

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ ΚΑΙ ΟΡΘΟΥ ΣΕ ΝΕΑ ΑΤΟΜΑ & ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΣΠΙΡΙΝΗΣ

Βίρλος Ι.

Νοσοκομείο Metropolitan General, Αθήνα

Παραδοσιακά ο καρκίνος του παχέος εντέρου και ορθού - ο δεύτερος πιο κοινός καρκίνος σε ολόκληρη την Ευρώπη με περίπου 500.000 νέες περιπτώσεις κάθε χρόνο - θεωρείται μία ασθένεια που προσβάλλει κυρίως άτομα άνω των 50 ετών. Παρόλα αυτά τα ποσοστά εμφάνισης του καρκίνου του παχέος εντέρου και ορθού σε όλη την Ευρώπη σε ενήλικες ηλικίας 20 έως 39 ετών αυξήθηκαν κατά 6% κάθε χρόνο μεταξύ 2008 και 2016, σύμφωνα με νέα έρευνα, η οποία δημοσιεύτηκε πρόσφατα στο περιοδικό *Gut* (**Vuik FER, Nieuwenburg SAV, Bardou M, et al. Gut 2019;68:1820–1826**) και περιλάμβανε στοιχεία από 187.918 ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου και ορθού, ηλικίας από 20 έως 49 ετών. Η μελέτη αυτή χρησιμοποίησε τα δεδομένα από 20 ευρωπαϊκά εθνικά μητρώα καρκίνου για την ανάλυση των τάσεων στα ποσοστά επίπτωσης των νέων ενηλίκων με καρκίνο του παχέος εντέρου και ορθού σε όλη την Ευρώπη τα τελευταία 25 χρόνια. Πιο συγκεκριμένα για τις ηλικίες 20 έως 39 ετών, για τον καρκίνο του παχέος εντέρου τα ποσοστά εμφάνισης αυξήθηκαν κατά 7,4% ετησίως μεταξύ 2008-2016, ενώ για τον καρκίνο του ορθού τα ποσοστά εμφάνισης αυξήθηκαν κατά 1,8% ετησίως για το διάστημα 1990-2016. Σε ενήλικες ηλικίας 40 έως 49 ετών, τα συνολικά ποσοστά εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου και ορθού αυξήθηκαν κατά 1,4% κάθε χρόνο από το 2005 μέχρι το 2016.

Τα ευρήματα αυτής της μελέτης συμβαδίζουν με τα ευρήματα δημοσιευμένων μελετών που πραγματοποιήθηκαν στον πληθυσμό της Βόρειας Αμερικής, Αυστραλίας και Νέας Ζηλανδίας τα τελευταία χρόνια, καθώς και μίας πρόσφατα δημοσιευμένης μελέτης στο τεύχος Απριλίου του *British Journal of Surgery* (**Chambers AC et al. British Journal of Surgery 2020;107:595-605**). Η τελευταία αυτή μελέτη βασίστηκε σε στοιχεία που εξήχθησαν από τη βάση δεδομένων της Εθνικής Υπηρεσίας Καταγραφής και Ανάλυσης Δεδομένων της Μεγάλης Βρετανίας και περιλάμβανε 56.134 νέες περιπτώσεις ασθενών με καρκίνο παχέος εντέρου και ορθού. Η πιο σταθερή αύξηση συχνότητας εμφάνισης ήταν στην ομάδα ηλικίας 20-29 ετών, η οποία οφειλόταν κυρίως στην αύξηση των περιφερικών όγκων, δηλαδή όγκων στην αριστερή πλευρά του παχέος εντέρου και του ορθού.

Ένα άλλο ενδιαφέρον στοιχείο που προκύπτει από διάφορες μελέτες είναι ότι ο καρκίνος του παχέος εντέρου και ορθού για νέους ασθενείς είναι πιο επιθετικός και πιθανότερο να διαγνωστεί σε προχωρημένο στάδιο από ότι σε ηλικιωμένους πληθυσμούς. Αυτή η αρχή υποστηρίχθηκε και από τα ευρήματα μιας άλλης μελέτης, δημοσιευμένης και αυτής στο τεύχος Απριλίου του *British Journal of Surgery* (**Zaborowski AM et al. British Journal of Surgery 2020;107:606-612**), αναλύοντας τα δεδομένα 797 ασθενών με καρκίνο του ορθού. Η μελέτη αυτή κατέδειξε ότι οι ασθενείς μικρότεροι των 50 ετών σε σύγκριση με ασθενείς μεγαλύτερους των 50 ετών:

- είχαν υψηλότερο ποσοστό συνδρόμου Lynch (μία γενετικά κληρονομούμενη κατάσταση, η οποία οφείλεται σε μετάλλαξη του γονιδίου MMR [mismatch repair] και προδιαθέτει το φορέα του σε αυξημένο ρίσκο εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου και ορθού)
- διαγνώστηκαν σε μεγαλύτερο ποσοστό σε προχωρημένο στάδιο (αν και αυτό το εύρημα δεν ήταν στατιστικά σημαντικό)
- υποβλήθηκαν σε μεγαλύτερο ποσοστό σε νεο-επικουρική χημειοακτινοθεραπεία, εγχείρηση πυελικής εξεντέρωσης και μετεγχειρητική χημειοθεραπεία.

Παρόλα αυτά η 5-ετής επιβίωση ελεύθερης νόσου ήταν η ίδια ανάμεσα στις 2 ομάδες.

Τα ευρήματα αυτών των 3 μελετών, σε συνδυασμό με προγενέστερες μελέτες, καταδεικνύουν ότι ο καρκίνος του παχέος εντέρου και ορθού δεν πρέπει πλέον να θεωρείται ασθένεια ηλικιωμένων. Αυτή η παραδοχή θέτει και καινούργιες προτεραιότητες:

Πρώτον, ο ρόλος των περιβαλλοντικών παραγόντων, όπως η διατροφή, η παχυσαρκία, η σωματική άσκηση και το μικροβίωμα του εντέρου, στην ανάπτυξη του καρκίνου του παχέος εντέρου σε νέες ηλικίες δεν είναι πλήρως κατανοητός και θα πρέπει να αποτελέσει μελλοντικό ερευνητικό στόχο.

Δεύτερον, εκτός από το ερευνητικό σκέλος, η αλλαγή της επιδημιολογίας του καρκίνου του παχέος εντέρου και ορθού θα πρέπει επίσης να οδηγήσει σε αυξημένη ευαισθητοποίηση και εκπαίδευση των νέων, οι οποίοι πρέπει να γνωρίζουν τα συμπτώματα με τα οποία παρουσιάζεται ο καρκίνος του παχέος εντέρου και ορθού. Έτσι μπορεί να επιτευχθεί η έγκαιρη διάγνωση και εντοπισμός αυτών των καρκίνων σε πρώιμο και θεραπευτικό στάδιο, κάτι που εξασφαλίζει και βέλτιστα αποτελέσματα.

Τέλος, μια πιθανή αλλαγή στρατηγικών πρόληψης, όπως συνέβη με την Αμερικάνικη Εταιρία Καταπολέμησης του Καρκίνου – η οποία χαμήλωσε την ηλικία διαλογής για τον έλεγχο του καρκίνου του παχέος εντέρου και ορθού από τα 50 στα 45 έτη - θα έχει σημαντικές επιπτώσεις στους πόρους στο τρέχον οικονομικό κλίμα. Μία εναλλακτική στρατηγική θα μπορούσε να βασίζεται στην αξιολόγηση του ρίσκου των νεότερων συμπτωματικών ασθενών, οι οποίοι θα χρήζουν περαιτέρω διερεύνηση χρησιμοποιώντας εξετάσεις όπως π.χ. ποσοτικά ανοσοϊστοχημικά τεστ κοπράνων.

ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΣΠΙΡΙΝΗΣ ΣΕ ΑΤΟΜΑ ΜΕ ΣΥΝΔΡΟΜΟ LYNCH

Το σύνδρομο Lynch αποτελεί μία γενετικά κληρονομούμενη κατάσταση, η οποία οφείλεται σε μετάλλαξη του γονιδίου MMR (mismatch repair) και προδιαθέτει το φορέα του σε αυξημένο ρίσκο εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου και ορθού, που φθάνει μέχρι 80% καθ'όλη τη διάρκεια της ζωής ενώ προδιαθέτει και στην εμφάνιση άλλων τύπων καρκίνου. Υπολογίζεται ότι στη Μεγάλη Βρετανία 175.000 άτομα έχουν σύνδρομο Lynch ενώ περισσότερες από 1.100 περιπτώσεις ατόμων με σύνδρομο Lynch διαγιγνώσκονται ετησίως με καρκίνο του παχέος εντέρου και ορθού. Γενικά το σύνδρομο Lynch ευθύνεται για το 2% περιπου των περιπτώσεων καρκίνου του παχέος εντέρου και ορθού. Οι κύριοι άξονες της στρατηγικής πρόληψης για τον καρκίνο του παχέος εντέρου και ορθού σε άτομα με σύνδρομο Lynch αποτελούν η συχνή παρακολούθηση με κολonosκόπηση και αφαίρεση πολυπόδων εφόσον ανευρεθούν. Από την άλλη μεριά έχει προταθεί, ως μέσο πρόληψης, η μακροχρόνια λήψη ασπιρίνης.

Τον Ιανουάριο του 2020 δημοσιεύτηκαν κατευθυντήριες οδηγίες από το Εθνικό Ινστιτούτο Κλινικής Αριστείας της Μεγάλης Βρετανίας (NICE) αναφορικά με την πρόληψη και αποτροπή της εμφάνισης του καρκίνου του παχέος εντέρου και ορθού σε άτομα με σύνδρομο Lynch. Η επιτροπή συνέστησε την καθημερινή χορήγηση ασπιρίνης για περισσότερο από 2 χρόνια έτσι ώστε να αποτραπεί η εμφάνιση του καρκίνου του παχέος εντέρου και ορθού σε άτομα με σύνδρομο Lynch.

Η επιτροπή μελέτης του NICE στηρίχθηκε κατά βάση σε δύο μελέτες με μεγάλο αριθμό ασθενών η κάθε μια, οι οποίες διερεύνησαν το ρόλο της ασπιρίνης σε φορείς του συνδρόμου Lynch. Η πιο πρόσφατη μελέτη, με το όνομα CAPP2, ήταν η πρώτη τυχαίοποιημένη μελέτη που κατέδειξε ότι η χορήγηση ασπιρίνης σε υψηλή δοσολογία (600 mg) είναι ένας αποτελεσματικός χημειοαποτρεπτικός παράγοντας στον κληρονομούμενο καρκίνο του παχέος εντέρου και ορθού, δηλαδή αποτρέπει την αλληλουχία μετατροπής ενός αδενωματώδους πολύποδα σε καρκίνο. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης CAPP2 ήταν παρόμοια με αυτά μίας προγενέστερης – μη τυχαίοποιημένης – μελέτης με το ίδιο αντικείμενο έρευνας. Και οι δύο μελέτες κατέδειξαν ότι η μακροχρόνια χορήγηση ασπιρίνης για περισσότερο από 2 χρόνια μειώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης του καρκίνου του παχέος εντέρου και ορθού.

Η μακροχρόνια χορήγηση ασπιρίνης μπορεί να συνοδεύεται από αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Παρόλα αυτά η μελέτη CAPP2 δεν κατέδειξε αυξημένη συχνότητα πεπτικού έλκους, αιμορραγίας από το γαστρεντερικό σύστημα ή αυξημένη συχνότητα εγκεφαλικής αιμορραγίας. Ενώ η μελέτη CAPP2 χρησιμοποίησε υψηλή δοσολογία ασπιρίνης εντούτοις η άριστη δοσολογία ασπιρίνης, που θα ισορροπεί το χημειοαποτρεπτικό πλεονέκτημα σε σχέση με το αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, δεν είναι ακόμα γνωστή και αποτελεί το αντικείμενο της ήδη υπάρχουσας μελέτης CAPP3. Η επιτροπή του NICE κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η μακροχρόνια χορήγηση ασπιρίνης συνίσταται στις περισσότερες περιπτώσεις ατόμων με σύνδρομο Lynch, εκτός από περιπτώσεις που υπάρχει ιστορικό πεπτικού έλκους.