



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ  
ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**«ΔΥΣΠΛΑΣΙΑ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΣΕ ΕΔΑΦΟΣ ΙΦΠΕ  
ΣΤΗ ΒΟΡΕΙΟΔΥΤΙΚΗ ΕΛΛΑΔΑ»**

**ΣΤΕΦΑΝΟΣ ΖΟΥΜΠΑΣ**

ΝΟΣΗΛΕΥΤΗΣ ΤΕ, Msc

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2018**









**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ  
ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**«ΔΥΣΠΛΑΣΙΑ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΣΕ ΕΔΑΦΟΣ ΙΦΠΕ  
ΣΤΗ ΒΟΡΕΙΟΔΥΤΙΚΗ ΕΛΛΑΔΑ»**

**ΣΤΕΦΑΝΟΣ ΖΟΥΜΠΑΣ**

**ΝΟΣΗΛΕΥΤΗΣ ΤΕ, Msc**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2018**



«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνωμών του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος)».





**Ημερομηνία αίτησης του κ. Ζούμπα Στέφανου: 16-7-2009**

**Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 674<sup>α</sup>/12-1-2010**

**Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:**

Επιβλέπων

Χριστοδούλου Δημήτριος, Επίκουρος Καθηγητής Γαστρεντερολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Μέλη

Τσιάνος Επαμεινώνδας, Καθηγητής Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Μπαλταγιάννης Γεράσιμος, Λέκτορας Γαστρεντερολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

**Ημερομηνία ορισμού θέματος: 15-2-2011**

*«Δυσπλασία και καρκίνος σε έδαφος Ι.Φ.Π.Ε. στη Β.Α. Ελλάδα»*

**ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ 823<sup>α</sup>/14-12-2017**

<b>Ελισάφ Μωυσής</b>	Καθηγητής Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
<b>Χρήστου Λεωνίδα</b>	Καθηγητής Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
<b>Αιάμης Γεώργιος</b>	Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας, του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
<b>Χριστοδούλου Δημήτριος</b>	Αναπληρωτής Καθηγητής Γαστρεντερολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
<b>Κατσάνος Κωνσταντίνος</b>	Επίκουρος Καθηγητής Γαστρεντερολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
<b>Μπαλταγιάννης Γεράσιμος</b>	Επίκουρος Καθηγητής Γαστρεντερολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
<b>Τσιμιχόδημος Βασίλειος</b>	Επίκουρος Καθηγητής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 15-1-2018

**ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**Μηνάς Πασχόπουλος**

Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας

**Η Γραμματέας του Τμήματος**  
  
**ΜΑΡΙΑ ΚΑΠΙΤΟΠΟΥΛΟΥ**



Αφιερώνεται στην οικογένειά μου και σε όσους πίστεψαν σε εμένα και με στήριξαν  
Αφιερώνεται στους νοσηλευτές του ΠΓΝΙ που αποτελούν άκοπους συνεργάτες και  
συνέβαλαν στην αποτελεσματική λειτουργία του Νοσοκομείου



## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Αναπλ. Καθηγητή κ. Δημήτριο Χριστοδούλου που με εμπιστεύτηκε και με καθοδήγησε λεπτομερώς στην εκπόνηση της διατριβής αυτής.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Καθηγητή κ. Επαμεινώνδα Τσιάνο για τη στήριξη της νοσηλευτικής ιδέας, τη μύησή μου στην επιστήμη και την έρευνα και τις χρήσιμες συμβουλές του.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Επικ. Καθηγητή κ. Γεράσιμο Μπαλταγιάννη για τις εύστοχες παρατηρήσεις του και τα σχόλια που βοήθησαν στην ολοκλήρωση της διατριβής.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες οφείλω στον Επικ. Καθηγητή Κωνσταντίνο Κατσάνο που με βοήθησε ουσιαστικά με παροχή εκπαιδευτικού και αρχειακού υλικού και με μύησε στη γνώση του νοσήματος αυτού και των προβλημάτων των ασθενών των σχετικών με το θέμα μου.

Ευχαριστώ επίσης όλο το Ιατρικό και Νοσηλευτικό Προσωπικό των Παθολογικών Κλινικών Α' και Β' και της Γαστρεντερολογικής Κλινικής για την αμέριστη συμπαράστασή τους στην εκπόνηση της διατριβής.

Θερμά ευχαριστώ την κ. Σπυριδούλα Κουτσούκη για τη γραμματειακή υποστήριξη ώστε να τελειοποιηθεί η διατριβή.



## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

<b>ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b>	<b>5</b>
<b>ΜΕΡΟΣ Α΄</b>	<b>7</b>
ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΙΣ ΙΔΙΟΠΑΘΕΙΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΝΟΣΟΥΣ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ	7
ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ	9
ΕΛΚΩΔΗΣ ΚΟΛΙΤΙΔΑ	13
ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ CROHN	15
ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ	17
1. Ανοσολογικοί μηχανισμοί	17
2. Γενετικοί μηχανισμοί	18
3. Λοιμώδεις παράγοντες	19
4. Ψυχοσωματικοί παράγοντες	20
ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΕΝΔΟΣΚΟΠΗΣΗ	21
1. Τα ενδοσκόπια και η ασφάλεια της εξέτασης	21
2. Ενημέρωση του ασθενούς	22
3. Οι ανάγκες του πληθυσμού για ενδοσκόπηση	22
ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΕΝΔΟΣΚΟΠΗΣΕΙΣ	23
ΕΝΤΕΡΟΣΚΟΠΗΣΗ ΜΕ ΒΙΝΤΕΟ-ΚΑΨΟΥΛΑ	24
ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΝΔΟΣΚΟΠΗΣΕΙΣ	25
ΘΕΡΑΠΕΙΑ	27
1. Φαρμακευτική θεραπεία	28
2. Χειρουργική αντιμετώπιση	30
3. Διατροφική υποστήριξη ασθενών με ΙΦΝΕ	31
<b>ΜΕΡΟΣ Β΄</b>	<b>33</b>
ΙΔΙΟΠΑΘΕΙΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΝΟΣΟΙ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ – ΔΥΣΠΛΑΣΙΑ	33
ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ	33
ΣΥΓΧΡΟΝΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ	35

<b>ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b>	<b>37</b>
ΣΚΟΠΟΣ	49
ΥΛΙΚΟ ΜΕΘΟΔΟΣ	51
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	53
ΣΥΖΗΤΗΣΗ	61
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	65
ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ	67
ΑΓΓΛΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ	69
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	71



# **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**



## ΜΕΡΟΣ Α΄:

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΙΣ ΙΔΙΟΠΑΘΕΙΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ

Οι Ιδιοπαθείς Φλεγμονώδης Παθήσεις των εντέρων (Ελκώδη κολίτιδα, Νόσο Crohn) είναι χρόνιες φλεγμονώδεις παθήσεις του πεπτικού σωλήνα άγνωστης αιτιολογίας, που χαρακτηρίζονται από ποικιλία εντερικών και εξωεντερικών εκδηλώσεων.

Επιδημιολογικές μελέτες υπαινίσσονται την παρουσία γενετικού παράγοντα και για τις δύο. Διάφοροι τόποι στα χρωμοσώματα 3, 7 και 12 έχουν συνδεθεί με τη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου γενικά, ενώ τόποι στα χρωμοσώματα 2 και 6 συνδέονται μόνο με την ελκώδη κολίτιδα. Σύνδεση γονιδίων στο χρωμόσωμα 16 έχει παρατηρηθεί μόνο στη νόσο του Crohn.

Η ταυτοποίηση των δύο παθήσεων γίνεται από τα μακροσκοπικά και μικροσκοπικά χαρακτηριστικά τους.

Υπάρχει όμως ένας αριθμός παραγόντων που υποδηλώνει ότι η ελκώδης κολίτιδα και η νόσος του Crohn ίσως να είναι συναφή νοσήματα:

- Έχουν κοινά επιδημιολογικά χαρακτηριστικά
- Προσβάλλουν συχνά άτομα της ίδιας οικογένειας
- Έχουν κοινές εξωεντερικές εκδηλώσεις (οζώδες ερύθημα, αρθρίτιδα, σκληρυντική χολαγγειίτιδα κ.α.)
- Και οι δυο νόσοι απαντούν σε άτομα με παθολογική ανοσολογική απάντηση (παρατεταμένη ενεργοποίηση του ανοσολογικού συστήματος του εντέρου έναντι ενός ειδικού ή μη ειδικού αντιγόνου)

Υπάρχουν όμως και σημαντικές διαφορές μεταξύ των δυο νόσων:

- Η ελκώδη κολίτιδα προσβάλλει το παχύ έντερο ενώ η νόσος του Crohn τον τελικό ειλεό και το δεξιό κόλον.

- Η προσβολή του εντέρου στη νόσο του Crohn είναι συνήθως ασυνεχής (κατά τόπους) ενώ στην ελκώδη κολίτιδα είναι συνεχής.
- Η ελκώδη προσβάλλει τον βλεννογόνο και τον υποβλεννογόνο χιτώνα με εμφανή διάχυτα επιφανειακά έλκη ενώ η νόσος του Crohn προσβάλλει όλους τους χιτώνες του παχέος εντέρου με εμφανή γραμμοειδή έλκη και εγκάρσια (εικόνα λιθόστρωτου ).
- Η ανάπτυξη καρκίνου είναι συχνή στην ελκώδη κολίτιδα με περιπρωκτικές αλλοιώσεις στο 25% ενώ στην νόσο του Crohn είναι ασυνήθης η ανάπτυξη καρκίνου, με περιπρωκτικές αλλοιώσεις στο 80%
- Οι στενώσεις κατά κανόνα είναι κακοήθεις στην ελκώδη κολίτιδα ενώ στην νόσο του Crohn είναι καλοήθεις.
- Μετά την κολεκτομή, η υποτροπή είναι σπάνια στην ελκώδη κολίτιδα ενώ στην νόσο Crohn η υποτροπή είναι συχνή (70%). (1-3)

## ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Η συχνότητα εμφάνισης των ιδιοπαθών φλεγμονωδών παθήσεων των εντέρων, έχει αυξηθεί σε παγκόσμια κλίμακα.

Περιοχές με υψηλή επίπτωση της ελκώδης κολίτιδας και νόσο του Crohn είναι η Αγγλία, η Βόρεια Ευρώπη, οι ΗΠΑ και η Αυστραλία. Στις βιομηχανοποιημένες χώρες της Δύσης η επίπτωση της ελκώδης κολίτιδας κυμαίνεται από 3-15 νέες περιπτώσεις ανά 100.000 κατοίκους το χρόνο και ο επιπολασμός από 50-80 περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμού το χρόνο αντίστοιχα. Ενώ η νόσος του Crohn κυμαίνεται γύρω στις 5 νέες περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμού το χρόνο και ο επιπολασμός φτάνει στις 50 περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμού αντίστοιχα.<sup>(28)</sup>

Στις ΗΠΑ υπολογίζεται ότι 1.000.000 άτομα πάσχουν από ελκώδη κολίτιδα ή νόσος του Crohn. Ειδικότερα, η συχνότητα της ελκώδης κολίτιδας υπολογίζεται σε 6/100.000 κατοίκους ανά έτος, ενώ η νόσος Crohn σε 2/100.000 κατοίκους με αυξητικές τάσεις. Θετικό οικογενειακό ιστορικό για ιδιοπαθή φλεγμονώδη πάθηση (E.K ή N.C ) είναι δυνατόν να υπάρχει στο 17% των ασθενών.

Προσβάλλουν κατά κανόνα εφήβους και νέους ενήλικες ηλικίας 15-25 κυρίως, αλλά παρουσιάζουν όμως και μια δεύτερη αύξηση της συχνότητάς τους μεταξύ 55 έως 65 ετών.<sup>(24)</sup>

Μεταξύ των γενετικών κληρονομούμενων παραγόντων που εκδηλώνονται με πολλούς τρόπους στο καρκίνωμα αυτό, είναι η μετάλλαξη των ογκογονιδίων K-Ras, c-myc καθώς και του κατασταλτικού γονιδίου p53, απώλεια του APC γονιδίου στο χρωμόσωμα 17 και του DCC γονιδίου στο χρωμόσωμα 18.

Ακόμα, έχει βρεθεί ότι μετανάστες από χώρες με χαμηλή επίπτωση καρκινώματος παχέος εντέρου, όταν βρεθούν σε χώρες με υψηλή επίπτωση, υπόκεινται στους ίδιους κινδύνους με εκείνους που υπάρχουν στις χώρες αυτές, εφόσον ακολουθούν τον ίδιο τρόπο ζωής και διατροφής.

Επίσης είναι γνωστή η συσχέτιση αδενώματος-καρκινώματος στην νόσο του Crohn και την ελκώδη κολίτιδα.

Συγγενείς πρώτου βαθμού ασθενών με καρκίνο παχέος εντέρου κινδυνεύουν 3 φορές περισσότερο, σε σχέση με το γενικό πληθυσμό.

Οι ΙΦΠΕ προσβάλλουν εξίσου και τα δύο φύλα. Στις γυναίκες με ελκώδη κολίτιδα παρατηρήθηκε ότι κατά την εγκυμοσύνη ή μετά τον τοκετό υπάρχει έξαρση της νόσου σε ποσοστό 30% όταν η νόσος βρισκόταν σε ύφεση και περίπου 60% όταν ήταν σε αυτές εν ενεργεία πριν την εγκυμοσύνη. Αυτόματη αποβολή του εμβρύου επέρχεται σε 10% περίπου των γυναικών που πάσχουν από ελκώδη κολίτιδα.<sup>(24)</sup>

Επιδημιολογικές μελέτες στην Ελλάδα έχουν δείξει ότι η επίπτωση της ελκώδους κολίτιδας κυμαίνεται από 4-11 νέες περιπτώσεις ανά 100.000 κατοίκους το χρόνο. (4-8)

Στο νομό Ιωαννίνων, στη διάρκεια 12 ετών (Ιούνιος 1982-31 Δεκεμβρίου 1993), πραγματοποιήθηκε επιδημιολογική μελέτη με σκοπό τον προσδιορισμό των διαφόρων επιδημιολογικών χαρακτηριστικών της φλεγμονώδους πάθησης των εντέρων. Υπολογίστηκε η επίπτωση και ο επιπολασμός της φλεγμονώδους πάθησης των εντέρων στο νομό Ιωαννίνων, καθώς και η ειδική κατά φύλο και ηλικία επίπτωση, η επίπτωση ανάλογα με τη χωροταξική κατανομή, η παρουσία δυσκοιλιότητας στην έναρξη της νόσου, η έκταση και η βαρύτητά της κατά την προσβολή, η συχνότητα εξωεντερικών εκδηλώσεων και η πορεία της φλεγμονώδους πάθησης των εντέρων στο παραπάνω χρονικό διάστημα. 77 ασθενείς πληρούσαν τα διαγνωστικά κριτήρια για την ελκώδη κολίτιδα (ετήσια επίπτωση 4,2/10 κάτοίκους) και μόνο 8 για τη νόσο του Crohn (ετήσια επίπτωση 0,42/10 κάτοίκους) σε ένα νόμο με 157.214 κατοίκους. Η επίπτωση της ελκώδους κολίτιδας ήταν χαμηλότερη στα πρώτα 3 έτη της μελέτης (1,8/10/έτος) και αυξήθηκε στη συνέχεια σε 4,8, 5,1/10/έτος για τις επιτυχείς περιόδους 4,3 και 2 ετών, αντίστοιχα. Η επίπτωση της ελκώδους κολίτιδας ήταν λίγο υψηλότερη στους άνδρες. Πάνω από το ένα τρίτο των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα είχε πανκολίτιδα,

ενώ περίπου το ένα τέταρτο είχε μόνο ορθοπρωκτίδα. Βαριά ή μέτρια ελκώδη κολίτιδα είχαν 63,6% των ασθενών. Σε αστική περιοχή κατοικούσαν 70% των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα. Εξωεντερικές εκδηλώσεις καταγράφηκαν στο 10,3%. Οκτώ ασθενείς (11,8%) είχαν βαριά πορεία και 4 (50%) υπέστησαν κολεκτομή (5,9% στο σύνολο των ασθενών). Δυσκοιλιότητα βρέθηκε σε 19,5% των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα και συσχετιζόταν με ηπιότερη, μικρότερης έκτασης νόσο, καθώς και με ήπια ή μέτρια πορεία. Ο επιπολασμός της ελκώδους κολίτιδας ήταν 4,9/10 κατοίκους και της νόσου του Crohn 5,1/10 κατοίκους. Η επίπτωση της νόσου του Crohn ήταν το ένα δέκατο της ελκώδους κολίτιδας. Το εύρημα αυτό αντιτίθεται στα έως τώρα ισχύοντα, όπου η επίπτωση της νόσου του Crohn δεν είναι μικρότερη από το ένα τρίτο της επίπτωσης της ελκώδους κολίτιδας. Συμπερασματικά, η σπανιότητα της νόσου του Crohn στην περιοχή μας δείχνει πιθανά την απουσία αιτιολογικών περιβαλλοντικών παραγόντων ειδικών για τη νόσο του Crohn ή ορισμένων άγνωστων γενετικών παραγόντων. Επιπρόσθετα, αν και η πλειονότητα των περιπτώσεων με ελκώδη κολίτιδα είχαν πανκολίτιδα ή αριστερή κολίτιδα με μέτρια ή βαριά νόσο, η πορεία της νόσου στην περιοχή μας φαίνεται να διατρέχει ήπια ή μέτρια, καθώς μόνο 5,9% των ασθενών υποβλήθηκαν σε κολεκτομή. (9, 10)

Νεότερη επιδημιολογική μελέτη που πραγματοποιήθηκε στην Ήπειρο (νομοί Ιωαννίνων, Άρτας, Πρέβεζας και Θεσπρωτίας) και τα σε 2 από τα Ιόνια νησιά (Κέρκυρα και Λευκάδα) και αφορά χρονικό διάστημα 6 ετών, από το 1992 έως και το 1997, δείχνει ότι όλα τα νομαρχιακά διαμερίσματα έχουν αύξηση της επίπτωσης των ιδιοπαθών φλεγμονωδών νόσων των εντέρων, εκτός από το νομό Πρεβέζης, ο οποίος έχει ένα σταθερό πρότυπο. Τα υψηλότερα ποσοστά επίπτωσης υπολογίσθηκαν στο νομό Ιωαννίνων, από 5,55/105 έως 8,94/105 και στην Κέρκυρα, από 2,69/105 έως 10,55/105. Σε ολόκληρη την περιοχή της Ηπείρου το χάσμα μεταξύ της προσβολής ασθενών από ελκώδη κολίτιδα και νόσο του Crohn μικραίνει κάθε χρόνο ως συνέπεια της αυξανόμενης εμφάνισης νέων περιπτώσεων ασθενών με νόσο του Crohn.

Έτσι, το ήπιο κλινικό σχεδιάγραμμα της ασθένειας στην περιοχή της βορειοδυτικής Ελλάδας, εκτός από την Κέρκυρα, η απουσία της νόσου του Crohn στην Λευκάδα και η σχετικά χαμηλή επίπτωση των ιδιοπαθών φλεγμονωδών παθήσεων των εντέρων στις ηλικίες κάτω από 25 ετών, είναι παράμετροι που χρειάζονται περαιτέρω έρευνα, καθώς οι διαφορές που υπάρχουν στις δύο επιδημιολογικές μελέτες, την δεκαετή (1982-1991) και την εξαετή (1992-1997), θα γίνουν σαφέστερες τα επόμενα έτη.



## ΕΛΚΩΔΗΣ ΚΟΛΙΤΙΔΑ

Η πρώτη περιγραφή της νόσου και η διάκρισή της από τις μικροβιακές κολίτιδες έγινε το 1859 από τον Samuel Wilks στο Guy's Hospital του Λονδίνου. Το 1909 οι sir Arthur Hurst και Hwakens περιέγραψαν λεπτομερώς τη νόσο και τη φυσική της πορεία.

Η ελκώδη κολίτιδα είναι χρόνια ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο που ξεκινά με προσβολή του ορθού και συνεχίζει και στο κόλον σε ποικίλη έκταση. Όταν περιορίζεται στο ορθό ονομάζεται ελκωτική πρωκτίτιδα και στους περισσότερους από αυτούς τους ασθενείς, το 75-90% δεν προσβάλλει το υπόλοιπο παχύ έντερο. Συνήθως η νόσος περιορίζεται στο ορθό και στο ορθοσιγμοειδές στο 40-50% των περιπτώσεων, στο 30-40% προσβάλλει το αριστερό κόλον και στο 20% όλο το παχύ έντερο. Η προσβολή του ορθού αφορά το 99% των περιπτώσεων. (8, 11-14)

Οι ήπιες ενδοσκοπικές αλλοιώσεις συνίστανται σε οιδηματώδη, υπεραίμικό βλεννογόνο. Σε πιο σοβαρές περιπτώσεις υπάρχουν και μικροσκοπικά έλκη, τα οποία γίνονται μεγάλα και βαθιά με προεξέχοντα χείλη που επεκτείνονται στο χόριο. Μερικές φορές τα έλκη αυτά είναι επιμήκη και επεκτείνονται κατά μήκος των κολικών ταινιών. Όταν η νόσος είναι σε ύφεση, ο βλεννογόνος μπορεί να είναι φυσιολογικός ή ατροφικός. Σε μεγάλη διάρκεια ελκώδη κολίτιδα η άναρχη αναγέννηση του βλεννογόνου αποτελεί αιτία ανάπτυξης ψευδοπολυπόδων.

Η σοβαρότητα των συμπτωμάτων συνήθως συμβαδίζει με τη βαρύτητα και την έκταση της νόσου. Μερικοί όμως ασθενείς με ενεργό νόσο είναι σχεδόν ασυμπτωματικοί.

Όταν η ελκώδη κολίτιδα είναι σε οξεία φάση εμφανίζονται συστηματικά συμπτώματα όπως: πυρετός, απώλεια βάρους, ανορεξία, έμετοι, οιδήματα, από υπολευκωματιναιμία, βαριά αναιμία και σοβαρές ηλεκτρολυτικές διαταραχές.

Σε χρόνια νόσο παρατηρείται προοδευτικά βράχυνση και στένωση του παχέος εντέρου που οφείλεται σε βλάβη των μυϊκών στιβάδων. Σε πολύ βαριά νόσο

επέρχεται οξεία διάταση του εντέρου, με βαθιά έλκη και ελάχιστες νησίδες βλεννογόνου ( τοξικό megacolon ). (8, 13, 15-17)

Συνήθως εκδηλώνεται με αιμορραγικές διαρροϊκές κενώσεις, διατρέχοντας κατά κανόνα χρόνια πορεία με υφέσεις και εξάρσεις.

Στους ασθενείς αυτούς υπάρχει διαταραχή της κινητικότητας του παχέος εντέρου.

Επιπλέον η ελκώδη κολίτιδα χαρακτηρίζεται από ποικιλία εξωεντερικών εκδηλώσεων όπως: δέρμα, οφθαλμοί, αρθρώσεις, ήπαρ, καρδιά.

Ενδιαφέρουσα είναι η παρατήρηση ότι η ελκώδη κολίτιδα σε αντίθεση με τη νόσο Crohn, είναι πιο συχνή στους μη καπνιστές. Ο κίνδυνος αυτός είναι ιδιαίτερα υψηλός σε καπνιστές που έχουν διακόψει πρόσφατα το κάπνισμα. Αυτό φαίνεται ότι οφείλεται στο γεγονός ότι ο καπνός βελτιώνει την παραγωγή της βλέννας από το επιθήλιο του παχέος εντέρου, η οποία είναι ελαττωμένη σε ασθενείς με ελκώδη.

Περιοχές με υψηλή επίπτωση της νόσου είναι η Αγγλία, η Βορειοδυτική Ευρώπη, η Βόρεια Αμερική και η Αυστραλία.

## ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ CROHN

Το 1923 οι Crohn, Ginsberg και Oppenheimer περιέγραψαν μία νόσο άγνωστης αιτιολογίας, που χαρακτηρίζονταν από χρόνια διατοιχωματική φλεγμονή, κοκκιώματα, συρίγγια και αποστήματα και εντοπίζονταν κυρίως στον τελικό ειλεό, στο παχύ έντερο και την ορθοπρωκτική περιοχή.

Τα ποσοστά εντόπισης μόνο στο λεπτό έντερο είναι 30-40%, στο λεπτό και στο παχύ είναι 40-45% και μόνο στο παχύ είναι 15-25%. Εφόσον συμμετέχει το λεπτό έντερο, ο τελικός ειλεός είναι προσβεβλημένος στο 90% των περιπτώσεων.(18-20)

Τα συμπτώματα είναι πυρετός, διάρροια, κολικοειδές κοιλιακό άλγος και απώλεια βάρους. Η προσβολή των εντέρων γίνεται εστιακά. Σε ένα ποσοστό 60% περίπου των αρρώστων ανευρίσκονται πολλαπλά κοκκιώματα, ιδίως στον υποβλεννογόνο χιτώνα, που η παρουσία τους, χαρακτηρίζει την νόσο. Το τοίχωμα του εντέρου γίνεται παχύ και ακολουθεί ίνωση, ακαμψία, στένωση του εντέρου και έχει σαν αποτέλεσμα την ανάπτυξη διατοιχωματικής φλεγμονής. Αποτέλεσμα της φλεγμονής αυτής είναι η δημιουργία πρωκτικών και περιπρωκτικών παθήσεων όπως αποστήματα, συρίγγια.

Όταν υπάρχει προσβολή του παχέος εντέρου η αιμορραγία από το ορθό είναι λιγότερο συχνό σύμπτωμα απ' ότι στην ελκώδη. Είναι όμως πιο έκδηλα ο πυρετός και το κοιλιακό άλγος. Το κοιλιακό άλγος επιδεινώνεται με τη λήψη τροφής και βελτιώνεται σε νηστεία.

Όταν η νόσος προσβάλλει το λεπτό έντερο τότε συνυπάρχουν συμπτώματα δυσαπορρόφησης. Στους ασθενείς αυτούς συνυπάρχει διαταραχή του μεταβολισμού των χολικών αλάτων και αυξημένη απορρόφηση από το παχύ έντερο οξαλικών αλάτων, με αποτέλεσμα τη δημιουργία χολολιθίασης ή νεφρολιθίασης αντίστοιχα.

Συχνές είναι οι εξωεντερικές εκδηλώσεις της νόσου. Οι ασθενείς, μπορεί να εμφανίσουν υποθρεψία, υπολευκωματιναιμία, σιδηροπενική ή μεγαλοβλαστική αναιμία, αρθρίτιδα.

Αυξημένη συχνότητα εμφάνισης της νόσου είναι οι βιομηχανικές βορειοδυτικές Ευρωπαϊκές χώρες, η βόρεια Αμερική καθώς και η Αυστραλία. (4, 18, 21)

## ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

Η αιτιολογία και οι ακριβείς σχέσεις αυτών των παθήσεων παραμένουν άγνωστοι. Όμως κατά διαστήματα έχουν ενοχοποιηθεί διάφοροι μηχανισμοί ή παράγοντες των παθήσεων αυτών.

### **1. Ανοσολογικοί μηχανισμοί**

Ανοσοβιολογικοί παράγοντες θεωρείται ότι ενέχονται στη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου και η αρχική αιτία αποδίδεται σε ανοσολογική ανεπάρκεια του βλεννογόνου.

Απόρροια της ανεπάρκειας αυτής είναι η ελάττωση της αμυντικής του ικανότητας με προαγωγή της φλεγμονής τοπικώς, η οποία εν συνέχεια αποτελεί ερέθισμα για αυξημένη συστηματική ανοσολογική ανταπόκριση που οδηγεί σε βλάβη του εντέρου. Η Νόσο Crohn με αυτοάνοσο χαρακτήρα, έχει αυξημένη συχνότητα των HLA φαινοτύπων B27 και B44.

Επίσης σημαντική συμμετοχή στη δημιουργία και διαίωνιση της φλεγμονής του εντέρου έχει η δυσλειτουργία του ανοσολογικού συστήματός του, που εκφράζεται μέσω των επιθηλιακών κυττάρων του, με δυσανάλογο πολλαπλασιασμό των Τ βοηθητικών λεμφοκυττάρων από ότι των Τ κατασταλτικών, ενώ στο φυσιολογικό έντερο συμβαίνει ακριβώς το αντίθετο.(22-24)

Επίσης έχει βρεθεί ο ορός αρρώστων με ελκωτική κολίτιδα περιέχει αντισώματα που αντιδρούν με αντιγόνα των βλεννοεκκριτικών επιθηλιακών κυττάρων του παχέος εντέρου (αντικολονικά αντισώματα). Η συχνότητα τέτοιων αντιδράσεων ποικίλλει από 15% με έμμεσο ανοσοφθορισμό μέχρι 90% με αιμοσυγκόλληση. Το ίδιο φαινόμενο παρατηρείται και σε αρρώστους με νόσο του Crohn. Με τη μέθοδο της αιμοσυγκόλλησης τα αντικολονικά αντισώματα ανήκουν κυρίως στην τάξη Μ των ανοσοσφαιρινών (IgM). Ο υψηλός τίτλος αντικολονικών αντισωμάτων σε υγιείς γυναίκες που είχαν πρώτου βαθμού

συγγένεια με αρρώστους με ελκωτική κολίτιδα υποδηλώνει κάποια γενετική προδιάθεση της νόσου. Η παρουσία και οι τίτλοι των αντικολονικών αντισωμάτων δεν συσχετίζονται με την ηλικία ή το φύλο του αρρώστου. Επίσης δεν υπάρχει συσχέτιση με οικογενειακό ιστορικό τέτοιων παθήσεων ούτε με τη θέση, δραστηριότητα, έκταση ή διάρκεια της νόσου. Τα αντισώματα αυτά είναι κυτταροτοξικά, *in vitro*, για τα επιθηλιακά κύτταρα του παχέος εντέρου. Τέλος έχουν ανιχνευθεί και σε υγιή άτομα.

Κυκλοφορόντα ανοσοσυμπλέγματα έχουν βρεθεί σε μερικούς αρρώστους με ελκωτική κολίτιδα και νόσο του Crohn. Η αντιγονική τους σύσταση είναι άγνωστη. Τα ανοσοσυμπλέγματα αυτά ανιχνεύονται σε αρρώστους με νόσο του Crohn μετά από επιτυχή αφαίρεση του εντέρου.(25, 26)

## **2. Γενετικοί μηχανισμοί**

Η ελκωτική κολίτιδα και η νόσος του Crohn δεν αποτελούν κλασικές γενετικές νόσους. Παρόλα αυτά όμως έχουν αναφερθεί πολλαπλές οικογενείς περιπτώσεις σε ποσοστό από 15% μέχρι 40%, σε αρρώστους με “μη ειδική” φλεγμονώδη πάθηση των εντέρων. Επίσης η αυξημένη συχνότητα των παθήσεων αυτών μεταξύ ατόμων της Ιουδαϊκής φυλής και η αυξημένη συχνότητα συνύπαρξης με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα ενοχοποιούν γενετικά προκαθορισμένους μηχανισμούς.

Τέλος, υπάρχουν ενδείξεις ότι τα αντιγόνα ιστοσυμβατότητας (HLA) παίζουν κάποιο ρόλο στην παθογένεια των “μη ειδικών” φλεγμονωδών παθήσεων του εντέρου. Για παράδειγμα σε μια εργασία όπου μελετήθηκαν 109 άρρωστοι, βρέθηκε αυξημένη συχνότητα του αντιγόνου HLA-A<sub>11</sub> μεταξύ των 58 αρρώστων με ελκωτική κολίτιδα ενώ στους 51 αρρώστους με νόσο του Crohn βρέθηκε αυξημένη η συχνότητα του αντιγόνου HLA-B<sub>18</sub>. Επίσης σε αρρώστους με τέτοιες παθήσεις και αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα βρέθηκε αυξημένη συχνότητα, μέχρι 50%, του αντιγόνου HLA-B<sub>27</sub>. Στους αρρώστους που δεν

είχαν B<sub>27</sub> βρέθηκε το αντιγόνο HLA-Bw<sub>16</sub>. Επίσης αναφέρεται ότι ο συνδυασμός των αντιγόνων B<sub>12</sub>, Cw<sub>5</sub>, DR<sub>7</sub> είναι συχνότερος σε αρρώστους με νόσο του Crohn.(27-29)

### **3. Λοιμώδεις παράγοντες**

Οι συχνότητες εμφάνισης της ελκώδης κολίτιδας και της νόσου του Crohn δεν σχετίζονται ευθέως με αυτή των λοιμωδών δυσεντεριών. Παρόλα αυτά όμως οι μικροβιακές λοιμώξεις παραμένουν μια πιθανή αιτία για τους εξής λόγους:

- Υπάρχουν φλεγμονώδεις παθήσεις των εντέρων που οφείλονται σε γνωστά βακτηρίδια.
- Πρόσφατα έχουν αναγνωρισθεί “νέα” βακτηρίδια τα οποία προκαλούν εντερίτιδα και κολίτιδα, όπως π.χ. *Yersinia enterocolitica*, Non-O group 1 *Vibrio cholerae*.
- Πολυάριθμες φλεγμονώδεις παθήσεις των εντέρων στα ζώα, που έχουν κάποια ομοιότητα με τις “μη ειδικές” φλεγμονώδεις παθήσεις εντέρων στους ανθρώπους οφείλονται σε βακτήρια ή ιούς.

Ειδικότερα η υπόνοια ότι οι δύο αυτές παθήσεις μπορεί να έχουν σαν αίτιο κάποιο ιό ή ιούς ξεκινά από παρατηρήσεις όπως κλινική ομοιότητα της ελκωτικής κολίτιδας με την κολίτιδα από τον ιό *Lymphopathia Venereum* και πρόκληση εντερίτιδας πειραματικά μετά από μόλυνση με τον ιό *rotavirus*.

Σε αντίθεση με αυτά είναι το γεγονός οι νοσηλεύτριες και οι γαστρεντερολόγοι που έρχονται σε στενή ή παρατεταμένη επαφή με αρρώστους που πάσχουν από τις παραπάνω παθήσεις, δεν έχουν αυξημένη συχνότητα τέτοιων παθήσεων. (30-32)

#### **4. Ψυχοσωματικοί παράγοντες**

Ο ρόλος των ψυχοσωματικών παραγόντων σαν αιτία των “μη ειδικών” φλεγμονωδών παθήσεων των εντέρων είναι ο πιο αμφιλεγόμενος. Πιθανότατα όμως είναι ένας παράγοντας για την οξεία υποτροπή εγκατεστημένης νόσου.

Ψυχολογικοί παράγοντες, πεδία έντασης είτε στον άρρωστο ή στην οικογένειά του, συσχετίζονται με την εκδήλωση φλεγμονωδών νοσημάτων του εντέρου. Οι ασθενείς αυτοί θεωρούνται, ότι έχουν αυξημένη συναισθηματική ευαισθησία.



## **ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΕΝΔΟΣΚΟΠΗΣΗ**

Είναι διαγνωστικές και θεραπευτικές μέθοδοι, που έχουν αναπτυχθεί τα τελευταία 35 χρόνια και έχουν τελειοποιηθεί την τελευταία δεκαετία. Με την ενδοσκόπηση ο ειδικός γιατρός (γαστρεντερολόγος) παρατηρεί όλη την εσωτερική επιφάνεια του οισοφάγου, στομάχου, δωδεκαδακτύλου και του παχέος εντέρου με τη βοήθεια λεπτών εύκαμπτων σωλήνων (ενδοσκόπιο). Επίσης, είναι δυνατόν με ειδικό ενδοσκόπιο και τη βοήθεια ακτινολογικού μηχανήματος να καθετηριάσει το χοληφόρο δέντρο (δηλαδή το αποχετευτικό σύστημα του ήπατος που μεταφέρει τη χολή στο έντερο) και τους παγκρεατικούς πόρους και να λάβει ακτινολογικές εικόνες για τη διάγνωση νοσημάτων των χοληφόρων οδών και των παγκρεατικών πόρων.

Η διαγνωστική ενδοσκόπηση του ανώτερου (οισοφάγος, στομάχι, δωδεκαδάκτυλο) ή του κατώτερου (παχύ έντερο) πεπτικού συστήματος γίνεται σε εξωτερικούς ασθενείς και δεν χρειάζεται νοσηλεία. Η ευαισθησία και η ειδικότητα της ενδοσκόπησης, δηλαδή η ικανότητα για ανίχνευση και αναγνώριση υπάρχουσας βλάβης φθάνει το 98-100%. Η ενδοσκόπηση πλεονεκτεί των ακτινολογικών μεθόδων, γιατί κατά τη διάρκειά της ο ενδοσκόπος βλέπει την ίδια τη βλάβη, μπορεί να πάρει βιοψίες και να επιβεβαιώσει ιστολογικά τη διάγνωση. Επίσης, μπορεί να κάνει ενδοσκοπική θεραπεία π.χ. να αφαιρέσει πολύποδες και μικρούς επιφανειακού καρκίνους.

### **1. Τα ενδοσκόπια και η ασφάλεια της εξέτασης**

Τα σύγχρονα ενδοσκόπια περιλαμβάνουν στο άκρο τους μικροσίπ και το ηλεκτρονικό σήμα μεταφέρεται με τη βοήθεια συστήματος καλωδίων στο ηλεκτρονικό κέντρο της μονάδας ενδοσκόπησης, όπου και γίνεται η ηλεκτρονική σύνθεση της εικόνας που προβάλλεται σε οθόνη τηλεόρασης. Η μέθοδος αυτή ονομάζεται σήμερα και βίντεο-ενδοσκόπηση.

Τα βίντεο-ενδοσκόπια είναι ατραυματικά, στεγανά και αποστειρώνονται πλήρως από κάθε μικροβιακό ή ιογενή παράγοντα, με τη χρήση ειδικών αντσηπτικών σε αυτόματα πλυντήρια ενδοσκοπίων, ώστε να μην είναι δυνατή η μετάδοση λοιμώξεως από ασθενή σε ασθενή.

Η πιθανότητα επιπλοκών από τις διαγνωστικές ενδοσκοπήσεις είναι πάρα πολύ μικρή και η θνητότητα πρακτικά μηδαμινή. Δεν οφείλονται στην ενδοσκόπηση, αλλά σε πολύ σοβαρές χρόνιες παθήσεις της καρδιάς ή των πνευμόνων, από τις οποίες πάσχουν ορισμένοι ασθενείς. Οι επιπλοκές και η θνητότητα των θεραπευτικών ενδοσκοπικών μεθόδων είναι δέκα περίπου φορές μικρότερες από τις αντίστοιχες χειρουργικές επεμβάσεις, γι' αυτό άλλωστε οι τελευταίες δεν χρησιμοποιούνται, όπου είναι δυνατή η ενδοσκοπική θεραπεία.

## **2. Ενημέρωση του ασθενούς**

Σε όλους τους ασθενείς είναι απαραίτητο ο γιατρός:

- να εξηγήσει το λόγο που ενδείκνυται η ενδοσκόπηση
- να περιγράψει την εξέταση και την προετοιμασία γι' αυτή
- την ωφέλεια που θα έχει ο ασθενής από την εξέταση ή την επέμβαση
- τους πιθανούς κινδύνους από αυτή
- τις εναλλακτικές μεθόδους που υπάρχουν
- να παρέχει χρόνο για διευκρινιστικές ερωτήσεις και να απαντά σε αυτές
- να ζητήσει τη συγκατάθεση του ασθενούς για την εξέταση.

## **3. Οι ανάγκες του πληθυσμού για ενδοσκόπηση**

Λόγω της δυνατότητας που προσφέρει η ενδοσκόπηση για ακριβή διάγνωση και θεραπεία χωρίς ανοικτή χειρουργική επέμβαση, οι ανάγκες σε ενδοσκοπήσεις του πεπτικού συστήματος έχουν πολλαπλασιασθή την τελευταία εικοσαετία. Από μελέτες που έγιναν στην Αγγλία, υπολογίζεται ότι σήμερα τουλάχιστον 1/100 κατοίκους υποβάλλεται σε μια διαγνωστική ενδοσκοπική πράξη το χρόνο. Ακόμα

μεγαλύτερη αύξηση παρουσιάζουν οι ανάγκες για θεραπευτικές ενδοσκοπήσεις. Αρκεί να αναλογισθεί κανείς ότι π.χ. οι πολύποδες του στομάχου ή του παχέος εντέρου και οι λίθοι του χοληδόχου πόρου, που πριν 20 χρόνια θεραπεύονταν στο χειρουργείο με γενική αναισθησία και ανοικτή εγχείρηση, αντιμετωπίζονται σήμερα αποκλειστικά με ενδοσκοπική μικροχειρουργική θεραπεία.

Λόγω της αλματώδους αύξησης της τεχνολογίας και της εφαρμογής της στην ενδοσκόπηση του πεπτικού συστήματος, το είδος των διαγνωστικών και θεραπευτικών πράξεων αυξάνεται συνεχώς, ώστε να παρίσταται η ανάγκη για ετήσια επιστημονική ενημέρωση στις νέες μεθόδους. Για το σκοπό αυτό σε όλες τις Ευρωπαϊκές χώρες και την Ελλάδα έχουν από πολλά χρόνια δημιουργηθεί γαστρεντερολογικές εταιρείες και εταιρείες ενδοσκοπήσεως του πεπτικού συστήματος. Οι επιστημονικές αυτές εταιρείες συνεδριάζουν τουλάχιστον μια φορά το χρόνο, με σκοπό την παρουσίαση ερευνητικών μελετών και την ενημέρωση των γαστρεντερολόγων στις νεότερες ενδοσκοπικές μεθόδους.

### **Οι διαγνωστικές ενδοσκοπήσεις**

Με τον όρο κολοσκόπηση εννοείται ο ενδοσκοπικός έλεγχος του παχέος εντέρου. Για να γίνει η εξέταση, απαιτείται καθαρισμός του εντέρου με υδρική δίαιτα 24 ωρών και λήψη ειδικών καθαρτικών φαρμάκων. Η εξέταση διαρκεί 15-30 λεπτά. Σε πολλούς ασθενείς είναι καλά ανεκτή. Σε εκείνους που αισθάνονται πόνο στην κοιλιά κατά την εξέταση, χορηγούνται ενδοφλέβια αναλγητικά και καταστολή.

Τα τελευταία δυο χρόνια έχουν επινοηθεί και κατασκευασθεί τρία διαφορετικά ειδικά κολοσκόπια με σκοπό την ευκολότερη, ταχύτερη και ανώδυνη εξέταση του παχέος εντέρου. Τα ενδοσκόπια αυτά βρίσκονται στο στάδιο δοκιμών σε πειραματόζωα και ανθρώπους.

Η κολοσκόπηση είναι απαραίτητη εξέταση για τη διάγνωση και παρακολούθηση νοσημάτων όπως ο καρκίνος και οι πολύποδες του παχέος εντέρου, η ελκώδης κολίτιδα και η νόσος του Crohn. Συμπτώματα που πρέπει να αξιολογούν οι ασθενείς και να προσφεύγουν στο γιατρό τους είναι διάρροιες,

απότομη έναρξη δυσκοιλιότητας, ορατό αίμα στα κόπρανα και σιδηροπενική αναιμία. Προληπτικά πρέπει να υποβάλλονται σε κολonosκόπηση όλα τα άτομα με οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του παχέος εντέρου.

Μια μελέτη του 2000 που δημοσιεύθηκε στο New England Journal of Medicine και συνέκρινε την κολοσκόπηση με την σιγμοειδοσκόπηση, υπολόγισε την ακρίβεια αυτών των μεθόδων στην διάγνωση του καρκίνου σε 17.732 άτομα χωρίς συμπτώματα. Η σιγμοειδοσκόπηση θα είχε “χάσει” τους μισούς από τους καρκίνους που ανευρέθησαν σε αυτή τη μέθοδο γιατί η νόσος εντοπιζόταν αρκετά μακριά στο κόλον, πέραν από το σημείο που μπορεί να φτάσει το σιγμοειδοσκόπιο.

Οι οδηγίες (Oslo, 2004) της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Ενδοσκόπησης συνιστούν προληπτική κολοσκόπηση κάθε 10 χρόνια σε όλα τα άτομα άνω των 50 ετών, γιατί ο καρκίνος του παχέος εντέρου και προλαμβάνεται (με την αφαίρεση πολυπόδων) και θεραπεύεται με εγχείρηση, αν διαγνωσθεί έγκαιρα.

### **Εντεροσκόπηση με βίντεο-κάψουλα**

Η κατασκευή της βίντεο-κάψουλας επιτεύχθηκε με την πρόοδο της ηλεκτρονικής τεχνολογίας, ώστε στις διαστάσεις της κάψουλας (11x30 χιλιοστά) να χωρέσουν μπαταρία ρεύματος διάρκειας οκτώ ωρών και σύστημα συνεχούς λήψεως και εκπομπής ηλεκτρονικών εικόνων καλής ποιότητας. Οι εικόνες μεταβιβάζονται σε δέκτη που φορά στη μέση του ο ασθενής.

Ο ασθενής καταπίνει τη βίντεο-κάψουλα, η οποία με τις περισταλτικές κινήσεις του πεπτικού σωλήνα προωθείται κατά μήκος του λεπτού εντέρου, ενώ συγχρόνως εκπέμπει συνεχώς ηλεκτρονικές εικόνες του βλεννογόνου, οι οποίες αποθηκεύονται στο δέκτη. Η βίντεο-κάψουλα είναι μιας χρήσεως και αποβάλλεται με τα κόπρανα του ασθενούς.

Η εξέταση με βίντεο-κάψουλα χρησιμοποιείται σε ασθενείς που υπάρχει υποψία νόσου του λεπτού εντέρου, όπως νόσος του Crohn, κοιλιόκακη, καλοήθεις

όγκοι ή καρκίνος. Ορισμένοι ασθενείς παρουσιάζουν υποτροπιάζοντα επεισόδια μελαίνων κενώσεων ή σιδηροπενική αναιμία. Αν στους ασθενείς αυτούς η ενδοσκόπηση του ανώτερου πεπτικού συστήματος και η κολοσκόπηση είναι χωρίς παθολογικά ευρήματα, η λογική ερμηνεία είναι ότι η εστία απώλειας αίματος εντοπίζεται στο λεπτό έντερο. Η εντεροσκόπηση με βίντεο-κάψουλα είναι αναντικατάστατη εξέταση για τη διάγνωση του αιτίου της αιμορραγίας.

Αντένδειξη για εξέταση με βίντεο-κάψουλα αποτελεί σοβαρή στένωση του λεπτού εντέρου. Επίσης, δεν επιτρέπεται να υποβληθεί ο ασθενής σε μαγνητική τομογραφία μέχρι να αποβληθεί η κάψουλα. Τα τελευταία δυο χρόνια έχει κατασκευασθεί βίντεο-κάψουλα για τον έλεγχο του παχέος εντέρου. Η εξέταση βρίσκεται σε φάση κλινικών δοκιμών. (33-36)

### **Οι θεραπευτικές ενδοσκοπήσεις**

Γίνονται χωρίς γενική νάρκωση. Η αφαίρεση των πολυπόδων και η διαστολή στενώσεων συνήθως γίνονται σε εξωτερικούς ασθενείς, ενώ σε άλλες θεραπευτικές ενδοσκοπήσεις η νοσηλεία στο νοσοκομείο διαρκεί 2-3 μέρες.

Συμπεράσματα: Η σύγχρονη διαγνωστική και θεραπευτική ενδοσκόπηση έχει αλλάξει τη διαγνωστική προσέγγιση και τη θεραπεία πολλών νοσημάτων του πεπτικού συστήματος. Είναι όμως ανάγκη να τονισθεί, ότι η ενδοσκοπική εικόνα που φθάνει στο μάτι του εξεταστή, πρέπει πάντοτε να αξιολογείται παράλληλα με το ιστορικό, τα ευρήματα από την κλινική εξέταση και τις υπόλοιπες εργαστηριακές εξετάσεις του αρρώστου. Η εφαρμογή της σύγχρονης τεχνολογίας στη γαστρεντερολογία, δεν είναι ο μοναδικός καθοριστικός παράγοντας για σωστή διάγνωση και θεραπεία. Οι αποφάσεις του θεράποντα γιατρού συνεχίζουν και σήμερα να εξαρτώνται από την ικανότητα του ανθρώπινου νου για ανάλυση και αξιολόγηση του συνόλου των δεδομένων, ώστε να ληφθεί η σωστή απόφαση για την ενδεικνυόμενη θεραπεία. Άλλη μια τεχνική είναι auto-fluorescence endoscopy (ενδοσκόπηση αυτοφθορισμού).

Η συγκεκριμένη τεχνική βασίζεται σε συγκεκριμένη επιστημονική φιλοσοφία, σύμφωνα με την οποία ένας καρκινικός και ένας μη καρκινικός ιστός ανταποκρίνονται διαφορετικά σε φως συγκεκριμένου μήκους κύματος, διαφορά που γίνεται αντιληπτή με διαφορετικό χρώμα.

Σε αυτή την τεχνική και πατώντας ένα κουμπί, η δυσπλασία και ο πρώιμος καρκίνος φαίνονται κόκκινα, ενώ ο φυσιολογικός ιστός πράσινος. Ενδοσκόπια που λειτουργούν βάσει αυτής της τεχνικής κυκλοφορούν ήδη σε Αγγλία και Ιαπωνία.

## ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Οι πάσχοντες από ελκώδη κολίτιδα και νόσο του Crohn πρέπει να γνωρίζουν ότι δεν υπάρχει πλήρης και δια βίου θεραπεία, έτσι θα συνυπάρχουν με την νόσο τους σε όλη τους την ζωή.

Μερικοί ασθενείς εμφανίζουν πολύ ήπια νόσο με αραιές εξάρσεις ενώ άλλοι υποφέρουν από πολύ σοβαρά και συχνά επεισόδια μερικά από τα οποία χρειάζονται νοσοκομειακή αντιμετώπιση ή και χειρουργική. Δυστυχώς δεν μπορούμε να προδιαγράψουμε το μέλλον καθενός αρρώστου ξεχωριστά μολονότι είναι γνωστό ότι περίπου οι μισοί άρρωστοι διάγουν τόσο ήπια νόσο που δεν θα χρειαστούν ούτε μια φορά να πάρουν κορτικοειδή στη ζωή τους.<sup>(25)</sup>

Η συντηρητική θεραπευτική αντιμετώπιση της Ελκώδους κολίτιδας και της νόσου του Crohn επιτυγχάνεται α) με χορήγηση μιας ή συνδυασμού περισσότερων της μιας, φαρμακευτικών ουσιών, β) με συμπτωματική φαρμακευτική υποστήριξη γ) με ψυχιατρική υποστήριξη και τέλος, δ) με κατάλληλη από του στόματος ή παρεντερικά, διατροφική υποστήριξη.

Η χειρουργική αντιμετώπιση των ασθενών με ΙΦΠΕ αφορά κυρίως στους ασθενείς εκείνους στους οποίους η έντονη συντηρητική αγωγή απέτυχε ή ασθενείς με σοβαρές επιπλοκές και σημεία οξείας κοιλίας (εντερική διάτρηση ή απόφραξη, τοξικό megacolon κλπ.). Τέλος ο καρκίνος του παχέος ή λεπτού εντέρου αποτελεί μία ακόμη ένδειξη χειρουργικής επεμβάσεως. Στη διάρκεια των τελευταίων ετών τονίζεται όλως ιδιαιτέρως ο ρόλος και η σημασία της ιατρικής ομάδας που αντιμετωπίζει τον ασθενή με ΙΦΠΕ δηλαδή του γαστρεντερολόγου, του χειρουργού (κατά προτίμηση χειρουργού του πεπτικού) και του ψυχιάτρου. Οι αποφάσεις για τους θεραπευτικούς χειρισμούς και (ακόμη περισσότερο) για τη διενέργεια χειρουργικής επέμβασης θα πρέπει να λαμβάνονται και με την σύμφωνη γνώμη του χειρουργού της ομάδας και μετά επαρκή επιστημονική τεκμηρίωση. Είναι αυτονόητο ότι ο ασθενής θα πρέπει πάντα να είναι ενήμερος και να υπάρχει η συγκατάθεσή του για τις θεραπευτικές παρεμβάσεις.

## **1. Φαρμακευτική θεραπεία**

Η φαρμακευτική αντιμετώπιση των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα και νόσο Crohn επιτυγχάνεται με την χρήση των ίδιων φαρμακευτικών παραγόντων, αν και τα δύο νοσήματα φαίνεται να αποτελούν διαφορετικές κλινικές οντότητες με πολλές ομοιότητες, αλλά και διαφορές μεταξύ τους. Η συντηρητική θεραπεία περιλαμβάνει τέσσερις μεγάλες κατηγορίες φαρμάκων: αντιφλεγμονώδη, ανοσοκατασταλτικά, αντιβιοτικά και φάρμακα της συμπτωματικής αντιμετώπισης. Τελευταία γίνεται μεγάλη προσπάθεια ανεύρεσης νέων φαρμακευτικών προϊόντων πολλά από τα οποία έχουν δοθεί ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της ελκώδους κολίτιδας και της νόσου του Crohn σήμερα.

- **ΤΑ ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ**

Κορτικοστεροειδή, Σουλφασαλαζίνη, Ανάλογα σουλφασαλαζίνης

- **ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ**

Tobramycin, Ciprofloxacin, Μετρονιδαζόλη, Ορνιδαζόλη

- **ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΑ – ΑΝΟΣΟΤΡΟΠΟΠΟΙΗΤΙΚΑ- ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ**

Αζαθειοπρίνη, 6-μερκαπτοπουρίνη, κυκλοσπορίνη, infliximab, adalimumab, golimumab, vedolizumab

- **ΦΑΡΜΑΚΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΗΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ**

Αντιδιαρροϊκά, σπασμολυτικά, αναλγητικά, κατασταλτικά του ΚΝΣ, χολεστυραμίνη (χορηγούνται με προσοχή).

- **ΑΛΛΑ** (σε βάση ερευνητική) Θεραπεία ελκώδους κολίτιδας. Με βάση διάφορες κλινικές και εργαστηριακές παραμέτρους η βαρύτητα της προσβολής χαρακτηρίζεται ως ήπια, μέτρια ή βαριά. Ο διαχωρισμός αυτός έχει μεγάλη σημασία αφού ο τρόπος θεραπείας και η δοσολογία των φαρμάκων καθορίζεται από την βαρύτητα της προσβολής. Οι άρρωστοι με ήπια μορφή της νόσου παρουσιάζουν διάρροια (κενώσεις λιγότερες από 5 το 24ωρο) με πρόσμιξη αίματος και βλέννας. Τα κόπρανα είναι φυσιολογικά ή ημισχηματισμένα. Υπάρχει



τεινεσμός και κοιλιακά άλγη. Οι άρρωστοι με μέτριας βαρύτητας νόσο έχουν συχνές διαρροϊκές κενώσεις που είναι σχεδόν πάντα αιματηρές. Ο πόνος στην κοιλιά και η ευαισθησία υπάρχουν αλλά δεν είναι πολύ έντονοι. Η βαριά προσβολή χαρακτηρίζεται από πολλές αιματηρές διαρροϊκές κενώσεις, αναιμία, πτώση της πίεσεως, απώλεια βάρους, διατροφικά ελλείμματα και κοιλιακό πόνο. Στους περισσότερους ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα η νόσος αντιμετωπίζεται με την χορήγηση φαρμάκων από του στόματος ή παρεντερικά για διάστημα μερικών εβδομάδων. Μετά την επίτευξη ύφεσης των συμπτωμάτων της νόσου ενδείκνυται η επ' αόριστον (συνήθως εφ' όρου ζωής) χορήγηση μεσαλαζίνης από του στόματος για την αποφυγή της υποτροπής της νόσου. Τα φάρμακα που συνήθως χρησιμοποιούνται είναι τα ακόλουθα: 1. Κορτιζόνη δηλαδή Πρεδνιζολόνη (Prezolon) και μεθυλπρεδνιζολόνη (Medrol). Τα φάρμακα αυτά χρησιμοποιούνται στην οξεία φάση για τον έλεγχο της φλεγμονής. Χρησιμοποιούνται υπό μορφή δισκίων, υποκλυσμών ή ενδοφλέβιων ενέσεων. Οι βαριές προσβολές χρειάζονται νοσηλεία στο νοσοκομείο. Η κυκλοσπορίνη είναι ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται σε βαριές περιπτώσεις στις οποίες απέτυχε η χορήγηση κορτιζόνης. Υπάρχει ένα είδος κορτιζόνης, η βουδεσονίδη (budesonide, budocol, budenofalk) το οποίο αδρανοποιείται ταχύτατα και επομένως έχει πολύ λιγότερες παρενέργειες σε σχέση με τα άλλα είδη κορτιζόνης. 2. Μεσαλαζίνη (Salofalk, Asacol) χορηγείται τόσο στην οξεία προσβολή, όσο και ως θεραπεία συντηρήσεως. Χορηγείται από του στόματος καθώς και υπό μορφή υποκλυσμών και υποθέτων. 3. Αζαθειοπρίνη. Χρησιμοποιείται σε ασθενείς με χρόνια ενεργό νόσο, που απαιτεί για την αντιμετώπισή της συνεχή χορήγηση κορτιζόνης για μακρό διάστημα. Θεραπεία της νόσου του Crohn Η νόσος του Crohn παρουσιάζει σημαντικές δυσχέρειες στον καθορισμό μιας συγκεκριμένης θεραπευτικής στρατηγικής λόγω του πολύπλοκου των κλινικών του εκδηλώσεων. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα διαφορετική θεραπευτική προσέγγιση της ίδιας περιπτώσεως από διαφορετικούς ιατρούς, πράγμα που επαληθεύεται στην καθημερινή κλινική πράξη. Οι θεραπευτικές προσπάθειες αποβλέπουν κατά πρώτο λόγο στην συμπτωματική ανακούφιση του αρρώστου και κατά δεύτερο λόγο στην αποκατάσταση των διαταραγμένων εργαστηριακών εξετάσεων και την διατήρηση

της ύφεσης. Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη νόσο Crohn είναι:

1. Κορτιζόνη (prezolon, Medrol)
2. Αζαθειοπρίνη
3. Μεσαλαζίνη (Salofalk, Asacol)
4. Αντιβιοτικά (μετρονιδαζόλη, ορνιδαζόλη, σιπροφλοξασίνη) για τον έλεγχο των λοιμώξεων
5. Infliximab και άλλοι νεότεροι βιολογικοί παράγοντες και μονοκλωνικά αντισώματα εναντίον φλεγμονωδών κυτταροκινών
6. Ειδικές (εντερικές) δίαιτες. (17, 27, 37-39)

## **2. Χειρουργική αντιμετώπιση**

Υπάρχουν ορισμένες απόλυτες ενδείξεις χειρουργικής επέμβασης:

- Στην ελκώδη κολίτιδα, σε όλες τις περιπτώσεις, η χειρουργική επέμβαση που διενεργείται είναι η ολική κολεκτομή και ειλεοπρωκτική αναστόμωση. Αυτό σημαίνει ότι ενώνεται το λεπτό έντερο με τον πρωκτό. Οι περιπτώσεις όπου γίνεται μόνιμη ειλεοστομία (παρά φύση έδρα) είναι πλέον σπάνιες.

Ενδείκνυται η χειρουργική αντιμετώπιση σε τοξικό megacolon, δηλαδή σε οξεία προσβολή που δεν αντιμετωπίζεται με συντηρητικά μέσα και κινδυνεύει άμεσα η ζωή του ασθενή, σε χρόνια νόσο που δεν υφίσταται με φαρμακευτική αγωγή ή χρειάζεται συνεχώς λήψη μεγάλων δόσεων κορτιζόνης και στις περιπτώσεις ανάπτυξης καρκίνου.

Μέχρι τις αρχές της δεκαετίας του 1970, η θνητότητα της επείγουσας χειρουργικής αντιμετώπισης της βαριάς ελκώδους κολίτιδας ήταν σημαντική (ποσοστό 20%), ενώ σήμερα δεν υπερβαίνει το 2%. Η εντυπωσιακή αυτή μεταβολή κατά τα τελευταία χρόνια οφείλεται κυρίως στη θέσπιση σαφών κριτηρίων διακοπής της συντηρητικής αντιμετώπισης της βαριάς νόσου, υπέρ της έγκαιρης χειρουργικής αντιμετώπισης<sup>(25)</sup>.

- Στη νόσο του Crohn, όταν η εγχείρηση είναι αναπόφευκτη, γενικός κανόνας είναι να εξαιρεθεί όσο το δυνατόν λιγότερο τμήμα εντέρου μπορεί.

Ενδείκνυται η χειρουργική αντιμετώπιση σε απόστημα, πρωκτική νόσο (ραγάδα), στένωση, συρίγγιο.

### **3. Διατροφική υποστήριξη ασθενών με ΙΦΝΕ**

- Ενδείξεις διατροφικής υποστήριξης: Υπάρχουν τρεις μείζονες ενδείξεις για την έναρξη εφαρμογής διατροφικής υποστήριξης των ασθενών με ιδιοπαθή φλεγμονώδη πάθηση των εντέρων. Η πρώτη αφορά στην βελτίωση της διατροφικής κατάστασης ή της αποτροπής εμφάνισής της σε οποιονδήποτε ασθενή, στον οποίο η δραστηριότητα της νόσου αποκλείει την επαρκή πρόσληψη των απαιτούμενων καθημερινώς διατροφικών ουσιών.

Η δεύτερη αφορά σε ασθενείς στους οποίους η διατροφική φροντίδα εφαρμόζεται ως πρωτογενής θεραπεία σε συνδυασμό ή όχι με φάρμακα, καθώς και σε ασθενείς στους οποίους έχει προγραμματιστεί χειρουργική επέμβαση για διάφορους λόγους. Η τρίτη τέλος ένδειξη αφορά σε ασθενείς οι οποίοι χρειάζονται μακρά θεραπεία με ολική παρεντερική θρέψη, λόγω εκτεταμένης προσβολής του εντέρου ή λόγω συνδρόμου βραχέος εντέρου μετά επανειλημμένες χειρουργικές επεμβάσεις.

- Γενικές διαιτητικές οδηγίες: Δεν υπάρχουν ειδικές διαιτητικές οδηγίες που να μπορούν να συσταθούν στους ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και νόσο Crohn. Όμως ορισμένες τροφές (όπως π.χ. σπόροι, αμαγείρευτα λαχανικά, κηπευτικά, λιπαρές τροφές, όσπρια φρούτα κλπ.), οι οποίες μπορεί να προκαλέσουν εντερική απόφραξη εφ' όσον υπάρχουν εκτεταμένες στενώσεις του εντέρου, θα πρέπει να αποφεύγονται. Επίσης μερικά άτομα με ελκώδη κολίτιδα έχουν παρατηρήσει ότι το κρασί, η μπύρα και ορισμένα άλλα οينوπνευματώδη τους προκαλούν διάρροια. Το σίγουρο είναι ότι πρέπει να αποφεύγονται τα οينوπνευματώδη όταν οι ασθενείς λαμβάνουν φάρμακα για την ελκώδη κολίτιδα γιατί μπορεί να φέρει πολλές φορές ως αποτέλεσμα πολλές και επικίνδυνες παρενέργειες. Διάφορα δισκία τα οποία ενδέχεται να μη προλάβουν να διαλυθούν στο έντερο, μπορεί να ενσφηνωθούν σε εστενωμένα του τμήματα. Γενικώς οι άρρωστοι με νόσο Crohn θα πρέπει να σιτίζονται με τροφές επαρκείς σε θρεπτικά στοιχεία χωρίς να απαγορεύονται αυτές που έχουν φυτική προέλευση αρκεί να είναι καλά μαγειρεμένες.

Η σύσταση για αποφυγή του γάλακτος στις ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις παθήσεις των εντέρων αν και δεν στηρίζεται σε επαρκή επιστημονικά δεδομένα, εν τούτοις για τις συνθήκες της ελληνικής πραγματικότητας με το υψηλό ποσοστό υπολακτασίας φαίνεται λογική, τουλάχιστον στις εξάρσεις της νόσου. Στα μεσοδιαστήματα οι άρρωστοι χωρίς επιπλοκές θα πρέπει να σιτίζονται κανονικά. Άλλωστε είναι γνωστό ότι η ελκώδης κολίτιδα είναι σπάνια σε μέρη όπως για παράδειγμα την Αφρική, όπου οι κάτοικοι εξακολουθούν να τρέφονται με παραδοσιακά φαγητά πλούσια σε δημητριακά, λαχανικά και φρούτα. (40-48)

## **ΜΕΡΟΣ Β΄:**

### **ΙΔΙΟΠΑΘΕΙΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΝΟΣΟΙ ΚΑΙ**

### **ΚΑΡΚΙΝΟΣ - ΔΥΣΠΛΑΣΙΑ**

#### **Ιστορική αναδρομή**

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου σε έδαφος χρόνιας ιδιοπαθούς φλεγμονώδους εντερικής νόσου είχε ήδη περιγραφεί το 1925, σε ασθενή με ελκώδη κολίτιδα, από τον Burrill Crohn.

Σχετικά με την νόσο Crohn η πρώτη περιγραφή καρκίνου επί εδάφους της έγινε τη δεκαετία του 1940. Υπήρξαν αρκετές αναφορές σχετικά με τον καρκίνο του παχέος εντέρου σε ασθενείς με νόσο Crohn κατά την επόμενη πεντηκονταετία.

Στη συνέχεια και με αφετηρία τα έτη 1950-1980, έγιναν αρκετές μελέτες σχετικά με την αθροιστική επίπτωση του καρκίνου επί του συνόλου των ασθενών με εκτεταμένη ελκώδη κολίτιδα. (1, 4, 49-52)

Το 1949 οι Warren και Sommers ήταν οι πρώτοι που ανέφεραν ότι η δυσπλασία είναι πρόδρομος αλλοίωση καρκινώματος και στους ασθενείς με κίνδυνος ανάπτυξης καρκινώματος είναι 11,2% στους ασθενείς με ΕΚ. Στην περίπτωση ασθενών με ΙΦΠΕ οι δυσπλαστικές αλλοιώσεις είναι σπάνια με την μορφή πολυπόδων και συχνότερα με την μορφή πλακών η οζιδίων η δαντελωτού βλεννογόνου και σε ορισμένες περιπτώσεις δεν είναι ορατές ενδοσκοπικά. Για τις ορατές ενδοσκοπικά δυσπλαστικές αλλοιώσεις χρησιμοποιείται ο ορός δυσπλασία συνοδευμένη με αλλοιώσεις η μάζες «DALMs» (Dysplasia-associated Lesions or Masses).(7, 40, 53-58)

Η ταξινόμηση των δυσπλαστικών αλλοιώσεων είναι όμοια με την ταξινόμηση που γίνεται σε ένα αδένωμα η για οποιοδήποτε αδενικό επιθήλιο λαμβάνοντας υπ' όψιν τον κυτταρικό και πυρηνικό πολυμορφισμό, τον πυρηνικό υπερχρωματισμό, την απώλεια του πυρηνικού προσανατολισμού και την στιβαδοποίηση των πυρήνων.

Ο ιστολογικός καθορισμός της δυσπλασίας στην ΕΚ είναι δύσκολος ακόμη και από έμπειρους παθολογοανατόμους και σε αρκετές περιπτώσεις υπάρχουν διαφωνίες τόσο στην παρουσία όσο και στην ταξινόμηση - κατάταξη της δυσπλασίας. Η δυσκολία αυτή οφείλεται κυρίως στο γεγονός της παρουσίας των εντόνων φλεγμονωδών και αναγεννητικών αλλοιώσεων στο επιθήλιο που συνοδεύουν την ΕΚ και γενικά τις ΙΦΠΕ με αποτέλεσμα τελικά να συγχέεται η αναγεννητική αλυπία με την δυσπλασία.

Αρχικά και μέχρι το 1983, η ταξινόμηση της επιθηλιακής δυσπλασίας ήταν: αρνητική, ήπια, μέτρια και βαριά. Σήμερα χρησιμοποιείται η ταξινόμηση Riddell (1983) για τους τύπους επιθηλιακής δυσπλασίας στην ΕΚ που έχει ως εξής: 1.αρνητική 2. ακαθόριστη α). πιθανόν αρνητική (επανορθωτική) β).άγνωστης έκβασης γ).πιθανόν θετική 3. θετική α).χαμηλόβαθμη (ελαφρά και μέτρια) που συνδέεται κυρίως με αδενώματα β). υψηλόβαθμη (σοβαρή) που συσχετίζεται κυρίως με ενδοεπιθηλιακό καρκίνωμα. (7, 40, 53-61)

Ο έλεγχος της επιθηλιακής δυσπλασίας συνιστάται στην ενδοσκοπική παρακολούθηση και λήψη βιοψιών να αρχίζει σε περιπτώσεις πανκολίτιδας μετά από 8 χρόνια από την έναρξη της νόσου, ενώ σε αριστερόπλευρη κολίτιδα μετά από 10-12 χρόνια. Συνιστάται η λήψη 3-5 βιοψιών ανά 10 εκ βλεννογόνου κάθε 1-2 χρόνια ενώ πολλαπλές βιοψίες πρέπει επίσης να λαμβάνονται από κάθε αλλοίωση και κυρίως από μακροσκοπικά ύποπτες βλάβες όπως πλάκες, οζώδεις αλλοιώσεις και στενώσεις. Επειδή αρκετές φορές υπάρχει δυσκολία στην αξιόπιστη διάγνωση της επιθηλιακής δυσπλασίας εφαρμόζονται εναλλακτικές μέθοδοι με στόχο την ασφαλέστερη διάγνωση και τον προσδιορισμό ομάδων υψηλού κινδύνου. Τέτοιες μέθοδοι είναι ένζυμες, ανοσοϊστοχημικές και μοριακές μελέτες, η κυτταρομετρία ροής, γενετικές έρευνες, εξειδικευμένες χρώσεις για Βιέννη και λεκτικές, η πλέον όμως αξιόπιστη μέθοδος παραμένει η ιστολογική προσέγγιση και αξιολόγηση κατανομή της έκφρασης του δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού Ki-67 (MIB-1) σε προβληματικές περιοχές μπορεί να βοηθήσει στην διαφορική διάγνωση μεταξύ δυσπλαστικών και αναγεννητικών επιθηλιακών αλλοιώσεων. Στις αναγεννητικές αλλοιώσεις η έκφραση του Ki-67 περιορίζεται

στην βάση των κρυπτών και στην αναγεννητική ζώνη ενώ αντιθέτως στις περιοχές με επιθηλιακή δυσπλασία η έκφραση του Κα-67 επεκτείνεται και προς το επιθήλιο της επιφάνειας<sup>(7)</sup>

Μεταξύ άλλων προβλεπτικών δεικτών που έχουν μελετηθεί στον βλεννογόνο με ΕΚ και θεωρούνται χρήσιμοι για τον προσδιορισμό ασθενών υψηλού κινδύνου ανάπτυξης καρκινώματος αναφέρονται η υπερέκφραση των μεταλλοθειονίνων, η υπερέκφραση πρωτοογκογονιδίων όπως του waf-19, η έκφραση της κυκλικής Α24, η μεθυλίωση του προαγωγού του γονιδίου της E-cadherin8, η ανάδειξη πρώιμων μεταλλάξεων της p53 πρωτεΐνης και η μελέτη δραστηριότητας της τελομεράσης. (62-71)

### **Σύγχρονα Δεδομένα**

Πάνω από το 95% των καρκίνων του παχέος εντέρου είναι αδενοκαρκινώματα. Η συχνότητα όμως εμφάνισης καρκίνου σε κάθε τμήμα του παχέος εντέρου έχει ως εξής: ορθό 22,1%, σιγμοειδές 23,5%, κατιόν κόλον 6,1%, εγκάρσιο κόλον 11%, ανιόν κόλον 9%, τυφλό 12,5% και σκωληκοειδής 0,6%<sup>(1)</sup>.

Ο καρκίνος σε έδαφος μακροχρόνιας ιδιοπαθούς φλεγμονώδους πάθησης των εντέρων εντοπίζεται συχνότερα στο περιφερικό παχύ έντερο (67% στο ορθοσιγμοειδές και 6% στο κατιόν), όπως και ο σποραδικός καρκίνος του παχέος εντέρου, η δε πρόγνωσή του είναι παρόμοια με αυτή του σποραδικού.

Η ηλικία όμως κατά η διάγνωση του καρκίνου του παχέος εντέρου σε ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη πάθηση των εντέρων είναι μικρότερη αυτής του γενικού πληθυσμού. Έτσι, ο καρκίνος του παχέος εντέρου σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και νόσο του Crohn παρατηρείται μία περίπου δεκαετία νωρίτερα συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό. (18, 56, 72-84)

Τα τελευταία 25 χρόνια γίνεται προσπάθεια ανιχνεύσεως του καρκίνου σε πρώιμα στάδια με την αξιολόγηση "δυσπλαστικών αλλοιώσεων" που συνυπάρχουν ή και προηγούνται της αναπτύξεως του καρκίνου. Οι Morson και Pang (1967) εισήγαγαν πρώτοι αυτή την ιδέα της μελέτης της προκαρκινικής

δυσπλασίας του βλεννογόνου του εντέρου στην ελκώδη κολίτιδα. Στη μελέτη των διαπιστώθηκε παρουσία των δυσπλαστικών αλλοιώσεων σε 20% των παρασκευασμάτων κολεκτομής σε αρρώστους με ιστορικό κολίτιδας άνω των 10 ετών αλλά χωρίς καρκίνο στο έντερο ενώ οι αλλοιώσεις υπήρχαν σε 100% των αρρώστων με καρκίνο. Ανάλογα ευρήματα είχε και ο Dobbins (1977). Η αναγνώριση της προκαρκινικής δυσπλασίας είναι πολύ μεγάλης σημασίας για την έγκαιρη εκτέλεση προφυλακτικής κολεκτομής, στην ομάδα υψηλού κινδύνου των αρρώστων, με ελκώδη κολίτιδα.

Η αξία της στρατηγικής της τακτική ενδοσκοπικής παρακολουθήσεως έγκειται στη μεγάλη πιθανότητα ανευρέσεως δυσπλαστικών αλλοιώσεων στο ορθοσιγμοειδές ακόμη κι όταν ο καρκίνος εντοπίζεται σε υψηλότερα επίπεδα του παχέος εντέρου.

Η ύπαρξη δυσπλασίας υψηλού βαθμού σε διάφορα σημεία του παχέος εντέρου είναι ικανός λόγος για την εκτέλεση προφυλακτικής κολεκτομής αν ληφθεί υπ' όψιν η διαπίστωση ότι σε 50% των αρρώστων αυτών βρίσκεται διηθητικός καρκίνος στο εγχειρητικό παρασκεύασμα του παχέος εντέρου.

Έτσι τα τελευταία χρόνια γίνεται δεκτό, ότι η μελέτη των δυσπλαστικών αλλοιώσεων του βλεννογόνου του παχέος εντέρου σε αρρώστους με μακρό ιστορικό ελκώδους κολίτιδας, φαίνεται πως είναι η μέθοδος του μέλλοντος, για τη ανίχνευση καρκίνου του παχέος εντέρου σε πρώιμο στάδιο στους ασθενείς αυτούς. Στη μελέτη των Choi και συν (1992) από την Lahey Clinic, είναι σαφές ότι η ενδεδειγμένη εφαρμογή προγράμματος ανιχνεύσεως του καρκίνου στην ελκώδη κολίτιδα είναι σε θέση να διαγνώσει καρκινώματα στην ελκώδη κολίτιδα που βρίσκονται σε πρώιμο, ιάσιμο στάδιο.(40)



# **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**



## ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### Προκαταρκτική μελέτη

Αντικείμενο της μελέτης είναι η εμφάνιση δυσπλασίας και καρκίνου σε ασθενείς με ΙΦΠΕ.

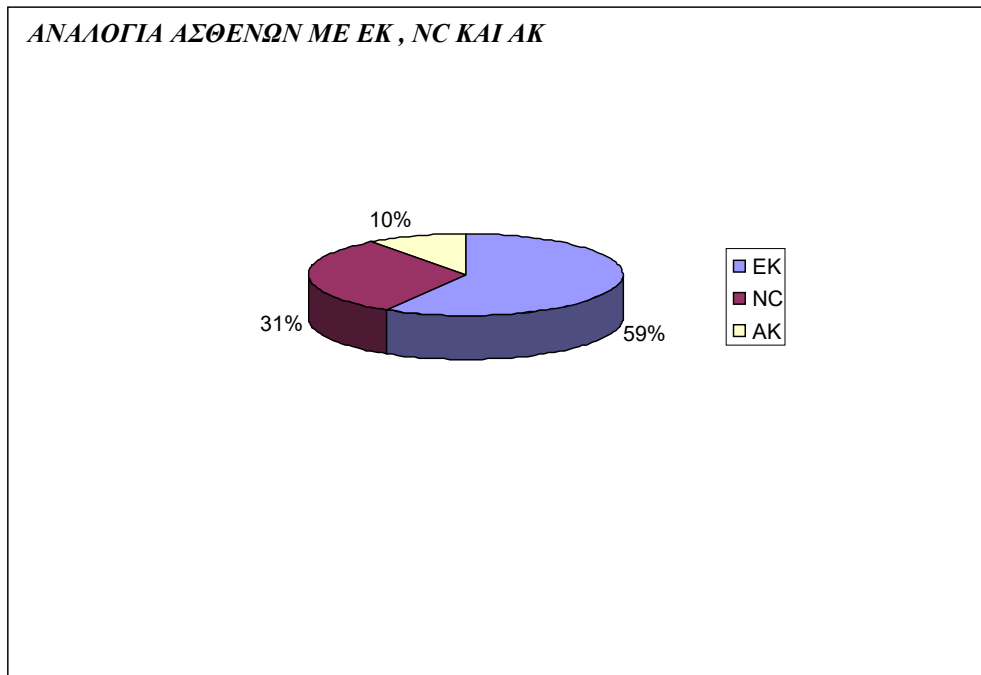
Έγινε αναδρομική καταγραφή των ασθενών με ΙΦΠΕ από το έτος 2001, 2002, 2003 και το έτος 2007 (4 χρόνια), με στόχο την αναζήτηση όλων των ενδοσκοπήσεων και των αντίστοιχων βιοψιών των ασθενών. Οι συγκεκριμένοι ασθενείς παρακολουθούνται στην Ηπατο-Γαστρεντερολογική μονάδα της Α΄ Παθολογικής κλινικής του Π.Γ.Ν. Ιωαννίνων και η συλλογή των στοιχείων έγινε από τους ιατρικούς φακέλους και το αρχείο της μονάδας.

Βρέθηκαν συνολικά 213 ασθενείς με ΙΦΠΕ οι οποίοι ενδοσκοπήθηκαν τη συγκεκριμένη χρονική περίοδο (πίνακας 1 και 2).

**ΠΙΝΑΚΑΣ 1:** Συνολικός αριθμός ασθενών με ΙΦΠΕ



**ΠΙΝΑΚΑΣ 2:** Αναλογία ασθενών με ελκώδη κολίτιδα, νόσο του Crohn και αδιευκρίνιστη κολίτιδα.

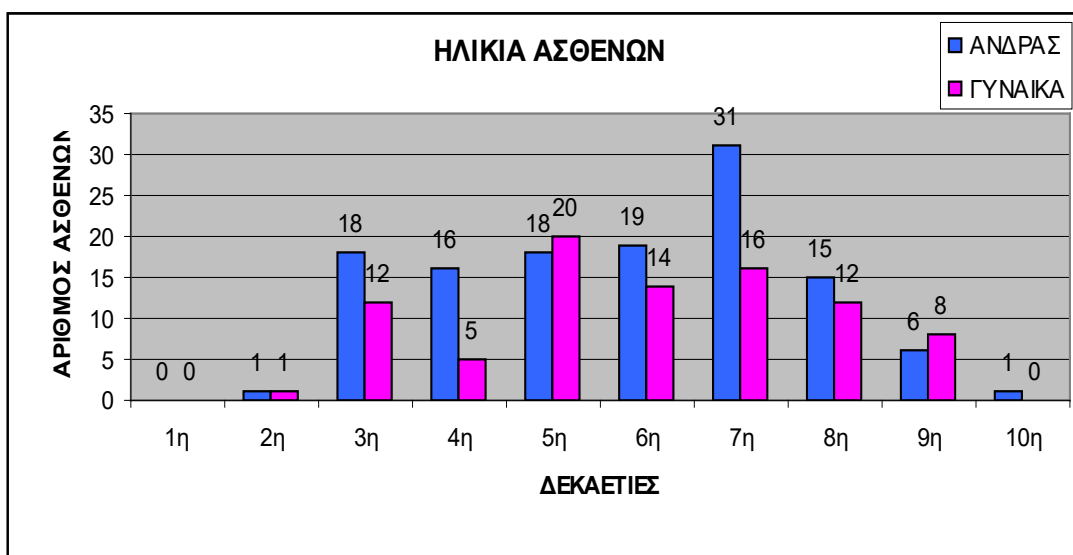


## • ΑΝΑΛΥΣΗ ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΩΝ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ

Τα δημογραφικά στοιχεία που καταγράφηκαν περιλαμβάνουν:

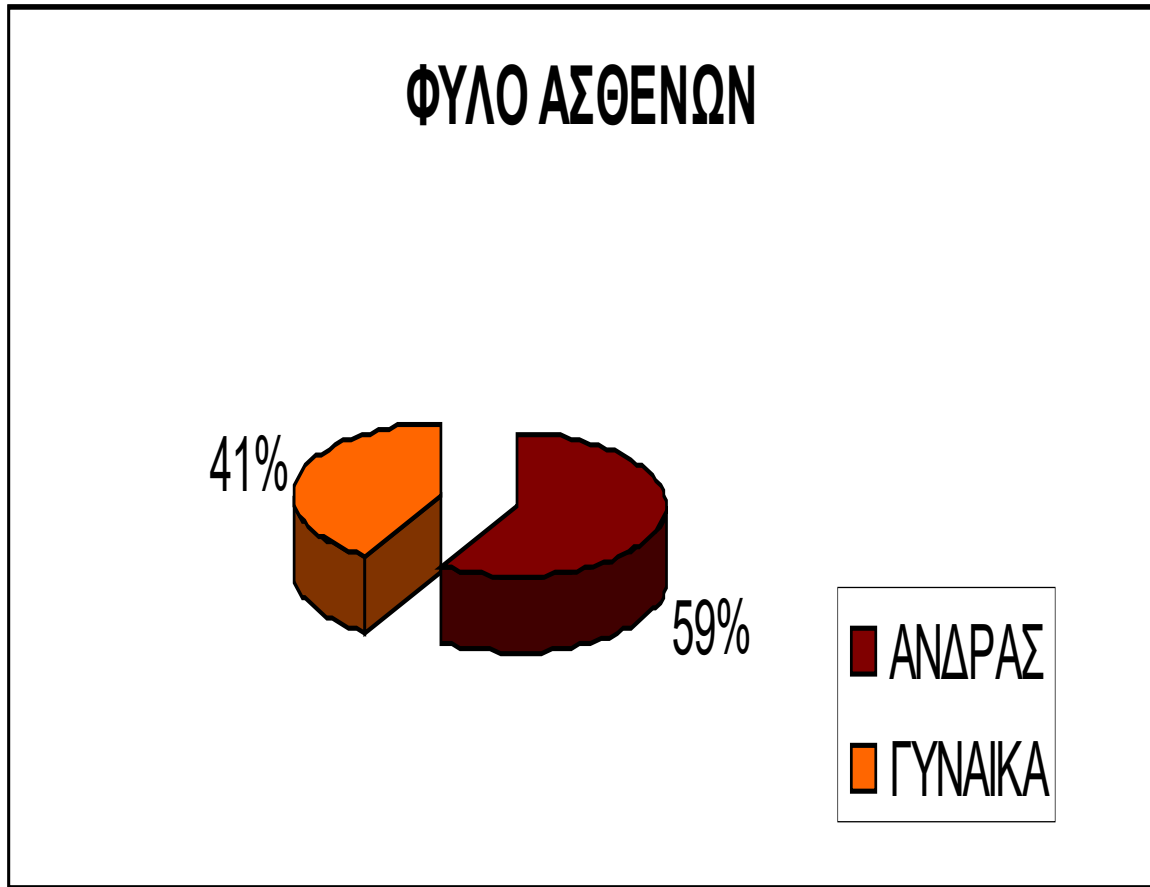
- Ονοματεπώνυμο ασθενών
- Ηλικία (πίνακας 3)
- Φύλο (πίνακας 4, 5 και 6)
- Τόπο διαμονής [αγροτική ή αστική προέλευση] (πίνακας 7)

**ΠΙΝΑΚΑΣ 3:** Ηλικία ασθενών με ΙΦΠΕ



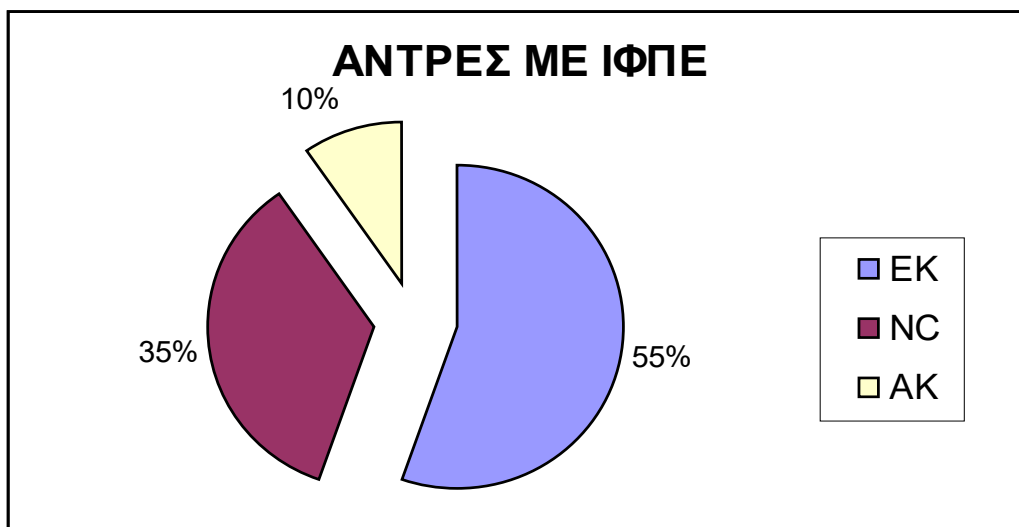
Στην ηλικιακή ομάδα 70-79 ετών για τους άντρες και 50-59 ετών για τις γυναίκες, συγκεντρώνεται η πλειοψηφία των ασθενών. Μέσος όρος ηλικίας είναι για τους άντρες τα 71 έτη, ενώ για τις γυναίκες τα 57 έτη. Ακραίες τιμές είναι οι 96 η μεγαλύτερη και 15 η μικρότερη.

ΠΙΝΑΚΑΣ 4: Φύλο ασθενών με ΙΦΠΕ



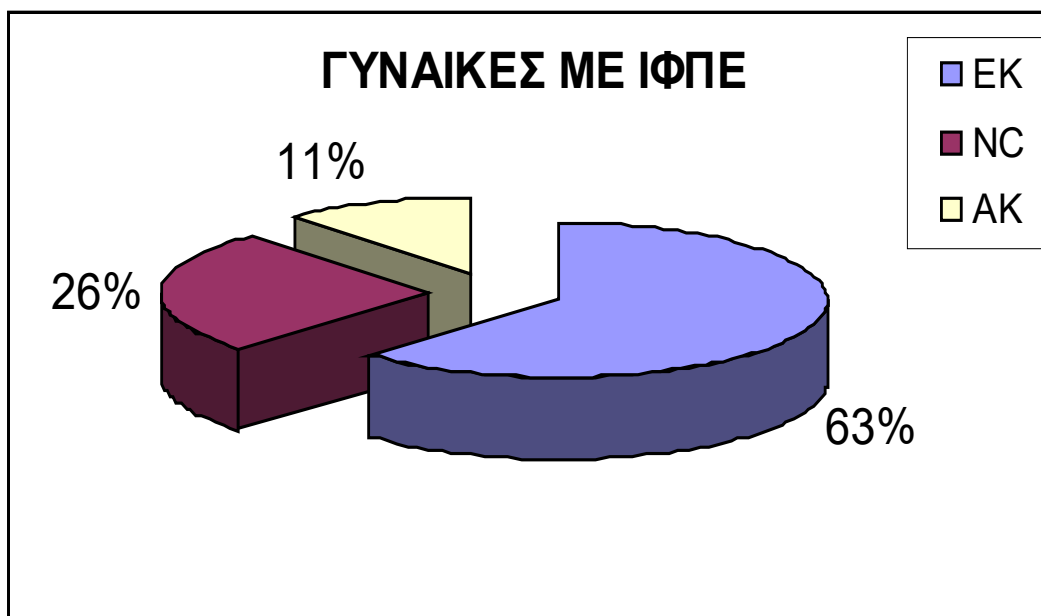
Παρατηρούμε ότι στους 213 ασθενείς που ενδοσκοπήθηκαν κατά τη συγκεκριμένη χρονική περίοδο οι **125** ήταν άντρες, ποσοστό που αναλογεί στο 59% και οι **88** ήταν γυναίκες, ποσοστό 41%.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 5:** Άντρες με ΙΦΠΕ



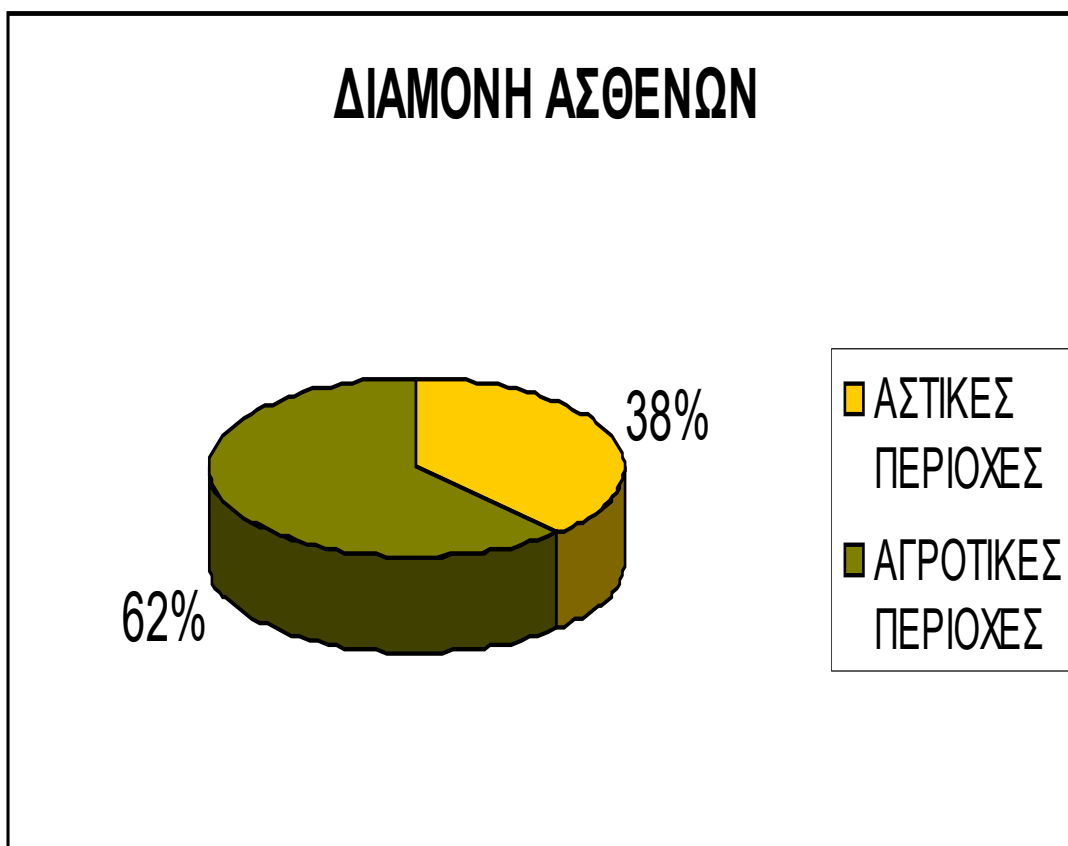
Από τους 123 άντρες οι **69** βρέθηκαν να πάσχουν από Ε.Κ., ποσοστό 55%, οι **44** από Ν.Σ., ποσοστό 35%, ενώ στους **12** δεν έχει γίνει ακόμη παθολογοανατομική ταυτοποίηση της μορφής της ΙΦΠΕ, ποσοστό 10%.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 6:** Γυναίκες με ΙΦΠΕ



Τέλος, από τις 70 γυναίκες οι **44** βρέθηκαν να πάσχουν από Ε.Κ., ποσοστό 63%, οι **24** από Ν.Σ., ποσοστό 34%, ενώ στις **2** δεν έχει γίνει ακόμη παθολογοανατομική ταυτοποίηση της μορφής της ΙΦΠΕ, ποσοστό 3%.

ΠΙΝΑΚΑΣ 7: Διαμονή ασθενών με ΙΦΝΕ



Παρατηρείται ένα μικρό προβάδισμα των ασθενών που κατοικούν σε αγροτικές περιοχές, αν και κάτι τέτοιο δεν ισχύει για τον γενικό πληθυσμό που στη χώρα μας κατοικεί κυρίως στις πόλεις. Στους 213 ασθενείς οι **82** ήταν κάτοικοι αστικών περιοχών, ποσοστό που αναλογεί στο 38%, ενώ οι **132** διέμεναν σε αγροτικές περιοχές, ποσοστό 62%.

Επίσης, το **70%** είναι κάτοικοι του γεωγραφικού διαμερίσματος της Ηπείρου, το **18%** κάτοικοι των Ιονίων νησιών και το **2%** προέρχεται από την Αλβανία (προφανώς λόγω γειτνιάσεως). Τέλος ένα ποσοστό **10%** προέρχεται από απομακρυσμένες από τα Ιωάννινα περιοχές.

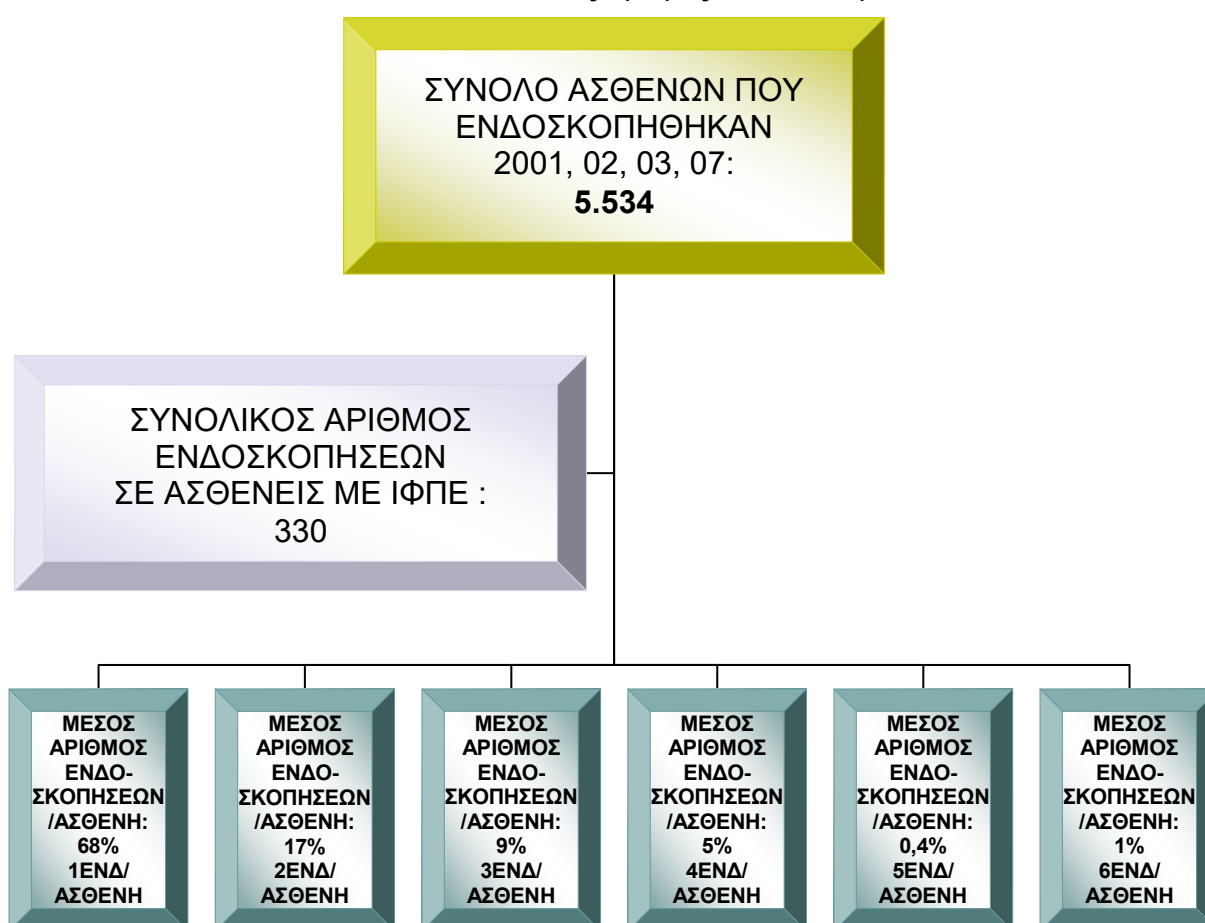


## • ΑΝΑΛΥΣΗ ΕΥΡΗΜΑΤΩΝ ΕΝΔΟΣΚΟΠΗΣΕΩΝ

Η επεξεργασία των ευρημάτων των ενδοσκοπήσεων περιλαμβάνει:

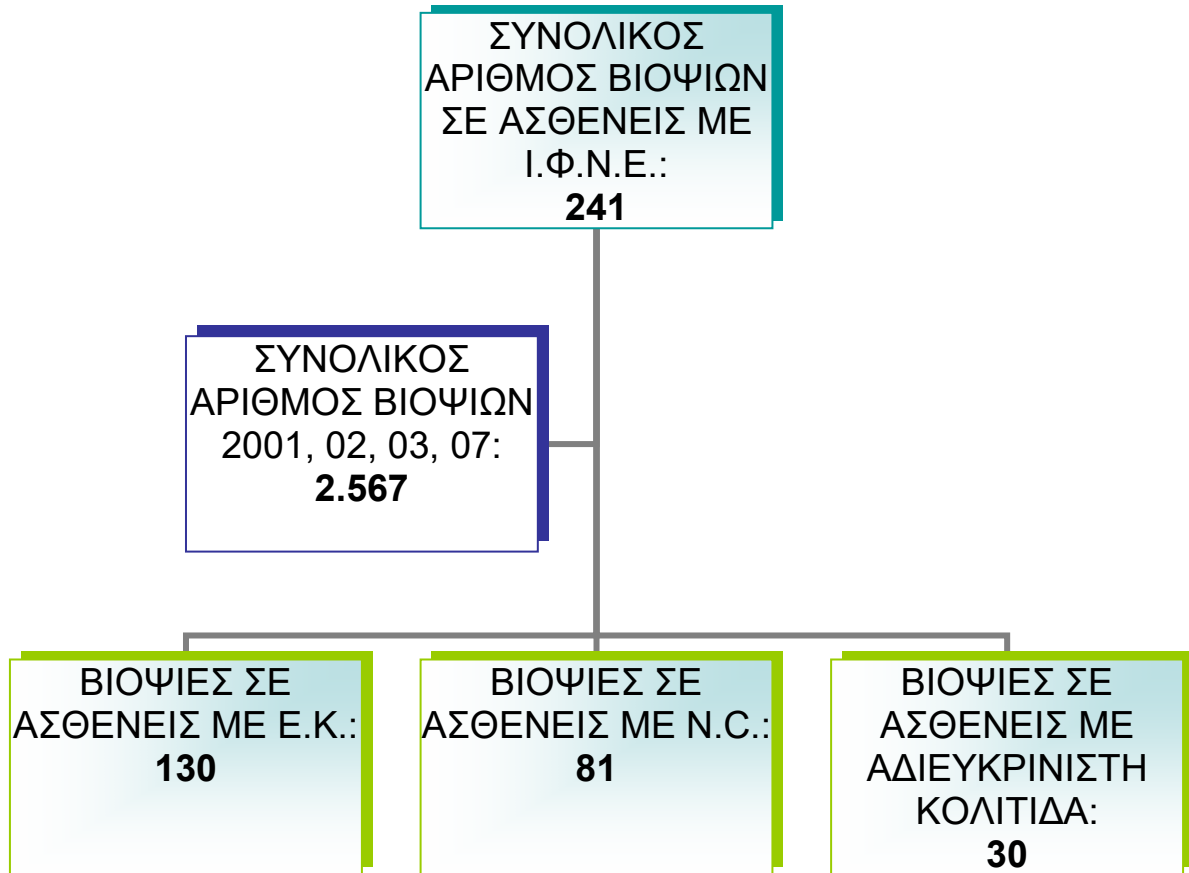
- Συνολικό αριθμό ενδοσκοπήσεων (πίνακας 8)
- Συνολικό αριθμό βιοψιών (πίνακας 9)
- Αποτελέσματα βιοψιών (πίνακας 10)

**ΠΙΝΑΚΑΣ 8:** Συνολικός αριθμός ενδοσκοπήσεων



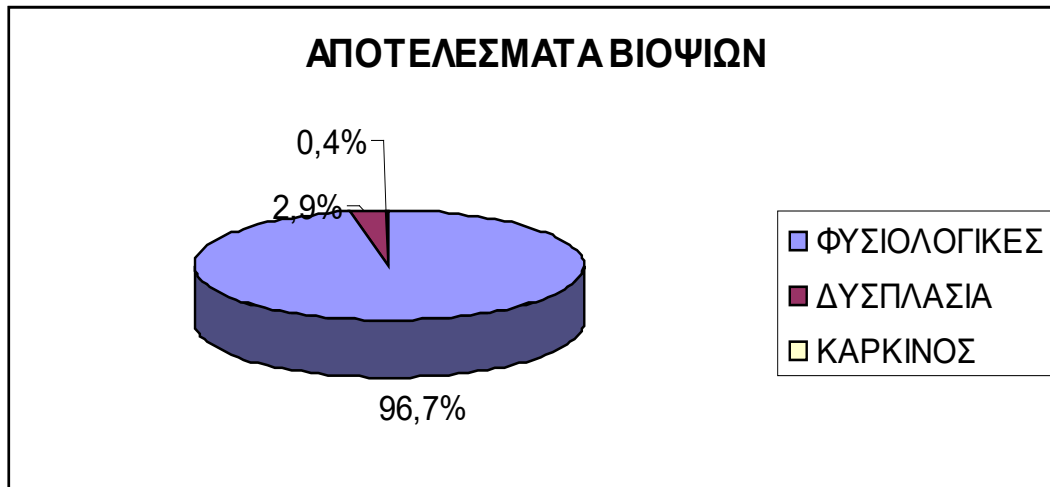
Πραγματοποιήθηκαν συνολικά **5.534** ενδοσκοπήσεις, εκ των οποίων οι **330** ενδοσκοπήσεις αφορούσαν ασθενείς με ΙΦΠΕ κατά τη συγκεκριμένη τετραετία (2001, 02, 03, 07). Από αυτούς τους ασθενείς, οι **145** ενδοσκοπήθηκαν 1 φορά/έτος, ποσοστό που αναλογεί στο 68%, **36** ασθενείς ενδοσκοπήθηκαν 2 φορές/έτος, ποσοστό 17%, **19** ασθενείς ενδοσκοπήθηκαν 3 φορές/έτος, ποσοστό 9%, **10** ασθενείς υποβλήθηκαν σε ενδοσκόπηση 4 φορές/έτος, ποσοστό 5%, **1** ασθενείς ενδοσκοπήθηκαν 5 φορές/έτος ποσοστό 0.4% και τέλος **2** ασθενείς ενδοσκοπήθηκαν 6 φορές/έτος ποσοστό 1%.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 9:** Συνολικός αριθμός βιοψιών ασθενών με ΙΦΠΕ



Από τις **2.567** ιστολογικές εκθέσεις που ελέγχθηκαν, οι οποίες αντιστοιχούν σε βιοψίες που λήφθηκαν στην τετραετία 2001,02,03,07, οι **241** αφορούσαν ασθενείς με ΙΦΠΕ.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 10:** Αποτελέσματα βιοψιών



Σε σύνολο 241 βιοψιών οι **233** δεν παρουσίασαν παθολογοανατομικά ευρήματα δυσπλασίας ή κακοήθειας, ποσοστό 96,7%.

Οι **7** βιοψίες χαρακτηρίστηκαν ως θετικές για δυσπλασία, ποσοστό 2.9%.Απο τις 7 οι **4** βιοψίες αν και χαρακτηρίστηκαν ως θετικές στο παρελθόν, τα τελευταία αποτελέσματα των βιοψιών έδειξαν, αρνητική για δυσπλασία. Τέλος **1** βιοψία χαρακτηρίστηκε θετική για αδενοκαρκίνωμα, ποσοστό 0.4%.

<b>ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΚΑΙ ΔΥΣΠΛΑΣΙΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΦΠΕ</b>					
<u>ΦΥΛΟ</u>	<u>ΝΟΣΟΣ</u>	<u>ΕΤΟΣ</u> <u>ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ</u> <u>ΝΟΣΟΥ</u>	<u>ΕΤΟΣ</u> <u>ΛΗΨΗΣ</u> <u>ΒΙΟΨΙΑΣ</u>	<u>ΘΕΣΗ</u> <u>ΒΙΟΨΙΑΣ</u>	<u>ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ</u> <u>ΔΥΣΠΛΑΣΙΑΣ</u>
Θ	EK	2002	2007	ΣΙΓΜΟΕΙΔΕΣ	ΑΚΑΘΟΡΙΣΤΗ
A	NC	2003	2003	ΤΕΛΙΚΟ ΕΙΛΕΟ ΤΥΦΛΟ, ΑΝΙΩΝ ΟΡΘΟ	ΑΝΑΓΕΝΝΗΤΙΚΟΥ ΤΥΠΟΥ
A	EK	1989	2007	ΤΜΗΜΑΤΙΚΑ	ΧΑΜΗΛΟΥ ΒΑΘΜΟΥ
Θ	EK	2001	2001	ΟΡΘΟ	ΑΚΑΘΟΡΙΣΤΗ
A	EK	2002	2002	ΤΜΗΜΑΤΙΚΑ	(ΟΡΘΟ) ΑΚΑΘΟΡΙΣΤΗ
Θ	EK	1990	2003	ΤΥΦΛΟ, ΕΓΚΑΡΣΙΟ	ΕΛΑΦΡΟΥ ΒΑΘΜΟΥ ΕΠΙΘΗΛΙΑΚΗΣ ΔΥΣΠΛΑΣΙΑΣ
Θ	EK	2001	2001	ΤΜΗΜΑΤΙΚΑ	ΣΙΓΜΟΕΙΔΕΣ ΕΛΑΦΡΟΥ ΒΑΘΜΟΥ
Θ	EK	2002	2003	ΤΜΗΜΑΤΙΚΑ	ΠΟΛΥΠΟΔΑΣ ΣΟΒΑΡΟΥ ΒΑΘΜΟΥ
A	EK	1989	2007	ΤΕΛΙΚΟ ΕΙΛΕΟ ΑΝΙΩΝ, ΕΓΚΑΡΣΙΟ ΣΙΓΜΟΕΙΔΕΣ	ΧΑΜΗΛΟΥ ΒΑΘΜΟΥ
A	NC	1998	2003	ΤΜΗΜΑΤΙΚΑ	ΛΕΜΦΩΜΑ HODGKIN* (ΑΔΕΝΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑ)
A	EK	2001	2001	ΤΕΛΙΚΟ ΕΙΛΕΟ ΣΙΓΜΟΕΙΔΕΣ ΟΡΘΟ	ΧΑΜΗΛΟΥ ΒΑΘΜΟΥ
Θ	EK	2001	2001	ΤΜΗΜΑΤΙΚΑ	ΑΚΑΘΟΡΙΣΤΗ

\* 2003: N. Hodgkin

## ΣΚΟΠΟΣ ΚΥΡΙΑΣ ΜΕΛΕΤΗΣ – ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ιδιοπαθής φλεγμονώδης πάθηση των εντέρων (ΙΦΠΕ) ταξινομείται παραδοσιακά σε ελκώδη κολίτιδα και σε νόσο Crohn, αλλά σε ορισμένες περιπτώσεις τα νοσήματα αυτά έχουν κοινά ή αλληλοκαλυπτόμενα κλινικά και ιστολογικά χαρακτηριστικά. Έχει περιγραφεί ότι οι ασθενείς τόσο με ελκώδη κολίτιδα όσο και με νόσο Crohn έχουν αυξημένο κίνδυνο καρκίνου παχέος εντέρου. Η θεώρηση ότι οι ασθενείς με ΙΦΠΕ έχουν διαφοροποίηση του κινδύνου για καρκίνο χρονολογείται από παλιά. Το 1928 ο Barger πρώτος περιέγραψε συσχέτιση ανάμεσα στον κίνδυνο καρκίνου παχέος εντέρου και την ελκώδη κολίτιδα. Η συσχέτιση αυτή επιβεβαιώθηκε από πολλές μελέτες έκτοτε και το 1987 η σαφής αιτιολογική σχέση έγινε γενικά αποδεκτή και ενισχύθηκε περαιτέρω. (52, 72, 74, 85)

Ο κίνδυνος καρκίνου παχέος εντέρου στην ιδιοπαθή φλεγμονώδη πάθηση των εντέρων ποικίλει ευρέως ανάμεσα στις διαφορετικές μελέτες. (86) Αυτή η διακύμανση υπάρχει πιθανώς γιατί κατά την αξιολόγηση του κινδύνου καρκίνου στην ΙΦΠΕ υπάρχει κάποιος βαθμός υποκειμενικότητας που προκύπτει από τον σχετικώς χαμηλό επιπολασμό του καρκίνου και την μεγάλη κλινική ετερογένεια της ΙΦΠΕ στον πληθυσμό. Επιπροσθέτως υπάρχουν αντικρουόμενα δεδομένα ανάμεσα στις αναδρομικές μελέτες ασθενή – μάρτυρα και σε δεδομένα που βασίζονται σε πληθυσμιακές μελέτες. Ακόμη ένας υπολογίσιμος αριθμός ασθενών με ΙΦΠΕ έχουν υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση με αφαίρεση μέρους ή όλου του παχέος εντέρου, κυρίως λόγω ανεξέλεγκτης νόσου παρά την εντατική φαρμακευτική θεραπεία ή και λόγω άλλων σοβαρών τοπικών ή συστηματικών επιπλοκών της νόσου. (87-91)

Σε μία ανασκόπηση της βιβλιογραφίας το 1989 όπου συμπεριλήφθηκαν όλοι οι ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα που είχαν περιγραφεί ως τότε, διαπιστώθηκε μεγάλη διακύμανση στη συγκεντρωτική επίπτωση καρκίνου στους ασθενείς αυτούς. (92) Στα 10 χρόνια παρακολούθησης οι νοσοκομειακές μελέτες ανέφεραν επίπτωση καρκίνου μεταξύ 0.4 και 5%, ενώ οι πληθυσμιακές μελέτες έδειξαν πολύ χαμηλότερη επίπτωση μεταξύ 0.2 και 0.8%. Η διαφορά στα δεδομένα ανάμεσα

στις νοσοκομειακές και τις πληθυσμιακές μελέτες έγινε ακόμη μεγαλύτερη όταν συγκρίθηκαν οι αριθμοί μετά από 30 χρόνια παρακολούθησης των ασθενών (κίνδυνος καρκίνου ως 40% στις νοσοκομειακές μελέτες έναντι 13.5% στις πληθυσμιακές μελέτες). Για την ολική και εκτεταμένη κολίτιδα τα συγκεντρωτικά ποσοστά ήταν ακόμη μεγαλύτερα (ως 50% στις νοσοκομειακές μελέτες σε σχέση με 16.5 % στις πληθυσμιακές μελέτες). Αυτή η ευρεία διακύμανση προήλθε μάλλον από το μικρό μέγεθος του δείγματος και την αμφίβολη αξιοπιστία των αποτελεσμάτων από μελέτες σε ειδικές κατηγορίες δύσκολων ασθενών που μελετήθηκαν στα κέντρα αναφοράς. (22, 33, 52, 54, 56, 67, 73)

Τα στοιχεία για τα δεδομένα φαίνεται ότι είναι ακόμη πιο πολύπλοκα καθώς έχει διαπιστωθεί ότι ο φαινότυπος της ΙΦΠΕ (τα κύρια κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου) είναι πιο ήπιος στη Νότια Ευρώπη σε σύγκριση με το φαινότυπο της νόσου στη Βόρεια Ευρώπη και Βόρεια Αμερική. (93, 94)

Στόχος της μελέτης μας αυτής ήταν η περιγραφή του επιπολασμού της δυσπλασίας και του καρκίνου στην ιδιοπαθή φλεγμονώδη πάθηση των εντέρων σε ιστολογικό υλικό σειράς κολοσκοπήσεων σε ασθενείς με ΙΦΠΕ της ΒΔ Ελλάδας που παρακολουθούνται σε ένα τριτοβάθμιο κέντρο αναφοράς. Είναι ενδιαφέρον να τονιστεί ότι στην περιοχή αυτή της Ελλάδας η ελκώδης κολίτιδα ήταν σημαντικά πιο συχνή σε σχέση με τη νόσο Crohn. Σύμφωνα με μία αναδρομική μελέτη στην περιοχή μας για τα έτη 1982-1997, ανάμεσα σε 400 διαδοχικούς ασθενείς με ΙΦΠΕ οι 334 διαγνώστηκαν με ελκώδη κολίτιδα, οι 43 με νόσο Crohn και υπόλοιποι 23 με αδιευκρίνιστη κολίτιδα.(10) Ακόμη, στην περιοχή μας η ΙΦΠΕ γενικώς είχε τουλάχιστον κατά το παρελθόν πιο ήπιο προφίλ και σχετικώς χαμηλό επιπολασμό εξωεντερικών εκδηλώσεων. (6, 9)

Η μελέτη αυτή είναι ιδιαίτερα σημαντική, καθώς βοηθά στον καθορισμό του κινδύνου δυσπλασίας και καρκίνου στα σχετικώς συνηθισμένα γαστρεντερολογικά νοσήματα και έτσι μπορεί να συμβάλει στη διαμόρφωση της ενδοσκοπικής και ιστολογικής παρακολούθησης και της θεραπευτικής αγωγής για τους ασθενείς αυτούς, ενώ παράλληλα μπορεί να διαδραματίσει ρόλο στο σχηματισμό των οδηγιών για την περιοδική παρακολούθηση και έλεγχο των πασχόντων.

## **ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ**

### ***Μονοκεντρική μελέτη κέντρου αναφοράς***

Η Βορειοδυτική Ελλάδα είναι μία καλά αφορισμένη γεωγραφική περιοχή με χαμηλό αριθμό μεταναστών και ομογενή πληθυσμό περίπου 500.000 κατοίκων. Η Βορειοδυτική Ελλάδα έχει 6 νοσοκομεία και 22 ειδικούς γαστρεντερολόγους. Από το 1981 το Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων είναι το εξειδικευμένο κέντρο αναφοράς για την περιοχή αυτή με δυνατότητα νοσηλείας των ασθενών, ενδοσκοπική εξειδικευμένη μονάδα και εργαστήριο και καθημερινό εξωτερικό ιατρείο για τους εξωτερικούς ασθενείς.

Η διάγνωση της ΙΦΠΕ σε όλους τους ασθενείς βασίζεται σε κλινικά, ενδοσκοπικά, ιστολογικά και ακτινολογικά κριτήρια. Η στρατηγική της φαρμακευτικής θεραπείας της ΙΦΠΕ, της παρακολούθησης των ασθενών και της συχνότητας ενδοσκοπικής παρακολούθησης του εντέρου είναι η ίδια για όλους τους γαστρεντερολόγους της περιοχής. Όλοι οι γαστρεντερολόγοι της ΒΔ Ελλάδας βλέπουν οι ίδιοι τους ασθενείς τους κατά τη διάρκεια της ενδοσκόπησης, στα πλαίσια τακτικής κλινικής παρακολούθησης, αλλά και εκτάκτως για την αντιμετώπιση επειγόντων καταστάσεων. Το αρχείο καταγραφής δυσπλασίας και καρκίνου καθιερώθηκε από την ίδια εποχή που ξεκίνησε και το αρχείο της ΙΦΠΕ της περιοχής, με καταγραφή όλων των ασθενών, εδώ και τριάντα έτη.

### ***Ενδοσκόπηση και πρωτόκολλο βιοψιών***

Η στρατηγική εξέτασης των ασθενών και ενδοσκοπικής παρακολούθησης στους ασθενείς με ΙΦΠΕ είναι η ίδια για όλους τους γαστρεντερολόγους της Βορειοδυτικής Ελλάδας. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε ενδοσκοπήσεις είτε προγραμματισμένα είτε επειγόντως ανάλογα με την κλινική εικόνα και την απόφαση του θεράποντα ιατρού. Όλοι οι ασθενείς με πανκολίτιδα προσκλήθηκαν για ενδοσκόπηση μετά 10 έτη της νόσου. Η περαιτέρω παρακολούθηση των ασθενών βασίστηκε στα ευρήματα της ενδοσκόπησης στα 10 έτη νόσου, τα ευρήματα της βιοψίας καθώς και τα ατομικά στοιχεία της νόσου του κάθε ασθενή

και άλλες συννοσηρότητες. Συνήθως η επόμενη ενδοσκόπηση διενεργείται στα 2 έτη μετά την κολοσκόπηση στη δεκαετία και στη συνέχεια περιοδικά στο ίδιο χρονικό διάστημα, εκτός αν βρεθεί δυσπλασία. Σε περίπτωση δυσπλασίας το χρονικό διάστημα επανελέγχου βραχύνεται σημαντικά και αν διαπιστωθεί υψηλόβαθμη δυσπλασία ο ασθενής είναι υποψήφιος για προληπτική κολεκτομή προς αποφυγή του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου παχέος εντέρου.

Σύμφωνα με τις σχετικές οδηγίες (52, 53, 72, 90, 95, 96), κατά την ενδοσκόπηση λήφθηκαν πολλαπλές βιοψίες από όλες τις ορατές βλάβες και με τυχαίο τρόπο από όλα τα μέρη του παχέος εντέρου (τυφλό, ανιόν, εγκάρσιο, κατιόν, σιγμοειδές κόλον και ορθό) για την εκτίμηση της φλεγμονώδους ενεργότητας της νόσου και οποιασδήποτε υποκείμενης δυσπλασίας ή άλλης εξεργασίας.

Σύμφωνα με τον αντίστοιχο πρωτόκολλο που ακολουθήθηκε στο Παθολογοανατομικό Εργαστήριο, η κάθε βιοψία αξιολογήθηκε για την ενεργότητα της ΙΦΠΕ, για την πιθανή παρουσία οποιουδήποτε βαθμού δυσπλασίας (χαμηλού βαθμού ή υψηλού βαθμού) ή και καρκίνου και υπογράφηκε ανεξάρτητα από δύο παθολογοανατόμους.

### ***Αρχείο δυσπλασίας και καρκίνου της ιδιοπαθούς φλεγμονώδους πάθησης των εντέρων***

Στα πλαίσια της παρακολούθησης, δημιουργήθηκε ένα αρχείο καταγραφής της δυσπλασίας και καρκίνου σε ασθενείς με ΙΦΠΕ. Το αρχείο έγινε δυνατό με τη λεπτομερή και συνολική ανασκόπηση και καταγραφή όλων των ενδοσκοπήσεων και ιστολογικών εκθέσεων σε ασθενείς με ΙΦΠΕ και διενεργήθηκε με τη λεπτομερή ενασχόληση, συντονισμό και προσπάθεια του υποψήφιου εκπονούντος την παρούσα διδακτορική διατριβή με τη συμβολή και συνεργατών του από το Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων «Νοσηλευτική Παθολογία».



## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

### *Χαρακτηριστικά ομάδας ασθενών με Ιδιοπαθή Φλεγμονώδη Πάθηση των Εντέρων*

Όλοι οι ασθενείς παρακολουθούνταν είτε από το εξωτερικό γαστρεντερολογικό ιατρείο ειδικό για τα φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου είτε παραπέμφθηκαν από τους άλλους γαστρεντερολόγους της Βορειοδυτικής Ελλάδας είτε για διαγνωστική προσπέλαση ή για δεύτερη εξειδικευμένη γνώμη. Ένας πίνακας με τα χαρακτηριστικά των ασθενών φαίνεται στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 1).

**Πίνακας 1.** Κλινικά και δημογραφικά χαρακτηριστικά της ομάδας ασθενών με ΙΦΠΕ της Βορειοδυτικής Ελλάδας [UC = ελκώδης κολίτιδα, CD = Νόσος Crohn, IC = αδιευκρίνιστη κολίτιδα ].

Συνολικός αριθμός ασθενών	696
Ελκώδης κολίτιδα	474 [68%]
Νόσος Crohn	112 [16%]
Αδιευκρίνιστη κολίτιδα	110 [16%]
Χρόνος παρακολούθησης / διάρκεια ΙΦΠΕ σε έτη (median, IQR)	16 [8-23]
Ηλικία ασθενών σε έτη (median, IQR)	33 [24-62]
Ηλικία ασθενών κατά τη διάγνωση της ΙΦΠΕ (median, IQR)	28 [21-49]
Άρρενες / Θήλειες	396 [57%] / 300 ] 43%
Συνολικός αριθμός ενδοσκοπήσεων	1494
Εντόπιση της νόσου ανά ενδοσκόπηση (UC/CD/IC)	
Πανκολίτιδα	903 (60.5%)
Αριστερή κολίτιδα	456 (30.5%)
Πρωκτίτιδα	69 (5%)
Ειλεοκολίτιδα	21 (1%)
Ειλεΐτιδα	45 (3%)
Αριθμός ενδοσκοπήσεων ανά ασθενή (median, IQR)	1 [1-3]
Αριθμός ενδοσκοπήσεων στους ασθενείς με UC	1045 (70%)
Αριθμός ενδοσκοπήσεων στους ασθενείς με NC	278 (18.5%)
Αριθμός ενδοσκοπήσεων στους ασθενείς με IC	171 (11.5%)
Αριθμός ενδοσκοπήσεων με εύρεση δυσπλασίας [UC / CD]	69 (9.4%) [57 12]
Αριθμός ενδοσκοπήσεων με καρκίνο [UC / CD ]	10 (1.4%) [ 9 /1]

Όπως αναμενόταν από τις προηγούμενες μας μελέτες η πλειοψηφία των ασθενών είχε διάγνωση ελκώδους κολίτιδας. Η διάρκεια της παρακολούθησης της ΙΦΠΕ (διάμεση τιμή / [εύρος τεταρτημορίων] ) ήταν 16 [8-23] έτη και η ηλικία των ασθενών κατά τη διάγνωση της ΙΦΠΕ (διάμεση τιμή / [εύρος τεταρτημορίων] ) ήταν 28 [21-49] έτη.

Η εντόπιση της νόσου για τις ενδοσκοπήσεις σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα ήταν ως εξής: ευρήματα πανκολίτιδας σε 761 (59%), αριστερής κολίτιδας σε 456 (35%) και πρωκτίτιδας σε 69 (6%). Η εντόπιση της νόσου για τις ενδοσκοπήσεις με νόσο Crohn ήταν ως εξής: κολίτιδα σε 142 (66%), ειλεΐτιδα σε 45 (22%) και ειλεοκολίτιδα σε 21 (10%).

Η ενεργότητα της νόσου κατά τη διάρκεια των ενδοσκοπήσεων σε ελκώδη κολίτιδα και σε νόσο Crohn ήταν ύφεση σε 1240 (83%) ενδοσκοπήσεις και έξαρση – ενεργότητα σε 254 (17%) από αυτές. Συνολικά, 498 (72%) ασθενείς ελάμβαναν θεραπεία με μεσαλαζίνη, 169 (24%) με ανοσοτροποποιητικά / ανοσοκατασταλτικά φάρμακα και 29 (4%) με βιολογικούς παράγοντες.

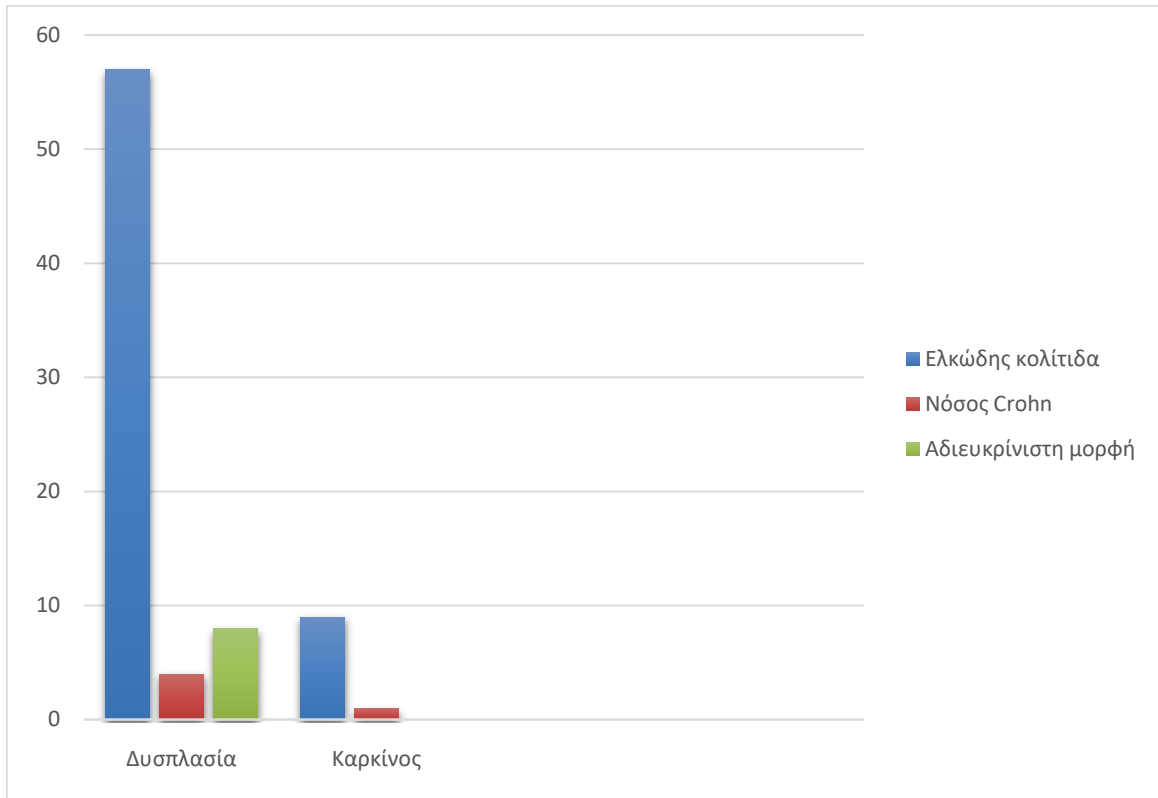
Συνολικά 62 (4%) των ενδοσκοπήσεων έγιναν σε έντερο που είχε υποβληθεί σε κάποιου είδους εκτομή. Πέντε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα είχαν υποβληθεί σε κολεκτομή (ολική κολεκτομή και ειλεοπρωκτική αναστόμωση) για λόγους άλλους εκτός από εντερική κακοήθεια (πχ ενεργότητα της νόσου ή σοβαρή επιπλοκή αυτής) και τρεις ακόμη ασθενείς υποβλήθηκαν σε κολεκτομή λόγω υψηλόβαθμης δυσπλασίας κατά την ιστολογική εξέταση.

Κανένας ασθενής δεν είχε οικογενειακό ιστορικό κληρονομούμενων εντερικών προνεοπλασματικών καταστάσεων ή νοσημάτων (πχ κάποιο σύνδρομο πολυποδίασης) ή μαρτυρία παρουσίας συνδρόμου Lynch I και Lynch II στην οικογένεια. Κανένας από τους ασθενείς δεν είχε ιστορικό με καρκίνο παχέος εντέρου και στους δύο γονείς και κανένας ασθενής δεν είχε ιστορικό καρκίνου πριν από τη διάγνωση της ΙΦΠΕ, με την εξαίρεση ενός νεαρού ασθενή με νόσο Crohn, στον οποίον ταυτόχρονα με τη διάγνωση της φλεγμονώδους εντερικής νόσου έγινε και διάγνωση αδενοκαρκινώματος λεπτού εντέρου. (97) Στη σειρά αυτή ασθενών, κανένας δεν είχε παράλληλα πρωτοπαθή σκληρυντική χολαγγειίτιδα.

### **Επιπολασμός δυσπλασίας και καρκίνου**

Οι βιοψίες λήφθηκαν τυχαία σε 1429 (96%) ενδοσκοπήσεις ενώ λήφθηκαν επιπλέον και στοχευμένα από ορατές ανωμαλίες στις υπόλοιπες 65 ενδοσκοπήσεις (4%). Καταγράψαμε 69 (9.4%) περιπτώσεις ασθενών με παρουσία δυσπλασίας (3 από αυτές με υψηλόβαθμη δυσπλασία). Η εντερική δυσπλασία αφορούσε πολύ περισσότερες περιπτώσεις ασθενών με ελκώδη κολίτιδα σε σχέση με τους ασθενείς με αδιευκρίνιστη κολίτιδα και νόσο Crohn [57 ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα έναντι 12 ασθενών με νόσο Crohn ή αδιευκρίνιστη κολίτιδα]. Επιπροσθέτως, στους ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα, ήταν η εμφάνιση δυσπλασίας ήταν πολύ πιο συχνή στους ασθενείς με πανκολίτιδα (52 περιπτώσεις). Ο αριθμός των ασθενών – χρόνων σε κίνδυνο ήταν 16.219.

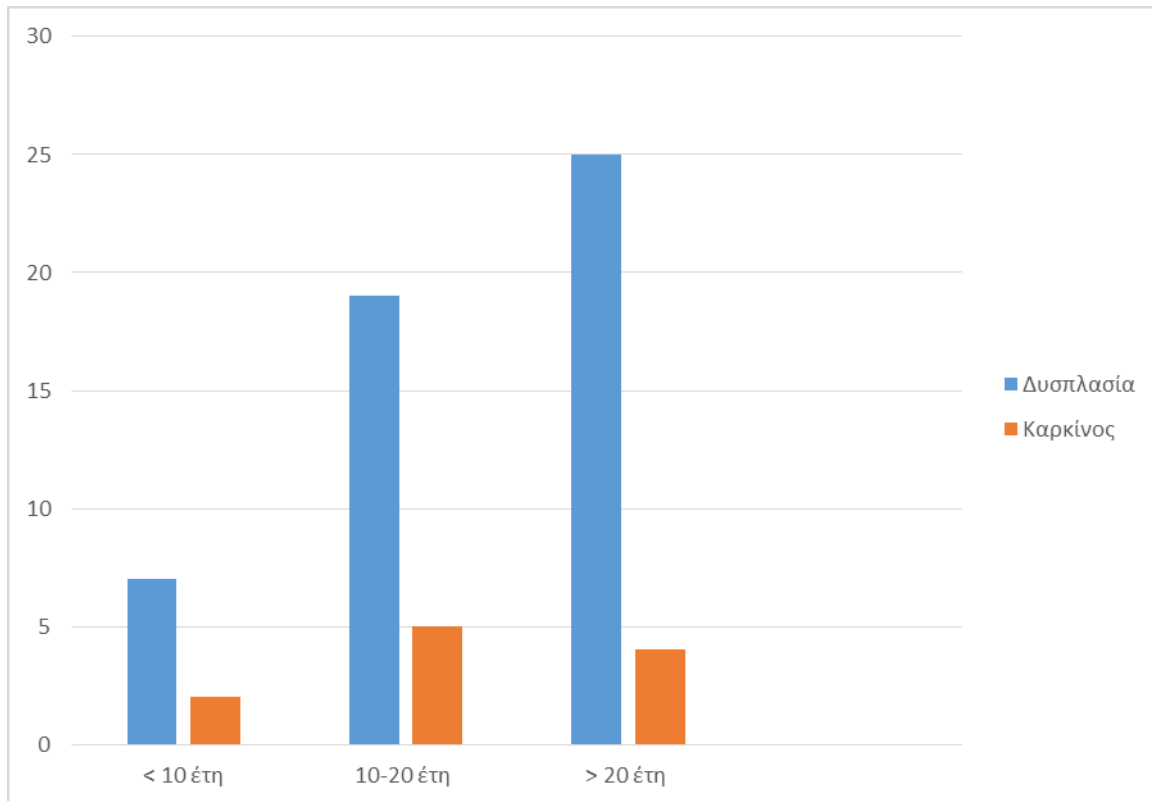
Όσον αφορά τις νεοπλασίες, καταγράψαμε 10 ασθενείς (1.4%) με εντερική νεοπλασία (μία περίπτωση λεμφώματος). Ο εντερικός καρκίνος ήταν πιο συχνός σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα σε σχέση με εκείνους με νόσο Crohn ή αδιευκρίνιστη κολίτιδα [9 ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα έναντι 1 ασθενή με νόσο Crohn / αδιευκρίνιστη κολίτιδα]. (Διαγράμμα 1).



**Διάγραμμα 1.** Επιπολασμός δυσπλασίας και εντερικού καρκίνου σε ιστολογικές εκθέσεις ασθενών με ΙΦΠΕ της Βορειοδυτικής Ελλάδας (οι τιμές στον άξονα Υ αντιπροσωπεύουν απόλυτο αριθμό ασθενών).

***Επιπολασμός δυσπλασίας και εντερικού καρκίνου σύμφωνα με το χρόνο παρακολούθησης των ασθενών με ιδιοπαθή φλεγμονώδη πάθηση των εντέρων***

Καταγράψαμε 15 περιπτώσεις δυσπλασίας (1 υψηλού βαθμού) και 1 περίπτωση εντερικού καρκίνου κατά την περίοδο παρακολούθησης από 0-10 χρόνια και 54 περιπτώσεις δυσπλασίας (2 υψηλού βαθμού) και 9 περιπτώσεις εντερικού καρκίνου κατά την περίοδο παρακολούθησης άνω των 10 ετών ( $p=0.02$ ). Η ηλικία εμφάνισης του καρκίνου παχέος εντέρου (διάμεση, εύρος) ήταν 47 (38-69) έτη. Δεν βρέθηκε σημαντική διαφορά στην εμφάνιση δυσπλασίας και καρκίνου ανάμεσα στην ομάδα ασθενών που παρακολουθήθηκαν για 10-20 χρόνια και την ομάδα εκείνων που ήταν σε παρακολούθηση για περισσότερα από 20 χρόνια νόσου. (Διάγραμμα 2)



**Διάγραμμα 2.** Επιπολασμός δυσπλασίας και καρκίνου σχετιζόμενης με το χρόνο παρακολούθησης σε ιστολογικές εκθέσεις ασθενών με ΙΦΠΕ της Βορειοδυτικής Ελλάδας (οι τιμές στον άξονα Υ αντιπροσωπεύουν απόλυτο αριθμό ασθενών).





## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Διενεργήσαμε εδώ μία σημαντική κλινική μελέτη ενός κέντρου αναφοράς σχετικά με την εντερική δυσπλασία και τον καρκίνο κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας παρακολούθησης μιας καλά αφορισμένης ομάδας ασθενών με ΙΦΠΕ στη Βορειοδυτική Ελλάδα.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης, η εμφάνιση δυσπλασίας στην ΙΦΠΕ και ειδικότερα σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα δεν είναι σπάνια. Αντίθετα, ο επιπολασμός υψηλόβαθμης δυσπλασίας είναι συγκριτικά αρκετά χαμηλότερος. Ο επιπολασμός του εντερικού καρκίνου αυξάνεται σημαντικά μετά την πρώτη δεκαετία παρακολούθησης και είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα σε σχέση με εκείνους με νόσο Crohn.

Η θνητότητα από ιδιοπαθή φλεγμονώδη πάθηση των εντέρων και τα ποσοστά κολεκτομής στη Βορειοδυτική Ελλάδα είναι αξιοσημείωτα χαμηλά και συνολικά, η συνεισφορά της σχετιζόμενης με ΙΦΠΕ δυσπλασίας και καρκίνου στη θνητότητα από ΙΦΠΕ είναι εξαιρετικά χαμηλή και δεν διαφέρει πρακτικά από τη θνητότητα στο γενικό πληθυσμό της Βορειοδυτικής Ελλάδας. (98)

Το 1990 ο Ekborn και συν. (99) προκειμένου να πιο ακριβή εκτίμηση του κινδύνου καρκίνου παχέος εντέρου σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα, διερεύνησε μία πληθυσμιακή ομάδα και έδειξε ότι η επίπτωση ορθοκολικού καρκίνου στην ομάδα αυτή ήταν αυξημένη. Λιγότερο εκτεταμένη νόσος κατά τη διάγνωση σχετιζόταν με μικρότερο σχετικό κίνδυνο ανάπτυξης εντερικής νεοπλασίας. Η ηλικία κατά τη διάγνωση ήταν επίσης ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για εμφάνιση ορθοκολικού καρκίνου. (90, 100-103)

Στην παρούσα μελέτη ο επιπολασμός της δυσπλασίας και καρκίνου ήταν πολύ χαμηλός σε ασθενείς με νόσο Crohn. Μέχρι το 1969 η νόσος Crohn δεν είχε συσχετιστεί με το γαστρεντερικό καρκίνο. Εκείνη τη χρονική στιγμή ο J.H. Jones περιέγραψε 15 ασθενείς με μία τέτοια συσχέτιση. (57, 104) Μεταξύ του 1973 και του 1980 ορισμένες ακόμη μελέτες υποστήριξαν τη θεωρία του αυξημένου κινδύνου ορθοκολικού καρκίνου στη νόσο Crohn. (16, 20, 46, 78, 105, 106). Σε

ανασκόπηση της βιβλιογραφίας από τους Hordijk και Shivananda σχετικά με τον κίνδυνο καρκίνου στην ΙΦΠΕ, ο συγκεντρωτικός κίνδυνος καρκίνου στη νόσο Crohn ήταν αυξημένος αλλά υπήρχε σημαντική διακύμανση. (76) Ορισμένες άλλες μελέτες ή περιπτώσεις εντούτοις, δεν ανέδειξαν εμφανή συσχέτιση μεταξύ νόσου Crohn και ορθοκολικού καρκίνου. (16, 37, 75, 101)

Ο χαμηλός επιπολασμός καρκίνου του εντέρου στην ομάδα των ασθενών μας με ΙΦΠΕ πρέπει να διερευνηθεί πιο εκτεταμένα. (7, 101) Πρέπει να υπογραμμιστεί ότι όλοι οι ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα ήταν σε συνεχή θεραπεία συντήρησης από τη στιγμή της διάγνωσης. Έχει περιγραφεί εξάλλου μειωμένος κίνδυνος ορθοκολικού καρκίνου σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα σε ασθενείς που λαμβάνουν επιτυχή θεραπεία συντήρησης με φάρμακα που εξουδετερώνουν την εντερική φλεγμονή. (37, 107) Έχει επίσης αναφερθεί ότι ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα που δεν βρίσκονταν σε μακροχρόνια θεραπεία με σουλφασαλαζίνη ή άλλα 5-αμινοσαλικυλικά (μεσαλαζίνη) είχαν σημαντικά υψηλότερη πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου παχέος εντέρου σε σύγκριση με τους ασθενείς με ανάλογη νόσο που βρίσκονταν σε επιτυχή και συνεχή θεραπεία με τους παράγοντες αυτούς. (108) Από την άλλη μεριά, η μεταμόσχευση ήπατος σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο νεοπλασίας παχέος εντέρου στους μεταμοσχευθέντες. (5, 109) Έτσι τα οφέλη της δια βίου θεραπείας στους ασθενείς αυτούς θα πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά, φαίνεται όμως ότι η συνεχής φαρμακευτική θεραπεία με έλεγχο της νόσου και προσεκτική αποφυγή και αντιμετώπιση τυχόν παρενεργειών οδηγεί τους ασθενείς σε μακρά επιβίωση και ενδεχομένως μειώνει και τον κίνδυνο ανάπτυξης εντερικής νεοπλασίας. (52, 109-111)

Στη μελέτη αυτή, η ξεχωριστή ανάλυση ανά δεκαετία παρακολούθησης των ασθενών έδειξε καθαρά ότι η παρακολούθηση πέραν της 20ετίας δεν αυξάνει περαιτέρω σημαντικά τον κίνδυνο ανάπτυξης δυσπλασίας και καρκίνου παχέος εντέρου, που είναι ήδη αυξημένος μετά τα 10 έτη παρακολούθησης της νόσου. Χρειάζεται βέβαια πάντα επαγρύπνηση στους ασθενείς αυτούς και όχι εφησυχασμός, γιατί ο κίνδυνος ορθοκολικού καρκίνου παραμένει αυξημένος σε σχέση με το γενικό πληθυσμό, αφετέρου δε εγκυμονεί και ο κίνδυνος ανάπτυξης και άλλων επιπλοκών της νόσου. (40, 112-116)

Η συσχέτιση μεταξύ ελκώδους κολίτιδας και ορθοκολικού καρκίνου έχει οδηγήσει σε δύο κύριες προσεγγίσεις για την πρόληψη της ανάπτυξης κακοήθους νεοπλασίας, την προφυλακτική κολεκτομή από τη μία μεριά και την ενδοσκοπική επιτήρηση από την άλλη. Η πρώτη προσέγγιση ακολουθείται σε περιπτώσεις που υπάρχει σοβαρή και ανεξέλεγκτη νόσος παρά τις προόδους της φαρμακευτικής θεραπείας, ή εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της επιτήρησης βλάβη με ικανή ή παραμένουσα δυσπλασία του εντερικού επιθηλίου. Αντίθετα, η ενδοσκοπική επιτήρηση είναι ο κανόνας για την παρακολούθηση των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα και την πρόληψη του καρκίνου και πρέπει να τηρούνται τα σχετικά χρονοδιαγράμματα και να συντομεύονται σε περίπτωση ανάδειξης βλαβών. Πιο στενή πρέπει να είναι η ενδοσκοπική επιτήρηση σε ασθενείς με πρωτοπαθή σκληρυντική χολαγγειίτιδα (δεν υπήρχαν τέτοιες περιπτώσεις στη μελέτη μας), ενώ και το ιστορικό συνύπαρξης θετικού οικογενειακού ιστορικού θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη και να μην αγνοείται. (51, 116-119)

Με άλλα λόγια, αν και η πιο αποτελεσματική στρατηγική για την πρόληψη του ορθοκολικού καρκίνου σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και θετικό οικογενειακό ιστορικό είναι η προφυλακτική κολεκτομή, η ευρέως αποδεκτή στρατηγική είναι η ενδοσκοπική επιτήρηση συνδυαζόμενη με ιστολογική εξέταση σε τυχαία δείγματα σε όλη την έκταση του παχέος εντέρου και σε οποιαδήποτε ορατή ενδοσκοπικά βλάβη καθώς και με χρήση της ανοσοϊστοχημείας όταν υπάρχει η σχετική ένδειξη. (86, 120-124)

Παρά την αναδρομική της φύση η μελέτη αυτή έδειξε ότι ο επιπολασμός της υψηλόβαθμης δυσπλασίας και του εντερικού καρκίνου είναι χαμηλός στους ασθενείς με ΙΦΠΕ της περιοχής μας. (8) Εντούτοις, η λεπτομερής περιγραφή των αποτελεσμάτων μας έχει ιδιαίτερη αξία, καθώς τέτοιες μελέτες πρέπει να εξετάζουν τυχόν συνυπάρχοντες συγχυτικούς παράγοντες, όπως για παράδειγμα υψηλότερος επιπολασμός μπορεί να συσχετιστεί με το γεγονός ότι οι ασθενείς που παραπέμπονται στο τριτοβάθμιο κέντρο είναι μεγαλύτερης ηλικίας και / ή με πιο ενεργή νόσο ή πιο δύσκολη να διαγνωστεί και να αντιμετωπιστεί επιτυχώς. Επιπροσθέτως, η εκτίμηση του επιπολασμού μπορεί να έχει ως παράγοντα

απόκλιση την ένδειξη για ενδοσκόπηση, καθώς φαίνεται ότι η ένδειξη αυτή είναι πιο ισχυρή στους ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα σε σχέση με τους ασθενείς με νόσο Crohn. Τα αποτελέσματα της μελέτης μας αλλά και προηγούμενων μελετών μας στην περιοχή, δείχνουν ένα ήπιο προφίλ της ιδιοπαθούς φλεγμονώδους πάθησης των εντέρων στην περιοχή μας, κάτι που μπορεί να συσχετίζεται με το μειωμένο και σχετικώς χρονικά απομακρυσμένο κίνδυνο εμφάνισης εντερικής κακοήθειας. Ακόμη, η μελέτη αυτή έδειξε το πολύ σημαντικό στοιχείο ότι ο κίνδυνος δυσπλασίας και καρκίνου εντέρου αυξάνεται μετά την πρώτη δεκαετία από τη διάγνωση και στη συνέχεια παραμένει ελαφρώς αυξημένος χωρίς περαιτέρω αύξηση μετά τη δεύτερη δεκαετία νόσου, τουλάχιστον στην περιοχή μας. Τα δεδομένα αυτά μπορεί να αποδειχθούν ιδιαίτερα σημαντικά κατά το σχεδιασμό μελλοντικών αποτελεσματικών στρατηγικών παρακολούθησης των ασθενών με ΙΦΠΕ στην περιοχή μας, αλλά και γενικότερα.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Παρά την αναδρομική της φύση η μελέτη αυτή έδειξε ότι ο επιπολασμός της υψηλόβαθμης δυσπλασίας και του εντερικού καρκίνου είναι χαμηλός στους ασθενείς με ΙΦΠΕ της περιοχής μας. Τα αποτελέσματα της μελέτης μας αλλά και προηγούμενων μελετών μας στην περιοχή, δείχνουν ένα ήπιο προφίλ της ιδιοπαθούς φλεγμονώδους πάθησης των εντέρων στην περιοχή μας, κάτι που μπορεί να συσχετίζεται με το μειωμένο και σχετικώς χρονικά απομακρυσμένο κίνδυνο εμφάνισης εντερικής κακοήθειας. Ακόμη, η μελέτη αυτή έδειξε το πολύ σημαντικό στοιχείο ότι ο κίνδυνος δυσπλασίας και καρκίνου εντέρου αυξάνεται μετά την πρώτη δεκαετία από τη διάγνωση και στη συνέχεια παραμένει ελαφρώς αυξημένος χωρίς περαιτέρω αύξηση μετά τη δεύτερη δεκαετία νόσου, τουλάχιστον στην περιοχή μας. Τα δεδομένα αυτά μπορεί να αποδειχθούν ιδιαίτερα σημαντικά κατά το σχεδιασμό μελλοντικών αποτελεσματικών στρατηγικών παρακολούθησης των ασθενών με ΙΦΠΕ στην περιοχή μας, αλλά και γενικότερα.



## ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Καταγράφηκε ο επιπολασμός της δυσπλασίας και του καρκίνου σε ασθενείς με ΙΦΠΕ στη ΒΔ Ελλάδα. Ήταν μια μελέτη ενός κέντρου αναφοράς και ήταν συνδυασμός αναδρομικής και προοπτικής συλλογής των στοιχείων. Η διαχείριση των ασθενών από τους γαστρεντερολόγους της περιοχής όσον αφορά την ιατρική θεραπεία, την παρακολούθηση των ασθενών και την παρακολούθηση του εντέρου για δυσπλασία με ταυτόχρονη συν-αξιολόγηση των παραγόντων κινδύνου είναι παρόμοια. Μελετήσαμε 1494 κολοσκοπήσεις από 696 συνεχείς ασθενείς με ΙΦΠΕ (494 με ελκώδη κολίτιδα). Ο χρόνος παρακολούθησης [διάμεσος, IQR] ήταν 16 [8-23] έτη και η ηλικία διάγνωσης ήταν 28 [21-49] έτη. Ο αριθμός των ασθενών σε κίνδυνο-έτος ήταν 16.219. Η εντόπιση της νόσου για την ΕΚ ήταν: πανκολίτιδα 761 (59%), αριστερή κολίτιδα 455 (35%), και πρωκτίτιδα 69 (6%). Η εντόπιση για τη νόσο του Crohn ήταν: κολίτιδα 142 (66%), ειλείτιδα 45 (22%) και ειλεοκολίτιδα 21 (10%). Η ενεργότητα της πάθησης ήταν αυξημένη σε 1240 (83%) από τους ασθενείς. Συνολικά, 498 (72%) ασθενείς ελάμβαναν μεσαλαζίνη, 169 (24%) ανοσοκαταστολή και 29 (4%) ελάμβαναν βιολογικές θεραπείες. Βιοψίες ελήφθησαν τυχαία σε 1429 (96%) ενδοσκοπήσεις και ήταν στοχευμένες σε 65 (4%) από τους ασθενείς. Κατεγράφησαν 69 περιπτώσεις δυσπλασίας και 10 περιπτώσεις εντερικού καρκίνου (9 στην ΕΚ). Δεν διαπιστώθηκε διαφορά στον επιπολασμό δυσπλασίας και καρκίνου για τους ασθενείς που παρακολουθήθηκαν για 10-20 έτη σε σχέση με αυτούς που παρακολουθήθηκαν για χρονικό διάστημα άνω των 20 ετών. Η επίπτωση ανάπτυξης δυσπλασίας και καρκίνου ήταν 0.003 και 0.0006 αντίστοιχα ανά ασθενή-έτος κινδύνου. Συμπερασματικά ο επιπολασμός καρκίνου και δυσπλασίας είναι αυξημένος στην ελκώδη κολίτιδα σε σύγκριση με τη νόσο του Crohn αλλά ο επιπολασμός της υψηλόβαθμης δυσπλασίας παραμένει συγκριτικά χαμηλός. Ο επιπολασμός του εντερικού καρκίνου αυξάνεται μετά την πρώτη δεκαετία και μετά παραμένει πρακτικά σταθερός σε βάθος χρόνου. Ως αποτέλεσμα της μελέτης αυτής ήταν η δημοσίευση στο περιοδικό *Journal of Crohn's and Colitis*, 2011 Feb;5(1):19-23.

Katsanos KH, Stamou P, Tatsioni A, Tsianos VE, Zoumbas S, Kavvadia S, Giga A, Vagias I, Christodoulou DK, Tsianos EV on behalf of the Northwest Greece IBD Study Group. Prevalence of inflammatory bowel disease related dysplasia and cancer in 1,500 colonoscopies from a referral center in northwestern Greece. *Journal of Crohn's and Colitis*.



## **ΑΓΓΛΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ**

### **BACKGROUND AND AIM:**

To report on the prevalence of inflammatory bowel disease (IBD) related intestinal dysplasia and cancer in northwestern Greece.

### **PATIENTS AND METHODS:**

Single referral center retrospective study. The policy among all gastroenterologists of the area regarding medical treatment, patient follow up and bowel surveillance strategies including risk factors is the same.

### **RESULTS:**

We analyzed 1494 colonoscopies from 696 consecutive IBD patients (494 UC). The follow up time [median, IQR] was 16 [8-23] years and the age at diagnosis was 28 [21-49] years. The number of patient years at risk was 16.219. Disease location for UC was: pancolitis 761 (59%), left sided colitis 455 (35%), and proctitis 69 (6%). Disease location for CD was: colitis 142 (66%), ileitis 45 (22%) and ileocolitis 21 (10%). Disease activity was in remission in 1240 (83%) of them. In total, 498 (72%) patients were on mesalazine, 169(24%) on immunosuppression and 29 (4%) on biologicals. Biopsies were taken randomly in 1429 (96%) endoscopies and were targeted in 65 (4%) of them. We recorded 69 (9.4%) cases with dysplasia and 10 (1.4%) cases with intestinal cancer (9 in UC). No difference was found for dysplasia and cancer in patients who followed up for 10-20 years or for more than 20 years.

### **CONCLUSIONS:**

The prevalence of dysplasia and cancer is increased in UC compared to CD but the prevalence of high-grade dysplasia is comparatively low. Intestinal cancer prevalence is increasing after the first decade and then practically remains stable.

Katsanos KH, Stamou P, Tatsioni A, Tsianos VE, Zoumbas S, Kavvadia S, Giga A, Vagias I, Christodoulou DK, Tsianos EV on behalf of the Northwest Greece IBD Study Group. Prevalence of inflammatory bowel disease related dysplasia and cancer in 1,500 colonoscopies from a referral center in northwestern Greece. *Journal of Crohn's and Colitis*.

## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Andrews JM, Norton I, Dent O, Goulston K. Inflammatory bowel disease: a retrospective review of a specialist-based cohort. *The Medical journal of Australia*. 1995 Aug 7;163(3):133-6. PubMed PMID: 7643763.
2. Baillie J, Soltis RD. Systemic complications of inflammatory bowel disease. *Geriatrics*. 1985 Feb;40(2):53-6, 9-60. PubMed PMID: 3881318.
3. Balan V, LaRusso NF. Hepatobiliary disease in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology clinics of North America*. 1995 Sep;24(3):647-69. PubMed PMID: 8809241.
4. Andres PG, Friedman LS. Epidemiology and the natural course of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology clinics of North America*. 1999;28:255-81.
5. Christodoulou DK, Katsanos KH, Baltayiannis G, Tzabouras N, Tsianos EV. A report on efficacy and safety of azathioprine in a group of inflammatory bowel disease patients in Northwest Greece. *Hepatogastroenterology*. 2003;50:1021-4.
6. Christodoulou DK, Katsanos KH, Kitsanou M, Stergiopoulou C, Hatzis J, Tsianos EV. Frequency of extraintestinal manifestations in patients with inflammatory bowel disease in Northwest Greece and review of the literature. *Digestive and liver disease: official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2002;34:781-6.
7. Greenstein AJ. Cancer in inflammatory bowel disease. *The Mount Sinai journal of medicine, New York*. 2000;67(227-240).
8. Katsanos KH, Stamou P, Tatsioni A, Tsianos VE, Zoumbas S, Kavvadia S, et al. Prevalence of inflammatory bowel disease related dysplasia and cancer in 1500 colonoscopies from a referral center in northwestern Greece. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2011;5:19-23.
9. Tsianos EV, Katsanos KH, Christodoulou DK, Dimoliatis I, Kogevinas A. Continuing low incidence of Crohn's disease in Northwest Greece. *Digestive and liver disease: official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2003;35:99-103.
10. Tsianos EV, Merkouropoulos M, Massalas K, Dalekos G, Logan RF. Incidence of inflammatory bowel disease in Northwest Greece: rarity of Crohn's disease in an area where ulcerative colitis is common. *Gut*. 1994;35:369-72.

11. Goudet P, Dozois RR, Kelly KA, Ilstrup DM, Phillips SF. Characteristics and evolution of extraintestinal manifestations associated with ulcerative colitis after proctocolectomy. *Dig Surg*. 2001;18(1):51-5.
12. Salvarini C, Fornaciari G, Beltrami M, Macchioni PL. Musculoskeletal manifestations in inflammatory bowel disease. *Eur J Intern Med*. 2000;11:210-4.
13. Shanahan F. Inflammatory bowel disease: immunodiagnostics, immunotherapeutics, and ecotherapeutics. *Gastroenterology*. 2001;120:622-35.
14. Walker AR. Diet and bowel diseases--past history and future prospects. *South African medical journal = Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde*. 1985 Aug 3;68(3):148-52. PubMed PMID: 2992104.
15. Forgacs I. Clinical gastroenterology. *Bmj*. 1995 Jan 14;310(6972):113-6. PubMed PMID: 7833703. Pubmed Central PMCID: 2548508.
16. Langholz E, Munkholm P, Krasilnikoff PA, Binder V. Inflammatory bowel diseases with onset in childhood. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1997;32:139-47.
17. Scholmerich J. [Treatment and recurrence prevention ulcerative colitis]. *Der Internist*. 1995 Dec;36(12):1124-32. PubMed PMID: 8567217. Behandlung und Rezidivprophylaxe der Colitis ulcerosa.
18. Geoghegan JG, Carton E, O'Shea AM, Astbury K, Sheahan K, O'Donoghue DP, et al. Crohn's colitis: the fate of the rectum. *International journal of colorectal disease*. 1998;13(5-6):256-9. PubMed PMID: 9870172.
19. Glotzer DJ. The risk of cancer in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1985 Aug;89(2):438-41. PubMed PMID: 4007431.
20. Lindgren A, Wallerstedt S, Olson R. Prevalence of Crohn's disease and simultaneous occurrence of extraintestinal complications and cancer. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1996;31:74-8.
21. D'Haens GR, Geboes K, Peeters M, Baert F, Penninekx F, Rutgeerts P. Early lesions of recurrent Crohn's disease caused by infusion of intestinal contents in excluded ileum. *Gastroenterology*. 1998;114:262-7.
22. Isbister WH. Colonoscopy: how far is enough? *The Australian and New Zealand journal of surgery*. 1995 Jan;65(1):44-7. PubMed PMID: 7818422.
23. Orchard TR, Wordsworth BP, Jewell DP. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut*. 1998;42:387-91.

24. Pihl E, Peura A, Johnson WR, McDermott FT, Hughes ES. T-antigen expression by peanut agglutinin staining relates to mucosal dysplasia in ulcerative colitis. *Diseases of the colon and rectum*. 1985 Jan;28(1):11-7. PubMed PMID: 3971794.
25. Kitajima S, Morimoto M, Sagara E, Shimizu C, Ikeda Y. Dextran sodium sulfate-induced colitis in germ-free IQI/Jic mice. *Exp Anim*. 2001;50:387-95.
26. Knechtle SJ, D'Alessandro AM, Harms BA, Pirsch JD, Belzer FO, Kalayoglu M. Relationships between sclerosing cholangitis, inflammatory bowel disease, and cancer in patients undergoing liver transplantation. *Surgery*. 1995 Oct;118(4):615-9; discussion 9-20. PubMed PMID: 7570313.
27. Marteu P, Seksik P, Shanahan F. Manipulation of the bacterial flora in inflammatory bowel disease. *Best Practice and Research Clinical Gastroenterology*. 2003; 17:47-61.
28. Pedersen G, Brynskov J, Nielsen OH, Bendtzen K. Adhesion molecules in inflammatory and neoplastic intestinal diseases. *Digestive diseases*. 1995 Sep-Oct;13(5):322-36. PubMed PMID: 8542667.
29. Roussomoustakaki J, Satsangi J, Welsh K, Louis E, Fanning G, Targan S, et al. Genetic markers may predict disease behaviour in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1997;112:1845-53.
30. Schiffrin E, Rochat F, Link-Amster H, Aeschlimann JM, Donner-Hugues A. Immunomodulation of blood cells following the ingestion of lactic acid bacteria. *J Dairy Sci*. 1995;78:491-7.
31. Vatn MH, Jellum E, Elgjo K, Bergan A. Enzyme activity and protein patterns as premalignant markers in mucosal biopsy specimens from the large intestine. *Scandinavian journal of gastroenterology Supplement*. 1985;107:1-7. PubMed PMID: 3856932.
32. Vatn MH, Tjora S, Elgjo K, Norheim A, Bergan A. Lactate dehydrogenase isoenzymes in mucosal biopsy specimens from patients with ulcerative colitis. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1985 Oct;20(8):929-32. PubMed PMID: 4081630.
33. Lennard-Jones JE. Is colonoscopic cancer surveillance in ulcerative colitis essential for every patient? *European journal of cancer*. 1995 Jul-Aug;31A(7-8):1178-82. PubMed PMID: 7577017.

34. Matsumoto T, Nakamura S, Jo Y, Yao T, Iida M. Chromoscopy might improve diagnostic accuracy in cancer surveillance for ulcerative colitis. *The American journal of gastroenterology*. 2003 Aug;98(8):1827-33. PubMed PMID: 12907339.
35. Redmond P, Berliner L, Lowry J. Carcinoma arising in chronic ulcerative colitis: diagnosis by computed tomography. *The American journal of gastroenterology*. 1985 May;80(5):393-6. PubMed PMID: 3993640.
36. Tytgat GN, Dhir V, Gopinath N. Endoscopic appearance of dysplasia and cancer in inflammatory bowel disease. *European journal of cancer*. 1995 Jul-Aug;31A(7-8):1174-7. PubMed PMID: 7577016.
37. Katsanos KH, Christodoulou DK, Zioga A, Tsianos EV. Cutaneous nevi pigmentosus during infliximab therapy in a patient with Crohn's disease: fallacy or coincidence?. *Inflammatory bowel diseases*. 2003;9:279.
38. Kruis W, Frick P, Stolte M, group. atMs. Maintenance of remission in ulcerative colitis is equally effective with *Escherichia coli* Nissle 1917 and with standard mesalamine. *Gastroenterology*. 2001;120:A:139.
39. Stonnington CM, Phillips SF, Zinsmeister AR, Melton LJ, 3rd. Prognosis of chronic ulcerative colitis in a community. *Gut*. 1987 Oct;28(10):1261-6. PubMed PMID: 3678956. Pubmed Central PMCID: 1433453.
40. Choi PM, Kim WH. Colon cancer surveillance. *Gastroenterology clinics of North America*. 1995 Sep;24(3):671-87. PubMed PMID: 8809242.
41. Fonkalsrud EW. Ileoanal anastomosis for inflammatory and noninflammatory bowel disease. *Advances in surgery*. 1995;28:255-70. PubMed PMID: 7879681.
42. Heimann TM, Greenstein AJ, Bolnick K, Yoelson S, Aufses AH, Jr. Colorectal cancer in familial polyposis coli and ulcerative colitis. *Diseases of the colon and rectum*. 1985 Sep;28(9):658-61. PubMed PMID: 4053907.
43. Khosraviani K, Campbell WJ, Parks TG, Irwin ST. Hartmann procedure revisited. *The European journal of surgery = Acta chirurgica*. 2000 Nov;166(11):878-81. PubMed PMID: 11097155.
44. Kleine U, Kraas E. [Indications for laparoscopic surgery of the large intestine]. *Zentralblatt für Chirurgie*. 1995;120(5):400-4. PubMed PMID: 7541928. Indikation zur laparoskopischen Dickdarmchirurgie.

45. Kroesen AJ, Stern J, Buhr HJ, Herfarth C. [Incontinence after ileo-anal pouch anastomosis--diagnostic criteria and therapeutic sequelae]. *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizen*. 1995 Apr;66(4):385-91. PubMed PMID: 7634951. Kontinenzstörungen nach ileoanaler Pouchanlage--diagnostische Kriterien und therapeutische Folgerungen.
46. Ky A, Sohn N, Weinstein MA, Korelitz BI. Carcinoma arising in anorectal fistulas of Crohn's disease. *Diseases of the colon and rectum*. 1998;41:992-6.
47. Lennard-Jones JE. Cancer risk in ulcerative colitis: surveillance or surgery. *The British journal of surgery*. 1985 Sep;72 Suppl:S84-6. PubMed PMID: 3899269.
48. Provenzale D, Kowdley KV, Arora S, Wong JB. Prophylactic colectomy or surveillance for chronic ulcerative colitis? A decision analysis. *Gastroenterology*. 1995 Oct;109(4):1188-96. PubMed PMID: 7557085.
49. Allen DC, Biggart JD, Pyper PC. Large bowel mucosal dysplasia and carcinoma in ulcerative colitis. *Journal of clinical pathology*. 1985 Jan;38(1):30-43. PubMed PMID: 3968207. Pubmed Central PMCID: 499068.
50. Almogly G, Sachar DB, Bodian CA, Greenstein AJ. Surgery for ulcerative colitis in elderly persons: changes in indications for surgery and outcome over time. *Archives of surgery*. 2001 Dec;136(12):1396-400. PubMed PMID: 11735867.
51. Askling J, Dickman PW, Karlen P, Brostrom O, Lapidus A, Lofberg R, et al. Family history as a risk factor for colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2001 May;120(6):1356-62. PubMed PMID: 11313305.
52. Biasco G, Brandi G, Paganelli GM, Rossini FP, Santucci R, Di Febo G, et al. Colorectal cancer in patients with ulcerative colitis. A prospective cohort study in Italy. *Cancer*. 1995 Apr 15;75(8):2045-50. PubMed PMID: 7697592.
53. Axon AT. Colonic cancer surveillance in ulcerative colitis is not essential for every patient. *European journal of cancer*. 1995 Jul-Aug;31A(7-8):1183-6. PubMed PMID: 7577018.
54. Axon AT. Cancer surveillance in ulcerative colitis. *Gut*. 1995 May;36(5):801. PubMed PMID: 7797140. Pubmed Central PMCID: 1382700.
55. Bargen JA. Complication and sequelae of chronic ulcerative colitis. *Ann Int Med*. 1930;3:335-9.

56. Brostrom O, Ekbohm A, Lofberg R, Rutegard J. [Great risk of cancer in ulcerative colitis. Colonoscopic monitoring is recommended]. *Lakartidningen*. 1995 Mar 29;92(13):1325-6, 9. PubMed PMID: 7707776. Cancerrisken stor vid ulceros kolit. Koloskopisk overvakning rekommenderas.
57. Jones JH. Colonic cancer and Crohn's disease. *Gut*. 1969;10:651-4.
58. Mellekjær L, Olsen JH, Frisch M, Johansen C, Gridley G, McLaughlin JK. Cancer in patients with ulcerative colitis. *International journal of cancer*. 1995 Jan 27;60(3):330-3. PubMed PMID: 7829239.
59. Riddell RH. Requirements of a cancer screening program to be scientifically credible. *Journal of gastroenterology*. 1995 Nov;30 Suppl 8:43-4. PubMed PMID: 8563887.
60. Riddell RH. Implications of a diagnosis of dysplasia in ulcerative colitis. *Journal of gastroenterology*. 1995 Nov;30 Suppl 8:25-9. PubMed PMID: 8563882.
61. Riddell RH. Grading of dysplasia. *European journal of cancer*. 1995 Jul-Aug;31A(7-8):1169-70. PubMed PMID: 7577014.
62. Bansal P, Sonnenberg A. Risk factors of colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *The American journal of gastroenterology*. 1996;91:44-8.
63. Beeken WL, Gundel RM, St Andre-Ukena S, McAuliffe T. In vitro cellular cytotoxicity for a human colon cancer cell line by mucosal mononuclear cells of patients with colon cancer and other disorders. *Cancer*. 1985 Mar 1;55(5):1024-9. PubMed PMID: 3967187.
64. Benhattar J, Saraga E. Molecular genetics of dysplasia in ulcerative colitis. *European journal of cancer*. 1995 Jul-Aug;31A(7-8):1171-3. PubMed PMID: 7577015.
65. Dogan A, Wang ZD, Spencer J. E-cadherin expression in intestinal epithelium. *Journal of clinical pathology*. 1995 Feb;48(2):143-6. PubMed PMID: 7745114. Pubmed Central PMCID: 502385.
66. Eberhart CE, Dubois RN. Eicosanoids and the gastrointestinal tract. *Gastroenterology*. 1995 Jul;109(1):285-301. PubMed PMID: 7797026.
67. Grundmann E. What's new in colon carcinogenesis? *Pathology, research and practice*. 1985 Jan;179(3):429-32. PubMed PMID: 2984646.
68. Hill MJ, Melville DM, Lennard-Jones JE, Neale K, Ritchie JK. Faecal bile acids, dysplasia, and carcinoma in ulcerative colitis. *Lancet*. 1987 Jul 25;2(8552):185-6. PubMed PMID: 2885641.



69. Lange K, Simmet T, Peskar BM, Peskar BA. Determination of 15-keto-13,14-dihydro-prostaglandin E2 and prostaglandin D2 in human colonic tissue using a chemiluminescence enzyme immunoassay with catalase as labeling enzyme. *Advances in prostaglandin, thromboxane, and leukotriene research*. 1985;15:35-8. PubMed PMID: 2936119.
70. Makiyama K, Tokunaga M, Itsuno M, Zea-Iriarte W, Hara K, Nakagoe T. DNA aneuploidy in a case of rectosigmoid adenocarcinoma complicated by ulcerative colitis. *Journal of gastroenterology*. 1995 Apr;30(2):258-63. PubMed PMID: 7773358.
71. Neish AS, Gewirtz AT, Zeng H, Young AN, Hobert ME, Karmali V, et al. Prokaryotic regulation of epithelial responses by inhibition of I $\kappa$ B- $\alpha$  ubiquitination. *Science*. 2000;289:1560-3.
72. Cohen RD, Hanauer SB. Surveillance colonoscopy in ulcerative colitis: is the message loud and clear? *The American journal of gastroenterology*. 1995 Dec;90(12):2090-2. PubMed PMID: 8540493.
73. Faintuch J, Levin B, Kirsner JB. Inflammatory bowel diseases and their relationship to malignancy. *Critical reviews in oncology/hematology*. 1985;2(4):323-53. PubMed PMID: 3886177.
74. Gall FP. [Preneoplasias of the large intestine]. *Langenbecks Archiv fur Chirurgie*. 1985;366:529-33. PubMed PMID: 4058193. Die Praneoplasien des Dickdarms.
75. Gyde SN, Prior P, Macartney JC, Thompson H, Waterhouse JAH, Allan RN. Malignancy in Crohn's disease. *Gut*. 1980;21:1024-9.
76. Hordijk ML, Shivananda S. Risk of cancer in inflammatory bowel disease. Why are the results in the reviewed literature so varied. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1989;24:70-4.
77. Jiang XL, Cui HF. An analysis of 10218 ulcerative colitis cases in China. *World J Gastroenterol*. 2002;8(1):158-61.
78. Lashner BA. Risk factors for small bowel cancer in Crohn's disease. *Digestive diseases and sciences*. 1992;37:1179-84.
79. Manuel Palazuelos JC, Garcia Montesinos R, Naranjo Gomez A, Casado Martin F, Concha Lopez A, Val Bernal JF. [Adenocarcinoma of the colon associated with the intestinal inflammatory reaction of the Crohn disease type]. *Revista espanola de las*

- enfermedades del aparato digestivo. 1985 Apr;67(4):347-51. PubMed PMID: 4001532. Adenocarcinoma de colon asociado a reaccion inflamatoria intestinal tipo enfermedad de Crohn.
80. Morson BC. Precancer and cancer in inflammatory bowel disease. *Pathology*. 1985 Apr;17(2):173-80. PubMed PMID: 4047722.
  81. Onderdonk AB. The carrageenan model for experimental ulcerative colitis. *Progress in clinical and biological research*. 1985;186:237-45. PubMed PMID: 4034603.
  82. Riegler G, Bossa F, Caserta L, Pera A, Tonelli F, Sturniolo GC, et al. Colorectal cancer and high grade dysplasia complicating ulcerative colitis in Italy. A retrospective co-operative IG-IBD study. *Digestive and liver disease: official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2003 Sep;35(9):628-34. PubMed PMID: 14563184.
  83. Schechter S. Inflammatory bowel disease and its association with colorectal cancer. *Rhode Island medicine*. 1995 Jun;78(6):161-3. PubMed PMID: 7626814.
  84. Solomon MJ, Schnitzler M. Cancer and inflammatory bowel disease. *World journal of surgery*. 1998;22:352-8.
  85. Gurbuz AK, Giardiello FM, Bayless TM. Colorectal neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Diseases of the colon and rectum*. 1995 Jan;38(1):37-41. PubMed PMID: 7813342.
  86. Ransohoff DF, Riddell RH, Levin B. Ulcerative colitis and colonic cancer. Problems in assessing the diagnostic usefulness of mucosal dysplasia. *Diseases of the colon and rectum*. 1985 Jun;28(6):383-8. PubMed PMID: 4006632.
  87. Rosenstock E, Farmer RG, Petras R, Sivak MV, Jr., Rankin GB, Sullivan BH. Surveillance for colonic carcinoma in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1985 Dec;89(6):1342-6. PubMed PMID: 4054527.
  88. Rozen P, Baratz M, Fefer F, Gilat T. Low incidence of significant dysplasia in a successful endoscopic surveillance program of patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1995 May;108(5):1361-70. PubMed PMID: 7729627.
  89. Slater G, Greenstein AJ, Gelernt I, Kreel I, Bauer J, Aufses AH, Jr. Distribution of colorectal cancer in patients with and without ulcerative colitis. *American journal of surgery*. 1985 Jun;149(6):780-2. PubMed PMID: 4014555.

90. Watanabe T, Konishi T, Kishimoto J, Kotake K, Muto T, Sugihara K, et al. Ulcerative colitis-associated colorectal cancer shows a poorer survival than sporadic colorectal cancer: a nationwide Japanese study. *Inflammatory bowel diseases*. 2011 Mar;17(3):802-8. PubMed PMID: 20848547.
91. Williams GT. Dysplasia in the large intestine. *Pathology, research and practice*. 1985 Dec;180(6):656-64. PubMed PMID: 3831999.
92. Higashi D, Futami K, Ishibashi Y, Egawa Y, Maekawa T, Matsui T, et al. Clinical course of colorectal cancer in patients with ulcerative colitis. *Anticancer research*. 2011 Jul;31(7):2499-504. PubMed PMID: 21873166.
93. Yano Y, Matsui T, Uno H, Hirai F, Futami K, Iwashita A. Risks and clinical features of colorectal cancer complicating Crohn's disease in Japanese patients. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2008 Nov;23(11):1683-8. PubMed PMID: 18752557.
94. Yardley JH. Comments on comparative pathology of colonic neoplasia in cotton-top marmoset (*Saguinus oedipus oedipus*). *Digestive diseases and sciences*. 1985 Dec;30(12 Suppl):126S-33S. PubMed PMID: 3933930.
95. Axon A. Endoscopic surveillance in ulcerative colitis still does not work. *Gastroenterology*. 1995 Nov;109(5):1720. PubMed PMID: 7557162.
96. Nagasako K, Iizuka B, Ishii F, Miyazaki J, Fujimori T. Colonoscopic diagnosis of dysplasia and early cancer in longstanding colitis. *Journal of gastroenterology*. 1995 Nov;30 Suppl 8:36-9. PubMed PMID: 8563885.
97. Christodoulou DK, Skopelitou AS, Katsanos KH, Katsios C, Agnantis N, Price A, et al. Small bowel adenocarcinoma presenting as first manifestation of Crohn's disease; report of a case and literature review. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2002;14:805-10.
98. Viscido A, Bagnardi V, Sturniolo GC, Annese V, Frieri G, D'Arienzo A, et al. Survival and causes of death in Italian patients with ulcerative colitis. A GISC nationwide study. *Digestive and liver disease: official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2001 Nov;33(8):686-92. PubMed PMID: 11785715.
99. Ekbohm A, Helmick C, Zack M, Adam HO. Increased risk of large-bowel cancer in Crohn's disease with colonic involvement. *Lancet*. 1990;11:357-9.
100. Blomqvist P, Ekbohm A. Inflammatory bowel diseases: health care and costs in Sweden in 1994.. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1997;34:1134-9.

101. Tsianos EV. Risk of cancer in inflammatory bowel disease. *Eur J Intern Med.* 2000;11:75-8.
102. Suzuki K, Muto T, Shinozaki M, Higuchi Y, Sawada T, Saito Y. Results of cancer surveillance in ulcerative colitis. *Journal of gastroenterology.* 1995 Nov;30 Suppl 8:40-2. PubMed PMID: 8563886.
103. Turunen MJ, Jarvinen HJ. Cancer in ulcerative colitis: what failed in follow-up? *Acta chirurgica Scandinavica.* 1985;151(8):669-73. PubMed PMID: 3913259.
104. Jones BJ, Gould SR, Pollock DJ. Coexistent ulcerative colitis and Crohn's disease. *Postgraduate medical journal.* 1985 Jul;61(717):647-9. PubMed PMID: 2991876. Pubmed Central PMCID: 2418301.
105. Jess T, Winther KV, Munkholm P, Langholz E, Binder V. Intestinal and extra-intestinal cancer in Crohn's disease: follow-up of a population-based cohort in Copenhagen County, Denmark. *Alimentary pharmacology & therapeutics.* 2004 Feb 1;19(3):287-93. PubMed PMID: 14984375.
106. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Intestinal cancer and mortality in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology.* 1993;1993:1716-23.
107. Itzkowitz SH. Cancer prevention in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology clinics of North America.* 2002;31:1133-44.
108. Moody GA, Jayanthi V, Probert CSJ, Mac Kay H, Mayberry JF. Long-term therapy with sulphasalazine protects against colorectal cancer in ulcerative colitis: a retrospective study of colorectal cancer risk and compliance with treatment in Leicestershire. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1996;8:1179-83.
109. Biasco G, Rossini FP, Hakim R, Brandi G, Di Battista M, Di Febo G, et al. Cancer surveillance in ulcerative colitis: critical analysis of long-term prospective programme. *Digestive and liver disease: official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver.* 2002;34:339-42.
110. Moum B. Medical treatment: does it influence the natural course of inflammatory bowel disease?. *Eur J Intern Med.* 2000;11:197-203.
111. van der Eijk I, Stockbrugger RW, Russel MG. Influence of quality of care on quality of life in inflammatory bowel disease: literature review and studies planned. *Eur J Intern Med.* 2000;11:228-34.

112. Boland CR. Mucin glycoproteins in chronic ulcerative colitis. Peanut lectin binding in human and nonhuman primate colons. *Digestive diseases and sciences*. 1985 Dec;30(12 Suppl):147S-53S. PubMed PMID: 3933933.
113. Brignola C, Belloli C, De Simone G, Varesco L, Walger P, Areni A, et al. Familial adenomatous polyposis and inflammatory bowel disease associated in two kindreds. *Digestive diseases and sciences*. 1995 Feb;40(2):402-5. PubMed PMID: 7851206.
114. Brocklehurst JC. Colonic disease in the elderly. *Clinics in gastroenterology*. 1985 Oct;14(4):725-47. PubMed PMID: 3002683.
115. Chambers TJ, Serafini EP. The permeability of normal, adenomatous, ulcerative colitic and malignant large bowel epithelial cell membranes to inulin. *British journal of experimental pathology*. 1985 Jun;66(3):309-15. PubMed PMID: 4005149. Pubmed Central PMCID: 2041061.
116. Eaden JA, Mayberry JF. Guidelines for screening and surveillance of asymptomatic colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Gut*. 2002;51:V10-2.
117. Kornfeld D, Ekblom A, Ihre T. Is there an excess risk for colorectal cancer in patients with ulcerative colitis and concomitant primary sclerosing cholangitis? A population based study. *Gut*. 1997;41:522-5.
118. Nuako KW, Ahlquist DA, Mahoney DW, Schaid DJ, Siems DM, Lindor NM. Familial predisposition for colorectal cancer in chronic ulcerative colitis: a case-control study. *Gastroenterology*. 1998;115:1079-83.
119. Sharan R, Schoen RE. Cancer in inflammatory bowel disease. An evidence-based analysis and guide for physicians and patients. *Gastroenterology clinics of North America*. 2002;31:237-54.
120. Karlen P, Kornfeld D, Brostrom O, Lofberg R, Persson PG, Ekblom A. Is colonoscopic surveillance reducing colorectal cancer mortality in ulcerative colitis? A population based case control study. *Gut*. 1998;42:711-4.
121. Maruyama K, Saigusa N, Baba S, Kino I. [Immunohistochemical distribution of p53 and Ki-67 in 2 cases of colorectal carcinoma occurring in ulcerative colitis]. *Gan to kagaku ryoho Cancer & chemotherapy*. 1995 Jun;22 Suppl 2:145-8. PubMed PMID: 7611778.
122. Rhodes JM. Surveillance for colitis-associated cancer: we cannot stop now. *Digestive and liver disease: official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2002;34:319-21.

123. Riddell RH. Cancer and dysplasia in ulcerative colitis: an insoluble problem? Progress in clinical and biological research. 1985;186:77-90. PubMed PMID: 4034608.
124. Skopelitou AS, Katsanos KH, Michail M, Mitselou A, Tsianos EV. Immunohistochemical expression of FHIT gene product in inflammatory bowel disease: significance and correlation with clinicopathological data Eur J Gastroenterol Hepatol. 2003;15:665-73.

