονοσκόπηση να γίνεται 1 χρόνο μετά την επέμβαση για την επιθεώρηση της αναστόμωσης αλλά και για την ανίχνευση τυχόν νέων ή χαμένων πολύποδων. Η κολονοσκόπηση θα πρέπει να επαναλαμβάνεται ετησίως εάν εντοπιστούν και αφαιρεθούν οποιοδήποτε πολύποδες, έως ότου η εξέταση αποκαλύψει την απουσία πολυπόδων. Στη συνέχεια, θα πρέπει να προσφέρεται κολονοσκόπηση κάθε 5 χρόνια εκτός εάν υπάρχει ισχυρό οικογενειακό ιστορικό ή άλλος γενετικός παράγοντας κινδύνου, οπότε ενδείκνυται προφανώς πιο συχνές ενδοσκοπικές εξετάσεις.

Ένα επίπεδο CEA θα πρέπει να προσδιορίζεται **κάθε 3 μήνες κατά τη διάρκεια των πρώτων 2 ετών**, ακόμη και αν το προεγχειρητικό επίπεδο CEA ήταν φυσιολογικό. Ένα αυξανόμενο επίπεδο CEA απαιτεί περαιτέρω εξετάσεις για την αναζήτηση μεταστατικής νόσου, συμπεριλαμβανομένης αξονικής τομογραφίας (ή μαγνητικής τομογραφίας) της κοιλιάς και του θώρακα και πιθανώς μια σάρωση PET. Ο στόχος της στενής παρακολούθησης είναι να ανιχνεύσει πρόιμη υποτροπή που είναι επιδεκτική σε θεραπεία. **Μεμονωμένες ηπατικές ή πνευμονικές μεταστάσεις** επιδέχονται εκτομή, με ποσοστό 5ετούς επιβίωσης 20%. Πολλαπλές ή μη εξαιρέσιμες μεταστάσεις μπορεί να ανταποκριθούν στους τρέχοντες χημειοθεραπευτικούς παράγοντες.

Η μετεγχειρητική θεραπεία ασθενών με καρκίνο του παχέος εντέρου σταδίου II είναι κάπως αμφιλεγόμενη. Μέχρι σήμερα, καμία μεγάλη τυχαίοποιημένη δοκιμή δεν έχει δείξει όφελος από την επικουρική χημειοθεραπεία για αυτήν την ετερογενή ομάδα ασθενών. Μια προσπάθεια διαστρωμάτωσης ασθενών μπορεί να εντοπίσει ένα υποσύνολο που θα ωφελούσε τη χημειοθεραπεία. Το ποσοστό 5ετούς επιβίωσης των ασθενών **με νόσο σταδίου IIIA** είναι



85%, σε σύγκριση με 72% για τη νόσο **σταδίου ΙΒ**, το οποίο είναι στην πραγματικότητα χειρότερο από ό,τι για ασθενείς με νόσο **σταδίου ΙΙΑ** με θετικούς λεμφαδένες.

Η Αμερικανική Εταιρεία Κλινικής Ογκολογίας προτείνει ένα κύκλο επικουρικής χημειοθεραπείας με βάση 5-φθοροουρακίλη (5-FU) για ασθενείς **σταδίου Ι** με τουλάχιστον έναν κακό προγνωστικό δείκτη, συμπεριλαμβανομένης

- ανεπαρκούς δειγματοληψίας λεμφαδένων (<12 αριθμός λεμφαδένων που αφαιρέθηκαν με το δείγμα),
- T4 βλάβες,
- κακώς διαφοροποιημένη ιστολογία ή
- διάτρηση του εντέρου.

Το εάν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται σχήματα με βάση την οξαλιπλατίνη στη νόσο του σταδίου Ι επιπλέον της 5-FU-λευκοβορίνης είναι αμφιλεγόμενο, αλλά η τρέχουσα πρακτική στους περισσότερους τομείς φαίνεται να ευνοεί την προσθήκη οξαλιπλατίνης σε πρώιμο στάδιο της νόσου. Η περαιτέρω παρακολούθηση των ασθενών σταδίου Ι περιλαμβάνει ένα επίπεδο CEA κάθε 3 μήνες για 2 χρόνια, στη συνέχεια κάθε 6 μήνες για συνολικά 5 χρόνια και ετήσιες αξονικές τομογραφίες κοιλίας και θώρακα τα πρώτα 3 χρόνια.

Οι ασθενείς με νόσο σταδίου ΙΙ επωφελούνται σαφώς από την επικουρική χημειοθεραπεία. Η προσθήκη οξαλιπλατίνης στο σχήμα 5-FU-λευκοβορίνης (FOLFOX) οδήγησε σε βελτίωση των ποσοστών επιβίωσης, χωρίς νόσο στα 3 χρόνια σε 78% (σε σύγκριση με 73% με 5-FU-λευκοβορίνη μόνο). Η ιρινοτεκάνη (Campstar) έχει διερευνηθεί ως προσθήκη στη θεραπεία με βάση το 5-FU στο επικουρικό περιβάλλον με βάση το όφελος έναντι της μεταστατικής νόσου. Δυστυχώς, η ιρινοτεκάνη δεν έχει αποδείξει την αποτελεσματικότητάς της και δεν χρησιμοποιείται επί του παρόντος για τη θεραπεία ασθενών **με νόσο σταδίου ΙΙ**.

Η μέθοδος χορήγησης χημειοθεραπευτικών παραγόντων εξελίσσεται. Η συνεχής έγχυση της 5-φθοροουρακίλης, 5-FU, θεωρείται πλέον γενικά ανώτερη από τις εφάπαξ ενέσεις, με μικρότερη τοξικότητα. Μια από του στόματος χορηγούμενη φθοριοπυριμιδίνη, η καπεσιταβίνη (Xeloda), έχει αποδειχθεί ότι είναι τουλάχιστον ισοδύναμη με 5-FU.

Η θεραπεία ασθενών με νόσο σταδίου ΙΙΙ εξαρτάται από τη θέση και την έκταση των μεταστάσεων. Σε γενικές γραμμές, για ασυμπτωματικούς ασθενείς με **νόσο σταδίου ΙΙΙ**, χρησιμοποιείται συχνά, ως πρώτη προσέγγιση, χορήγηση χημειοθεραπείας. Αυτό επιτρέπει στον ασθενή να επωφεληθεί άμεσα από τη συστηματική θεραπεία, χωρίς περίοδο αναμονής για επούλωση, που ακολουθεί μετά την επέμβαση. **Οι περισσότεροι ασθενείς με ασυμπτωματική νόσο σταδίου ΙΙΙ** δεν ωφελούνται από την αφαίρεση της πρωτοπαθούς βλάβης. **Η αφαίρεση δεν συνδέεται με μακροπρόθεσμα οφέλη.** Ωστόσο, υπάρχουν πολλές καταστάσεις στις οποίες η εκτομή των μεταστάσεων σχετίζεται με εύλογη μακροπρόθεσμη επιβίωση, όπου η πενταετής επιβίωση των ασθενών να ανέρχεται περίπου στο 15% έως 24%.



Οι ηπατικές ή πνευμονικές βλάβες μπορεί να επιδέχονται εκτομή, τυπικά μετά από τρεις έως έξι κύκλους χημειοθεραπείας και στη συνέχεια επανάληψη απεικόνισης για να προσδιοριστεί η ανταπόκριση. Οι ασθενείς με καλή ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία και με εξαιρετική νόσο μπορεί να έχουν ποσοστά πενταετούς επιβίωσης που πλησιάζουν το 25%.

Οι παράγοντες που συμπληρώνουν τα σχήματα της 5-FU, που παραμένουν ο βασικός λίθος της θεραπείας, είναι αυτά των μονοκλωνικών αντισωμάτων bevacizumab (Avastin), cetuximab (Erbix) και panitumumab (Vectibix) ενώ επιπρόσθετα είναι αποτελεσματικοί και για την μεταστατική νόσο, μελετώνται επιπλέον και σε επικουρικό περιβάλλον. Το **Cetuximab** είναι ένα χημειοθεραπευτικό (ποντικού-ανθρώπου) μονοκλωνικό αντίσωμα. Το **panitumumab**, ένα πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα, δεσμεύεται και αναστέλλει τον EGFR, ο οποίος υπερεκφράζεται στο 60% έως 80% των καρκίνων του παχέος εντέρου και σχετίζεται με μικρότερο χρόνο επιβίωσης. Το **cetuximab και το panitumumab** είναι αποτελεσματικά μόνο σε όγκους, που δεν έχουν μετάλλαξη του γονιδίου KRAS.

Συνιστάται γενετικός έλεγχος για την επιβεβαίωση της απουσίας μεταλλάξεων KRAS (που υποδηλώνει την παρουσία του γονιδίου άγριου τύπου KRAS) πριν χορηγηθεί για χρήση των αναστολέων EGFR. Αυτοί οι παράγοντες έχουν δείξει κλινική αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του παχέος εντέρου, **τόσο ως μονοθεραπεία όσο και σε συνδυασμό με ιρινοτεκάνη και FOLFOX**. Το bevacizumab, ένας αναστολέας του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα, έχει επίσης βελτιώσει την επιβίωση όταν προστίθεται σε σχήματα που περιλαμβάνουν ιρινοτεκάνη, 5-FU-λευκοβορίνη ή οξαλιπλατίνη.



Καρκίνος Ορθού

Ο καρκίνος του Ορθού μοιράζεται πολλά από τα γενετικά, βιολογικά και μορφολογικά χαρακτηριστικά των καρκίνων του παχέος εντέρου. Ωστόσο, η μοναδική ανατομία του ορθού, με την οπισθοπεριτοναϊκή του θέση στη στενή λεκάνη και την εγγύτητα με τα ουρογεννητικό σύστημα, τα αυτόνομα νεύρα και τους σφιγκτήρες του πρωκτού, καθιστά τη χειρουργική πρόσβαση σχετικά δύσκολη. Επιπροσθέτως, η ακριβής εκτομή του στα κατάλληλα ανατομικά-χειρουργικά πεδία είναι ήσσονος σημασίας, διότι η εκτομή της ενδοπυελικής περιτονίας που επενδύει το μεσοορθό μπορεί να καταδικάσει τον ασθενή σε τοπική υποτροπή της νόσου, ενώ η εκτομή την ενδοπυελικής περιτονίας στον αγγειακό ανατομικό χώρο κινδυνεύει να τραυματίσει τα μικτά αυτόνομα νεύρα, προκαλώντας ανικανότητα στους άνδρες και δυσλειτουργία της ουροδόχου κύστης σε άνδρες και γυναίκες.

Επιπλέον, οι βιολογικές ιδιότητες του ορθού, σε συνδυασμό με την ανατομική του απόσταση από το λεπτό έντερο εξαιτίας της οπισθοπεριτοναϊκής πυελικής του θέσης, παρέχουν μια **ευκαιρία για θεραπεία με ακτινοθεραπεία** που δεν είναι εφικτή για όγκους του παχέος εντέρου. Το παχύ έντερο μπορεί να ανεχθεί σωστά χορηγούμενες δόσεις ακτινοβολίας έως και 6000cGy, ενώ τέτοια επίπεδα ακτινοβολίας που στοχεύουν σε όγκους του παχέος εντέρου, θα περιλαμβάνουν το λεπτό έντερο στο πεδίο θεραπείας. Το λεπτό έντερο δεν μπορεί να αντέξει δόσεις ακτινοβολίας αυτού του επιπέδου χωρίς επιπλοκές εντερίτιδας από ακτινοβολία, συμπεριλαμβανομένης της στένωσης, της αιμορραγίας και της διάτρησης.

Η θεραπεία του καρκίνου του ορθού έχει αλλάξει σημαντικά τα τελευταία 25 χρόνια. Υπάρχει σημαντική διαμάχη σχετικά με τον ακριβή ρόλο της χειρουργικής, της ακτινοθεραπείας και της χημειοθεραπείας και τον ιδανικό χρόνο εφαρμογής της κάθε μεθόδου. Αν και οι κλινικές δοκιμές έχουν παράσχει δεδομένα που υποστηρίζουν την πολυδιάστατη θεραπεία του καρκίνου του ορθού, τα κριτήρια για την επιλογή των ασθενών παραμένουν αμφιλεγόμενα. Ωστόσο, μπορούν να γίνουν ορισμένες γενικεύσεις:

- Η ακτινοθεραπεία προσφέρει σημαντικό όφελος σε πολλούς ασθενείς με καρκίνο του ορθού και η προεγχειρητική ακτινοβολία υπερτερεί της μετεγχειρητικής ακτινοβολίας. Η προεγχειρητική ακτινοβολία (σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία) χρησιμοποιείται για τοπικά προχωρημένους καρκίνους του περιφερικού ορθού (σε απόσταση εντός 10 έως 15 cm από το πρωκτικό δακτύλιο, στάδιο II ή υψηλότερο).
- Η χημειοθεραπεία που έχει αποδειχθεί αποτελεσματική στην επικουρική θεραπεία του καρκίνου του παχέος εντέρου, είναι επίσης ωφέλιμη σε επικουρικό πλαίσιο για ασθενείς με καρκίνο του ορθού. Ο συνδυασμός νεοεπικουρικής (προεγχειρητικής) ακτινοβολίας (συνήθως 4500 έως 5040 cGy) με έγχυση 5-FU-λευκοβορίνη, μόνο 5-FU ή καπεσιταβίνη συχνά οδηγεί σε δραματική μείωση του μεγέθους του όγκου (μείωση σταδιοποίησης) και μπορεί να οδηγήσει σε φαινομενικά πλήρη εκρίζωση του όγκου σε έως και 20% των περιπτώσεων. Αν και έχει αυξηθεί το ενδιαφέρον για τη χρήση της χημειοακτινοβολίας ως μοναδική θεραπεία για ασθενείς που έχουν



επιδείξει πλήρη κλινική ανταπόκριση στη χήμειο-ακτινοθεραπεία, η ικανότητα πρόβλεψης ποιοι ασθενείς έχουν πραγματικά πλήρη ανταπόκριση έχει αποδειχθεί δύσκολη. Τουλάχιστον μία σειρά έχει δείξει ότι μια πλήρης κλινική ανταπόκριση εμφανίζεται μόνο στο 10% των ασθενών που λαμβάνουν προεγχειρητική χήμειοακτινοθεραπεία (νεοεπικουρική θεραπεία). Υπάρχει σημαντικό ενδιαφέρον για την ανακάλυψη παραγόντων που σχετίζονται με την πλήρη εκρίζωση του καρκίνου του ορθού, χωρίς χειρουργική θεραπεία και οι στρατηγικές όπως και οι μέθοδοι για την πρόβλεψη μιας πλήρους κλινικής ανταπόκρισης έχουν προσελκύσει διεθνές ενδιαφέρον.

- Η καλύτερη πορεία της νεοεπικουρικής θεραπείας δεν είναι σαφής, αλλά υπάρχουν τοπικές προτιμήσεις που μπορεί να προσφέρουν ισοδύναμα ογκολογικά αποτελέσματα. Στην Ευρώπη, ένας σύντομος κύκλος ακτινοβολίας (25 Gy), ακολουθούμενη από χειρουργική επέμβαση (χαμηλή πρόσθια εκτομή ή κοιλιοπερινεϊκή εκτομή), είναι η πιο κοινή προσέγγιση. Στις Ηνωμένες Πολιτείες, οι καρκίνοι του ορθού σταδίου II ή υψηλότερου αντιμετωπίζονται συχνότερα με προεγχειρητική χήμειο-ακτινοθεραπεία που αποτελείται από 4500 έως 5040 cGy ακτινοβολίας, σε συνδυασμό με χήμειοθεραπεία με έγχυση 5-FU ή από του στόματος καπεσιταβίνη. Η ακτινοβολία χορηγείται σε διάστημα 5 έως 6 εβδομάδων και η χειρουργική επέμβαση (χαμηλή πρόσθια εκτομή ή κοιλιοπερινεϊκή εκτομή, λαπαροσκοπική ή ανοιχτή) γίνεται 6 έως 10 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της ακτινοθεραπείας. Μια στομία, συνήθως ειλεοστομία, διαμορφώνεται για να προστατεύει την αναστόμωση, ενώ η στομία στη συνέχεια κλείνει 10 εβδομάδες αργότερα, όταν οι μελέτες δείχνουν ικανοποιητική επούλωση της αναστόμωσης.
- Η νεοεπικουρική θεραπεία δεν αντικαθιστά μια σωστά εκτελούμενη χειρουργική επέμβαση. Όπως θα συζητηθεί αργότερα, η εκτομή στο σωστό επίπεδο είναι απαραίτητη, τόσο για την επίτευξη επαρκών υγιών ορίων, όσο και για την αφαίρεση των λεμφαγγείων του ορθού που μπορεί να κρύβουν μεταστάσεις. Μια ολική μεσοορθική εκτομή είναι κατάλληλη για καρκίνο του μέσου και του άπω ορθού. Επιπλέον, το μεσοορθό μπορεί να εκταμεί κάτω από έναν καρκίνο του εγγύς ορθού (>10 cm πάνω από τον πρωκτό) για να επιτραπεί η διατήρηση του περιφερικού ορθού για την αναστόμωση. Εάν πραγματοποιηθεί ολική μεσοορθική εκτομή και διατηρηθούν οι σφιγκτήρες του πρωκτού, η αναστόμωση για τη δημιουργία εγκράτειας θα χρειαστεί να ενώσει το κόλον με την κορυφή του πρωκτικού πόρου.

Το πιο κοινό σύμπτωμα του καρκίνου του ορθού είναι η αιμοχεσία. Δυστυχώς, αυτό αποδίδεται συχνά σε καλοήγη νόσο του ορθού και κατά συνέπεια, η σωστή διάγνωση καθυστερεί έως ότου ο καρκίνος φτάσει σε προχωρημένο στάδιο. Άλλα συμπτώματα περιλαμβάνουν εκκρίσεις βλέννας, τεινεσμός και αλλαγή στις συνήθειες του εντέρου.

Η διαφορική διάγνωση του καρκίνου του ορθού περιλαμβάνει:



- την ελκώδη κολίτιδα,
- την πρωκτοκολίτιδα του Crohn,
- την πρωκτίτιδα από ακτινοβολία και
- την πρωκτίτιδα.

Περιστασιακά, η λεγόμενη κρυφή πρόπτωση του ορθού ή ο εγκολεασμός του σιγμοειδούς στο ορθό μπορεί να προκαλέσει ένα μεμονωμένο έλκος του ορθού, το οποίο μιμείται ελκώδη καρκίνο. Θεωρείται ότι ο επαναλαμβανόμενος εγκολεασμός προκαλεί ένα χρόνιο τραύμα το οποίο οδηγεί σε εξέλκωση του βλεννογόνου του ορθού. Το χρόνιο τραύμα του βλεννογόνου από εγκολεασμό μπορεί επίσης να σχηματίσει μια πολυποειδική βλάβη, που χαρακτηρίζεται από την παρουσία καλοήθους κυλινδρικού επιθηλίου και βλεννογονικών κύστεων που βρίσκονται βαθιά στον μυϊκό βλεννογόνο. Αυτό το ιστολογικό μοτίβο (colitis cystica profunda) μπορεί να συγχέεται με το διηθητικό αδenoκαρκίνωμα και είναι προφανώς σημαντικό να αναγνωριστεί ως καλοήγη διαδικασία.

Η προεγχειρητική αξιολόγηση των ασθενών με καρκίνο του ορθού είναι παρόμοια με αυτή που περιγράφεται για τους ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου, **με ορισμένες σημαντικές διαφορές** - την απαίτηση για

- ακριβή χαρακτηρισμό του καρκίνου σε σχέση με τους σφιγκτήρες του πρωκτού και
- την έκταση της εισβολής, όπως προσδιορίζεται από το βάθος διείσδυσης στο τοίχωμα του εντέρου και την εξάπλωση σε παρακείμενους λεμφαδένες.

Θα πρέπει να γίνει πλήρης κολonosκοπική εξέταση για να αποκλειστούν οι σύγχρονοι όγκοι στο κόλον, αλλά η ακριβής θέση του όγκου του ορθού προσδιορίζεται καλύτερα με εξέταση με άκαμπτο πρωκτοσιγμοειδοσκόπιο ή εύκαμπτη σιγμοειδοσκόπηση. **Το βάθος διείσδυσης μπορεί να εκτιμηθεί με την δακτυλική εξέταση του ορθού**, κατά την οποία οι επιφανειακοί διεισδυτικοί όγκοι είναι κινητοί, ενώ οι κακοήθεις βλάβες με αυξημένο βάθος διείσδυσης είναι πιο ακλόνητες. Επιπρόσθετα το **ενδοορθικό υπερηχογράφημα ή η μαγνητική τομογραφία** μπορεί να παρέχει ακριβή εκτίμηση της έκτασης της εισβολής στο τοίχωμα του ορθού (Εικ. 1-29).



FIGURE 1-29: Endorectal ultrasound of patient with T3N1 rectal cancer. The cancer penetrates through all layers of the rectal wall, and an enlarged lymph node is clearly visible.

Τοπική εκτομή

Η τοπική εκτομή ενός καρκίνου του ορθού μπορεί να είναι κατάλληλη για έναν μικρό καρκίνο στο περιφερικό ορθό που δεν έχει διεισδύσει στον μυϊκό βλεννογόνο (T1N0). Αυτό επιτυγχάνεται μέσω μιας διαπρωκτικής προσέγγισης και περιλαμβάνει εκτομή όλου του πάχους του ορθικού τοιχώματος που βρίσκεται κάτω από τον όγκο. **Οι όγκοι που βρίσκονται στα άνω 3 έως 5 cm του ορθού** αποτελούν τη μεγαλύτερη πρόκληση για τον χειρουργό. Η ενδελεχής και επαρκής αξιολόγηση των όγκων σε αυτή τη θέση είναι υποχρεωτική για την επιλογή της κατάλληλης θεραπείας. **Εάν ο όγκος περιορίζεται στον υποβλεννογόνο χιτώνα (T1N0)**, η εκτομή με διαπρωκτική προσέγγιση είναι μια ελκυστική επιλογή. Σε τέτοιες περιπτώσεις, η συχνότητα των λεμφικών μεταστάσεων είναι μικρότερη από 8%, ένας παράγοντας που θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη, κατά την εξέταση της νοσηρότητας και της λειτουργικής απώλειας που σχετίζονται με μια κοιλιοπερινεϊκή εκτομή. Οι καρκίνοι σε αυτή τη θέση, που εισβάλλουν ή διεισδύουν στο μυϊκό τοίχωμα του ορθού έχουν υψηλή συχνότητα τοπικής υποτροπής, μετά την πρωκτική εκτομή (>20%) και θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η θεραπεία που είναι πιο επιθετική από την τοπική εκτομή. Η προτιμώμενη πορεία θεραπείας απαιτεί την εξέταση πολλών παραγόντων, συμπεριλαμβανομένης της συνολικής υγείας και των προτιμήσεων του ασθενούς. **Ωστόσο, οι καρκίνοι του ορθού T2N0** επιβάλλουν μια πιο επιθετική προσέγγιση από την τοπική εκτομή πλήρους πάχους μόνο. **Η κοιλιοπερινεϊκή εκτομή ή χαμηλή πρόσθια εκτομή** είναι η μόνη στρατηγική που διασφαλίζει την εξέταση των τοπικών λεμφαδένων και σχετίζεται με ποσοστά 5ετούς επιβίωσης άνω του 95% για τους καρκίνους του ορθού T2N0 σταδίου I. Αυτό το υψηλό ποσοστό ίασης πρέπει να εξισορροπηθεί με τα λειτουργικά προβλήματα που



προκύπτουν μετεγχειρητικά και τη νοσηρότητα της επέμβασης. Είναι επίσης αποδεκτό να συζητηθεί και να προσφερθεί **τοπική εκτομή πλήρους πάχους με χημειοακτινοβολία για μικρές σε μέγεθος βλάβες με σταδιοποίηση T2N0**. Πρόσφατα στοιχεία έχουν δείξει ότι αυτή η στρατηγική προσφέρει αποτελέσματα συγκρίσιμα με τη ριζική εκτομή. **Οι βλάβες που πληρούν τα κριτήρια για αυτήν την επιλογή θα πρέπει να είναι:**

- μικρές (<3 cm),
- περιφερικές και προσβάσιμες και
- να μην έχουν φτωχά ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά (κακή διαφοροποίηση, λεμφική ή περινευρική διήθηση).

Η τοπική εκτομή δεν επιτρέπει την πλήρη αφαίρεση των λεμφαδένων στο μεσοορθό, επομένως η εγχειρητική σταδιοποίηση είναι περιορισμένη. Επιπλέον, η οριστική θεραπεία πρώιμου σταδίου καρκίνου του ορθού με τοπική εκτομή έχει αποδειχθεί ότι σχετίζεται με τριπλάσιο έως πενταπλάσιο ποσοστό υποτροπής σε σύγκριση με καρκίνους παρόμοιου σταδίου που αντιμετωπίζονται με ριζική χειρουργική εκτομή πριν από τις οδηγίες για συγκεκριμένα κριτήρια επιλογής. Με την πάροδο του χρόνου, τα κριτήρια επιλογής βελτιώθηκαν ώστε να επιλέγονται μόνο ασθενείς για αυτή τη διαδικασία που θα έχουν αποδεκτά μακροπρόθεσμα αποτελέσματα.

Η επέμβαση ενδείκνυται για:

- κινητούς όγκους διαμέτρου μικρότερης των 3 cm που αφορούν λιγότερο από το 30% της περιφέρειας του τοιχώματος του ορθού και
- βρίσκονται στο άπω ορθό.
- θα πρέπει να είναι σταδίου T1 (περιορισμένοι στον υποβλεννογόνο),
- να είναι καλά ή μέτρια διαφοροποιημένοι ιστολογικά και
- να μην έχουν αγγειακή ή λεμφική διήθηση.
- σε προεγχειρητικό έλεγχο με υπερηχογράφημα ή μαγνητική τομογραφία δεν πρέπει να υπάρχουν λεμφαδενικές μεταστάσεις

Η τήρηση αυτών των αρχών έχει ως αποτέλεσμα αποδεκτά ποσοστά τοπικής υποτροπής σε σύγκριση με τη θεραπεία με κοιλιοπερινεϊκή εκτομή. Η τοπική εκτομή χρησιμοποιείται επίσης για την ανακούφιση του πιο προχωρημένου καρκίνου σε ασθενείς με σοβαρή συνοσηρότητα, στους οποίους η εκτεταμένη χειρουργική επέμβαση ενέχει υψηλό κίνδυνο νοσηρότητας ή θνησιμότητας. Έχουν περιγραφεί διάφορες τεχνικές προσεγγίσεις για την επίτευξη τοπικής διαπρωκτικής εκτομής, συμπεριλαμβανομένης της χρήσης πρωκτοσκοπίου εξοπλισμένου με μεγεθυντική κάμερα (διαπρωκτική ενδοσκοπική μικροχειρουργική), αλλά όλες οι προσεγγίσεις απαιτούν πλήρη εκτομή του καρκίνου, με επαρκή όρια φυσιολογικού



ιστού. **Αν και πολλοί χειρουργοί ράβουν το ορθικό έλλειμα που δημιουργείται μετά την τοπική εκτομή**, αυτό δεν είναι υποχρεωτικό επειδή το σημείο της επέμβασης βρίσκεται κάτω από την περιτοναϊκή ανάσπαση. Δυστυχώς, καθώς έχει συσσωρευτεί εμπειρία με αυτήν την προσέγγιση, έχει καταστεί σαφές ότι η στενή παρακολούθηση είναι υποχρεωτική καθώς περίπου το 8% των βλαβών T1 υποτροπιάζουν και το ποσοστό υποτροπής για τις βλάβες T2 έχει αποδειχθεί σε ορισμένες σειρές ότι υπερβαίνει το 20%. **Οι περισσότεροι κλινικοί γιατροί πιστεύουν ότι η τοπική εκτομή δεν είναι επαρκής θεραπεία, για έναν καρκίνο του ορθού T2 και απαιτείται περαιτέρω θεραπεία, επικουρική ακτινοβολία συν χημειοθεραπεία ή ριζική εκτομή (χαμηλή πρόσθια εκτομή ή κοιλιοπερινεϊκή εκτομή).**

Διαπρωκτική Ενδοσκοπική Μικροχειρουργική

Η διαπρωκτική ενδοσκοπική μικροχειρουργική είναι μια προσέγγιση για την τοπική εκτομή ευνοϊκών όγκων του ορθού (καρκίνοι T1 και άμισχοι πολύποδες), μέσω μιας συσκευής σχεδιασμένης να παρέχει πρόσβαση στο μέσο και εγγύς ορθό. Η ενδοχειρουργική συσκευή είναι ένα μεγάλο πρωκτοσκόπιο (διαμέτρου 4 cm), μέσω του οποίου ρυθμίζονται ταυτόχρονα τέσσερις λειτουργίες:

- εμφύσηση διοξειδίου του άνθρακα,
- άρδευση με νερό,
- αναρρόφηση και
- παρακολούθηση της ενδοορθικής πίεσης.

Το μικροχειρουργικό ενδοσκόπιο της διαπρωκτικής μικροχειρουργικής είναι κλειστό και σφραγισμένο, έτσι ώστε το ορθό να διαστέλλεται όταν διοξείδιο του άνθρακα φουσκώνει στο σύστημα. Αυτή η διάταση διευκολύνει την οπτικοποίηση που παρέχεται από διόφθαλμους φακούς που είναι προσαρτημένοι στο σύστημα.

Το ενδοσκόπιο εισάγεται μέσω του πρωκτού και τοποθετείται για να παρέχει τη βέλτιστη οπτικοποίηση και πρόσβαση στον όγκο. Η τοποθέτηση του ενδοσκοπίου είναι κρίσιμη για την επιτυχία της επέμβασης και ο ασθενής πρέπει να τοποθετηθεί στη σωστή θέση στο χειρουργικό τραπέζι. Στη συνέχεια, τα χειρουργικά εργαλεία εισάγονται μέσω θυρών στο σύστημα και χρησιμοποιούνται για την εκτομή του όγκου υπό άμεση όραση.

Τα πλεονεκτήματα της τεχνικής περιλαμβάνουν την εξαιρετική έκθεση σε όγκους σε μια δύσκολη περιοχή πρόσβασης. Οι επιπλοκές που σχετίζονται με την τεχνική είναι οι ίδιες όπως και για την τυπική διαπρωκτική τοπική εκτομή:

- αιμορραγία,
- επίσχεση σύρων,
- διάτρηση του Ορθού στην περιτοναϊκή κοιλότητα



- ακράτεια κοπράνων
- παροδική ακράτεια κοπράνων, στις περισσότερες περιπτώσεις, λόγω διαστολής των σφιγκτήρων του πρωκτού από το μεγάλο ενδοσκόπιο.

Κοιλιοπερινεϊκή εκτομή

Η πλήρης εκτομή του ορθού και του πρωκτού, με ταυτόχρονη και δημιουργία μόνιμης κολοστομίας, περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Ernest Miles και γι' αυτό μερικές φορές αναφέρεται ως διαδικασία Miles. Το ορθό και το σιγμοειδές κόλον κινητοποιούνται μέσω κοιλιακής τομής. Πραγματοποιείται κινητοποίηση του μεσοορθού, σε συνέχεια με το ορθό που φέρει τον όγκο. Το περινεϊκό τμήμα της επέμβασης αποκόπτει τον πρωκτό, τους σφιγκτήρες του πρωκτού και το περιφερικό ορθό. Αν και υπάρχουν διαφορετικές προσεγγίσεις για την εκτέλεση αυτής της επέμβασης, η πρόσφατη εμπειρία έχει δείξει ότι η τοποθέτηση του ασθενούς στην πρηνή θέση για την εκτομή του περινέου, επιτρέπει τη λήψη ενός πιο κυλινδρικού δείγματος (πλατύτερα όρια φυσιολογικού ιστού), με σκοπό την δημιουργία υγείων ορίων, ανατομικά όρια χωρίς νόσο, με σκοπό την μείωση της συχνότητας της τοπικής υποτροπής.

Η κοιλιοπερινεϊκή εκτομή ενδείκνυται όταν ο όγκος διεισδύσει στους πρωκτικούς σφιγκτήρες ή είναι πολύ κοντά στους σφιγκτήρες και σε ασθενείς στους οποίους η χειρουργική επέμβαση διατήρησης σφιγκτήρα δεν είναι δυνατή λόγω δυσμενούς σωματοδομής του ασθενούς ή προεγχειρητικά παρουσία ανεπάρκειας ελέγχου των σφιγκτήρων. Μια καλοσηματισμένη κολοστομία συχνά παρέχει ανώτερη ποιότητα ζωής από την αναστόμωση του παχέος εντέρου σε έναν ηλικιωμένο ασθενή ή σε έναν ασθενή που έχει προεγχειρητικά ακράτεια κοπράνων.

Χαμηλή Πρόσθια Εκτομή

Η εκτομή του ορθού προσφέρει το πλεονέκτημα της πλήρους αφαίρεσης του τμήματος του εντέρου που περιέχει τον καρκίνο και του μεσοορθού, το οποίο περιέχει τα λεμφικά κανάλια που παροχετεύουν το στρώμα του όγκου. Ο όρος πρόσθια εκτομή (μια συντομογραφία για τον πιο σωστό όρο, πρόσθια πρωκτοσιγμοϊδεκτομή με ορθοκολική αναστόμωση) υποδηλώνει εκτομή του εγγύς ορθού ή του ορθοσιγμοειδούς πάνω από την περιτοναϊκή ανάσπαση. Ο όρος χαμηλή πρόσθια εκτομή υποδηλώνει ότι η επέμβαση συνεπάγεται εκτομή του ορθού κάτω από την περιτοναϊκή ανάσπαση, μέσω κοιλιακής προσπέλασης. Το σιγμοειδές κόλον περιλαμβάνεται σχεδόν πάντα, με το τμήμα που αφαιρείται επειδή

- η εκκολπωμάτωση συχνά περιλαμβάνει το σιγμοειδές και
- η παροχή αίματος στο σιγμοειδές συχνά δεν είναι επαρκής για να διατηρήσει μια αναστόμωση εάν η ΙΜΑ έχει διατομή.



Για τους καρκίνους που αφορούν το κάτω μισό του ορθού, ολόκληρο το μεσοορθό, το οποίο περιέχει τα λεμφικά κανάλια που παροχετεύουν το στρώμα του όγκου, θα πρέπει να αφαιρείται σε συνέχεια με το ορθό. **Αυτή η τεχνική, η ολική μεσοορθική εκτομή**, προάγει την πλήρη εκτομή μιας άθικτης συσκευασίας του ορθού και του παρακείμενου μεσοορθού, που περιβάλλεται εντός της σπλαχνικής πυελικής περιτονίας με μη εμπλεκόμενα περιφερειακά όρια. **Η χρήση της τεχνικής της ολικής μεσοορθικής εκτομής είχε ως αποτέλεσμα**

- σημαντική αύξηση των ποσοστών 5ετούς επιβίωσης (50% έως 75%),
- μείωση των ποσοστών τοπικής υποτροπής (30% έως 5%) και
- μείωση της επίπτωσης ανικανότητα και δυσλειτουργία της ουροδόχου κύστης (85% έως <15%).

Η αποκατάσταση της συνέχειας του πεπτικού επιτυγχάνεται με την αναστόμωση μεταξύ του κατιόντων παχέος εντέρου και του ορθού, η οποία πραγματοποιείται με κυκλικό αναστομωτήρα. Αφού ολοκληρωθεί η ορθοκολική αναστόμωση, θα πρέπει να επιθεωρηθεί με ένα πρωκτοσκόπιο που εισάγεται μέσω του πρωκτού. Εάν υπάρχει

1. ανησυχία για την ακεραιότητα της αναστόμωσης ή
2. εάν ο ασθενής έχει λάβει υψηλή δόση προεγχειρητικής χημειοακτινοβολίας, θα πρέπει να γίνει προφυλακτική ειλεοστομία για να επιτραπεί η πλήρης επούλωση της αναστόμωσης.

Η στομία μπορεί να κλείσει σε περίπου 10 εβδομάδες, εφόσον τόσο η πρωκτοσκόπηση όσο και ο έλεγχος της αναστόμωσης μετά την χορήγηση σκιαγραφικού δεν αναδεικνύουν διαφυγή.

Μια τελικοτελική αναστόμωση μεταξύ του κατιόντος τμήματος του παχέος εντέρου και του περιφερικού ορθού ή του πρωκτού μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική αλλαγή των συνηθειών του εντέρου. Αυτό αποδίδεται στο γεγονός της απώλειας της φυσιολογικής χωρητικότητας του ορθού (**Εικ. 1-30**). Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε αυτού του τύπου την θεραπεία, εμφανίζουν συχνά αυξημένη κινητικότητα του λεπτού εντέρου (σύνδρομο χαμηλής πρόσθιας εκτομής ή ομαδοποίηση). Αυτό το πρόβλημα μπορεί να επιλυθεί εν μέρει με τη διαμόρφωση ενός σάκου J του παχέος εντέρου ως το εγγύς τμήμα της αναστόμωσης (**Εικ. 1-31**). Καθώς έχει συσσωρευτεί εμπειρία με αυτήν την προσέγγιση, φαίνεται ότι η βελτίωση της λειτουργίας του εντέρου είναι σημαντική για καρκίνους που εντοπίζονται στο άπω ορθό. Εάν η αναστόμωση δημιουργηθεί πάνω από 9 cm από το πρωκτικό δακτύλιο, υπάρχει μικρό όφελος από ένα J pouch σε σύγκριση με αναστόμωση από άκρο σε άκρο. Τα άκρα του θύλακα J θα πρέπει να είναι σχετικά κοντά (6 cm), επειδή οι ασθενείς με μεγαλύτερους θύλακες έχουν σημαντικού βαθμού δυσκολίας στην κένωση.



Γενικά πιστεύεται ότι είναι προτιμότερο να αποφεύγεται η χρήση του σιγμοειδούς, ως το εγγύς τμήμα μιας ορθοκολικής αναστόμωσης:

- τόσο λόγω μειωμένης παροχής αίματος στο σιγμοειδές από το ΙΜΑ
- όσο και λόγω της συχνότερης παρουσίας εκκολπωματικής νόσου στο σιγμοειδές, όπου θεωρούνται παράγοντας κινδύνου για αναστομωτική διαφυγή.

Σε παχύσαρκους ασθενείς και σε ασθενείς με στενή λεκάνη, μπορεί να μην είναι τεχνικά εφικτό να διαμορφωθεί J pouch ως το εγγύς τμήμα της αναστόμωσης, επειδή ο όγκος του J pouch απλά δεν χωράει στη στενή λεκάνη. Σε τέτοιες περιπτώσεις, μια δεξαμενή μπορεί να επινοηθεί με κολοπλαστική. Αυτή η τεχνική παρέχει μια δεξαμενή κοπράνων στο ορθό κάνοντας μια κολοτομή 8 έως 10 cm, σε απόσταση 4 έως 6 cm από το διαιρεμένο άκρο του παχέος εντέρου. Η κολοτομή κλείνει εγκάρσια για να παρέχει αυξημένο ορθικό χώρο και χωρητικότητα (Εικ.1-32 και 1-33).

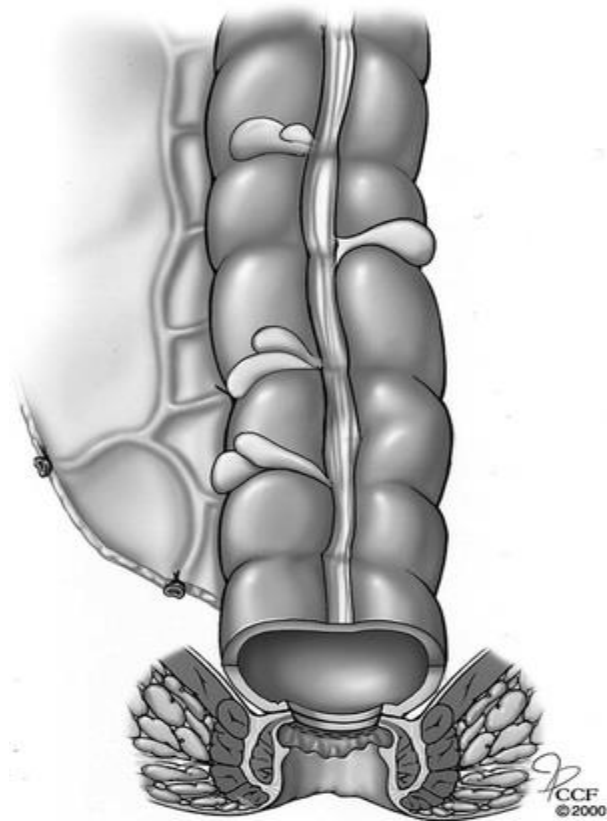


FIGURE 1-30 Anastomosis between descending colon and anus, following complete resection of the rectum. The absence of the rectum often results in frequent small bowel movements, a phenomenon known as clustering or low anterior resection syndrome. (Courtesy Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, 2000.)

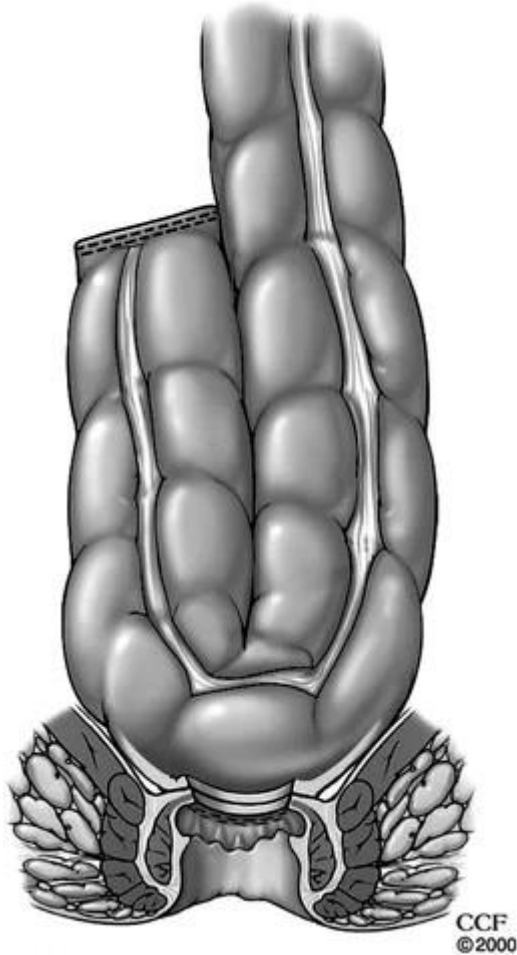


FIGURE 1-31 J pouch fashioned from descending colon to form proximal portion of coloanal anastomosis. This increases its capacitance to decrease the frequency of bowel movements.

(Courtesy Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, 2000.)

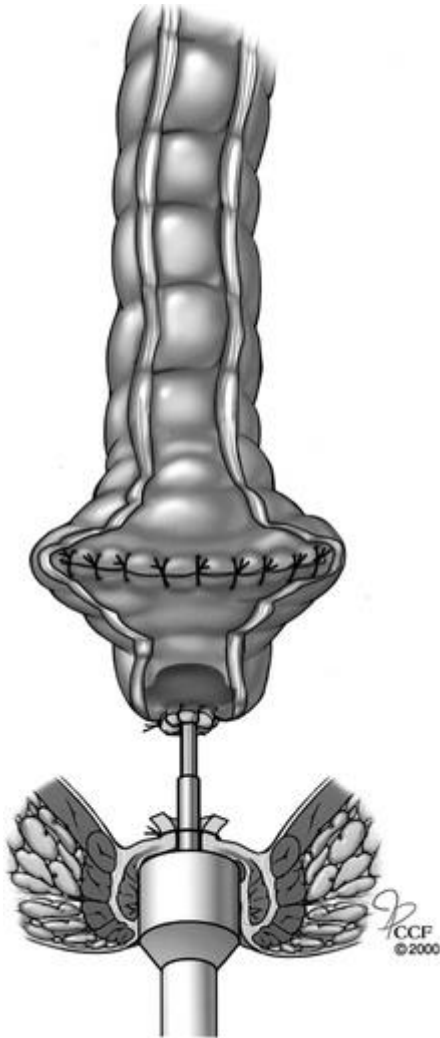


FIGURE 1-32 A coloplasty is performed by making an 8- to 10-cm colotomy 4 to 6 cm from the cut end of the colon. The longitudinal colotomy is made between the taeniae on the antimesenteric side. It is closed transversely with absorbable sutures. An end-to-end stapled anastomosis then joins the colon to the distal rectum or anus.

(Courtesy Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, 2000.)

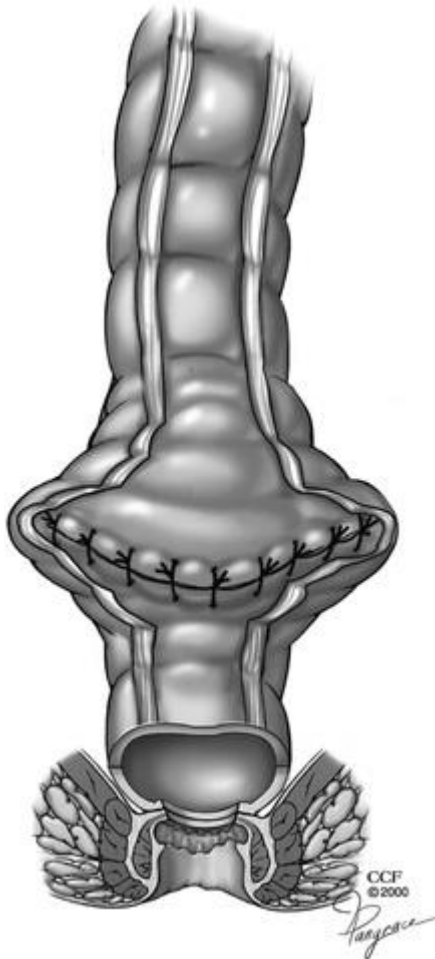


FIGURE 1-33 The completed stapled coloplasty with anastomosis. (Courtesy Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, 2000.)

Κοιλιοπερινεϊκή εκτόμη με κολοορθική αναστόμωση με διατήρηση του σφιγκτήρα

Όταν ένας καρκίνος στο άπω ορθό δεν μπορεί να εκταμεί σε επαρκή υγιή όρια απαιτείται περινεϊκή εκτομή, διατηρώντας παράλληλα τον σφιγκτήρα του πρωκτού. Ωστόσο, η χρήση προεγχειρητικής ακτινοβολίας και χημειοθεραπείας έχει αποδειχθεί, σε ορισμένες περιπτώσεις, ότι συρρικνώνει τον όγκο σε βαθμό που μπορεί χειρουργικά να επιτευχθεί ο στόχος της εκτομής του καρκίνου του Ορθού σε υγιή όρια. 46 Εάν οι σφιγκτήρες του πρωκτού δεν χρειάζεται να θυσιαστούν για να επιτευχθούν επαρκή περιθώρια με βάση τις ογκολογικές αρχές, μια μόνιμη στομία μπορεί να αποφευχθεί με περινεϊκή εκτομή κοιλίας που προστατεύει τον σφιγκτήρα, με αναστόμωση μεταξύ του παχέος εντέρου και του πρωκτικού πόρου. Αυτή η διαδικασία έχει ιδιαίτερη εφαρμογή για νέους ασθενείς με όγκους του ορθού που έχουν ευνοϊκό σωματότυπο και καλή προεγχειρητική λειτουργία σφιγκτήρα.



Η επέμβαση μπορεί να διεξαχθεί με διάφορους τρόπους, αλλά όλες οι μέθοδοι περιλαμβάνουν την κινητοποίηση του σιγμοειδούς και του τμήματος του ορθού που βρίσκεται στην πύελο, μέσω λαπαροτομίας ο λεγόμενος κοιλιακός χρόνος της επέμβασης, ενώ η εκτομή του περιφερικού τμήματος του ορθού μαζί με τους σφιγκτήρες του πρωκτού, στο επίπεδο της οδοντωτής γραμμής, πραγματοποιείται κατά την διάρκεια του περινεϊκού χρόνου.

Στη συνέχεια δημιουργείται μια αναστόμωση μεταξύ του κατερχόμενου παχέος εντέρου και του πρωκτού, χρησιμοποιώντας συχνά ένα θύλακα J ή διαδικασία κολοπλαστικής που περιγράφηκε προηγουμένως για τη χαμηλή ορθοκολική αναστόμωση. Η αναστόμωση γίνεται με ράμματα που τοποθετούνται μέσω διαπρωκτικής προσέγγισης από τον χειρουργό στον περινεϊκό χρόνο.

Το σύνδρομο της χαμηλής πρόσθιας εκτομής περιγράφει μια λειτουργική διαταραχή που δημιουργείται από την αφαίρεση του ορθού και τη δημιουργία αναστόμωσης. Μπορεί να συμβεί ανεξάρτητα από τον τρόπο κατασκευής της αναστόμωσης και συνεπώς ένας ασθενής που υποβάλλεται σε χειρουργική επέμβαση καρκίνου του ορθού διατήρηση του σφιγκτήρα πρέπει να το γνωρίζει, καθώς μπορεί να επηρεάσει σοβαρά και δυσμενώς την ποιότητα ζωής του.



Βιβλιογραφική ανασκόπηση της σχέσης μεταξύ παχυσαρκίας και κολοορθικού καρκίνου

Στο σημείο αυτό ακολουθεί η βιβλιογραφική ανασκόπηση της διπλωματικής εργασίας, κατά την οποία γίνεται προσπάθεια να παρουσιαστεί η άμεση συσχέτιση που υπάρχει μεταξύ παχυσαρκίας και κολοορθικού καρκίνου.

Μια κορεατική προοπτική μελέτη που διεξήχθη μεταξύ των ετών 2005 και 2009 από τον Ji Yeon Seo και την ομάδα του, περιελάβανε 3.858.228 άτομα, από τα οποία 47.894 (1,24%) διαγνώστηκαν με καρκίνο του παχέος εντέρου. Σκοπός της μελέτης ήταν να εξετάσει τη σχέση που υπάρχει μεταξύ παχυσαρκίας και του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου σε διάστημα τεσσάρων ετών.

Σύμφωνα με τον ΠΟΥ Ασίας-Ειρηνικού, παχύσαρκοι θεωρούνται οι συμμετέχοντες με $\Delta\text{ΜΣ} \geq 25 \text{ kg/m}^2$. [12] Οι συμμετέχοντες χωρίστηκαν σε τέσσερις ομάδες βάσει του $\Delta\text{ΜΣ}$ τους:

- Μη παχύσαρκοι/μη παχύσαρκοι ($\Delta\text{ΜΣ} < 25 \text{ kg/m}^2$)
- Μη παχύσαρκοι/παχύσαρκοι ($\Delta\text{ΜΣ} < 25$ έως $\geq 25 \text{ kg/m}^2$)
- Παχύσαρκοι/μη παχύσαρκοι ($\Delta\text{ΜΣ} \geq 25$ έως $< 25 \text{ kg/m}^2$)
- Παχύσαρκοι/παχύσαρκοι ($\Delta\text{ΜΣ} \geq 25 \text{ kg/m}^2$)

Η ομάδα των μη παχύσαρκων/μη παχύσαρκων χρησιμοποιήθηκε ως ομάδα αναφοράς.

Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι πολλοί παράγοντες, όπως η πρόσληψη αλκοόλ, η σωματική δραστηριότητα, η υπέρταση και ο διαβήτης, επηρεάζουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου. Στους άνδρες, η διακοπή του καπνίσματος και η μείωση της κατανάλωσης αλκοόλ θα μπορούσαν να μειώσουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου.

Η μελέτη βρήκε ότι η παχυσαρκία συσχετίζεται σημαντικά με τον καρκίνο του παχέος εντέρου, ιδιαίτερα σε άτομα άνω των 50 ετών. Παρά την υψηλότερη επικινδυνότητα για τους άνδρες, η μελέτη έδειξε ότι και οι γυναίκες παρουσίασαν αυξημένο κίνδυνο. Επιπρόσθετα, όσο αφορά τις γυναίκες που συμμετείχαν σε αυτή την μελέτη, δεν υπήρξε στατιστική διαφορά μεταξύ γυναικών πριν και μετά την εμμηνόπαυση όσο αφορά την εμφάνιση καρκίνου του παχέος εντέρου. Η αλλαγή βάρους από παχύσαρκους σε μη παχύσαρκους και αντίστροφα δεν αύξησε σημαντικά τον κίνδυνο καρκίνου, αλλά απαιτείται περισσότερη έρευνα για την επίδραση της απώλειας βάρους. [1,2, 5,6,7,8,9,10,11]

Παρόλο που η εργασία αυτή είναι σημαντική για την κατανόηση της σχέσης μεταξύ παχυσαρκίας και καρκίνου του παχέος εντέρου λόγω του μεγάλου μεγέθους της κοόρτης, εντούτοις έχει περιορισμούς, όπως:



- η μικρή χρονική περίοδος παρατήρησης,
- η εφαρμογή κυρίως μόνο σε ασιατικούς πληθυσμούς και
- η εστίαση μόνο στο ΔΜΣ, αγνοώντας άλλους προγνωστικούς παράγοντες όπως το σπλαχνικό κοιλιακό λίπος και την περίμετρο μέσης.

Συμπερασματικά, η επίμονη παχυσαρκία ($\Delta\text{Μ}\Sigma \geq 25 \text{ kg/m}^2$) για ασιατικούς πληθυσμούς συσχετίστηκε με τον καρκίνο του παχέος εντέρου τόσο σε άνδρες όσο και σε γυναίκες, υποδεικνύοντας ότι η πρόληψη της παχυσαρκίας μπορεί να συμβάλει στη μείωση του κινδύνου εμφάνισης αυτού του καρκίνου.[3,4,10]

Σε μια άλλη εργασία η οποία πραγματοποιήθηκε από τον καθηγητή Bardou και την ομάδα του, έκαναν μια συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας για να διερευνήσουν τη σχέση μεταξύ παχυσαρκίας και καρκίνου του παχέος εντέρου (CRC). Η ανασκόπηση περιλάμβανε δεδομένα από βάσεις δεδομένων όπως EMBASE, MEDLINE, ISI Web of Knowledge και Pubmed καλύπτοντας μελέτες δημοσιευμένες για το χρονικό διάστημα μεταξύ Σεπτεμβρίου 1980 και Μαΐου 2012. Συμπεριλήφθηκαν μελέτες σε γαλλικά και αγγλικά, οι οποίες αφορούσαν ενήλικες.

Για τους σκοπούς της ανασκόπησης, χρησιμοποιήθηκε ο ορισμός του Δείκτη Μάζας Σώματος (BMI) όπως αυτός ορίζεται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ), που ορίζει

- την παχυσαρκία με $\text{BMI} \geq 30 \text{ Kg/m}^2$,
- ενώ για τους ασιατικούς πληθυσμούς παχύσαρκο ορίζεται το άτομο με $\text{BMI} \geq 25 \text{ Kg/m}^2$.

Από τις 3732 αρχικές αναφορές, συμπεριλήφθηκαν 20 μετα-αναλύσεις, 5 ανασκοπήσεις, 113 μελέτες παρατήρησης και 50 επιπλέον υποστηρικτικά άρθρα. Τα αποτελέσματα έδειξαν τα εξής αποτελέσματα:

- μια σταθερή συσχέτιση μεταξύ παχυσαρκίας και αυξημένου κινδύνου για CRC, ειδικά στους άνδρες, ενώ η σχέση αυτή ήταν ασθενέστερη στις γυναίκες. Αυτή η διαφορά που αφορά το φύλο ίσως να μπορεί να εξηγηθεί, από τις διαφορές φύλου όσο αφορά τον επιπολασμό και την ηλικία εμφάνισης του Μεταβολικού συνδρόμου ή από μια προστατευτική επίδραση των οιστρογόνων, που αποδίδεται στην πρόκληση απόπτωσης και στην αναστολή του κυτταρικού πολλαπλασιασμού. [13]
- η παχυσαρκία με βάση τις τιμές ΔΜΣ συσχετίζεται σταθερά με σημαντική αύξηση του κινδύνου για CRA τόσο σε άνδρες όσο και γυναίκες
- λόγω περιορισμένου αριθμού εργασιών που αφορούν την επίδραση της απώλειας βάρους (συνεπώς την μείωση του BMI) στην εμφάνιση CRC, δεν μπορούν να εξαχθούν ακριβή αποτελέσματα. Παρόλα αυτά από διαθέσιμες εργασίες υποδηλώνεται ότι, η απώλεια βάρους, όπως αυτή προκύπτει μέσω δίαιτας ή μετά από



βαριατρική χειρουργική επέμβαση, συνοδεύεται από μείωση του μεταβολικού συνδρόμου και σε συνεπακόλουθη μείωση των επιπέδων του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF), της ινσουλίνης και της λεπτίνης, σχετίζεται με μειωμένη συχνότητα εμφάνισης CRC. [14]

- προτείνεται ότι η παχυσαρκία μπορεί να σχετίζεται με μείωση της συνολικής επιβίωσης σε ασθενείς με CRC, ανεξάρτητα από το MS, με πιθανές αιτίες την καθυστερημένη διάγνωση του καρκίνου του παχέος εντέρου, την επιθετικότητα του καρκίνου και τη μειωμένη ανταπόκριση στη θεραπεία. Επιπρόσθετοι ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου, που έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζουν τη θνητότητα από CRC, περιλαμβάνουν εκτός από το MS, την έλλειψη σωματικής άσκησης (PE) και αύξηση του σωματικού λίπους.
- αναφερόμενη στη σωματική άσκηση, πρόσφατες μετά-αναλύσεις διαπιστώνουν τη θετική επίδραση της PE στη μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης CRC. Η PE συσχετίστηκε με μείωση στους περισσότερους από τους επιβλαβείς παράγοντες της παχυσαρκίας όπως,
 - π.χ. ινσουλίνη, αντίσταση στην ινσουλίνη, IGF-1, πρωτεΐνη δέσμευσης IGF 3 (IGFBP-3) ή λεπτίνη.[15]
 - μειώσει του χρόνου διέλευσης των τροφών που φαίνεται ότι έχουν καρκινογόνο δράση δια του παχέος εντέρου, ιδιαίτερα στην περιοχή του ορθοσιγμοειδούς, όπως η κατανάλωση κόκκινου ή επεξεργασμένου κρέατος και επομένως τον χρόνο επαφής των τροφικών καρκινογόνων με τον βλεννογόνο του παχέος εντέρου. Ωστόσο, υπάρχουν και αναφορές που υποδεικνύουν ότι η σωματική δραστηριότητα δεν βελτιώνει απαραίτητα τη γαστρεντερική διέλευση. [16-17]
- μια άλλη σχέση μεταξύ παχυσαρκίας, PE και CRC μπορεί να σχετίζεται με χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D, τα οποία χαρακτηρίζονται με αυξημένο τον κίνδυνο CRC, ανεξάρτητα από το BMI. Οι ασθενείς με παχυσαρκία μπορεί να εμφανίζουν χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D για τουλάχιστον δύο λόγους: [18-19]
 - την δέσμευση της βιταμίνης D από τον λιπώδη ιστό και
 - τη μείωση της παραγωγής της.
- όσο αφορά την χειρουργική αντιμετώπιση του CRC τόσο λαπαροσκοπικά όσο και ανοικτά φαίνεται ότι:
 - η παχυσαρκία αποτελεί την κυριότερη αιτία μετατροπής μιας λαπαροσκοπικής προσπέλασης της αντιμετώπισης του CRC σε ανοικτή,
 - μετεγχειρητική νοσηρότητα,



- ενώ δεν αποδείχθηκε σημαντική επίδραση της παχυσαρκίας σε άλλα αποτελέσματα όπως η διεγχειρητική απώλεια αίματος, ο αριθμός εκτομής των λεμφαδένων, η περιεγχειρητική θνησιμότητα και τα ποσοστά επανεγχείρισης.
- η μειοψηφία των εργασιών αναφέρουν σημαντικά μεγαλύτερη παραμονή στο νοσοκομείο, όπως επίσης σημαντικά αυξημένα ποσοστά επιπλοκών σε ασθενείς με παχυσαρκία, ενώ καμία δεν ανέφερε αυξημένη θνησιμότητα.
- υπάρχουν μελέτες που έδειξαν διεγχειρητικά σημαντικά μεγαλύτερες τιμές απώλειας αίματος όπως επίσης, σημαντικά μεγαλύτερη διαπύση τραύματος σε ασθενείς με παχυσαρκία. [20-26]
- επιπλέον, σε ορισμένους παχύσαρκους ασθενείς, τα αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης στο πλάσμα μπορεί να μειώσουν περαιτέρω το θεραπευτικό αποτέλεσμα. Μια μελέτη με 120 ασθενείς με μεταστατικό CRC που έλαβαν θεραπεία με βάση την bevacizumab (n=80) ή μόνο χημειοθεραπεία (n=40) διαπίστωσε ότι το υψηλό BMI και οι περιοχές του σπλαχνικού και του υποδόριου λίπους συσχετίστηκαν σημαντικά με την απουσία ανταπόκρισης στη θεραπεία με βάση το bevacizumab αλλά όχι στην ομάδα χημειοθεραπείας.
- Είναι γεγονός ότι η παρουσία του μεταβολικού συνδρόμου προϋποθέτει την παρουσία σπλαχνικής παχυσαρκίας, παρόλα αυτά η παχυσαρκία δεν συνδυάζεται πάντα με την παρουσία μεταβολικού συνδρόμου. Πιο συγκεκριμένα, το μεταβολικό σύνδρομο υπάρχει, σύμφωνα με τον ορισμό του NCEP ATP III, εάν πληρούνται τρία ή περισσότερα από τα ακόλουθα πέντε κριτήρια: [27-30]
 - περίμετρος μέσης σε άνδρες, πάνω από 102 εκ. (40 ίντσες) και σε γυναίκες, πάνω από 88 εκ. (35 ίντσες)
 - αρτηριακή πίεση πάνω από 130/85 mmHg,
 - Επίπεδο τριγλυκεριδίων νηστείας (TG) πάνω από 150 mg/dl,
 - Επίπεδο χοληστερόλης λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας (HDL) νηστείας μικρότερο από 40 mg/dl (άνδρες) ή 50 mg/dl (γυναίκες) και
 - σάκχαρο νηστείας πάνω από 100 mg/dl.

Μια προοπτική μελέτη που συμμετείχαν 580.000 άτομα από όλο τον κόσμο, μετά από 12 χρόνια παρακολούθησης, απέδειξε τη συσχέτιση που υπάρχει μεταξύ μεταβολικού συνδρόμου και το ρίσκο εμφάνισης CRC. Πιο συγκεκριμένα από τα 580.000 άτομα, 2834 άνδρες και 1861 γυναίκες είχαν διαγνωστεί με CRC. Δύο άλλες μελέτες ανέφεραν αύξηση κινδύνου για CRC και CRA καθώς αυξάνεται ο αριθμός των στοιχείων MS. Μερικοί συγγραφείς πρότειναν ότι το MS και πιο συγκεκριμένα, η



περίμετρος της μέσης, φαίνεται να είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για CRA, ενώ άλλοι δεν βρήκαν τέτοια σχέση. [31-33]

- Επιπρόσθετα έχει προταθεί η άποψη ότι, η διαντίδραση μεταξύ ορμονολογικών παραγόντων και μεταβολικού συνδρόμου (MS) συσχετίζεται με αυξημένο ρίσκο εμφάνισης **CRC και CRA** κυρίως όμως μεταξύ των αντρών. Διάφοροι βιολογικοί παράγοντες μπορεί να εξηγήσουν, τον καθοριστικό ρόλο που διαδραματίζει το MS στην ανάπτυξη και την έκβαση του CRC είναι:
 - ο πιο σημαντικός είναι η αντίσταση στην ινσουλίνη,
 - ενώ άλλοι παράγοντες περιλαμβάνουν τη σχετική αυξημένη παραγωγή ινσουλίνης (IGF-1) και ενδοθηλιακούς αυξητικούς παράγοντες και τα ποικίλα επίπεδα αρκετών adipocytokines.[34]
- Οι βιολογικοί παράγοντες που εξετάζονται στην συγκεκριμένη ανασκόπηση και φαίνεται να συσχετίζονται με το CRC είναι:
 - **Visceral adipose tissue (VAT):** Ο σπλαχνικός λιπώδης ιστός (VAT) έχει αναγνωριστεί ως παράγοντας κινδύνου για CRC και CRA. Γενικά, ο VAT μπορεί να είναι πιο ακριβής δείκτης από την περίμετρο της μέσης για προσδιορισμό του κινδύνου για CRC. Ωστόσο, η συσχέτιση μεταξύ VAT και CRC έχει αμφισβητηθεί. [35-37]
 - **Adipocytokines:** Ο λιπώδης ιστός παράγει διάφορους αυξητικούς παράγοντες, ορμόνες και κυτοκίνες, γνωστές ως Αδιποκυτοκίνες. Οι Αδιποκυτοκίνες περιλαμβάνουν λεπτίνη, ρεζιστίνη, βισφατίνη, Αδιπονεκτίνη (APN) και πολυάριθμες κυτοκίνες συμπεριλαμβανομένων του παράγοντα νέκρωσης όγκου α, της ιντερλευκίνης (IL)-6, IL-8, IL-10 και IL-1 αγωνιστή υποδοχέα. Πειραματικά και επιδημιολογικά δεδομένα έχουν δείξει ότι η παχυσαρκία οδηγεί στη μεταβολή των επιπέδων αρκετών Αδιποκυτοκινών, συμβάλλοντας περαιτέρω σε αυξημένο κίνδυνο CRC. [38]
 - **Adiponectin:** Το APN, είναι μια ορμόνη που αυξάνει την ευαισθησία των κυττάρων στην ινσουλίνη, γεγονός το οποίο οδηγεί στη μείωση της αντίστασης στην ινσουλίνη και στη βελτίωση του ελέγχου των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα. Προέρχεται από λιποκύτταρα με τα κυκλοφορούντα επίπεδα να είναι αντιστρόφως ανάλογα με την παχυσαρκία. Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση 13 μελετών πρότεινε ότι η APN είχε προστατευτική δράση έναντι του CRC καθώς, μόνο στους άνδρες, μια αύξηση 1 μg/ml στα επίπεδα της APN συσχετίστηκε με μια μείωση 2% στον κίνδυνο νεοπλασίας του παχέος εντέρου. Αυτή η αντίστροφη συσχέτιση επιβεβαιώθηκε και από μια δεύτερη μετα-ανάλυση, η οποία περιελάμβανε 2632 περιπτώσεων CRC ή CRA και 2753 υγιείς μάρτυρες,. Προτάθηκε ότι τα χαμηλά επίπεδα APN στο



πλάσμα μπορεί να συσχετίζονται με τον κίνδυνο CRC ανεξάρτητα από άλλες ανθρωπομετρικές μετρήσεις και άλλους πιθανούς συγγυτικούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένου του οικογενειακού ιστορικού, της φυσικής δραστηριότητας, του καπνίσματος και της χρήσης ασπιρίνης. Γενικά, η συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της APN στο πλάσμα και του κινδύνου για CRC ή CRA είναι αμφιλεγόμενη καθώς ορισμένες μελέτες έχουν διαφορετικά αποτελέσματα. Συνοψίζοντας, τα μειωμένα επίπεδα της APN φαίνεται να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για CRC, αν και υπάρχουν ορισμένες μελέτες που έχουν διαφορετικά αποτελέσματα. [39-45]

- **Leptin:** Η λεπτίνη είναι μια ορμόνη η οποία παράγεται από το λιπώδη ιστό. Τα επίπεδα λεπτίνης στην κυκλοφορία του αίματος είναι υψηλότερα σε ασθενείς με παχυσαρκία από ό,τι σε άτομα με φυσιολογικό BMI. Το επίπεδο έκφρασης συσχετίζεται με τη σοβαρότητα της παχυσαρκίας. Υπάρχουν μελέτες που ανέφεραν φυσιολογικά επίπεδα λεπτίνης ορού σε ασθενείς με CRC, ενώ άλλες μελέτες έχουν δείξει αυξημένο κίνδυνο για CRC που σχετίζεται με υψηλά επίπεδα λεπτίνης στην κυκλοφορία του αίματος. Πολυάριθμες μελέτες έχουν αναφέρει τις καρκινογόνες επιδράσεις της λεπτίνης, αλλά συνολικά, ο ρόλος της λεπτίνης στην επαγωγή και την ανάπτυξη του CRC παραμένει ασαφής. Ωστόσο, η λεπτίνη έχει αποδειχθεί από άλλους ότι μειώνει την ανάπτυξη των χημικά επαγόμενων προκαρκινικών βλαβών του παχέος εντέρου—ένα εύρημα που έρχεται σε αντίθεση με τον πιθανό ρόλο της λεπτίνης στην ενίσχυση της καρκινογένεσης. Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι η σχέση μεταξύ παχυσαρκίας και CRC είναι πολυπαραγοντική. Συνοπτικά, οι επιδημιολογικές μελέτες υποστηρίζουν, αν και όχι ομόφωνα, μια σχέση μεταξύ των υψηλών επιπέδων λεπτίνης στο πλάσμα και του κινδύνου για CRC.
- **Insulin resistance and IGF-1:** Συνοπτικά, η αντίσταση στην ινσουλίνη και ο IGF -1 συνδέονται με μια ελαφρά αύξηση του CRC, ενώ ο κίνδυνος για ανάπτυξη CRA είναι μεγαλύτερος. Καθώς τα υποστηρικτικά δεδομένα είναι λίγα, παρόλο που υπάρχει βιολογική σύνδεση μεταξύ της αντίστασης στην ινσουλίνη, του IGF-1 και των όγκων του παχέος εντέρου, χρειάζονται περισσότερα επιδημιολογικά δεδομένα.
- **Inflammation, bile acids and the microbiota:** Εδώ εξετάζεται ο ρόλος που διαδραματίζει η φλεγμονή, τα χολικά οξέα και η μικροχλωρίδα, δηλαδή η χλωρίδα του ανθρώπινου εντέρου. Πράγματι, η παχυσαρκία και το μεταβολικό σύνδρομο έχουν αναγνωριστεί εδώ και καιρό ως χρόνιες υποκλινικές φλεγμονώδεις καταστάσεις που μπορεί να αποτελούν τη βάση του αυξημένου κινδύνου για CRC. Η φλεγμονή σχετίζεται με την εμφάνιση του CRC μέσω του οξειδωτικού στρες, το οποίο με τη σειρά του μπορεί να



επηρεάσει τη ρύθμιση των γονιδίων που κωδικοποιούν παράγοντες που παίζουν ρόλο στην καρκινογένεση του παχέος εντέρου, όπως η P53, και τις πρωτεΐνες επιδιόρθωσης του DNA. Επιπρόσθετα **τα χολικά οξέα** με τη σειρά τους προωθούν την καρκινογένεση προκαλώντας βλάβη στο DNA. Η συμμετοχή των χολικών οξέων στο CRC μπορεί να εξηγήσει μερικές από τις προαναφερθείσες διαφορές φύλου, καθώς η σύνθεση ηπατικών χολικών οξέων είναι 15% χαμηλότερη στις γυναίκες που λαμβάνουν οιστρογόνα, μειώνοντας έτσι αυτό το ερέθισμα. Επίσης έχει προταθεί ότι η παχυσαρκία και η διαίτα πλούσια σε λιπαρά (HFD) μπορούν να αλλάξουν **τη μικροχλωρίδα** του εντέρου, σε βαθμό που η μικροχλωρίδα να προάγει την παχυσαρκία. Τα δευτερογενή χολικά οξέα που παράγονται από τη μικροχλωρίδα του εντέρου, μπορούν με τη σειρά τους να αλλάξουν τη σύνθεση της μικροχλωρίδας και να ευνοήσουν την ανάπτυξη όγκων. [46-56]

Συμπερασματικά, αυτή η βιβλιογραφική ανασκόπηση υπογραμμίζει μερικά από τα πιο σημαντικά και πρόσφατα ευρήματα που χαρακτηρίζουν τη σχέση μεταξύ παχυσαρκίας και CRC, ενώ εντοπίζει πιθανούς υποκείμενους μηχανισμούς, οι περισσότεροι από τους οποίους παραμένουν αμφιλεγόμενοι. Η παχυσαρκία αυξάνει τον επιπολασμό της CRC και επηρεάζει τα αποτελέσματα, σε σχέση με συγκεκριμένες θεραπείες για CRC, ειδικά θεραπείες στόχευσης όπως είναι η VEGF. Η απώλεια βάρους, κυρίως μετά από χειρουργική επέμβαση γαστρικής παράκαμψης, έχει σημαντικό αντίκτυπο στην πορεία του μεταβολικού συνδρόμου. Παρόλα αυτά, μια σειρά από ερωτήματα παραμένουν αναπάντητα.

- Πώς βελτιστοποιούμε τη χρήση πιθανών βιολογικών και κλινικών προγνωστικών παραγόντων όπως η λεπτίνη, το APN, το VAT και το MS;
- Πώς μπορούμε να αξιολογήσουμε καλύτερα το CRC σε ασθενείς με παχυσαρκία, να προσαρμόσουμε τις πολιτικές προσυμπτωματικού ελέγχου του CRC και ίσως να βελτιώσουμε τις ενδείξεις για χειρουργική επέμβαση γαστρικής παράκαμψης;

Συνεχίζοντας την βιβλιογραφική ανασκόπηση, η εργασία που πραγματοποιήθηκε από την ομάδα του Pengfei Ye, επικεντρώθηκε κυρίως στην επιδημιολογία της παχυσαρκίας και του CRC στον κόσμο, στις Ηνωμένες Πολιτείες και στην Κίνα, και τους μοριακούς μηχανισμούς της παχυσαρκίας που προκαλούν τον CRC.

Τα επιδημιολογικά δεδομένα δείχνουν σημαντική αύξηση της παχυσαρκίας παγκοσμίως. Το 1975, ο επιπολασμός της παχυσαρκίας ήταν 6,3% για τις γυναίκες και 2,9% για τους άνδρες. Το 2016, τα ποσοστά παρουσίασαν σημαντική αύξηση σε 15,1% για τις γυναίκες και 11,1% για τους άνδρες, ενώ προβλέπεται μέχρι το 2035 περαιτέρω αύξηση στο 21,6% και 18,1% αντίστοιχα. Οι περιοχές με τον υψηλότερο επιπολασμό είναι η Αμερική και η Ευρώπη, ενώ η Κίνα έχει τον μεγαλύτερο πληθυσμό παχύσαρκων ατόμων. [57]

Με τα μέχρι στιγμής επιδημιολογικά δεδομένα, η παχυσαρκία αποτελεί σοβαρή απειλή για την υγεία ενώ ταυτόχρονα επιβαρύνει οικονομικά τα ασφαλιστικά ταμεία. Επιπλέον, και σε



αυτή την εργασία, είναι ενδεικτικό το γεγονός της ισχυρής συσχέτισης που υπάρχει μεταξύ παχυσαρκίας και καρκίνου του παχέος εντέρου (CRC), ο οποίος είναι ο τρίτος πιο διαδεδομένος καρκίνος και τρίτη κύρια αιτία θανάτου παγκοσμίως. Οι άνδρες διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο καρκίνου του παχέος εντέρου λόγω παχυσαρκίας σε σύγκριση με τις γυναίκες. Η αύξηση του σωματικού βάρους κατά 10 κιλά συνδέεται με περίπου 8% αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης CRC. Αντίθετα, η απώλεια βάρους, τόσο μέσω βαριατρικής χειρουργικής όσο και μέσω της σωστής διατροφής, μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης CRC κατά περίπου 27% [58-67].

Η σχέση μεταξύ παχυσαρκίας και κολοορθικού καρκίνου (CRC) περιλαμβάνει περίπλοκους μοριακούς μηχανισμούς, οι οποίοι ακόμα δεν είναι πλήρως κατανοητοί. Παράγοντες όπως

- ο μη φυσιολογικός μεταβολισμός των λιπιδίων,
- οι αδιποκίνες και οι ορμόνες,
- η χρόνια φλεγμονή,
- η μικρογλωρίδα του εντέρου και η
- ομοιόσταση των χολικών οξέων

φαίνεται να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη μεταβολική ρύθμιση της ογκογένεσης του CRC.

Πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι ο λιπώδης ιστός παρέχει ενέργεια και θρεπτικά συστατικά για την αναβολική ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων. Αυτή η διαδικασία μπορεί να οδηγήσει στην καρκινική καχεξία (CC), ένα σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από απώλεια βάρους σε ασθενείς με καρκίνο. Η CC εμφανίζεται στο 54% των ασθενών με CRC και είναι υπεύθυνη για το 20% περίπου των θανάτων που σχετίζονται με τον καρκίνο. Βασικό χαρακτηριστικό της είναι η αυξημένη λιπόλυση του λιπώδους ιστούς, ενισχύοντας με αυτό τον τρόπο την υπόθεση ότι ο λιπώδης ιστός συμβάλλει στην ανάπτυξη του καρκίνου [68-76].

Όπως φαίνεται και από τις προηγούμενες μελέτες, ο λιπώδης ιστός θεωρείται ένα εξαιρετικά ενεργό ενδοκρινικό και μεταβολικό όργανο, που απελευθερώνει πάνω από είκοσι είδη ορμονών και λιποκινών, όπως οιστρογόνα, ινσουλίνη, αυξητικούς παράγοντες που μοιάζουν με ινσουλίνη (IGFs), λεπτίνη, αδιπονεκτίνη, απελίνη, βισφατίνη, ρεζιστίνη, χεμερίνη, ομεντίνη, νεσφατίνη, βασπίνη, και φλεγμονώδεις κυτοκίνες (π.χ., TNF- α , CCL2, PAI-1, και διάφορες ιντερλευκίνες). Ο βιολογικός ρόλος αυτών των ορμονών φαίνεται να είναι σημαντικός στην παθογένεση του κολοορθικού καρκίνου (CRC).

Φαίνεται, μέσα και από αυτή την εργασία, ότι

- τα αυξημένα επίπεδα του συστήματος ινσουλίνης/IGFs αποτελούν έναν σημαντικό αιτιολογικό παράγοντα για την ανάπτυξη του CRC. Η παχυσαρκία αυξάνει τα επίπεδα



ινσουλίνης και IGF-I και μειώνει τα επίπεδα IGFBP-1 και IGFBP-2 στον ορό, συμβάλλοντας έτσι στην παθογένεση του CRC [77,79,84-86].

- η λεπτίνη, μια ορμόνη που εκκρίνεται κυρίως από τον λιπώδη ιστό, αναγνωρίζεται ως παράγοντας κινδύνου για CRC. Τα παχύσαρκα άτομα εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα λεπτίνης λόγω αντίστασης σε αυτήν, κάτι που μπορεί να εμπλέκεται άμεσα στην ογκογένεση του CRC [80-83].
- Αντιθέτως, η αδιπονεκτίνη που φαίνεται να ασκεί προστατευτική δράση, είναι μειωμένη σε παχύσαρκα άτομα. Οι επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι τα μειωμένα επίπεδα αδιπονεκτίνης συσχετίζονται αντιστρόφως με τον κίνδυνο καρκίνου του παχέος εντέρου, υποδεικνύοντας με αυτό τον τρόπο την προστατευτική της δράση στην ανάπτυξη του CRC [87-91].
- Συμπερασματικά, συγκρίνοντας τον μεταξύ τους ρόλο που διαδραματίζουν στην παχυσαρκία η λεπτίνη με την αδιπονεκτίνη, φαίνεται να παρουσιάζουν αντίθετα μοριακά αποτελέσματα και κυτταρικές συμπεριφορές στην εμφάνιση του CRC. Η κατανόηση αυτών των αντιθέσεων μπορεί να προσφέρει σημαντικές πληροφορίες για την ανάπτυξη νέων θεραπευτικών προσεγγίσεων στον κολοορθικό καρκίνο.
- ο ρόλος των οιστρογόνων στο CRC που σχετίζεται με την παχυσαρκία είναι περίπλοκος. Επιδημιολογικά δεδομένα δείχνουν ότι τα οιστρογόνα μειώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης CRC σε γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση, που λαμβάνουν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, ασκώντας έναν προστατευτικό ρόλο και μειώνοντας τη θνησιμότητα από CRC, ειδικά για τις αδύνατες γυναίκες. Ωστόσο, ο υψηλός ΔΜΣ αυξάνει τον κίνδυνο CRC σε εμμηνοπαυσιακές και προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, αλλά όχι σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, τα ορμονικά συμπληρώματα δεν προσφέρουν σημαντικά οφέλη. Μελέτες κοορτής έχουν δείξει θετική συσχέτιση μεταξύ του ΔΜΣ και του κινδύνου CRC σε νεότερες γυναίκες (<55 ετών), αλλά όχι σε μεγαλύτερες. Ο κίνδυνος CRC σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες είναι ανεξάρτητος από τον ΔΜΣ. Αυτές οι παρατηρήσεις υπογραμμίζουν τη σημασία του ελέγχου του βάρους και στα δύο φύλα [92-100].
- η μικροχλωρίδα του εντέρου, παίζει επίσης πιθανό ρόλο στην παθογένεση της παχυσαρκίας και των σχετικών μεταβολικών διαταραχών, καθώς και του CRC. Η κατανόηση του ρόλου που διαδραματίζει το μικροβίωμα του εντέρου σε παχύσαρκα άτομα αλλά και σε άτομα με CRC μπορεί να προσφέρει σημαντικές γνώσεις και θεραπευτικούς στόχους για την πρόληψη ή τη θεραπεία του CRC [101-103].
- τα λιπαρά οξέα βραχείας αλυσίδας (SCFAs) είναι η κύρια πηγή ενέργειας για τα κύτταρα του παχέος εντέρου και είναι σημαντικά για την φυσιολογική λειτουργία του γαστρεντερικού συστήματος και τη διατήρηση της λειτουργίας του εντερικού



φραγμού. Η ευεργετική δράση των SCFAs μέσω της παρουσίας τους χαρακτηρίζεται από:

- την αποτροπή της εμφάνισης του κολορθικού καρκίνου,
 - την παρεμπόδιση για την εμφάνιση παχυσαρκίας ενισχύοντας τη λειτουργία του εντερικού φραγμού,
 - την μείωση της φλεγμονώδους απόκρισης που προκαλείται από την παχυσαρκία, αποτρέποντας την εμφάνιση του μεταβολικού συνδρόμου και βελτιώνοντας την ευαισθησία στην ινσουλίνη [104-105].
- η παχυσαρκία χαρακτηρίζεται σαν μια κατάσταση συνεχούς χαμηλού βαθμού χρόνιας φλεγμονής λόγω των διαφόρων προ- και αντιφλεγμονωδών κυτοκινών που παράγονται από τον λιπώδη ιστό, προκαλώντας με αυτό τον τρόπο την καρκινογένεση του παχέος εντέρου.
 - η παχυσαρκία αυξάνει τον συνολικό αριθμό των χολικών οξέων (BAs), τα οποία είναι ισχυροί επαγωγείς της ογκογένεσης του CRC. Συνολικά, η στόχευση των χολικών οξέων μπορεί να είναι μια αποτελεσματική στρατηγική για την πρόληψη και τη θεραπεία του CRC [106-109]. Τα BAs:
 - καταστρέφουν το επιθήλιο του παχέος εντέρου.
 - διεγείρουν φλεγμονώδεις αντιδράσεις.
 - επάγουν την παραγωγή αντιδραστικών ειδών οξυγόνου (ROS).
 - προάγουν τη γονιδιωματική αστάθεια.
 - αντιστέκονται στην απόπτωση.

Συνοπτικά, η παχυσαρκία μέσω του αυξημένου λιπώδους ιστού, παρέχει ευνοϊκές συνθήκες για την ανάπτυξη του CRC. Πιο συγκεκριμένα, ο αυξημένος λιπώδης ιστός, επάγει την αυξημένη έκκριση ινσουλίνης, IGFs, λεπτίνης, φλεγμονωδών κυτοκινών (π.χ. IL-6, TNF-α, CCL2 και PAI-1) και την μειωμένη έκκριση αδιπονεκτίνης, συμβάλλοντας στον σχηματισμό και την ανάπτυξη του CRC. Επιπρόσθετα ο ρόλος των οιστρογόνων στο CRC που σχετίζεται με την παχυσαρκία είναι περίπλοκος. Τα αυξημένα επίπεδα οιστρογόνων μπορεί να έχουν προστατευτική δράση στις γυναίκες ενάντια στο CRC, ενώ στους άνδρες η συσχέτιση είναι πιο αμφιλεγόμενη και απαιτεί περισσότερη έρευνα. Επιπλέον, τα αυξημένα επίπεδα των χολικών οξέων που παρατηρούνται στους παχύσαρκους συμβάλλουν επίσης στην ανάπτυξη CRC. Οι παχύσαρκοι ασθενείς παρουσιάζουν χρόνια φλεγμονή και διαταραχή της μικροχλωρίδας του εντέρου, αυξάνοντας το επιβλαβές μικροβίωμα εις βάρος του ωφέλιμου, γεγονός που αποτελούν αιτία ανάπτυξης CRC.



Επιδημιολογικά δεδομένα δείχνουν ότι εκτός από την παχυσαρκία, η διατροφή:

- Πλούσια σε κόκκινο ή επεξεργασμένο κρέας
- Φτώχη σε φυτικές ίνες
- Πλούσια σε λιπαρά
- Η κατανάλωση αλκοόλ, το κάπνισμα, η καθιστική ζωή και η χαμηλή σωματική δραστηριότητα

αυξάνουν τον κίνδυνο CRC.

Η μείωση του BMI μέσω της μείωσης του σωματικού βάρους, της σωστής διατροφής και της αύξησης της σωματικής δραστηριότητας, καθώς και η μείωση της κατανάλωσης αλκοόλ και του καπνίσματος, μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο εμφάνισης και θνησιμότητας από CRC. Συνολικά, η κατανόηση των μηχανισμών που συνδέουν την παχυσαρκία με το CRC μπορεί να βοηθήσει στην ανάπτυξη νέων θεραπευτικών προσεγγίσεων για τη θεραπεία του CRC που σχετίζεται με την παχυσαρκία.

Συνεχίζοντας την ανασκόπηση στην βιβλιογραφία που αφορά τον κολοορθικό καρκίνο, σε μια άλλη προοπτική μελέτη με επικεφαλής τον Po-Hong Liu και την ομάδα του, γίνεται προσπάθεια να γίνει κατανοητή η συσχέτιση μεταξύ της παχυσαρκίας και της αυξανόμενης επίπτωσης του κολοορθικού καρκίνου σε άτομα κάτω των 50 ετών ανάμεσα στο γυναικείο πληθυσμό. Σε αυτή την εργασία συμμετείχαν 85.256 γυναίκες ηλικίας 25-42 ετών από το NHSII, απαλλαγμένες από καρκίνο και φλεγμονώδη νόσο του εντέρου κατά την εγγραφή τους. Οι συμμετέχουσες παρακολούθηθηκαν από το 1989 έως τις 31 Δεκεμβρίου 2011. Η μελέτη NHSII ξεκίνησε το 1989 με συμμετοχή 116.430 νοσοκόμων, οι οποίες ήταν υπεύθυνες για τον έλεγχο της πραγματοποίησης της έρευνας, από 14 πολιτείες των ΗΠΑ.

Από την εργασία αυτή εξαιρέθηκαν γυναίκες [118-124]:

- με ημερήσια πρόσληψη θερμίδων > 3500 kcal/ημέρα (n = 2193)
- προηγούμενη διάγνωση καρκίνου ή φλεγμονώδους νόσου του εντέρου (n = 415)
- που δεν ανέφεραν βασικό βάρος ή βάρος στα 18 έτη
- των οποίων ο βασικός δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) < 18,5 (n = 2964)

Η διαδικασία παρακολούθησης των γυναικών που συμμετείχε ήταν η εξής:

Ανά δύο έτη, οι συμμετέχουσες υποβάλλονταν σε κολονοσκόπηση του κατώτερου γαστρεντερικού σωλήνα:

- όταν ανέφεραν συμπτώματα από το γαστρεντερικό σύστημα (αιμορραγία, κοιλιακός πόνος)



- όταν ανέφεραν οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του παχέος εντέρου
- αλλά και για τακτικό έλεγχο ρουτίνας

Η παρούσα προοπτική μελέτη λάμβανε επίσης υπόψη [125-133]:

- τη συνολική κατανάλωση θερμίδων, κόκκινου κρέατος, ινών, ασβεστίου, φυλλικού οξέος, αλκοόλ
- την ποιότητα διατροφής (Δείκτης Εναλλακτικής Υγιούς Διατροφής 2010)
- τη φυσική δραστηριότητα στην καθημερινότητα (με επικυρωμένα ερωτηματολόγια κάθε 2-4 χρόνια)
- το κάπνισμα (ετήσια κατανάλωση πακέτων τσιγάρων)
- την παρουσία οικογενειακού ιστορικού καρκίνου του παχέος εντέρου
- τη λήψη ασπιρίνης, μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων, πολυβιταμινών
- την παρουσία Σακχαρώδη διαβήτη II
- την εμμηνοπαυσιακή κατάσταση και την συστηματική χρήση ορμονοθεραπείας λόγω εμμηνόπαυσης

Τα αποτελέσματα στα οποία κατέληξε αυτή η εργασία ήταν ότι μεταξύ των 85.256 γυναικών που μελετήθηκαν, καταγράφηκαν 114 περιπτώσεις πρώιμης έναρξης κολοορθικού καρκίνου, με μέση ηλικία διάγνωσης τα 45 έτη (εύρος ηλικίας 41-47 έτη). Επιπρόσθετα εξάγονται τα πιο κάτω συμπεράσματα:

1. Συσχέτιση ΔΜΣ με Κίνδυνο Κολοορθικού Καρκίνου:

- Κάθε αύξηση του Δείκτη Μάζας Σώματος (BMI) κατά 5 μονάδες συσχετίστηκε με σχετικό κίνδυνο (RR) 1,20 για πρώιμη εμφάνιση κολοορθικού καρκίνου.
- Η συσχέτιση μεταξύ του τρέχοντος BMI και του κινδύνου πρώιμης έναρξης του κολοορθικού καρκίνου παρέμεινε σταθερή ακόμη και όταν η ανάλυση περιορίστηκε σε γυναίκες χωρίς οικογενειακό ιστορικό κολοορθικού καρκίνου ή σε εκείνες που δεν είχαν υποβληθεί σε κολονοσκόπηση τα τελευταία 10 χρόνια.

2. Συσχέτιση με Κάπνισμα:

- Παρατηρήθηκε μια τάση συσχέτισης μεταξύ του καρκίνου του ορθού και των γυναικών που ήταν πρώην ή νυν καπνίστριες, αν και ο αριθμός των περιπτώσεων ήταν περιορισμένος.



3. Συσχέτιση ΔΜΣ στην Πρώιμη Ενήλικη Ζωή:

- Ο ΔΜΣ στην πρώιμη ενήλικη ζωή καθώς και η μεταβολή του βάρους από την πρώιμη ενήλικη ζωή συσχετίστηκαν με τον κίνδυνο πρώιμης έναρξης του κολοορθικού καρκίνου.
- Συγκρίνοντας γυναίκες με BMI 18,5-20,9 σε ηλικία 18 ετών με εκείνες με BMI $\geq 23,0$ σε ηλικία 18 ετών, παρατηρήθηκε ότι το RR ήταν 1,63 για τις γυναίκες με BMI $\geq 23,0$ σε ηλικία 18 ετών.

4. Μεταβολή Βάρους από την Ηλικία των 18 Ετών:

- Γυναίκες που κέρδισαν 20,0-39,9 κιλά από την ηλικία των 18 ετών είχαν RR 1,65, ενώ αυτές που κέρδισαν $\geq 40,0$ κιλά είχαν RR 2,15.
- Το RR για κάθε αύξηση βάρους κατά 5,0 κιλά από την ηλικία των 18 ετών ήταν 1,09.

5. Υψηλότερος Κίνδυνος:

- Οι γυναίκες με BMI $\geq 23,0$ σε ηλικία 18 ετών και αύξηση βάρους $\geq 20,0$ κιλά είχαν τον υψηλότερο κίνδυνο πρώιμης έναρξης κολοορθικού καρκίνου.

6. Τρέχων ΔΜΣ:

- Ο τρέχων ΔΜΣ συσχετίστηκε με τον κίνδυνο πρώιμης εμφάνισης του κολοορθικού καρκίνου, αλλά όχι με τη διάγνωση κολοορθικού καρκίνου σε ηλικία ≥ 50 ετών.

Αυτή η μεγάλη προοπτική μελέτη με 85.256 γυναίκες ανέδειξε ισχυρές συσχετίσεις μεταξύ:

- Αυξημένου τρέχοντος ΔΜΣ,
- ΔΜΣ στην ηλικία των 18 ετών,
- Αύξησης βάρους από την πρώιμη ενήλικη ζωή,
- και του αυξημένου κινδύνου πρώιμης έναρξης κολοορθικού καρκίνου (CRC).

Κάθε αύξηση 5 μονάδων στο ΔΜΣ συσχετίστηκε με 20% αύξηση στον κίνδυνο πρώιμης έναρξης CRC.

Αυτά τα ευρήματα ενισχύουν την άποψη ότι η παχυσαρκία μπορεί να σχετίζεται ιδιαίτερα με την πρώιμη έναρξη CRC, όπως επίσης επιβεβαιώθηκε και από προηγούμενη μετα-ανάλυση που έδειξε ισχυρότερη συσχέτιση μεταξύ ΔΜΣ και CRC σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες συγκριτικά με μετεμμηνοπαυσιακές.



Η σημασία του ελέγχου της παχυσαρκίας από την πρώιμη ενήλικη ζωή ως μέσο πρόληψης της πρώιμης εμφάνισης CRC είναι καθοριστική. Οι μηχανισμοί πίσω από τη συσχέτιση μεταξύ παχυσαρκίας και CRC περιλαμβάνουν:

- Το μεταβολικό σύνδρομο,
- Την αντίσταση στην ινσουλίνη,
- Τη συστηματική φλεγμονή,
- Την ανοσία.

Η διατροφή, η καθιστική ζωή, το μεταβολικό σύνδρομο και ο διαβήτης συνδέονται επίσης με τον κίνδυνο εμφάνισης CRC. Οι συσχετίσεις ήταν ισχυρότερες για τον καρκίνο του ορθού συγκριτικά με τον καρκίνο του παχέος εντέρου. Τα ποσοστά εμφάνισης καρκίνου του ορθού έχουν αυξηθεί περισσότερο από τον καρκίνο του παχέος εντέρου σε άτομα κάτω των 50 ετών.

Παρά το περιορισμένο δείγμα, η μελέτη υποδηλώνει ότι η παχυσαρκία μπορεί να συμβάλει στην ταχύτερη αύξηση του πρώιμου καρκίνου του ορθού, ιδιαίτερα μεταξύ των νεότερων γυναικών με ιστορικό καπνίσματος. [110-117, 134-150]

Όσον αφορά τους περιορισμούς που παρουσιάζονται στην συγκεκριμένη εργασία είναι ότι [110,112,151]:

- δεν μπορεί να διακρίνει εάν υπάρχει συσχέτιση με όλους τους τύπους γενετικής προδιάθεσης όπως για παράδειγμα η οικογενής αδενωματώδης πολυποδίαση ή το σύνδρομο Lynch. Τα αποτελέσματά αυτής της έρευνας αφορούν γενικά όλα τα άτομα που εμφανίζουν πρώιμο κολοορθικό καρκίνο.
- οι συμμετέχοντες ήταν κυρίως λευκές γυναίκες, περιορίζοντας έτσι τη γενικευσιμότητα των ευρημάτων σε γυναίκες άλλων φυλών αλλά και σε άνδρες άλλων φυλών και εθνικοτήτων.
- δεν εξέτασε τον αντίκτυπο του σπλαχνικού λίπους.

Συμπερασματικά, η μελέτη αυτή κατάφερε να παρουσιάσει τη συσχέτιση μεταξύ αυξημένου κινδύνου πρώιμης εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου σε γυναίκες και αύξησης του ΔΜΣ από την ηλικία των 18 ετών. Συνεπώς ενισχύεται η σημασία της διατήρησης υγιούς βάρους καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής για την πρόληψη του καρκίνου του παχέος εντέρου. Τα ευρήματα υποδεικνύουν επίσης τη χρήση του σωματικού βάρους για την εξατομίκευση και τη συμπλήρωση των στρατηγικών προληπτικού ελέγχου του καρκίνου σε ενήλικες νεότερους των 50 ετών. [115,152,153]



Βιβλιογραφία

1. Pai R, Kang G. Microbes in the gut: A digestable account of host-symbiont interactions. *Indian J Med Res.* 2008; 128:587–594. PMID: 19179677
2. Wong JM, de Souza R, Kendall CW, et al. Colonic health: Fermentation and short chain fatty acids. *J Clin Gastroenterol.* 2006; 40:235–243. PMID: 16633129
3. Englesbe MJ, Brooks L, Kubus J, et al. A statewide assessment of surgical site infection following colectomy: The role of oral antibiotics. *Ann Surg.* 2010; 252:514–519 [discussion 519–520]. PMID: 20739852
4. Guenaga KF, Matos D, Wille-Jorgensen P. Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(9) [CD001544]. PMID: 21901677
5. American Society of Colon and Rectal Surgeons Committee Members, Wound Ostomy Continence Nurses Society Committee Members. ASCRS and WOCN joint position statement on the value of preoperative stoma marking for patients undergoing fecal ostomy surgery. *J Wound Ostomy Continence Nurs.* 2007; 34:627–628. PMID: 18030101
6. Francone TD, Saleem A, Read TA, et al. Ultimate fate of the leaking intestinal anastomosis: Does leak mean permanent stoma? *J Gastrointest Surg.* 2010; 14:987–992. PMID: 20373046
7. Zhuang CL, Ye XZ, Zhang XD, et al. Enhanced recovery after surgery programs versus traditional care for colorectal surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Dis Colon Rectum.* 2013; 56:667–678. PMID: 23575408
8. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. *AJCC cancer staging manual.* ed 7. Springer-Verlag: New York; 2010.
9. Metcalf DR, Nivatvongs S, Sullivan TM, et al. A technique of extending small-bowel mesentery for ileal pouch–anal anastomosis: Report of a case. *Dis Colon Rectum.* 2008; 51:363–364. PMID: 18213491
10. Shen B, Fazio VW, Remzi FH, et al. Clinical approach to diseases of ileal pouch–anal anastomosis. *Am J Gastroenterol.* 2005; 100:2796–2807.
11. Jemal A, Siegel R, Xu J, et al. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin.* 2010; 60:277–300. PMID: 20610543
12. Sampson JR, Jones S, Dolwani S, et al. MutYH (MYH) and colorectal cancer. *Biochem Soc Trans.* 2005; 33:679–683. PMID: 16042573
13. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2008; 359:1757–1765. PMID: 18946061



14. Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, et al. Long-term results of preoperative chemoradiation for distal rectal cancer correlation between final stage and survival. *J Gastrointest Surg.* 2005; 9:90–99 [discussion 99-101]. PMID: 15623449
15. O'Neill BD, Brown G, Heald RJ, et al. Non-operative treatment after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. *Lancet Oncol.* 2007; 8:625–633. PMID: 17613424
16. Guillem JG, Diaz-Gonzalez JA, Minsky BD, et al. cT3N0 rectal cancer: Potential overtreatment with preoperative chemoradiotherapy is warranted. *J Clin Oncol.* 2008; 26:368–373. PMID: 18202411
17. Nyasavajjala SM, Shaw AG, Khan AQ, et al. Neoadjuvant chemo-radiotherapy and rectal cancer: Can the UK watch and wait with Brazil? *Colorectal Dis.* 2010; 12:33–36. PMID: 19832875
18. Stephens RJ, Thompson LC, Quirke P, et al. Impact of short-course preoperative radiotherapy for rectal cancer on patients' quality of life: Data from the Medical Research Council CR07/National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group C016 randomized clinical trial. *J Clin Oncol.* 2010; 28:4233–4239. PMID: 20585099
19. Okabe S, Shia J, Nash G, et al. Lymph node metastasis in T1 adenocarcinoma of the colon and rectum. *J Gastrointest Surg.* 2004; 8:1032–1039 [discussion 1039–1040]. PMID: 15585391
20. Bentrem DJ, Okabe S, Wong WD, et al. T1 adenocarcinoma of the rectum: Transanal excision or radical surgery? *Ann Surg.* 2005; 242:472–477 [discussion 477-479]. PMID: 16192807
21. Kesisoglou I, Sapalidis K. Treatment of early rectal cancer. *Tech Coloproctol.* 2010;14(Suppl 1): S33–S34. PMID: 20811921
22. West NP, Finan PJ, Anderin C, et al. Evidence of the oncologic superiority of cylindrical abdominoperineal excision for low rectal cancer. *J Clin Oncol.* 2008; 26:3517–3522. PMID: 18541901
23. Schmidt CE, Bestmann B, Kuchler T, et al. Ten-year historic cohort of quality of life and sexuality in patients with rectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2005; 48:483–492. PMID: 15747079
24. Rullier E, Laurent C, Bretagnol F, et al. Sphincter-saving resection for all rectal carcinomas: The end of the 2-cm distal rule. *Ann Surg.* 2005;241:465–469. PMID: 15729069
25. Cornish JA, Tilney HS, Heriot AG, et al. A meta-analysis of quality of life for abdominoperineal excision of rectum versus anterior resection for rectal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2007;14:2056–2068. PMID: 17431723



Βιβλιογραφία της βιβλιογραφικής ανασκόπησης της σχέσης μεταξύ παχυσαρκίας και κολοορθικού καρκίνου

- 1 Dai, Z., Xu, Y. C. & Niu, L. Obesity and colorectal cancer risk: A meta-analysis of cohort studies. *World J. Gastroenterol.* 13, 4199–4206. <https://doi.org/10.3748/wjg.v13.i31.4199> (2007).
- 2 Guh, D. P. et al. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: A systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 9, 88. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-9-88> (2009).
- 3 Campbell, P. T. et al. Impact of body mass index on survival after colorectal cancer diagnosis: The Cancer Prevention Study-II Nutrition Cohort. *J. Clin. Oncol.* 30, 42–52. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.0287> (2012).
- 4 Dignam, J. J. et al. Body mass index and outcomes in patients who receive adjuvant chemotherapy for colon cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 98, 1647–1654. <https://doi.org/10.1093/jnci/djj442> (2006).
- 5 Bassett, J. K. et al. Body size, weight change, and risk of colon cancer. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 19, 2978–2986. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-10-0543> (2010).
- 6 Thygesen, L. C. et al. Prospective weight change and colon cancer risk in male US health professionals. *Int. J. Cancer* 123, 1160–1165. <https://doi.org/10.1002/ijc.23612> (2008).
- 7 Aleksandrova, K. et al. Adult weight change and risk of colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Eur. J. Cancer* 49, 3526–3536. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.06.021> (2013).
- 8 Shaukat, A., Dostal, A., Menk, J. & Church, T. R. BMI is a risk factor for colorectal cancer mortality. *Dig. Dis. Sci.* 62, 2511–2517. <https://doi.org/10.1007/s10620-017-4682-z> (2017).
- 9 Harriss, D. J. et al. Lifestyle factors and colorectal cancer risk (1): Systematic review and meta-analysis of associations with body mass index. *Colorectal Dis.* 11, 547–563. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2009.01766.x> (2009).
- 10 Frezza, E. E., Wachtel, M. S. & Chiriva-Internati, M. Influence of obesity on the risk of developing colon cancer. *Gut* 55, 285–291. <https://doi.org/10.1136/gut.2005.073163> (2006).
- 11 Terry, P. D., Miller, A. B. & Rohan, T. E. Obesity and colorectal cancer risk in women. *Gut* 51, 191–194. <https://doi.org/10.1136/gut.51.2.191> (2002).



- 12 James, P. T., Leach, R., Kalamara, E. & Shayeghi, M. The worldwide obesity epidemic. *Obes. Res.* 9(Suppl 4), 228S-233S. [https:// doi.org/10.1038/oby.2001.123](https://doi.org/10.1038/oby.2001.123) (2001).
- 13 Chen J, Iverson D. Estrogen in obesity-associated colon cancer: friend or foe? Protecting postmenopausal women but promoting late-stage colon cancer. *Cancer Causes Control* 2012; 23:1767–73.
- 14 Garcia de la Torre N, Rubio MA, Bordiu E, et al. Effects of weight loss after bariatric surgery for morbid obesity on vascular endothelial growth factor-A, adipocytokines, and insulin. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:4276–81.
- 15 Winzer BM, Whiteman DC, Reeves MM, et al. Physical activity and cancer prevention: a systematic review of clinical trials. *Cancer Causes Control* 2011; 22:811–26.
- 16 Song BK, Cho KO, Jo Y, et al. Colon transit time according to physical activity level in adults. *J Neurogastroenterol Motil* 2012; 18:64–9.
- 17 Robertson G, Meshkinpour H, Vandenberg K, et al. Effects of exercise on total and segmental colon transit. *J Clin Gastroenterol* 1993; 16:300–3.
- 18 Neuhouser ML, Manson JE, Millen A, et al. The influence of health and lifestyle characteristics on the relation of serum 25-hydroxyvitamin D with risk of colorectal and breast cancer in postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 2012; 175:673–84.
- 19 Earthman CP, Beckman LM, Masodkar K, et al. The link between obesity and low circulating 25-hydroxyvitamin D concentrations: considerations and implications. *Int J Obes (Lond)* 2012; 36:387–96.
- 20 Akiyoshi T, Ueno M, Fukunaga Y, et al. Effect of body mass index on short-term outcomes of patients undergoing laparoscopic resection for colorectal cancer: a single institution experience in Japan. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2011; 21:409–14.
- 21 Chern H, Chou J, Donkor C, et al. Effects of obesity in rectal cancer surgery. *J Am Coll Surg* 2010; 211:55–60.
- 22 Park JW, Lim SW, Choi HS, et al. The impact of obesity on outcomes of laparoscopic surgery for colorectal cancer in Asians. *Surg Endosc* 2010; 24:1679–85.
- 23 Merkow RP, Bilimoria KY, Mc Carter MD, et al. Effect of body mass index on short-term outcomes after colectomy for cancer. *J Am Coll Surg* 2009; 208:53–61
- 24 Singh A, Muthukumarasamy G, Pawa N, et al. Laparoscopic colorectal cancer surgery in obese patients. *Colorectal Dis* 2011; 13:878–83



- 25 Ballian N, Yamane B, Levenson G, et al. Body mass index does not affect postoperative morbidity and oncologic outcomes of total mesorectal excision for rectal adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2010; 17:1606–13.
- 26 Poulsen M, Ovesen H. Is laparoscopic colorectal cancer surgery in obese patients associated with an increased risk? Short-term results from a single center study of 425 patients. *J Gastrointest Surg* 2012; 16:1554–8.
- 27 Chen J, Katsifis A, Hu C, et al. Insulin decreases therapeutic efficacy in colon cancer cell line HT29 via the activation of the PI3K/Akt pathway. *Curr Drug Discov Technol* 2011; 8:119–25.
- 28 Guiu B, Petit JM, Bonnetain F, et al. Visceral fat area is an independent predictive biomarker of outcome after first-line bevacizumab-based treatment in metastatic colorectal cancer. *Gut* 2010; 59:341–7.
- 29 Despres JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature* 2006; 444:881–7.
- 30 Karelis AD. Metabolically healthy but obese individuals. *Lancet* 2008; 372:1281–3.
- 31 Hu NC, Chen JD, Lin YM, et al. Stepwise relationship between components of metabolic syndrome and risk of colorectal adenoma in a Taiwanese population receiving screening colonoscopy. *J Formos Med Assoc* 2011; 110:100–8.
- 32 Kim JH, Lim YJ, Kim YH, et al. Is metabolic syndrome a risk factor for colorectal adenoma? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16:1543–6
- 33 Tsilidis KK, Brancati FL, Pollak MN, et al. Metabolic syndrome components and colorectal adenoma in the CLUE II cohort. *Cancer Causes Control* 2010; 21:1–10
- 34 Luo Z, Saha AK, Xiang X, et al. AMPK, the metabolic syndrome and cancer. *Trends Pharmacol Sci* 2005; 26:69–76.
- 35 Yamaji T, Iwasaki M, Sasazuki S, et al. Visceral fat volume and the prevalence of colorectal adenoma. *Am J Epidemiol* 2009; 170:1502–11.
- 36 Nam SY, Kim BC, Han KS, et al. Abdominal visceral adipose tissue predicts risk of colorectal adenoma in both sexes. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8:443–50e1 2.
- 37 Erarslan E, Turkyay C, Koktener A, et al. Association of visceral fat accumulation and adiponectin levels with colorectal neoplasia. *Dig Dis Sci* 2009; 54:862–8.
- 38 Barb D, Williams CJ, Neuwirth AK, et al. Adiponectin in relation to malignancies: are view of existing basic research and clinical evidence. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: s858–66.



- 39 Shehzad A, Iqbal W, Shehzad O, et al. Adiponectin: regulation of its production and its role in human diseases. *Hormones (Athens)* 2012; 11:8–20.
- 40 Xu XT, Xu Q, Tong JL, et al. Meta-analysis: circulating adiponectin levels and risk of colorectal cancer and adenoma. *J Dig Dis* 2011; 12:234–44.
- 41 An W, Bai Y, Deng SX, et al. Adiponectin levels in patients with colorectal cancer and adenoma: a meta-analysis. *Eur J Cancer Prev* 2012; 21:126–33.
- 42 Wie EK, Giovannucci E, Fuchs CS, et al. Low plasma adiponectin levels and risk of colorectal cancer in men: a prospective study. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:1688–94.
- 43 Lukanova A, Soderberg S, Kaaks R, et al. Serum adiponectin is not associated with risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15:401–2
- 44 Nakajima TE, Yamada Y, Hamano T, et al. Adipocytokines as new promising markers of colorectal tumors: adiponectin for colorectal adenoma, and resistin and visfatin for colorectal cancer. *Cancer Sci* 2010; 101:1286–91
- 45 Svobodova S, Topolcan O, Holubec L Jr, et al. Parameters of biological activity in colorectal cancer. *Anticancer Res* 2011; 31:373–8.
- 46 Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996; 334:292–5
- 47 Van Dielen FM, van't Veer C, Schols AM, et al. Increased leptin concentrations correlate with increased concentrations of inflammatory markers in morbidly obese individuals. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25:1759–66.
- 48 Wallace AM, Sattar N, McMillan DC. Effect of weight loss and the inflammatory response on leptin concentrations in gastrointestinal cancer patients. *Clin Cancer Res* 1998; 4: 2977–9.
- 49 Arpaci F, Yilmaz MI, Ozet A, et al. Low serum leptin level in colon cancer patients without significant weight loss. *Tumori* 2002; 88:147–9
- 50 Aparicio T, Guilmeau S, Goiot H, et al. Leptin reduces the development of the initial precancerous lesions induced by azoxymethane in the rat colonic mucosa. *Gastroenterology* 2004; 126:499–510
- 51 Aparicio T, Kotelevets L, Tsocas A, et al. Leptin stimulates the proliferation of human colon cancer cells in vitro but does not promote the growth of colon cancer xenografts in nude mice or intestinal tumorigenesis in *Apc(Min/+)* mice. *Gut* 2005; 54:1136–45.
- 52 John BJ, Abulafi AM, Poullis A, et al. Chronic subclinical bowel inflammation may explain increased risk of colorectal cancer in obese people. *Gut* 2007; 56:1034–5.



- 53 Ullman TA, Itzkowitz SH. Intestinal inflammation and cancer. *Gastroenterology* 2011;140: 1807–16.
- 54 Pearson JR, Gill CI, Rowland IR. Diet, fecal water, and colon cancer— development of a biomarker. *Nutr Rev* 2009; 67:509–26.
- 55 McMichael AJ, Potter JD. Host factors in carcinogenesis: certain bile-acid metabolic profiles that selectively increase the risk of proximal colon cancer. *J Natl Cancer Inst* 1985;75: 185–91.
- 56 Everson GT, McKinley C, Kern F Jr. Mechanisms of gallstone formation in women. Effects of exogenous estrogen (Premarin) and dietary cholesterol on hepatic lipid metabolism. *J Clin Invest* 1991;87: 237–46.
- 57 Collaboration, N.C.D.R.F. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: A pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet* 2016, 387, 1377–1396.
- 58 Garcia, H.; Song, M. Early-life obesity and adulthood colorectal cancer risk: A meta-analysis. *Rev. Panam. Salud Publica* 2019, 43, e3. [CrossRef]
- 59 Dong, Y.; Zhou, J.; Zhu, Y.; Luo, L.; He, T.; Hu, H.; Liu, H.; Zhang, Y.; Luo, D.; Xu, S.; et al. Abdominal obesity and colorectal cancer risk: Systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Biosci. Rep.* 2017, 37. [CrossRef]
- 60 Lee, J.; Meyerhardt, J.A.; Giovannucci, E.; Jeon, J.Y. Association between body mass index and prognosis of colorectal cancer: A meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS ONE* 2015, 10, e0120706. [CrossRef]
- 61 Jochem, C.; Leitzmann, M. Obesity and Colorectal Cancer. *Recent Results Cancer Res.* 2016, 208, 17–41.
- 62 Bardou, M.; Barkun, A.N.; Martel, M. Obesity and colorectal cancer. *Gut* 2013, 62, 933–947
- 63 Schlesinger, S.; Aleksandrova, K.; Abar, L.; Vieria, A.R.; Vingeliene, S.; Polemiti, E.; Stevens, C.A.T.; Greenwood, D.C.; Chan, D.S.M.; Aune, D.; et al. Adult weight gain and colorectal adenomas—a systematic review and meta-analysis. *Ann. Oncol.* 2017, 28, 1217–1229. [CrossRef]
- 64 Chen, Q.; Wang, J.; Yang, J.; Jin, Z.; Shi, W.; Qin, Y.; Yu, F.; He, J. Association between adult weight gain and colorectal cancer: A dose-response meta-analysis of observational studies. *Int. J. Cancer* 2015, 136, 2880–2889. [CrossRef]
- 65 Schlesinger, S.; Lieb, W.; Koch, M.; Fedirko, V.; Dahm, C.C.; Pischon, T.; Nothlings, U.; Boeing, H.; Aleksandrova, K. Body weight gain and risk of colorectal cancer: A



- systematic review and meta-analysis of observational studies. *Obes. Rev.* 2015, 16, 607–619. [CrossRef]
- 66 Chang, S.H.; Stoll, C.R.; Song, J.; Varela, J.E.; Eagon, C.J.; Colditz, G.A. The effectiveness and risks of bariatric surgery: An updated systematic review and meta-analysis, 2003-2012. *JAMA Surg.* 2014, 149, 275–287. [CrossRef] [PubMed]
- 67 Afshar, S.; Kelly, S.B.; Seymour, K.; Lara, J.; Woodcock, S.; Mathers, J.C. The effects of bariatric surgery on colorectal cancer risk: Systematic review and meta-analysis. *Obes. Surg.* 2014, 24, 1793–1799.
- 68 Villanueva, M.T. Gynecological cancer: Home is where the fat is. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2011, 9, 6. [CrossRef]
- 69 Martin-Padura, I.; Gregato, G.; Marighetti, P.; Mancuso, P.; Calleri, A.; Corsini, C.; Pruneri, G.; Manzotti, M.; Lohsiriwat, V.; Rietjens, M.; et al. The white adipose tissue used in lipotransfer procedures is a rich reservoir of CD34+ progenitors able to promote cancer progression. *Cancer Res.* 2012, 72, 325–334.
- 70 Martinez-Outschoorn, U.E.; Sotgia, F.; Lisanti, M.P. Power surge: Supporting cells “fuel” cancer cell mitochondria. *Cell Metab.* 2012, 15, 4–5.
- 71 Xiao, L.; Wang, J.; Li, J.; Chen, X.; Xu, P.; Sun, S.; He, D.; Cong, Y.; Zhai, Y. ROR α inhibits adipocyte-conditioned medium-induced colorectal cancer cell proliferation and migration and chick embryo chorioallantoic membrane angiopoiesis. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2015, 308, C385–C396.
- 72 Amemori, S.; Ootani, A.; Aoki, S.; Fujise, T.; Shimoda, R.; Kakimoto, T.; Shiraishi, R.; Sakata, Y.; Tsunada, S.; Iwakiri, R.; et al. Adipocytes and preadipocytes promote the proliferation of colon cancer cells in vitro. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2007, 292, G923–G929. [CrossRef] [PubMed]
- 73 Aoyagi, T.; Terracina, K.P.; Raza, A.; Matsubara, H.; Takabe, K. Cancer cachexia, mechanism and treatment. *World J. Gastrointest. Oncol.* 2015, 7, 17–29. [CrossRef] [PubMed]
- 74 Fearon, K.; Strasser, F.; Anker, S.D.; Bosaeus, I.; Bruera, E.; Fainsinger, R.L.; Jatoi, A.; Loprinzi, C.; MacDonald, N.; Mantovani, G.; et al. Definition and classification of cancer cachexia: An international consensus. *Lancet Oncol.* 2011, 12, 489–495. [CrossRef]
- 75 Lieers, J.R.; Mourtzakis, M.; Hall, K.D.; McCargar, L.J.; Prado, C.M.; Baracos, V.E. A visceraally driven cachexia syndrome in patients with advanced colorectal cancer: Contributions of organ and tumor mass to whole-body energy demands. *Am. J. Clin. Nutr.* 2009, 89, 1173–1179. [CrossRef]



- 76 Riondino, S.; Roselli, M.; Palmirotta, R.; Della-Morte, D.; Ferroni, P.; Guadagni, F. Obesity and colorectal cancer: Role of adipokines in tumor initiation and progression. *World J. Gastroenterol.* 2014, 20, 5177–5190. [CrossRef]
- 77 Booth, A.; Magnuson, A.; Fouts, J.; Foster, M. Adipose tissue, obesity and adipokines: Role in cancer promotion. *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.* 2015, 21, 57–74. [CrossRef]
- 78 Vigneri, P.G.; Tirro, E.; Pennisi, M.S.; Massimino, M.; Stella, S.; Romano, C.; Manzella, L. The Insulin/IGF System in Colorectal Cancer Development and Resistance to Therapy. *Front. Oncol.* 2015, 5, 230. [CrossRef]
- 79 Renehan, A.G.; Frystyk, J.; Flyvbjerg, A. Obesity and cancer risk: The role of the insulin-IGF axis. *Trends Endocrinol. Metab.* 2006, 17, 328–336. [CrossRef]
- 80 Corrales, P.; Vidal-Puig, A.; Medina-Gomez, G. PPARs and Metabolic Disorders Associated with Challenged Adipose Tissue Plasticity. *Int. J. Mol. Sci.* 2018, 19, 2124. [CrossRef]
- 81 Xi, Y.; Zhang, Y.; Zhu, S.; Luo, Y.; Xu, P.; Huang, Z. PPAR-Mediated Toxicology and Applied Pharmacology. *Cells* 2020, 9, 352. [CrossRef]
- 82 Hong, F.; Pan, S.; Guo, Y.; Xu, P.; Zhai, Y. PPARs as Nuclear Receptors for Nutrient and Energy Metabolism. *Molecules* 2019, 24, 2545. [CrossRef] [PubMed]
- 83 Engin, A. Diet-Induced Obesity and the Mechanism of Leptin Resistance. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017, 960, 381–397. [PubMed]
- 84 Modzelewska, P.; Chludzinska, S.; Lewko, J.; Reszec, J. The influence of leptin on the process of carcinogenesis. *Contemp. Oncol.* 2019, 23, 63–68. [CrossRef] [PubMed]
- 85 Endo, H.; Hosono, K.; Uchiyama, T.; Sakai, E.; Sugiyama, M.; Takahashi, H.; Nakajima, N.; Wada, K.; Takeda, K.; Nakagama, H. Leptin acts as a growth factor for colorectal tumours at stages subsequent to tumour initiation in murine colon carcinogenesis. *Gut* 2011, 60, 1363–1371. [CrossRef]
- 86 Koda, M.; Sulkowska, M.; Kanczuga-Koda, L.; Surmacz, E.; Sulkowski, S. Overexpression of the obesity hormone leptin in human colorectal cancer. *J. Clin. Pathol.* 2007, 60, 902–906.
- 87 Polito, R.; Nigro, E.; Elce, A.; Monaco, M.L.; Iacotucci, P.; Carnovale, V.; Comegna, M.; Gelzo, M.; Zarrilli, F.; Corso, G.; et al. Adiponectin Expression Is Modulated by Long-Term Physical Activity in Adult Patients Aected by Cystic Fibrosis. *Mediators Inflamm.* 2019, 2019, 2153934. [PubMed]



- 88 Nigro, E.; Scudiero, O.; Monaco, M.L.; Palmieri, A.; Mazzarella, G.; Costagliola, C.; Bianco, A.; Daniele, A. New insight into adiponectin role in obesity and obesity-related diseases. *Biomed. Res. Int.* 2014, 2014, 658913. [CrossRef] [PubMed]
- 89 De Rosa, A.; Monaco, M.L.; Capasso, M.; Forestieri, P.; Pilone, V.; Nardelli, C.; Buono, P.; Daniele, A. Adiponectin oligomers as potential indicators of adipose tissue improvement in obese subjects. *Eur. J. Endocrinol.* 2013, 169, 37–43.
- 90 Wei, E.K.; Giovannucci, E.; Fuchs, C.S.; Willett, W.C.; Mantzoros, C.S. Low plasma adiponectin levels and risk of colorectal cancer in men: A prospective study. *J. Natl. Cancer Inst.* 2005, 97, 1688–1694. [CrossRef]
- 91 Kelesidis, I.; Kelesidis, T.; Mantzoros, C.S. Adiponectin and cancer: A systematic review. *Br. J. Cancer* 2006, 94, 1221–1225. [CrossRef]
- 92 Chen, J.; Iverson, D. Estrogen in obesity-associated colon cancer: Friend or foe? Protecting postmenopausal women but promoting late-stage colon cancer. *Cancer Causes Control.* 2012, 23, 1767–1773. [CrossRef] [PubMed]
- 93 Potter, J.D.; Bostick, R.M.; Grandits, G.A.; Fosdick, L.; Elmer, P.; Wood, J.; Grambsch, P.; Louis, T.A. Hormone replacement therapy is associated with lower risk of adenomatous polyps of the large bowel: The Minnesota Cancer Prevention Research Unit Case-Control Study. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 1996, 5, 779–784. [PubMed]
- 94 Al-Azzawi, F.; Wahab, M. Estrogen and colon cancer: Current issues. *Climacteric* 2002, 5, 3–14. [CrossRef]
- 95 Percik, R.; Stumvoll, M. Obesity and cancer. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 2009, 117, 563–566. [CrossRef]
- 96 Terry, P.D.; Miller, A.B.; Rohan, T.E. Obesity and colorectal cancer risk in women. *Gut* 2002, 51, 191–194. [CrossRef]
- 97 Liu, P.H.; Wu, K.; Ng, K.; Zauber, A.G.; Nguyen, L.H.; Song, M.; He, X.; Fuchs, C.S.; Ogino, S.; Willett, W.C.; et al. Association of Obesity With Risk of Early-Onset Colorectal Cancer Among Women. *JAMA Oncol.* 2019, 5, 37–44. [CrossRef]
- 98 Bernstein, L.; Ross, R.K. Endogenous hormones and breast cancer risk. *Epidemiol. Rev.* 1993, 15, 48–65. [CrossRef]
- 99 Terry, P.; Giovannucci, E.; Bergkvist, L.; Holmberg, L.; Wolk, A. Body weight and colorectal cancer risk in a cohort of Swedish women: Relation varies by age and cancer site. *Br. J. Cancer* 2001, 85, 346–349. [CrossRef] [PubMed]



- 100 Slattery, M.L.; Ballard-Barbash, R.; Edwards, S.; Caan, B.J.; Potter, J.D. Body mass index and colon cancer: Anevaluation of the modifying effects of estrogen (United States). *Cancer Causes Control*. 2003, 14, 75–84. [CrossRef] [PubMed]
- 101 Muscogiuri, G.; Cantone, E.; Cassarano, S.; Tuccinardi, D.; Barrea, L.; Savastano, S.; Colao, A.; on behalf of the Obesity Programs of nutrition, Education, Research and Assessment (OPERA) group. Gut microbiota: A newpath to treat obesity. *Int. J. Obes. Suppl*. 2019, 9, 10–19. [PubMed]
- 102 Davis, C.D. The Gut Microbiome and Its Role in Obesity. *Nutr. Today* 2016, 51, 167–174. [CrossRef] [PubMed]
- 103 Allegra, A.; Musolino, C.; Tonacci, A.; Pioggia, G.; Gangemi, S. Interactions between the MicroRNAs and Microbiota in Cancer Development: Roles and Therapeutic Opportunities. *Cancers* 2020, 12, 805. [CrossRef] [PubMed]
- 104 Sun, J.; Kato, I. Gut microbiota, inflammation and colorectal cancer. *Genes Dis*. 2016, 3, 130–143. [CrossRef]
- 105 Shuwen, H.; Miao, D.; Quan, Q.; Wei, W.; Zhongshan, Z.; Chun, Z.; Xi, Y. Protective effect of the “food-microorganism-SCFAs” axis on colorectal cancer: From basic research to practical application. *J. Cancer Res. Clin. Oncol*. 2019, 145, 2169–2197.
- 106 Chavez-Talavera, O.; Tailleux, A.; Lefebvre, P.; Staels, B. Bile Acid Control of Metabolism and Inflammation in Obesity, Type 2 Diabetes, Dyslipidemia, and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2017, 152, 1679–1694.e3. [CrossRef]
- 107 Ochsenkuhn, T.; Bayerdorfer, E.; Meining, A.; Schinkel, M.; Thiede, C.; Nussler, V.; Sackmann, M.; Hatz, R.; Neubauer, A.; Paumgartner, G. Colonic mucosal proliferation is related to serum deoxycholic acid levels. *Cancer* 1999, 85, 1664–1669. [CrossRef]
- 108 Ajouz, H.; Mukherji, D.; Shamseddine, A. Secondary bile acids: An underrecognized cause of colon cancer. *World J. Surg. Oncol*. 2014, 12, 164. [CrossRef]
- 109 Nguyen, T.T.; Ung, T.T.; Kim, N.H.; Jung, Y.D. Role of bile acids in colon carcinogenesis. *World J. Clin. Cases* 2018, 6, 577–588.
- 110 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Colorectal cancer mortality rates in adults aged 20 to 54 years in the United States, 1970-2014. *JAMA*. 2017;318(6): 572-574. doi:10.1001/jama.2017.7630
- 111 Edwards BK, Ward E, Kohler BA, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2006, featuring colorectal cancer trends and impact of interventions (risk factors, screening, and treatment) to reduce future rates. *Cancer*. 2010; 116(3):544-573. doi:10.1002/cncr.24760
- 112 Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA, et al. Colorectal cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(3):177-193. doi:10.3322/caac.21395



- 113 Bardou M, Barkun AN, Martel M. Obesity and colorectal cancer. *Gut*. 2013;62(6):933-947. doi:10.1136/gutjnl-2013-304701
- 114 Kerr J, Anderson C, Lippman SM. Physical activity, sedentary behaviour, diet, and cancer: an update and emerging new evidence. *Lancet Oncol*. 2017;18(8): e457-e471. doi:10.1016/S1470-2045(17)30411-4
- 115 Lortet-Tieulent J, Soerjomataram I, Lin CC, Coebergh JWW, Jemal A. U.S. burden of cancer by race and ethnicity according to disability-adjusted life years. *Am J Prev Med*. 2016;51(5):673-681. doi: 10.1016/j.amepre.2016.07.039
- 116 Rosato V, Bosetti C, Levi F, et al. Risk factors for young-onset colorectal cancer. *Cancer Causes Control*. 2013;24(2):335-341. doi:10.1007/s10552-012-0119-3
- 117 Kim JY, Jung YS, Park JH, et al. Different risk factors for advanced colorectal neoplasm in young adults. *World J Gastroenterol*. 2016;22(13):3611-3620. doi:10.3748/wjg.v22.i13.3611
- 118 Nimptsch K, Giovannucci E, Willett WC, Fuchs CS, Wei EK, Wu K. Body fatness during childhood and adolescence, adult height, and risk of colorectal adenoma in women. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2011;4(10):1710-1718. doi:10.1158/1940-6207.CAPR-11-0272
- 119 Stampfer MJ, Willett WC, Speizer FE, et al. Test of the National Death Index. *Am J Epidemiol*. 1984; 119(5):837-839. doi:10.1093/oxford journals.aje. a113804
- 120 Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, Chute CG, Litin LB, Willett WC. Validity of self-reported waist and hip circumferences in men and women. *Epidemiology*. 1990;1(6):466-473. doi:10.1097/00001648-199011000-00009
- 121 Giannakis M, Mu XJ, Shukla SA, et al. Genomic correlates of immune-cell infiltrates in colorectal carcinoma. *Cell Rep*. 2016;15(4):857-865. doi:10.1016/j.celrep.2016.03.075
- 122 Chiuve SE, Sun Q, Sandhu RK, et al. Adiposity throughout adulthood and risk of sudden cardiac death in women. *JACC Clin Electrophysiol*. 2015;1 (6):520-528. doi: 10.1016/j.jacep.2015.07.011
- 123 Troy LM, Hunter DJ, Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. The validity of recalled weight among younger women. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1995;19(8):570-572.
- 124 Must A, Willett WC, Dietz WH. Remote recall of childhood height, weight, and body build by elderly subjects. *Am J Epidemiol*. 1993;138(1):56-64. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a116777



- 125 Yuan C, Spiegelman D, Rimm EB, et al. Validity of a dietary questionnaire assessed by comparison with multiple weighed dietary records or 24-hour recalls. *Am J Epidemiol.* 2017;185(7):570-584. doi: 10.1093/aje/kww104
- 126 McCullough ML, Feskanich D, Stampfer MJ, et al. Diet quality and major chronic disease risk in men and women: moving toward improved dietary guidance. *Am J Clin Nutr.* 2002;76(6):1261-1271. doi: 10.1093/ajcn/76.6.126
- 127 Chiuve SE, Fung TT, Rimm EB, et al. Alternative dietary indices both strongly predict risk of chronic disease. *J Nutr.* 2012;142(6):1009-1018. doi:10.3945/jn.111.157222
- 128 Wolf AM, Hunter DJ, Colditz GA, et al. Reproducibility and validity of a self-administered physical activity questionnaire. *Int J Epidemiol.* 1994;23(5):991-999. doi:10.1093/ije/23.5.991
- 129 Higuchi LM, Khalili H, Chan AT, Richter JM, Bousvaros A, Fuchs CS. A prospective study of cigarette smoking and the risk of inflammatory bowel disease in women. *Am J Gastroenterol.* 2012; 107(9):1399-1406. doi:10.1038/ajg.2012.196
- 130 Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, et al. Reproducibility and validity of self-reported menopausal status in a prospective cohort study. *Am J Epidemiol.* 1987;126(2):319-325. doi:10.1093/aje/126.2.319
- 131 Liao X, Lochhead P, Nishihara R, et al. Aspirin use, tumor PIK3CA mutation, and colorectal-cancer survival. *N Engl J Med.* 2012;367(17):1596-1606. doi:10.1056/NEJMoa1207756
- 132 Giovannucci E, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Multivitamin use, folate, and colon cancer in women in the Nurses' Health Study. *Ann Intern Med.* 1998;129(7):517-524. doi:10.7326/0003-4819-129-7-199810010-00002
- 133 Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, et al. Diabetes and cancer: a consensus report. *CA Cancer J Clin.* 2010;60(4):207-221. doi:10.3322/caac.20078
- 134 Lowenfels AB, Maisonneuve P, Mamtani R. Colorectal cancer on the decline. *N Engl J Med.* 2016;375(8):803. doi:10.1056/NEJMc1608037
- 135 Kim H, Giovannucci EL. Sex differences in the association of obesity and colorectal cancer risk. *Cancer Causes Control.* 2017;28(1):1-4. doi:10.1007/s10552-016-0831-5
- 136 Ning Y, Wang L, Giovannucci EL. A quantitative analysis of body mass index and colorectal cancer: findings from 56 observational studies. *Obes Rev.* 2010; 11(1):19-30. doi:10.1111/j.1467-789X.2009.00613.x
- 137 Zhang X, Wu K, Giovannucci EL, et al. Early life body fatness and risk of colorectal cancer in U.S. women and men: results from two large cohort studies. *Cancer*



- Epidemiol Biomarkers Prev. 2015;24 (4):690-697. doi:10.1158/1055-9965.EPI-14-0909-T
- 138 Han X, Stevens J, Truesdale KP, et al. Body mass index at early adulthood, subsequent weight change and cancer incidence and mortality. *Int J Cancer*. 2014;135(12):2900-2909. doi:10.1002/ijc. 28930
- 139 Renehan AG, Zwahlen M, Minder C, O'Dwyer ST, Shalet SM, Egger M. Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Lancet*. 2004;363(9418):1346-1353. doi:10.1016/S0140-6736(04)16044-3
- 140 Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*. 2006;444(7121):840- 846. doi:10.1038/nature05482
- 141 Hanyuda A, Cao Y, Hamada T, et al. Body mass index and risk of colorectal carcinoma subtypes classified by tumor differentiation status. *Eur J Epidemiol*. 2017;32(5):393-407. doi:10.1007/s10654- 017-0254-y
- 142 Booth A, Magnuson A, Fouts J, Foster M. Adipose tissue, obesity and adipokines: role in cancer promotion. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2015;21(1):57-74.
- 143 Feng Q, Liang S, Jia H, et al. Gut microbiome development along the colorectal adenoma-carcinoma sequence. *Nat Commun*. 2015; 6:6528. doi:10.1038/ncomms7528
- 144 Sears CL, Garrett WS. Microbes, microbiota, and colon cancer. *Cell Host Microbe*. 2014;15(3):317- 328. doi:10.1016/j.chom.2014.02.007
- 145 Chao A, Thun MJ, Connell CJ, et al. Meat consumption and risk of colorectal cancer. *JAMA*. 2005;293(2):172-182. doi:10.1001/jama.293.2.172
- 146 Keum N, Cao Y, Oh H, et al. Sedentary behaviors and light-intensity activities in relation to colorectal cancer risk. *Int J Cancer*. 2016;138(9): 2109-2117. doi:10.1002/ijc.29953
- 147 Cao Y, Keum NN, Chan AT, Fuchs CS, Wu K, Giovannucci EL. Television watching and risk of colorectal adenoma. *Br J Cancer*. 2015;112(5):934- 942. doi:10.1038/bjc.2014.655
- 148 Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2005;365(9468): 1415-1428. doi:10.1016/S0140-6736(05)66378-7
- 149 Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, et al. Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1674-1685. doi:10.2337/dc10-0666



- 150 Lee GH, Malietzis G, Askari A, Bernardo D, Al-Hassi HO, Clark SK. Is right-sided colon cancer different to left-sided colorectal cancer? a systematic review. *Eur J Surg Oncol.* 2015;41(3): 300-308. doi:10.1016/j.ejso.2014.11.001
- 151 Chen FW, Sundaram V, Chew TA, Ladabaum U. Advanced-stage colorectal cancer in persons younger than 50 years not associated with longer duration of symptoms or time to diagnosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15(5):728-737, e723.
- 152 Taggarshe D, Rehil N, Sharma S, Flynn JC, Damadi A. Colorectal cancer: are the “young” being overlooked? *Am J urg.* 2013;205(3):312-316.
- 153 Wolf AMD, Fontham ETH, Church TR, et al. Colorectal cancer screening for average-risk adults: 2018 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(4):250-281. doi: 10.3322/caac.21457