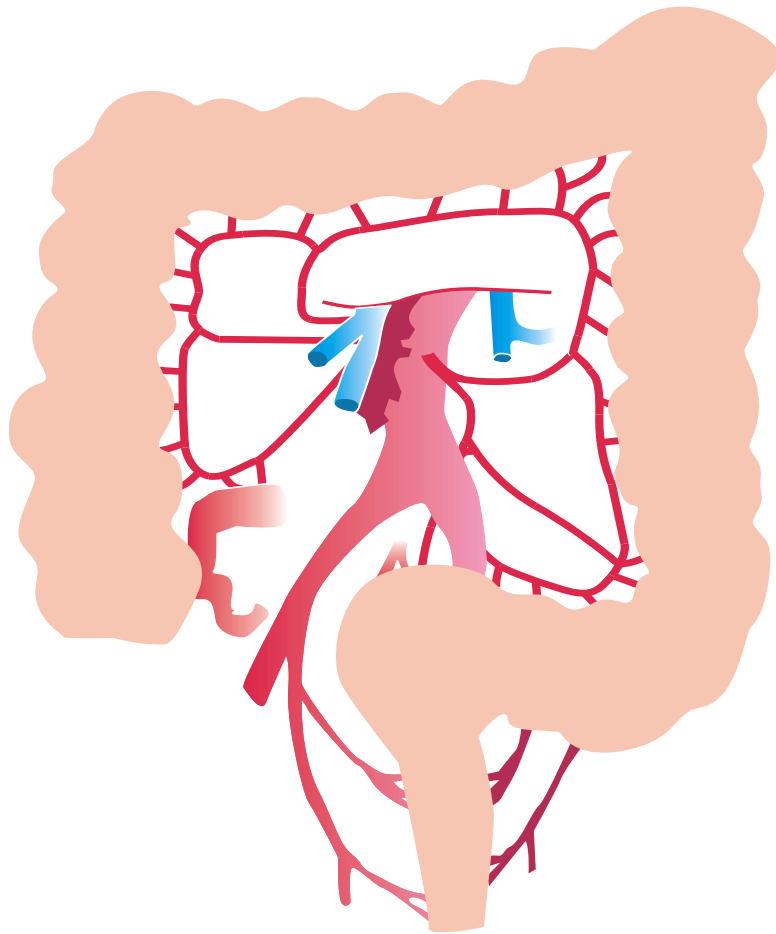


ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ ΚΑΙ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΧΟΥ



ΣΟΥΓΚΛΑΚΟΣ ΙΩΑΝΝΗΣ

ΗΡΑΚΛΕΙΟ ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ 2000

ΜΕΡΟΣ Α :

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ :

1.1 ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ – ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΠΡΟΣΦΑΤΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου αποτελεί ένα από τα πρώτα σε εμφάνιση νεοπλάσματα, ιδιαίτερα στις αναπτυγμένες χώρες (Β Αμερική, Ευρώπη, Ωκεανία). Η επίπτωσή του όμως σε διάφορες περιοχές της γης μπορεί να διαφέρει έως και 20 φορές. Στις 15 χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης, για παράδειγμα, υπολογίζεται ότι πέθαναν το 1990 106.000 άνθρωποι από καρκίνο του παχέος εντέρου, ενώ διαγνώστηκαν 188.000 νέες περιπτώσεις (1). Στις Η.Π.Α. είναι η δεύτερη αιτία θανάτου από νεοπλασίες μετά τον καρκίνο του πνεύμονα στους άρρενες και τον καρκίνο του μαστού στα θήλεα. Το 1993 κατεγράφησαν στις Η.Π.Α 152.000 νέες περιπτώσεις καρκίνου του παχέος εντέρου και πέθαναν 57.000 άνθρωποι από τη νόσο (2). Τα μικρότερα ποσοστά εμφάνισης καταγράφονται στην Ινδία (1-3 ανά 100.000) (3). Η συχνότητα και η θνησιμότητα από τη νόσο δεν έχουν αλλάξει ουσιαστικά τα τελευταία σαράντα έτη.

Όσον αφορά στον Ελλαδικό χώρο δεν υπάρχουν ακόμη αξιόπιστα στοιχεία για το σύνολο της Επικράτειας. Στην Κρήτη, και σύμφωνα με τα στοιχεία του Κ.Κ.Κ., ο καρκίνος του παχέος εντέρου είναι 3ος σε συχνότητα στους άνδρες και 2ος στις γυναίκες και αντιπροσωπεύει περίπου το 8% των νεοπλασιών που εμφανίζονται καθ' έτος στο νησί. Η θνησιμότητα από τη νόσο τη διετία 1992-93 ήταν 16,03 και 10,81 ανά 100.000 για άρρενες και θήλεα αντίστοιχα, ελαφρά μεγαλύτερη από αυτή που αναφέρεται για την υπόλοιπη Ελλάδα (11,00 και 8,60) αλλά χαμηλότερη από όλες τις χώρες της Νότιας Ευρώπης (Γαλλία 26,7 και 16,6 - Ισραήλ 21,6 και 17,8 - Ιταλία 23,6 και 15,8 - Μάλτα 21,3 και 13,6 - Πορτογαλία 23,6 και 16,3 - Ισπανία 20,2 και 13,9 για άνδρες και γυναίκες αντίστοιχα).

Παράγοντες του περιβάλλοντος που έχουν συσχετισθεί με τον καρκίνο του παχέος εντέρου (και είναι ανεξάρτητοι από τις γνωστές νόσους που προδιαθέτουν στην εμφάνιση καρκίνου παχέος εντέρου, όπως η οικογενής πολυποδίαση ή η ελκώδης κολίτιδα) είναι :

1) Η Διατροφή : Τροφές ή θρεπτικά συστατικά που αναφέρονται είτε ότι προστατεύουν είτε ότι είναι επιβαρυντικοί παράγοντες για την εμφάνιση καρκίνου στο παχύ έντερο.

2) Οικογενειακό Ιστορικό : Αναφέρεται σαν Σύνδρομο Lynch ή Κληρονομικός μη Πολυποσικός καρκίνος του Παχέος Εντέρου (HNPCC).

3) Η φυσική δραστηριότητα, η κατανάλωση θερμίδων και ο σωματότυπος.

4) Αναπαραγωγικοί παράγοντες (με έντονη αμφισβήτηση).

5) Η χρήση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων.

Στη συνέχεια θα γίνει αναλυτική αναφορά σε κάθε ένα από τους προαναφερθέντες παράγοντες. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι παρ' όλο που ο καρκίνος του παχέος εντέρου είναι μια από τις καλύτερα μελετημένες νεοπλασίες όσον αφορά την αιτιολογία του πολλές αντικρουόμενες απόψεις εξακολουθούν να υπάρχουν και αρκετά σκοτεινά σημεία πρέπει να αποσαφηνιστούν. Η βιβλιογραφία είναι χαώδης, αντιφατική και συχνά μια αναφορά γίνεται αντικείμενο πολλαπλών προσπαθειών για επαλήθευση.

Θα γίνει προσπάθεια να τονιστούν τα σημεία που υπάρχει γενική αποδοχή και να συζητηθούν αυτά που προκαλούν τις περισσότερες αμφισβητήσεις.

1.1.1. ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου είναι το νεόπλασμα που έχει συσχετισθεί με διατροφικούς παράγοντες περισσότερο από οποιοδήποτε άλλο. Πολλά είδη τροφίμων και διάφορα θρεπτικά συστατικά έχει υποτεθεί ότι παίζουν προστατευτικό ή βλαπτικό ρόλο στη γένεση και στην ανάπτυξη νεοπλασίας στο παχύ έντερο. Στη συνέχεια θα συζητηθούν εκτενώς οι παράγοντες αυτοί και ο πιθανός ρόλος τους στην καρκινογένεση στο κόλο και το ορθό.

1.1.1.1 ΑΠΕΠΤΟ ΦΥΤΙΚΟ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑ

Από το 1971 που ο Bruit δημοσίευσε τη μελέτη του για τον πιθανό προστατευτικό ρόλο των φυτικών ινών στην ανάπτυξη του καρκίνου του παχέος εντέρου (4) πολλές έρευνες έχουν γίνει για να τεκμηριωθεί αυτή η υπόθεση και να προσδιοριστούν οι μηχανισμοί μέσω των οποίων εξασκούν τη δράση τους οι ίνες.

Το άπεπτο φυτικό υπόλειμμα (ΑΦΥ) είναι αυτό που καθορίζει σε μεγάλο βαθμό το βάρος των κοπράνων και σε μικρότερο το χρόνο διάβασης του εντερικού περιεχομένου από το παχύ έντερο (ΠΕ). Και οι δύο αυτοί παράγοντες έχουν συσχετισθεί με τον κίνδυνο για καρκίνο ΠΕ. Αναφέρεται ότι μια αύξηση του βάρους των κοπράνων από 104 mg/d σε 150mg/d (γεγονός που συνεπάγεται αύξηση της ημερήσιας πρόσληψης φυτικών ινών από 12g σε 18g) θα είχε ως αποτέλεσμα μείωση του κινδύνου για καρκίνο κόλου κατά 2,5 φορές, αλλά μικρή επίπτωση στον κίνδυνο για καρκίνο ορθού (5). Το χαμηλό βάρος των εξερχομένων κοπράνων υποδηλώνει την ύπαρξη μεταβολικών διεργασιών που ευνοούν την ανάπτυξη καρκίνου (κυρίως στο σιγμοειδές).

Το άπεπτο φυτικό υπόλειμμα παίζει ρόλο στη διαμόρφωση της μικροβιακής χλωρίδας του ΠΕ και στην ενζυμική δραστηριότητα του περιβάλλοντος του ΠΕ. Έχει αναφερθεί ότι η **β-γλυκουρονιδάση** της μικροβιακής χλωρίδας υδρολύοντας τα συνδεδεμένα με γλυκουρονίδια χολικά οξέα δημιουργεί ελεύθερα χολικά οξέα τα οποία δρουν ως μιτογόνα (6). Ακόμη το ένζυμο **7α-δεϋδροξυλάση** είναι υπεύθυνο για την μετατροπή των πρωτογενών (χολικό, χηνοδεόξυχολικό) σε δευτερογενή (δεοξυχολικό και λιθοχολικό) χολικά οξέα που είναι πιο τοξικά για τον εντερικό βλεννογόνο (7). Βλαπτικό επίσης ρόλο φαίνεται να παίζουν τα ένζυμα **νιτρορεδουκτάση** και **αζαρεδουκτάση**. Φαίνεται ότι το ΑΦΥ μειώνει τη δραστηριότητα αυτών των ενζύμων και προλαμβάνει τα βλαπτικά αποτελέσματα των βιοχημικών διεργασιών που αναφέρθηκαν. Η προστατευτική εξαρτάται από το είδος των φυτικών ινών. Οι Reddy 1992 ισχυρίζονται ότι οι ίνες προέρχονται από σίτο μειώνουν τη δραστηριότητα της 7α-δεϋδροξυλάσης, της β-γλυκουρονιδάσης και άλλων ενζύμων, προστατεύοντας το ΠΕ. Αντίθετα οι ίνες από βρώμη δεν έχουν καμιά επίδραση στην 7α-δεϋδροξυλάση και πολύ μικρή στα άλλα ένζυμα, ενώ οι ίνες από καλαμπόκι αυξάνουν τη δραστηριότητα της 7α-υδροξυλάσης. Αυτά τα συμπεράσματα πιθανώς να σημαίνουν ότι το είδος των ινών έχει μεγάλη σημασία για την προστατευτική ή όχι δράση τους. Τα πιο πάνω ευρήματα συμφωνούν και με πειραματικά δεδομένα σε ζώα.

Σε μια πιο πρόσφατη δημοσίευση τους οι *Reddy BS et al*⁸ προτείνουν έναν ακόμη πιθανό μηχανισμό μέσω του οποίου ασκεί την προστατευτική του δράση το ΑΦΥ. Τα τελευταία χρόνια πολλές μελέτες σε μοριακό επίπεδο εστιάζουν την προσοχή τους στην κυτταρική πρωτεϊνική κινάση C (PAC) ένα ένζυμο που φαίνεται να παίζει κύριο ρόλο στην μετάφραση και την κυτταρική ανάπτυξη. Σε πολλά πειραματικά μοντέλα έχει αποδειχθεί ότι γνωστοί promoters (όπως τα χολικά οξέα) εξασκούν τη δράση τους μέσω αυτού του ενζύμου. Η PAC ενεργοποιείται από ένα διαμεσολαβητή που ονομάζεται **DAG (diacylglycerol)** ο οποίος προκύπτει από την αποδόμηση φωσφατιδυλ- ινοσιτόλης των κυτταρικών μεμβρανών. Πρόσφατες μελέτες (9,10) έχουν προτείνει σαν πηγές του DAG :

⇒ την αλληλεπίδραση ειδικών μικροβίων της χλωρίδας του ΠΕ με τα λίπη των τροφών και τα χολικά οξέα

⇒ τις μεμβράνες των εντερικών κυττάρων που αποφολιδώνονται καθημερινά

⇒ το λίπος που έχει υποστεί ατελή πέψη.

Το άπεπτο φυτικό λίπος απεδείχθη ότι μειώνει τη ποσότητα του DAG στα κόπρανα και η μείωση αυτή έχει σχέση με το είδος των ινών που καταναλώνονται Η διατροφή με σιτάρι οδήγησε σε μείωση του DAG των κοπράνων, ενώ η βρώμη δεν είχε κανένα αποτέλεσμα και το καλαμπόκι οδήγησε σε αύξηση.

Ένας τέταρτος μηχανισμός μέσω του οποίου πιθανώς να ασκούν την προστατευτική τους δράση οι φυτικές ίνες, είναι διαμέσου της αναστολής της δράσης των χολικών οξέων. Τα χολικά οξέα έχουν θεωρηθεί σαν παράγοντας που ενισχύει τους βασικούς αιτιολογικούς μηχανισμούς στην καρκινογένεση στο ΠΕ και διεγείρουν τον πολλαπλασιασμό του επιθηλίου(11-13,15). Φαίνεται ότι το άπεπτο φυτικό υπόλειμμα μειώνει την ποσότητα των αποβαλλομένων χολικών οξέων και ιδίως των δευτερογενών (5,7,) και αυτή η δράση εξαρτάται από το είδος του άπεπτου φυτικού υπολείμματος (14). Επίσης υποστηρίζεται ότι η μείωση της ποσότητας των αποβαλλομένων χολικών οξέων έχει σχέση με το είδος των ινών. Μεγαλύτερη μείωση παρατηρείται κατά τη διατροφή με ίνες σίτου, καμιά μείωση με ίνες βρώμης, ενώ με τις ίνες του καλαμποκιού έχουμε μείωση του δεοξυχολικού και αύξηση του λιθοχολικού και των ολικών χολικών οξέων. Ακόμη, αναφέρεται ότι η προσθήκη λακτουλόζης μπορεί να μειώσει το σχηματισμό του δεοξυχολικού έως και 90% (15). Όπως αναφέρθηκε και για τις βιοχημικές διεργασίες της χλωρίδας του ΠΕ έτσι και για την ποσότητα των αποβαλλομένων χολικών οξέων φαίνεται ότι παίζει σημαντικό ρόλο το είδος των ινών.

Η διαφορετική προστασία που παρέχουν τα διάφορα είδη ινών έχει αποδοθεί στη διαφόρου βαθμού ζύμωση για κάθε τύπο ίνας. Τα παράγωγα των πολυσακχαριτών διασπώνται από τη μικροβιακή χλωρίδα σε **CO₂, H₂, μεθάνιο** και **λιπαρά οξέα ελαφράς αλύσου**. Φαίνεται ότι τα προϊόντα της ζύμωσης και η δράση που αυτά μπορεί να εξασκούν εξαρτάται από το είδος των ινών.

Τα πειραματικά αυτά δεδομένα ενισχύονται από πληθώρα κλινικών μελετών που αναφέρουν ότι η αυξημένη πρόσληψη φυτικών ινών (που οδηγεί σε αυξημένο άπεπτο φυτικό υπόλειμμα) είναι ένας από τους κυριότερους προστατευτικούς παράγοντες, της

διατροφής, για την εμφάνιση καρκίνου παχέος εντέρου (16-26). Η δράση μάλιστα αυτή φαίνεται να μπορεί ακόμη και να εξουδετερώσει τον επιβαρυντικό ρόλο άλλων διατροφικών παραγόντων όπως οι ολικές θερμίδες ή το λίπος ζωικής προέλευσης (26). Επίσης το άπεπτο φυτικό υπόλειμμα που προέρχεται από σιτάρι, φρούτα και λαχανικά φαίνεται ότι είναι αυτό που ασκεί την προστατευτική δράση, όπως άλλωστε αναφέρεται και στα παραπάνω πειραματικά δεδομένα (18,19). Τέλος μια μετα-ανάλυση 13 case-control μελετών (27) δείχνει το ξεκάθαρο όφελος από την κατανάλωση μεγάλων ποσοτήτων άπεπτου φυτικού υπολείμματος (τα OR για την 4η και 5η δεκαετία της ζωής είναι 0,63 και 0,53 αντίστοιχα).

1.1.1.2 ΒΑΣΙΚΑ ΘΡΕΠΤΙΚΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ

Η κατανάλωση διαφόρων τροφίμων, και κατά συνέπεια της ενέργειας που προσφέρουν καθώς και των θρεπτικών συστατικών που περιέχουν, έχει συσχετισθεί άμεσα με τον κίνδυνο για ανάπτυξη καρκίνου του παχέος εντέρου. Τα περισσότερα δεδομένα προέρχονται από case-control μελέτες που έχουν γίνει ανά τον κόσμο καθώς οι μακροχρόνιες προοπτικές έρευνες συναντούν πολλές δυσκολίες στην πραγματοποίησή τους. Έτσι τα στοιχεία που αναλύονται έχουν τον περιορισμό ότι προέρχονται από αυτά που ανακαλεί στη μνήμη του ο ασθενής ή ο μάρτυρας, τη συγκεκριμένη στιγμή της συμπλήρωσης του ερωτηματολογίου. Ακόμη, τα ίδια τα ερωτηματολόγια όσο πλήρη και σωστά δομημένα και να είναι, δε μπορούν να καλύπτουν όλο το φάσμα των διαιτητικών ιδιαιτεροτήτων ενός ατόμου. Παρ' όλα αυτά θα πρέπει κανείς να αναγνωρίσει ότι αυτού του τύπου οι μελέτες έχουν οδηγήσει στη μεγάλη πρόοδο που έχει επιτευχθεί στην κατανόηση της καρκινογένεσης, ιδίως στον κολοορθικό καρκίνο.

Η αυξημένη κατανάλωση κρέατος (ιδίως αυτού που περιγράφεται σαν “κόκκινο κρέας”) και κατά συνέπεια ζωικής προέλευσης πρωτεΐνης και λίπους συνοδεύεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης κολοορθικού καρκίνου (16-35). Οι Manousos et al¹⁶ αναφέρουν ότι αυτοί που ήταν στην ομάδα με μεγάλη κατανάλωση κρέατος/χαμηλή πρόσληψη λαχανικών εμφάνιζαν 8 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για καρκίνο παχέος εντέρου σε σχέση με αυτούς που ήταν στην ομάδα με χαμηλή κατανάλωση κρέατος/υψηλή πρόσληψη λαχανικών. Οι Willet et al¹⁷ αναφέρουν ότι το λίπος φυτικής προέλευσης δεν έχει κανένα επιβαρυντικό ρόλο, ενώ άλλες μελέτες (29,33) αναφέρουν τον επιβαρυντικό ρόλο των κορεσμένων λιπών και τον προστατευτικό των πολυακόρεστων λιπών. Υπάρχουν όμως και δημοσιεύσεις που ισχυρίζονται ότι το είδος του λίπους δεν φαίνεται να επηρεάζει τον κίνδυνο για την εμφάνιση κολοορθικού καρκίνου (34). Αντικρουόμενες είναι οι απόψεις για το εάν η αυξημένη κατανάλωση κρέατος και ως εκ τούτου ζωικού λίπους συνοδεύεται με τον ίδιο κίνδυνο για την εμφάνιση καρκίνου σε όλες τις θέσεις του κόλου και το ορθό. Ορισμένοι υποστηρίζουν ότι η κατανάλωση υψηλών ποσοτήτων συνδέεται με αυξημένη εμφάνιση καρκίνου στο αριστερό κόλον, αλλά όχι στο δεξιό (35). Άλλοι ισχυρίζονται ότι η κατανάλωση “κόκκινου κρέατος” συσχετίζεται με την εμφάνιση καρκίνου στο δεξιό κόλο, ενώ αυτή προπαρασκευασμένου ή συντηρημένου κρέατος με καρκίνο του ορθού (31). Τα αυγά, κυρίως λόγω των υψηλών ποσοτήτων κορεσμένων λιπών και χοληστερόλης έχουν συσχετισθεί επιβαρυντικά με τον κολοορθικό καρκίνο, ενώ τα ψάρια και τα θαλασσινά, πλούσια σε φυτικό λίπος, προστατευτικά (17,24,28,31). Ακόμη έχει συσχετισθεί ο

τρόπος μαγειρέματος του κρέατος και ο βαθμός ψησίματος του με την εμφάνιση κολοροθικού καρκίνου (35). Έτσι, τα άτομα που καταναλώνουν το κρέας υπερβολικά ψημένο φαίνεται να βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο από αυτά που το προτιμούν μέτρια ψημένο. Επίσης ο βρασμός του κρέατος είναι ο πιο επιβαρυντικός τρόπος μαγειρέματος, πιθανώς λόγω απελευθέρωσης υψηλών ποσοτήτων καρκινογόνων ουσιών, όπως αμμωνίας, νιτροζαμινών, νιτρικών ενώσεων και ετεροκυκλικών αμινών (36). Τέλος μία μελέτη σε άτομα με θετικό οικογενειακό ιστορικό (που θα μπορούσαν να ενταχθούν στα πλαίσια του συνδρόμου Lynch) δείχνει ότι η κατανάλωση μεγαλύτερων ποσοτήτων κρέατος ευνοεί την εμφάνιση κολοροθικού καρκίνου και μάλιστα σε μικρότερη ηλικία (32). Σε αντιδιαστολή όμως με όλα τα παραπάνω μια προοπτική μελέτη στην Ολλανδία, δεν φανέρωσε καμία συσχέτιση ανάμεσα στην κατανάλωση κρέατος και την εμφάνιση κολοροθικού καρκίνου, πλην της περίπτωσης του προπαρασκευασμένου ή συντηρημένου κρέατος (37).

Οι περισσότερες αναφορές δείχνουν να συμφωνούν και στον επιβαρυντικό ρόλο των ζωικής προέλευσης πρωτεϊνών σε σχέση με αυτές από φυτικές τροφές (17,21,26,28-30). Παρ' όλα αυτά δεν είναι ευκρινές αν αυτό είναι επιφαινόμενο λόγω του ότι οι πρωτεΐνες αυτές περιέχονται σε τρόφιμα πλούσια σε κορεσμένα λίπη και τα οποία προέρχονται από κρέας και παράγωγά του. Επίσης η κατανάλωση μόνο- και δυσακχαριτών αναφέρεται να αποτελεί επιβαρυντικό παράγοντα (19,26,30,32,38-39). Ιδιαίτερος λόγος γίνεται τελευταία για τη συσχέτιση τόσο του σακχαρώδη διαβήτη (39), όσο και της υψηλής κατανάλωσης ζυμαρικών και ζάχαρης (30,32,38-39) με τον καρκίνο του παχέος εντέρου. Εικάζεται ότι αυτή η συσχέτιση διαμεσολαβείται από έναν αυξητικό παράγοντα που μοιάζει με τον υποδοχέα της Ινσουλίνης (insulin-like-growth factor I) που δρα σαν συνπαράγοντας στην ανάπτυξη καρκινικών κυτταρικών σειρών παχέος εντέρου in vitro.

Η προστατευτική δράση των φρούτων και των λαχανικών φαίνεται να είναι πολυπαραγοντική, υπάρχει όμως γενική παραδοχή ως προς αυτή τη δράση τους (17-34,38-40,49-51). Τα φρούτα και τα λαχανικά προσδίδουν ποσότητα άπεπτου φυτικού υπολείμματος το οποίο εξασκεί την προαναφερόμενη προστατευτική του δράση. Επίσης οι αυξημένες ποσότητες βιταμινών (κυρίως β-καροτίνης, βιταμίνης C, Ριβοφλαβίνης, φιλικού οξέως) που περιέχουν φαίνεται να παίζουν ιδιαίτερο ρόλο στην προστασία από τη νεοπλασία (19,30,32,38,49-50). Η προστατευτική δράση της βιταμίνης C έχει αναφερθεί από πολλές μελέτες (19,30,32,49-50) και φαίνεται κυρίως να εξασκείται μέσω της αντιοξειδωτικής της δράσης. Παρουσιάζεται, δε, να μπορεί να αντισταθμίζει τα βλαπτικά αποτελέσματα άλλων ομάδων τροφίμων. Η β-καροτίνη αναφέρεται και μελετάται την τελευταία δεκαετία αυτόνομα και όχι σαν βιταμίνη Α μαζί με τη ρετινόλη. Και αυτό γιατί φαίνεται ότι η δράση των δύο αυτών ουσιών είναι διαφορετική. Πληθώρα μελετών αναφέρεται στην προστατευτική δράση της β-καροτίνης σε όλους τους τύπους καρκίνου του γαστρεντερικού σωλήνα και άρα στο παχύ έντερο σε αντίθεση με τη ρετινόλη η οποία αναφέρεται είτε σαν επιβαρυντικός παράγοντας είτε σαν θρεπτικό συστατικό με ουδέτερη δράση (30,32,38,49-50). Θα πρέπει εδώ να σημειωθεί ότι η ρετινόλη προέρχεται από ζωικές τροφές με υψηλή περιεκτικότητα σε λίπος, ιδίως κορεσμένο, ενώ η β-καροτίνη περιέχεται κυρίως στα φρούτα και στα λαχανικά, γεγονός που εξηγεί σε κάποιο βαθμό την αναφερόμενη διαφορά τους σαν θρεπτικά συστατικά στην εμφάνιση του κολοροθικού καρκίνου. Το φυλικό οξύ θεωρείται από τους περισσότερους σαν προστατευτικός παράγοντας για τον καρκίνο του παχέος εντέρου

(25,52). Ωστόσο η πολυπλοκότητα του μεταβολισμού του και η συχνή ύπαρξη μεταλλάξεων στα ένζυμα που τον διαμεσολαβούν κάνουν την εξαγωγή συμπερασμάτων από τέτοιου είδους μελέτες ιδιαίτερα επισφαλή. Τέλος ο σίδηρος αναφέρεται να έχει επιβαρυντικό ρόλο (19,53) στην ανάπτυξη του κολοορθικού καρκίνου ιδίως όταν στο εντερικό περιεχόμενο υπάρχει σημαντική ποσότητα λίπους.

Έντονο είναι το ενδιαφέρον για το ρόλο του ασβεστίου και της βιταμίνης D στην καρκινογένεση στο παχύ έντερο. Σε μία προοπτική 19-ετή μελέτη ο Garland et al⁵⁴ κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η ημερήσια προσθήκη στη δίαιτα 3,8μg βιταμίνης D είναι ικανή να μειώσει τον κίνδυνο για εμφάνιση καρκίνου του παχέος εντέρου κατά 2 φορές σε σχέση με αυτούς που δε γινόταν προσθήκη βιταμίνης D στη δίαιτα. Επίσης case-control μελέτες αναφέρουν παρόμοια αποτελέσματα τόσο για το ασβέστιο όσο και για τη βιταμίνη D (55-59). Η δράση της βιταμίνης D φαίνεται να ασκείται μέσω της κινητοποίησης ασβεστίου, της καλύτερης απορρόφησης του από το έντερο, τη μείωση της αποβολής του και γενικά την αύξηση των επιπέδων του στον οργανισμό.

Οι μηχανισμοί μέσω των οποίων δρα το ασβέστιο, είναι ακόμη αντικείμενο εικασιών και υποθέσεων. Μια πιθανή διαδικασία είναι η αναστολή της δράσης των χολικών αλάτων στον αυλό του παχέος εντέρου. Τα χολικά οξέα δρουν στον εντερικό βλεννογόνο και προκαλούν αύξηση του πολλαπλασιασμού των επιθηλιακών κυττάρων. Το ασβέστιο προλαμβάνει αυτή τη διεργασία με δύο τρόπους. Πρώτον, δρα σαν αναστολέας του πολλαπλασιασμού στα κύτταρα του εντερικού βλεννογόνου. Σε μία μελέτη αναφέρεται ότι αυτή η δράση του ασβεστίου διαμεσολαβείται από το περιβάλλον του εντερικού αυλού και επηρεάζεται από το είδος του λίπους της διατροφής (62) Συγκεκριμένα η δίαιτα η πλούσια σε κορεσμένο λίπος φαίνεται να ευοδώνει την αναστολή του πολλαπλασιασμού των επιθηλιακών κυττάρων από το ασβέστιο, ενώ αυτή που είναι πλούσια σε μόνο- και πόλυ- ακόρεστα λίπη δεν την ευνοεί. Δεύτερον σχηματίζει σύμπλοκα με τα χολικά οξέα και έτσι είτε προκαλεί την καθίζηση τους είτε τα κάνει αβλαβή για τον εντερικό βλεννογόνο (58,60-61). Οι van de Meer⁶⁰ et al υποστηρίζουν ότι η μέγιστη μείωση της τοξικότητας των χολικών αλάτων από σύμπλοκα ασβεστίου-φωσφόρου (CaPi) και όχι από ιόντα ασβεστίου (Ca⁺⁺).

Υπάρχει, όμως και ένας αριθμός αναφορών σύμφωνα με τις οποίες οι μεγάλες ποσότητες βιταμίνης D και ασβεστίου και ιδιαίτερα η φαρμακευτική τους προσθήκη στη δίαιτα, είναι επιβαρυντικός παράγοντας και ευνοεί την ανάπτυξη καρκίνου παχέος εντέρου (49, 63 -64). Η πιθανή εξήγηση είναι ότι οι τροφές πλούσιες σε ασβέστιο είναι πλούσιες σε θερμίδες και κορεσμένα λίπη γνωστά για το ρόλο τους στην καρκινογένεση στο παχύ έντερο.

Τέλος μεμονωμένες αναφορές υπάρχουν για διάφορα ιχνοστοιχεία και βιταμίνες (σελήνιο, νικοτινικό οξύ, βιταμίνη E) που δεν θα αναφερθούν επειδή και ο αριθμός των στοιχείων που διαθέτουμε είναι περιορισμένος και γιατί δεν έχει με άλλες μελέτες επιβεβαιωθεί η συσχέτιση του, θετικά ή αρνητικά με τον κολοορθικό καρκίνο.

1.1.1.3. ΑΛΚΟΟΛ

Ο ρόλος της κατανάλωσης αλκοολούχων στον καρκίνο του παχέος εντέρου αποτελεί αντικείμενο διχογνωμιών και αμφισβητήσεων εδώ και τρεις δεκαετίες. Οι

περισσότεροι ερευνητές αναφέρουν ότι η κατανάλωση αλκοόλ δεν φαίνεται να επηρεάζει την καρκινογένεση στο παχύ έντερο (17,22, 25-26,28). Υπάρχουν όμως αναφορές ότι η κατανάλωση αλκοολούχων και ιδιαίτερα μύρας, η οποία περιέχει μεγάλες ποσότητες νιτροζαμινών, είναι παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη καρκίνου στο παχύ έντερο (21,65-67). Ο κίνδυνος αυτός αναφέρεται ότι είναι μεγαλύτερος για τους άνδρες. Επίσης η κατανάλωση μεγάλων ποσοτήτων μύρας φαίνεται να συνδέεται με ανάπτυξη καρκίνου στο ορθό αλλά όχι στο κόλον.

1.1.2. ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΣ ΜΗ ΠΟΛΥΠΟΣΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ (HNPCC ή ΣΥΝΔΡΟΜΟ LYNCH)

Ο κληρονομικός μη πολυποσικός καρκίνος του παχέος εντέρου (Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer) ή σύνδρομο Lynch ή Οικογενές σύνδρομο καρκίνου (Cancer Family Syndrome) ταυτοποιείται για πρώτη φορά από το Lynch στα μέσα της δεκαετίας του 1960. Περιγράφει την εμφάνιση ενός κληρονομικού συνδρόμου το οποίο χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση καρκίνου του παχέος εντέρου, αλλά και ορισμένων άλλων νεοπλασιών (συχνότερα καρκίνο του ενδομητρίου), σε άτομα της ίδιας οικογένειας. Η πρώτη βέβαια αναφορά είχε γίνει το 1913 από τον παθολογοανατόμο Aldred Warthin, ο οποίος περιέγραψε μία οικογένεια (γνωστή σαν οικογένεια G) με χαρακτηριστικά κληρονομικού καρκίνου παχέος εντέρου. Η οικογένεια G πληρεί σήμερα τα κριτήρια που απαιτούνται ώστε να θεωρηθεί ότι τα μέλη έπασχαν από το κληρονομικό αυτό σύνδρομο.

Το σύνδρομο HNPCC χαρακτηρίστηκε εξ αρχής σαν γονιδιακή διαταραχή κληρονομούμενη με τον αυτόσωμο επικρατούντα χαρακτήρα. Με την πάροδο του χρόνου φάνηκε ότι τα μέλη των οικογενειών που είχαν τα χαρακτηριστικά του συνδρόμου εμφάνιζαν συχνότερα όχι μόνο καρκίνο του παχέος εντέρου αλλά και του ενδομητρίου, των ωοθηκών, του στομάχου, του παγκρέατος και σπανιότερα των χοληφόρων, του ουροποιητικού συστήματος και του λάρυγγα (107). Έτσι έγινε διαχωρισμός σε Lynch I που περιλαμβάνει την εμφάνιση κολοορθικού καρκίνου και Lynch II που περιλαμβάνει και την εμφάνιση των υπολοίπων τύπων καρκίνου που εμφανίζονται σε οικογένειες που αναφέρονται ότι εκφράζουν το σύνδρομο (105-106).

Για τον καθορισμό των οικογενειών που εκφράζουν το σύνδρομο χρησιμοποιούνταν κυρίως τα κριτήρια του Amsterdam τα οποία είναι τα εξής :

- * παρουσία τουλάχιστον τριών ατόμων, δύο ή περισσότερων συνεχόμενων γενεών με κολοορθικό καρκίνο, εκ των οποίων ο ένας να έχει συγγένεια α' βαθμού με τους υπόλοιπους δύο
- * ένα τουλάχιστον από τα μέλη της οικογένειας πρέπει να έχει εμφανίσει κολοορθικό καρκίνο πριν την ηλικία των 50 ετών
- * πρέπει να έχει αποκλεισθεί η ύπαρξη συνδρόμου οικογενούς πολυποδίασης.

Οι καρκίνοι του παχέος εντέρου που εμφανίζονται σε μέλη των οικογενειών που πάσχουν από το σύνδρομο αναφέρεται ότι έχουν ιδιαίτερα χαρακτηριστικά :

- ⇒ εντοπίζονται σε ποσοστό μεγαλύτερο του 50% στο δεξιό κόλον, έως την σπληνική καμπή(105, 109-110)
- ⇒ συχνά κατά την στιγμή της αρχικής διάγνωσης υπάρχει πολυεστική ανάπτυξη συγγρόνων νεοπλασμάτων (105-106,111)
- ⇒ είναι συχνότερα βλεννώδους τύπου ιστολογικά (110,112)

⇒ συνοδεύονται από καλύτερη πρόγνωση σε σχέση με το σποραδικό καρκίνο του παχέος εντέρου και τον καρκίνο σε έδαφος οικογενούς πολυποδίασης (113-114).

Η συχνότητα του συνδρόμου, είναι ένα σημείο που υπάρχουν μεγάλες διαφορές. Πλήθος επιδημιολογικών ερευνών την τελευταία εικοσαετία σε διάφορες περιοχές της γης έχουν αναφέρει συχνότητα από 0,3% έως 15% επί του συνόλου των καρκίνων του παχέος εντέρου στις συγκεκριμένες περιοχές. Για παράδειγμα μία μελέτη στην Ιταλία αναφέρει ότι το 5% των ατόμων με καρκίνο του παχέος εντέρου στη Βόρειο Ιταλία πληρούσαν τα κριτήρια του Amsterdam, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό στην Νότιο Ιταλία ήταν > 1% (115). Αυτό μπορεί να αποδοθεί είτε σε διαφορές στο γενετικό υλικό των κατοίκων διαφορετικών περιοχών, είτε στην ανεπάρκεια του κληρονομικού ιστορικού και των υφιστάμενων κριτηρίων να καθορίσουν τις οικογένειες που εκφράζουν το σύνδρομο.

Γίνεται λοιπόν εύκολα κατανοητό ότι η μεγαλύτερη έως σήμερα πρόοδος που έχει επιτευχθεί αναφορικά με το σύνδρομο αυτό είναι η ανεύρεση της γονιδιακής του βάσης. Την τελευταία δεκαετία πληθώρα μελετών έχουν αποδείξει ότι υπάρχουν μεταλλάξεις κυρίως στα γονίδια **hMSH2**, **hMLH1** αλλά και στα **hPMS1**, **hPMS2** και πρόσφατα στο **hMSH6/GTBP** (105-106, 116-131). Τα γονίδια αυτά είναι υπεύθυνα για τη διόρθωση βλαβών κατά την αντιγραφή (*Mismatch Repair - MMR genes*), με αποτέλεσμα η μη σωστή λειτουργικότητα τους να οδηγεί σε λάθη κατά την αντιγραφή του DNA (*Replication Errors RER*) που έχει σαν αποτέλεσμα την αστάθεια του γονιδιακού υλικού του κυττάρου. Αναγνώριση μεταλλάξεων σε κάποιο από αυτά τα γονίδια γίνεται σε ποσοστό > 70% στις οικογένειες που κλινικά πληρούν τα κριτήρια του συνδρόμου (105). Αναγνώριση μεταλλάξεων στα γονίδια hMSH2 και hMLH1 καλύπτει το 50% των κλινικά αναγνωριζόμενων περιπτώσεων του συνδρόμου (105). Η ειδικότητα αυξάνεται στις περιπτώσεις που πληρούνται πλήρως τα κριτήρια του Amsterdam και η ηλικία των ασθενών είναι μικρότερη των 45 ετών (123-125). Σε μία πρόσφατη αναφορά μελετήθηκαν τα κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών με σποραδικό καρκίνο παχέος εντέρου και εκείνων που εμφάνιζαν μεταλλαγμένο είτε το hMLH1 είτε το hMSH2 (129). Υπάρχουν αναφορές ότι η ύπαρξη αυτών των γενετικών βλαβών κάνει τα κύτταρα του βλεννογόνου του παχέος εντέρου πιο ευαίσθητα στη δράση των μιτογόνων των τροφών (126). Οι ασθενείς με σποραδικό καρκίνο παχέος εντέρου ήταν μεγαλύτεροι (διάμεση ηλικία 69 έτη) σε σχέση με τους ασθενείς που παρουσίαζαν κάποια από τις δύο μεταλλάξεις (διάμεση ηλικία 44 και 46 για hMLH1 και hMSH2 αντίστοιχα). Επίσης η εντόπιση της νόσου ήταν κυρίως στο Αριστερό κόλο και το ορθό για τους ασθενείς με τη σποραδική μορφή της νόσου, σε αντίθεση με τους φορείς των μεταλλάξεων στους οποίους η εντόπιση της νόσου ήταν κυρίως Δεξιά. Τα σύγχρονα νεοπλάσματα ήταν σε ποσοστό 7,4 για τους ασθενείς που έφεραν μετάλλαξη στο hMLH1, 6,7% γι' αυτούς που έφεραν μετάλλαξη στο hMSH2 και 2,4% για τους ασθενείς με τη σποραδική μορφή της νόσου. Τέλος η δεκαετής επιβίωση ήταν 68,7% για τους φορείς των μεταλλάξεων και 47,8% για τους υπολοίπους. Υπάρχει δηλαδή πλήρης εναρμόνιση της ύπαρξης γενετικής βλάβης στα συγκεκριμένα γονίδια και της κλινικής εικόνας του συνδρόμου έτσι όπως αυτή έχει περιγραφεί εδώ και δύο δεκαετίες. Επίσης σε ασθενείς με θετικό οικογενειακό ιστορικό που δεν πληρεί όμως τα κριτήρια του Amsterdam, η ανίχνευση μεταλλάξεων στα προαναφερθέντα γονίδια είναι σπάνια (125). Σήμερα θεωρείται βέβαιο ότι η ανίχνευση μεταλλάξεων στα προαναφερθέντα γονίδια, υποδηλώνει την ύπαρξη συνδρόμου HNPCC. Τέλος οι φορείς αυτών των γενετικών ανωμαλιών έχει δειχθεί ότι

έχουν αυξημένη δραστηριότητα των τελομερασών, πράγμα που επιτείνει την αστάθεια του γονιδιώματος (130).

Το πρόβλημα πλέον εντοπίζεται στο να εξηγηθεί τι συμβαίνει με το υπόλοιπο ένα τρίτο των ασθενών, οι οποίοι έχουν το κληρονομικό ιστορικό και την κλινική εικόνα του συνδρόμου του οικογενούς μη πολυποσικού καρκίνου του παχέος εντέρου, αλλά δεν μπορεί να ανιχνευθεί γονιδιακή βλάβη με τις υπάρχουσες μεθόδους. Μελέτες που έχουν προσπαθήσει να συσχετίσουν την ύπαρξη λαθών αντιγραφής με την ανίχνευση αυτής της υποομάδας ασθενών δεν έχουν δώσει αποτελέσματα (127).

Κλείνοντας αξίζει να σημειώσουμε ότι η έρευνα για τον οικογενή μη πολυποσική καρκίνο του παχέος εντέρου μπορεί να αποτελέσει πρότυπο για το πώς από την κλινική παρατήρηση οδηγηθήκαμε στην επιδημιολογική έρευνα και την αποσαφήνιση της κλινικής εικόνας και στη συνέχεια στην ανάδειξη της γενετικής ανωμαλίας. Και ίσως στο άμεσο μέλλον στην ανίχνευση της γονιδιακής βλάβης και πιθανόν στην πρόληψη της νεοπλασίας.

1.1.3. ΦΥΣΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ, ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ ΘΕΡΜΙΔΩΝ ΚΑΙ ΣΩΜΑΤΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ

Ένας άλλος παράγοντας που σχετίζεται με τη διατροφή και του οποίου ο επιβαρυντικός του ρόλος φαίνεται να γίνεται ομόφωνα αποδεκτός είναι η υψηλή κατανάλωση θερμίδων, που συνοδεύεται από παχυσαρκία και κυρίως από αυξημένη μάζα σώματος (BMI). Όλες οι αναφορές συμφωνούν ότι η υψηλή κατανάλωση ενέργειας συνοδεύεται από αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση κολοορθικού καρκίνου (21,22,26,33,40-43). Επίσης η παχυσαρκία και κυρίως ο αυξημένος δείκτης σωματικής μάζας θεωρούνται επιβαρυντικά στοιχεία που ευνοούν την ανάπτυξη του κολοορθικού καρκίνου (33,40-43). Ο αυξημένος δείκτης σωματικής μάζας (BMI) τείνει σήμερα να θεωρείται σαν η πιο ακριβής ανθρωπομετρική τιμή για τη συσχέτιση με τον κολοορθικό καρκίνο (42). Υπάρχουν αναφορές που ισχυρίζονται ότι η παχυσαρκία οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση καρκίνου παχέος εντέρου στους άρρενες, αλλά όχι στα θήλεα (44). Σαν πιθανή εξήγηση αναφέρεται το γεγονός ότι το λίπος στους άνδρες συσσωρεύεται στην κοιλιακή χώρα, ενώ στις γυναίκες γύρω από τους γλουτούς και τους μηρούς. Είναι γνωστό ότι το κοιλιακό λίπος είναι το βιολογικώς δραστικό και αυτό το γεγονός θα μπορούσε να δώσει μία εξήγηση στην επιδημιολογική παρατήρηση. Επίσης τα παραπάνω ευρήματα φαίνεται (47-48) να ισχύουν και για τον κίνδυνο ανάπτυξης καλοηθών αδενωμάτων στο παχύ έντερο (του τύπου των υψηλού κινδύνου για εξαλλαγή).

Επίσης η φυσική δραστηριότητα, είτε σαν έντονη επαγγελματική απασχόληση είτε σαν αθλητική δραστηριότητα έχει συσχετισθεί με προστατευτικό ρόλο στην ανάπτυξη καρκίνου παχέος εντέρου (40,68-72). Αυτός ο προστατευτικός ρόλος φαίνεται να αφορά περισσότερο τον καρκίνο του κόλου και πολύ λιγότερο ή καθόλου τον καρκίνο του ορθού. Αν και η περισσότεροι συμφωνούν στο ότι η μακροχρόνια άσκηση είναι αυτή που έχει προστατευτικό χαρακτήρα, μια πρόσφατη μελέτη δείχνει μείωση του κινδύνου ανάπτυξης αδενωμάτων στο παχύ έντερο ακόμη και με πρόσφατη (λιγότερο από πέντε έτη) έναρξη έντονης σωματικής δραστηριότητας (72).

Ο μηχανισμός μέσω του οποίου ασκείται η ευεργετική αυτή δράση της άσκησης δεν είναι γνωστός. Προτείνονται σαν πιθανές εξηγήσεις :

- ◇ Η μείωση του χρόνου διάβασης των κοπράνων στο παχύ έντερο, μέσω της κινητοποίησης του γαστρεντερικού σωλήνα από την άσκηση. Έτσι ουσίες με πιθανή καρκινογενετική δράση αποβάλλονται ταχύτερα από το ενδοαυλικό περιβάλλον του εντέρου.
- ◇ Μειώνει τα επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης στον ορό, εξουδετερώνοντας έτσι τις πιθανές τους βλαπτικές ενέργειες, που έχουν αναφερθεί προηγουμένως.
- ◇ Τα άτομα που ασκούνται έχουν ή αποκτούν ορθότερες διαιτητικές συνήθειες από αυτά που δεν ασκούνται.
- ◇ Έχει επίδραση στο ανοσολογικό σύστημα, κινητοποιώντας τα T- και B-λεμφοκύτταρα, τα NK κύτταρα, καθώς και την έκκριση λεμφοκινών και βελτιώνοντας έτσι την ανοσοεπιτήρηση

1.1.4. ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Αντικρουόμενες είναι οι απόψεις σχετικά με την επίδραση των ορμονικών (ενδογενή οιστρογόνα, αντισυλληπτικά δισκία) και αναπαραγωγικών παραγόντων (εμμηναρχή, αριθμός κυήσεων, εμμηνόπαυση). Σε αρκετές case-control μελέτες γίνεται η παρατήρηση ότι άτεκνες γυναίκες εμφανίζουν συχνότερα κολοορθικό καρκίνο. Ωστόσο σε πολλές περιπτώσεις τα αποτελέσματα είναι εκ διαμέτρου αντίθετα. Υπάρχουν ανακοινώσεις που ισχυρίζονται ότι οι πολύτεκνες μητέρες είναι σε χαμηλότερο κίνδυνο από τις υπόλοιπες (73-76). Άλλες εργασίες αναφέρουν ότι ο αριθμός των κυήσεων δεν έχει καμία επίπτωση στον κολοορθικό καρκίνο (77-78, 80-81). Άλλοι ερευνητές ανακοινώνουν ότι ο μεγάλος αριθμός κυήσεων προδιαθέτει για ανάπτυξη νεοπλασίας στο παχύ έντερο (79).

Αν και οι περισσότεροι συμφωνούν ότι η χρήση αντισυλληπτικών δισκίων ή η θεραπεία υποκατάστασης με οιστρογόνα δεν επηρεάζει την εμφάνιση κολοορθικού καρκίνου (77,81), υπάρχουν και αναφορές που ισχυρίζονται το αντίθετο (80). Γενικά θα μπορούσε να πει κανείς ότι η συσχέτιση των αναπαραγωγικών και ορμονικών παραγόντων με την εμφάνιση καρκίνου στο κόλο και στο ορθό είναι εξαιρετικά επισφαλής, και τα αποτελέσματα των ερευνητικών εργασιών που υπάρχουν αντικρουόμενα.

1.1.5. ΜΗ ΣΤΕΡΟΕΙΔΗ ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ (NSAIDs)

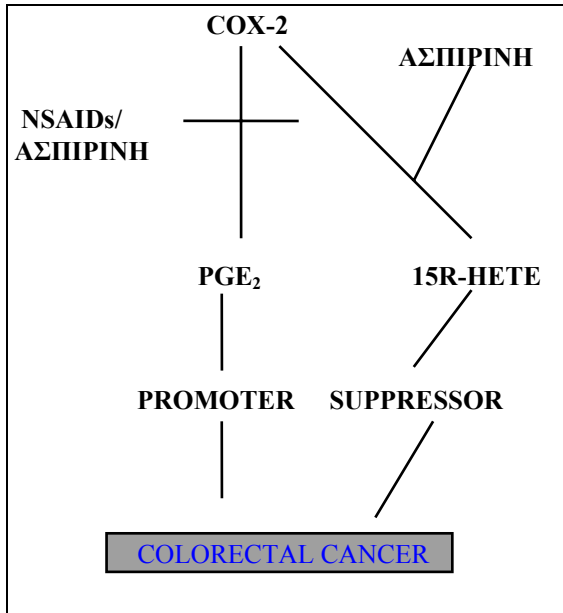
Την τελευταία δεκαετία γίνεται, στη διεθνή βιβλιογραφία, όλο και περισσότερο λόγος για την αναφερόμενη προστατευτική δράση των NSAIDs (και κυρίως της ασπιρίνης, της ιβουπροφαίνης, της πιροξικάμης και του μεφαιναμικού οξέος) στην εμφάνιση καρκίνου του κόλου και του ορθού. Ιδιαίτερα μετά την ανακοίνωση των Thun et al⁸², οι οποίοι έκαναν λόγο για μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου παχέος εντέρου κατά 50% σε άτομα τα οποία λάμβαναν πάνω από 20 δισκία ασπιρίνης το μήνα. Η μελέτη αυτή δέχθηκε έντονη κριτική τόσο όσον αφορά το σχεδιασμό της, όσο και ως προς την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων (83). Ωστόσο πληθώρα αναφορών φαίνεται να συντάσσεται με την αρχική ανακοίνωση του Baron και των συνεργατών του. Θα προσπαθήσουμε να κάνουμε μια εκτενή παρουσίαση του θέματος που παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον. Κυρίως λόγω του ότι είναι πολύ πιο εύκολο, αλλά ίσως και πιο επικίνδυνο να προσθέσει κάποιος ένα δισκίο ασπιρίνης παρά να αλλάξει διαιτητικές συνήθειες και τρόπο ζωής σε ολόκληρες ομάδες πληθυσμού.

Οι πρώτες ενδείξεις ξεκίνησαν με τη μελέτη (84), ήδη από το 1983, της δράσης των NSAIDs σε ασθενείς που εκδήλωναν το σύνδρομο της οικογενούς πολυποδίασης. Αναφέρθηκε λοιπόν από τους Waddell et al⁸⁴ ότι η θεραπεία ασθενών με σουλινδάκη μείωνε τον αριθμό των πολυπόδων στο ορθό. Μια τυχαιοποιημένη μελέτη σε άτομα που έπασχαν από οικογενή πολυποδίαση έδειξε μείωση τόσο του αριθμού, όσο και του μεγέθους των πολυπόδων στο παχύ έντερο στα άτομα που έπαιρναν σουλινδάκη, χωρίς όμως να πετύχει την πλήρη εξάλειψη όλων των βλαβών σε κάποιο ασθενή (85). Το αποτέλεσμα ήταν θεαματικό και συνέβαινε μέσα στο πρώτο τρίμηνο της θεραπείας. Σε μία άλλη μελέτη (86) οι ασθενείς με ιστορικό πολυπόδων, χωρίς όμως να εντάσσονται στα πλαίσια οικογενούς πολυποδίασης, τυχαιοποιούνταν μετά την πολυπεκτομή είτε να λάβουν θεραπεία με σουλινδάκη και παρακολούθηση ή να είναι μόνο σε παρακολούθηση. Απεδείχθη ότι η χορήγηση σουλινδάκης μειώνει τον σχετικό κίνδυνο για εμφάνιση νέου πολύποδα στον ένα χρόνο παρακολούθησης (RR = 0.52) σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν λάμβαναν σουλινδάκη.

Υπάρχουν, επίσης, στοιχεία από αρκετές αναδρομικές μελέτες (87-90) που αναφέρουν σημαντική μείωση του σχετικού κινδύνου για εμφάνιση κολοορθικού καρκίνου σε άτομα που λάμβαναν τακτικά NSAIDs (RR : 0.50-0.60). Ακόμη όλες οι προοπτικές μελέτες εκτός μίας (91) έδειξαν τον προστατευτικό ρόλο που φαίνεται ότι παίζουν τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (82, 92-94). Η πιο πολυσυζητημένη από αυτές είναι του Thun και των συνεργατών του στην οποία εντάχθηκαν > 600.000 άτομα. Κατά τη διάρκεια της μελέτης πέθαναν 80.000 άνθρωποι και πιστοποιητικά θανάτου βρέθηκαν στο 94% από αυτούς. Για τους άρρενες ο σχετικός κίνδυνος (RR) για θάνατο από καρκίνο παχέος εντέρου εκτιμήθηκε σε 0.77 όταν συγκρίθηκαν αυτοί που έπαιρναν ασπιρίνη σε σχέση με αυτούς που δεν έπαιρναν καθόλου ασπιρίνη, και 0.60 όταν συγκρίθηκαν αυτοί που λάμβαναν πάνω από 15 δισκία το μήνα σε σχέση με αυτούς που δεν λάμβαναν καθόλου ασπιρίνη. Οι αντίστοιχοι αριθμοί για τις γυναίκες ήταν 0.60 και 0.53.

Τα αποτελέσματα των παραπάνω ερευνών έρχονται να επιβεβαιώσουν μελέτες σε πειραματόζωα οι οποίες αναφέρουν μείωση της καρκινογένεσης είτε από έκθεση σε καρκινογενετικές ουσίες (95-96) είτε λόγω γονιδιακών βλαβών (97).

Η βιοχημική οδός που ακολουθούν τα NSAIDs και ιδίως η ασπιρίνη για να εκδηλώσουν την ευεργετική τους δράση στην πρόληψη του κολορθικού καρκίνου είναι αντικείμενο έρευνας, αλλά αρκετά στοιχεία έχουν προκύψει από τις έως τώρα μελέτες.



Στο σχήμα φαίνεται παραστατικά ο προτεινόμενος σήμερα, από τους περισσότερους, τρόπος δράσης της ασπιρίνης. Είναι γνωστό ότι τα NSAIDs αναστέλλουν την παραγωγή προσταγλανδινών από το αραχιδονικό οξύ, αναστέλλοντας τα ένζυμα που είναι υπεύθυνα γι' αυτή τη μεταβολική διεργασία, τις κυκλοξυγενάσες 1 και 2 (COX-1 και COX-2). Η αναστολή της COX-1 οδηγεί σε επιθηλιακές βλάβες, αιμορραγία και άλλες γαστρεντερικές διαταραχές, ενώ η αναστολή της PGE₂ μέσω της αναστολής της COX-2 οδηγεί στο αντιφλεγμονώδες αποτέλεσμα. Η ασπιρίνη θεωρείται ο ισχυρότερος αναστολέας της παραγωγής προσταγλανδινών. Επίσης έχει μία

σημαντική ιδιότητα που στερούνται τα υπόλοιπα NSAIDs. Μπορεί να διεγείρει την COX-2 ώστε να παράγει 15R-υδροξυ-εικοσιτετρανοϊκό (15R-HETE)οξύ, το οποίο είναι γνωστός αναστολέας της ανάπτυξης όγκων. Τόσο in vitro όσο και in vivo ο κολορθικός καρκίνος έχει αποδειχθεί ότι παράγει μεγάλες ποσότητες PGE₂ που αποτελεί επιταχυντή του ρυθμού πολλαπλασιασμού των επιθηλιακών κυττάρων (98-99). Φαίνεται επίσης ότι κατά τα πρώιμα στάδια ανάπτυξης του κολορθικού καρκίνου παρατηρείται μεγάλη αύξηση των τιμών της PGE₂ (100-101). Επίσης οι ίδιες μελέτες αναφέρουν την ανίχνευση αυξημένων ποσοτήτων COX-2 (από 2-50 φορές περισσότερο) σε ιστούς από καρκίνο του παχέος εντέρου, ενώ τα επίπεδα της COX-1 είναι σταθερά (100-102). Αυτές οι μελέτες, τόσο σε πειραματόζωα όσο και σε ανθρώπινους ιστούς θεωρούν ότι η αυξημένη ενεργοποίηση της COX-2 είναι υπεύθυνη για τα υψηλά επίπεδα PGE₂ που παρατηρούνται. Έτσι η ασπιρίνη αναστέλλοντας την COX-2 μπορεί να μειώσει την παραγωγή PGE₂, που είναι ουσία ευοδωτική για την ανάπτυξη της νεοπλασίας, αλλά και να αυξήσει την παραγωγή 15R-HETE το οποίο έχει ογκοκατασταλτικές ιδιότητες.

Από τα προαναφερθέντα, αρκετοί φθάνουν στο συμπέρασμα ότι η λήψη ασπιρίνης πιθανόν να αποτελεί έναν ισχυρό παράγοντα για την πρόληψη της καρκινογένεσης και να προτείνουν τη λήψη από συγκεκριμένες ομάδες. Πολλά όμως ερωτήματα παραμένουν. Για παράδειγμα ποια είναι η συνιστώμενη δόση και με ποια συχνότητα ; Μήπως τελικά οι ανεπιθύμητες ενέργειες από τη μακροχρόνια λήψη στεροειδών εξανεμίζουν το όφελος από την πιθανή πρόληψη του καρκίνου του παχέος εντέρου, όταν πρωταρχικός στόχος μίας μελέτης είναι η εκτίμηση της συνολικής επιβίωσης ; Δεν είναι αντιδεοντολογικό να προτείνεται η λήψη ενός σκευάσματος αντί

της ορθής διατροφής, της άσκησης της αποφυγής του καπνίσματος και γενικά ενός τρόπου ζωής που θα παρέχει σωματική υγεία (συνολικά), πνευματική διαύγεια και ψυχική ευεξία;

Ο Slandler RS (103) μάλιστα έφτασε στο σημείο να καθορίσει το σχετικό κίνδυνο (είτε επιβαρυντικό, είτε προστατευτικό) για τα περισσότερα από τα θέματα που αναλύσαμε σε αυτή την ενότητα.

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	ΙΣΧΥΡΟΙ (RR>4.0)	Ηλικία Γεωγραφική περιοχή FAP HNPCC Ελκώδης κολίτιδα
	ΕΝΔΙΑΜΕΣΟΙ (RR 2.1-4.0)	Κατανάλωση κρέατος Αδενώματα Ακτινοβολήση πυέλου
	ΕΛΑΣΣΟΝΕΣ (RR 1.1-2.0)	Λίπος, Αλκοόλ Παχυσαρκία
ΠΡΟΣΤΑΤΕΥΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ	ΕΛΑΣΣΟΝΕΣ (RR 0.6-0.9)	Λαχανικά/Φρούτα Άπεπτο φυτικό Υπόλειμμα Ασβέστιο
	ΙΣΧΥΡΟΙ (RR < 0.6)	Ασπιρίνη/NSAIDs Φυσική δραστηριότητα

Δίδει, δε αποτελεσματικότερο προστατευτικό ρόλο στα NSAIDs απ' ότι στο άπεπτο φυτικό υπόλειμμα (RR > 0.6 για την ασπιρίνη και 0.9 για τις φυτικές ίνες τα φρούτα και τα λαχανικά). Η κριτική που μπορεί να κάνει κανείς σε τέτοιου είδους ανακοινώσεις θα μπορούσε να είναι μόνο η αναφορά σε ένα γράμμα στο περιοδικό Lancet από τον Barush Modan, Ισραηλινό ερευνητή, από τους πρωτοπόρους στην έρευνα για τη συσχέτιση των περιβαλλοντολογικών παραγόντων με τον καρκίνο του γαστρεντερικού σωλήνα (104). Αναρωτιέται λοιπόν μετά από 4 δεκαετίες έρευνας : "Diet and cancer : Causal relation or just wishful thinking". Η απάντηση, όχι μόνο για τη διαίτα αλλά και για τους άλλους περιβαλλοντολογικούς παράγοντες, αναμένεται ακόμη.

1.2 ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟΣ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Από το Φεβρουάριο του 1994 έως τον Ιούνιο του 1999 κατεγράφησαν όλες οι νέες περιπτώσεις κολορθικού καρκίνου που διεγνώσθησαν στο ΠΕ.ΠΑ.Γ.Ν.Η. Οι καταγραφή των νέων περιπτώσεων στηρίχθηκε σε ένα δίκτυο πληροφόρησης που αναπτύχθηκε με τις κλινικές που συνήθως νοσηλεύουν παρόμοια περιστατικά (Γαστρεντερολογική, Ογκολογική, Παθολογική και Χειρουργικές κλινικές). Σαν σημεία ελέγχου, για πιθανή απώλεια περιστατικών, χρησιμοποιήθηκαν τα αρχεία του Παθολογοανατομικού εργαστηρίου και το Ενδοσκοπικό τμήμα της Γαστρεντερολογικής κλινικής. Ο προαναφερθείς σχεδιασμός μπορεί να χαρακτηριστεί σαν ιδιαίτερα αποτελεσματικός, κρίνοντας από το γεγονός ότι μόνο επτά περιπτώσεις νεοδιαγνωσθέντος κολορθικού καρκίνου δεν έγινε δυνατό να εντοπισθούν στο προαναφερθέν διάστημα των 52 μηνών.

Τα κριτήρια για την ένταξη των ασθενών στη μελέτη ήταν

- Ιστολογική εξέταση για αδenoκαρκίνωμα παχέος εντέρου ή ορθού
- Πρώτη εκδήλωση νεοπλασίας στο παχύ έντερο (δεν γίνονταν δεκτοί ασθενείς με μετάχρονο νεόπλασμα)
- Ο ασθενής δεν βρίσκεται σε κάποια ειδική διαίτα για ιατρικό λόγο την τελευταία πενταετία
- Ο ασθενής να είναι μόνιμος κάτοικος της Κρήτης τουλάχιστον κατά την τελευταία δεκαετία
- Ο ασθενής να είναι σε θέση να κατανοήσει επαρκώς και να απαντήσει με σαφήνεια το ερωτηματολόγιο της μελέτης
- Ο ασθενής να συναινέσει να ενταχθεί στη μελέτη.

Όλες οι νέες περιπτώσεις κατεγράφησαν σε ένα ειδικά σχεδιασμένο έντυπο (**Φόρμα Καταγραφής Ασθενούς – Case Report Form CRF**) το οποίο περιελάμβανε δύο μέρη (**Παράρτημα 1**). Το πρώτο μέρος ήταν δομημένο για την καταγραφή των δημογραφικών στοιχείων, του Ιατρικού Ιστορικού του ασθενούς και των στοιχείων που αφορούσαν τη νεοπλασία. Τα δημογραφικά στοιχεία αναφέρονταν στην ημερομηνία γεννήσεως, τον τόπο γέννησης και διαμονής, το χρονικό διάστημα διαμονής στην παρούσα διεύθυνση, το επάγγελμα και το μορφωτικό επίπεδο. Το Ιατρικό Ιστορικό αφορούσε στα συμπτώματα που οδήγησαν στην διάγνωση, σε καταστάσεις, νόσους, χειρουργικές επεμβάσεις και κληρονομικότητα που αναφέρονται βιβλιογραφικά ότι μπορεί να σχετίζονται με την εμφάνιση του καρκίνου του παχέος εντέρου και του ορθού. Επίσης καταγράφονταν πληροφορίες σχετικά με τον τρόπο διάγνωσης, την ιστολογική εξέταση, την σταδιοποίηση κατά Duke's (όπως αυτή τροποποιήθηκε από τους Astler-Coller), την έκφραση καρκινικών αντιγόνων, το είδος της θεραπείας που ακολουθήθηκε καθώς και σωματομετρικά στοιχεία (βάρος, ύψος, επιφάνεια σώματος και δείκτης σωματικής μάζας). Έμφαση δόθηκε στο να αναγνωριστούν οικογένειες που θα μπορούσαν να πληρούν τα κριτήρια του Amsterdam όσον αφορά το σύνδρομο του οικογενούς μη πολυποσικού καρκίνου του παχέος εντέρου.

Το δεύτερο τμήμα αφορούσε τη συστηματική καταγραφή των διατροφικών συνθηκών, τη φυσική δραστηριότητα εκτός εργασίας, την κατανάλωση άλατος, τη χρήση οινοπνεύματος, καπνού ή καφέ και τον τρόπο προμήθειας των φρέσκων λαχανικών και φρούτων.

Η καταγραφή των διαιτητικών ιδιομορφιών έγινε χρησιμοποιώντας ένα ερωτηματολόγιο όπου αναφερόταν η κατανάλωση 119 διαφορετικών τροφίμων το τελευταίο έτος πριν από την έναρξη των συμπτωμάτων. Κατεγράφησαν η ποσότητα, η συχνότητα και ο τρόπος παρασκευής καθ' ενός από τα 119 αυτά τρόφιμα. Η ποσότητα προσδιορίστηκε χρησιμοποιώντας προκατασκευασμένους πίνακες φωτογραφιών. Η συχνότητα υπολογίστηκε με βάση την εβδομαδιαία κατανάλωση του κάθε τροφίμου. Για τρόφιμα που είναι διαθέσιμα συγκεκριμένες εποχές του έτους (π.χ. φρούτα) καταγράφει το χρονικό διάστημα, σε μήνες, που ήταν διαθέσιμα αυτά τα τρόφιμα. Ο λόγος που επιλέχθηκε το χρονικό διάστημα του ενός έτους πριν από την έναρξη των συμπτωμάτων, στηρίζονται στις βιβλιογραφικές αναφορές που αναφέρουν ότι αυτός είναι ο πλέον αξιόπιστος τρόπος καταγραφής των διαιτητικών συνηθειών (132).

Το μέρος αυτό του ερωτηματολογίου, πριν χρησιμοποιηθεί για το σκοπό της μελέτης, δοκιμάστηκε τόσο σε ασθενείς όσο και σε υγιή άτομα, ώστε να γίνουν οι αναγκαίες αλλαγές και να τεκμηριωθεί η ακρίβεια, η ευαισθησία και η επανάληψημότητα της μεθόδου. Η καταγραφή των ιατρικών δεδομένων και η συνέντευξη για τις διατροφικές συνήθειες έγινε από το ίδιο άτομο (τον υποψήφιο διδάκτωρα) για όλους τους ασθενείς.

Για κάθε νέα περίπτωση έγινε αντιστοίχιση με ένα υγιές άτομο. Τα κριτήρια που χρησιμοποιήθηκαν ήταν το φύλο, η ηλικία (+/- 5 έτη), ο χαρακτηρισμός του τόπου διαμονής (αστική, ημιαστική ή αγροτική περιοχή) και το μορφωτικό επίπεδο. Το κριτήριο για το μορφωτικό επίπεδο προστέθηκε σαν παράγοντας που μπορεί να επηρεάζει τις απαντήσεις κατά τη διάρκεια της συνέντευξης. Τα άτομα που χρησιμοποιήθηκαν για τον πληθυσμό ελέγχου ήταν συνοδοί ασθενών του νοσοκομείου μας σε κλινικές που δεν νοσηλεύουν ασθενείς με νεοπλασία (κυρίως οφθαλμολογική, ορθοπαιδική, γναθοχειρουργική κλινική) και εθελοντές από κοινωνικούς φορείς (Κ.Α.Π.Η., αγροτικοί συνεταιρισμοί) Όλες οι συνεντεύξεις από τα άτομα του πληθυσμού ελέγχου έγιναν από τον ίδιο ερευνητή.

Ο αρχικός σχεδιασμός προέβλεπε την όσο το δυνατόν γρηγορότερη καταγραφή των νέων περιπτώσεων κολοορθικού καρκίνου, ώστε να γίνεται η συνέντευξη στο συντομότερο δυνατό διάστημα μετά τη διάγνωση. Ο διάμεσος χρόνος από την ημέρα της κολονοσκόπησης ή του βαριούχου υποκλυσμού έως την πλήρη διεκπεραίωση μιας νέας περίπτωσης ήταν 17 ημέρες (εύρος 4-62 ημέρες). Αυτό εξασφάλιζε την αξιοπιστία των απαντήσεων κατά τη διάρκεια της συνέντευξης, πριν ακόμη οι ασθενείς επηρεαστούν από την ανακοίνωση της διάγνωσης, την εξέλιξη των συμπτωμάτων της νόσου τους ή την επίπτωση των πιθανών θεραπευτικών χειρισμών στη φυσική τους κατάσταση.

Πριν την έναρξη της συνέντευξης γινόταν ενημέρωση του ασθενούς για το είδος και το σκοπό της μελέτης, τις ερωτήσεις που θα του υποβάλλονταν και το σημαντικό χρόνο που απαιτείται να διαθέσει για αυτόν το σκοπό. Ιδιαίτερη έμφαση δινόταν στο ότι η όλη διαδικασία δεν έχει σχέση με τη διαγνωστική προσέγγιση, τη θεραπεία ή την πρόγνωση της ασθένειας του. Παρ' όλα αυτά ουδείς ασθενείς αρνήθηκε να συμμετάσχει στη μελέτη. Στη συνέχεια γινόταν η συνέντευξη, δίνοντας στον ασθενή το χρόνο να κατανοήσει και να απαντήσει τις ερωτήσεις του CRF. Για άρρενες ασθενείς ήταν επιθυμητή η παρουσία του προσώπου που παρασκεύαζε το καθημερινό φαγητό (συνήθως σύζυγος ή μητέρα) για να διευκρινίζεται ο τρόπος μαγειρέματος και μόνον. Ο διάμεσος χρόνος για τη συμπλήρωση του ερωτηματολογίου για τις διατροφικές συνήθειες ήταν 55 λεπτά. Κατόπιν ακολουθούσε η καταγραφή των ιατρικών δεδομένων από τον ιατρικό

φάκελο του ασθενούς. Ανάλογη ήταν η διαδικασία και για τη συνέντευξη των ατόμων του πληθυσμού ελέγχου.

Με βάση τα στοιχεία από τα ερωτηματολόγια δημιουργήθηκε μία βάση δεδομένων σε Excel με τα δημογραφικά, τα ιατρικά και τα κληρονομικά στοιχεία, την κατανάλωση αλκοόλ, καπνού, καφέ και άλατος τόσο των ασθενών όσο του πληθυσμού ελέγχου. Τα στοιχεία που καταγράφηκαν για ανάλυση ήταν:

- ❖ Φύλο
- ❖ Ηλικία
- ❖ Μάζα σώματος (Body Mass Index)
- ❖ Ύπαρξη συνδρόμου Lynch (I ή II)
- ❖ Η εντόπιση της νεοπλασίας (Τυφλό, Ανιόν, Κατιόν, Εγκάρσιο, Κατιόν, Σιγμοειδές, Ορθό)
- ❖ Το στάδιο κατά τη διάγνωση (κατά Astler-Coller)
- ❖ Ο τρόπος διάγνωσης
- ❖ Η συμπτωματολογία της νόσου (κοιλιακό άλγος, διαταραχές κενώσεων, αναιμία, αιμορραγία, απόφραξη) και το χρονικό διάστημα από την έναρξη έως την διάγνωση
- ❖ Η ύπαρξη σύγχρονου ή η εμφάνιση μετάρχρονου νεοπλασματος του παχέος εντέρου
- ❖ Η ύπαρξη ταυτόχρονα πολυπόδων στο παχύ έντερο
- ❖ Η προηγούμενη χολοκυστεκτομή
- ❖ Η ύπαρξη κληρονομικών νόσων που προδιαθέτουν για ανάπτυξη νεοπλασίας στο παχύ έντερο
- ❖ Η προηγούμενη νόσηση από ΙΦΕΝ

Δημιουργήθηκε επίσης, ένα υπολογιστικό πρόγραμμα το πρώτο μέρος του οποίου οι απαντήσεις σχετικά με την ποσότητα, την ποιότητα και τον τρόπο παρασκευής των 119 τροφίμων του ερωτηματολογίου μετατρέπονταν σε **Ημερήσια κατανάλωση τροφίμων σε γραμμάρια**. Στη συνέχεια αυτό η ποσοτική ημερήσια κατανάλωση και των 119 τροφίμων μετατρέπονταν σε ημερήσια κατανάλωση συγκεκριμένων θρεπτικών συστατικών.

Τα στοιχεία που αναλύθηκαν ήταν η κατανάλωση σε ημερήσια βάση των **ακόλουθων θρεπτικών συστατικών**:

- ✓ Ολικές θερμίδες (Kcal/d)
- ✓ Ολικές πρωτεΐνες (g/d)
- ✓ Πρωτεΐνες ζωικής προέλευσης (g/d)
- ✓ Ολικά λίπη (g/d)
- ✓ Κορεσμένα λίπη (g/d)
- ✓ Μονοακόρεστα λίπη (g/d)
- ✓ Πολυακόρεστα λίπη (g/d)
- ✓ Λινολεϊκό οξύ (g/d)
- ✓ Χοληστερόλη (mg/d)
- ✓ Υδατάνθρακες (g/d)
- ✓ Μόνο- και δι- Σακχαρίτες (g/d)
- ✓ Πολυσακχαρίτες (g/d)
- ✓ Άπεπτο Φυτικό Υπόλειμμα (g/d)
- ✓ Ρετινόλη (μg/d)

✓ Καρωτίνη	(μg/d)
✓ Θειαμίνη	(mg/d)
✓ Ριβοφλαβίνη	(mg/d)
✓ Νικοτινικό οξύ	(mg/d)
✓ Βιταμίνη C	(mg/d)
✓ B6	(mg/d)
✓ Νάτριο	(mg/d)
✓ Κάλιο	(mg/d)
✓ Ασβέστιο	(mg/d)
✓ Μαγνήσιο	(mg/d)
✓ Φωσφόρο	(mg/d)
✓ Σίδηρο	(mg/d)
✓ Ψευδάργυρο	(mg/d)

Η μετατροπή αυτή γινόταν με βάση τους Πίνακες Ελληνικών Φαγητών της Αντωνίας Τριχοπούλου (133) από το δεύτερο μέρος του προαναφερθέντος υπολογιστικού προγράμματος. Οι πίνακες αναφέρουν την περιεκτικότητα των τροφών, που καταναλώνονται συνήθως στα Ελληνικά νοικοκυριά, σε βασικά θρεπτικά συστατικά ανά 100gr τροφίμου. Το υπολογιστικό πρόγραμμα ανεύρισκε την ημερήσια κατανάλωση καθ' ενός από 119 τρόφιμα του ερωτηματολογίου, στη συνέχεια καθόριζε τη συγκέντρωση των 27 υπό μελέτη συστατικών και στη συνέχεια έκανε το άθροισμα των 199 τροφίμων και το τελικό αποτέλεσμα ήταν η ημερήσια κατανάλωση των 27 θρεπτικών συστατικών που μελετήθηκαν.

Για να ελεγχθεί η δυνατότητα αναπαραγωγής συγκρίσιμων CRF από το ίδιο άτομο, ελέγχθηκαν τυχαία δέκα άτομα της ομάδας ελέγχου μετά από ένα χρόνο από τη συμπλήρωση του πρώτου ερωτηματολογίου. Οι απαντήσεις που συλλέχθηκαν ήταν κατά σχεδόν ταυτόσημες και η ανάλυση για όλα τα θρεπτικά συστατικά ήταν συγκρίσιμη με αυτή που είχε καταγραφεί στη βάση δεδομένων. Συγκεκριμένα μόνο για το Νάτριο, το Φωσφόρο και τη Ριβοφλαβίνη υπήρχε απόκλιση μεγαλύτερη του 0,05 (5%) αλλά μικρότερη από 0,1 (10%).

Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων έγινε στο εργαστήριο Βιοστατιστικής του Τομέα Κοινωνικής Ιατρικής του Π.Κ. Για την ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το SPSS για Windows (έκδοση 10.0). Η σύγκριση ανάμεσα στις δύο ομάδες έγινε όσον αφορά τα διαιτητικά χαρακτηριστικά συγκρίνοντας τις μέσες τιμές κάθε κατηγορίας με Student's t-test και Mann-Whitney U-test και για τις δύο ομάδες, συσχετίσεις με τις ποσοτικές διαφορές έγιναν με Pearson's χ^2 contingency table test (ή Fisher's test όπου ήταν απαραίτητο) (134). Όλα τα test με p-value ως προς τη στατιστική σημαντικότητα της παρατήρησης. Όλες οι τιμές του p που ήταν μεγαλύτερες ή ίσες με 0.05 θεωρήθηκαν σαν στατιστικά σημαντικές. Οι διορθώσεις για σφάλματα τύπου I έγιναν με την τροποποιημένη διαδικασία Bonferroni. Σύμφωνα με αυτή τη διαδικασία το επίπεδο σημαντικότητας α καθορίζεται ως $\alpha = \alpha / k$, όπου α^* είναι η πιθανότητα για ένα τουλάχιστον σφάλμα τύπου α σε πλήθος k παρατηρήσεων (135). Χρησιμοποιήθηκε επίσης η μέθοδος με τις καμπύλες ROC (receiver operating characteristics) για την κατάταξη των ατόμων σαν ασθενείς ή control. Η εκτίμηση στηρίχθηκε στην περιοχή κάτωθεν της καμπύλης και από την ειδικότητα και ευαισθησία που προέκυπτε από την ταξινόμηση (136,137). Χρησιμοποιήθηκε επίσης η μέθοδος της μέγιστης γειννίας των Dorfman και Alf για να εκτιμηθεί η περιοχή κάτωθεν της καμπύλης ROC και το τυπικό

σφάλμα για κάθε θεραπευτικό συστατικό (138) ενώ η μηδενική υπόθεση της μη διακριτικής ικανότητας ($= 0.50$) ελέγχθηκε με z-test. Διορθώσεις για σφάλμα τύπου I έγινε με την ίδια μέθοδο του Bonferroni όπως περιγράφηκε ανωτέρω.

Για τις πολυπαραγοντικές συγκρίσεις μεταξύ των δύο ομάδων χρησιμοποιήθηκαν discriminant analysis και binary conditional logistic regression. Η επαναταξινόμηση αυτών των παρατηρήσεων εκτιμήθηκε με τη μέθοδο leaving – one – out (139,140). Χρησιμοποιήθηκε επίσης factor analysis για να ερμηνευθούν οι συσχετίσεις μεταξύ των 23 – δυσδιάστατων matrix των θεραπευτικών συστατικών που μελετήθηκαν (140,141).

1.3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Σε μια χρονική περίοδο 52 μηνών (2/94 – 6/99), κατεγράφησαν 232 νέες περιπτώσεις καρκίνου του παχέος εντέρου και του ορθού. Επτά περιπτώσεις δεν έγινε δυνατόν να αναγνωριστούν εγκαίρως και ανευρέθησαν εκ των υστέρων κατά τον έλεγχο των αρχείων του Παθολογοανατομικού εργαστηρίου και του ενδοσκοπικού τμήματος της Γαστρεντερολογικής κλινικής. Από τις 232 αυτές νέες περιπτώσεις, έξι (6) ασθενείς με μεταστατική νόσο κατά τη διάγνωση, είχαν επηρεασμένη γενική κατάσταση, δεν μπορούσαν να συνεργαστούν κατά τη συνέντευξη και δεν εντάχθηκαν στη μελέτη.

1.3.1 ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΚΑΙ ΣΩΜΑΤΟΜΕΤΡΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Από τους 226 ασθενείς 115 ήταν άρρενες και 111 γυναίκες. Η μέση τιμή ηλικίας εμφάνισης της νόσου ήταν τα 65,99 έτη, η διάμεση ηλικία 68 έτη (εύρος 29 – 92 έτη) και η σταθερή απόκλιση 10,76 έτη. Οι αντίστοιχες τιμές για την ομάδα ελέγχου ήταν 66,34, 68 και 19,12 έτη αντίστοιχα (Πίνακας 1)

<i>ΟΜΑΔΑ</i>	<i>No</i>	<i>ΜΕΣΗ ΤΙΜΗ</i>	<i>ΣΤΑΘΕΡΗ ΑΠΟΚΛΙΣΗ</i>	<i>ΔΙΑΜΕΣΗ ΤΙΜΗ</i>	<i>ΜΕΓΙΣΤΟ</i>	<i>ΕΛΑΧΙΣΤΟ</i>
ΑΣΘΕΝΩΝ	226	65,99	10,76	68,00	29,00	92,00
ΕΛΕΓΧΟΥ	226	66,34	10,12	68,00	30,00	89,00
ΣΥΝΟΛΟ	452	66,18	10,44	68,00	29,00	92,00

Η ηλικιακή σύνθεση κατά ομάδες φαίνεται στον πίνακα 2

<u>ΠΙΝΑΚΑΣ 2</u>		ΗΛΙΚΙΑ				
		- 50	51 – 60	61 – 70	71 - 80	81+
ΟΜΑΔ Α	ΑΣΘΕΝΩΝ	22 (9,7%)	38(16,8%)	90(39,8%)	60(26,5%)	16(17,1%)
	ΕΛΕΓΧΟΥ	20 (8,8%)	34(15,0%)	96(42,5%)	64(28,3%)	12(5,3%)
ΣΥΝΟΛΟ		42 (9,3%)	72(15,9)	186(41,2%)	124(27,4%)	28(6,2%)

Η ηλικιακή ομάδα με τη μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης της νεοπλασίας είναι αυτή μεταξύ 61-70, ενώ τα τρία τέταρτα των συμβαμάτων παρατηρούνται μετά την ηλικία των 60 ετών, γεγονός που συμφωνεί με την κλινική εμπειρία και τη διεθνή βιβλιογραφία.

Η πλειονότητα των ασθενών είχαν μόνιμο τόπο διαμονής το νομό Ηρακλείου, όπως προκύπτει και από την ανάγνωση του Πίνακα 3. Κανένα συμπέρασμα, ωστόσο δεν μπορεί να εξαχθεί από αυτή τη διαπίστωση. Η μελέτη διεξήχθη στο Περιφεριακό

Πανεπιστημιακό νοσοκομείο του νησιού και δεν υπάρχουν στοιχεία από τα Νομαρχιακά νοσοκομεία.

<u>ΠΙΝΑΚΑΣ 3</u>		ΔΙΑΜΟΝΗ			
		ΗΡΑΚΛΕΙΟ	ΛΑΣΙΘΙ	ΡΕΘΥΜΝΟ	ΧΑΝΙΑ
ΟΜΑΔΑ	ΑΣΘΕΝΩΝ	141	31	23	31
		62,4	13,7	10,2	13,7
	ΕΛΕΓΧΟΥ	141	31	23	31
		62,4	13,7	10,2	13,7

Οι πλειονότητα των ασθενών διέμεναν σε αγροτικές περιοχές και ήταν κατωτέρου μορφωτικού επιπέδου. Η κατανομή για αυτές τις παραμέτρους φαίνεται στους πίνακες 4 και 5

<u>ΠΙΝΑΚΑΣ 4</u>		ΔΙΑΜΟΝΗ		
		ΑΣΤΙΚΟΣ	ΗΜΙΑΣΤΙΚΟΣ	ΑΓΡΟΤΙΚΟΣ
ΟΜΑΔΑ	ΑΣΘΕΝΩΝ	75	55	96
		33.18	24.33	42.47
	ΕΛΕΓΧΟΥ	75	55	96
		33.18	24.33	42.47

<u>ΠΙΝΑΚΑΣ 5</u>		ΜΟΡΦΩΤΙΚΟ ΕΠΙΠΕΔΟ		
		ΑΝΩΤΕΡΗ	ΜΕΣΗ	ΚΑΤΩΤΕΡΗ
ΟΜΑΔΑ	ΑΣΘΕΝΩΝ	36	89	101
		15.9	39.38	44.69
	ΕΛΕΓΧΟΥ	36	89	101
		15.9	39.38	44.69

Οι ασθενείς με κολοορθικό καρκίνο είχαν μέση τιμή δείκτη σωματικής μάζας (Body Mass Index – BMI) 26,49 Kg/m² (με σταθερή απόκλιση 4,15), διάμεση τιμή 25,86 Kg/m² (με εύρος 18,65 – 41,55). Τα άτομα της ομάδας ελέγχου είχαν 23,30 Kg/m² (SD

2,15), 23,31 Kg/m² (εύρος 14,88 – 28,23) αντίστοιχες τιμές. Η διαφορά της διάμεσης τιμής για τη ΒΜΙ ανάμεσα στις δύο ομάδες είναι στατιστικά σημαντική ($t = 10,256$, d.f. = 450, $p < 0.001$). Όσον αφορά το δείκτη επιφανείας σώματος (Body Index BI) η μέση και η διάμεση τιμή ήταν 1,79 (SD = 0,13) για τους ασθενείς και 1,67 (SD = 0,11) για την ομάδα ελέγχου, με εύρος 1,32 έως 2,04 και 1,38 έως 2,04 για ασθενείς και άτομα ομάδας ελέγχου αντίστοιχα. Η διαφορά της διάμεσης τιμής και σε αυτή την περίπτωση είναι στατιστικά σημαντική ($t = 10,504$, d.f. = 450, $p < 0.001$).

1.3.2 ΑΤΟΜΙΚΟ ΑΝΑΜΝΗΣΤΙΚΟ – ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ

Είκοσι ασθενείς (8,8%) και δύο (0,9%) άτομα από την ομάδα είχαν ιστορικό παρουσίας πολυπόδων στο παχύ έντερο (Πίνακας 4). Η διαφορά είναι στατιστικά ισχυρά σημαντική ($\chi = 15,481$, d.f. = 1, $p < 0.001$). Επίσης ο αθροιστικός κίνδυνος να αναπτύξει κανείς νεοπλασία στο παχύ έντερο όταν έχει ιστορικό προηγούμενης ύπαρξης πολυπόδων είναι 11 φορές μεγαλύτερος σε σχέση με αυτόν που έχει αρνητικό ιστορικό. Το 95% διάστημα εμπιστοσύνης για αυτό το ODR είναι 2,512 – 47,62.

<u>ΠΙΝΑΚΑΣ 4</u>		ΠΟΛΥΠΟΔΕΣ		ΣΥΝΟΛΟ
		ΟΧΙ	ΝΑΙ	
ΟΜΑΔΑ	ΑΣΘΕΝΩΝ	206 (91,2%)	20 (8,8%)	226
	ΕΛΕΓΧΟΥ	224 (99,1%)	2 (0,9%)	226
ΣΥΝΟΛΟ		430 (95,1%)	22 (4,9%)	452

Είκοσι τρεις ασθενείς (10,2%) και 25 εθελοντές (11,1%) είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη χολοκυστεκτομή. Ο διάμεσος χρόνος από την επέμβαση ήταν 10,9 και 8,7 έτη αντίστοιχα. Η διαφορά δεν είναι στατιστικά σημαντική όσον αφορά τη συχνότητα της χολοκυστεκτομής στους ασθενείς που εμφανίζουν νεοπλασία στο παχύ έντερο.

<u>ΠΙΝΑΚΑΣ 5</u>		<u>ΧΟΛΟΚΥΣΤΕΚΤΟΜΗ</u>		ΣΥΝΟΛΟ
		ΟΧΙ	ΝΑΙ	
ΟΜΑΔΑ	ΑΣΘΕΝΩΝ	203 (89,8%)	23 (10,2%)	226
	ΕΛΕΓΧΟΥ	201 (88,9%)	25 (11,1%)	226
ΣΥΝΟΛΟ		404 (100%)	48 (10,6%)	452

Ένα ιδιαίτερα ενδιαφέρον στοιχείο, το οποίο μελετάται για πρώτη φορά στο νησί είναι η συχνότητα εμφάνισης του συνδρόμου Lynch. Όπως φαίνεται και από τους πίνακες 6 και 7 τρεις οικογένειες ασθενών πληρούσαν τα κριτήρια του Amsterdam ώστε να χαρακτηριστούν ότι εμφανίζουν το σύνδρομο Lynch I, ενώ πέντε οικογένειες ασθενών και δύο οικογένειες μαρτύρων μπορούσαν να χαρακτηριστούν ότι εμφανίζουν το σύνδρομο Lynch II.

ΠΙΝΑΚΑΣ 6		LYNCH I		ΣΥΝΟΛΟ
		OXI	NAI	
ΟΜΑΔΑ	ΑΣΘΕΝΩΝ	223 (98,7%)	3 (1,3%)	226
	ΕΛΕΓΧΟΥ	226 (100%)	0 (0%)	226
ΣΥΝΟΛΟ		449 (100%)	3 (0,7%)	452

Αν και καμία από αυτές τις διαφορές δεν είναι στατιστικά σημαντική (Fisher's exact test $\chi^2 = 3,020$, d.f. =1, $p < 0.248$ για το σύνδρομο Lynch I και Fisher's exact test $\chi^2 = 1,306$, d.f. =1, $p < 0.449$ για το σύνδρομο Lynch II) η πρώτη καταγραφή δίνει ένα ποσοστό 1,3% για Lynch I στους ασθενείς και 0,7% στο σύνολο του πληθυσμού της μελέτης, 2,2% για Lynch II στους ασθενείς, 0,9% στους εθελοντές και 1,5% στο σύνολο του πληθυσμού της μελέτης, ενώ γενικά η συχνότητα εμφάνισης Lynch στους ασθενείς ήταν 3,5%, στους εθελοντές 0,9% και 2,2% για το συνολικό πληθυσμό της μελέτης. Τα ποσοστά αυτά είναι από εκείνα που χαρακτηρίζονται σαν σχετικά χαμηλά συγκρινόμενα με τη διεθνή βιβλιογραφία.

ΠΙΝΑΚΑΣ 7		LYNCH II		ΣΥΝΟΛΟ
		OXI	NAI	
ΟΜΑΔΑ	ΑΣΘΕΝΩΝ	221 (97,8%)	5 (2,2%)	226
	ΕΛΕΓΧΟΥ	224 (100%)	2 (0,9%)	226
ΣΥΝΟΛΟ		449 (100%)	7 (1,5%)	452

1.3.3 ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΑΣΘΕΝΩΝ

Στον Πίνακα 8 εμφανίζεται η εντόπιση του πρωτοπαθούς νεοπλασματος στο παχύ έντερο κατά φύλο και συνολικά. Δεν υπάρχει καμία στατιστική διαφορά της αρχικής εντόπισης του όγκου σε σχέση με το φύλο ($\chi^2 = 1,888$, d.f. = 1, $p = 0,760$). Το πλέον αξιοσημείωτο στοιχείο αποτελεί το γεγονός ότι το 70%, περίπου, των νεοπλασιών εμφανίζεται στα τελευταία 30 εκατοστά του παχέος εντέρου. Το ποσοστό αυτό είναι αρκετά υψηλό, ιδιαίτερα σε σχέση με την αναφερόμενη στη βιβλιογραφία τάση αύξησης της εμφάνισης νεοπλασιών στο δεξιό κόλον την τελευταία δεκαετία. Φαίνεται ότι στην Κρήτη η κατανομή στην εντόπιση του καρκίνου του παχέος εντέρου ακολουθεί το πρότυπο που κυριαρχούσε στη Δυτική Ευρώπη και τις Η.Π.Α. πριν από 15 – 20 έτη.

ΠΙΝΑΚΑΣ 8**ΕΝΤΟΠΙΣΗ**

	ΑΝΙΟΝ	ΕΓΚΑΡΣΙΟ	ΚΑΤΙΟΝ	ΟΡΘΟ	ΣΙΓ/ΔΕΣ	ΤΥΦΛΟ
ΑΡΡΕΝΕΣ	7 (6,1)	8 (7,0%)	6 (5,2%)	49 (28,7%)	33 (28,7%)	12 (10,4%)
ΘΗΛΕΑ	8 (7,2%)	6 (5,4%)	7 (6,3%)	39 (35,1%)	38 (34,2%)	13 (11,7%)
ΣΥΝΟΛΟ	15 (6,6%)	14 (6,2%)	13 (5,8%)	88 (38,9%)	71 (31,4%)	25 (11,1%)

Στον Πίνακα 9 παρουσιάζονται τα στοιχεία της σταδιοποίησης κατά Duke's (τροποποιημένης από τους Astler-Coller) σε σχέση με το φύλο και συνολικά. Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στα δύο φύλα όσον αφορά το στάδιο της νόσου κατά τη διάγνωση ($\chi^2 = 10,280$, d.f. = 6, $p = 0,113$).

ΠΙΝΑΚΑΣ 9**DUKE's (Astler-Coller)**

	A	B1	B2	C1	C2	D	ΣΥΝΟΛΟ
ΑΡΡΕΝΕΣ	7 6,1%	4 3,5%	11 9,6%	19 17%	49 41,8%	25 22%	115 100%
ΘΗΛΕΑ	5 4,5%	10 9%	13 12%	15 14%	33 30%	35 32%	111 100%
ΣΥΝΟΛΟ	12 5,3%	14 6,2%	24 11%	34 15%	82 35,5%	60 27%	226 100%

Το πλέον αξιοσημείωτο στοιχείο είναι το γεγονός ότι τα δύο τρίτα των ασθενών διαγιγνώσκονται σε προχωρημένα στάδια (C2 και D).

Επιπροσθέτως 4 ασθενείς (1,8%) εμφάνιζαν δεύτερη εστία νεοπλασίας στο παχύ έντερο, ενώ 5 ασθενείς (2,2%) ανέπτυξαν μετάγχρονο νεόπλασμα στο κόλον, παρ' όλο το σχετικά μικρό διάστημα παρακολούθησης. Τα αποτελέσματα αυτά είναι σύμφωνα με την κλινική εμπειρία και τη διεθνή βιβλιογραφία.

Όσον αφορά με τη συμπτωματολογία τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον πίνακα 10

ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ
❖ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ	99 ΑΣΘΕΝΕΙΣ (43,8%)
❖ ΑΠΟΦΡΑΞΗ	56 ΑΣΘΕΝΕΙΣ (24,8%)
❖ ΚΟΙΛΙΑΚΟ ΑΛΓΟΣ	96 ΑΣΘΕΝΕΙΣ (42,5%)
❖ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΚΕΝΩΣΕΩΝ	73 ΑΣΘΕΝΕΙΣ (32,3%)
❖ ΑΝΑΙΜΙΑ	12 ΑΣΘΕΝΕΙΣ (5,3%)
❖ ΚΑΤΑΒΟΛΗ	6 ΑΣΘΕΝΕΙΣ (2,65%)
❖ ΑΠΩΛΕΙΑ ΒΑΡΟΥΣ	4 ΑΣΘΕΝΩΝ (2%)

Η εμφάνιση αυτών των συμπτωμάτων στους πάσχοντες από καρκίνο παχέος εντέρου εξετάστηκε στη συνέχεια χρησιμοποιώντας logistic regression με ανεξάρτητες μεταβλητές οι οποίες ήταν :

- Η ηλικία
- Το φύλο
- Το BMI
- Το στάδιο κατά Duke's
- Η εντόπιση
- Η χολοκυστεκτομή
- Το προηγούμενο ιστορικό παρουσίας πολυπόδων

Μόνο δύο μεταβλητές συσχετίστηκαν με την εμφάνιση αιμορραγίας σαν σύμπτωμα κατά την εμφάνιση της νόσου : η εντόπιση της νεοπλασίας και το αρχικό στάδιο κατά τη διάγνωση. Οι πίνακες 11 και 12 συνοψίζουν τα αποτελέσματα ενώ στη συνέχεια παραθέτονται τα αποτελέσματα της στατιστικής ανάλυσης

<u>ΠΙΝΑΚΑΣ 11</u>	ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ		ΣΥΝΟΛΟ
	ΟΧΙ	ΝΑΙ	
ΣΤΑΔΙΟ A		12 (100%)	12 (100%)
B	21 (55,3%)	17 (44,7%)	38 (100%)
C	69 (59,5%)	47 (40,5%)	116 (100%)
D	37 (61,7%)	23 (38,3%)	60 (100%)
ΣΥΝΟΛΟ	127 (56,2%)	99 (43,8%)	226 (100%)

($\chi^2 = 16,647$, d.f. = 3, p = 0,001)

<u>ΠΙΝΑΚΑΣ 12</u>		ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ		ΣΥΝΟΛΟ
		ΟΧΙ	ΝΑΙ	
ΕΝΤΟΠΙΣΗ	ΑΝΙΟΝ-ΕΓΚΑΡΣΙΟ-ΤΥΦΛΟ	53 (98,1%)	1(1,9%)	54(100%)
	ΚΑΤΙΟΝ-ΣΙΓΜΟΕΙΔΕΣ	41(48,8%)	43(51,2%)	84(100%)
	ΟΡΘΟ	33(37,5%)	55(62,5%)	88(100%)
ΣΥΝΟΛΟ		127(56,2%)	99(43,8%)	226(100%)

($\chi^2 = 52,966$, d.f. = 2, p = 0,001)

Όσον αφορά το κοιλιακό άλγος σημαντικά στατιστικό αποτέλεσμα έδωσαν η ηλικία (71 +) και η εντόπιση (Ανιόν – Εγκάρσιο – Τυφλό). Το στάδιο είχε επίσης ένα αξιοσημείωτο αποτέλεσμα, το οποίο όμως δεν έφτασε να είναι στατιστικά σημαντικό. Τα δεδομένα αναλύονται στους πίνακες 13 και 14.

<u>ΠΙΝΑΚΑΣ 13</u>		ΚΟΙΛΙΑΚΟ ΑΛΓΟΣ		ΣΥΝΟΛΟ
		ΟΧΙ	ΝΑΙ	
ΕΝΤΟΠΙΣΗ	ΑΝΙΟΝ-ΕΓΚΑΡΣΙΟ -ΤΥΦΛΟ	19(35,2%)	35(64,8%)	54(100%)
	ΚΑΤΙΟΝ-ΣΙΓΜΟΕΙΔΕΣ	55(65,5%)	29(34,5%)	84(100%)
	ΟΡΘΟ	56(63,6%)	32(36,4%)	88(100%)
ΣΥΝΟΛΟ		130(57,5%)	96(43,5%)	226(100%)

($\chi^2 = 14,458$, d.f. = 2, p = 0,001)

<u>ΠΙΝΑΚΑΣ 14</u>		ΚΟΙΛΙΑΚΟ ΑΛΓΟΣ		ΣΥΝΟΛΟ
		ΟΧΙ	ΝΑΙ	
ΗΛΙΚΙΑ	- 50	18(81,8%)	4 (18,2%)	22 (100%)
	51 – 60	22 (57,9%)	16 (42,1%)	38 (100%)
	61 – 70	54 (60,0%)	36 (40,0%)	90 (100%)
	71 – 80	28(46,7%)	32(53,3%)	60(100%)
	81 +	8 (50,0%)	8 (50,0%)	16 (100%)
ΣΥΝΟΛΟ		130 (57,5%)	96 (42,5%)	226 (100%)

$(\chi^2 = 9,807, \text{d.f.} = 4, \text{p} = 0,05)$

Σε σχέση με τις διαταραχές κενώσεων μόνο η εντόπιση (Ορθό – Σιγμοειδές – Κατιόν) , απ' όλες τις εξετασθείσες παραμέτρους, συσχετίζεται με στατιστικά σημαντικό τρόπο (Πίνακας 15)

<u>ΠΙΝΑΚΑΣ 15</u>		ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΚΕΝΩΣΕΩΝ		ΣΥΝΟΛΟ
		ΟΧΙ	ΝΑΙ	
ΕΝΤΟΠΙΣΗ	ΑΝΙΟΝ-ΕΓΚΑΡΣΙΟ -ΤΥΦΛΟ	43(79,6%)	11(20,4%)	54(100%)
	ΚΑΤΙΟΝ-ΣΙΓΜΟΕΙΔΕΣ	51(60,7%)	33(39,3%)	84(100%)
	ΟΡΘΟ	59(67,0%)	29(33,0%)	88(100%)
ΣΥΝΟΛΟ		153(67,7%)	73(32,3%)	226(100%)

$(\chi^2 = 5,406, \text{d.f.} = 2, \text{p} = 0,067)$

Τέλος, η *αναιμία* συσχετίζεται με στατιστικά σημαντικό τρόπο μόνο με την εντόπιση της νεοπλασίας (Ανιόν – Εγκάρσιο - Σιγμοειδές) – Πίνακας 16

<u>ΠΙΝΑΚΑΣ 16</u>		ΑΝΑΙΜΙΑ		ΣΥΝΟΛΟ
		ΟΧΙ	ΝΑΙ	
ΕΝΤΟΠΙΣΗ	ΑΝΙΟΝ-ΕΓΚΑΡΣΙΟ -ΤΥΦΛΟ	42(77,8%)	12(22,2%)	54(100%)
	ΚΑΤΙΟΝ-ΣΙΓΜΟΕΙΔΕΣ	84(100,0%)		84(100%)
	ΟΡΘΟ	88(100,0%)		88(100%)
ΣΥΝΟΛΟ		214(94,7%)	12(5,3%)	226(100%)

($\chi^2 = 40,366$, d.f. = 2, p = 0,001)

1.3.4 ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ

Τα συνολικά στοιχεία που αφορούν στη διατροφή 115 ζευγών αρρένων και 111 θηλέων ασθενών και μαρτύρων παρουσιάζονται στον **πίνακα 3,4** και **17, 18**. Όπως αναμενόταν οι δύο ομάδες διαφέρουν ελάχιστα σε ότι αφορά τους παράγοντες με βάση τους οποίους έγινε το ταίριασμα των μαρτύρων με τους ασθενείς (ηλικία, τόπος διαμονής, εκπαίδευση, φύλο). Όλοι οι ασθενείς ήταν Ελληνικής καταγωγής και είχαν σαν μόνιμο τόπο διαμονής την Κρήτη τουλάχιστον την τελευταία δεκαετία.

Οι ασθενείς αποδείχθηκε ότι είχαν μεγαλύτερο σωματικό μέγεθος όπως αυτό εκφράζεται από το **BMI** [Βάρος (kg) / ύψος (m²)]. Οι ασθενείς είχαν μέση τιμή για BMI 26,49 kg/m² (SD= 4,15 kg/m²), διάμεση τιμή 25,86 kg/m² και εύρος 22,90 kg/m² (min 18,65 kg/m² και max 41,55 kg/m²), ενώ οι αντίστοιχοι μάρτυρες είχαν μέση τιμή BMI 23,30 kg/m² (SD= 4,15 kg/m²), διάμεση τιμή 23,31 kg/m² και εύρος 13,35 kg/m² (min 14,88 kg/m² και max 28,23 kg/m²). Η διαφορά αυτή είναι εντόνως στατιστικά σημαντική με **p-value < 0,001**. Σε ότι αφορά την εκτίμηση των σωματικών παραμέτρων σύμφωνα με την **επιφάνεια σώματος** με τον τύπο του Dubois [BSA = (βάρος kg)^{0.725} x (ύψος cm)^{0.725} x 0.0077184] αποδείχθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων (**p<0.001**). Συγκεκριμένα οι ασθενείς είχαν μέση τιμή επιφανείας σώματος 1,79 m² (SD=0,13 m²), διάμεση τιμή 1,79 m², εύρος 0,72 (min 1,32 m² – max 2,04m²), ενώ οι μάρτυρες είχαν μέση τιμή επιφανείας σώματος 1,67 m² (SD=0,1 m²), διάμεση τιμή 1,67 m², εύρος 0,66 (min 1,38 m² – max 2,04m²).

Στον **πίνακα 17** φαίνονται τα στοιχεία της περιγραφικής στατιστικής (μέση τιμή, διάμεση τιμή, τυπική απόκλιση, εύρος, ελάχιστη τιμή, μέγιστη τιμή) για τα 23 θρεπτικά συστατικά που περιέχονται στα τρόφιμα που καταναλώνονταν ημερησίως από τους ασθενείς (ένα έτος πριν την έναρξη των συμπτωμάτων) και τους μάρτυρες (ένα έτος πριν τη διενέργεια της συνέντευξης). Οι στατιστικές συγκρίσεις των μέσων τιμών τόσο με non parametric Mann-Whitney test όσο και με parametric t-test έδωσαν τα ίδια αποτελέσματα (**πίνακας 19a και b**) σε ότι αφορά τις στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες.

Οι ασθενείς κατανάλωναν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερες ποσότητες :

- ✘ θερμίδων
- ✘ πρωτεϊνών
- ✘ πρωτεϊνών ζωικής προέλευσης
- ✘ λιπών
- ✘ κορεσμένων λιπών
- ✘ χοληστερόλης
- ✘ μόνο- και δι- σακχαριτών
- ✘ ρετινόλης

- ✘ Νατρίου
- ✘ Ψευδαργύρου.

Σε αντίθεση τα άτομα της ομάδας ελέγχου κατανάλωναν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερες ποσότητες :

- ✚ φυτικής προέλευσης πρωτεϊνών
- ✚ πολυακόρεστων λιπών
- ✚ λινολεϊκού οξέος
- ✚ άπεπτου φυτικού υπολείμματος
- ✚ πολυ-σακχαριτών
- ✚ β-καροτίνης
- ✚ θειαμίνης
- ✚ ριβοφλαβίνης
- ✚ νικοτινικού οξέος
- ✚ βιταμίνης B6
- ✚ Ασβεστίου.

Δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες ως προς την κατανάλωση :

- ▶ υδατάνθρακες
- ▶ μονοακόρεστα λίπη.

ΟΜΑΔΑ	ΚΑΛ	ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ g/d	ΖΩΙΚΕΣ ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ g/d	ΦΥΤΙΚΕΣ ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ g/d	ΥΔΑΤΑΝΘΡΑΚΕΣ g/d	ΜΟΝΟ- /ΔΥ- ΣΑΚΧΑΡΙΤΕΣ*	ΠΛΟΥ- ΣΑΚΧΑΡΙΤΕΣ*
	1725,3	64,4	45,6	18,9	87,4	60,5	14,4
	229	3,3	5,4	3,1	6,0	1,4	5,6
	1712,5	67,9	46,5	19,2	88,1	14,5	58,9
	1201,0	22,7	36,0	14,2	32,1	7,3	29,8
	1013	60,2	36,6	10,6	68,7	11,1	45,7
	2314	82,9	72,6	24,8	100,8	18,4	75,5
ΠΑ. ΕΛΕΓΧΟΥ	1597	69,6	36,1	30,4	87,5	61,6	12,9
	263,6	2,1	4,2	2,9	3,6	8,3	2,8
	1567	69,1	35,6	31,3	87,0	62,8	13,3
	1724	15,9	26,6	16,2	25,0	46,7	13,0
	1067	63,0	28,2	18,6	74,5	39,2	6,1
	2791	78,9	54,8	34,8	98,5	85,9	19,1

ΟΜΑΔΑ	ΛΙΠΗ g/d	ΚΟΡΣΜΕΝΑ ΛΙΠΗ g/d	ΑΚΟΡΕΣΤΑ ΛΙΠΗ g/d	ΠΟΛΥΑΚΟΡΕΣΤΑ ΛΙΠΗ g/d	ΛΙΝΟΛΕΪΚΟ ΟΞΥ g/d	ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗ mg/d	Α.Φ.Υ. g/d
	Mean	33,2	29,3	9,1	8,4	370	13,77
	SD	3,4	3,1	2,3	1,5	62	3,09
	Median	33,2	29,1	8,8	8,2	362	13,11
	Range	23,1	19,4	6,7	9,2	470	16,45
	Minimum	22,7	21,7	5,1	5,6	215	8,35
	Maximum	45,8	41,1	11,8	14,8	685	24,80
	Mean	25,1	28,8	10,7	10,5	327,7	26,19
	SD	1,5	1,5	1,2	1,4	48,5	3,67
	Median	25,0	28,7	10,5	10,2	326	26,09
	Range	10,0	12,0	7,7	4,29	601	24,91
	Minimum	19,6	22,1	7,3	7,3	151	14,25
	Maximum	29,6	34,1	15,0	11,59	752	39,16

ΟΜΑΔΑΣ	ΠΕΤΙΝΟΛΗ	β-ΚΑΡΟΤΙΝΗ	ΘΕΙΑΜΙΝΗ	ΡΙΒΟΦΛΑΒΙΝΗ	ΚΙΤΡΙΚΟ ΟΞΥ	ΝΙΚΟΤΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	ΒΙΤΑΜΙΝΗ Β6
	mg/d	mg/d	mg/d	mg/d	mg/d	mg/d	B6
ΑΣΘΕΝΕΙΣ							
	<i>Mean</i>	721.54	1616.46	1.21	1.35	41.27	20.80
	<i>SD</i>	90.67	113.51	0.13	0.14	3.81	1.74
	<i>Median</i>	706.00	1604.00	1.23	1.36	40.59	20.69
	<i>Range</i>	567.20	1362.40	0.74	0.93	24.60	11.79
	<i>Minimum</i>	416.80	647.00	0.87	0.96	26.80	14.58
	<i>Maximum</i>	984.00	2009.40	1.61	1.89	51.40	26.37
ΠΔ. ΕΛΕΓΧΟΥ							
	<i>Mean</i>	672.58	1712.04	1.46	1.47	56.30	24.21
	<i>SD</i>	51.90	71.21	0.10	9.15	5.06	2.60
	<i>Median</i>	681.50	1703.00	1.45	1.46	56.35	24.05
	<i>Range</i>	329.00	466.00	0.75	0.57	32.90	13.64
	<i>Minimum</i>	506.00	1451.00	1.14	1.21	40.05	18.52
	<i>Maximum</i>	835.00	1917.00	1.89	1.78	72.95	32.16
							4.731E-02
							0.68
							0.52
							0.49
							1.01

ΟΜΑΔΑ	ΑΣΘΕΝΕΙΣ	ΝΑΤΡΙΟ	ΑΣΒΕΣΤΙΟ	ΨΕΥΔΑΡΓΥΡΟΣ							
					Mean	SD	Median	Range	Minimum	Maximum	Mean
		2659.38	1601.17	10.56							
		124.28	91.94	1.10							
		2647.00	1603.00	10.41							
		804.40	593.00	8.40							
		2341.00	1276.00	7.59							
		3145.40	1869.00	15.99							
	ΠΛ. ΕΛΕΓΧΟΥ	2597.05	1668.14	10.16							
		75.15	62.08	0.48							
		2600.00	1682.00	10.24							
		579.00	442.00	2.99							
		2312.00	1417.00	8.06							
		2891.00	1859.00	11.05							

Πίνακας 17

Πίνακας 18

Descriptive information on colorectal cancer cases and control, Cretan study 1994-1999

	Άρρενες		Θήλεα	
	Ασθενείς	Ομάδα Ελέγχου	Ασθενείς	Ομάδα Ελέγχου
No	115	115	111	111
Ηλικία (έτη)	68 ± 10.76	68 ± 10.12	68,5 ± 9.89	68,7 ± 10.22
Εκπαίδευση (έτη)	6 ± 1.5	6.5 ± 2	5.5 ± 1.5	5.5 ± 2

Πίνακας 19a

		t-test of Equality of Means		
		t	df	Sig (2-tailed)
ΕΠΙΒΑΡΥΝΤΙΚΑ	KCAL	8.515	450	.000
	ΖΩΙΚΗ ΠΡΩΤΕΪΝΗ	23.084	450	.000
	ΛΙΠΗ	17.058	450	.000
	ΚΟΡΕΣΜΕΝΑ ΛΙΠΗ	35.674	450	.000
	ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗ	9.064	450	.000
	ΜΟΝΟ- / ΔΙ- ΣΑΚΧΑΡΙΤΕΣ	8.127	450	.000
	ΡΕΤΙΝΟΛΗ	7.044	450	.000
	ΝΑΤΡΙΟ	6.452	450	.000
	ΨΕΥΔΑΡΓΥΡΟΣ	5.067	450	.000
	ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ	-4.621	450	.000
	ΦΥΤΙΚΕΣ ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ	-33.127	450	.000
	ΠΟΛΥΑΚΟΡΕΣΤΑ ΛΙΠΗ	-9.487	450	.000
	ΛΙΝΟΛΕΪΚΟ ΟΞΥ	-16.048	450	.000
	ΠΟΛΥΣΑΚΧΑΡΙΤΕΣ	-4.001	450	.000
ΠΡΟΣΤΑΤΕΥΤΙΚΑ	A.Φ.Υ.	-38.801	450	.000
	β-ΚΑΡΟΤΙΝΗ	-10.723	450	.000
	ΘΕΙΑΜΙΝΗ	-21.672	450	.000
	ΥΔΑΤΑΝΘΡΑΚΕΣ	-.148	450	.882
	ΑΚΟΡΕΣΤΑ ΛΙΠΗ	.509	450	.611
	ΡΙΒΟΦΛΑΒΙΝΗ	-10.173	450	.000
	ΝΙΚΟΤΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	-16.354	450	.000
	ΚΙΤΡΙΚΟ ΟΞΥ	-35.626	450	.000
	ΒΙΤΑΜΙΝΗ Β6	-9.706	450	.000
	ΑΣΒΕΣΤΙΟ	-9.075	450	.000

Πίνακας 19b

--	--	--	--

	Mann-Whitney	Wilcoxon w	Z	Asym Sig (2-tailed)
KCAL	14276.00	39927.00	-8.111	.000
ΖΩΙΚΗ ΠΡΩΤΕΪΝΗ	1208.00	26859.00	-17.522	.000
ΛΙΠΗ	6648.50	32299.00	-13.604	.000
ΚΟΡΕΣΜΕΝΑ ΛΙΠΗ	603.00	26254.00	-17.957	.000
ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗ	12835.50	38486.50	-9.148	.000
ΜΟΝΟ- / ΔΙ- ΣΑΚΧΑΡΙΤΕΣ	13732.50	39383.50	-8.502	.000
ΡΕΤΙΝΟΛΗ	15669.50	41320.50	-7.108	.000
ΝΑΤΡΙΟ	17388.50	43039.50	-5.870	.000
ΨΕΥΔΑΡΓΥΡΟΣ	19043.00	44694.00	-4.678	.000
ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ	17894.00	43545.00	-5.505	.000
ΦΥΤΙΚΕΣ ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ	338.50	25989.50	-18.148	.000
ΠΟΛΥΑΚΟΡΕΣΤΑ ΛΙΠΗ	14652.50	40303.50	-7.840	.000
ΛΙΝΟΛΕΪΚΟ ΟΞΥ	6458.50	32109.50	-13.741	.000
ΠΟΛΥΣΑΚΧΑΡΙΤΕΣ	20242.00	45893.00	-3.814	.000
Α.Φ.Υ.	463.00	26114.00	-18.058	.000
β-ΚΑΡΟΤΙΝΗ	10550.00	36201.00	-10.795	.000
ΘΕΙΑΜΙΝΗ	3288.50	28939.50	-16.024	.000
ΥΔΑΤΑΝΘΡΑΚΕΣ	24303.00	49954.00	-.889	.374
ΑΚΟΡΕΣΤΑ ΛΙΠΗ	24897.00	50548.00	-.462	.644
ΡΙΒΟΦΛΑΒΙΝΗ	12121.50	37772.50	-9.668	.000
ΝΙΚΟΤΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	6073.00	31724.00	-14.019	.000
ΚΙΤΡΙΚΟ ΟΞΥ	530.50	26181.50	-18.010	.000
ΒΙΤΑΜΙΝΗ Β6	9543.50	35194.50	-11.521	.000
ΑΣΒΕΣΤΙΟ	13232.00	38883.00	-8.863	.000

Οι υπολογισμοί για το ιδανικό σημείο διαχωρισμού έγινε με ROC ανάλυση. Όπως φαίνεται στον πίνακα 20 για εικοσιένα θρεπτικά συστατικά επιτυγχάνεται διαχωριστική τιμή.

Πίνακας 20
Calculation of optimum cut-off points (ROC analysis)

	CUT OF POINT	ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ%	ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑ%
ΦΥΤΙΚΗΣ ΠΡΟΕΛΕΥΣΗΣ ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ	CASE ≤ 23.70 > CONTROL	97.8	96.9
ΚΟΡΕΣΜΕΝΑ ΛΙΠΗ	CASE ≤ 28.49 > CONTROL	94.2	99.1
ΚΙΤΡΙΚΟ ΟΞΥ	CASE ≤ 48.74 > CONTROL	96.9	95.6
ΛΙΠΗ	CASE ≤ 64.20 > CONTROL	75.0	85.4
ΑΣΒΕΣΤΙΟ (Ca)	CASE ≤ 1634.5 > CONTROL	73.0	66.2
ΑΠΕΠΤΟ ΦΥΤΙΚΟ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑ	CASE ≤ 19.75 > CONTROL	96.9	95.1
ΠΟΛΥΣΑΚΧΑΡΙΤΕΣ	CASE ≤ 11.06 > CONTROL	54.4	63.1
ΠΟΛΥ-ΑΚΟΡΕΣΤΑ ΛΙΠΗ	CASE ≤ 8.15 > CONTROL	85.4	62.2
ΡΙΒΟΦΛΑΒΙΝΗ	CASE ≤ 1.42 > CONTROL	77.9	64.4
ΘΕΙΑΜΙΝΗ	CASE ≤ 1.35 > CONTROL	90.7	93.4
ΖΩΙΚΗΣ ΠΡΟΕΛΕΥΣΗΣ ΠΡΩΤΕΪΝΗ	CASE ≤ 40.6 > CONTROL	90.7	81.8
ΛΙΝΟΛΕΪΚΟ ΟΞΥ	CASE ≤ 9.05 > CONTROL	82.7	80.0
β-ΚΑΡΟΤΙΝΗ	CASE ≤ 1666.5 > CONTROL	76.5	66.7
ΝΑΤΡΙΟ (Na)	CASE ≤ 2627.0 > CONTROL	56.9	74.8
ΨΕΥΔΑΡΓΥΡΟΣ (Zn)	CASE ≤ 10.37 > CONTROL	52.9	70.0
ΝΙΚΟΤΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	CASE ≤ 22.52 > CONTROL	75.7	85.8
ΒΙΤΑΜΙΝΗ Β6	CASE ≤ 0.66 > CONTROL	70.0	80.9
ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗ	CASE ≤ 305.0 > CONTROL	67.6	72.6
ΘΕΡΜΙΔΕΣ	CASE ≤ 1611.0 > CONTROL	66.7	71.2
ΜΟΝΟ- ΔΙ- ΣΑΚΧΑΡΙΤΕΣ	CASE ≤ 64.7 > CONTROL	68.9	70.0
ΡΕΤΙΝΟΛΗ	CASE ≤ 697.7 > CONTROL	61.5	71.7
ΥΔΑΤΑΝΘΡΑΚΕΣ	CASE ≤ 69.77 > CONTROL	61.5	71.7
ΜΟΝΟΑΚΟΡΕΣΤΑ ΛΙΠΗ	CASE ≤ 25.2 > CONTROL	51.8	52.2

Υπάρχουν όμως πολλές συσχετίσεις μεταξύ αυτών των μεταβλητών. Είναι λοιπόν επιβεβλημένο σε τέτοιες μελέτες να γίνεται προσπάθεια ώστε να προκύψουν διαχωρισμοί των μεταβλητών σε μικρότερες ομάδες και να προκύψουν σημαντικοί ενδεικτικοί παράγοντες (factors) έτσι ώστε να εξάγονται συγκεκριμένα συμπεράσματα. Μία τέτοια ανάλυση πραγματοποιήθηκε με σκοπό την ανεύρεση τέτοιων factors. Ο στόχος σε αυτή την ανάλυση είναι να αποδειχθεί αν μπορεί να βελτιωθεί η διακριτική ικανότητα των παραπάνω μεταβλητών, όταν χρησιμοποιείται παραπάνω από μια μεταβλητή για τον υπολογισμό των συσχετίσεων μεταξύ αυτών των μεταβλητών. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί χρησιμοποιώντας ανάλυση διάκρισης (backward Fisher's linear discriminant function)^{139,140}. Σ' αυτή την εφαρμογή, δύο μεταβλητές επιλέγονται εφ' όσον επιτυγχάνουν σημαντική διακριτική ικανότητα (κριτήριο Wilk's : $\chi^2 = 1041.359$; d.f. = 2, $p < 0.001$). Μέσω αυτής της διαδικασίας επιλέχθηκαν οι μη ζωικής προέλευσης πρωτεΐνες (σαν προστατευτικός παράγοντας) και τα κορεσμένα λίπη (σαν επιβαρυντικός παράγοντας). Όσον αφορά τις υπόλοιπες μεταβλητές το κιτρικό οξύ, τα λίπη, το Ασβέστιο, το ΑΦΥ, οι πολυ-σακχαρίτες, τα πολύ-ακόρεστα λίπη, η ριβοφλαβίνη, η θειαμίνη, οι ζωικής προέλευσης πρωτεΐνες και το λινολεϊκό οξύ είχαν ισχυρή διακριτική δύναμη αλλά δεν εκλέχθηκαν σαν το ιδανικό μοντέλο γιατί υπολείπονταν των δύο μεταβλητών που χρησιμοποιήθηκαν.

Η ανάλυση που προέκυψε (με linear discriminant function) ανέδειξε ένα **ιδανικό διαγνωστικό σκορ (optimum diagnostic score ODS)** το οποίο προέκυπε από τον ακόλουθο τύπο :

$$\text{ODS} = 53.416 + 0.480 \times \text{κορεσμένα λίπη} - 1.573 \times \text{μη ζωικής προέλευσης πρωτεΐνες}$$

Με βάση αυτό το σκορ, μια παρατήρηση αξιολογείται σαν **ασθενής αν το ODS > 0** και σαν άτομο της ομάδας ελέγχου αν το **μάρτυρας αν το ODS < 0**. Με βάση αυτών των δεδομένων έγινε προσπάθεια ταξινόμησης εξ αρχής των παρατηρήσεων χρησιμοποιώντας δύο μεθόδους : την άμεση και τη μέθοδο leaving-one-out. Η δεύτερη μέθοδος είναι γνωστό ότι αποδίδει ανεπηρέαστα αποτελέσματα ταξινόμησης, αλλά στη συγκεκριμένη περίπτωση τα αποτελέσματα ήταν ταυτόσημα ανεξάρτητα από τη μέθοδο που χρησιμοποιήθηκε (**πίνακας 21**). Όπως παρουσιάζεται και στον πίνακα το σκορ που προκύπτει από τον τύπο που περιγράφηκε ανωτέρω είναι ικανό να διαχωρίσει τους ασθενείς από τους μάρτυρες με **ευαισθησία 96% και ειδικότητα 97%**.

Πίνακας 21
CLASSIFICATION RESULTS

ΟΜΑΔΑ			ΠΡΟΒΛΕΠΟΜΕΝΗ ΟΜΑΔΑ ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΩΝ		ΣΥΝΟΛΟ
			ΑΣΘΕΝΕΙΣ	ΜΑΡΤΥΡΕΣ	
ORIGINAL	COUNT	ΑΣΘΕΝΕΙΣ	222	3	225
		ΜΑΡΤΥΡΕΣ	2	224	226
	%	ΑΣΘΕΝΕΙΣ	96.0	4.0	100.0
		ΜΑΡΤΥΡΕΣ	.0	100.0	100.0
CROSS VALIDATED	COUNT	ΑΣΘΕΝΕΙΣ	221	4	225
		ΜΑΡΤΥΡΕΣ	4	222	226
	%	ΑΣΘΕΝΕΙΣ	97.0	3.0	100.0
		ΜΑΡΤΥΡΕΣ	.0	100.0	100.0

Στη συνέχεια χρησιμοποιήθηκε μια εφαρμογή logistic regression (backward conditional regression) και η οποία παρήγαγε τα ίδια αποτελέσματα (**πίνακας 22**). Τέλος και οι δύο αναλύσεις επαναλήφθηκαν λαμβάνοντας υπ' όψιν την ηλικία και το BMI. Και τα δύο όμως δεν είχαν καμία αξιοσημείωτη επίδραση στο αποτέλεσμα, παρουσία των κορεσμένων λιπών και της μη ζωικής προέλευσης πρωτεΐνης.

Πίνακας 22

ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ	B	S.E.	d.f.	Sig
ΦΥΤΙΚΗ ΠΡΩΤΕΪΝΗ	-1.0293	.4739	1	.0299
ΚΟΡΕΣΜΕΝΑ ΛΙΠΗ	.6293	.3136	1	.0448
ΣΤΑΘΕΡΑ	2.6660	9.8923	1	.7875
95% CI for Exp B				
ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ	Exp B	Lower	Upper	
ΦΥΤΙΚΗ ΠΡΩΤΕΪΝΗ	.3572	.1411	.9044	
ΚΟΡΕΣΜΕΝΑ ΛΙΠΗ	.1.8764	1.0149	3.4692	

Τέλος διενεργήθει μία factor ανάλυση με τέσσερις factors οι οποίοι αντιπροσωπεύουν το 77,99% της συνολικής μεταβλητότητας των 23 δισδιάστατων matrix που προκύπτουν από τις τιμές των 23 θρεπτικών συστατικών. Οι δύο πρώτοι factors είναι οι κυριότεροι και αντιπροσωπεύουν το 41,72% και 26,70% της συνολικής μεταβλητότητας, αντίστοιχα. Όλοι οι μεταβλητές έχουν σημαντικές ομοιότητες : οι τρεις μικρότερες είναι για :

- Βιταμίνη B6 (0,461)

- Πολυ- Σακχαρίτες (0,503)
- Ψευδάργυρο (0,596),

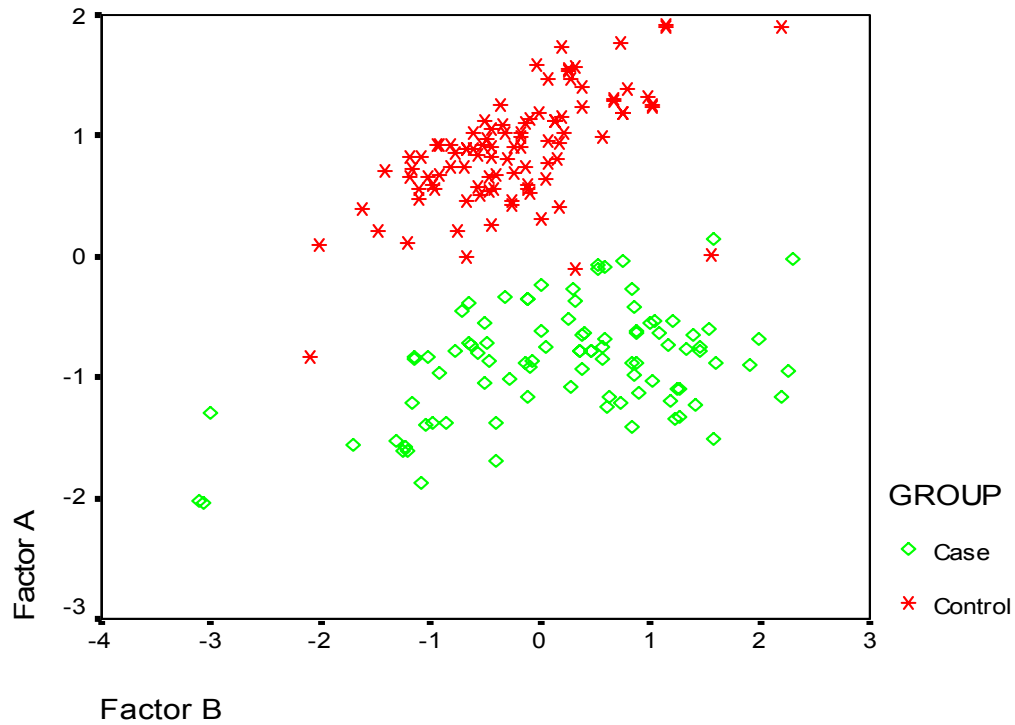
ενώ όλες οι άλλες μεταβλητές είχαν τιμές μεγαλύτερες του 0,600.

Ο πρώτος factor (A) αντιπροσωπεύει κυρίως την ομάδα των θρεπτικών συστατικών που έχει προστατευτική δράση στην εμφάνιση του καρκίνου του παχέος εντέρου, ενώ τρία επιβαρυντικά συστατικά (κορεσμένα λίπη, λίπη, και ζωικής προέλευσης πρωτεΐνη) εμπιέρονται με αρνητικό πρόσημο. Παρόμοια, ο δεύτερος factor (B) αντιπροσωπεύει την ομάδα των θρεπτικών συστατικών με επιβαρυντική δράση στον καρκίνο του παχέος εντέρου και τα δύο προστατευτικά συστατικά (Άπεπτο Φυτικό Υπόλειμμα και το Ασβέστιο) εμπλέκονται με αρνητικό πρόσημο. Το ίδιο συμβαίνει και με τους δύο άλλους factors. Η discriminant ανάλυση με βάση τους τέσσερις αυτούς factors επιτυγχάνει 100% σωστόι κατηγοριοποίηση των παρατηρήσεων. Επίσης η logistic regression ανάλυση παράγει σημαντικά αποτελέσματα και για τους τέσσερις factors.

Πίνακας 23

	Factor			
	1	2	3	4
ΚΙΤΡΙΚΟ ΟΞΥ	.900			
ΑΦΥ	.862	-.239		
ΛΙΝΟΛΕΪΚΟ ΟΞΥ	.801			
ΝΙΚΟΤΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	.784			
ΘΕΙΑΜΙΝΗ	.762			-.231
ΜΗ ΖΩΙΚΗΣ ΠΡΟΕΛΕΥΣΗΣ ΠΡΩΤΕΪΝΗ	.727		-.215	-.551
ΡΙΒΟΦΛΑΒΙΝΗ	.703			
β-ΚΑΡΟΤΙΝΗ	.681		.228	
ΚΟΡΕΣΜΕΝΑ ΛΙΠΗ	.633	.630	.326	
ΠΟΛΥΑΚΟΡΕΣΤΑ ΛΙΠΗ	.607		.284	
ΒΙΤΑΜΙΝΗ 6	.592			
ΑΣΒΕΣΤΙΟ (Ca)	.581	.429		
ΠΟΛΥ- ΣΑΚΧΑΡΙΤΕΣ	.536			
ΡΕΤΙΝΟΛΗ		.788		
ΝΑΤΡΙΟ(Na)		.777		.202
ΛΙΠΗ	-.219	.775	.474	
ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗ		.768	.252	
ΘΕΡΜΙΔΕΣ		.749	.431	.303
ΨΕΥΔΑΡΓΥΡΟΣ (Zn)		.714		
ΑΚΟΡΕΣΤΑ ΛΙΠΗ	.202	.517		
ΣΑΚΧΑΡΙΤΕΣ	.447	.286	.804	
ΜΟΝΟ- ΚΑΙ ΔΙ- ΣΑΚΧΑΡΙΤΕΣ		.279	.775	
ΖΩΙΚΗΣ ΠΡΟΕΛΕΥΣΗΣ ΠΡΩΤΕΪΝΗ	-.368	.430		.805

Η σχηματική απεικόνιση του παραπάνω αποτελέσματος φαίνεται στην **εικόνα 1**



Εικόνα 1

Έγινε ανάλυση στον ορό 41 ασθενών και 50 μαρτύρων ως προς τα επίπεδα του IGF I και II και του IGF BP3 . Τα αποτελέσματα δείχνουν αυξημένες τιμές για IGF I και II στους ασθενείς σε σχέση με τους μάρτυρες, ενώ το αντίθετο συμβαίνει με τον IGF BP3. Καμία όμως από τις παραπάνω διαφορές δεν φθάνει σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας (180).

1.4 ΣΥΖΗΤΗΣΗ

1.4.1 Σωματομετρικά – Δημογραφικά – Κλινικά Στοιχεία

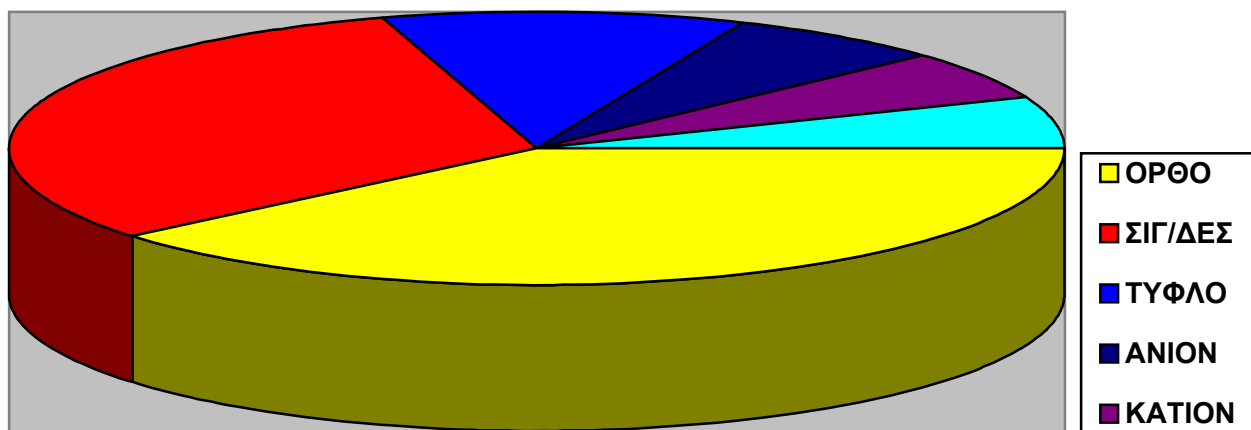
Τα δημογραφικά στοιχεία των δύο ομάδων εμφανίζονται ταυτόσημα, γεγονός που αποδεικνύει την ορθότητα ως προς την επιλογή της αντιστοιχίας των μαρτύρων με τους ασθενείς. Κρίθηκε αναγκαίο σε αυτή τη διαδικασία να συμπεριληφθεί και το κριτήριο του μορφωτικού επιπέδου. Αυτό γιατί όπως έχει δείχθει από προηγούμενες μελέτες (19-21 και 44), το μορφωτικό επίπεδο επηρεάζει τόσο τον τρόπο διατροφής όσο και τις απαντήσεις σε παρόμοια ερωτηματολόγια. Το ίδιο συμβαίνει βέβαια και για την ηλικία, το φύλο και το είδος του τόπου διαμονής. Οι παραπάνω παράγοντες είναι αρκετοί για να εξασφαλίσουν το μη επηρεασμό του δείγματος από κοινωνικούς, περιβαλλοντολογικούς παράγοντες, ιδιαίτερα σε ένα πληθυσμό εθνολογικά, θρησκευτικά και πολιτισμικά ομοιογενή, όπως αυτός της Κρήτης. Η μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης παρουσιάζεται μεταξύ 61-70 χρόνων και λιγότερο 71-80. Λιγότερο από το 10% της νεοπλασίας επισυμβαίνει σε ηλικία μικρότερη των 50 ετών.

Όπως είναι αναμενόμενο η προηγούμενη ύπαρξη πολυπόδων διαφέρει κατά πολύ ανάμεσα στις δύο ομάδες ($p < 0.01$). Το θετικό ατομικό αναμνηστικό συνοδεύεται από 11πλάσιο κίνδυνο (με 95% διάστημα εμπιστοσύνης μεταξύ 2,512 και 47,62) για ανάπτυξη νεοπλασίας στο παχύ έντερο. Σε αντίθεση καμία διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες δεν παρατηρείται σε ότι αφορά την προηγηθείσα χολοκυστεκτομή. Το 10,2% των ασθενών και το 11,1% των ατόμων της ομάδας ελέγχου είχαν υποβληθεί στο παρελθόν σε χολοκυστεκτομή για χολολιθίαση ($p=0.760$). Παρ' όλο το θόρυβο που είχε δημιουργηθεί στο παρελθόν για το πιθανό ρόλο της χολοκυστεκτομής στη νεοπλασία στο παχύ έντερο (3,11) όλες οι τελευταίες μελέτες απορρίπτουν αυτή την υπόθεση (104-107,121,129).

Η γενική παραδοχή σήμερα είναι ότι το 5% των ατόμων που εμφανίζονται με διάγνωση νεοπλασίας και πληρούν τα κριτήρια του Amsterdam για τον Κληρονομικό Μη Πολυποσικό Καρκίνο Παχέος Εντέρου (HNPCC ή σύνδρομο Lynch I και II). Το 1,3% των ασθενών και το 0,7% των ατόμων της ομάδας ελέγχου είχαν θετικό οικογενειακό ιστορικό που πληρούσε τα κριτήρια για να χαρακτηριστεί σαν σύνδρομο Lynch I. Τα ποσοστά για Lynch II ήταν 2,2% και 0,9% για ασθενείς και μάρτυρες αντίστοιχα, ενώ το συνολικό ποσοστό για Lynch I και II ήταν 3,5% και 1,6% αντίστοιχα για ασθενείς και μάρτυρες. Συνολικά σε όλο τον πληθυσμό της μελέτης το ποσοστό για Lynch I ήταν 0,7% και Lynch II ήταν 1,5% και συνολικά 2,2%. Τα ποσοστά αυτά είναι από τα χαμηλότερα που έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία. Αξίζει πάντως να σημειωθεί ότι υπάρχει μεγάλη διακύμανση στα ποσοστά που αναφέρονται σε διάφορες μελέτες ακόμη και σε ίδιες ή γειτονικές περιοχές (από 1,5 – 15%). Η πρώτη καταγραφή στην Κρήτη που γίνεται από την παρούσα μελέτη δείχνει ότι ποσοστό 3,5% των νεοπλασιών του παχέος εντέρου που εμφανίζονται στο νησί οφείλονται στο σύνδρομο. Το επόμενο βήμα θα ήταν η μελέτη του γονιδιώματος αυτών των οικογενειών για να εξετασθεί ποια από τα γονίδια που ενοχοποιούνται (και έχουν σχέση με την επιδιόρθωση του DNA) και σε ποιο ποσοστό, ευθύνονται για την εμφάνιση του συνδρόμου στο νησί.

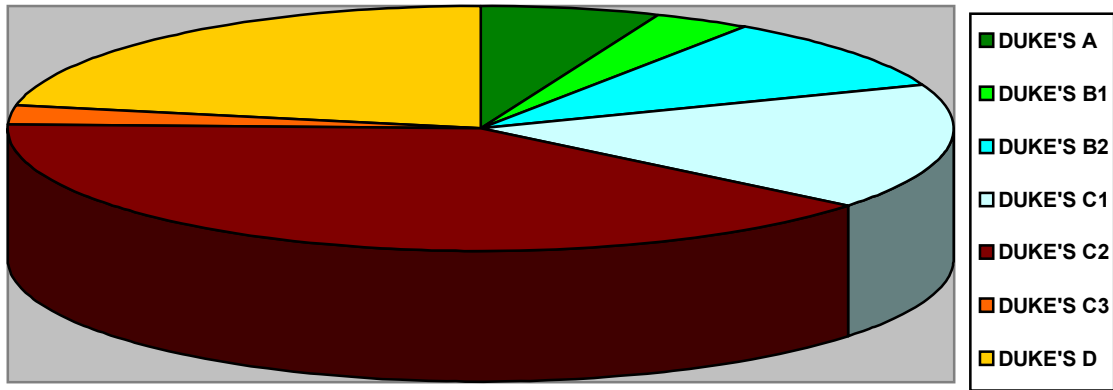
Η πλειονότητα των νεοπλασμάτων εντοπίζεται στο αριστερό κόλον και το ορθό. Συγκεκριμένα το ορθό είναι η συνηθέστερη εντόπιση με ποσοστό 38,9% (42,6% για τους άρρενες και 35,1 για τα θήλεα), ακολουθεί το σιγμοειδές με 31,4% (28,7% και 34,2%), το τυφλό με 11,1% (10,4% και 11,7%), το ανιόν με 6,6% (6,1% και 7,2%), το εγκάρσιο

με 6,2% (6,1% και 7,1%) και το κατιόν με 5,8% (5,2% και 6,3%) όπως εμφανίζεται και από το **γράφημα 1**. Συνολικά το 76,1% (76,5% για τους άρρενες και 75,6% για τα θήλεα) των νεοπλασιών εμφανίζεται έως την σπληνική καμπή. Αυτό συμβαίνει παρά το γεγονός ότι την τελευταία εικοσαετία υπάρχει μία τάση μετατόπισης της νεοπλασίας προς το δεξιό κόλον, γεγονός το οποίο δεν φαίνεται να συμβαίνει στην Κρήτη. Η πιθανή ερμηνεία θα μπορούσε να είναι η υιοθέτηση ενός Δυτικού προτύπου διαίτας στο νησί της τελευταίες δύο δεκαετίες που οδηγεί στην εμφάνιση ενός προτύπου εντοπίσεων της νόσου που υπήρχε στις ανεπτυγμένες χώρες στη δεκαετία του '70 και τις αρχές της δεκαετίας του '80. Η επιβολή του Δυτικού προτύπου διαίτας στην Κρήτη συνοδεύτηκε από την αντίστροφη διαδικασία στις Δυτικές χώρες με την υιοθέτηση της «Μεσογειακής διαίτας» που φαίνεται ότι καταλήγει σε αντιστροφή της εντόπισης της νεοπλασίας. Το γεγονός των χαμηλών ποσοστών εντόπισης πριν τη σπληνική καμπή μπορεί να ερμηνεύσει το σχετικά χαμηλό ποσοστό επίπτωσης συνδρόμου Lynch. Τέλος δεν υπήρχε καμία στατιστικά σημαντική παρατήρηση όσον αφορά την εντόπιση σε σχέση με το φύλο($p=0,760$).



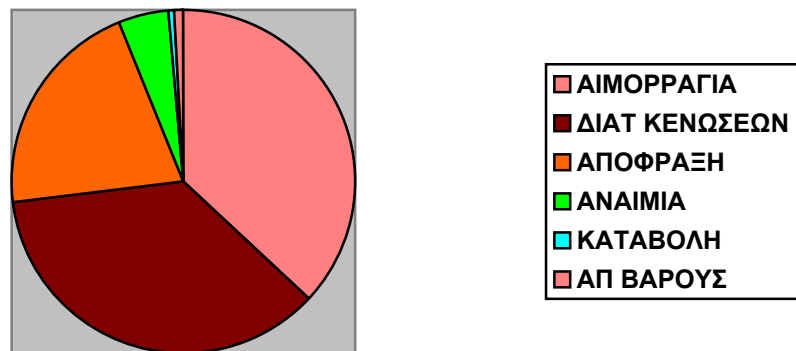
Γράφημα 1

Περισσότεροι από το ¼ των ασθενών (27% : 22% των ανδρών και 32% των γυναικών) διαγνώστηκαν με μεταστατική νόσο. Οι περισσότεροι ασθενείς είχαν διηθημένους λεμφαδένες κατά το χειρουργείο (51,3% στο σύνολο : 47% των ανδρών και 44% των γυναικών), 17,2% είχαν διήθηση έως και τον μυϊκό χιτώνα (15% των ανδρών και 23% των γυναικών), ενώ ελάχιστοι ασθενείς (5,3% του συνόλου : 6,1% των ανδρών και 4,5% των γυναικών) διαγνώστηκαν με νόσο σταδίου Α κατά Duke's (τροποποιημένη κατά Astller-Coller). Το **γράφημα 2** παρουσιάζει σχηματικά τα παραπάνω ποσοστά. Δεν υπάρχει καμία στατιστικά σημαντική διαφορά σε ότι αφορά τη σχέση του σταδίου κατά Duke's (τροποποιημένη κατά Astller-Coller) και του φύλου των ασθενών.



Γράφημα 2

Τα συχνότερα συμπτώματα των ασθενών ήταν η **αιμορραγία** (43,8%), το **κοιλιακό άλγος** (42,5%), οι **διαταραχές των κενώσεων** (42,5%), η **απόφραξη** (24,8%), η **αναιμία** (5,3%), ενώ ελάχιστοι ασθενείς εμφάνιζαν **καταβολή** (0,9%), **απώλεια βάρους** (0,9%). Η συχνότητα εμφάνισης αυτών των συμπτωμάτων φαίνεται παραστατικά στο **γράφημα 3** αντιστακλά τη συχνή εντόπιση της νεοπλασίας στο άπω κόλον όπου ως γνωστόν τα κυρία συμπτώματα είναι η αιμορραγία, οι διαταραχές των κενώσεων και η απόφραξη.



Γράφημα 3

Η συχνότητα εμφάνισης τόσο σύγχρονου όσο και μετάγχρονου καρκίνου ήταν παρόμοιες με αυτές που αναφέρονται στη βιβλιογραφία (1,8 και 2,2% αντίστοιχα).

Η πολυπαραγοντική ανάλυση που διενεργήθηκε στη συνέχεια για τη συσχέτιση της συμπτωματολογίας με άλλες κλινικές παραμέτρους, έδωσε τα ακόλουθα αποτελέσματα :

- ✓ **Αιμορραγία** : συσχετίζεται με την εντόπιση της νόσου στο άπω κόλον και το στάδιο.
- ✓ **Απόφραξη** : συσχετίζεται μόνο με την εντόπιση στο Αριστερό κόλον και το ορθό.
- ✓ **Κοιλιακό Άλγος** : συσχετίζεται με την εντόπιση στο εγγύς κόλον και την μεγάλη ηλικία του ασθενούς.
- ✓ **Διαταραχές Κενώσεων** : συσχετίζονται μόνο με την εντόπιση στο άπω κόλον
- ✓ **Αναιμία** : συσχετίζεται με την εντόπιση Δεξιό κόλον αν και λόγω του μικρού μεγέθους της παρατήρησης δεν μπορούν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα.

Όλα τα ανωτέρω συμβαδίζουν με τις τρέχουσες απόψεις στην κλινική Ιατρική σ' ότι αφορά τα επιδημιολογικά και κλινικά στοιχεία με τα οποία εμφανίζεται συνήθως ένας καρκίνος παχέος εντέρου. Η αξία τους έγκειται στο ότι επιβεβαιώνουν την ορθότητα των καταγεγραμμένων στοιχείων στην παρούσα μελέτη, τουλάχιστον σε ότι αφορά στις κλινικές και επιδημιολογικές παραμέτρους.

Επιπλέον το σημαντικό γεγονός ότι ελάχιστα νέα περιστατικά διέφυγαν, αφού μόνο επτά νέες περιπτώσεις καρκίνου του παχέος εντέρου δεν συμπεριλήφθησαν στη μελέτη λόγω αδυναμίας εντόπισης και καταγραφής τους. Ο αριθμός αυτός είναι εξαιρετικά μικρός για επηρεάσει τα αποτελέσματα της μελέτης. Η διασταύρωση των νέων περιπτώσεων έγινε με πολλαπλούς ελέγχους σε κομβικά σημεία που συγκεντρώνονται στοιχεία αυτών των ασθενών :

- ❖ Το εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής του ΠΕ.ΠΑ.Γ.Ν.Η.
- ❖ Τα αρχεία του Ενδοσκοπικού τμήματος και της Γαστρεντερολογικής κλινικής του ΠΕ.ΠΑ.Γ.Ν.Η.
- ❖ Τα αρχεία των χειρουργικής κλινικής του ΠΕ.ΠΑ.Γ.Ν.Η..
- ❖ Τα αρχεία της Παθ. Ογκολογικής κλινικής και της μονάδας ημερήσιας νοσηλείας του ΠΕ.ΠΑ.Γ.Ν.Η.
- ❖ Την Παθολογική κλινική του ΠΕ.ΠΑ.Γ.Ν.Η.

Με βάση την όλη λειτουργία του νοσοκομείου και την οργάνωση των παραπάνω κλινικών και μονάδων, θεωρείται απίθανο να έχει υπάρξει νέα περίπτωση καρκίνου παχέος εντέρου που να μην έχει καταγραφεί σε κάποιο από τα κομβικά αυτά σημεία. Έτσι πιστεύουμε ότι στην παρούσα μελέτη κατέστη δυνατό να ενταχθεί το 97,8% των νέων περιπτώσεων καρκίνου παχέος εντέρου που διαγνώσθηκε στο νοσοκομείο την συγκεκριμένη περίοδο της παρατήρησης.

1.4.2 ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

Η προσπάθεια να συζητηθούν τα ευρήματα αυτής της μελέτης είναι ιδιαίτερα περίπλοκη και επίπονη. Αυτό λόγω του γεγονότος ότι η βιβλιογραφία είναι χαώδης, αντιφατική και αλληλοσυγκρουόμενη. Αξίζει να σημειωθεί ότι από 1/1/1990 έως 31/12/1999 δημοσιεύθηκαν 719 μελέτες σε διεθνή περιοδικά που εξέταζαν τη σχέση της διατροφής με τον καρκίνο του παχέος εντέρου. Και αυτό ενώ υπάρχουν εκατοντάδες άλλες αναφορές τις δύο προηγούμενες δεκαετίες. Για ελάχιστα θέματα υπάρχει έστω και ενός βαθμού συναίνεση. Ο σχεδιασμός των περισσοτέρων μελετών είναι ιδιόμορφος και η μεθοδολογία όχι επαρκώς σαφής.

Θα ανασκοπηθούν, κατ' αρχάς τα ευρήματα της παρούσας μελέτης και θα συσχετισθούν με τα ευρήματα άλλων παρόμοιων μελετών. Στη συνέχεια θα γίνει προσπάθεια ερμηνείας αυτών των ευρημάτων και τέλος θα προσπαθήσουμε να ανιχνεύσουμε πιθανές παγίδες οι οποίες δυνατόν να μας οδήγησαν σε κάποια λανθασμένα συμπεράσματα.

Σε αυτή λοιπόν την case-control μελέτη για τον καρκίνο στο κόλον και το ορθό, βρήκαμε ισχυρώς θετική συσχέτιση για εμφάνιση κολοορθικού καρκίνου όταν καταναλώνονται μεγάλες ποσότητες :

- Θερμίδων
- Λιπών
- Κορεσμένων λιπών
- Χοληστερόλης
- Ζωικής προέλευσης πρωτεΐνης
- Μόνο- και δι- Σακχαριτών
- Ρετινόλης
- Νατρίου και
- Ψευδαργύρου

Σε αντίθεση η υψηλή κατανάλωση :

- Μη ζωικής προέλευσης πρωτεΐνης
- Πολυακόρεστων λιπών
- Λινολεϊκού οξέος
- Άπεπτου φυτικού υπολείμματος
- Πόλυ-Σακχαριτών

- β-Καροτίνης
- Θειαμίνης
- Ριβοφλαβίνης
- Νικοτινικού οξέος και
- Ασβεστίου

Η αυξημένη πρόσληψη θερμίδων σαν παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση νεοπλασίας στο παχύ έντερο έχει αναφερθεί από πολλές μελέτες (20, 23, 26, 33, 41, 74, 141, 142). Επιπροσθέτως, ο αυξημένος δείκτης σωματικής μάζας (BMI) θεωρείται από όλες σχεδόν τις μελέτες επιβαρυντικός παράγοντας (21-22, 26, 38, 40-43). Απ' όλες τις ανθρωπομετρικές παραμέτρους συνοδεύεται από στατιστικά σημαντική συσχέτιση για την εμφάνιση καρκίνου στο κόλον και στο ορθό (42). Όπως και στη δική μας μελέτη, ένας μεγάλος αριθμός άλλων μελετών αναφέρει τον επιβαρυντικό ρόλο του «κόκκινου κρέατος» και του λίπους στην εμφάνιση νεοπλασίας στο παχύ έντερο (16-36, 41, 74, 141, 143-144). Επίσης καταλήγουμε στο συμπέρασμα στη δική μας μελέτη ότι οι ασθενείς καταναλώνουν μεγαλύτερες ποσότητες κορεσμένων λιπών και χοληστερόλης, ενώ οι μάρτυρες μεγαλύτερες ποσότητες πολυακόρεστων λιπών και λινολεϊκού οξέος. Το εύρημα αυτό υποστηρίζεται από πολλές άλλες αναφορές αν και υπάρχουν μερικές που το αντικρούουν.

Συγκεκριμένα, η κατανάλωση κορεσμένων λιπών αναφέρεται σαν επιβαρυντικός παράγοντας για την εμφάνιση καρκίνου στο κόλον και το ορθό (27, 31) όπως και η κατανάλωση χοληστερόλης (27, 41, 145). Σε αντίθεση η αυξημένη πρόσληψη πολυακόρεστων λιπών και λινολεϊκού οξέος παρουσιάζεται σαν προστατευτικός παράγοντας, μειώνοντας τον κίνδυνο για καρκίνο παχέος εντέρου. Τα αποτελέσματα αυτά υποστηρίζεται από πολλές άλλες δημοσιεύσεις (27, 31) και αναφορές για τον προστατευτικό ρόλο που έχουν τα ψάρια και τα όστρακα, τα οποία ως γνωστό είναι πλούσια σε πολυακόρεστα λίπη και λινολεϊκό οξύ (17, 24, 28, 31, 148). Σε μία προοπτική μελέτη που εξέτασε τα κύρια θρεπτικά συστατικά, κατέδειξε μία προοδευτική μείωση σε ότι αφορά τον κίνδυνο για ανάπτυξη νεοπλασίας στο παχύ έντερο όταν υπήρχε αυξημένη κατανάλωση ψαριών και οστράκων (ο σχετικός μεταξύ ανώτερου και κατώτερου τεταρτημορίου κατανάλωσης ήταν 0,49 με 95% διάστημα εμπιστοσύνης μεταξύ 0,27-0,89)¹⁴⁶. Ο Le Marchand και οι συνεργάτες παρουσιάζουν μια αρνητική συσχέτιση μεταξύ της αναλογίας πολυακόρεστων και κορεσμένων λιπών και της νεοπλασίας στο κόλον και το ορθό (145). Όσο μεγαλύτερη ήταν η τιμή του κλάσματος, τόσο μειωνόταν ο σχετικός κίνδυνος.

Υπάρχουν όμως και μελέτες που αντικρούουν αυτά τα αποτελέσματα. Μία συνδυασμένη ανάλυση 13 case-control μελετών δεν έδειξε καμία συσχέτιση του ολικού λίπους στον καρκίνο του παχέος εντέρου. Υπάρχει μία ένδειξη για τον επιβαρυντικό ρόλο των κορεσμένων λιπών, αλλά είναι ασθενής και δεν φθάνει σε επίπεδα στατιστικής σημαντικότητας. Δεν υπάρχει καμία συσχέτιση μεταξύ μονοακόρεστων λιπών και κολοορθικού καρκίνου. Η συσχέτιση επίσης των πολυακόρεστων λιπών με πιθανή

προστατευτική δράση είναι ασθενής και δεν φθάνει σε επίπεδα στατιστικής σημαντικότητας (147).

Η κατάσταση περιπλέκεται περισσότερο από το γεγονός ότι από τις τέσσερις προοπτικές μελέτες που υπάρχουν στη βιβλιογραφία οι δύο εκτιμούν ότι το ολικό λίπος και το ζωικής προέλευσης λίπος έχει επιβαρυντικό ρόλο στην εμφάνιση καρκίνου στο παχύ έντερο (18, 146) , ενώ οι άλλες αναφέρουν ότι δεν υπάρχει καμία συσχέτιση (34, 149).

Συνολικά, από τις 36 μελέτες που συσχετίζουν τη διαίτα με τον κολοορθικό καρκίνο και αναφέρουν εκτιμώμενο κίνδυνο σχετιζόμενο με την κατανάλωση ζωικής προέλευσης (ή κορεσμένου) λίπους , οι εικοσιτέσσερις (16-24, 26-33, 35-36, 41, 141,146,150-151) αναφέρουν θετική συσχέτιση για το ζωικής προέλευσης λίπος και οι δώδεκα (74, 142, 25, 34,147, 149, 152-154, 157-158) δεν εμφανίζουν καμία συσχέτιση. Παρόμοια οι ενδείξεις για το ρόλο των πολυακόρεστων λιπών δεν είναι περισσότερο ομοιογενείς, αφού δέκα αναφορές (18, 22, 25, 141, 149-150, 152-154, 156) υποστηρίζουν ότι δεν υπάρχει καμία συσχέτιση, ενώ ένδεκα μελέτες (17-18,24, 27-28, 31, 142, 146-148, 158) αποδεικνύουν την προστατευτική τους δράση και μία (157) αναφέρει επιβαρυντική συσχέτιση. Τέλος μία μελέτη σε άτομα με θετικό οικογενειακό ιστορικό υποστηρίζει τον επιβαρυντικό ρόλο των ζωικής προέλευσης λιπών στην εμφάνιση καρκίνου στον παχύ έντερο αυτού του πληθυσμού ατόμων (32).

Στην παρούσα μελέτη υποστηρίζουμε ότι οι ασθενείς καταναλώνουν μεγαλύτερες ποσότητες ζωικής προέλευσης πρωτεΐνη και τα άτομα της ομάδας ελέγχου καταλάωναν μεγαλύτερες ποσότητες μη ζωικής προέλευσης πρωτεΐνη. Αν και αυτά τα αποτελέσματα δεν γίνονται ευρύτερα αποδεκτά, υπάρχουν πολλές δημοσιεύσεις που τα υποστηρίζουν (17, 20-21,23,28-30, 74,141, 159-160). Το πιο σημαντικό συμπέρασμα στο οποίο καταλήξαμε είναι η δημιουργία ενός ιδανικού διαγνωστικού σκορ (Optimal Diagnostic Score – ODS) με βάση τον μαθηματικό τύπο:

$$\text{ODS} = 53.416 + 0.480 \times \text{κορεσμένα λίπη} - 1.573 \times \text{μη ζωικής προέλευσης πρωτεΐνες}$$

Με βάση αυτό το σκορ οι παρατηρήσεις ταξινομούνται σαν **ασθενής αν το ODS > 0** και σαν **μάρτυρας αν το ODS < 0** . Με αυτόν τον τρόπο επιτυγχάνεται η κατάταξη των παρατηρήσεων ανάμεσα στις δύο ομάδες με ευαισθησία 96% και ειδικότητα 97%, και αυτή η κατάταξη είναι ανεξάρτητη από την ηλικία και το BMI του ατόμου.

Πολλοί μηχανισμοί έχουν προταθεί για να ερμηνεύσουν τον αναφερόμενο μηχανισμό μέσω του οποίου ασκείται η δράση του ζωικής προέλευσης λίπους και πρωτεΐνης στον εντερικό βλεννογόνο . Έχει υποθεθεί ότι η αυξημένη πρόσληψη λίπους ζωικής προέλευσης σε αύξηση του ποσοστού των αναεροβίων μικροβίων στην εντερική χλωρίδα, γεγονός που προάγει το μεταβολισμό των χολικών οξέων σε μορφές με δράση promoter στη διαδικασία της καρκινογένεσης. Η βακτηριακή **β-γλυκουρονιδάση** πιστεύεται ότι ευθύνεται σε μεγάλο βαθμό για την υδρόλυση των συζευγμένων γλυκουρονιδίων στον εντερικό αυλό, γεγονός κομβικό για τη δημιουργία τοξικών και καρκινογόνων ουσιών (160-166).

Η παρουσία καρκινογόνων ουσιών στο μαγειρεμένο κρέας (νιτροσαμίνες, ετεροκυκλικές αμίνες, πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες^{36,167-168}) μπορεί να αποτελεί έναν ακόμη πιθανό μηχανισμό. Μία άλλη υπόθεση είναι ότι η επίδραση των περιβαλλοντολογικών παραγόντων διαφέρει μεταξύ των ατόμων, πιθανώς βάση διαφορετικών κληρονομικών χαρακτηριστικών (πολυμορφισμός) σε γονίδια τα οποία επηρεάζουν την δραστηριοποίηση ή αντίθετα αδρανοποιούν τις καρκινογόνες ουσίες των τροφών. Οι ετεροκυκλικές αμίνες (ισχυροί promoter της καρκινογένεσης στον πεπτικό σωλήνα) ενεργοποιούνται από τα ένζυμα **N-ακετύλ-τρανσφεράσες (NAT)**, που μεταγράφονται από τα γονίδια NAT1 και NAT2. Οι ενεργοποιημένες ετεροκυκλικές αμίνες προκαλούν βλάβες στο DNA των κυττάρων του εντερικού βλεννογόνου. Τρεις case-control μελέτες και μία προοπτική μελέτη κατέδειξαν αυξημένο κίνδυνο σε άτομα που ήταν ταχείς ακετυλιωτές (NAT1, NAT2 ή και οι δύο φαινότυποι) και προσλάμβαναν υψηλές ποσότητες κρέατος (169-171).

Την τελευταία δεκαετία υπάρχει έντονο ενδιαφέρον για την κυτταρική **πρωτεϊνική κινάση C (PKC)** η οποία φαίνεται να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη μετάδοση του σήματος και στον έλεγχο της κυτταρικής ανάπτυξης. Πολυάριθμες μελέτες δείχνουν ότι αρκετά επιβεβαιωμένα καρκινογόνα, όπως τα χολικά οξέα, ασκούν τη δράση τους μέσω της PKC (172-173). Η PKC ενεργοποιείται από το **δι-αιθύλ-γλυκερίδιο (DAG)**, που ουσιαστικά παίζει το ρόλο διαμεσολαβητή (second messenger) και το απελευθερώνεται κατά την πέψη της **φωσφατιδύλινοσιτόλης** των κυτταρικών μεμβρανών (172). Πρόσφατες μελέτες υποδεικνύουν ότι μία από τις πηγές γένεσης του DAG προκύπτει από την αλληλεπίδραση στον αυλό του εντέρου της μικροβιακής χλωρίδας και των χολικών οξέων με τα λίπη των τροφών (174). Επιπρόσθετη πηγή του DAG αποτελεί η ατελής πέψη των λιπών (175). Συνοψίζοντας τις παραπάνω μελέτες, καταλήγουμε στο συμπέρασμα ότι το DAG προέρχεται από την αποδόμηση των φωσφολιπιδίων και του λίπους (με τη μορφή τριγλυκεριδίων) που έχει υποστεί ατελή πέψη, με την επίδραση της εντερικής χλωρίδας του αυλού του εντέρου. Φαίνεται ότι το παραγόμενο στον αυλό DAG απορροφάται από τα κύτταρα του εντερικού βλεννογόνου και ενεργοποιεί την PKC.

Επιπρόσθετα είναι αποδεκτό ότι τουλάχιστον το «κόκκινο» και το καπνιστό κρέας συμβάλλουν στην αύξηση της συγκέντρωσης νιτροσαμινών στο εντερικό περιεχόμενο. Οι Suzuki και Mutsuoka (176) απέδειξαν ότι το ποσό των αποβαλλομένων με τα κόπρανα πτητικών νιτροσαμινών αυξάνει αν σε άτομα που διατρέφονταν με την παραδοσιακή Ιαπωνική διαίτα χορηγηθεί για οκτώ ημέρες Δυτικού τύπου διαίτα πλούσια σε bacon βοδινό κρέας. Επίσης οι Bingham και συνεργάτες (177) έδειξαν ότι τα επίπεδα των νιτρικών ενώσεων των κοπράνων είναι 4-πλάσια σε άτομα που διατρέφονται με διαίτα πλούσια σε «κόκκινο» κρέας (600g/ημέρα) σε σύγκριση με άτομα που διατρέφονται με διαίτα χαμηλή σε «κόκκινο» κρέας (60g/ημέρα) ή με διαίτα πλούσια σε ψάρια, ενώ οι ολικές θερμίδες και το ολικό ποσό λίπους ήταν παρόμοιο σε όλα τα άτομα της μελέτης.

Ένα άλλο συμπέρασμα της παρούσας μελέτης αποτελεί η προστατευτική δράση του Άπεπτου Φυτικού Υπολείμματος (ΑΦΥ) και των πολυσακχαριτών. Τα αποτελέσματα αυτά συμβαδίζουν με τα συμπεράσματα της συντριπτικής πλειοψηφίας άλλων μελετών (16-28). Μία διαίτα υψηλή σε λίπος και φτωχή σε ΑΦΥ οδηγεί σε αύξηση του σχετικού κινδύνου κατά 2-4 φορές σε σχέση με μία διαίτα φτωχή σε λίπος και πλούσια σε ΑΦΥ (17-18). Μία αύξηση του βάρους των αποβαλλομένων κοπράνων από 104mg/ημερησίως

σε 150mg/ημερησίως (που αντιπροσωπεύει αύξηση στην πρόσληψη ΑΦΥ από 12g/ημερησίως σε 18g/ημερησίως) αναφέρεται ότι οδηγεί σε μείωση του σχετικού κινδύνου για εμφάνιση κολοορθικής νεοπλασίας κατά 2,5 φορές (176). Η δράση αυτή υποτίθεται ότι ασκείται από το ΑΦΥ μέσω μείωσης του χρόνου διάβασης του περιεχομένου του εντέρου, γεγονός που οδηγεί σε μείωση του χρόνου έκθεσης του εντερικού βλεννογόνου στα πιθανά καρκινογόνα των τροφών. Επίσης ο αυξημένος όγκος του κοπρανώδους περιεχομένου που προκύπτει από την υψηλή κατανάλωση ΑΦΥ οδηγεί σε μείωση της συγκέντρωσης των τοξικών ουσιών στο εντερικό περιεχόμενο και πιθανόν και σε μείωση της δραστηριότητάς τους.

Παρ' όλα αυτά αρκετές μελέτες αναφέρουν προστατευτική δράση μόνο για συγκεκριμένο τύπο ΑΦΥ (για παράδειγμα από λαχανικά και δημητριακά)^{23,149}. Επιπροσθέτως το ΑΦΥ διαφέρει ανάλογα με την πηγή του στη δράση που ασκεί στον εντερικό βλεννογόνο. Ο Reddy και οι συνεργάτες (177) το ΑΦΥ από σιτάρι και βρώμη έχουν αξιοσημείωτη επίδραση στη μείωση της δραστηριότητας της **β-γλυκουρονιδάσης**, της **7α-δεϋδροξυλάσης** και της **νιτρορεδοουκτάσης**, ενώ αυτό από καλαμπόκι μείωνε μόνο την ενζυμική δραστηριότητα της **7α-δεϋδροξυλάσης**. Τα προαναφερθέντα ένζυμα παίζουν σημαντικό ρόλο στη μετατροπή των ατοξικών πρωτοταγών χολικών οξέων στα, ιδιαίτερα τοξικά για τον εντερικό βλεννογόνο, δευτεροταγή χολικά οξέα. Επίσης σε μία άλλη μελέτη (165) από την ίδια ομάδα ερευνητών αποδείχθηκε ότι το άπεπτο φυτικό υπόλειμμα από σιτάρι μειώνει τα ποσά του DAG που αποβάλλονται στα κόπρανα, το ΑΦΥ από βρώμη δεν έχει σχεδόν καμία επίπτωση, ενώ αυτό από αραβόσιτο αυξάνει τα ποσά του αποβαλλομένου στα κόπρανα DAG.

Αυτά τα δεδομένα υποστηρίζουν η τροποποίηση που ασκείται από το ΑΦΥ στην εντερική χλωρίδα διαφέρει και εξαρτάται άμεσα από την πηγή προέλευσης του. Το πολυσακχαριδικό τμήμα του άπεπτου φυτικού υπολείμματος διασπάται μέσω της μικροβιακής ζύμωσης σε **CO₂**, **H₂**, **μεθάνιο** και **βραχείας αλύσεως λιπαρά οξέα** όπως το **ακετικό οξύ**, το **λακτικό οξύ**, το **προπιονικό οξύ** και το **βουτυρικό οξύ**. Είναι λοιπόν προφανές ότι η εντερική χλωρίδα μπορεί να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στο κόλον διαμέσου της διεργασίας της ζύμωσης και αυτή η διεργασία μπορεί να τροποποιηθεί από το είδος του άπεπτου φυτικού υπολείμματος. Είναι γνωστό ότι υπάρχει υδατανθρακικό και μη υδατανθρακικό συστατικό στο ΑΦΥ και μόνο το υδατανθρακικό συστατικό υφίσταται ζύμωση όταν καταναλωθεί. Σε μία τυπική διαίτα υπολογίζεται ότι το 70% του ΑΦΥ καταβολίζεται από την εντερική μικροβιακή χλωρίδα. Σε αντίθεση με τα ανωτέρω, είναι γνωστό ότι διαίτα χαμηλή σε ΑΦΥ οδηγεί σε χρόνια δυσκοιλιότητα και εκκολπωματική νόσο. Αν λοιπόν αρκούσε μία διαίτα φτωχή σε άπεπτο φυτικό υπόλειμμα να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο παχέος εντέρου θα έπρεπε τα άτομα που πάσχουν από εκκολπωμάτωση να εμφανίζουν υψηλότερο κίνδυνο για ανάπτυξη καρκίνου. Κάτι τέτοιο όμως είναι γνωστό ότι δεν συμβαίνει.

Αναφέρουμε επίσης ότι οι ασθενείς καταναλώνουν μεγαλύτερες ποσότητες μόνο- και δι- (ολίγο) σακχαριτών. Αυτά τα αποτελέσματα εναρμονίζονται με τα αντίστοιχα από πολλές άλλες μελέτες που αναφέρουν αυξημένο κίνδυνο για αυξημένη κατανάλωση ζάχαρης (19, 26, 30, 38-39), ή ζυμαρικών (28, 32, 38-39), καθώς και για παρουσία σακχαρώδη διαβήτη (39) ειδικά σε ασθενείς με διάγνωση της νόσου για περισσότερο από μία δεκαετία και είναι άνω των 60 ετών κατά τη διάγνωση του καρκίνου του παχέος εντέρου (OR = 1,6 με 95% διάστημα εμπιστοσύνης μεταξύ 1,1 -2,3). Αυτά τα ευρήματα

έρχονται σε συμφωνία με προκλινικά μοντέλα που δείχνουν ότι ο **IGF I και II (Insulin Growth Factor)** αποτελεί ισχυρό promoter της καρκινογένεσης στο παχύ έντερο (178-179). Στην παρούσα μελέτη έγινε ποσοτική μέτρηση των επιπέδων του IGF I και II στον ορό 41 ασθενών και 50 μαρτύρων σε συνεργασία με τα Πανεπιστήμια της Αθήνας, του Harvard και της Karolynska . Αποδείχθηκε ότι τα επίπεδα του IGF I και II ήταν υψηλότερα στον ορό των ασθενών και αυτή είναι η πρώτη μελέτη που κάνει αυτή τη συσχέτιση σε ανθρώπους (180).

Ένα άλλο εύρημα της μελέτης ήταν η μείωση του κινδύνου για εμφάνιση νεοπλασίας στο παχύ έντερο που προκύπτει από την υψηλή πρόσληψη β-καροτίνης, ασκορβικού οξέος, θειαμίνης, ριβοφλαβίνης, νικοτινικού οξέος και ασβεστίου. Σε αντίθεση η μεγάλη πρόσληψη ρετινόλης και νατρίου εμφανίζει αυξημένο κίνδυνο. Πολλές παρόμοιες μελέτες καταλήγουν στο ίδιο αποτέλεσμα (17-32,34,38-39, 50-51, 148, 181). Τα θρεπτικά αυτά συστατικά (και κυρίως η β-καροτίνη και το ασκορβικό οξύ) θεωρούνται σαν τα κύρια αντιοξειδωτικά συστήματα που προστατεύουν τον εντερικό βλεννογόνο από την τοξική δράση του περιεχομένου των κοπράνων (26, 30, 32, 38, 50-51, 181). Το ασκορβικό οξύ αναστέλλει το μετασχηματισμό των νιτρικών και νιτροδών ενώσεων σε νιτροσαμίνες. Παρ' όλα αυτά δεν υπάρχει καμία μελέτη παρέμβασης που να τεκμηριώνει αυτά τα ευρήματα. Η ρετινόλη εμπεριέχεται σε μεγάλες ποσότητες σε τρόφιμα με βάση το κρέας που περιέχουν μεγάλα ποσά κορεσμένων λιπών, γεγονός που καθιστά εξαιρετικά δύσκολη την αποσαφήνιση του ρόλου της (30, 32, 38, 50-51, 181).

Το ασβέστιο μειώνει το ρυθμό πολλαπλασιασμού των κυττάρων του βλεννογόνου του παχέος εντέρου. Η δράση αυτή εξασκείται μέσω αδρανοποίησης των χολικών οξέων και των λιπών του εντερικού αυλού, τα οποία ως γνωστόν επάγουν τον πολλαπλασιασμό. Η αδρανοποίηση επισυμβαίνει με την αλληλεπίδραση των χολικών οξέων, των λιπών και του ασβεστίου και τη δημιουργία αδιάλυτων συμπλόκων χολικών αλάτων (58, 60, 81). Τουλάχιστον μία μελέτη αναφέρει ότι άτομα που εμφάνισαν καρκίνο του παχέος εντέρου κατανάλωναν μικρότερες ποσότητες ασβεστίου (54). Οι Bostick και οι συνεργάτες σχεδίασαν μία τυχαιοποιημένη μελέτη παρέμβασης σε άτομα με υψηλό κίνδυνο για εμφάνιση νεοπλασίας στο κόλον και το ορθό (85). Οι συμμετέχοντες στη μελέτη τυχαιοποιήθηκαν να λαμβάνουν ή όχι φαρμακευτικά συμπληρώματα ασβεστίου. Τα αποτελέσματα έδειξαν μείωση του πολλαπλασιασμού των επιθηλιακών κυττάρων στις εντερικές κρύπτες στα άτομα που λάμβαναν συμπλήρωμα ασβεστίου. Η μελέτη αυτή επιβεβαιώθηκε στη συνέχεια και από άλλες (183-184). Σε αντίθεση, η αύξηση της ποσότητας του ασβεστίου στον εντερικό αυλό πέρα από ένα ορισμένο σημείο ευνοεί τη διενέργεια διαδικασιών που προάγει την καρκινογένεση στο παχύ έντερο (185). Από τα ανωτέρω γίνεται αντιληπτό ότι υπάρχει μία ιδανική («κρίσιμη») συγκέντρωση ασβεστίου στον αυλό του εντέρου που προστατεύει τον εντερικό βλεννογόνο, αλλά όταν η συγκέντρωση αυτή ξεπεραστεί οδηγούμαστε σε αντίθετα αποτελέσματα.

Υπάρχουν αρκετές παγίδες οι οποίες οδηγούν παρόμοιες case-control μελέτες σε συστηματικά και μη συστηματικά λάθη. Το πιο γνωστό και συχνό είναι η λανθασμένη επιλογή της ομάδος ελέγχου. Το πρόβλημα στη παρούσα μελέτη έχει πιστεύουμε λυθεί με :

- την εκλογή υγιών ατόμων από το γενικό πληθυσμό και όχι ασθενών από άλλες κλινικές ενός νοσοκομείου όπως συχνά συνέβαινε σε αντίστοιχες μελέτες στο παρελθόν
- τον καθορισμό όσων το δυνατόν αυστηρότερων δημογραφικών κριτηρίων (ηλικία +/- 5 έτη, φύλο, είδος τόπου διαμονής) και στην προσθήκη του κριτηρίου του μορφωτικού επιπέδου.

Ένα επιπρόσθετο πλεονέκτημα σε αυτό το σημείο αποτελεί η εθνολογική, θρησκευτική και πολιτισμική ομοιογένεια του πληθυσμού της Κρήτης.

Κατά τη διάρκεια της συνέντευξης ζητήσαμε από τους ασθενείς να ανακαλέσουν τις διατροφικές τους συνήθειες για ένα έτος πριν από την έναρξη των συμπτωμάτων που οφείλονταν στη νόσο και για τους μάρτυρες ένα έτος πριν τη διενέργεια της συνέντευξης. Η απόφαση αυτή στηρίχθηκε σε μελέτες (όπως αυτή του Roswell Park) οι οποίες αναφέρουν ότι δεν υπάρχει σημαντική διαφορά στην κατανάλωση των περισσότερων τροφίμων για πρόσφατες καταγραφές ή για καταγραφές που αφορούν στο παρελθόν (187). Επίσης αρκετές δημοσιεύσεις που εξετάζουν την επαναληψιμότητα των μεθόδων που χρησιμοποιούνται σε αυτού του τύπου τις μελέτες αναφέρουν ότι οι συσχετίσεις που προκύπτουν δεν αλλάζουν με την πάροδο του χρόνου (186-188).

Άλλες μελέτες που εξετάζουν την επαναληψιμότητα της μεθόδου σε ότι αφορά τα διάφορα τρόφιμα έδειξε ότι οι απαντήσεις για τα φρούτα υπολείπονται σε ακρίβεια σε αντίθεση με τις απαντήσεις λαχανικά, το κρέας και το αλκοόλ (185-188). Εμείς για να ελέγξουμε σε αυτή την κατεύθυνση το ερωτηματολόγιο μας επαναλάβαμε τη συνέντευξη στο 10% των μαρτύρων (25 άτομα) ένα χρόνο μετά την αρχική συνέντευξη. Οι απαντήσεις ήταν σε μεγάλο βαθμό ταυτόσημες και δεν μπορούσαν να διαφοροποιηθούν με στατιστικά σημαντικό τρόπο τα ευρήματα της πρώτης καταγραφής για κανένα από τα 23 θρεπτικά συστατικά που μελετήθηκαν.

Ένα άλλο πρόβλημα που προκύπτει από αυτές τις μελέτες είναι η εκτίμηση της ποσότητας του τροφίμου που καταναλώνεται. Όπως συμβαίνει συνήθως και η δική μας μελέτη στηρίχθηκε στην ερώτηση αν τα άτομα καταναλώναν μεγαλύτερες, μικρότερες ή τις ίδιες ποσότητες με αυτές που επιδεικνύονταν σε προκαθορισμένες φωτογραφίες για τα διάφορα τρόφιμα. Το πλεονέκτημα της δικής μας μελέτης είναι το γεγονός ότι ο τρόπος μαγειρέματος των τροφίμων δεν διαφέρει σημαντικά σε διαφορετικές περιοχές του νησιού καθώς και τα επίπεδα λίπους που συγκεντρώνεται στις γραμμωτές μυϊκές ίνες των ζώων που τροφοδοτούν με κρέας το νησί δεν διαφέρει. Επιπροσθέτως δεν υπάρχει κάποιος λόγος να πιστεύουμε ότι συμβαίνει κάποιο γεγονός που επηρεάζει τη μία ομάδα περισσότερο από την άλλη.

Όπως όλες οι case-control μελέτες έτσι και αυτή υπόκειται σε ορισμένους περιορισμούς, οι οποίοι αναφέρθηκαν, και μπορεί μόνο να προτείνει ενδείξεις για μελλοντικές προοπτικές μελέτες και όχι να φθάσει σε αποδείξεις. Καταγράφει όμως για πρώτη φορά το πρόβλημα στην Κρήτη, είναι η πρώτη που γίνεται στον Ελλαδικό χώρο και εξετάζει την επίδραση συγκεκριμένων θρεπτικών συστατικών στην εμφάνιση του καρκίνου στο παχύ έντερο και προτείνει ένα διαγνωστικό εργαλείο το οποίο μπορεί να διαχωρίσει προοπτικά τις παρατηρήσεις σε ασθενείς και μάρτυρες.

Επίσης, ανεξάρτητα από τα ενδεχόμενα προβλήματα που προαναφέρθηκαν τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής είναι σε συμφωνία με αυτά πολλών άλλων επιδημιολογικών μελετών και επιπροσθέτως υποστηρίζεται και από τα αποτελέσματα εργαστηριακών in vitro και in vivo μελετών. Παρ' όλα αυτά για να εξαχθούν κάποια συμπεράσματα τα ευρήματα που παρουσιάζουμε θα πρέπει να ελεγχθούν προοπτικά σε μεγάλο δείγμα υγιών εθελοντών στο νησί.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ ΚΕΦΑΛΑΙΟΥ

- 1)Black RJ, Bray F, Ferlay J,et all : Cancer incidence and mortality in European Union in 1990. Eur J Cancer, 33 : 1075, 1997.
- 2)Cancer facts and figures-1992. Atlanta, GA: American cancer society, 1992.
- 3)Muir CS, Waterhouse J, Mack T, et all : Cancer incidence in five continents Vol 5. IARC Scientific Publication no 88. Lyon : IARC, International Agency for Research on Cancer, 1987.
- 4)Burkit DP : Epidemiology of cancer of the colon and rectum. Cancer 1971; 28:3-13.
- 5)Cummings Jh, Bingham SA, Heaton KW, et all : Fecal weight, colon cancer risk and dietary intake of nonstarck polysaccharides (Dietary Fibers) Gastroenterology 1992; 103:1783- 1789.
- 6)Goldin BR, Adlecruetz H, Gorbach SL, et all : Estrogen excretion patterns and plasma levels in vegetarian and omnivorous women. N Engl J Med 1981; 307: 1542-1547.
- 7)Reddy BS, Engle A Simi B, et all : Dietary fibers on colonic bacterial enzymes and bile acids in relation to colon cancer. Gastroenterology 1992; 102:1475- 1482.
- 8)Reddy BS, Simi B, Engle A : Biochemical epidemiology of colon cancer : Effect of types of dietary fibers on colonic diacylglycerols in women. Gastroenterology 1994; 106:883-889.
- 9)Moromoti M, Guillem JG, LoGerfo P, et all : Production of diacylglycerol, an activator of protein kinase C, by human intestinal microflora. Cancer Res 1990 ; 50:3595-99
- 10)Friedman E, Isaksson P,Rafter J, et all : Fecal diglycerides as celective endogenous mitogens for premalignant and malignant human colonic epithelial cells. Cancer Res 1989 ; 49:544-548.
- 11)Narisawa T, Magadia N,Weisburger J, et all : Promoting effect of bile acids on colon carcinogenesis after intrarectal instillation of *N*-methyl-*N*-nitro-*N*-nitrosoguanidinein rats. J Natl Cancer Inst 1974 ; 53:1093-1097.
- 12)Reddy BS : Diet and bill acids. Cancer Res 1981 ; 41:3766-3668.
- 13)Bayerdorffer E, Mannes GA, Richter WO, et all : Increase serum deoxylcholic acid levels in men with colorectal adenomas. Gastroenterology 1993 ; 104:145-151.
- 14)Korpella JT, Korpella R, Adlercreutz H : Fecal bile acids metabolism pattern after administration of different types of bread. Gastroenterology 1992 ; 102:1246-1253.
- 15)Owen RW : Faecal steroids and colorectal carcinogenesis Scand J Gastroenterol Suppl 1997 ; 222:76-82.

- 16) Hill MJ : The role of colon anaerobes in the metabolism of bile acids, and its relation to colon cancer. *Cancer* 1975 ; 36:2387-2390.
- 17) Manousos O, Day NE, Trichopoulos D, et al : Diet and colorectal cancer: A case control study in Greece. *Int J Cancer* 1983 ; 32:1-5.
- 18) Willet WC, Stampfer MJ, Colditz GA, et al : Relation of meat, fat and fiber intake to the risk of colon cancer in a prospective study among women. *N Engl J Med* 1990 ; 323:1664-1672.
- 19) Freudenheim JL, Graham S, Horvath PJ, et al : Risk associated with source of fiber and fiber components in cancer of the colon and rectum. *Cancer Res* 1990 ; 50:3295-3300.
- 20) Freudenheim JL, Graham S, Marshall JR, et al : A case control study of diet and rectal cancer in Western New York. *Am J Epidemiology* 1990 ; 131:612-624.
- 21) Riboli E : Nutrition and cancer : Background and rationale of the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *Annals of Oncology* 1992 ; 3:783-791.
- 22) Gerhardsson de Verdier M, Hagman U, Steineck G, et al : Diet, body mass and colorectal cancer. *Int J of Cancer* 1990 ; 46:832-838.
- 23) Graham S, Marshall JR, Haughey B, et al : Dietary epidemiology of cancer of the colon in Western New York. *Am J Epidemiology* 1988 ; 128:490-503.
- 24) Klurfeld DM : Dietary fiber - mediated mechanisms in carcinogenesis. *Cancer Res* 1992 ; 52:2055s-2059s.
- 25) Benito E, Stiggelbout A, Bosch Fx, et al : Nutritional factors in colorectal cancer risk : A case control study in Majiorka. *Int J Cancer* 1991 ; 49:161-167.
- 26) Slattery ML, Caan BJ, Potter TD, et al : Dietary energy sources and colon cancer risk. *Am J Epidemiol* 1997 ; 145(3):199-210.
- 27) Howe GR, Benito E, Castellato R, et al : Dietary intake of fiber and decrease risk of cancer of the colon and rectum : evidence from combined analysis of 13 case-control studies. *J Natl Cancer Inst* 1992 ; 84:1887-1992.
- 28) Steinmetz KA, Potter JD : Food group consumption and colon cancer in the Adelaide case-control study. Meat, poultry, seafoods, dairy foods, and eggs. *Int J Cancer* 1993 ; 53:720-726.
- 29) Trichopoulou A, Tzonou A, Hsieh CC, et al : High protein, saturated fat and cholesterol diet, and low levels of serum lipids in colorectal cancer. *Int J Cancer* 1992 ; 51:386-392.

- 30) Levi F, Pasche C, La Vecchia C, et al : Food group and colorectal cancer risk. *Br J Cancer* 1999 ; 79(7-8):1283-7.
- 31) Le Marchand L, Wilkens LR, Hankin JH ; A case-control study of diet and colorectal cancer in a multiethnic population in Hawaii (United States) : lipids and foods of animal origin. *Cancer Causes Control* 1997 ; 8(4):637-48.
- 32) Fernandez E, La Vecchia C, D'Avanzo B, et al : Risk factors for colorectal cancer in subjects with family history of disease. *Br J Cancer* 1997 ; 75(9):1381-4.
- 33) Franceschi S, La Vecchia C, Russo A, et al : Macronutrient intake and risk of colorectal cancer in Italy. *Int J Cancer* 1998 ; 76(3):321-4.
- 34) Braga C, La Vecchia C, Franceschi S, et al : Olive oil, other fats, and the risk of colorectal carcinoma.
- 35) Gerhardsson de Verdier M, Hagman U, Peters RK, et al : Meat, cooking methods and colorectal cancer : A case-referent study in Stockholm. *Int J of Cancer* 1991 ; 49:520-525.
- 36) Augustsson K, Skog K, Jagerstam M : Dietary heterolytic amines and cancer of the colon, rectum, bladder, and Kidney : a population-based study. *Lancet* 1999 ; 353(9154):686-687.
- 37) Goldbohm AR, van den Brandt PA, van't Veer P, et al : A prospective cohort study on the relation between meat consumption and the risk of colon cancer. *Cancer Res* 1994 ; 54:718-723.
- 38) Franceschi S, Favero A, La Vecchia C, et al : Food groups and risk of colorectal cancer in Italy. *Int J Cancer* 1997 ; 72(1):56-61.
- 39) La Vecchia C, Negri E, Decarli A, et al : Diabetes mellitus and colorectal cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997 ; 6(12):1007-1010.
- 40) Gerhardsson de Verdier M, Steineck G, Hagman U, et al : Physical activity and colorectal cancer : A case-referent study in Stockholm. *Int J of Cancer* 1990 ; 46:985-989.
- 41) Le Marchand L, Wilkens LR, Kolonel LN, et al : Associations of secondary life style, obesity, smoking, alcohol use and diabetes with risk of colorectal cancer. *Cancer Res* 1997 ; 57(21):4787-4794.
- 42) Caan BJ, Coates AO, Slattery ML, et al : Body size and the risk of colon cancer in a large case-control study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998 ; 22(2):178-184.
- 43) Martinez ME, McPherson RS, Levin B, et al : A case-control study of dietary intake and the other lifestyle risk factor for hyperplastic polyps. *Gastroenterology* 1997 ; 113(2):423-429.

- 44) Lew EA, Garfinkel L : Variations in mortality by weight among 750,000 men and women. *J Chron Dis* 1979 ; 32:536-541.
- 45) Le Marchand L, Wilkens LR, MiM, et all : Obesity in youth and middle age and risk of colorectal cancer. *Cancer Causes & Control* 1992 ; 3:349-354.
- 46) Moller H, Mellengaard A, Lindvig K, et all : Obesity and cancer risk : a Danish record-linkage study. *Eur J Cancer* 1994 ; 30A:344-349.
- 47) Neugut A, Garbowski GC, Lee WC, et all : Dietary risk factors and colorectal polyps: Apparently gender does make a difference. *Gastroenterology* 1993 ; 105:947-949.
- 48) Bayerdorffer E, Mannes AG, Ochsenkuhn T, et all : Increase risk of 'high-risk' colorectal adenomas in overweight men. *Gastroenterology* 1993 ; 104:137-144.
- 49) La Vecchia C, Braga C, Negri E, et all : Intake of selective micronutrient and risk of colorectal cancer. *Int J Cancer* 1997 ; 73(4):525-530.
- 50) Matthew JA, Fellows IW, Prior A, et all : Habitual intake of fruits and vegetables among patients at increase risk of colorectal cancer. *Cancer Lett* 1997 ; 114(1-2):255-258.
- 51) Shibata A, Paganini-Hill A, Roos RK, et all : Intake of vegetables, fruit, beta carotene, vitamin C and vitamin supplements and cancer incidence among the elderly : a prospective study. *Br J Cancer* 1992 ; 66:673-679.
- 52) Ma J, Stampfer MJ, Giovannucci E, et all : Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism, dietary interactions, and risk of colorectal cancer. *Cancer Res* 1997 ; 57(6):1098-1102.
- 53) Kato I, Dnistrian AM, Schwartz M, et all : Iron intake, body iron stores and colorectal cancer risk in women : a nested case-control study. *Int J Cancer* 1999 ; 80(5):693-698.
- 54) Garland CF, Sheekelle BR, Barret-Connor E, et all : Dietary vitamin D and Calcium and risk of colorectal cancer: A 19-year prospective study in men. *Lancet* 1985 ; 307-309.
- 55) Garland CF, Comstock GW, Garland FC, et all : Serum 25-hydroxyvitamin D and colon cancer : eight-years prospective study. *Lancet* 1989 ; 2:1176-1189.
- 56) Garland CF, Garland FC and Gorham ED : Can colon cancer incidence and death rates be reduced with Calcium and vitamin D. *Amer J Clin Nutrition* 1991 ; 54:193s-201s.
- 57) Lipkin M and Newmark H : Effect of added dietary calcium on colonic epithelial-cell proliferation in subjects at high risk for familial colonic cancer. *N Engl J Med* 1985 ; 313(22):1381-1384.

- 58) Newmark HL and Lipkin M : Calcium, vitamin D and colon cancer. *Cancer Res* 1992; 52(suppl):2067s-2070s.
- 59) Slattery ML, Soreson AW, Ford MH : Dietary calcium intake as a mitigating factor in colon cancer. *Am J Epidemiol* 1988 ; 128:504-514.
- 60) van de Meer R, Termont DSML and de Vries HT : Differential effect of Calcium ions and Calcium phosphate on cytotoxicity of bile acids. *Am J Physiology* 1991 ; G142-G147.
- 61) Appleton GVN, Davies PW, Bristol JB et all : Inhibition of intestinal carcinogenesis by dietary supplantation with Calcium. *Br J Surgery* 1987 ; 74:523-525.
- 62) Lapre JA, de Vries HT, Koeman JH, et all : The antiproliferative effect of dietary calcium in colonic epithelium is mediated by luminal surfactants and dependent on the type of dietary fat. *Cancer Res* 1993 ; 53:784-789.
- 63) Holbrook TL and Barrett-Connor : Calcium intake: covariates and confounders. *Am J Clin Nutr* 1991 ; 53:741-744.
- 64) Boutron MC, Faivre J, Marteau P, et all : Calcium, phosphorus, vitamin D, dietary fibers and colorectal carcinogenesis: a French case-control study. *Br J Cancer* 1996 ; 74(1):145-151.
- 65) Longnecker MP : A case-control study of alcoholic beverage consumption in relation to risk of cancer of the right colon and rectum in men. *Cancer Causes & Control* 1990 ; 1(1):15-17.
- 66) Riboli E, Cornee J, Macquart-Moulin G, et all : Cancer and polyps of the colorectum and lifetime consumption of beer and other alcoholic beverages. *Am J Epidemiol* 1991; 134(2):157-166.
- 67) Cigarette smoking, alcohol, and the risk of colorectal adenomas. *Gastroenterology* 1993; 104:1445-1451.
- 68) Kato I, Tominaga S, Ikari A, et all : A case-control study of male colorectal cancer in Aichi prefecture, Japan : with special reference to occupational activity level, drinking habits and family history. *Jpn j Can Res* 1990 ; 81: 115-119.
- 69) Saverson RK, Nomura AMY, Grove JS, et all : A prospective analysis of physical activity and cancer. *Am J of Epidemiol* 1989 ; 130:522-529.
- 70) Browson RC, Chang JC, Davis JR, et all : Physical activity on the job and cancer in Missouri. *Am J Publ Health* 1991 ; 81:639-644.
- 71) Ballard-Barbash R, Schatzkin A, Albanes D, et all : Physical activity and risk of large bowel cancer in the Framingham study. *Cancer Res* 1990 ; 50:3610-3617.

- 72) Enger Sm, Longecker MP, Lee ER, et all : Recent and past physical activity and prevalence of colorectal adenomas. Br J Cancer 1997 ; 75(5):740-745.
- 73) Weiss NS, Daling J.R., Chow WH: Incidence of cancer of the large bowel in women in relation to reproductive and hormonal factors. J Natl Cancer Inst 1981 ; 67:57.
- 74) Potter JD, McMichael AJ: Large bowel cancer in relation to reproductive and hormonal factors: a case-control study. J Natl Cancer Inst 1983 ; 71:703.
- 75) Peters RK, Pike MC, Chang WWL, et al: Reproductive factors and colon cancer. Br J Cancer 1990 ; 61:741.
- 76) Papadimitriou C, Day N, Tzonou A et al: Biosocial correlates of colorectal cancer in Greece. Int J Epidemiol 1984 ; 13:155.
- 77) Howe GR, Craib KJP, Miller AB: Age at first pregnancy and risk of colorectal cancer: a case control study. J Nail Cancer Inst 1985;74:1155.
- 78) Plesko I, Preston- Martin S, Day NE, et al: The influence of parity and exogenous female hormones on the risk of colorectal cancer. Int J Cancer 1989 ; 43:587.
- 79) Beral V. Parity and susceptibility to cancer,; In: Evered D, Whelan J, eds. Fetal antigens and cancer. CIBA Foundations Symposium 96 1983; London: Pitman.
- 80) Dornscheider G, Izbiki JR, Wilker DK, et all : The effect of sex steroids on colon carcinogenesis. Anticancer drugs 1990 ; 1(1):15-21.
- 81) Fernadez E, La Vecchia C, D' Avanzo, et all : Oral contraceptives, hormone replacement therapy and the risk of colorectal cancer. Br J Cancer 1996 ; 73(11):1431-1435.
- 82) Thun MJ, Namboodiri MM and Heath JR CW : Aspirin use reduced risk of fatal colon cancer. N Engl J Med 1991 ; 325(23):1593-1596.
- 83) Baron J and Greenberg Re : Could aspirin really prevent colon cancer. N Engl J Med 1991 ; 325(23):1603.
- 84) Waddell WR and Loughry RW : Sulindac for polyposis of the colon. J Surg Oncol 1983 ; 24:83-87.
- 85) Giardiello FM, Hamilton SR, Krush AJ et all : Treatment of colonic and rectal adenomas with sulindac in familial adenomatous polyposis. N Engl J Med 1993 ; 328:1313-1316.
- 86) Greenberg ER, Barron JA, Freeman MJ et all :Reduced risk of large-bowel adenomas among aspirin users : the Polyp Prevention Study Group. J Natl Cancer Inst 1993 ; 85:912-916.
- 87) Suh O, Mettin C, Petrelli NJ : Aspirin use, cancer and polyps of the large bowel. Cancer 1993 ; 72:1171-1177.

- 88) Peleg H, Maibach HT, Brown Sh et all : Aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drug use and the risk of subsequent colorectal. Arch Intern Med 1994 ; 154:394-399.
- 89) Muscat JE, Stellman SD, Wynder EL : Non-steroidal anti-inflammatory drugs and colorectal cancer. Cancer 1994 ; 74:1847-1854.
- 90) La Vecchia C, Negri E, Franceschi S, et all : Aspirin and colorectal cancer. Br J Cancer 1997 ; 76:675-677.
- 91) Paganini-Hill A, Chao A, Ross RK, et all : Aspirin use and chronic diseases ; a cohort study of the elderly. B M J 1989 ; 299:1247-1250.
- 92) Giovannucci E, Egan KM, Hunter DJ et all : Aspirin and the risk of colorectal cancer in women. N Engl J Med 1995 ; 333:609-614.
- 93) Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ, et all : Aspirin use and the risk for colorectal cancer and adenoma in male health professionals. Ann Intern Med 1994 ; 121:214-246.
- 94) Physicians Health Study Group. Preliminary report : findings from the aspirin component of the ongoing Physicians Health Study. N Engl J Med 1995 ; 318:262-264.
- 95) Goldin BR : Chemical induction of colon tumors in animals : an overview. In: Basic and clinical perspectives of colorectal polyps and cancer. New York: Alan R Liss Inc, 1988 ; 319-333.
- 96) Halbook O, Boeryd B, Lilja I, et all : Association between permeability of the colonic wall and azoxymethane-induced cancer of the colon in rats. Eur J Surg 1992 ; 158:491-494.
- 97) Jacoby RF, Marshall DJ, Newton MA, et all : Chemoprevention of spontaneous intestinal adenomas in the ApcMin mouse model by non-steroidal anti-inflammatory drug piroxicam. Cancer Res 1996 ; 56:710-714.
- 98) Gustafson-Svard C, Lilja I, Halbook O, et all : Cyclo-oxygenase and colon cancer : clues to the aspirin effect Ann Med 1997 ; 29:247-252.
- 99) Qiao L, Kozoni V, Tsioulis GJ, et all : Selected eicosanoids increase the proliferation rate of human colon carcinoma cell lines and mouse colonocytes in vivo. Biochim Biophys Acta 1995 ; 1258:215-223.
- 100) Eberhart CE, Coffey RJ, Radhika A, et all : Upregulation of cyclo-oxygenase-2 gene expression in human colorectal adenomas and adenocarcinomas. Gastroenterology 1994; 107:1183-1188.
- 101) Pugh S, Thomas GAO : Patients with adenomatous polyps and carcinomas have increased colonic mucosal prostaglandin E₂. Gut 1994 ; 35:675-678.

- 102) Sano H, Kawahito Y, Wilder RL, et al : Expression of cyclo-oxygenase-1 and 2- in human colorectal cancer. *Cancer Res* 1995 ; 55:3785-3789.
- 103) Sandler RS : Epidemiology and risk factors for colorectal cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 1996 ; 25:717-735.
- 104) Baruch Modan : Diet and cancer : causal relation or just wishful thinking. *Lancet* 1992 ; 340:162-163.
- 105) Lynch HT, Lemon SJ, Karr B, et al : Etiology, natural history, management and molecular genetics of hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndromes) : genetic counseling implications. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997 ; 6(12):987-991.
- 106) Lynch HT, Smyrk T, Lynch JF : Molecular genetics and clinical-pathology features of hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma (Lynch syndrome) : Historical journey from pedigree anecdote to molecular genetic confirmation. *Oncology* 1998 ; 55(2):103-108.
- 107) Lynch Ht, Krieglner M, Christiansen TA, et al : Laryngeal carcinoma in a Lynch syndrome II kindred. *Cancer* 1988 ; 62:1007-1013
- 108) Lynch HT, Ens J, Lynch JF, et al : Tumor variation in three extended Lynch syndrome II kindreds. *Am J Gastroenterol* 1988 ; 83:741-747.
- 109) Bertario L, Russo A, Sala P, et al : Survival of patients with hereditary colorectal cancer : comparison of HNPCC and colorectal cancer in FAP patients with sporadic colorectal cancer. *Int J Cancer* 1999 ; 180(2):183-187.
- 110) Ponz de Leon M, Sassatelli R, Benatti P, et al : Identification of hereditary nonpolyposis colorectal cancer in the general population. *Cancer* 1993 ; 71(11):3493-3501.
- 111) Fante R, Roncucci L, di Gregorio C, et al : Frequency and clinical features of multiple tumors of the large bowel in the general population and in the patients with hereditary colorectal carcinoma. *Cancer* 1996 ; 77(10):2013-2021.
- 112) Enriquez JM, Diez M, Tobaruela E, et al : Clinical, histopathological, cytogenetic and prognostic differences between mucinous and nonmucinous colorectal adenocarcinomas. *Rev Esp Enferm Dig* 1998 ; 90(8):563-572.
- 113) Watson P, Lin KM, Rodriguez-Bigas MA, et al : Colorectal carcinoma survival among hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma family members. *Cancer* 1998 ; 83(2):259-266.
- 114) Aarnio M, Mustonen H, Mecklin JP, et al : Prognosis of colorectal cancer varies in different high - risk conditions. *Ann Med* 1998 ; 30(1):75-80.

- 115) Modica S, Roncucci L, Benatti P, et all : Familial aggregation of tumors and detection of hereditary non-polyposis colorectal cancer in 3-year experience of 2 population-based colorectal cancer registries. *Int J Cancer* 1995 ; 62:685-690.
- 116) Fucks CS, Giovannucci EL, Colditz GA, et all : A prospective study of family history and risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 1994 ; 331:1669-1674.
- 117) Aaltonen LA : Molecular epidemiology of hereditary nonpolyposis colorectal cancer in Finland. *Recent Results Cancer Res* 1998 ; 154:306-311.
- 118) Park JG, Yuan Y : Genetic identification and management of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Int J Oncol* 1998 ; 12(4):947-955.
- 119) Lynch HT, Smyrk T, Lynch JF : Overview in natural history, pathology, molecular genetics and management of HNPCC (Lynch syndrome). *Int J Cancer* 1996 ; 69(1):38-43.
- 120) Potter JD : Risk factors for colon neoplasia-Epidemiology and Biology. *European J Cancer* 1995 ; 31A:1033-1038.
- 121) Lynch HT, Lynch JF : Genetics of colorectal cancer. *Digestion* 1998 ; 59(5):481-492.
- 122) Lin KM, Shashidharan M, Thorson AG, et all : Cumulative incidence of colorectal and extracolonic cancers in MLH1 and MSH2 mutation carriers of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *J Gastrointest Surg* 1998 ; 2(1):67-71.
- 123) Wijnen JT, Vasen HF, Khan PM, et all : Clinical findings with implications for genetic testing in families with clustering of colorectal cancer. *N Engl J Med* 1998 ; 339(8):511-518.
- 124) Bapat BV, Madlensky L, Temple LK : Family history characteristics, tumor microsatellite instability and germline MSH2 and MLH1 mutations in hereditary colorectal cancer. *Human Genet* 1999 ; 104(2):167-176.
- 125) Wijnen J, Khan PM, Vasen H, et all : Hereditary nonpolyposis colorectal cancer families not complying with the Amsterdam criteria show extremely low frequency of mismatch-repair-gene mutations. *Am J Hum Genet* 1997 ; 61(2):329-335.
- 126) Glaab WE, Skopek TR : Cytotoxic and mutagenic response of mismatch repair-defective human cancer cells exposed to a food-associated heterocyclic amine. *Carcinogenesis* 1999 ; 20(3):391-394.
- 127) Brown SR, Finan PJ, Cawkwell L, et all : Frequency of replication errors in colorectal cancer and their association with family history. *Gut* 1998 ; 43(4):553-557.
- 128) Menko FH, Wijnen JT, Vasen HF, et all : Familial and hereditary non-polyposis colorectal cancer : issues relevant for surgical practice. *Recent Results Cancer Res* 1998 ; 146:20-31.

- 129) Lin KM, Shashidharan M, Ternent CA, et al : Colorectal and extracolonic cancer variations in MLH1/MSH2 hereditary nonpolyposis colorectal cancer Kindreds and the general population. *Dis Colon Rectum* 1998 ; 41(4):428-433.
- 130) Cheng AJ, Tang R, Wang JY, et al : Possible role of telomerase activation in the cancer predisposition of patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998 ; 90(4):316-321.
- 131) Johnston PG, Allegra CJ : Colorectal cancer biology : Clinical implications. *Seminars in Oncology* 1995 ; 22(5):418-432.
- 132) Krali EA, Dwyer JT, Coleman AK : Factor influencing accuracy of dietary recall. *Nutrition Research* 1988 ; 8:829-841.
- 133) Τριχοπούλου Αντωνία Πίνακες Συνθέσεως Τροφίμων και Ελληνικών Φαγητών. Αθήνα 1992.
- 134) Armitage P, Berry G. *Statistical Methods in Medical Research*, 2nd edn, Oxford:Blackwell Scientific Publication
- 135) Campbell MJ, Machin D. *Medical Statistics: A commonsense approach*. (3rd Ed) Chichester UK: John Wiley; 1999, pp.148
- 136) Griner PF, Mayewski RJ, Mushlin AI, Greenland P. “Selection and interpretation of diagnostic tests and procedures”, *Ann. Int. Med.*; 94, 4(Pt 2); 1981, pp.558-570
- 137) Metz CE. Basic principles of ROC analysis. *Semin Nucl Med* 1978; 8:283-298.
- 138) Dorfman DD, Alf e. Maximum likelihood estimation of parameters of signal detection theory and determination of confidence intervals-rating-method- data. *J Math Psych* 1969; 6: 487-4961
- 139) Katsoulis M, Lekka J, Vlachonikolis IG, Delides GS “The prognostic value of morphometry in advanced epithelial ovarian cancers”, *Br J Cancer*; 72; 1995, 958-963
- 140) Morisson DF. *Multivariate Statistical Methods*”, 2nd edn, 1976, New York, McGraw-Hill.
- 141) Mardia KV, Kent JT, Bibby JM. *Multivariate Analysis*, 1982, London: Academic Press
- 141) Jain M, Cook GM, Davis FG, et al. A case control study of diet and colorectal cancer. *Int J Cancer* 1980; 26:757-768.
- 142) Tuyns AJ, Haelterman M, Kaaks R. Colorectal cancer and the intake of nutrients: oligosaccharides are the risk factor, fats are not. A case-control study in Belgium. *Nutr Cancer* 1987;10:181-96
- 143) Parnaud G, Corpet DE. Colorectal cancer : controversial role of meat consumption. *Bull Cancer* 1997 Sep; 84(9):899-911.
- 144) Parnaud G, Peiffer G, Tache S, Corpet DE. Effect of meat (beef, chicken, and bacon) on rat colon carcinogenesis. *Nutr Cancer* 1998; 32(3):165-73
- 145) Le Marchand L, Wilkens LR, Hankin LN, et al. A case-control study of diet and colorectal cancer in a multiethnic population in Hawaii (United States) : lipids and foods of animal origine.

- 146)Kato I, Akhmedkhanov A, Koenig K, et all. Prospective study of diet and female colorectal cancer : the New York University Women's Health Study. *Nutr Cancer* 1997;28(3):276-81.
- 147)Howe GR, Kristan AJ, Benito E, et all. The relationship between dietary fat intake and risk of colorectal cancer: evidence from the combined analysis of 13 case-control studies. *Cancer Causes Control* 1997;8:215-28.
- 148)Franceschi S, Favero A. The role of energy and fat in cancers of the breast and colon-rectum in a southern European population. *Ann Oncol* 1999; 10 Suppl 6 : 61-3.
- 149)Goldbohm AR, van den Brandt PA, van' t Veer P, et all : A prospective cohort study on the relation between meat consumption and the risk of colon cancer. *Cancer Res* 1994 ; 54:718-723.
- 150)Whittemore As, Wu-Williams AH, Lee M, et all. Diet, physical activity, and colorectal cancer among Chinese in North America and China. *JNCI* 1990; 82 :832-38.
- 151)Peters RK, Pike MC, Garabrant D, et all. Diet and colon cancer in Los Angeles County, California. *Cancer Cause Control* 1992; 3:457-73.
- 152)Mayer F, White E. Alcohol and nutrients in relation to colon cancer in middle aged adults. *Am J Epidemiology*. 1993; 138: 2563.
- 153)Bostick RM, Potter JD, Kushi LH, et all. Sugar, meat and fat intake, and non dietary risk factors for colon cancer incidence in Iowa women (United States). *Cancer Causes Control* 1994; 5:38-52.
- 154)Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ, et all. Intake of fat, meat, and fiber in relation to risk of colon cancer in men. *Cancer Res* 1994 ; 54: 2990-97.
- 155)Kampman E, Verhoeven D, Sloots L, et all. Vegetables and animal products as determinants of colon cancer risk in Dutch men and women. *Cancer Cause Control* 1996 ; 6 : 225-34.
- 156)Macquart-Moulin G, Riboli E, Cornee J, et all. Case-control cancer and diet in Marseilles. *Int J Cancer* 1986; 38:183-91.
- 157)West DW, Slattery ML, Robison LM, et all. Dietary intake and colon cancer : Sex and anatomic site-specific associations. *Am J Epidemiology* 1989; 130: 883-94.
- 158)Zaridze D, Filipchenko V, Kustov V, et all. Diet and colorectal cancer : results of two case-control studies in Russia. *Eur J Cancer* 1993; 29A: 112-5.
- 159)Potter JD. Nutrition and colorectal cancer. *Cancer Causes Control* 1996; 7:127-46.
- 160)de Meester C, Gerber GB. The role of cooked food mutagens as possible etiological agents in human cancer. A critical appraisal of recent epidemiological investigations. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1995; 43:147-61.

- 161)Goldin BR, Gorbach SI. The relationship between diet and rat fecal bacterial bacterial enzymes implicated in colon cancer. *J Natl Cancer Inst* 1975; 57:371-75.
- 162)Weisburger JH, Grantham PH, Horton RE, et all. Metabolism of the carcinogens N-hydro-N-2-fluotenyacetamide in germfree rats. *Biochem Pharmacol* 1970; 19:151-62.
- 163)Owen RW : Faecal steroids and colorectal carcinogenesis *Scand J Gastroenterol Suppl* 1997 ; 222:76-82.
- 164)Hill MJ : The role of colon anaerobes in the metabolism of bile acids, and its relation to colon cancer. *Cancer* 1975 ; 36:2387-2390.
- 165)Reddy BS, Simi B, Engle A : Biochemical epidemiology of colon cancer : Effect of types of dietary fibers on colonic diacylglycerols in women. *Gastroenterology* 1994; 106:883-889.
- 166)Owen RW. Faecal steroids and colorectal carcinogenesis. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1997; 222:76-82.
- 167)Sugimura T. Carcinogenicity of mutagenic heterocyclic amines formed during the cooking process. *Mutat Res* 1985; 150:33-41
- 168)Zhang XM, Stamp D, Minkin S, et all. Promotion of aberrant crypt foci and cancer in the rat colon by thermolyzed protein. *JNCI* 1992; 84 :1026-30.
- 169)Roberts-Thomson IC, Butler WJ, Ryan P. Meat, metabolic genotypes and risk for colorectal cancer. *Eur J Cancer Prev* 1999; 8:207-11.
- 170)Kampman E, Slattery ML, Bigler J, et all. Meat consumption, genetics susceptibility, and colon cancer risk : a United States multicenter case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 8:15-24.
- 171)Chen J, Stampfer MJ Hough HL, et all. A prospective study of N-acetyltransferase genotype, red meat intake, and risk of colorectal cancer. *Cancer Res* 1998; 58:3307-11.
- 172)Weinstein BI. Cancer prevention: recent progress and future opportunities. *Cancer Res* 1991; 51:5080S-5085S.
- 173)Fitzer CJ, O'Brian CA, Guillem JG, et all. The regulation of protein kinase C by chenodeoxycholate, deoxycolate and several structurally related bile acids. *Carcinogenesis* 1987; 8:217-220.
- 174)Moromoti M, Guillem JG, LoGerfo P, et all : Production of diacylglycerol, an activator of protein kinase C, by human intestinal micro flora. *Cancer Res* 1990 ; 50:3595-99
- 175)Friedman E, Isaksson P,Rafter J, et all : Fecal diglycerides as celective endogenous mitogens for premalignant and malignant human colonic epithelial cells. *Cancer Res* 1989 ; 49:544-548.

- 176) Cummings Jh, Bingham SA, Heaton KW, et al : Fecal weight, colon cancer risk and dietary intake of nonstarck polysaccharides (Dietary Fibers) *Gastrenterology* 1992; 103:1783- 1789.
- 177)Reddy BS, Engle A Simi B, et all : Dietary fibers on colonic bacterial enzymes and bile acids in relation to colon cancer. *Gastrenterology* 1992; 102:1475- 1482.
- 178)Szepeshazi K, Schally AV, Groot K, et all. Antagonists of growth hormone-releasing hormone (GH_RH) inhibits IGF-II production and growth of HT-29 human colon cancers. *Br J Cancer* 2000; 82:1724-31.
- 179)Grimberg A, Cohen P. Role of insulin-like growth factors and their binding proteins in growth control and carcinogenesis. *J Cell Physiol* 2000; 183:1-9.
- 180)Manousos O, Souglakos J, Bosetti C, et all. IGF-I and IGF-II in relation to colorectal cancer. *Int J Cancer* 1999; 83:15-7.
- 181)La Vecchia C, Braga C, Negri E, et all : Intake of selective micronutrient and risk of colorectal cancer. *Int J Cancer* 1997 ; 73(4):525-530
- 183)Lipkin M, Friedman E, Winawer SJ, et all. Colonic epithelial proliferation in responder and nonresponders to supplemental dietary calcium. *Cancer Res* 1989; 49:248.
- 184)Rozen P, Friedman E, Fine N, et all. Oral calcium suppresses increase rectal epithelial proliferation of persons at risk for colorectal cancer. *Gut* 1989; 30:650.
- 185)Buset M, Lipkin M, Winawer SJ, et all. Inhibition of human colonic cell proliferation in vitro and in vivo by calcium. *Cancer Res* 1986; 46:5426.
- 186)Marshall J, Priope R, Haughey B, et all. Spouce-subject interviews and the reliability of diet studies. *Am J Epidemiol* 1980; 112:675-83.
- 187)Byers T, Rosenthal R, Marshall J, et all. Dietary history from the distant past : a methodological study. *Nutr Cancer* 1983; 5:69-77.
- 188)Byers T, Marshall J, Antony E, et all. The reliability of dietary history history from the distant past. *Am J Epidemiol* 1987; 125:999-1011.

ΜΕΡΟΣ Β:

2.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ :

**ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ
ΣΤΟΜΑΧΟΥ–**

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΠΡΟΣΦΑΤΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ

Ο καρκίνος του στομάχου θεωρείται ένα νεόπλασμα με φθίνουσα επίπτωση στις ανεπτυγμένες χώρες του Δυτικού κόσμου. Ωστόσο η επίπτωση και η θνησιμότητα σε ορισμένες περιοχές της γης (Φιλανδία, Νησιά Ιαπωνίας, Οροσειρά των Άνδεων) και σε υπανάπτυκτες περιοχές του πλανήτη εξακολουθεί να είναι υψηλή και τελικά το νεόπλασμα να αποτελεί τη δεύτερη αιτία θανάτου από νεοπλασία, παγκοσμίως (1), όπως φαίνεται και από τον πίνακα 1.

	<u>Άρρενες</u>	<u>Θήλεα</u>	<u>Σύνολο</u>	<u>Νέες Περι/σεις</u>
1	Πνεύμονας	Μαστός	Πνεύμονας	1,037,000
2	Στομάχι	Κόλον/Ορθό	Στομάχι	798,000
3	Κόλον/Ορθό	Τράχ. Μήτρας	Μαστός	796,000
4	Προστάτης	Στομάχι	Κόλον/Ορθό	783,000
5	Ήπαρ	Πνεύμονας	Ήπαρ	437,000
6	Κεφ/Τραχήλου	Ωθήκες	Προστάτης	396,000
7	Οισοφάγος	Ενδομήτριο	Τράχ. Μήτρας	371,000
8	Ουροδόχος	Ήπαρ	Κεφ/Τραχήλου	363,000
9	Λευχαιμίες	Κεφ/Τραχήλου	Οισοφάγος	316,000
10	NHL*	Οισοφάγος	Ουροδόχος	261,000

Ενδεικτικά αναφέρεται ότι το 1927 ο καρκίνος του στομάχου ήταν το συχνότερο νεόπλασμα στις Η.Π.Α. και αντιπροσώπευε το 38% του συνόλου των νεοπλασιών (2). Μετά το τέλος του Β' Παγκοσμίου πολέμου, επίσης στις Η.Π.Α. , καταγράφονταν 39 νέες περιπτώσεις καρκίνου του στομάχου ανά 100.000 κατοίκους ενώ το 1967 μόνο 9 νέες περιπτώσεις ανά 100.000 κατοίκους (3). Το 2000 υπολογίζεται ότι ο γαστρικός καρκίνος θα βρίσκεται στην 14^η θέση μεταξύ των νεοπλασιών στις Η.Π.Α. , θα σημειωθούν 21.500 νέες περιπτώσεις (13.400 σε άρρενες και 8.100 σε θήλεα) και θα επισυμβούν 13.000 θάνατοι (7.600 και 5.400 σε άνδρες και γυναίκες αντίστοιχα) από τη νόσο (4). Ένα άλλο στοιχείο που έχει μεταβληθεί είναι η εντόπιση του νεοπλασματος στο στομάχι. Τις πρώτες δεκαετίες του αιώνα η μεγάλη πλειοψηφία των νεοπλασμάτων εντοπιζόταν στο σώμα και το πυλωρικό άντρο. Από τη δεκαετία του '80 μαζί με τη μείωση της επίπτωσης παρατηρείται και μετατόπιση της θέσης της νεοπλασίας κεντρικότερα στο θόλο και την καρδιο-οισοφαγική συμβολή (5).

Το 1990 τα ποσοστά θνησιμότητας (διορθωμένα ως προς την ηλικία ASSR) ήταν 14,7 και 7,5 /100.000 κατοίκους για άρρενες και θήλεα αντίστοιχα. Στην Κρήτη τα αντίστοιχα στοιχεία δείχνουν 7,05 θανάτους για κάθε 100.000 άρρενες και 4,78 θανάτους ανά 100.000 θήλεα τα έτη 1992-93. Τα ανάλογα στοιχεία για την υπόλοιπη Νότιο Ευρώπη έχουν ως εξής :

✘	στη Γαλλία	13,7 και 5,7
✘	στο Ισραήλ	11,3 και 6,1
✘	στην Ιταλία	27,6 και 13,3
✘	στη Μάλτα	26,6 και 14,4
✘	στην Πορτογαλία	36,6 και 18,3
✘	στην Ισπανία	22,7 και 10,8 ανά 100.000 για άνδρες και γυναίκες

αντίστοιχα. Παρατηρεί εύκολα κανείς ότι η θνησιμότητα στο νησί είναι υποπολλαπλάσια αυτής που παρατηρείται στη Νότιο Ευρώπη και περίπου η μισή από αυτή που

σημειώνεται στην υπόλοιπη Ελλάδα, χωρίς μέχρι στιγμής να έχει δοθεί κάποια τεκμηριωμένη εξήγηση (6).

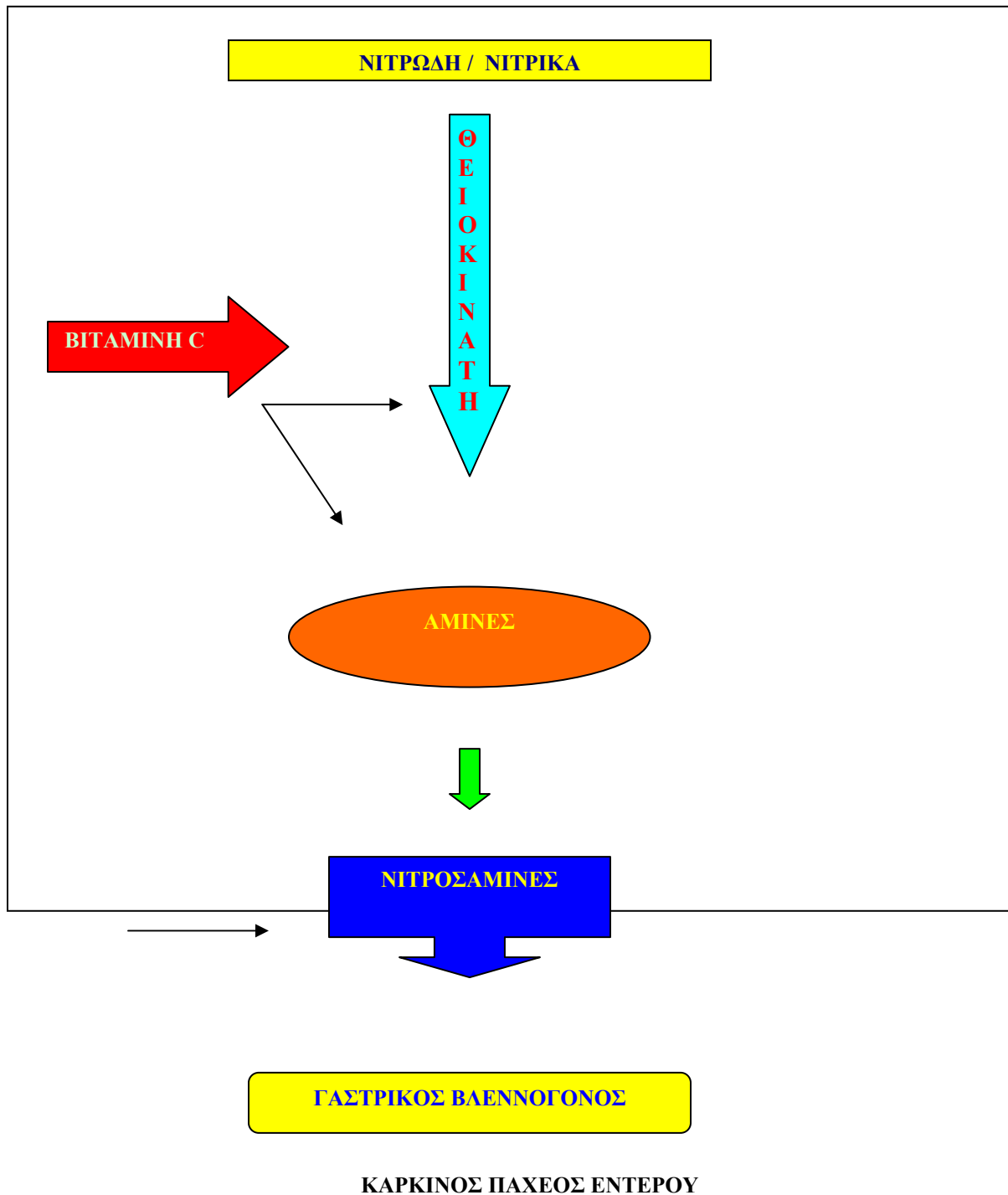
Οι εξωγενείς – περιβαλλοντολογικοί παράγοντες που έχουν συσχετισθεί με τον καρκίνο του στομάχου (και είναι ανεξάρτητοι από τις γνωστές νόσους που προδιαθέτουν στην εμφάνιση καρκίνου) είναι :

1. Η Διατροφή : Τροφές ή θρεπτικά συστατικά που αναφέρονται είτε ότι προστατεύουν είτε ότι είναι επιβαρυντικοί παράγοντες για την εμφάνιση καρκίνου στο στομάχι .
2. Το κοινωνικό, οικονομικό, πολιτιστικό και μορφωτικό επίπεδο.
3. Η προηγηθείσα γαστρεκτομή .
4. Η χρήση φαρμάκων που δρουν σαν αναστολείς των H₂ υποδοχέων.
5. Το κάπνισμα και η κατανάλωση αλκοόλ.
6. Ο αποικισμός του γαστρικού βλεννογόνου από H. pylori .

Στη συνέχεια θα γίνει αναλυτική αναφορά σε κάθε ένα από τους προαναφερθέντες παράγοντες. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι παρ' όλο που ο καρκίνος του στομάχου είναι μια από τις καλώς μελετημένες νεοπλασίες όσον αφορά την αιτιολογία του πολλές αντικρουόμενες απόψεις εξακολουθούν να υπάρχουν και αρκετά σκοτεινά σημεία πρέπει να αποσαφηνιστούν. Η βιβλιογραφία είναι χαώδης, αντιφατική και συχνά μια αναφορά γίνεται αντικείμενο πολλαπλών προσπαθειών για επαλήθευση. Θα γίνει προσπάθεια να τονιστούν τα σημεία που υπάρχει γενική αποδοχή και να συζητηθούν αυτά που προκαλούν τις περισσότερες αμφισβητήσεις.

2.1.1 ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Ο καρκίνος του στομάχου είναι ένα νεόπλασμα που έχει συσχετισθεί πολλαπλώς με διατροφικούς παράγοντες. Πολλά είδη τροφίμων και διάφορα θρεπτικά συστατικά έχει υποτεθεί ότι παίζουν προστατευτικό ή βλαπτικό ρόλο στη γένεση και στην ανάπτυξη νεοπλασίας στο γαστρικό βλεννογόνο. Από τη δεκαετία του '70 έχει αναφερθεί η επιβαρυντική δράση ορισμένων τροφίμων (παστά και καπνιστά ψάρια, καπνιστό κρέας, τουρσί).



ΣΧΗΜΑ 1

Η ευρεία κατανάλωση τους σε περιοχές ενδημικές για τον καρκίνο του στομάχου έκανε προφανή τη συσχέτιση τους και διευκόλυσε το σχεδιασμό των πρώτων case – control μελετών (Correa 1972, Graham 1972, Haenszel 1976). Σύντομα οι ερευνητές έφθασαν στο συμπέρασμα ότι ο επιβαρυντικός ρόλος αυτών των τροφίμων οφειλόταν κυρίως στην υψηλή τους περιεκτικότητα σε νιτρικές ενώσεις. Οι νιτρικές αυτές ενώσεις αποτελούν το υπόστρωμα που θα μεταβολιστεί στον αυλό το στομάχου σε νιτροσαμίνες, ισχυρές καρκινογόνες ουσίες για τον πεπτικό σωλήνα (7-8,10,16). Αξίζει στο σημείο αυτό να αναφέρουμε τη βιοχημική οδό των νιτρικών ενώσεων στον ανθρώπινο οργανισμό (**σχήμα 1**). Τα νιτρώδη και νιτρικά που προσλαμβάνονται με τις τροφές (και εμπεριέχονται κυρίως στο νερό, τα πράσινα λαχανικά, το κρέας και μερικά τυριά), ανάγονται από τη μικροβιακή χλωρίδα της στοματικής κοιλότητας σε νιτρικά.

Στη συνέχεια τα νιτρικά αντιδρούν ταχέως με δευτεροταγείς αμίνες (οι οποίες βρίσκονται σε υψηλές συγκεντρώσεις σε συντηρημένα ψάρια και προϊόντα ψαριών, πρωτεΐνες που έχουν μαγειρευτεί, φάρμακα και μπαχαρικά) στο όξινο περιβάλλον του στομάχου και σχηματίζουν νιτροσαμίνες. Η αντίδραση καταλύεται από το ένζυμο θειοκινάση που περιέχεται στο σίελο και διευκολύνεται από τη χλωρίδα της στοματικής κοιλότητας που φθάνει στο στομάχι με την κατάποση, μέχρι βέβαια να καταστραφεί από το όξινο περιεχόμενο.

Οι νιτροσαμίνες είναι μια γνωστή ομάδα καρκινογόνων και μιτογόνων ουσιών που εκτός από τον ενδογενή σχηματισμό τους, εμπεριέχονται σε μεγάλες ποσότητες στο bacon, γενικότερα σε καπνιστό κρέας, στα λουκάνικα και στα καπνιστά ψάρια. Σήμερα θεωρείται ότι ο σημαντικότερος παράγοντας που συνέβαλε στη μείωση της επίπτωσης και της θνησιμότητας της νόσου είναι το ηλεκτρικό ψυγείο, το οποίο έδωσε τη δυνατότητα συντήρησης για μεγάλο χρονικό διάστημα των τροφίμων (12-13). Η όλη διαδικασία είναι γνωστό ότι αναστέλλεται από τη βιταμίνη C. Το ασκορβικό οξύ έχει αποδειχθεί αποτελεσματικό τόσο σε in vitro μελέτες στην αναστολή της δημιουργίας νιτροσαμινών από πρόδρομες ουσίες όπως για παράδειγμα όταν προστίθεται σε τρόφιμα πλούσια σε νιτρικές ενώσεις, όσο και σε in vivo μελέτες όταν προσλαμβάνεται μαζί με τρόφιμα πλούσια σε νιτρικά (13-14,26). Σε αντίθεση, το αλάτι (NaCl) φαίνεται να ευοδώνει τη δράση των νιτροσαμινών δρώντας διαβρωτικά στο γαστρικό βλεννογόνο. Πολυάριθμες επιδημιολογικές μελέτες αναφέρονται στην επιβαρυντική δράση του μαγειρικού αλάτος ιδιαίτερα όταν αυτό προστίθεται στην τροφή μετά την παρασκευή της (7-12).

Η αυξημένη κατανάλωση κρέατος σαν επιβαρυντικός παράγοντας στην εμφάνιση νεοπλασίας στο στομάχι αποτελεί ένα σταθερό εύρημα της συντριπτικής πλειοψηφίας των μελετών (7-12, 17, 19, 28, 33, 35, 37). Οι περισσότεροι ερευνητές αποδίδουν τον επιβαρυντικό αυτό ρόλο στις ζωικής προέλευσης πρωτεΐνες (7, 9, 19, 28, 33) και στο λίπος (7, 33, 35, 37, 39) και ειδικότερα του ζωικής προέλευσης λίπους (7, 9, 33, 35, 37, 39). Οι πρωτεΐνες θεωρούνται, όπως αναφέρθηκε, ως πηγές προδρόμων ουσιών για τη βιοσύνθεση νιτροσαμινών, όπως η κρεατίνη και οι ετεροκυκλικές αμίνες. Τα λιπαρά γεύματα καθυστερούν την κένωση του στομάχου και ευοδώνουν την δράση των νιτροσαμινών. Τα τελευταία χρόνια υπάρχουν αρκετές μελέτες που παρουσιάζουν

προστατευτική δράση για τα πολυακόρεστα λιπαρά και κυρίως το λινολεϊκό οξύ (29, 31, 34) χωρίς να έχει προταθεί κάποια λογική ερμηνεία.

Ο ρόλος των υδατανθράκων στην ανάπτυξη νεοπλασίας στο στομάχι είναι περίπλοκος. Οι περισσότερες μελέτες υποστηρίζουν τον αυξημένο κίνδυνο όταν η πρόσληψη των υδατανθράκων είναι υψηλή (10, 15, 19, 24, 29, 31), ενώ άλλες δεν υποστηρίζουν τέτοιες υποθέσεις (7, 9, 12). Άλλες αναφέρουν θετικές συσχετίσεις σε συγκεκριμένα τρόφιμα, όπως τα ζυμαρικά και το ρύζι (10, 19), άλλες τις συσχετίζουν με μόνο και δι σακχαρίτες (9, 19, 29) και κυρίως για τη ζάχαρη. Τέλος, ορισμένες αναφορές παρουσιάζουν επιβαρυντική δράση για το λευκό ψωμί σε σχέση με το ψωμί ολικής αλέσεως (9-10, 19) γεγονός το οποίο μπορεί να οφείλεται και στο άπεπτο φυτικό υπόλειμμα που περιέχεται στο ψωμί ολικής αλέσεως.

Το σταθερό εύρημα σε όλες τις δημοσιευμένες αναφορές είναι η προστατευτική δράση των φρούτων και των λαχανικών (7-12, 19-20, 28-31, 34-37, 39) για την εμφάνιση νεοπλασίας στο γαστρικό βλεννογόνο. Πολλές από αυτές τις μελέτες αναφέρουν ότι η προστατευτική αυτή δράση είναι ανεξάρτητη από το είδος των λαχανικών (7, 9, 30) και το αν καταναλώνονται ωμά ή μαγειρεμένα (9, 10, 12, 19-20). Σε αντίθεση υπάρχουν αναφορές για προστατευτική δράση συγκεκριμένων και όχι όλων των λαχανικών (8, 28, 38). Η προστατευτική δράση των φρούτων και των λαχανικών αποδίδεται κυρίως στην υψηλή τους περιεκτικότητα σε βιταμίνες (κυρίως β-καροτίνη, ασκορβικό οξύ, θειαμίνη, φυλικό οξύ και α τοκοφερόλη). Επίσης τα λαχανικά είναι πλούσια σε ουσίες που ανταγωνίζονται τη βιοσύνθεση των νιτροσαμινών, όπως για παράδειγμα είναι οι ινδόλες, οι διθειολθειόνες, οι γλουκοσινολάτες, οι ισοθειοκινάτες, το Σελήνιο, πρωτεϊνικές στερόλες, φαινόλες φυτικές στερόλες και αναστολείς πρωτεασών. Σε αντίθεση, όμως, προσφέρουν το 80% των προσλαμβανόμενων με τις τροφές (πλην του ύδατος) νιτρικών ενώσεων. Το γεγονός αυτό δεν φαίνεται να παίζει ιδιαίτερο ρόλο στην εξέλιξη της νεοπλασίας καθώς τα νιτρικά που προσλαμβάνονται αυτούσια από τις τροφές δεν ξεπερνούν το 15-20% των συνολικών νιτρικών τα οποία φθάνουν στο στομάχι με τη διαίτα. Το υπόλοιπο 80-85% σχηματίζεται με την αναγωγή των νιτροδών ενώσεων στη στοματική κοιλότητα από το σίελο (14, 18).

Υπάρχει επίσης ομοφωνία ως προς το ρόλο της βιταμίνης C. Όλες οι case-control μελέτες συμφωνούν (7-12, 15, 19-20, 28-29, 31, 34, 36, 39) ότι αποτελεί τον κύριο προστατευτικό παράγοντα. Έχει αποδειχθεί εδώ και δεκαετίες (14) ότι η βιταμίνη C μπορεί να μειώσει τα ποσά των αποβαλλομένων με τα ούρα νιτροσαμινών κατά 80%. Επίσης μελέτες παρέμβασης με εξωγενή χορήγηση ασκορβικού οξέος έχουν οδηγήσει σε μείωση του κινδύνου για γαστρικό καρκίνο (28). Ένας άλλος πιθανός μηχανισμός φαίνεται να είναι αυτός της δράσης του σαν εξουδετερωτικό παράγοντα των ελευθέρων ριζών στο περιβάλλον του στομάχου.

Η αξία της β-καροτίνης διευκρινίσθηκε την τελευταία δεκαετία. Γεγονός το οποίο οφείλεται στο ότι οι παλαιότερες μελέτες εξέταζαν συνολικά τη βιταμίνη A και όχι τις συγκεκριμένες υποομάδες της. Σήμερα είναι γνωστό ότι η β-καροτίνη αποτελεί προστατευτικό παράγοντα για την εμφάνιση νεοπλασίας στο στομάχι (28, 31, 36, 39), ενώ η ρετινόλη όχι μόνο δεν έχει προστατευτική δράση αλλά ορισμένοι τη θεωρούν επιβαρυντικό παράγοντα (28-29). Η β-καροτίνη δρα σαν αντιοξειδωτικό σύστημα και

ανταγωνίζεται τις νιτροσαμίνες τόσο σε επίπεδο παραγωγής τους όσο και σε επίπεδο τελικού στόχου (28).

Η α-τοκοφερόλη και το λινολεϊκό οξύ μειώνουν τα ποσά των απεκκρινόμενων νιτροσαμινών από τα ούρα κατά 50% (40). Πολλές μελέτες αναφέρουν τον προστατευτικό της ρόλο (7-8, 19) με κύρια πηγή τους τα φυτικά έλαια. Λόγω της λιποφιλίας τους είναι δραστικά στο λιπιδικό περιεχόμενο του στομάχου, όπου δεν μπορεί να εισχωρήσει το ασκορβικό οξύ. Επίσης εξουδετερώνει ελεύθερες ρίζες.

Το Σελήνιο και το φυλικό οξύ αποτελούν άλλα δύο αντιοξειδωτικά συστήματα που αναφέρεται ότι προστατεύουν από την εμφάνιση νεοπλασίας στο στομάχι (34, 36, 39). Η κύρια πηγή προέλευσης του είναι τα λαχανικά και για το σελήνιο και τα ψάρια. Τέλος πληθώρα άλλων βιταμινών (ριβοφλαβίνη, νιασίνη, πριδοξίνη, νικοτινικό οξύ) έχουν αναφερθεί σαν προστατευτικοί παράγοντες (29, 31, 34, 36, 39).

Το ασβέστιο φαίνεται να παίζει ένα σημαντικό προστατευτικό ρόλο (11, 34). Η κύρια δράση του είναι ο ανταγωνισμός του χλωριούχου νατρίου ως προς τη διαβρωτική του ικανότητα στο γαστρικό βλεννογόνο.





Μερικοί ερευνητές προσπαθούν να συσχετίσουν διατροφικούς παράγοντες με συγκεκριμένους ιστολογικούς τύπους γαστρικού καρκίνου. Ξεκινώντας από την παρατήρηση ότι ο εντερικός τύπος είναι περισσότερο συχνός σε ενδημικές περιοχές, υποστήριξαν ότι ο συγκεκριμένος ιστολογικός τύπος σχετίζεται περισσότερο με περιβαλλοντολογικούς παράγοντες, ενώ ο διάχυτος με γενετικούς (18, 25). Ωστόσο οι case-control μελέτες δεν επιβεβαίωσαν μια τέτοια συσχέτιση (7-8). Σε μία πρόσφατη αναφορά δημοσιεύεται ότι οι κύριοι προστατευτικοί παράγοντες για το εντερικού τύπου νεόπλασμα είναι τα φρούτα, η πριδοξίνη, η νιασίνη και το φυλικό οξύ, ενώ για το διάχυτο τύπο νεόπλασμα το Ασβέστιο. Τα φρούτα, το ελαιόλαδο και το ΑΦΥ αποτελούν προστατευτικούς παράγοντες και για τους δύο ιστολογικούς τύπους της νεοπλασίας (34).

Διάφορα άλλα είδη τροφίμων ενοχοποιούνται για την πιθανή συμβολή τους στην εμφάνιση της νεοπλασίας στο στομάχι. Συνήθως πρόκειται για μεμονωμένες αναφορές που προκύπτουν κατά τη διενέργεια μίας μελέτης. Αναφέρεται, λοιπόν, ότι επιβαρυντικοί παράγοντες θα μπορούσαν να είναι η υψηλή πρόσληψη ξηρών καρπών (8), βοδινού κρέατος σε σχέση με κρέας άλλης προέλευσης, οσπρίων (9, 19) όπως και για το σπανάκι (8, 20) και τα γαλακτοκομικά (9). Ωστόσο εκεί που φαίνεται να υπάρχει ομοφωνία είναι η επιβαρυντική δράση των διαφόρων καρυκευμάτων που εμπεριέχονται στα συντηρημένα τρόφιμα ή προσθέτονται στο μαγείρεμα (7-8). Επίσης τα συντηρημένα σιτηρά έχουν επιβαρυντική δράση καθώς δημιουργούνται μυκοτοξίνες οι οποίες είναι τοξικές για τον πεπτικό βλεννογόνο (11).

Τέλος, ένας παράγοντας που φαίνεται ότι επηρεάζει την καρκινογένεση στο στομάχι είναι η θερμοκρασία των τροφών. Ήδη από το 1951 (21) συσχετίζει την κατανάλωση πολύ ζεστών ροφημάτων με μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του γαστρικού βλεννογόνου. Ωστόσο μόλις πρόσφατα είναι διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με τη θερμοκρασία των στερεών τροφών. Αναφέρεται αυξημένη συχνότητα νόσων του στομάχου γενικά σε άτομα που καταναλώνουν τροφές με αυξημένη θερμοκρασία (22) καθώς και αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση γαστρικού καρκίνου (23).

2.1.2.ΚΟΙΝΩΝΙΚΟ – ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΟ ΚΑΙ ΜΟΡΦΩΤΙΚΟ ΕΠΙΠΕΔΟ

Το χαμηλό κοινωνικό και οικονομικό επίπεδο συσχετίζεται από πολλά χρόνια με τη γαστρική νεοπλασία (8, 12, 15, 19, 36). Η μείωση της επίπτωσης και της θνησιμότητας της νόσου τις τελευταίες δεκαετίες συνέβη εκεί που βελτιώθηκε δραματικά το επίπεδο ζωής των ανθρώπων. Οι κύριοι παράγοντες που θεωρούνται υπεύθυνοι είναι :

-  Η βελτίωση του τρόπου διατήρησης των τροφίμων, κυρίως με τη διάδοση της χρήσης του ηλεκτρικού ψυγείου (12, 15, 20) . Το γεγονός αυτό συνέβαλε στη μείωση της κατανάλωσης παστών και καπνιστών τροφίμων. Η χρήση του ηλεκτρικού ψυγείου διαδόθηκε ταχύτερα και ευρύτερα στις αναπτυγμένες χώρες , λόγω κοινωνικών και οικονομικών συνθηκών.
-  Η στοματική υγιεινή, η οποία αποτελεί γνωστό παράγοντα που επηρεάζει την εμφάνιση της νεοπλασίας στο στομάχι (12, 15, 18,36, 45). Στις φτωχές χώρες και στα χαμηλότερα κοινωνικά και οικονομικά στρώματα η στοματική υγιεινή είναι, κατά κανόνα πλημμελής, γεγονός που υποβοηθά στην ανάπτυξη του καρκίνου του στομάχου.
-  Η βελτίωση του μορφωτικού επιπέδου. Τα άτομα με υψηλότερο μορφωτικό επίπεδο διατρέφονται με υψηλότερης βιολογικής αξίας τροφές, καπνίζουν και καταναλώνουν λιγότερο αλκοόλ και προσαρμόζονται σε διαιτητικές υποδείξεις πιο εύκολα.
-  Η βελτίωση της ποιότητας του πόσιμου ύδατος. Είναι γνωστό ότι το πόσιμο νερό αποτελεί μία σημαντική πηγή νιτρικών και νιτροδών ενώσεων (14, 28) και η βελτίωση των αποταμιευτικών μέσων και των οδών διανομής του έχει συμβάλει ουσιαστικά στη μείωση της επίπτωσης του καρκίνου του στομάχου.

2.1.3 ΓΑΣΤΡΕΚΤΟΜΗ – 2.1.4 ΧΡΗΣΗ Η₂ ΑΝΑΣΤΟΛΕΩΝ

Μεγάλες μελέτες έχουν αποδείξει ότι οι ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε γαστρεκτομή για θεραπεία πεπτικού έλκους εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη καρκίνου του στομάχου στο κολόβωμα και ο κίνδυνος αυτός αυξάνει δραματικά μετά την πάροδο 15 ετών από το χειρουργείο (41-42).

Σε αντίθεση δεν φαίνεται να υπάρχει κάποια συσχέτιση της νεοπλασίας μετά τη χρήση Η₂ αναστολέων (18, 43-44). Αναφέρεται αυξημένος κίνδυνος για τα άτομα που έκαναν χρήση των φαρμάκων για λιγότερο από δύο χρόνια, γεγονός που αποδίδεται περισσότερο στη χρήση των Η₂ σαν συμπτωματική αντιμετώπιση από τα πρώιμα συμπτώματα του γαστρικού καρκίνου.

2.1.5 ΚΑΠΝΙΣΜΑ ΚΑΙ ΑΛΚΟΟΛ

Ο επιβαρυντικός ή όχι ρόλος του καπνίσματος και του αλκοόλ στην ανάπτυξη του γαστρικού καρκίνου αποτελεί θέμα τριβής στη διεθνή βιβλιογραφία. Υπάρχουν αναφορές που υποστηρίζουν τον επιβαρυντικό ρόλο του καπνίσματος (12, 20, 27, 46-47) και το αλκοόλ (46-47). Σήμερα γίνονται αποδεκτές οι παρακάτω επισημάνσεις :

- Η επιβαρυντική δράση του καπνίσματος και της κατανάλωσης αλκοόλ έχει σαφή τεκμηρίωση στον καρκίνο της καρδιο-οισοφαγικής συμβολής και του θόλου του στομάχου.
- Η σχέση του καπνού και του αλκοόλ με τον καρκίνο του σώματος και του άντρου θεωρείται από αμφισβητήσιμη έως ανύπαρκτη.
- Το DNA από όγκους καπνιστών έχει αυξημένο αριθμό μεταλλάξεων σε σχέση με αυτό από όγκους μη καπνιστών .
- Υπάρχει μεγαλύτερος κίνδυνος για εμφάνιση καρκίνου όταν το κάπνισμα αρχίζει σε μικρή ηλικία (στη δεύτερη δεκαετία της ζωής).
- Ο συνδυασμός καπνίσματος και κατανάλωσης αλκοόλ πολλαπλασιάζει τον κίνδυνο.

2.1.6 ΕΛΙΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΟ ΤΟΥ ΠΥΛΩΡΟΥ (Helicobacter pylori)

Πολύς λόγος γίνεται τα τελευταία χρόνια σχετικά με τη συμμετοχή του ελικοβακτηριδίου στην παθογένεση διαφόρων γαστρικών νόσων και ειδικά του καρκίνου του στομάχου. Η λοίμωξη από *H. Pylori* συνοδεύεται από βλάβη του γαστρικού βλεννογόνου και του βλεννώδους αμυντικού φραγμού και οδηγεί στην ανάπτυξη ατροφικής γαστρίτιδας, αχλωρυδρίας και εντερικής μετάπλασης, καταστάσεις που θεωρούνται ευνοϊκές για την ανάπτυξη γαστρικού καρκίνου (69).

Τα κύρια στοιχεία που συνδέουν το **Helicobacter pylori** με το γαστρικό καρκίνο είναι και τα κύρια χαρακτηριστικά της λοίμωξης είναι :

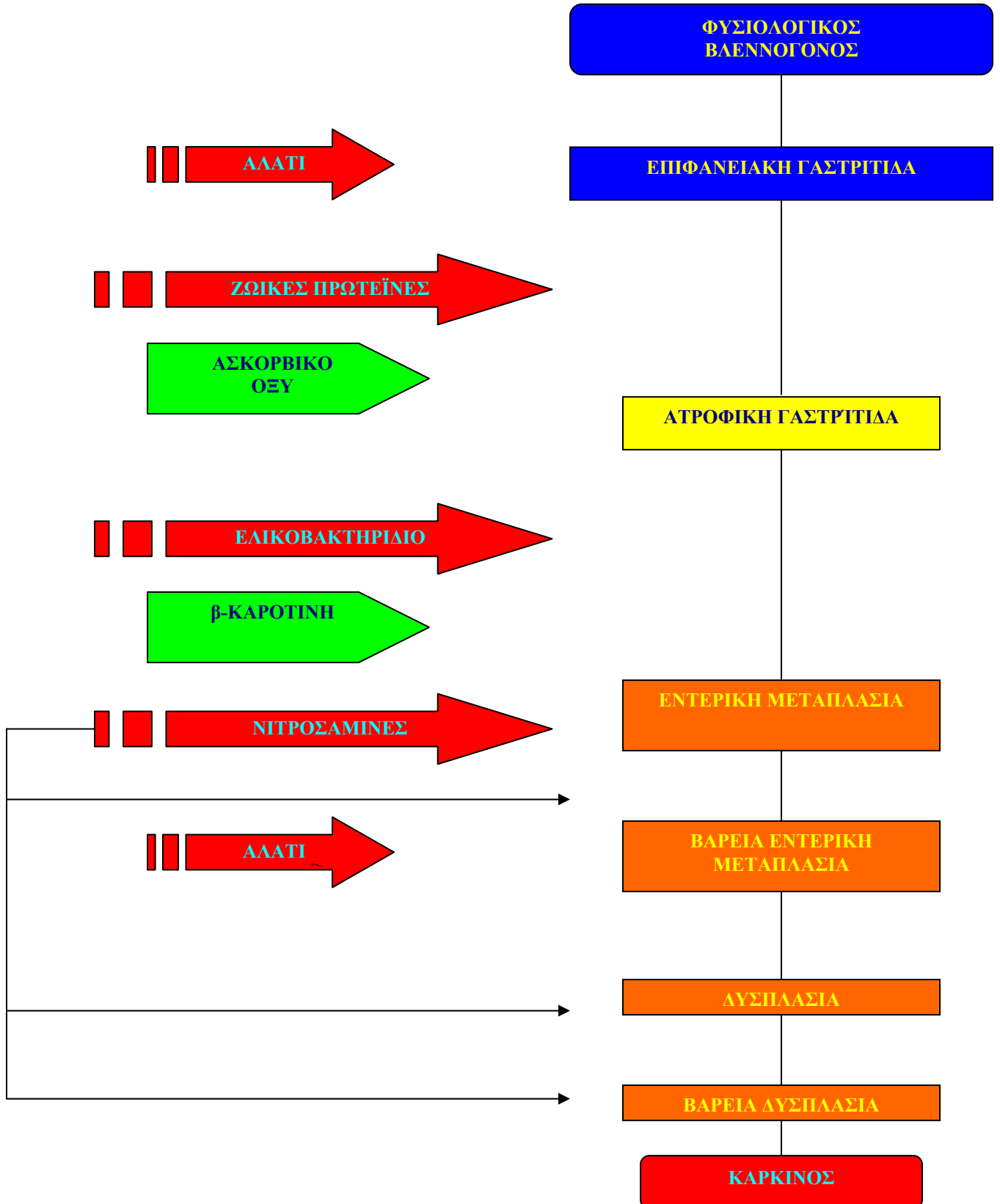
- ✓ Ανευρίσκεται σε μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών από ότι σε μάρτυρες ($p = 0.001$)^{73,74}.
- ✓ Ανευρίσκεται με την ίδια περίπου συχνότητα και στους δύο ιστολογικούς τύπους αδενοκαρκινώματος του στομάχου (61,3% στον εντερικό τύπο και 54,5% στο διάχυτο τύπο)⁷¹
- ✓ Η επίπτωση της λοίμωξης διαφέρει ευρέως (από 28% έως 96%) ανάλογα με τις γεωγραφικές περιοχές (70).
- ✓ Η παρουσία **Helicobacter pylori** για καρκίνο στη συμβολή (OR = 3,06) και φαίνεται να συνοδεύεται συχνότερα με εμφάνιση της νόσου σε άνδρες (OR = 4,27)⁷².
- ✓ Η λοίμωξη είναι συχνότερη στα κατώτερα οικονομικά στρώματα (75).
- ✓ Η εμφάνιση της λοίμωξης δεν συσχετίζεται με το φύλο, την ηλικία, τον τύπο του όγκου (76).
- ✓ Η λοίμωξη σε μικρότερη ηλικία συνδυάζεται με αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση καρκίνου.
- ✓ Η αντίχνευση αντισωμάτων στον ορό ποικίλει ανάλογα με την κλινική και ιστολογική εικόνα (19% σε ασυμπτωματικούς αρρώστους, 35% σε αλκαλική γαστρίτιδα, 56% σε χρόνια ατροφική γαστρίτιδα, 80% σε δυσπλασία και 100% σε δυσπλασία)⁷⁹.
- ✓ Ο φαινότυπος του **Helicobacter pylori** φαίνεται να καθορίζει εάν το δυναμικό της λοίμωξης μπορεί να οδηγήσει σε καρκίνο. Ο φαινότυπος με θετικό το αντιγόνο Cag-A εμφανίζει 14 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για ανάπτυξη νεοπλασίας στο στομάχι σε σχέση με τον αρνητικό για το συγκεκριμένο αντιγόνο (77, 80).

Ωστόσο πολλά ακόμη σημεία μένουν να διευκρινιστούν, μεταξύ των οποίων το κυριότερο είναι αν η διαδικασία ξεκινά με τη λοίμωξη και τον αποικισμό του γαστρικού βλεννογόνου ή αν το μικρόβιο αποικίζει εκλεκτικά βλεννογόνο με προϋπάρχουσα βλάβη. Επίσης πρέπει να καθοριστούν οι φαινότυποι που σχετίζονται με εμφάνιση καρκίνου (Cag-A, VCA). Τέλος σημαντικότατο είναι να διευκρινιστεί αν η θεραπεία εκρίζωσης μπορεί να αναστείλει μια καρκινογενετική διαδικασία που έχει ήδη ξεκινήσει.

Συνοψίζοντας μπορούμε να αναφέρουμε το μοντέλο που πρότεινε, το 1992, ο Delgado Correa, ο κορυφαίος ερευνητής στην επιδημιολογία και την αιτιολογία του καρκίνου του στομάχου (50). Σύμφωνα με αυτό το μοντέλο (**σχήμα 2**) ο καρκίνος του

στομάχου είναι μία πολυσταδιακή διαδικασία στην οποία παίζουν ρόλο πολλοί παράγοντες τόσο του γαστρικού βλεννογόνου όσο και του γαστρικού αυλού.

Σχήμα 2



2.2 ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟΣ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Από το Φεβρουάριο του 1994 έως τον Νοέμβριο του 1999 κατεγράφησαν όλες οι νέες περιπτώσεις γαστρικού καρκίνου που διεγνώσθησαν στο ΠΕ.ΠΑ.Γ.Ν.Η. Οι καταγραφή των νέων περιπτώσεων στηρίχθηκε σε ένα δίκτυο πληροφόρησης που αναπτύχθηκε με τις κλινικές που συνήθως νοσηλεύουν παρόμοια περιστατικά (Γαστρεντερολογική, Ογκολογική, Παθολογική και Χειρουργικές κλινικές). Σαν σημεία ελέγχου, για πιθανή απώλεια περιστατικών, χρησιμοποιήθηκαν τα αρχεία του Παθολογοανατομικού εργαστηρίου και το Ενδοσκοπικό τμήμα της Γαστρεντερολογικής κλινικής. Ο προαναφερθείς σχεδιασμός μπορεί να χαρακτηριστεί σαν ιδιαίτερα αποτελεσματικός, κρίνοντας από το γεγονός ότι μόνο δύο περιπτώσεις νεοδιαγνωσθέντος γαστρικού καρκίνου δεν έγινε δυνατό να εντοπισθούν στο προαναφερθέν διάστημα των 55 μηνών.

Τα κριτήρια για την ένταξη των ασθενών στη μελέτη ήταν

- Ιστολογική εξέταση για αδenoκαρκίνωμα παχέος εντέρου ή ορθού
- Πρώτη εκδήλωση νεοπλασίας στο στομάχι
- Ο ασθενής δεν βρίσκεται σε κάποια ειδική διαίτα για ιατρικό λόγο την τελευταία πενταετία
- Ο ασθενής να είναι μόνιμος κάτοικος της Κρήτης τουλάχιστον κατά την τελευταία δεκαετία
- Ο ασθενής να είναι σε θέση να κατανοήσει επαρκώς και να απαντήσει με σαφήνεια το ερωτηματολόγιο της μελέτης
- Ο ασθενής να συναινέσει να ενταχθεί στη μελέτη.

Όλες οι νέες περιπτώσεις κατεγράφησαν σε ένα ειδικά σχεδιασμένο έντυπο (**Φόρμα Καταγραφής Ασθενούς – Case Report Form CRF**) το οποίο περιελάμβανε δύο μέρη (**Παράρτημα 1**). Το πρώτο μέρος ήταν δομημένο για την καταγραφή των δημογραφικών στοιχείων, του Ιατρικού Ιστορικού του ασθενούς και των στοιχείων που αφορούσαν τη νεοπλασία. Τα δημογραφικά στοιχεία αναφέρονταν στην ημερομηνία γεννήσεως, τον τόπο γέννησης και διαμονής, το χρονικό διάστημα διαμονής στην παρούσα διεύθυνση, το επάγγελμα και το μορφωτικό επίπεδο. Το Ιατρικό Ιστορικό αφορούσε στα συμπτώματα που οδήγησαν στην διάγνωση, σε καταστάσεις, νόσους, χειρουργικές επεμβάσεις και κληρονομικότητα που αναφέρονται βιβλιογραφικά ότι μπορεί να σχετίζονται με την εμφάνιση του καρκίνου του στομάχου. Επίσης καταγράφονταν πληροφορίες σχετικά με τον τρόπο διάγνωσης, την ιστολογική εξέταση, την ιστολογική κατάταξη κατά Lawten την σταδιοποίηση κατά TNM, την έκφραση καρκινικών αντιγόνων, το είδος της θεραπείας που ακολουθήθηκε καθώς και σωματομετρικά στοιχεία (βάρος, ύψος, επιφάνεια σώματος και δείκτης σωματικής μάζας). Το δεύτερο τμήμα αφορούσε τη συστηματική καταγραφή των διατροφικών συνηθειών, τη φυσική δραστηριότητα εκτός εργασίας, την κατανάλωση άλατος, τη χρήση οινοπνεύματος, καπνού ή καφέ και τον τρόπο προμήθειας των φρέσκων λαχανικών και φρούτων.

Η καταγραφή των διαιτητικών ιδιαιτεροτήτων έγινε χρησιμοποιώντας ένα ερωτηματολόγιο όπου αναφερόταν η κατανάλωση 119 διαφορετικών τροφίμων το τελευταίο έτος πριν από την έναρξη των συμπτωμάτων. Κατεγράφησαν η ποσότητα, η συχνότητα και ο τρόπος παρασκευής καθ' ενός από τα 119 αυτά τρόφιμα. Η ποσότητα προσδιορίστηκε χρησιμοποιώντας προκατασκευασμένους πίνακες φωτογραφιών. Η

συχνότητα υπολογίστηκε με βάση την εβδομαδιαία κατανάλωση του κάθε τροφίμου. Για τρόφιμα που είναι διαθέσιμα συγκεκριμένες εποχές του έτους (π.χ. φρούτα) καταγράφει το χρονικό διάστημα, σε μήνες, που ήταν διαθέσιμα αυτά τα τρόφιμα. Ο λόγος που επιλέχθηκε το χρονικό διάστημα του ενός έτους πριν από την έναρξη των συμπτωμάτων, στηρίζεται στις βιβλιογραφικές αναφορές που αναφέρουν ότι αυτός είναι ο πλέον αξιόπιστος τρόπος καταγραφής των διαιτητικών συνηθειών (1).

Το μέρος αυτό του ερωτηματολογίου, πριν χρησιμοποιηθεί για το σκοπό της μελέτης, δοκιμάστηκε τόσο σε ασθενείς όσο και σε υγιή άτομα, ώστε να γίνουν οι αναγκαίες αλλαγές και να τεκμηριωθεί η ακρίβεια, η ευαισθησία και η επανάληψιμότητα της μεθόδου. Η καταγραφή των ιατρικών δεδομένων και η συνέντευξη για τις διατροφικές συνήθειες έγινε από το ίδιο άτομο (τον υποψήφιο διδάκτορα) για όλους τους ασθενείς.

Για κάθε νέα περίπτωση έγινε αντιστοίχιση με ένα υγιές άτομο. Τα κριτήρια που χρησιμοποιήθηκαν ήταν το φύλο, η ηλικία (+/- 5 έτη), ο χαρακτηρισμός του τόπου διαμονής (αστική, ημιαστική ή αγροτική περιοχή) και το μορφωτικό επίπεδο. Το κριτήριο για το μορφωτικό επίπεδο προστέθηκε σαν παράγοντας που μπορεί να επηρεάζει τις απαντήσεις κατά τη διάρκεια της συνέντευξης. Τα άτομα που χρησιμοποιήθηκαν για τον πληθυσμό ελέγχου ήταν συνοδοί ασθενών του νοσοκομείου μας σε κλινικές που δεν νοσηλεύουν ασθενείς με νεοπλασία (κυρίως οφθαλμολογική, ορθοπαιδική, γναθοχειρουργική κλινική) και εθελοντές από κοινωνικούς φορείς (Κ.Α.Π.Η., αγροτικοί συνεταιρισμοί). Όλες οι συνεντεύξεις από τα άτομα του πληθυσμού ελέγχου έγιναν από τον ίδιο ερευνητή.

Ο αρχικός σχεδιασμός προέβλεπε την όσο το δυνατόν γρηγορότερη καταγραφή των νέων περιπτώσεων κολοορθικού καρκίνου, ώστε να γίνεται η συνέντευξη στο συντομότερο δυνατό διάστημα μετά τη διάγνωση. Ο διάμεσος χρόνος από την ημέρα της γαστροσκόπησης ή του βαριούχου γεύματος έως την πλήρη διεκπεραίωση μιας νέας περίπτωσης ήταν 14 ημέρες (εύρος 2-54 ημέρες). Αυτό εξασφάλιζε την αξιοπιστία των απαντήσεων κατά τη διάρκεια της συνέντευξης, πριν ακόμη οι ασθενείς επηρεαστούν από την ανακοίνωση της διάγνωσης, την εξέλιξη των συμπτωμάτων της νόσου τους ή την επίπτωση των πιθανών θεραπευτικών χειρισμών στη φυσική τους κατάσταση.

Πριν την έναρξη της συνέντευξης γινόταν ενημέρωση του ασθενούς για το είδος και το σκοπό της μελέτης, τις ερωτήσεις που θα του υποβάλλονταν και το σημαντικό χρόνο που απαιτείται να διαθέσει γι' αυτόν το σκοπό. Ιδιαίτερη έμφαση δινόταν στο ότι η όλη διαδικασία δεν έχει σχέση με τη διαγνωστική προσέγγιση, τη θεραπεία ή την πρόγνωση της ασθένειας του. Παρ' όλα αυτά ουδείς ασθενείς αρνήθηκε να συμμετάσχει στη μελέτη. Στη συνέχεια γινόταν η συνέντευξη, δίνοντας στον ασθενή το χρόνο να κατανοήσει και να απαντήσει τις ερωτήσεις του CRF. Για άρρενες ασθενείς ήταν επιθυμητή η παρουσία του προσώπου που παρασκεύαζε το καθημερινό φαγητό (συνήθως σύζυγος ή μητέρα) για να διευκρινίζεται ο τρόπος μαγειρέματος και μόνον. Ο διάμεσος χρόνος για τη συμπλήρωση του ερωτηματολογίου για τις διατροφικές συνήθειες ήταν 55 λεπτά. Κατόπιν ακολουθούσε η καταγραφή των ιατρικών δεδομένων από τον ιατρικό φάκελο του ασθενούς. Ανάλογη ήταν η διαδικασία και για τη συνέντευξη των ατόμων του πληθυσμού ελέγχου.

Με βάση τα στοιχεία από τα ερωτηματολόγια δημιουργήθηκε μία βάση δεδομένων σε Excel με τα δημογραφικά, τα ιατρικά και τα κληρονομικά στοιχεία, την κατανάλωση αλκοόλ, καπνού, καφέ και άλατος τόσο των ασθενών όσο του πληθυσμού ελέγχου. Τα στοιχεία που καταγράφηκαν για ανάλυση ήταν:

- ❖ Φύλο
- ❖ Ηλικία
- ❖ Μάζα σώματος (Body Mass Index)
- ❖ Η εντόπιση της νεοπλασίας (Καρδιο-οισοφαγική συμβολή, Θόλος, Σώμα, Άντρο)
- ❖ Το στάδιο κατά τη διάγνωση
- ❖ Ο τρόπος διάγνωσης
- ❖ Η συμπτωματολογία της νόσου (κοιλιακό άλγος, δυσπεψία, αναιμία, απώλεια βάρους, απόφραξη, αιμορραγία, έμετοι) και το χρονικό διάστημα από την έναρξη έως την διάγνωση
- ❖ Η ύπαρξη ταυτόχρονα ή στο ιστορικό πολυπόδων στο στομάχι
- ❖ Η προηγούμενη γαστρεκτομή
- ❖ Η ύπαρξη κληρονομικών νόσων που προδιαθέτουν για ανάπτυξη νεοπλασίας στο στομάχι
- ❖ Η προηγούμενη νόσηση από πεπτικό έλκος
- ❖ Η χρήση Η₂ αναστολέων

Δημιουργήθηκε επίσης, ένα υπολογιστικό πρόγραμμα στο πρώτο μέρος του οποίου οι απαντήσεις σχετικά με την ποσότητα, την ποιότητα και τον τρόπο παρασκευής των 119 τροφίμων του ερωτηματολογίου μετατρέπονταν σε **Ημερήσια κατανάλωση τροφίμων σε γραμμάρια**. Στη συνέχεια αυτή η ποσοτική ημερήσια κατανάλωση και των 119 τροφίμων μετατρέπονταν σε ημερήσια κατανάλωση συγκεκριμένων θρεπτικών συστατικών.

Τα στοιχεία που αναλύθηκαν ήταν η κατανάλωση σε ημερήσια βάση των **ακόλουθων θρεπτικών συστατικών**:

- | | |
|-------------------------------|----------|
| ✓ Ολικές θερμίδες | (Kcal/d) |
| ✓ Ολικές πρωτεΐνες | (g/d) |
| ✓ Πρωτεΐνες ζωικής προέλευσης | (g/d) |
| ✓ Ολικά λίπη | (g/d) |
| ✓ Κορεσμένα λίπη | (g/d) |
| ✓ Μονοακόρεστα λίπη | (g/d) |
| ✓ Πολυακόρεστα λίπη | (g/d) |
| ✓ Λινολεϊκό οξύ | (g/d) |
| ✓ Χοληστερόλη | (mg/d) |
| ✓ Υδατάνθρακες | (g/d) |
| ✓ Μόνο- και δι- Σακχαρίτες | (g/d) |
| ✓ Πολυσακχαρίτες | (g/d) |
| ✓ Άπεπτο Φυτικό Υπόλειμμα | (g/d) |
| ✓ Ρετινόλη | (μg/d) |
| ✓ Καρωτίνη | (μg/d) |
| ✓ Θειαμίνη | (mg/d) |
| ✓ Ριβοφλαβίνη | (mg/d) |
| ✓ Νικοτινικό οξύ | (mg/d) |
| ✓ Βιταμίνη C | (mg/d) |
| ✓ Β6 | (mg/d) |
| ✓ Νάτριο | (mg/d) |
| ✓ Κάλιο | (mg/d) |
| ✓ Ασβέστιο | (mg/d) |

✓ Μαγνήσιο	(mg/d)
✓ Φωσφόρο	(mg/d)
✓ Σίδηρο	(mg/d)
✓ Ψευδάργυρο	(mg/d)

Η μετατροπή αυτή γινόταν με βάση τους Πίνακες Ελληνικών Φαγητών της Αντωνίας Τριχοπούλου (68) από το δεύτερο μέρος του προαναφερθέντος υπολογιστικού προγράμματος. Οι πίνακες αναφέρουν την περιεκτικότητα των τροφών, που καταναλώνονται συνήθως στα Ελληνικά νοικοκυριά, σε βασικά θρεπτικά συστατικά ανά 100gr τροφίμου. Το υπολογιστικό πρόγραμμα ανεύρισκε την ημερήσια κατανάλωση καθ' ενός από 119 τρόφιμα του ερωτηματολογίου, στη συνέχεια καθόριζε τη συγκέντρωση των 27 υπό μελέτη συστατικών και στη συνέχεια έκανε το άθροισμα των 199 τροφίμων και το τελικό αποτέλεσμα ήταν η ημερήσια κατανάλωση των 27 θρεπτικών συστατικών που μελετήθηκαν.

Για να ελεγχθεί η δυνατότητα αναπαραγωγής συγκρίσιμων CRF από το ίδιο άτομο, ελέγχθησαν τυχαία δέκα άτομα της ομάδας ελέγχου μετά από ένα χρόνο από τη συμπλήρωση του πρώτου ερωτηματολογίου. Οι απαντήσεις που συλλέχθηκαν ήταν κατά σχεδόν ταυτόσημες και η ανάλυση για όλα τα θρεπτικά συστατικά ήταν συγκρίσιμη με αυτή που είχε καταγραφεί στη βάση δεδομένων. Συγκεκριμένα μόνο για το Νάτριο, το Φωσφόρο και τη Ριβοφλαβίνη υπήρχε απόκλιση μεγαλύτερη του 0,05 (5%) αλλά μικρότερη από 0,1 (10%).

Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων έγινε στο εργαστήριο Βιοστατιστικής του Τομέα Κοινωνικής Ιατρικής του Π.Κ. Για την ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το SPSS για Windows (έκδοση 10.0). Η σύγκριση ανάμεσα στις δύο ομάδες έγινε όσον αφορά τα διαιτητικά χαρακτηριστικά συγκρίνοντας τις μέσες τιμές κάθε κατηγορίας με Student's t-test και Mann-Whitney U-test και για τις δύο ομάδες, συσχετίσεις με τις ποσοτικές διαφορές έγιναν με Pearson's χ^2 contingency table test (ή Fisher's test όπου ήταν απαραίτητο) (60). Όλα τα test με p-value ως προς τη στατιστική σημαντικότητα της παρατήρησης. Όλες οι τιμές του p που ήταν μεγαλύτερες ή ίσες με 0.05 θεωρήθηκαν σαν στατιστικά σημαντικές. Οι διορθώσεις για σφάλματα τύπου I έγιναν με την τροποποιημένη διαδικασία Bonferroni. Σύμφωνα με αυτή τη διαδικασία το επίπεδο σημαντικότητας α καθορίζεται ως $\alpha = \alpha^* / k$, όπου α^* είναι η πιθανότητα για ένα τουλάχιστον σφάλμα τύπου α σε πλήθος k παρατηρήσεων (61). Χρησιμοποιήθηκε επίσης η μέθοδος με τις καμπύλες ROC (receiver operating characteristics) για την κατάταξη των ατόμων σαν ασθενείς ή control. Η εκτίμηση στηρίχθηκε στην περιοχή κάτωθεν της καμπύλης και από την ειδικότητα και ευαισθησία που προέκυπτε από την ταξινόμηση (62, 63). Χρησιμοποιήθηκε επίσης η μέθοδος της μέγιστης γειννίας των Dorfman και Alf για να εκτιμηθεί η περιοχή κάτωθεν της καμπύλης ROC και το τυπικό σφάλμα για κάθε θρεπτικό συστατικό (64) ενώ η μηδενική υπόθεση της μη διακριτικής ικανότητας (= 0.50) ελέγχθηκε με z-test. Διορθώσεις για σφάλμα τύπου I έγινε με την ίδια μέθοδο του Bonferroni όπως περιγράφηκε ανωτέρω.

Για τις πολυπαραγοντικές συγκρίσεις μεταξύ των δύο ομάδων χρησιμοποιήθηκαν discriminant analysis και binary conditional logistic regression. Η επαναταξινόμηση αυτών των παρατηρήσεων εκτιμήθηκε με τη μέθοδο leaving – one – out (65, 66). Χρησιμοποιήθηκε επίσης factor analysis για να ερμηνευθούν οι συσχετίσεις μεταξύ των 23 – δυσδιάστατων matrix των θρεπτικών συστατικών που μελετήθηκαν (66, 67).

2.3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

2.3.1 ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Σε μια χρονική περίοδο 55 μηνών (2/94 – 11/99), κατεγράφησαν 98 νέες περιπτώσεις καρκίνου του παχέος εντέρου και του ορθού. Δύο περιπτώσεις δεν έγινε δυνατόν να αναγνωριστούν εγκαίρως και ανεβρέθηκαν εκ των υστέρων κατά τον έλεγχο των αρχείων του Παθολογοανατομικού εργαστηρίου και του ενδοσκοπικού τμήματος της Γαστρεντερολογικής κλινικής. Από τις 98 αυτές νέες περιπτώσεις, έξι (2) ασθενείς ,με μεταστατική νόσο κατά τη διάγνωση, είχαν επηρεασμένη γενική κατάσταση, δεν μπορούσαν να συνεργαστούν κατά τη συνέντευξη και δεν εντάχθηκαν στη μελέτη. Από τους 92 ασθενείς της μελέτης οι 61 ήταν άρρενες (63,5%) και οι 31 θήλεα (36,5%). Η μέση, η τυπική απόκλιση , η διάμεση τιμή και το εύρος για την ηλικία ασθενών και μαρτύρων φαίνονται στον **πίνακα 1**. Η διαφορές σε ότι αφορά την ηλικιακή κατανομή δεν είναι σημαντικές .

Πίνακας1. Περιγραφική Στατιστική σχετικά με την ηλικία

ΟΜΑΔΑ	No	Mean	St. D.	Median	Minimum	Maximum
ΑΣΘΕΝΕΙΣ	96	64.81	11.77	65.50	34.00	87.00
ΜΑΡΤΥΡΕΣ	96	64.56	10.85	64.50	36.00	85.00
ΣΥΝΟΛΟ	192	64.69	10.44	68.000	29.00	92.00

($t = -0.153$, d.f. = 190, $P = 0.879$; Mann-Whitney $z = -0.069$, $P = 0.945$; Kolmogorov-Smirnov $z = 0.433$, $P = 0.667$).

Στον **πίνακα 2** παρουσιάζεται η κατανομή των ασθενών και των μαρτύρων σε ηλικιακές ομάδες. Διαπιστώνεται ότι η κατανομή ανάμεσα στις δύο ομάδες εμφανίζεται ομοιόμορφη.

Πίνακας2.Περιγραφική Στατιστική για την ηλικία και το φύλο ασθενών και μαρτύρων

	Άρρενες		Θήλεα	
	Ασθενείς	Μάρτυρες	Ασθενείς	Μάρτυρες
No	61	61	35	35
Ηλικία (έτη)	65.93 ± 10.6	65.43 ± 9.90	62.86 ± 13.47	63.1 ± 12.33

(Θήλεα: $t = 0.065$, d.f. = 68, $P = 0.949$; Mann-Whitney $z = -0.170$, $P = 0.865$; Kolmogorov-Smirnov $z = 0.359$, $P = 0.719$)

(Άρρενες: $t = -0.273$, d.f. = 120, $P = 0.785$; Mann-Whitney $z = -0.220$, $P = 0.826$; Kolmogorov-Smirnov $z = 0.272$, $P = 0.787$)

Οι πλειονότητα των ασθενών διέμεναν σε αγροτικές περιοχές και ήταν κατωτέρου μορφωτικού επιπέδου. Η κατανομή για αυτές τις παραμέτρους φαίνεται στους **πίνακες 3** και **4**

<u>ΠΙΝΑΚΑΣ 3</u>		ΔΙΑΜΟΝΗ		
		ΑΣΤΙΚΟΣ	ΗΜΙΑΣΤΙΚΟΣ	ΑΓΡΟΤΙΚΟΣ
ΟΜΑΔΑ	ΑΣΘΕΝΩΝ	28 29,16	25 26.04	43 44.79
	ΕΛΕΓΧΟΥ	28 29,16	25 26.04	43 44.79
<u>ΠΙΝΑΚΑΣ 4</u>		ΜΟΡΦΩΤΙΚΟ ΕΠΙΠΕΔΟ		
		ΑΝΩΤΕΡΗ	ΜΕΣΗ	ΚΑΤΩΤΕΡΗ
ΟΜΑΔΑ	ΑΣΘΕΝΩΝ	13 13.54	37 38,54	46 47.91
	ΕΛΕΓΧΟΥ	13 13.54	37 38,54	46 47.91

2.3.2 ΑΤΟΜΙΚΟ ΑΝΑΜΝΗΣΤΙΚΟ-ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ

Στον **Πίνακα 5** παρουσιάζονται τα στοιχεία που αφορούν το οικογενειακό ιστορικό για νεοπλάσματα του στομάχου. Υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση (p 0.030) καθώς τα άτομα με θετικό οικογενειακό ιστορικό εμφανίζουν 5 πλάσιο σχετικό κίνδυνο ($RR=4,505$ με 95% διάστημα εμπιστοσύνης 1,001 – 20,408) σε σχέση με τα άτομα που έχουν αρνητικό οικογενειακό ιστορικό.

Πίνακας 5. Οικογενειακό ιστορικό

		Family history		Total
		No	Yes	
GROUP	Control	94 97.9%	2 2.1%	96 100.0%
	Case	87 90.6%	9 9.4%	96 100.0%
Total		181 94.3%	11 5.7%	192 100.0%

($\chi^2 = 4.725$, d.f.= 1, P= 0.030) [RR = 4.505, 95% CI (1.001, 20.408)].

Τα στοιχεία των ασθενών σε ότι αφορά την προηγούμενη νόσηση από πεπτικό έλκος παρουσιάζονται στους **πίνακες 6** και **7**. Και οι δύο νοσολογικές οντότητες είναι συχνότερες στους ασθενείς σε σχέσεις με τους μάρτυρες και οι διαφορές αυτές είναι στατιστικά σημαντικές..

		Gastric ulcer		Total
		No	Yes	
GROUP	Control	86 89.6%	10 10.4%	96 100.0%
	Case	72 75.0%	24 25.0%	96 100.0%
Total		158 82.3%	34 17.7%	192 100.0%

Πίνακας 6. Γαστρικό έλκος
($\chi^2 = 7.005$, d.f.= 1, P=0.008) [RR = 2.398, 95% CI (1.214, 4.739)].

Πίνακας 7. Δωδεκαδακτυλικό έλκος

		Duodenal ulcer		Total
		No	Yes	
GROUP	Control	84 87.5%	12 12.5%	96 100.0%
	Case	62 64.6%	34 35.4%	96 100.0%
Total		146 76.0%	46 24.0%	192 100.0%

($\chi^2 = 12.837$, d.f.= 1, P < 0.001) [RR = 2.833, 95% CI (1.565, 5.128)]

Σε ότι αφορά την προηγούμενη συστηματική χρήση H₂ αναστολέων παρουσιάζονται στον **πίνακα 8**. Το OR είναι 3,23 για τους ασθενείς σε σχέση με τους μάρτυρες (95% διάστημα εμπιστοσύνης 1,68 – 6,20), ενώ ο σχετικός κίνδυνος από τη χρήση των H₂ είναι 2,278 (με 95% διάστημα εμπιστοσύνης 1,414 – 3,663).

Πίνακας 8 Χρήση H₂ αναστολέων.

		ANTIHY2		Total
		No	Yes	
GROUP	Control	78 81.3%	18 18.8%	96 100.0%
	Case	55 57.3%	41 42.7%	96 100.0%
Total		133 69.3%	59 30.7%	192 100.0%

$(\chi^2 = 12.944, d.f. = 1, P < 0.001)$. [RR = 2.278, 95% CI (1.414, 3.663)]

Σε ότι, τέλος, αφορά στην προηγηθείσα γαστρεκτομή τα αποτελέσματα δείχνουν στατιστικά σημαντική διαφορά ($p=0,002$) μεταξύ ασθενών και μαρτύρων (**Πίνακας 9**). Το OR για τους ασθενείς είναι περίπου 14 (13,571) σε σχέση με τους μάρτυρες (95% διάστημα εμπιστοσύνης 1,73-106,59). Τα άτομα που έχουν υποστεί γαστρεκτομή στο παρελθόν εμφανίζουν 12 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για ανάπτυξη καρκίνου του στομάχου σε σύγκριση με τα άτομα που δεν έχουν υποστεί χειρουργείο στο στομάχι.

Πίνακας 9. Γατρεκτομή

		Gastric surgery		Total
		No	Yes	
GROUP	Control	95 99.0%	1 1.0%	96 100.0%
	Case	84 87.5%	12 12.5%	96 100.0%
Total		179 93.2%	13 6.8%	192 100.0%

$(\chi^2 = 9.984, d.f. = 1, P = 0.002)$ [RR = 12.048, 95% CI (1.592, 90.909)]

2.3.3 ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΑΣΘΕΝΩΝ

Από τους 96 ασθενείς κατά τη γαστροσκόπηση τη στιγμή της διάγνωσης :

- ✓ 3 είχαν γαστρικούς πολύποδες (3,1%)
- ✓ 64 εμφάνιζαν ενδοσκοπική εικόνα γαστρίτιδας (66,7%)
- ✓ 54 είχαν διαπιστωμένη ιστολογική εικόνα μεταπλασίας (56,3%) ταυτόχρονα με την παρουσία νεοπλασίας
- ✓ 58 είχαν διαπιστωμένη ιστολογική εικόνα δυσπλασίας (60,4%) ταυτόχρονα με την παρουσία νεοπλασίας
- ✓ 66 είχαν αποικίες ελικοβακτηριδίου του πυλωρού (68.8%) στην βιοψία με την οποία διαγνώστηκε η νεοπλασία

Στον **πίνακα 10** παρουσιάζεται η ιστολογική ταξινόμηση των ασθενών. Η πλειονότητα των ασθενών εμφανίζεται με εντερικού τύπου νεόπλασμα.

Πίνακας 10 Ιστολογικός τύπος

ΕΝΤΕΡΙΚΟΥ ΤΥΠΟΥ	65	67,7%
ΔΙΑΧΥΤΟΥ ΤΥΠΟΥ	26	27,1%
ΑΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΤΟ	5	5,2%

Όσον αφορά με τη συμπτωματολογία τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον **πίνακα 11**

ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ
❖ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ	27 ΑΣΘΕΝΕΙΣ (28,1%)
❖ ΑΠΟΦΡΑΞΗ	9 ΑΣΘΕΝΕΙΣ (9,8%)
❖ ΕΠΙΓΑΣΤΡΙΚΟ ΑΛΓΟΣ	34 ΑΣΘΕΝΕΙΣ (35,4%)
❖ ΕΜΕΤΟΙ	38 ΑΣΘΕΝΕΙΣ (39,6%)
❖ ΑΝΑΙΜΙΑ	58 ΑΣΘΕΝΕΙΣ (60,4%)
❖ ΔΥΣΠΕΨΙΑ	51 ΑΣΘΕΝΕΙΣ (53,1%)
❖ ΑΠΩΛΕΙΑ ΒΑΡΟΥΣ	17 ΑΣΘΕΝΩΝ (17,7%)

Η πολυπαραγοντική ανάλυση που διενεργήθηκε στη συνέχεια για τη συσχέτιση της συμπτωματολογίας, του ιστολογικού τύπου, της παρουσίας ελικοβακτηριδίου με άλλες κλινικές παραμέτρους, έδωσε τα ακόλουθα αποτελέσματα :

- ✓ **Η Μετάπλαση** : συσχετίζεται με την παρουσία ελικοβακτηριδίου στη βιοψία της διάγνωσης της νόσου.
- ✓ **Η Δυσπλασία** : συσχετίζεται με την παρουσία ελικοβακτηριδίου στη βιοψία της διάγνωσης της νόσου.
- ✓ **Η Γαστρίτιδα** : συσχετίζεται με την παρουσία ελικοβακτηριδίου στη βιοψία της διάγνωσης της νόσου.
- ✓ **Επιγαστρικό Άλγος** : συσχετίζεται με την εντόπιση στο θόλο και το σώμα και την μεγάλη ηλικία του ασθενούς.
- ✓ **Η Δυσπεψία** : συσχετίζονται με την παρουσία ελικοβακτηριδίου στη βιοψία της διάγνωσης της νόσου.
- ✓ **Οι Έμετοι** : σχετίζονται με την εντόπιση της νεοπλασίας κεντρικότερα.
- ✓ **Ο Διάχυτος ιστολογικός τύπος** σχετίζεται με τη μικρή ηλικία εμφάνισης της νόσου και την παρουσία ελικοβακτηριδίου.
- ✓ **Ο Εντερικός ιστολογικός τύπος** σχετίζεται με μεγαλύτερη ηλικία εμφάνισης και την προηγηθείσα γαστρεκτομή.

2.3.4 ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ

Στον **πίνακα 12 και 13** φαίνονται τα στοιχεία της περιγραφικής στατιστικής (μέση τιμή, διάμεση τιμή, τυπική απόκλιση, εύρος, ελάχιστη τιμή, μέγιστη τιμή) για τα 23 θρεπτικά συστατικά που περιέχονται στα τρόφιμα που καταναλώνονταν ημηρεσίως από τους ασθενείς (ένα έτος πριν την έναρξη των συμπτωμάτων) και τους μάρτυρες (ένα έτος πριν τη διενέργεια της συνέντευξης). Οι στατιστικές συγκρίσεις των μέσων τιμών τόσο με non parametric Mann-Whitney test όσο και με parametric t-test έδωσαν τα ίδια αποτελέσματα (**πίνακας 14a και b**) σε ότι αφορά τις στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες.

Οι ασθενείς κατανάλωναν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερες ποσότητες :

- ✘ πρωτεϊνών
- ✘ πρωτεϊνών ζωικής προέλευσης
- ✘ λιπών
- ✘ κορεσμένων λιπών
- ✘ Ρετινόλης.

Σε αντίθεση τα άτομα της ομάδας ελέγχου κατανάλωναν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερες ποσότητες :

- ❖ φυτικής προέλευσης πρωτεϊνών
- ❖ πολυακόρεστων λιπών
- ❖ μονοακόρεστα λίπη
- ❖ λινολεϊκού οξέος
- ❖ άπεπτου φυτικού υπολείμματος
- ❖ πολυ-σακχαριτών και υδατανθράκων
- ❖ β-καροτίνης
- ❖ θειαμίνης
- ❖ ριβοφλαβίνης
- ❖ νικοτινικού οξέος
- ❖ βιταμίνης B6

❖ Ασβεστίου.

Δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες ως προς την κατανάλωση :

- ▶ Μονο- Δι- Σακχαριτών
- ▶ Θερμίδων
- ▶ Χοληστερόλης
- ▶ Νατρίου και Ψευδαργύρου

ΟΜΑΔΑ	ΚCAL	ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ g/d	ΖΩΙΚΕΣ ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ g/d	ΦΥΤΙΚΕΣ ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ g/d	ΥΔΑΤΑΝΘΡΑΚΕΣ g/d	ΜΟΝΟ- /ΔΥ- ΣΑΚΧΑΡΙΤΕΣ* g/d	ΠΛΟΥ- ΣΑΚΧΑΡΙΤΕΣ* g/d
<i>Mean</i>	1618,4	66,8	42,8	18,9	80,6	55,7	10,4
<i>SD</i>	214,7	2,5	4,2	3,1	9,7	4,6	1,3
<i>Median</i>	1611	66,6	42,6	19,2	83,4	55,5	10,6
<i>Range</i>	1113	13,2	21,0	14,2	35,8	20,6	10,0
<i>Minimum</i>	1229	60,2	33,8	10,6	60,8	45,1	2,8
<i>Maximum</i>	2342	73,4	54,8	24,8	96,6	65,7	12,8
<i>Mean</i>	1590,6	70,0	36,3	30,4	89,1	11,3	53,6
<i>SD</i>	197,7	4,0	4,2	2,9	4,0	0,8	3,9
<i>Median</i>	1610,3	70,2	35,6	31,3	89,0	11,2	53,3
<i>Range</i>	1091	24,4	25,3	16,2	22,9	3,7	20,0
<i>Minimum</i>	1066	54,4	29,3	18,6	74,5	9,6	45,4
<i>Maximum</i>	2157	78,8	54,8	34,8	97,4	13,3	65,4

ΟΜΑΔΑ	ΛΙΠΗ g/d	ΚΟΡΕΣΜΕΝΑ ΛΙΠΗ g/d	ΑΚΟΡΕΣΤΑ ΛΙΠΗ g/d	ΠΟΛΥΑΚΟΡΕΣΤΑ ΛΙΠΗ g/d	ΛΙΝΟΛΕΪΚΟ ΟΞΥ g/d	ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗ mg/d	Α.Φ.Υ. g/d	
<i>Mean</i>	82,6	31,7	27,8	8,3	7,8	354	13,77	ΑΣΘΕΝΕΙΣ
<i>SD</i>	5,8	3,5	2,6	1,7	1,5	56	3,09	
<i>Median</i>	82,2	31,6	27,7	8,2	7,8	357	13,11	
<i>Range</i>	30,1	26,7	14,2	6,7	7,7	328	16,45	
<i>Minimum</i>	68,4	22,7	20,5	5,1	4,3	199	8,35	
<i>Maximum</i>	98,5	49,4	34,7	11,8	12,0	527	24,80	
<i>Mean</i>	76,9	26,7	29,9	10,5	10,5	340	26,19	ΠΑ. ΕΛΕΓΧΟΥ
<i>SD</i>	6,1	1,6	1,0	1,0	1,1	42	3,67	
<i>Median</i>	78,2	25,9	29,9	10,5	10,4	343	26,09	
<i>Range</i>	25,8	7,8	7,8	5,8	6,3	205	24,91	
<i>Minimum</i>	62,0	23,5	26,6	6,8	7,6	252	14,25	
<i>Maximum</i>	88,1	33,1	32,4	12,6	13,9	457	39,16	

ΟΜΑΔΑΣ	ΡΕΤΙΝΟΛΗ mg/d	β- ΚΑΡΟΤΙΝ H	ΘΕΙΑΜΙΝ H mg/d	ΡΙΒΟΦΛΑΒΙΝ H mg/d	ΚΙΤΡΙΚΟ ΟΞΥ mg/d	ΝΙΚΟΤΙΝΙΚΟ ΟΞΥ mg/d	ΒΙΤΑΜΙΝΗ B6	
<i>Mean</i>	721.54	1616.46	1.21	1.35	41.27	20.80	0.63	ΑΣΘΕΝΕΙΣ
<i>SD</i>	90.67	113.51	0.13	0.14	3.81	1.74	6.445E-02	
<i>Median</i>	706.00	1604.00	1.23	1.36	40.59	20.69	0.62	
<i>Range</i>	567.20	1362.40	0.74	0.93	24.60	11.79	0.56	
<i>Minimum</i>	416.80	647.00	0.87	0.96	26.80	14.58	0.43	
<i>Maximum</i>	984.00	2009.40	1.61	1.89	51.40	26.37	0.99	
<i>Mean</i>	672.58	1712.04	1.46	1.47	56.30	24.21	0.68	ΠΛ. ΕΛΕΓΧΟΥ
<i>SD</i>	51.90	71.21	0.10	9.15	5.06	2.60	4.731E-02	
<i>Median</i>	681.50	1703.00	1.45	1.46	56.35	24.05	0.68	
<i>Range</i>	329.00	466.00	0.75	0.57	32.90	13.64	0.52	
<i>Minimum</i>	506.00	1451.00	1.14	1.21	40.05	18.52	0.49	
<i>Maximum</i>	835.00	1917.00	1.89	1.78	72.95	32.16	1.01	

ΟΜΑΔΑ	ΝΑΤΡΙΟ	ΑΣΒΕΣΤΙΟ	ΨΕΥΔΑΡΙΓΥΡΟΣ
ΑΣΘΕΝΕΙΣ			
<i>Mean</i>	2659.38	1601.17	10.56
<i>SD</i>	124.28	91.94	1.10
<i>Median</i>	2647.00	1603.00	10.41
<i>Range</i>	804.40	593.00	8.40
<i>Minimum</i>	2341.00	1276.00	7.59
<i>Maximum</i>	3145.40	1869.00	15.99
ΠΑ. ΕΛΕΓΧΟΥ			
<i>Mean</i>	2597.05	1668.14	10.16
<i>SD</i>	75.15	62.08	0.48
<i>Median</i>	2600.00	1682.00	10.24
<i>Range</i>	579.00	442.00	2.99
<i>Minimum</i>	2312.00	1417.00	8.06
<i>Maximum</i>	2891.00	1859.00	11.05

Πίνακας 12

Πίνακας 13

Descriptive information on colorectal cancer cases and control, Cretan study 1994-1999

	Άρρενες		Θήλεα	
	Ασθενείς	Ομάδα Ελέγχου	Ασθενείς	Ομάδα Ελέγχου
No	61	61	35	35
Ηλικία (έτη)	65.93 ± 10.63	65.43 ± 9.90	62.86 ± 13.47	63.1 ± 12.33
Εκπαίδευση (έτη)	6 ± 1.5	6.5 ± 2	5.5 ± 1.5	5.5 ± 2

Πίνακας 14a

	t-test of Equality of Means		
	t	df	Sig (2-tailed)
ΕΠΙΒΑΡΥΝΤΙΚΑ			
KCAL	2,411	190	.017
ΖΩΙΚΗ ΠΡΩΤΕΪΝΗ	-14,029	180	.000
ΛΙΠΗ	-3,852	190	.000
ΚΟΡΕΣΜΕΝΑ ΛΙΠΗ	-21,2822	190	.000
ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗ	-1,601	190	.111
ΜΟΝΟ- / ΔΙ- ΣΑΚΧΑΡΙΤΕΣ	-1,292	190	.198
ΡΕΤΙΝΟΛΗ	-4,770	190	.000
NATRIO	0,906	190	.366
ΨΕΥΔΑΡΓΥΡΟΣ	0,958	190	.339
ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ	9,952	190	.000
ΦΥΤΙΚΕΣ ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ	30,087	189	.000
ΠΟΛΥΑΚΟΡΕΣΤΑ ΛΙΠΗ	10,797	190	.000
ΛΙΝΟΛΕΪΚΟ ΟΞΥ	15,244	190	.000
ΠΟΛΥΣΑΚΧΑΡΙΤΕΣ	5,613	190	.000
Α.Φ.Υ.	6,731	190	.000
β-ΚΑΡΟΤΙΝΗ	15,666	190	.000
ΘΕΙΑΜΙΝΗ	15,004	190	.000
ΥΔΑΤΑΝΘΡΑΚΕΣ	5211	190	.000
ΑΚΟΡΕΣΤΑ ΛΙΠΗ	3,852	190	.000
ΡΙΒΟΦΛΑΒΙΝΗ	9,146	190	.000
ΝΙΚΟΤΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	11,668	190	.000
ΚΙΤΡΙΚΟ ΟΞΥ	22,962	190	.000
ΒΙΤΑΜΙΝΗ Β6	9,354	190	.000
ΑΣΒΕΣΤΙΟ	8,776	190	.000
ΠΡΟΣΤΑΤΕΥΤΙΚΑ			

Πίνακας 14b

	Mann-Whitney	Wilcoxon w	Z	Asym Sig (2-tailed)
ΚCAL	3813,0	8469,0	-2,065	.039
ΖΩΙΚΗ ΠΡΩΤΕΪΝΗ	648,0	5304,0	-10,241	.000
ΛΙΠΗ	3150,0	7806,0	-3,768	.000
ΚΟΡΕΣΜΕΝΑ ΛΙΠΗ	178,0	4834,0	-11,507	.000
ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗ	3938,5	8594,5	-1,739	.082
ΜΟΝΟ- / ΔΙ- ΣΑΚΧΑΡΙΤΕΣ	3666,5	8322,5	-2,445	.014
ΡΕΤΙΝΟΛΗ	2631,0	7287,0	-5,136	.000
ΝΑΤΡΙΟ	4109,5	8765,5	-1,295	.195
ΨΕΥΔΑΡΓΥΡΟΣ	4190,5	8846,5	-1,085	.278
ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ	1366,0	6022,0	-8,421	.000
ΦΥΤΙΚΕΣ ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ	96,0	4656,0	-11,686	.000
ΠΟΛΥΑΚΟΡΕΣΤΑ ΛΙΠΗ	1423,5	6079,5	-8,272	.000
ΛΙΝΟΛΕΪΚΟ ΟΞΥ	444,0	5100,0	-10,816	.000
ΠΟΛΥΣΑΚΧΑΡΙΤΕΣ	2636,5	7292,5	-5,121	.000
Α.Φ.Υ.	2100,5	6756,5	-6,513	.000
β-ΚΑΡΟΤΙΝΗ	449,0	5105,0	-10,803	.000
ΘΕΙΑΜΙΝΗ	443,0	5099,0	-10,819	.000
ΥΔΑΤΑΝΘΡΑΚΕΣ	2796,0	7452	-4,707	.000
ΑΚΟΡΕΣΤΑ ΛΙΠΗ	2692,0	7348,0	-4,977	.644
ΡΙΒΟΦΛΑΒΙΝΗ	1514,0	6170,0	-8,040	.000
ΝΙΚΟΤΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	984,5	5640,5	-9,412	.000
ΚΙΤΡΙΚΟ ΟΞΥ	94,0	4750,0	-11,725	.000
ΒΙΤΑΜΙΝΗ Β6	912,0	5568,0	-9,602	.000
ΑΣΒΕΣΤΙΟ	1541,5	6197,5	-7,966	.000

Οι υπολογισμοί για το ιδανικό σημείο διαχωρισμού έγινε με ROC ανάλυση. Όπως φαίνεται στον πίνακα 20 για εικοσιένα θρεπτικά συστατικά επιτυγχάνεται διαχωριστική τιμή.

Πίνακας 20
Calculation of optimum cut-off points (ROC analysis)

	CUT OF POINT	ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ%	ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑ%
ΦΥΤΙΚΗΣ ΠΡΟΕΛΕΥΣΗΣ ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ	CASE ≤ 25.74 > CONTROL	98,9	99,0
ΚΟΡΕΣΜΕΝΑ ΛΙΠΗ	CASE ≤ 26.59 > CONTROL	96,9	95,8
ΚΙΤΡΙΚΟ ΟΞΥ	CASE ≤ 49.47 > CONTROL	96,9	94,8
ΛΙΠΗ	CASE ≤ 65.19 > CONTROL	59,4	85,4
ΑΣΒΕΣΤΙΟ (Ca)	CASE ≤ 1638.5 > CONTROL	76,0	84,4
ΑΠΕΠΤΟ ΦΥΤΙΚΟ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑ	CASE ≤ 19.50 > CONTROL	76,0	70,8
ΠΟΛΥΣΑΚΧΑΡΙΤΕΣ	CASE ≤ 11.49 > CONTROL	74,0	63,5
ΠΟΛΥ-ΑΚΟΡΕΣΤΑ ΛΙΠΗ	CASE ≤ 8.67 > CONTROL	78,1	85,4
ΡΙΒΟΦΛΑΒΙΝΗ	CASE ≤ 1.42 > CONTROL	72,9	84,4
ΘΕΙΑΜΙΝΗ	CASE ≤ 1.35 > CONTROL	90,7	93,4
ΖΩΙΚΗΣ ΠΡΟΕΛΕΥΣΗΣ ΠΡΩΤΕΪΝΗ	CASE ≤ 38.2 > CONTROL	87,4	83,3
ΛΙΝΟΛΕΪΚΟ ΟΞΥ	CASE ≤ 9.79 > CONTROL	87,5	90,6
β-ΚΑΡΟΤΙΝΗ	CASE ≤ 1643 > CONTROL	86,5	93,7
ΝΑΤΡΙΟ (Na)	CASE ≤ 2611.5 > CONTROL	55,2	54,2
ΨΕΥΔΑΡΓΥΡΟΣ (Zn)	CASE ≤ 10.37 > CONTROL	60,4	52,1
ΝΙΚΟΤΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	CASE ≤ 22.07 > CONTROL	84,5	81,2
ΒΙΤΑΜΙΝΗ Β6	CASE ≤ 0.66 > CONTROL	88,5	85,4
ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗ	CASE ≤ 313.0 > CONTROL	53,1	58,3
ΘΕΡΜΙΔΕΣ	CASE ≤ 1541.0 > CONTROL	55,2	52,1
ΜΟΝΟ- ΔΙ- ΣΑΚΧΑΡΙΤΕΣ	CASE ≤ 68.39 > CONTROL	59,4	59,4
ΡΕΤΙΝΟΛΗ	CASE ≤ 717.0 > CONTROL	66,7	70,8
ΥΔΑΤΑΝΘΡΑΚΕΣ	CASE ≤ 70.12 > CONTROL	63,5	65,6
ΜΟΝΟΑΚΟΡΕΣΤΑ ΛΙΠΗ	CASE ≤ 25.8 > CONTROL	66,7	65,6

Υπάρχουν όμως πολλές συσχετίσεις μεταξύ αυτών των μεταβλητών. Είναι λοιπόν επιβεβλημένο σε τέτοιες μελέτες να γίνεται προσπάθεια ώστε να προκύψουν διαχωρισμοί των μεταβλητών σε μικρότερες ομάδες και να προκύψουν σημαντικοί ενδεικτικοί παράγοντες (factors) έτσι ώστε να εξάγονται συγκεκριμένα συμπεράσματα. Μία τέτοια ανάλυση πραγματοποιήθηκε με σκοπό την ανεύρεση τέτοιων factors. Ο στόχος σε αυτή την ανάλυση είναι να αποδειχθεί αν μπορεί να βελτιωθεί η διακριτική ικανότητα των παραπάνω μεταβλητών, όταν χρησιμοποιείται παραπάνω από μια μεταβλητή για τον υπολογισμό των συσχετίσεων μεταξύ αυτών των μεταβλητών. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί χρησιμοποιώντας ανάλυση διάκρισης (backward Fisher's linear discriminant function)^{7,8}. Σ' αυτή την εφαρμογή, δύο μεταβλητές επιλέγονται εφ' όσον επιτυγχάνουν σημαντική διακριτική ικανότητα (κριτήριο Wilk's : $\chi^2 = 1041.359$; d.f. = 2, $p < 0.001$). Μέσω αυτής της διαδικασίας επιλέχθηκαν οι μη ζωικής προέλευσης πρωτεΐνες, το κιτρικό οξύ και η β-καροτίνη (σαν προστατευτικοί παράγοντες) και τα κορεσμένα λίπη (σαν επιβαρυντικός παράγοντας). Όσον αφορά τις υπόλοιπες μεταβλητές το τα λίπη, το Ασβέστιο, το ΑΦΥ, οι πολυ-σακχαρίτες, τα πολύ-ακόρεστα λίπη, η ριβοφλαβίνη, η θειαμίνη, οι ζωικής προέλευσης πρωτεΐνες και το λινολεϊκό οξύ είχαν

ισχυρή διακριτική δύναμη αλλά δεν εκλέχθηκαν σαν το ιδανικό μοντέλο γιατί υπολείπονταν των τεσσάρων μεταβλητών που χρησιμοποιήθηκαν.

Η ανάλυση που προέκυψε (με linear discriminant function) ανέδειξε ένα **ιδανικό διαγνωστικό σκορ (optimum diagnostic score ODS)** το οποίο προέκυπε από τον ακόλουθο τύπο :

$$\text{ODS} = 86.64 - 1.291 \times [\mu\eta \text{ ζωϊκής προέλευσης πρωτεΐνες}] - 0.270 \times [\text{κιτρικό οξύ}] + 0.415 \times [\text{κορεσμένα λίπη}] - 0.020 \times [\beta\text{-καροτίνη}]$$

Με βάση αυτό το σκορ, μια παρατήρηση αξιολογείται σαν **ασθενής αν το ODS > 0** και σαν άτομο της ομάδας ελέγχου σαν **μάρτυρας αν το ODS < 0**. Με βάση αυτών των δεδομένων έγινε προσπάθεια ταξινόμησης εξ αρχής των παρατηρήσεων χρησιμοποιώντας δύο μεθόδους : την άμεση και τη μέθοδο leaving-one-out. Η δεύτερη μέθοδος είναι γνωστό ότι αποδίδει ανεπηρέαστα αποτελέσματα ταξινόμησης, αλλά στη συγκεκριμένη περίπτωση τα αποτελέσματα ήταν ταυτόσημα ανεξάρτητα από τη μέθοδο που χρησιμοποιήθηκε. Όπως παρουσιάζεται και στον πίνακα το σκορ που προκύπτει από τον τύπο που περιγράφηκε ανωτέρω είναι ικανό να διαχωρίσει τους ασθενείς από τους μάρτυρες με **ευαισθησία 98% και ειδικότητα 99%**.

Στη συνέχεια χρησιμοποιήθηκε μια εφαρμογή logistic regression (backward conditional regression) (**πίνακας 15**) και η οποία μία σχέση με δύο μόνο μεταβλητές. Το ιδανικό διαγνωστικό σκορ προκύπτει ως εξής :

$$\text{ODS} = 63.471 - 0.491 \times [\mu\eta \text{ ζωϊκής προέλευσης πρωτεΐνες}] - 0.270 \times [\text{κιτρικό οξύ}]$$

Με βάση αυτό το σκορ, μια παρατήρηση αξιολογείται σαν **ασθενής αν το ODS > 0** και σαν άτομο της ομάδας ελέγχου σαν **μάρτυρας αν το ODS < 0**. Όπως παρουσιάζεται και στον πίνακα το σκορ που προκύπτει από τον τύπο που περιγράφηκε ανωτέρω είναι ικανό να διαχωρίσει τους ασθενείς από τους μάρτυρες με **ευαισθησία 98% και ειδικότητα 97,8%**.

Πίνακας 15

METABΛHTH	B	S.E.	d.f.	Sig
ΦΥΤΙΚΗ ΠΡΩΤΕΪΝΗ	-0.491	0.144	1	.001
ΚΟΡΕΣΜΕΝΑ ΛΙΠΗ	-0.634	0.253	1	.012
ΣΤΑΘΕΡΑ	63.471	18.961	1	.001
95% ci για Exp (B)				
	Exp(B)	Lower	Upper	
ΚΙΤΡΙΚΟ ΟΞΥ	0.612	0.462		0.812
β-ΚΑΡΟΤΙΝΗ	0.530	0.323		0.870

Τέλος διενεργήθει μία factor ανάλυση με δύο factors οι οποίοι αντιπροσωπεύουν το 63,7% της συνολικής μεταβλητότητας των 23 δισδιάστατων matrix που προκύπτουν από τις τιμές των 23 θρεπτικών συστατικών. Οι δύο factors είναι οι κυριότεροι και αντιπροσωπεύουν το 42,2% και 21,5% της συνολικής μεταβλητότητας, αντίστοιχα. Όλοι οι μεταβλητές έχουν σημαντικές ομοιότητες : οι δύο μικρότερες είναι για :

- Ολίγο - Σακχαρίτες (0,443)

➤ ΑΦΥ (0,297),

ενώ όλες οι άλλες μεταβλητές είχαν τιμές μεγαλύτερες του 0,600.

Ο πρώτος factor (A) αντιπροσωπεύει κυρίως την ομάδα των θρεπτικών συστατικών που έχει προστατευτική δράση στην εμφάνιση του καρκίνου του παχέος εντέρου, ενώ δύο επιβαρυντικά συστατικά (κορεσμένα λίπη, και ζωικής προέλευσης πρωτεΐνη) εμπεριέχονται με αρνητικό πρόσημο. Παρόμοια, ο δεύτερος factor (B) αντιπροσωπεύει την ομάδα των θρεπτικών συστατικών με επιβαρυντική δράση στον καρκίνο του παχέος εντέρου και τα δύο προστατευτικά συστατικά (Απεπτο Φυτικό Υπόλειμμα και το Ασβέστιο) εμπλέκονται με αρνητικό πρόσημο. Η discriminant ανάλυση με βάση τους δύο αυτούς factors επιτυγχάνει 100% σωστή κατηγοριοποίηση των παρατηρήσεων. Επίσης η logistic regression ανάλυση παράγει σημαντικά αποτελέσματα και για τους τέσσερις factors (πίνακας).

Πίνακας 16

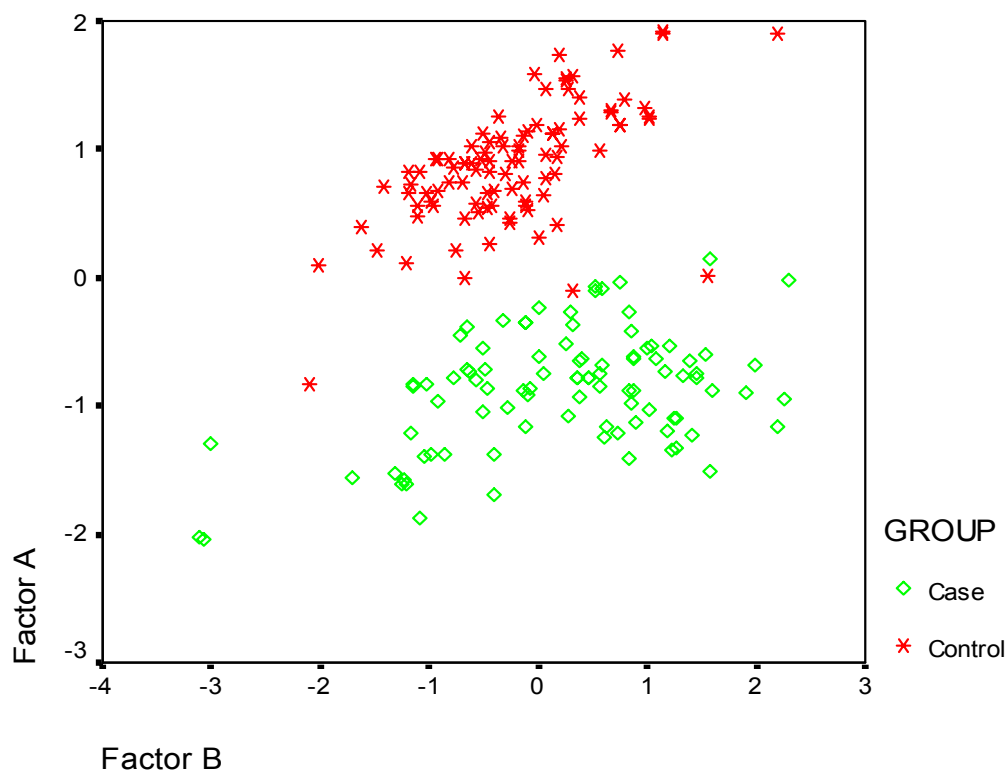
	Factor	
	1	2
ΚΙΤΡΙΚΟ ΟΞΥ	.957	
β-ΚΑΡΟΤΙΝΗ	.897	
ΘΕΙΑΜΙΝΗ	.877	
ΛΙΝΟΛΕΪΚΟ ΟΞΥ	.866	
ΜΗ ΖΩΙΚΗΣ ΠΡΟΕΛΕΥΣΗΣ ΠΡΩΤΕΪΝΗ	.845	
ΝΙΚΟΤΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	.823	
ΡΙΒΟΦΛΑΒΙΝΗ	.777	.271
ΚΟΡΕΣΜΕΝΑ ΛΙΠΗ	-.766	.580
ΑΣΒΕΣΤΙΟ (Ca)	.698	.482
ΠΟΛΥΑΚΟΡΕΣΤΑ ΛΙΠΗ	.695	.240
ΒΙΤΑΜΙΝΗ 6	.686	
ΠΟΛΥ- ΣΑΚΧΑΡΙΤΕΣ	.579	.297
ΑΦΥ	.491	
ΛΙΠΗ		.918
ΘΕΡΜΙΔΕΣ	.414	.787
ΡΕΤΙΝΟΛΗ		.769
ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗ		.753
ΝΑΤΡΙΟ(Na)	.228	.659
ΨΕΥΔΑΡΓΥΡΟΣ (Zn)		.581
ΥΔΑΤΑΝΘΡΑΚΕΣ	.572	.575
ΖΩΙΚΗΣ ΠΡΟΕΛΕΥΣΗΣ ΠΡΩΤΕΪΝΗ	-.492	.508
ΜΟΝΟ- ΚΑΙ ΔΙ- ΣΑΚΧΑΡΙΤΕΣ		.421
ΑΚΟΡΕΣΤΑ ΛΙΠΗ	.313	.366

Η σχηματική απεικόνιση του παραπάνω αποτελέσματος φαίνεται στον πίνακα 17 και στην **εικόνα 1**

Πίνακας 17

	GROUP	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Factor A	Control	96	.8753570	.4655674	4.75E-02
	Case	95	-.8766687	.4477964	4.59E-02
Factor B	Control	96	-.2399107	.7384143	7.54E-02
	Case	95	.2210518	1.1108345	.1139692

Εικόνα 1



Τέλος στον **πίνακα 18** φαίνονται οι απαντήσεις στην ερώτηση για το πόσο συχνά προσθέτουν αλάτι στο φαγητό κατά τη διάρκεια του γεύματος.

	ΠΑΝΤΑ	ΜΕΡΙΚΕΣ ΦΟΡΕΣ	ΠΟΤΕ
ΑΣΘΕΝΕΙΣ	28	42	26
ΜΑΡΤΥΡΕΣ	7	22	67
ΣΥΝΟΛΟ	35	64	93

Η διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες είναι στατιστικά σημαντική ($p < 0.001$).

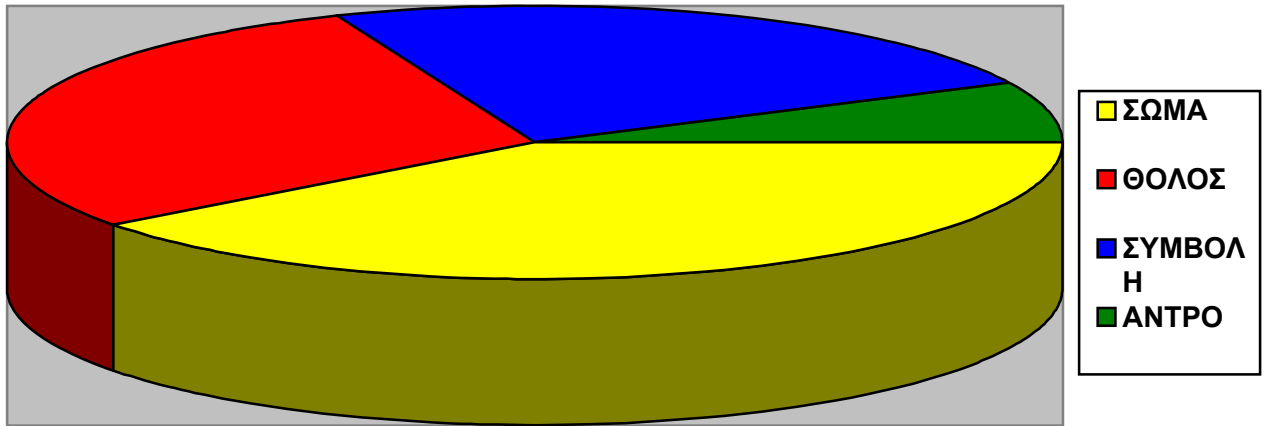
2.4 ΣΥΖΗΤΗΣΗ

2.4.1 Σωματομετρικά – Δημογραφικά – Κλινικά Στοιχεία

Τα δημογραφικά στοιχεία των δύο ομάδων εμφανίζονται ταυτόσημα, γεγονός που αποδεικνύει την ορθότητα ως προς την επιλογή της αντιστοιχίας των μαρτύρων με τους ασθενείς. Κρίθηκε αναγκαίο σε αυτή τη διαδικασία να συμπεριληφθεί και το κριτήριο του μορφωτικού επιπέδου. Αυτό γιατί όπως έχει δείχθει από προηγούμενες μελέτες (19), το μορφωτικό επίπεδο επηρεάζει τόσο τον τρόπο διατροφής όσο και τις απαντήσεις σε παρόμοια ερωτηματολόγια και ιδίως στο στομάχι συσχετίζεται άμεσα με τον κίνδυνο εμφάνισης της νεοπλασίας. Το ίδιο συμβαίνει βέβαια και για την ηλικία, το φύλο και το είδος του τόπου διαμονής. Οι παραπάνω παράγοντες είναι αρκετοί για να εξασφαλίσουν το μη επηρεασμό του δείγματος από κοινωνικούς, περιβαλλοντολογικούς παράγοντες, ιδιαίτερα σε ένα πληθυσμό εθνολογικά, θρησκευτικά και πολιτισμικά ομοιογενή, όπως αυτός της Κρήτης. Η μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης παρουσιάζεται μεταξύ 61-70 χρόνων και λιγότερο 71-80.

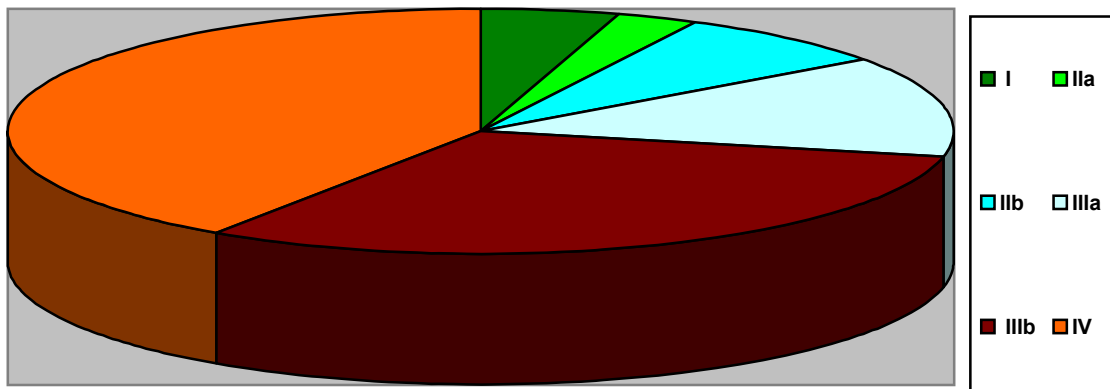
Όπως είναι αναμενόμενο η ύπαρξη γαστρικού και δωδεκαδακτυλικού έλκους διαφέρει κατά πολύ ανάμεσα στις δύο ομάδες ($p = 0.008$ και $p = < 0.001$ αντίστοιχα). Το θετικό ιστορικό συνοδεύεται από 5πλάσιο κίνδυνο (με 95% διάστημα εμπιστοσύνης μεταξύ 1,02 και 23,12) για ανάπτυξη νεοπλασίας στο στομάχι. Σε ότι αφορά την προηγούμενη συστηματική χρήση H_2 αναστολέων το OR είναι 3,23 για τους ασθενείς σε σχέση με τους μάρτυρες (95% διάστημα εμπιστοσύνης 1,68 – 6,20), ενώ ο σχετικός κίνδυνος από τη χρήση των H_2 είναι 2,278 (με 95% διάστημα εμπιστοσύνης 1,414 – 3,663). Σε ότι, τέλος, αφορά στην προηγηθείσα γαστρεκτομή τα αποτελέσματα δείχνουν στατιστικά σημαντική διαφορά ($p=0,002$) μεταξύ ασθενών και μαρτύρων. Το OR για τους ασθενείς είναι περίπου 14 (13,571) σε σχέση με τους μάρτυρες (95% διάστημα εμπιστοσύνης 1,73-106,59). Τα άτομα που έχουν υποστεί γαστρεκτομή στο παρελθόν εμφανίζουν 12 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για ανάπτυξη καρκίνου του στομάχου σε σύγκριση με τα άτομα που δεν έχουν υποστεί χειρουργείο στο στομάχι.

Η πλειονότητα των νεοπλασμάτων εντοπίζεται στο σώμα (34 ασθενείς, 35,4%), ακολουθεί ο θόλος με 29,16% (28 ασθενείς), η καρδιο-οισοφαγική συμβολή με 23,95% (23 ασθενείς), και το άντρο με 7,29% (7 ασθενείς) όπως εμφανίζεται και από το **γράφημα 1**. Συνολικά το 53,11 % (56,5% για τους άρρενες και 45,6% για τα θήλεα) των νεοπλασιών εμφανίζεται στη καρδιο-οισοφαγική συμβολή. Αυτό το γεγονός έρχεται σε συμφωνία με τα αναφερόμενα ότι την τελευταία εικοσαετία υπάρχει μία τάση μετατόπισης της νεοπλασίας προς το ανώτερο στομάχι, γεγονός το οποίο φαίνεται να συμβαίνει στην Κρήτη, όπως στις περισσότερες μη ενδημικές περιοχές όπου και σημειώνεται η μεγάλη μείωση της εμφάνισης της νεοπλασίας. Τέλος δεν υπήρχε καμία στατιστικά σημαντική παρατήρηση όσον αφορά την εντόπιση σε σχέση με το φύλο ($p=0,760$).



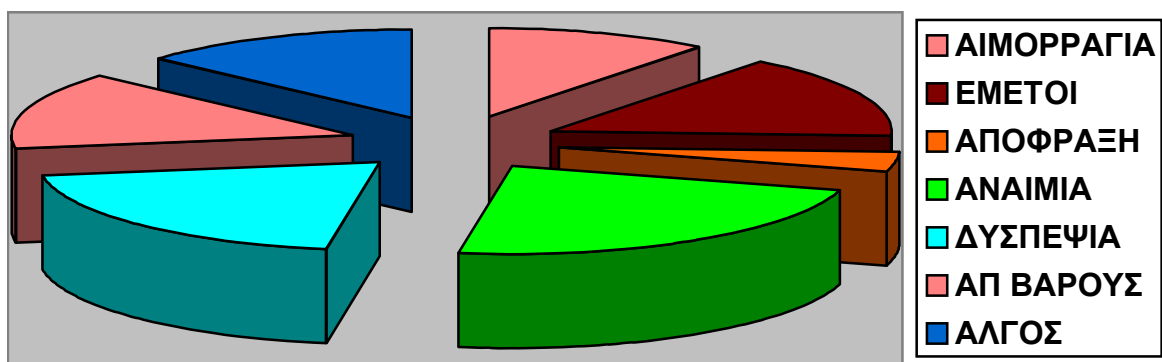
Γράφημα 1

Οι περισσότεροι από τους ασθενείς (47% : 52% των ανδρών και 42% των γυναικών) διαγνώστηκαν με μεταστατική νόσο, ενώ διηθημένους λεμφαδένες κατά το χειρουργείο είχε το 31,3% του συνόλου : (34,7% των ανδρών και 34% των γυναικών), 17,2% είχαν διήθηση έως και τον μυϊκό χιτώνα (15% των ανδρών και 23% των γυναικών), ενώ ελάχιστοι ασθενείς (5,3% του συνόλου : 6,1% των ανδρών και 4,5% των γυναικών) διαγνώστηκαν με νόσο σε πρώιμο στάδιο. Το [γράφημα 2](#) παρουσιάζει σχηματικά τα παραπάνω ποσοστά. Δεν υπάρχει καμία στατιστικά σημαντική διαφορά σε ότι αφορά τη σχέση του σταδίου και του φύλου των ασθενών.



Γράφημα 2

Τα συχνότερα συμπτώματα των ασθενών ήταν η **αιμορραγία** (28,1%), το **επιγαστρικό άλγος** (35,4%), **οι έμετοι** (39,6%), η **απόφραξη** (9,8%), η **αναιμία** (60,4%), **δυσπεψία** (53,1%), **απώλεια βάρους** (39,6%). Η συχνότητα εμφάνισης αυτών των συμπτωμάτων που φαίνεται παραστατικά στο **γράφημα 3** αντανακλά τη συχνή εντόπιση της νεοπλασίας στο ανώτερο στομάχι



Γράφημα 3

Η πολυπαραγοντική ανάλυση που διενεργήθηκε στη συνέχεια για τη συσχέτιση της συμπτωματολογίας με άλλες κλινικές παραμέτρους, έδωσε τα ακόλουθα αποτελέσματα :

- ✓ **Η Μετάπλαση** : συσχετίζεται με την παρουσία ελικοβακτηριδίου στη βιοψία της διάγνωσης της νόσου.
- ✓ **Η Δυσπλασία** : συσχετίζεται με την παρουσία ελικοβακτηριδίου στη βιοψία της διάγνωσης της νόσου.
- ✓ **Η Γαστρίτιδα** : συσχετίζεται με την παρουσία ελικοβακτηριδίου στη βιοψία της διάγνωσης της νόσου.
- ✓ **Επιγαστρικό Άλγος** : συσχετίζεται με την εντόπιση στο θόλο και το σώμα και την μεγάλη ηλικία του ασθενούς.
- ✓ **Η Δυσπεψία** : συσχετίζονται με την παρουσία ελικοβακτηριδίου στη βιοψία της διάγνωσης της νόσου.
- ✓ **Οι Έμετοι** : σχετίζονται με την εντόπιση της νεοπλασίας κεντρικότερα.
- ✓ **Ο Διάχυτος ιστολογικός τύπος** σχετίζεται με τη μικρή ηλικία εμφάνισης της νόσου και την παρουσία ελικοβακτηριδίου.

Ο Εντερικός ιστολογικός τύπος σχετίζεται με μεγαλύτερη ηλικία εμφάνισης και την προηγηθείσα γαστρεκτομή.

Όλα τα ανωτέρω συμβαδίζουν με τις τρέχουσες απόψεις στην κλινική Ιατρική σ' ότι αφορά τα επιδημιολογικά και κλινικά στοιχεία με τα οποία εμφανίζεται συνήθως ένας καρκίνος στομάχου. Η αξία τους έγκειται στο ότι επιβεβαιώνουν την ορθότητα των καταγεγραμμένων στοιχείων στην παρούσα μελέτη, τουλάχιστον σε ότι αφορά στις κλινικές και επιδημιολογικές παραμέτρους.

Επιπλέον το σημαντικό γεγονός ότι ελάχιστα νέα περιστατικά διέφυγαν, αφού μόνο δύο νέες περιπτώσεις καρκίνου του στομάχου δεν συμπεριλήφθησαν στη μελέτη λόγω αδυναμίας εντόπισης και καταγραφής τους. Ο αριθμός αυτός είναι εξαιρετικά μικρός για επηρεάσει τα αποτελέσματα της μελέτης. Η διασταύρωση των νέων περιπτώσεων έγινε με πολλαπλούς ελέγχους σε κομβικά σημεία που συγκεντρώνονται στοιχεία αυτών των ασθενών :

- ❖ Το εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής του ΠΕ.ΠΑ.Γ.Ν.Η.
- ❖ Τα αρχεία του Ενδοσκοπικού τμήματος και της Γαστρεντερολογικής κλινικής του ΠΕ.ΠΑ.Γ.Ν.Η.
- ❖ Τα αρχεία των χειρουργικών κλινικών του ΠΕ.ΠΑ.Γ.Ν.Η..
- ❖ Τα αρχεία της Παθ. Ογκολογικής κλινικής και της μονάδας ημερήσιας νοσηλείας του ΠΕ.ΠΑ.Γ.Ν.Η.
- ❖ Την Παθολογική κλινική του ΠΕ.ΠΑ.Γ.Ν.Η.

Με βάση την όλη λειτουργία του νοσοκομείου και την οργάνωση των παραπάνω κλινικών και μονάδων, θεωρείται απίθανο να έχει υπάρξει νέα περίπτωση καρκίνου στομάχου που να μην έχει καταγραφεί σε κάποιο από τα κομβικά αυτά σημεία. Έτσι πιστεύουμε ότι στην παρούσα μελέτη κατέστη δυνατό να ενταχθεί το 97,3% των νέων περιπτώσεων καρκίνου στομάχου που διαγνώσθηκε στο νοσοκομείο την συγκεκριμένη περίοδο της παρατήρησης.

2.4.2 ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

Η προσπάθεια να συζητηθούν τα ευρήματα αυτής της μελέτης είναι ιδιαίτερα περίπλοκη και επίπονη. Αυτό λόγω του γεγονότος ότι η βιβλιογραφία είναι χαώδης, αντιφατική και αλληλοσυγκρουόμενη. Αξίζει να σημειωθεί ότι από 1/1/1990 έως 31/12/1999 δημοσιεύθηκαν 408 μελέτες σε διεθνή περιοδικά που εξέταζαν τη σχέση της διατροφής με τον καρκίνο του στομάχου. Και αυτό ενώ υπάρχουν εκατοντάδες άλλες αναφορές τις δύο προηγούμενες δεκαετίες. Για ελάχιστα θέματα υπάρχει έστω και ενός βαθμού συναίνεση. Ο σχεδιασμός των περισσότερων μελετών είναι ιδιόμορφος και η μεθοδολογία όχι επαρκώς σαφής.

Θα ανασκοπηθούν, κατ' αρχάς τα ευρήματα της παρούσας μελέτης και θα συσχετισθούν με τα ευρήματα άλλων παρόμοιων μελετών. Στη συνέχεια θα γίνει προσπάθεια ερμηνείας αυτών των ευρημάτων και τέλος θα προσπαθήσουμε να ανιχνεύσουμε πιθανές παγίδες οι οποίες δυνατόν να μας οδήγησαν σε κάποια λανθασμένα συμπεράσματα.

Σε αυτή λοιπόν την case-control μελέτη για τον καρκίνο στο κόλον και το ορθό, βρήκαμε ισχυρώς θετική συσχέτιση για εμφάνιση γαστρικού καρκίνου όταν καταναλώνονται μεγάλες ποσότητες :

- πρωτεϊνών
- πρωτεϊνών ζωικής προέλευσης
- λιπών
- κορεσμένων λιπών
- Ρετινόλης.

Σε αντίθεση η υψηλή κατανάλωση :

φυτικής προέλευσης πρωτεϊνών

- ✘ πολυακόρεστων λιπών
- ✘ μονοακόρεστα λίπη
- ✘ λινολεϊκού οξέος
- ✘ άπεπτου φυτικού υπολείμματος
- ✘ πολυ-σακχαριτών και υδατανθράκων

- ✘ β-καροτίνης
- ✘ θειαμίνης
- ✘ ριβοφλαβίνης
- ✘ νικοτινικού οξέος
- ✘ βιταμίνης Β6
- ✘ Ασβεστίου.

Δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες ως προς την κατανάλωση:

- ▶ Μονο- Δι- Σακχαριτών
- ▶ Θερμίδων
- ▶ Χοληστερόλης
- ▶ Νατρίου και Ψευδαργύρου.

Επίσης η ασθενής προσθέτουν αλάτι στο φαγητό τους στατιστικά σημαντικά περισσότερο σε σχέση με τους μάρτυρες.

Η αυξημένη πρόσληψη κρέατος, και ζωικής προέλευσης λιπών και πρωτεϊνών σαν παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση νεοπλασίας στο στομάχι έχει αναφερθεί από πολλές μελέτες (7-12, 17, 19, 28, 33, 35, 37). Όπως και στη δική μας μελέτη, ένας μεγάλος αριθμός άλλων μελετών αναφέρει τον επιβαρυντικό ρόλο του «κόκκινου κρέατος» και του λίπους στην εμφάνιση νεοπλασίας στο στομάχι(16-36, 41). Επίσης καταλήγουμε στο συμπέρασμα στη δική μας μελέτη ότι οι ασθενείς καταναλώνουν μεγαλύτερες ποσότητες κορεσμένων λιπών και χοληστερόλης, ενώ οι μάρτυρες μεγαλύτερες ποσότητες πολυακόρεστων λιπών και λινολεϊκού οξέος. Το εύρημα αυτό υποστηρίζεται από πολλές άλλες αναφορές αν και υπάρχουν μερικές που το αντικρούουν.

Η αυξημένη κατανάλωση κρέατος σαν επιβαρυντικός παράγοντας στην εμφάνιση νεοπλασίας στο στομάχι αποτελεί ένα σταθερό εύρημα της συντριπτικής πλειοψηφίας των μελετών (7-12, 17, 19, 28, 33, 35, 37). Οι περισσότεροι ερευνητές αποδίδουν τον επιβαρυντικό αυτό ρόλο στις ζωικής προέλευσης πρωτεΐνες (7, 9, 19, 28, 33) και στο λίπος (7, 33, 35, 37, 39) και ειδικότερα του ζωικής προέλευσης λίπους (7, 9, 33, 35, 37, 39). Συγκεκριμένα, η κατανάλωση κορεσμένων λιπών αναφέρεται σαν επιβαρυντικός παράγοντας για την εμφάνιση καρκίνου στο στομάχι (27, 31) όπως και η κατανάλωση χοληστερόλης (27, 41). Σε αντίθεση η αυξημένη πρόσληψη πολυακόρεστων λιπών και λινολεϊκού οξέος παρουσιάζεται σαν προστατευτικός παράγοντας, μειώνοντας τον κίνδυνο για καρκίνο στομάχου. Τα αποτελέσματα αυτά υποστηρίζεται από πολλές άλλες δημοσιεύσεις (27, 31) και αναφορές για τον προστατευτικό ρόλο που έχουν τα ψάρια και

τα όστρακα, τα οποία ως γνωστό είναι πλούσια σε πολυακόρεστα λίπη και λινολεϊκό οξύ (17, 24, 28, 31).

Οι πρωτεΐνες θεωρούνται, όπως αναφέρθηκε, ως πηγές προδρόμων ουσιών για τη βιοσύνθεση νιτροσαμινών, όπως η κρεατίνη και οι ετεροκυκλικές αμίνες. Τα λιπαρά γεύματα καθυστερούν την κένωση του στομάχου και ευοδώνουν την δράση των νιτροσαμινών. Τα τελευταία χρόνια υπάρχουν αρκετές μελέτες που παρουσιάζουν προστατευτική δράση για τα πολυακόρεστα λιπαρά και κυρίως το λινολεϊκό οξύ (29, 31, 34).

Η α-τοκοφερόλη και το λινολεϊκό οξύ μειώνουν τα ποσά των απεκκρινόμενων νιτροσαμινών από τα ούρα κατά 50% (40). Πολλές μελέτες αναφέρουν τον προστατευτικό της ρόλο (7-8, 19) με κύρια πηγή τους τα φυτικά έλαια. Λόγω της λιποφιλίας τους είναι δραστικά στο λιπιδικό περιεχόμενο του στομάχου, όπου δεν μπορεί να εισχωρήσει το ασκορβικό οξύ. Επίσης εξουδετερώνει ελεύθερες ρίζες. Το ελαιόλαδο θα μπορούσε να αποτελεί την προφανή εξήγηση για τη χαμηλή επίπτωση της νόσου εφ' όσον αυτή η ένδειξη τεκμηριωθεί.

Αναφέρουμε επίσης ότι οι ασθενείς καταναλώνουν μεγαλύτερες ποσότητες μόνο- και δι- (ολίγο) σακχαριτών. Αυτά τα αποτελέσματα εναρμονίζονται με τα αντίστοιχα από πολλές άλλες μελέτες που αναφέρουν αυξημένο κίνδυνο για αυξημένη κατανάλωση ζάχαρης (19, 26, 30, 38-39), ή ζυμαρικών (28, 32, 38-39). Ο ρόλος των υδατανθράκων στην ανάπτυξη νεοπλασίας στο στομάχι είναι περίπλοκος. Οι περισσότερες μελέτες υποστηρίζουν τον αυξημένο κίνδυνο όταν η πρόσληψη των υδατανθράκων είναι υψηλή (10, 15, 19, 24, 29, 31), ενώ άλλες δεν υποστηρίζουν τέτοιες υποθέσεις (7, 9, 12). Άλλες αναφέρουν θετικές συσχετίσεις σε συγκεκριμένα τρόφιμα, όπως τα ζυμαρικά και το ρύζι (10, 19), άλλες τις συσχετίζουν με μόνο και δι σακχαρίτες (9, 19, 29) και κυρίως για τη ζάχαρη. Τέλος, ορισμένες αναφορές παρουσιάζουν επιβαρυντική δράση για το λευκό ψωμί σε σχέση με το ψωμί ολικής αλέσεως (9-10, 19) γεγονός το οποίο μπορεί να οφείλεται και στο άπεπτο φυτικό υπόλειμμα που περιέχεται στο ψωμί ολικής αλέσεως.

Το σταθερό εύρημα σε όλες τις δημοσιευμένες αναφορές είναι η προστατευτική δράση των φρούτων και των λαχανικών (7-12, 19-20, 28-31, 34-37, 39) για την εμφάνιση νεοπλασίας στο γαστρικό βλεννογόνο. Πολλές από αυτές τις μελέτες αναφέρουν ότι η προστατευτική αυτή δράση είναι ανεξάρτητη από το είδος των λαχανικών (7, 9, 30) και το αν καταναλώνονται ωμά ή μαγειρεμένα (9, 10, 12, 19-20). Σε αντίθεση υπάρχουν αναφορές για προστατευτική δράση συγκεκριμένων και όχι όλων των λαχανικών (8, 28, 38). Η προστατευτική δράση των φρούτων και των λαχανικών αποδίδεται κυρίως στην υψηλή τους περιεκτικότητα σε βιταμίνες (κυρίως β-καροτίνη, ασκορβικό οξύ, θειαμίνη, φυλικό οξύ και α τοκοφερόλη). Επίσης τα λαχανικά είναι πλούσια σε ουσίες που ανταγωνίζονται τη βιοσύνθεση των νιτροσαμινών, όπως για παράδειγμα είναι οι ινδόλες, οι διθειολθειόνες, οι γλουκοσινολάτες, οι ισοθειοκινάτες, το Σελήνιο, πρωτεϊνικές στερόλες, φαινόλες φυτικές στερόλες και αναστολείς πρωτεασών. Σε αντίθεση, όμως, προσφέρουν το 80% των προσλαμβανόμενων με τις τροφές (πλην του ύδατος) νιτρικών ενώσεων. Το γεγονός αυτό δεν φαίνεται να παίζει ιδιαίτερο ρόλο στην εξέλιξη της νεοπλασίας καθώς τα νιτρικά που προσλαμβάνονται αυτούσια από τις τροφές δεν ξεπερνούν το 15-20% των συνολικών νιτρικών τα οποία φθάνουν στο στομάχι με τη

δαίτα. Το υπόλοιπο 80-85% σχηματίζεται με την αναγωγή των νιτροδών ενώσεων στη στοματική κοιλότητα από το σίελο(14, 18).

Ένα άλλο εύρημα της μελέτης ήταν η μείωση του κινδύνου για εμφάνιση νεοπλασίας στο παχύ έντερο που προκύπτει από την υψηλή πρόσληψη β-καροτίνης, ασκορβικού οξέος, θειαμίνης, ριβοφλαβίνης, νικοτινικού οξέος και ασβεστίου. Σε αντίθεση η μεγάλη πρόσληψη ρετινόλης και νατρίου εμφανίζει αυξημένο κίνδυνο. Πολλές παρόμοιες μελέτες καταλήγουν στο ίδιο αποτέλεσμα (17-32,34,38-39, 50-51). Η αξία της β-καροτίνης διευκρινίσθηκε την τελευταία δεκαετία. Γεγονός το οποίο οφείλεται στο ότι οι παλαιότερες μελέτες εξέταζαν συνολικά τη βιταμίνη Α και όχι τις συγκεκριμένες υποομάδες της. Σήμερα είναι γνωστό ότι η β-καροτίνη αποτελεί προστατευτικό παράγοντα για την εμφάνιση νεοπλασίας στο στομάχι (28, 31, 36, 39), ενώ η ρετινόλη όχι μόνο δεν έχει προστατευτική δράση αλλά ορισμένοι τη θεωρούν επιβαρυντικό παράγοντα (28-29). Η ρετινόλη εμπεριέχεται σε μεγάλες ποσότητες σε τρόφιμα με βάση το κρέας που περιέχουν μεγάλα ποσά κορεσμένων λιπών, γεγονός που καθιστά εξαιρετικά δύσκολη την αποσαφήνιση του ρόλου της (30, 32, 38, 50-51). Η β-καροτίνη δρα σαν αντιοξειδωτικό σύστημα και ανταγωνίζεται τις νιτροσαμίνες τόσο σε επίπεδο παραγωγής τους όσο και σε επίπεδο τελικού στόχου (28).

Υπάρχει επίσης ομοφωνία ως προς το ρόλο της βιταμίνης C. Όλες οι case-control μελέτες συμφωνούν (7-12, 15, 19-20 28- 29, 31, 34, 36, 39) ότι αποτελεί τον κύριο προστατευτικό παράγοντα. Έχει αποδειχθεί εδώ και δεκαετίες (14) ότι η βιταμίνη C μπορεί να μειώσει τα ποσά των αποβαλλομένων με τα ούρα νιτροσαμινών κατά 80%. Επίσης μελέτες παρέμβασης με εξωγενή χορήγηση ασκορβικού οξέος έχουν οδηγήσει σε μείωση του κινδύνου για γαστρικό καρκίνο (28). Ένας άλλος πιθανός μηχανισμός φαίνεται να είναι αυτός της δράσης του σαν **εξουδετεροποιητικός παράγοντας των ελευθέρων ριζών** στο περιβάλλον του στομάχου. Η συγκέντρωση του ασκορβικού οξέος στον γαστρικό αυλό εξαρτάται όχι μόνο από την πρόσληψη του με τις τροφές, αλλά και από την ενεργητική του απέκκριση από το γαστρικό βλεννογόνο μέσα στο γαστρικό αυλό (49). Σε περιπτώσεις χρόνιας γαστρίτιδας η συγκέντρωση του ασκορβικού οξέος μειώνεται λόγω μείωσης της ενεργητικής του έκκρισης και φθάνει σε επίπεδα όμοια με του πλάσματος, ενώ αν αναπτυχθεί υποχλωριδρία τα επίπεδα του πέφτουν στο μηδέν επειδή είναι ασταθές σε αλκαλικό περιβάλλον. Εκεί μπορεί εν μέρει να αποδοθεί η αυξημένη επίπτωση της νόσου σε άτομα με ατροφική γαστρίτιδα ή γαστρεκτομή.

Αξίζει στο σημείο αυτό να αναφέρουμε τη βιοχημική οδό των νιτρικών ενώσεων στον ανθρώπινο οργανισμό. Τα νιτρώδη και νιτρικά που προσλαμβάνονται με τις τροφές (και εμπεριέχονται κυρίως στο νερό, τα πράσινα λαχανικά, το κρέας και μερικά τυριά), ανάγονται από τη μικροβιακή χλωρίδα της στοματικής κοιλότητας σε νιτρικά.

Στη συνέχεια τα νιτρικά αντιδρούν ταχέως με δευτεροταγείς αμίνες (οι οποίες βρίσκονται σε υψηλές συγκεντρώσεις σε συντηρημένα ψάρια και προϊόντα ψαριών, πρωτεΐνες που έχουν μαγειρευτεί, φάρμακα και μπαχαρικά) στο όξινο περιβάλλον του στομάχου και σχηματίζουν νιτροσαμίνες. Η αντίδραση καταλύεται από το ένζυμο θειοκινάτη που περιέχεται στο σίελο και διευκολύνεται από τη χλωρίδα της στοματικής κοιλότητας που φθάνει στο στομάχι με την κατάποση, μέχρι βέβαια να καταστραφεί από το όξινο περιεχόμενο.

Οι νιτροσαμίνες είναι μια γνωστή ομάδα καρκινογόνων και μιτογόνων ουσιών που εκτός από τον ενδογενή σχηματισμό τους, εμπεριέχονται σε μεγάλες ποσότητες στο bacon, γενικότερα σε καπνιστό κρέας, στα λουκάνικα και στα καπνιστά ψάρια. Σήμερα θεωρείται ότι ο σημαντικότερος παράγοντας που συνέβαλε στη μείωση της επίπτωσης και της θνησιμότητας της νόσου είναι το ηλεκτρικό ψυγείο, το οποίο έδωσε τη δυνατότητα συντήρησης για μεγάλο χρονικό διάστημα των τροφίμων (12-13). Η όλη διαδικασία είναι γνωστό ότι αναστέλλεται από τη **βιταμίνη C**. Το ασκορβικό οξύ έχει αποδειχθεί αποτελεσματικό τόσο σε in vitro μελέτες στην αναστολή της δημιουργίας νιτροσαμινών από πρόδρομες ουσίες όπως για παράδειγμα όταν προστίθεται σε τρόφιμα πλούσια σε νιτρικές ενώσεις, όσο και σε in vivo μελέτες όταν προσλαμβάνεται μαζί με τρόφιμα πλούσια σε νιτρικά (13-14,26).

Το κυριότερο εύρημα αυτής της μελέτης ήταν η ανάδειξη ενός **ιδανικού διαγνωστικού σκορ (optimum diagnostic score ODS)** το οποίο προέκυπτε από τον ακόλουθο τύπο :

$$\text{ODS} = 86.64 - 1.291 \times [\text{μη ζωικής προέλευσης πρωτεΐνες}] - 0.270 \times [\text{κιτρικό οξύ}] + 0.415 \times [\text{κορεσμένα λίπη}] - 0.020 \times [\beta\text{-καροτίνη}]$$

Με βάση αυτό το σκορ, μια παρατήρηση αξιολογείται σαν **ασθενής αν το ODS > 0** και σαν άτομο της ομάδας ελέγχου σαν **μάρτυρας αν το ODS < 0**. Με βάση αυτών των δεδομένων έγινε προσπάθεια ταξινόμησης εξ αρχής των παρατηρήσεων χρησιμοποιώντας δύο μεθόδους : την άμεση και τη μέθοδο leaving-one-out. Η δεύτερη μέθοδος είναι γνωστό ότι αποδίδει ανεπηρέαστα αποτελέσματα ταξινόμησης, αλλά στη συγκεκριμένη περίπτωση τα αποτελέσματα ήταν ταυτόσημα ανεξάρτητα από τη μέθοδο που χρησιμοποιήθηκε. Όπως παρουσιάζεται και στον πίνακα το σκορ που προκύπτει από τον τύπο που περιγράφηκε ανωτέρω είναι ικανό να διαχωρίσει τους ασθενείς από τους μάρτυρες με **ευαισθησία 98% και ειδικότητα 99%**.

Στη συνέχεια χρησιμοποιήθηκε μια εφαρμογή logistic regression (backward conditional regression) και η οποία μία σχέση με δύο μόνο μεταβλητές. Το ιδανικό διαγνωστικό σκορ προκύπτει ως εξής :

$$\text{ODS} = 63.471 - 0.491 \times [\text{μη ζωικής προέλευσης πρωτεΐνες}] - 0.270 \times [\text{κιτρικό οξύ}]$$

Με βάση αυτό το σκορ, μια παρατήρηση αξιολογείται σαν **ασθενής αν το ODS > 0** και σαν άτομο της ομάδας ελέγχου σαν **μάρτυρας αν το ODS < 0**. Το σκορ που προκύπτει από τον τύπο που περιγράφηκε ανωτέρω είναι ικανό να διαχωρίσει τους ασθενείς από τους μάρτυρες με **ευαισθησία 98% και ειδικότητα 97,8%**.

Σύμφωνα με το μοντέλο της καρκινογένεσης όπως αυτό προτάθηκε τον Correa το 1992 (50) το ασκορβικό οξύ δρα στα ενδιάμεσα στάδια της καρκινογένεσης αναστέλλοντας το σχηματισμό των νιτροσαμινών, ενώ η β-καροτίνη δρα στα όψιμα στάδια στις προκαρκινικές βλάβες.

Σε αντίθεση, το αλάτι (NaCl) φαίνεται να ευοδώνει τη δράση των νιτροσαμινών δρώντας διαβρωτικά στο γαστρικό βλεννογόνο. Πολυάριθμες επιδημιολογικές μελέτες αναφέρονται στην επιβαρυντική δράση του μαγειρικού αλατος ιδιαίτερα όταν αυτό προστίθεται στην τροφή μετά την παρασκευή της (7-12, 52). Σύμφωνα με το μοντέλο του Correa το αλάτι δρα τόσο στα πρώιμα όσο και στα όψιμα στάδια της καρκινογένεσης στο στομάχι (50, 52-53).

Το ασβέστιο φαίνεται να παίζει ένα σημαντικό προστατευτικό ρόλο (11, 34). Η κύρια δράση του είναι ο ανταγωνισμός του χλωριούχου νατρίου ως προς τη διαβρωτική του ικανότητα στο γαστρικό βλεννογόνο. Σε αντίθεση, η αύξηση της ποσότητας του ασβεστίου στον εντερικό αυλό πέρα από ένα ορισμένο σημείο ευνοεί τη διενέργεια διαδικασιών που προάγει την καρκινογένεση στο παχύ έντερο(51). Από τα ανωτέρω γίνεται αντιληπτό ότι υπάρχει μία ιδανική («κρίσιμη») συγκέντρωση ασβεστίου στον αυλό του εντέρου που προστατεύει τον εντερικό βλεννογόνο, αλλά όταν η συγκέντρωση αυτή ξεπεραστεί οδηγούμαστε σε αντίθετα αποτελέσματα.

Υπάρχουν αρκετές παγίδες οι οποίες οδηγούν παρόμοιες case-control μελέτες σε συστηματικά και μη συστηματικά λάθη. Το πιο γνωστό και συχνό είναι η λανθασμένη επιλογή της ομάδος ελέγχου. Το πρόβλημα στη παρούσα μελέτη έχει πιστεύουμε λυθεί με :

- την εκλογή υγιών ατόμων από το γενικό πληθυσμό και όχι ασθενών από άλλες κλινικές ενός νοσοκομείου όπως συχνά συνέβαινε σε αντίστοιχες μελέτες στο παρελθόν
- τον καθορισμό όσων το δυνατόν αυστηρότερων δημογραφικών κριτηρίων (ηλικία +/- 5 έτη, φύλο, είδος τόπου διαμονής) και στην προσθήκη του κριτηρίου του μορφωτικού επιπέδου.

Ένα επιπρόσθετο πλεονέκτημα σε αυτό το σημείο αποτελεί η εθνολογική, θρησκευτική και πολιτισμική ομοιογένεια του πληθυσμού της Κρήτης.

Κατά τη διάρκεια της συνέντευξης ζητήσαμε από τους ασθενείς να ανακαλέσουν τις διατροφικές τους συνήθειες για ένα έτος πριν από την έναρξη των συμπτωμάτων που οφείλονταν στη νόσο και για τους μάρτυρες ένα έτος πριν τη διενέργεια της συνέντευξης. Η απόφαση αυτή στηρίχθηκε σε μελέτες (όπως αυτή του Roswell Park) οι οποίες αναφέρουν ότι δεν υπάρχει σημαντική διαφορά στην κατανάλωση των περισσότερων τροφίμων για πρόσφατες καταγραφές ή για καταγραφές που αφορούν στο παρελθόν (57). Επίσης αρκετές δημοσιεύσεις που εξετάζουν την επαναληψιμότητα των μεθόδων που χρησιμοποιούνται σε αυτού του τύπου τις μελέτες αναφέρουν ότι οι συσχετίσεις που προκύπτουν δεν αλλάζουν με την πάροδο του χρόνου (54, 56-58).

Άλλες μελέτες που εξετάζουν την επαναληψιμότητα της μεθόδου σε ότι αφορά τα διάφορα τρόφιμα έδειξε ότι οι απαντήσεις για τα φρούτα υπολείπονται σε ακρίβεια σε αντίθεση με τις απαντήσεις λαχανικά, το κρέας και το αλκοόλ (54-58). Εμείς για να ελέγξουμε σε αυτή την κατεύθυνση το ερωτηματολόγιο μας επαναλάβαμε τη συνέντευξη στο 10% των μαρτύρων (10 άτομα) ένα χρόνο μετά την αρχική συνέντευξη. Οι

απαντήσεις ήταν σε μεγάλο βαθμό ταυτόσημες και δεν μπορούσαν να διαφοροποιήσουν με στατιστικά σημαντικό τρόπο τα ευρήματα της πρώτης καταγραφής για κανένα από τα 23 θρεπτικά συστατικά που μελετήθηκαν.

Ένα άλλο πρόβλημα που προκύπτει από αυτές τις μελέτες είναι η εκτίμηση της ποσότητας του τροφίμου που καταναλώνεται. Όπως συμβαίνει συνήθως και η δική μας μελέτη στηρίχθηκε στην ερώτηση αν τα άτομα κατανάλωναν μεγαλύτερες, μικρότερες ή τις ίδιες ποσότητες με αυτές που επιδεικνύονταν σε προκαθορισμένες φωτογραφίες για τα διάφορα τρόφιμα. Το πλεονέκτημα της δικής μας μελέτης είναι το γεγονός ότι ο τρόπος μαγειρέματος των τροφίμων δεν διαφέρει σημαντικά σε διαφορετικές περιοχές του νησιού καθώς και τα επίπεδα λίπους που συγκεντρώνεται στις γραμμωτές μυϊκές ίνες των ζώων που τροφοδοτούν με κρέας το νησί δεν διαφέρει. Επιπροσθέτως δεν υπάρχει κάποιος λόγος να πιστεύουμε ότι συμβαίνει κάποιο γεγονός που επηρεάζει τη μία ομάδα περισσότερο από την άλλη.

Όπως όλες οι case-control μελέτες έτσι και αυτή υπόκειται σε ορισμένους περιορισμούς, οι οποίοι αναφέρθηκαν, και μπορεί μόνο να προτείνει ενδείξεις για μελλοντικές προοπτικές μελέτες και όχι να φθάσει σε αποδείξεις. Επίσης απαιτείται μελέτη για τον καθορισμό του επιπολασμού του ελικοβακτηριδίου στο νησί καθώς και των φαινοτύπων του. Καταγράφει όμως για πρώτη φορά το πρόβλημα στην Κρήτη, είναι η πρώτη που γίνεται στον Ελλαδικό χώρο και εξετάζει την επίδραση συγκεκριμένων θρεπτικών συστατικών στην εμφάνιση του καρκίνου στο στομάχι και προτείνει ένα διαγνωστικό εργαλείο το οποίο μπορεί να διαχωρίσει προοπτικά τις παρατηρήσεις σε ασθενείς και μάρτυρες.

Επίσης, ανεξάρτητα από τα ενδεχόμενα προβλήματα που προαναφέρθηκαν τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής είναι σε συμφωνία με αυτά πολλών άλλων επιδημιολογικών μελετών και επιπροσθέτως υποστηρίζεται και από τα αποτελέσματα εργαστηριακών in vitro και in vivo μελετών. Παρ' όλα αυτά για να εξαχθούν κάποια συμπεράσματα τα ευρήματα που παρουσιάζουμε θα πρέπει να ελεγχθούν προοπτικά σε μεγάλο δείγμα υγιών εθελοντών στο νησί.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ ΚΕΦΑΛΑΙΟΥ

1. Parkin DM, et all : **CA Cancer J Clin** ;1999 ; 49:39.
2. Rhesus ME, et all : Disease of the stomach. Philadelphia, WB **Saunders** ; 1927.
3. Waterhouse JAH, et all : Epidemiology of gastric cancer. London, **Grune and Stratton** 1986; 1-32.
4. Cancer facts and figures-1992. Atlanta, GA: **American cancer society**, 2000.
5. Levin B, et all : Gastric cancer : New Insights into epidemiology and etiology. **Pr ASCO** 1998; 272 – 274.
6. World Health Statistics Annual ; 1992.
7. Buiatti E, et all : A case control study of gastric cancer and diet in Italy : II. Association with nutrients. **Int J Cancer** ; 45 : 896-901.
8. Gonzalez CA, et all, : Dietary factors and stomach cancer in Spain : a multi center case control study. **Int J Cancer**. 1991; 49:513-519.
9. Tuyns AJ, et all : Diet and gastric cancer, a case control study in Belgium. **Int J Cancer**. 1992; 51 : 1-6.
10. La Vecchia C, et all : A case-control study of diet and gastric cancer in Northern Italy. **Int J Cancer**. 1988; 40 : 484-489.
11. You Wei-Cheng, et all : Diet and high risk of stomach cancer in Shandong, China. **Cancer Research**. 1988 ; 48 : 3518 – 3523.
12. Demirer T, et all : Diet and stomach cancer incidence, A case control study in Turkey. **CANCER**. 1990 ; 10 : 2344 – 2347.
13. Hirayama T, et all : A large-scale cohort study on relationship between diet and selective cancers of digestive organs. Cold Spring Harbor NY, 1986 ; 402-429.

14. Mirvish S : The etiology of gastric cancer : intra gastric nitrosamine formation and other theories. **J Natl Cancer Inst.** 1983 ; 71 : 629 – 647.
15. Howe GR, et all : Total energy intake : implication for epidemiologic analyses. *Amer J Epidemiol.* 1986 ; 124 : 156-157.
16. Nomura A, et all : A prospective study of stomach cancer and its relation to diet , cigarettes and alcohol consumption. **Cancer Res.** 1990 ; 50: 627-631.
17. Po-Huang Chyou, et all : A case-control study of diet and Stomach cancer. **Cancer Research.** 1990. 50 : 7501-7504.
18. Correa P, et all : Gastric Precancerous Process in a high risk population : Cohort follow-up. **Cancer Research.** 1990. 50 : 4737-4740.
19. Trichopoulos D, et all : Diet and cancer : a case control study in Greece. **Int J Cancer.** 1985 ; 36 : 291-297.
20. Jedrychowski W, et all : A case-control study of dietary factors and stomach cancer risk in Poland. **Int J Cancer.** 1986 ; 37 : 837-842.
21. Wu-Williams AM, et all : Life style, workplace and stomach cancer by sub-site in young men of Los-Angeles county. **Cancer Research.** 1990 ; 50 : 2569 – 2576.
22. Pearson RC, et all : Preference for hot drinks is associated with peptic disease. **Gut.** 1989 ; 30 : 1201 – 1205.
23. La Vecchia C, et all : Food temperature and gastric cancer. **Int J Cancer.** 1990 ; 46 : 432 – 434.
24. Graham S, et all : Alimentary factors in the epidemiology of gastric cancer. **Cancer.** 1972 ; 320 : 927 – 937.
25. Haenszel W, et all : Stomach cancer in Japan. **J Nat Cancer Inst.** 1976 ; 56 : 265 – 278.

26. Miller AB : Nutrition and cancer. **Prev Med.** 1980 ; 9 : 189-196.
27. Dykkes GW, et all : Smoking related DNA adducts in human gastric cancers. **Int J Cancer.** 1992 ; 52 : 847 - 850.
28. Hansson LE, et all : Nutrients and gastric cancer risk. A population-based case-control study in Sweden. **Int J Cancer.** 1994 ; 57 : 638 – 644.
29. Kaaks R, et all : Nutrients intake patterns and gastric cancer risk : a case-control study in Belgium. **Int J Cancer.** 1998; 78 : 415 – 420.
30. Botterweck AA : A prospective cohort study on vegetable and fruit consumption and stomach cancer risk in The Netherlands. **Am J Epidemiology.** 1998; 148 : 842-853.
31. Ji BT, et all : Dietary habits and stomach cancer in Shanghai, China. **Int J Cancer.** 1998; 76 : 659-664.
32. De Stefani E, et all : Dietary nitrosamines, heterocyclic amines, and risk of gastric cancer : a case-control study in Uruguay. **Nutr Cancer.** 1998 ; 30 : 158-162.
33. Palli D, et all : Diet, Helicobacter pylori, and p-53 mutation in gastric cancer : a molecular epidemiology study in Italy. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.** 1997 ; 6 : 1065 – 1069.
34. Harrison LE, et all : The role of dietary factors in the intestinal and diffuse histologic subtypes of gastric adenocarcinoma : a case-control study in the U.S. **Cancer.** 1997 ; 80 : 1021 – 8.
35. Tobiasz-Adamczyk B : Health beliefs and health behaviors in subpopulation of stomach cancer families and in the control group. **Cancer.** 1997 ; 114 : 301 – 304.
36. Munoz SE, et all : Gastric cancer risk factors in subject with family history. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.** 1997 ; 6 : 137 – 140.

37. Ahn YO : Diet and stomach cancer in Korea. **Int J Cancer**. 1997 ; 10s : 7 – 9.
38. Verhoeven DT, et all : Edipemiological studies of brassica vegetables and cancer risk. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**. 1996 ; 5 : 733 – 748.
39. Kono S, and Hirohata T : Nutrition and stomach cancer. **Cancer Causes Control**. 1996 ; 7 : 41 – 55.
40. Parker L : Protective role of vitamine E in biological systems. **Am J Clin Nutr**. 1991 ; 53 : 1050S – 1055S.
41. Stemmermann GN, et all : Cancer incidence following subtotal gastrectomy. **Gastreterology**. 1991; 101 : 711 – 715.
42. Moller EN et all : Cancer after subtotal gastrectomy. **Gut** 1988 ; 1157 – 1163.
43. La Vecchia L, et all : Histamine-2 receptor antagonists and gastric cancer risk. **The Lancet**. 1990 ; 336 : 355-359.
44. Wong BC, et all : Differential north to south gastric cancer-duodenal ulcer gradient in China. China ulcer study group. **J Gastrentrol Hepatol**. 1998 ; 13 : 1050-1057.
45. Watabe K, et all : Life style and gastric cancer : a case-control study. **Oncol Rep**. 1998 ; 5 : 1191 –1194.
46. De Stefani E, et all : Tobacco smoking and alcohol drinking as risk factorfor stomach cancer : a case-control study in Uruguay. **Cancer Causes Control**. 1998 ; 9 : 321-329.
47. Gray JR, et all : Cigarette and alcohol use in patients with adenocarcinoma of the gastric cardia and lower esophagus. **Cancer**. 1992 ; 2227 – 2231.
48. Lew EA, Garfinkel L : Variations in mortality by weight among 750,000 men and women. **J Chron Dis** 1979 ; 32:536-541.

49. Schorah CJ, et all : Gastric juice ascorbic acid : effect of disease and implications for gastric carcinogenesis. **Amer J Epidemiol.** 1991 ; 53 : 287S-293S.
50. Correa P : Human gastric carcinogenesis : A multistep and multifactorial process- First American cancer society award lecture on cancer epidemiology and prevention. **Cancer Research.** 1992 ; 52 : 6735-6740.
51. Buset M, Lipkin M, Winawer SJ, et all. Inhibition of human colonic cell proliferation in vitro and in vivo by calcium. *Cancer Res* 1986; 46:5426.
52. La Vecchia C, et all : Case-control study on influence of methionine, nitrite, and salt on gastric carcinogenesis in northern Italy **Nutr Cancer.** 1997 ; 27 : 65 –68.
53. Cohen AJ and Roe FJ : Evaluation of the aetiological role of dietary salt exposure in gastric and other cancers in humans. **Food Chem Toxicol.** 1997 ; 35 : 271-293.
54. Wolk A, et all : Reliability of retrospective information on diet 20 years ago and consistency of independent measurements of remote adolescent diet. **Nutr Cancer.** 1997 ; 29 : 234 – 241.
55. Buset M, Lipkin M, Winawer SJ, et all. Inhibition of human colonic cell proliferation in vitro and in vivo by calcium. *Cancer Res* 1986; 46:5426.
56. Marshall J, Priope R, Haughey B, et all. Spouse-subject interviews and the reliability of diet studies. *Am J Epidemiol* 1980; 112:675-83.
57. Byers T, Rosenthal R, Marshall J, et all. Dietary history from the distant past : a methodological study. *Nutr Cancer* 1983; 5:69-77.
58. Byers T, Marshall J, Antony E, et all. The reliability of dietary history history from the distant past. *Am J Epidemiol* 1987; 125:999-1011.
59. Krali EA, Dwyer JT, Coleman AK : Factor influencing accuracy of dietary recall. *Nutrition Research* 1988 ; 8:829-841
60. Armitage P, Berry G. *Statistical Methods in Medical Research*, 2nd edn, Oxford:Blackwell Scientific Publication

61. Campbell MJ, Machin D. *Medical Statistics: A commonsense approach*. (3rd Ed) Chichester UK: John Wiley; 1999, pp.148
62. Griner PF, Mayewski RJ, Mushlin AI, Greenland P. “Selection and interpretation of diagnostic tests and procedures”, *Ann. Int. Med.*; 94, 4(Pt 2); 1981, pp.558-570
63. Metz CE. Basic principles of ROC analysis. *Semin Nucl Med* 1978; 8:283-298.
64. Dorfman DD, Alf e. Maximum likelihood estimation of parameters of signal detection theory and determination of confidence intervals-rating-method- data. *J Math Psych* 1969; 6: 487-496
65. Katsoulis M, Lekka J, Vlachonikolis IG, Delides GS “The prognostic value of morphometry in advanced epithelial ovarian cancers”, *Br J Cancer*; 72; 1995, 958-963
66. Morisson DF. *Multivariate Statistical Methods*”, 2nd edn, 1976, New York, McGraw-Hill.
67. Mardia KV, Kent JT, Bibby JM. *Multivariate Analysis*, 1982, London: Academic Press
68. Τριχοπούλου Αντωνία Πίνακες Συνθέσεως Τροφίμων και Ελληνικών Φαγητών. Αθήνα 1992.
69. Recavvaren S, et all : Helicobacter pylori and Prospective gastric pathology that predisposes to gastric cancer . **Scand J Gastreterol**. 1991 ; 26S : 51 – 57.
70. Forman D, et all : Geographic association of helicobacter pylori antibody prevalence and gastric cancer mortality in rural china. **Int J Cancer**. 1990 ; 46 : 608 – 611.
71. Craanen ME, et all : Helicobacter pylori and early gastric cancer. **Gut**. 1994 ; 35 : 1372- 1374.
72. Hansson LE, et all : Helicobacter pylori infection : Independent risk indicator of gastric adenocarcinoma.
73. The Eurogast Study Group : An international association between helicobacter pylori infection and gastric cancer. **The Lancet**. 1993 ; 341 : 1359 – 1362.
74. Correa P, et all : Helicobacter pylori and gastric carcinoma. **Cancer**. 66 : 2569 – 2574.
75. Sitas F, et all : Helicobacter pylori infection rates in relation to age and social class in a population of Welsh men. **Gut**. 1991 ; 32 : 25-28.
76. Crabtree JE, et all Systemic and mucosal humoral response to Helicobacter pylori in gastric cancer. **Gut**. 1993 ; 34 : 1339 – 1343.
77. Kikuchi S, et all : Association between infections with CagA-positive or negative strains of Helicobacter pylori and risk for gastric cancer in young adults. *Research*

- Group on Prevention of Gastric Carcinoma Among Young Adults. **Am J Gastroenterol**. 1999 ; 94 : 3455 – 3459.
78. Wong BC, et all : Differential Helicobacter pylori infection rates in two contrasting gastric cancer risk regions of South China. China Gastric Cancer Study Group. **J Gastroenterol Hepatol**. 1999 ; 14 : 120 – 125.
79. You WC, et all : Helicobacter pylori infection, garlic intake and precancerous lesions in a Chinese population at low risk of gastric cancer. **Int J Epidemiol**. 1998 ; 27 : 941 – 944.
80. Webb PM, et all : Gastric cancer, cytotoxic-associated gene A-positive Helicobacter pylori, and serum pepsinogens : an international study. The Eurogast Study Group. **Gastroenterology**. 1999 ; 116 : 269 – 276.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1. <u>ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ</u>	2
1.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ	3
1.2 ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟΣ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	21
1.3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	27
1.4 ΣΥΖΗΤΗΣΗ	49
1.5 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	62
2. <u>ΓΑΣΤΡΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ</u>	
2.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ	75
2.2 ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟΣ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	87
2.3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	92
2.4 ΣΥΖΗΤΗΣΗ	110
2.5 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	122

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Τελειώνοντας αυτή την επίπονη δουλειά που απορρόφησε ένα σημαντικό μέρος του χρόνου μου και της ενέργειας μου τα τελευταία οκτώ χρόνια, αισθάνομαι υποχρεωμένος να ευχαριστήσω ορισμένους ανθρώπους, που συνέβαλαν ουσιαστικά και όχι τυπικώς στο αποτέλεσμα που παρουσιάζεται .

Και πριν απ' όλους θα πρέπει να ευχαριστήσω το μοναδικό άνθρωπο που με πίστεψε και με στήριξε, σε μία δύσκολη προσωπικώς περίοδο, τον άνθρωπο που είχε την αρχική ιδέα για αυτή τη δουλειά, τον καθηγητή κ Ορέστη Μανούσο. Θα παραμένει για εμένα ο μέντορας μου τόσο σε ότι αφορά την κλινική Ιατρική όσο και σε ότι αφορά την ερευνητική δραστηριότητα.

Δύο άλλα πρόσωπα που συνέβαλλαν τα μέγιστα ώστε να καταστεί εφικτή αυτή η δουλειά, τον Μανόλη το Γιαχνάκη και τη Γιάννα την Αποστολάκη. Ο πρώτος βοήθησε τα μέγιστα στην κατασκευή του υπολογιστικού προγράμματος που χρησιμοποιήθηκε. Χωρίς την εμπειρία του και τις γνώσεις του δεν θα είχα ποτέ κατορθώσει να φθάσω σε αυτό το αποτέλεσμα. Η δεύτερη βοήθησε στην κατασκευή και αξιολόγηση του ερωτηματολογίου που χρησιμοποιήθηκε, καθώς και στην εκπαίδευση μου για τη διενέργεια της συνέντευξης.

Ο αναπληρωτής Καθηγητής κ Βλαχονικολής είναι ο άνθρωπος που με την ποσότητα και ποιότητα της δουλειάς του, κατέστησε αυτή την εργασία πρωτότυπη και ενδιαφέρουσα.. Όποιος παρακολουθεί τη βιβλιογραφία στα συγκεκριμένα θέματα που πραγματεύεται αυτή η μελέτη εντυπωσιάζεται από τον πρωτότυπο τρόπο με τον οποίο προσέγγισε το θέμα.

Το ευχαριστώ θα ήταν νομίζω, ανάξια πληρωμή, κυρίως για τους 422 ασθενείς αλλά και για τους 422 συν ανθρώπους μας οι οποίοι πρόσφεραν το πολυτιμότερο σε αυτή τη μελέτη, τη συμμετοχή τους. Η δύναμη και το θάρρος αυτών των 422, η αποφασιστικότητά τους να πολεμήσουν και η αισιοδοξία τους είναι ένα από τα κυρίαρχα στοιχεία που βάρυναν στην απόφαση μου να γίνω κλινικός ογκολόγος. Η αίσθηση της καθημερινής δουλειάς με αυτούς τους ανθρώπους μπορεί να περιγραφεί θαυμάσια με μία φράση (από τη νουβέλα του Hemmingway “Ο γέρος και η θάλασσα”): «Ο άνθρωπος καταστρέφεται μα ποτέ δε νικιέται».

Τέλος είναι αυτονόητο ότι η δουλειά αυτή θα είχε μείνει στη μέση χωρίς την υποστήριξη, την αγάπη και την εμπιστοσύνη που είχαν από τους δικούς μου ανθρώπους. Τη σύζυγο μου και το γιο μου . Θα ήθελα λοιπόν σε αυτούς να αφιερώσω αυτή του δουλειά που ολοκληρώνεται (;) σήμερα.

17-Νοεμβρίου-2000

Σουγκλάκος Ιωάννης

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ ΚΑΙ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΧΟΥ

**ΥΠΟΨΗΦΙΟΣ ΔΙΔΑΚΤΩΡ
ΣΟΥΓΚΛΑΚΟΣ ΙΩΑΝΝΗΣ**

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

**ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ : ΒΛΑΧΟΝΙΚΟΛΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ ΑΝ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ
ΜΕΛΗ : ΓΕΩΡΓΟΥΛΙΑΣ ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ
ΜΟΥΖΑΣ ΙΩΑΝΝΗΣ ΕΠ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ**

ΗΡΑΚΛΕΙΟ ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ 2000

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ

