

ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ

ΕΚΔΟΣΗ ΤΗΣ ΕΝΩΣΕΩΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΥ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΥ

ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ»

ΕΤΟΣ ΙΔΡΥΣΕΩΣ: 1945

ΤΟΜΟΣ 71 ΤΕΥΧΟΣ 1-3 - 2009

ΕΠΑΙΝΟΣ ΑΚΑΔΗΜΙΑΣ ΑΘΗΝΩΝ

VOLUME 71 NUMBER 1-3 - 2009



Εις μνήμην
Αλέκου Αυγερινού

NOSOKOMIAKA CHRONIKA
Official publication of the Scientific Society
of Evangelismos Hospital

ΕΚΤΥΠΩΣΗ: ΕΘΝΙΚΟ ΤΥΠΟΓΡΑΦΕΙΟ

ΙΔΙΟΚΤΗΤΗΣ - ΕΚΔΟΤΗΣ

ΕΝΩΣΗ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΥ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΥ ΘΕΡΑΠΕΥΤΗΡΙΟΥ
 «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ», Υψηλάντου 45, 106 76 Αθήνα
 Τηλ.: 210 7201744, Fax: 210 7253912
 e-mail: sseh@evangelismos-hosp.gr
 site: www.sseh.gr - www.sseh.org

**ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΕΝΩΣΕΩΣ
 ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΥ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΥ**
ΠΡΟΕΔΡΟΣ

ΑΠΟΣΤΟΛΟΥ Θεοφάνης

ΑΝΤΙΠΡΟΕΔΡΟΣ

ΥΦΑΝΤΗ Γεωργία

ΓΕΝ. ΓΡΑΜΜΑΤΕΑΣ

ΒΑΣΛΑΜΑΤΖΗΣ Μιχάλης

ΤΑΜΙΑΣ

ΒΡΥΩΝΗΣ Ευάγγελος

ΜΕΛΗ

ΖΗΣΗΣ Χαράλαμπος

ΚΑΡΑΚΑΛΟΣ Δημήτριος

ΠΑΠΑΣΤΕΡΙΑΔΗ Χρύσα

ΠΑΠΠΑ Ελένη

ΠΑΡΑΡΑ Μυρσίνη

ISSN 0369-5700**ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ**

ΒΑΣΛΑΜΑΤΖΗΣ Μιχάλης

ΑΝΑΠΛ. ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

ΑΠΟΣΤΟΛΟΥ Θεοφάνης

ΓΡΑΜΜΑΤΕΑΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

ΣΑΜΑΡΚΟΣ Μιχαήλ

ΜΕΛΗ ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

ΑΛΕΒΙΖΟΠΟΥΛΟΣ Νεκτάριος

ΒΙΑΖΗΣ Νικόλαος

ΚΑΠΙΡΗΣ Στυλιανός

ΚΑΡΑΚΑΣΗΣ Δημήτριος

ΠΑΠΑΔΑΚΗ Θεοδώρα

ΠΑΠΑΣΤΕΡΙΑΔΗ Χρύσα

ΠΑΡΑΡΑ Μυρσίνη

ΠΕΤΡΑΚΗ Κωνσταντίνη

ΠΛΑΤΣΟΥΚΑ Ευαγγελία

ΠΟΛΙΤΗΣ Εμμανουήλ

ΣΚΥΛΑΚΑΚΗ Μαρία

ΤΖΑΝΕΛΑ Μαρινέλλα

ΕΚΤΥΠΩΣΗ

ΕΘΝΙΚΟ ΤΥΠΟΓΡΑΦΕΙΟ

Καποδιστρίου 34 - 10432 Αθήνα

Τηλ. πληροφοριών: 210 5279000

Ετήσια συνδρομή εσωτερικού 30 €

Εταιρείες - Οργανισμοί 50 €

Συνδρομές εξωτερικού 40 €

Φοιτητές 20 €

ΠροεκτύπωσηΤΕΧΝΟΓΡΑΜΜΑ^{med}

Λεωφ. Μεσογείων 380,

15341 Αγία Παρασκευή,

Τηλ.: 210 6000643

Fax: 210 6002295

e-mail: techn@hol.gr

Διεύθυνση υπεύθυνος σύμφωνα με το νόμο:

Θεοφάνης Αποστόλου

Θεραπευτήριο "Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ"

ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ
ΤΟΜΟΣ 71, ΤΕΥΧΟΣ
2009
1-3**ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ**

ΕΙΣ ΜΝΗΜΗΝ

Εισαγωγή

Δ.Γ. Καραμανώλης _____ 5

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ

Κίρσοι οισοφάγου

Ι. Αναστασίου, Κ. Αναστασίου _____ 6

Οι πλειοτροπικές δράσεις των στατινών

Α.Γ. Γιαλούρης _____ 10

Πολύποδες πεπτικού

Π. Καραβίτης _____ 16

Πυλαία υπέρταση

Α. Κουγιουμτζιάν _____ 30

Αντιμετώπιση χρόνιας ηπατίτιδας Β

Α. Κουρίκου, Σ. Μανωλακόπουλος _____ 35

Η ενδοσκοπική υπερηχοτομογραφία (EUS) στη μελέτη των όγκων του φύματος Vater

Κ. Μάρκογλου _____ 42

Χρόνια παγκρεατίτιδα: Σπάνια νόσος ή σπάνια διάγνωση;

Ν.Γ. Μάθου _____ 47

Ενδοσκοπική θεραπεία της ΓΟΠΝ

Γ. Στεφανίδης _____ 53

Ο ρόλος της μέτρησης της πίεσης στην πυλαία (HVPG) στην κλινική εκτίμηση και πρόγνωση των ασθενών με κίρρωση ήπατος

Χ. Τριάντος, Ε. Λούβρος _____ 57

Νεότερα δεδομένα για τη χημειοθεραπεία των νευροενδοκρινικών όγκων του γαστρεντερικού συστήματος

Μ.Μ. Βασιλαματζής _____ 63

Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση: Φαρμακευτική, χειρουργική ή ενδοσκοπική θεραπεία;

Ν. Βιάζης _____ 76

Θεραπευτικές προσεγγίσεις στη χρόνια ηπατίτιδα C. Αναδυόμενοι φαρμακευτικοί παράγοντες

Ι. Βλαχογιαννάκος _____ 81

Οδηγίες για τους συγγραφείς

Στις οδηγίες που ακολουθούν ελήφθησαν υπόψη οι τελευταίες υποδείξεις (1997) της Διεθνούς Επιτροπής των Εκδοτών Ιατρικών Περιοδικών (International Committee of Medical Journal Editors - ICM - JE): Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals.

1. ΕΙΔΗ ΕΡΓΑΣΙΩΝ. Στα “Νοσοκομειακά Χρονικά” δημοσιεύονται εργασίες πάνω σε θέματα της Ιατρικής και των συναφών κλάδων καθώς και γενικότερα θέματα με ιατρικό ενδιαφέρον. Ειδικότερα:

Ανασκοπήσεις, από δύο το πολύ συγγραφείς. Περιέχουν μέχρι 20 δακτυλογραφημένες σελίδες και μέχρι 100 παραπομπές το πολύ.

Πρωτότυπες εργασίες, βασικής ή κλινικής έρευνας. Περιέχουν πρωτοδημοσιεύσιμα στοιχεία. Απαραίτητη η στατιστική ανάλυση.

Κλινικές μελέτες, για την παρουσίαση κλινικής εμπειρίας, μέχρι 15 σελίδες το πολύ και ανάλογη βιβλιογραφία. Στατιστική ανάλυση επιθυμητή.

Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις, για σύντομη (6-8 σελίδες) παρουσίαση σπάνιας νόσου ή εκδήλωσης ή ασυνήθους κλινικής πορείας. Η συζήτηση περιορίζεται στην υποστήριξη της παρουσίασης και δεν πλατειάζει σε βιβλιογραφική ανασκόπηση.

Εργαστηριακά διαγνωστικά θέματα, για παρουσίαση ειδικών τεχνικών ή μεθόδων (μέχρι 15 σελίδες).

Άρθρα σύνταξης, για σύντομο σχολιασμό επίκαιρων θεμάτων ή δημοσιευμένων εργασιών, μετά από επιλογή του συγγραφέα από τη Συντακτική Επιτροπή. Αν εκφράζουν συλλογικά τη Σύνταξη του περιοδικού είναι ανυπόγραφα.

Επίκαιρα θέματα, για σύντομη (μέχρι 4-5 σελίδες) αναφορά τελευταίων απόψεων σε συγκεκριμένο θέμα, με πολύ περιορισμένη βιβλιογραφία.

Γραπτά σεμινάρια, γραπτά συμπόσια, στρογγυλά τραπέζια, κλινικοπαθολογοανατομικές συζητήσεις, κατά την κρίση της Σύνταξης.

Ειδικά θέματα, που αφορούν τις επιστήμες υγείας και δεν κατατάσσονται σε άλλη κατηγορία εργασιών, καθώς και γενικότερου ενδιαφέροντος που άπτονται της ιατρικής, έκτασης μέχρι 15-20 σελίδες.

Γράμματα αναγνωστών, πάντοτε ενυπόγραφα και έκτασης 1-2 σελίδων, με κρίσεις για δημοσιεύσιμη εργασία ή γενικότερες γνώμες, σύντομες παρατηρήσεις, πρόδρομα αποτελέσματα σε συντομία κ.λπ. Αν αφορούν κρίσεις δημοσιευμένης εργασίας, τίθενται υπόψη του συγγραφέα, που μπορεί να απαντήσει.

2. ΆΛΛΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

- Η γλώσσα των εργασιών αφήνεται στο συγγραφέα, αρκεί να είναι ορθή και ομοιογενής. Πάντως συνιστούμε τη χρήση σωστής δημοτικής.
- Συνίσταται η αποφυγή αναγραφής μεγάλου αριθμού συγγραφέων, ιδιαίτερα στις “Ενδιαφέρουσες Περιπτώσεις”, στις οποίες οι συγγραφείς δεν πρέπει να υπερβαίνουν τους πέντε. Όλοι οι εμφανιζόμενοι συγγραφείς

μιας εργασίας, ιδίως πρωτότυπης, οφείλουν να έχουν συμβάλει ουσιαδώς στην εκπόνησή της και συγκεκριμένα α) στη σύλληψη, το σχεδιασμό και την εκτέλεσή της, τη συλλογή και επεξεργασία αποτελεσμάτων, και β) στη συγγραφή ή/και επιμέλεια κειμένου. Εξυπακούεται ότι πρέπει να έχουν λάβει γνώση της τελικής μορφής του κειμένου και να έχουν εγκρίνει την υποβολή του προς δημοσίευση. Άλλη συμμετοχή, όπως αυτή της χρηματοδότησης, της συλλογής υλικού ή της γενικής εποπτείας της ερευνητικής ομάδας δεν δικαιολογεί την εμφάνιση ονόματος στη συγγραφική ομάδα. Γι’ αυτές τις περιπτώσεις προβλέπεται η δυνατότητα γραπτής αναγνώρισης της όποιας συμβολής, η οποία βεβαίως δημοσιεύεται μαζί με το κείμενο. Η σειρά δημοσίευσης των ονομάτων των συγγραφέων συναποφασίζεται από τους ίδιους.

- Όλες οι εργασίες αποστέλλονται για κρίση σε δύο ανεξάρτητους κριτές και επί διαφωνίας σε τρίτον. Τα ονόματα των κριτών και των συγγραφέων είναι απόρρητα. Η τελική απόφαση για δημοσίευση και ο χρόνος της ανήκει στη Συντακτική Επιτροπή.
- Εάν η εργασία έχει ανακοινωθεί προφορικά ή δημοσιευθεί σε περιληψη (π.χ. πρακτικά συνεδρίων) ή έχει δημοσιευθεί αλλού, αλλά παρουσιάζεται με πρόσθετα ή νεότερα στοιχεία, αυτό υποσημειώνεται στη σελίδα του τίτλου. Θεωρούμε ηθική δέσμευση των συγγραφέων να μην υποβάλλουν εργασία αυτούσια δημοσιευμένη αλλού. Η τελευταία δεν γίνεται δεκτή προς δημοσίευση, εκτός από εξαιρετικές περιπτώσεις κατά την κρίση της Συντακτικής Επιτροπής και με σχετική σημείωση. Η δημοσίευση μιας εργασίας σε ξενόγλωσσο περιοδικό δεν αποκλείει τη δημοσίευση της στην ελληνική γλώσσα στο παρόν περιοδικό, στο σύνολό της ή μέρος αυτής, φυσικά μετά από τη σχετική διαδικασία κρίσης.
- Πειραματικές κλινικές εργασίες (φάση 1, 2, 3) σε ανθρώπους πρέπει να συνοδεύονται από έγγραφη δήλωση ότι η έρευνα έγινε σύμφωνα με τους διεθνείς δεοντολογικούς κανόνες και τη νομοθεσία (συγκατάθεση ασθενών, έγκριση από επιτροπή δεοντολογίας ή φαρμάκων, έγκριση φαρμάκου από τον ΕΟΦ κ.λπ.).
- Οι εργασίες υποβάλλονται δακτυλογραφημένες σε διπλό διάστημα σε τρία αντίτυπα. Η Σύνταξη του περιοδικού θεωρεί δεδομένο ότι η εργασία είναι σε γνώση και έχει την έγκριση όλων των συγγραφέων και του διευθυντή του τμήματος από το οποίο προέρχεται. Το τυχόν αντίθετο αφορά στις σχέσεις των ενδιαφερομένων και η Συντακτική Επιτροπή (η οποία κρίνει εργασίες και όχι διαπροσωπικές σχέσεις) δεν έχει καμιά ανάμειξη.
- Οι αναφερόμενες ουσίες πρέπει να αναγράφονται με την κοινόχρηστη ονομασία ή το χημικό όνομα. Για τις μονάδες, ενθαρρύνουμε τη χρήση του διεθνούς System International (SI) - βλ. ΙΑΤΡΙΚΗ 1980, 37:139.

OWNER - PUBLISHER

SCIENTIFIC SOCIETY OF EVANGELISMOS HOSPITAL
45, Ipsilantou Str., 106 76 Athens, GREECE
Tel.: 210 7201744, Fax: 210 7253912
e-mail: sseh@evangelismos-hosp.gr
site: www.sseh.gr - www.sseh.org

BOARD OF THE SCIENTIFIC SOCIETY**PRESIDENT**

APOSTOLOU Theofanis

VICE PRESIDENT

YFANTI Georgia

SECRETARY

VASLAMATZIS Michael

TREASURER

VRIONIS Evangelos

MEMBERS

ZISIS Charalampos

KARAKALOS Dimitrios

PAPASTERIADES Chrysa

PAPPA Eleni

PARARA Myrsini

ISSN 0369-5700**EDITOR IN CHIEF**

VASLAMATZIS Michael

VICE EDITOR IN CHIEF

APOSTOLOU Theofanis

ASSOCIATE EDITOR

SAMARKOS Michael

EDITORIAL BOARD

ALEVIZOPOULOS Nektarios

KAPIRIS Stylianos

KARAKASIS Dimitrios

PAPADAKI Theodora

PAPASTERIADES Chrysa

PARARA Myrsini

PETRAKI Constantina

PLATSOUKA Evangelia

POLITIS Emmanouel

SKYLAKAKI Maria

TZANELA Marinella

VIAZIS Nikolaos

PRODUCTION

NATIONAL PRINTING HOUSE
34 Kapodistriou street, 104 32 Athens
Tel. information: +30 210 5279000

Annual subscription in Greece 30 €

Societies - Organisations 50 €

Annual subscription for other countries 40 €

Students 20 €

Prepress

TECHNOGRAMMA^{med}
380 Messogeion Ave.,
GR-15341 Agia Paraskevi,
Tel.: +30 210 6000643
Fax: +30 210 6002295
e-mail: techn@hol.gr

Executive Editor:

Theofanis Apostolou
"EVANGELISMOS" HOSPITAL

NOSOKOMIACA CHRONIKA

VOLUME 71, NUMBER
2009

1-3**CONTENTS****IN MEMORIAM****Introduction**

D.G. Karamanolis _____ 5

REVIEWS**Esophageal varices**

J. Anastasiou, K Anastasiou _____ 6

The pleiotropic effects of statins

A.G. Yalouris _____ 10

Gastrointestinal polyps

P. Karavitis _____ 16

Portal hypertension

A Kougioumtzian _____ 30

Management of chronic hepatitis B

A. Kourikou, S. Manolakopoulos _____ 35

EUS in the evaluation of ampullary tumors

K Markoglou _____ 42

Chronic pancreatitis: infrequently disease or an infrequently diagnosed disease;

N.G. Mathou _____ 47

Endoscopic therapy of gastroesophageal reflux disease

G. Stefanidis _____ 53

Therapeutic and prognostic role of Hepatic venous pressure gradient (HVPG) measurement in cirrhosis

C. Triantos, E. Louvros _____ 57

The role of chemotherapy in gastroenteropancreatic endocrine tumours

M.M. Vaslamatzis _____ 63

Gastroesophageal reflux disease: Medical, surgical or endoscopic treatment?

N. Viazis _____ 76

Treatment options in chronic hepatitis C. Emerging drugs

J. Vlachogiannakos _____ 81

Οδηγίες για τους συγγραφείς

ΔΟΜΗ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ: Το χειρόγραφο πρέπει να έχει:

1. Σελίδα τίτλου, με τον τίτλο της εργασίας (μέχρι 15 λέξεις), τα ονόματα των συγγραφέων και σε υποσημείωση το τμήμα από το οποίο προέρχεται, τη θέση ή τον ανώτερο ακαδημαϊκό τίτλο κάθε συγγραφέα και τυχόν υποσημείωση για το εάν η εργασία έχει ανακοινωθεί ή δημοσιευθεί σε περιληψη αλλού (βλ. παραπάνω). Να σημειώνεται ο υπεύθυνος της αλληλογραφίας και τα τηλέφωνα του.
2. Σελίδα περιληψης στα ελληνικά με τις λέξεις ευρετηρίου (key words).
3. Το κείμενο της εργασίας με κατάλληλο χωρισμό σε διάφορα «κεφάλαια».
4. Σελίδα με την αγγλική περιληψη, με τον τίτλο της εργασίας, τα ονόματα των συγγραφέων και τις λέξεις ευρετηρίου στα αγγλικά, με τη μορφή abstract (μέχρι 300 λέξεις), δομημένου με συγκεκριμένο τρόπο: background, material and methods, results, conclusions, key words.
5. Βιβλιογραφία με το σύστημα Vancouver: Ο κατάλογος δεν είναι αλφαβητικός αλλά με τη σειρά που οι παραπομπές ευρίσκονται στο κείμενο. Στο κείμενο αναφέρονται με τον αριθμό του καταλόγου και όχι με όνομα συγγραφέα. Για άρθρα περιοδικών, τα επώνυμα των συγγραφέων γράφονται μέχρι τρία – τα παραπάνω γράφονται et al ή κ.ά. (με τα αρχικά χωρίς τελείες) – ο τίτλος του άρθρου, το περιοδικό γραμμένο με τη διεθνή μορφή σύντμησης όπως στο Index Medicus, η χρονολογία, ο αριθμός τόμου και η πρώτη και τελευταία σελίδα του άρθρου (π.χ. Smith A: Intestinal bleeding. *JAMA* 1988, 215: 101-103). Για μονογραφία, το όνομα, ο τίτλος, ο εκδότης, ο τόπος και το έτος έκδοσης (π.χ. Smith A: Intestinal bleeding. Saunders Co, London, 1988). Για κεφάλαιο βιβλίου, τα ονόματα, ο τίτλος του κεφαλαίου, ο τίτλος του βιβλίου, ο επιμελητής σύνταξης (editor), ο εκδότης, ο τόπος και το έτος έκδοσης (π.χ. Smith A: Intestinal bleeding. In: Practice of Surgery, H. Kim, ed, Saunders Co, London 1988). Οι βιβλιογραφικές παραπομπές θα πρέπει να μπορούν να ελεγχθούν από τον κριτή και - κυρίως - από τον αναγνώστη. Έτσι, εάν η βιβλιογραφική αναφορά ευρίσκεται σε άρθρο, βιβλίο κ.λπ. που δεν συμβουλευθήκε άμεσα

ο συγγραφέας αλλά αναφέρεται αλλού, ιδιαίτερα για παλιά ή δυσεύρετα στοιχεία, τότε δεν αναγράφεται σαν ξεχωριστή αναφορά διογκώνοντας άσκοπα και τεχνητά το βιβλιογραφικό πίνακα, αλλά αποδίδεται στο στοιχείο που άμεσα μελέτησε ο συγγραφέας (π.χ. “ο Crohn το 1932 ανέφερε¹⁰” - όπου 10 είναι το άρθρο του Smith που πράγματι συμβουλευτήκε ο συγγραφέας). Ιδιαίτερη σύσταση γίνεται για τη χρησιμοποίηση και της ελληνικής βιβλιογραφίας που είναι ήδη αρκετά πλούσια.

6. Πίνακες και σχήματα σε ξεχωριστή σελίδα το καθένα, σε τρία αντίτυπα, με διαδοχική αριθμηση και σύντομη επεξήγηση. Πίνακες δακτυλογραφημένοι σε διπλό διάστημα χωρίς διαχωριστικές γραμμές, σχήματα με σινική μελάνη.
7. Φωτογραφίες καλής ποιότητας σε στιλπνό χαρτί. Πίσω από τη φωτογραφία σημειώνεται με μαλακό μολύβι βέλος που δείχνει το πάνω μέρος και ο αύξων αριθμός και σε αυτοκόλλητο τα ονόματα των συγγραφέων της εργασίας. Σε ξεχωριστή σελίδα γράφονται οι υπότιτλοι των φωτογραφιών κατά σειρά. Συνιστούμε τη χρησιμοποίηση των τελείως απαραίτητων για κάθε περίπτωση φωτογραφιών, το μέγεθος των οποίων στην τελική εκτύπωση ανήκει στην κρίση του υπεύθυνου έκδοσης. Σημειώνεται ότι κατά τη δημοσίευση φωτογραφίας ασθενούς θα πρέπει να λαμβάνεται μέριμνα ώστε να μην αποκαλύπτεται η ταυτότητα του ατόμου. Το ονοματεπώνυμο σε καμιά περίπτωση δεν πρέπει να αναγράφεται (π.χ. σε ακτινογραφίες, κ.λπ.), ενώ στις δημοσιευόμενες φωτογραφίες η απλή επικάλυψη των οφθαλμών δεν αποτελεί επαρκή διαφύλαξη της ανωνυμίας του εικονιζόμενου προσώπου.

ΔΙΟΡΘΩΣΕΙΣ-ΑΝΑΤΥΠΙΑ

Ο υπεύθυνος για την αλληλογραφία συγγραφέας κάνει την τελευταία διόρθωση του δοκιμίου κατά την οποία αποκλείονται μεταβολές ή προσθήκες στην εργασία. Η διόρθωση αυτή πρέπει να γίνεται σε 2-3 ημέρες και να επιστρέφεται με την τυχόν αίτηση ανατύπων, τα έξοδα των οποίων βαρύνουν τους συγγραφείς και καθορίζονται από τον εκδότη, χωρίς ανάμειξη της Σύνταξης.

Εισαγωγή

ΔΓ Καραμανώλης



Με τον Αλέκο Αυγερινό σαν εσωτερικό βοηθό έκανα την πρώτη μου εφημερία ως ειδικευόμενος ένα βράδυ του Μαΐου του 1974 στη Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική στον Ευαγγελισμό, στην οποία Διευθυντής ήταν ο κοινός μας δάσκαλος, αείμνηστος Καθηγητής Κων/νος Γαρδίκας.

Έκτοτε και για περίπου 30 χρόνια συμπορευθήκαμε σε κοινές διαδρομές και επομένως τα όσα θα καταγράψω για τον χαρακτήρα, τις ικανότητες και την προσφορά του ανδρός στα πράγματα είναι απολύτως έγκυρα.

Ο Αλέκος έτυχε εξαιρετικής εκπαίδευσης στην Παθολογία και τη Γαστρεντερολογία, τόσο στον Ευαγγελισμό όσο και στο Central Middlesex Hospital και το Royal Free του Λονδίνου, όπου μετεκπαιδεύτηκε στην ενδοσκόπηση και την ηπατολογία. Το σημαντικότερο όμως ήταν ότι συνέχισε να ενημερώνεται διά βίου παρακολουθώντας με ζέση και αφοσίωση όλα τα σημαντικά διεθνή συνέδρια σε ό,τι πιο σύγχρονο είχε να επιδείξει η επιστήμη μας. Αυτό τον έκανε να είναι όχι μόνο ένας εξαιρετικός ενδοσκόπος, αλλά και ένας βαθύς γνώστης της Γαστρεντερολογίας.

Ως συνέπεια των ανωτέρω η εξελιξή του υπήρξε φυσιολογικά μετωρική. Διαδοχικά λέκτορας, επίκουρος, αναπληρωτής Καθηγητής στο Πανεπιστήμιο Αθηνών και από το 1985 Διευθυντής της Β' Γαστρεντερολογικής Κλινικής του Ευαγγελισμού. Το έργο του στον Ευαγγελισμό, χάρις και στην εκπληκτική εργατικότητα του, υπήρξε τεράστιο. Κατάφερε να οργανώσει το καλύτερο Ενδοσκοπικό Τμήμα στη χώρα το οποίο είναι και το μοναδικό από το 2003 που αναγνωρίζεται από την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Γαστρεντερολογίας ότι πληροί τις προϋποθέσεις χορηγήσεως του Ευρωπαϊκού Διπλώματος Γαστρεντερολογίας.

Ο Αλέκος είχε πάθος με την εκπαίδευση. Δεν εφείσθη κόπων και δαπανών προκειμένου οι ειδικευόμενοι του να αποκτήσουν την καλύτερη δυνατή εκπαίδευση και να γίνουν κοινωνοί του παγκοσμίου γίνεσθαι στην ειδικότητά μας.

Αυτό είχε σαν αποτέλεσμα να αποφοιτήσουν από τη Β' Γαστρεντερολογική Κλινική περίπου 30 συνάδελφοι, οι οποίοι τιμούν τη Γαστρεντερολογία στο Πανεπιστήμιο, στο Εθνικό Σύστημα Υγείας και στον Ιδιωτικό τομέα. Ακολουθώντας την παρακαταθήκη του Δασκάλου τους διαπρέπουν με την επιστημονική τους επάρκεια και το υψηλό τους ήθος και αποτελούν παράδειγμα για όλους.

Ένας άλλος τομέας, όπου ο εκλιπών διέπρεψε, ήταν η έρευνα. Ο ίδιος εκπόνησε ή έλαβε μέρος σε 60 διεθνείς εργασίες και σε μεγάλο αριθμό ελληνικών, ενώ από το Τμήμα του εκπονήθηκαν 20 διδακτορικές διατριβές υψηλού επιπέδου. Το σημαντικότερο όμως κατά τη γνώμη μου ήταν ότι ενεφύσησε την αγάπη προς την έρευνα στους συνεργάτες του, οι οποίοι συνεχίζουν να έχουν ανάλογες με τον Δάσκαλό τους επιδόσεις.

Εκτός όλων των ανωτέρω ασχολήθηκε πολύ ενεργά με τα κοινά της Ελληνικής Γαστρεντερολογικής Εταιρείας, όπου προσπάθησε να βελτιώσει τα πράγματα και, ανεξάρτητα από την τελική κατάληξη των προσπαθειών του, τα κίνητρό του ήταν ευγενή και ανυστερόβουλα.

Στην προσωπική του ζωή, με τη σύντροφο της ζωής του Λέλα ευτύχησε να δημιουργήσει μια εξαιρετική οικογένεια και να δει τα πέντε παιδιά του να προοδεύουν και να τιμούν το όνομά του και την οικογενειακή του παράδοση.

Ο Αλέξανδρος Αυγερινός έζησε μια σύντομη αλλά πλήρη και δημιουργική ζωή και γι' αυτό του αξίζει ο δημόσιος έπαινος ότι «καλώς ήγαγε τα πράγματα». Όσοι τον γνωρίσαμε θα διατηρήσουμε τη μνήμη ενός χαρισματικού συναδέλφου, ενός άξιου επιστήμονα, ενός καλού ανθρώπου.

Κιρσοί οισοφάγου

I Αναστασίου¹, Κ Αναστασίου²

SUMMARY

ANASTASIOU J., ANASTASIOU K. Esophageal varices. Portal hypertension would be of virtually no clinical significance, if esophageal varices did not form. Spontaneous portosystemic shunts develop in patients with portal hypertension in the following anatomic sites: the cardia of the stomach, the rectum, the falcate ligament, at anatomic sites where intra-abdominal organs come in contact with retroperitoneal tissues or are supported by the abdominal wall, between the splenic and the left renal vein. At the time of initial diagnosis of cirrhosis esophageal varices are present in 30% of patients with compensated liver cirrhosis, and in 60% of patients with decompensated cirrhosis. The incidence of formation of esophageal varices is 8% per year. The formation of varices is usually accompanied by an increase in size, and they occasionally bleed. Several efforts to define the prognostic markers of the formation and physical history of esophageal varices have been made. A variety of conflicting data is reported, mainly due to the different definitions that are used to define the size of the esophageal varices. Currently, it is considered that esophageal varices are formed when the portal vein pressure, which is indirectly measured using the hepatic veins wedge pressure (HVPG), exceeds the 10-12 mmHg limit, despite the fact that not all the patients of the aforementioned group develop esophageal varices. Taking into account the accumulated data regarding the physical history of variceal formation, the questions of whether and at which intervals should the patients suffering from liver cirrhosis undergo endoscopic follow-up arises. In a recent consensus congress it was suggested that all patients suffering from liver cirrhosis should undergo upper gastrointestinal endoscopy. In patients with compensated cirrhosis the interval between endoscopy should be 2-3 years, and in patients presenting with small varices the interval should be 1-2 years. **Nosokomiaka Chronika, 71, 6-9, 2009.**

Key words: liver cirrhosis, portal hypertension, esophageal varices

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η πυλαία υπέρταση δεν θα είχε κλινική σημασία αν δεν σχηματίζονταν οι κιρσοί οισοφάγου. Οι πυλαιοσυστηματικές αναστομώσεις σχηματίζονται στα ακόλουθα σημεία: στην καρδιά του στομάχου, στο ορθό, στο δρεπανοειδή σύνδεσμο, σε σημεία όπου τα ενδοκοιλιακά όργανα έρχονται σε επαφή με οπισθοπεριτοναϊκούς ιστούς ή αναρτώνται από το κοιλιακό τοίχωμα, ανάμεσα στην σπληνική και αριστερή νεφρική φλέβα. Κατά τη διάγνωση της κίρρωσης, κιρσοί οισοφάγου ανευρίσκονται στο 30% των ασθενών με καλά αντιρροπούμενη κίρρωση και στο 60% των ασθενών με μη αντιρροπούμενη κίρρωση, ενώ η επίπτωση δημιουργίας κιρσών υπολογίζεται

¹Ιατρός, Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, ² Ομότιμος Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών

σε 8% ανά έτος. Η ανάπτυξη κισρών σημαίνει συνήθως και αύξηση του μεγέθους τους, ενώ ενίοτε αιμορραγούν. Έχουν γίνει αρκετές προσπάθειες προσδιορισμού παραγόντων πρόβλεψης της ύπαρξης και της εξέλιξης των κισρών του οισοφάγου. Ποικιλία αντικρουόμενων δεδομένων παρατηρείται, κυρίως λόγω των διαφορετικών ορισμών του μεγέθους των κισρών. Σήμερα είναι αποδεκτό ότι οισοφαγικοί κισσοί δημιουργούνται όταν η πίεση στην πυλαία, εκτιμώμενη έμμεσα με την πίεση ενσφήνωσης των ηπατικών φλεβών (HVPG) ξεπεράσει τα 10-12 mmHg, παρότι δεν εμφανίζουν κισσούς οισοφάγου όλοι οι ανήκοντες σε αυτήν την ομάδα ασθενείς. Λαμβάνοντας υπόψιν τα σχετικά με τη φυσική ιστορία των κισρών δεδομένα τίθεται το ερώτημα εάν και κατά πόσο συχνά θα γίνεται ενδοσκοπική παρακολούθηση των ασθενών με κίρρωση ήπατος. Σε πρόσφατο συνέδριο ομοφωνίας υποστηρίχθηκε ότι όλοι οι ασθενείς με κίρρωση του ήπατος θα πρέπει να ενδοσκοπούνται την αρχική στιγμή της διάγνωσης. Στην καλώς αντιρροπούμενη κίρρωση άνευ κισρών, ενδοσκόπηση θα πρέπει να γίνεται κάθε 2-3 έτη, ενώ με μικρούς κισσούς θα πρέπει να γίνεται ενδοσκόπηση κάθε 1-2 έτη. **Νοσοκ. Χρονικά, 71, 6-9, 2009.**

Λέξεις κλειδιά: κίρρωση ήπατος, πυλαία υπέρταση, κισσοί οισοφάγου

ΚΙΣΣΟΙ ΟΙΣΟΦΑΓΟΥ

i. Ανατομία κισρών οισοφάγου

Οι αυξημένες αντιστάσεις που αναπτύσσονται στο σύστημα της πυλαίας φλέβας οδηγούν στην ανάπτυξη ενός εκτεταμένου δικτύου παράπλευρης κυκλοφορίας που αποσκοπεί στη μεταφορά του αίματος της πυλαίας φλέβας στη συστηματική κυκλοφορία.

Οι αναστομώσεις μεταξύ της πυλαίας φλέβας και της συστηματικής κυκλοφορίας είναι οι ακόλουθες (1):

- 1) Στην καρδιά του στομάχου, όπου η αριστερή γαστρική και οι βραχείες γαστρικές φλέβες του πυλαίου συστήματος αναστομώνονται με τις μεσοπλευρίες, διαφραγματοοισοφαγικές και την ελάσσονα άζυγο φλέβα. Η εκτροπή του αίματος οδηγεί στη δημιουργία κισσοειδών ανευρύνσεων στην υποβλενογόνο στιβάδα του κατώτερου οισοφάγου, στην καρδιά και το θόλο του στομάχου.
- 2) Στο ορθό όπου η άνω αιμορροϊδική φλέβα του πυλαίου συστήματος αναστομώνεται με τη μέση και τις κάτω αιμορροϊδικές φλέβες του συστήματος της κάτω κοίλης φλέβας. Η αναστόμωση αυτή έχει σαν αποτέλεσμα τη δημιουργία κισρών στο ορθό.
- 3) Στο δρεπανοειδή σύνδεσμο, διαμέσου των υπολειμμάτων των παρομφάλιων φλεβών της ομφαλικής κυκλοφορίας του εμβρύου, οι οποίες εκβάλλουν στον αριστερό κύριο κλάδο της πυλαίας φλέβας.
- 4) Σε σημεία όπου τα ενδοκοιλιακά όργανα έρχονται σε επαφή με οπισθοπεριτοναϊκούς ιστούς ή αναρ-

τώνται από το κοιλιακό τοίχωμα.

- 5) Είναι δυνατόν να αναπτυχθούν αναστομώσεις ανάμεσα στη σπληνική και την αριστερή νεφρική φλέβα, είτε μέσω άμεσης εκτροπής είτε έμμεσα μέσω διαφραγματικών, παγκρεατικών, γαστρικών φλεβών ή φλεβών του αριστερού επινεφριδίου.

ii. Φυσική ιστορία ανάπτυξης των κισρών οισοφάγου

Κατά τη διάγνωση της κίρρωσης οισοφαγικοί κισσοί ανευρίσκονται σε ποσοστό 30% σε ασθενείς με καλά αντιρροπούμενη κίρρωση και 60% σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση (2), ενώ η επίπτωση δημιουργίας κισρών υπολογίζεται σε 8% ανά έτος (3).

Η ανάπτυξη κισρών συνήθως συνεπάγεται και αύξηση του μεγέθους τους, ενώ ενίοτε αιμορραγούν. Αύξηση του μεγέθους τους αναφέρεται σε ποσοστό 10-20% στα 1-2 χρόνια από την πρώτη ενδοσκοπική παρατήρησή τους (4). Έχει παρατηρηθεί ότι μεγάλοι κισσοί, μετά 2 έτη, εμφανίζονται στο 31% των ασθενών χωρίς κισσούς και 70% των ασθενών με κισσούς 1ου βαθμού κατά την πρώτη ενδοσκοπική εκτίμηση (5). Άλλη μελέτη αναφέρει ότι μεγάλοι κισσοί μετά 6 έτη παρακολούθησης παρατηρήθηκαν σε ποσοστό 4% σε κίρρωτικούς ασθενείς χωρίς κισσούς και σε 25% σε ασθενείς με μικρούς κισσούς κατά την πρώτη ενδοσκοπική εκτίμηση (6). Οι ανωτέρω διαφορές οφείλονται κυρίως στο διαφορετικό τρόπο ορισμού του μεγέθους των κισρών. Στη μελέτη των D' Amico και συν. (7) 494 ασθενείς με κίρρωση παρακολούθηθηκαν προοπτικά για μέσο χρόνο για 131 μήνες. Σε 225 ασθενείς (45.5%) δεν παρατηρήθηκαν κισσοί οισοφάγου κατά την αρ-

χική εκτίμηση. Κιρσοί αναπτύχθηκαν στο 41% των ασθενών κατά τη διάρκεια 10 ετών παρακολούθησης, ενώ η επίπτωση ανάπτυξης μεγάλου μεγέθους κιρσών ήταν 5% ανά έτος.

iii. Πρόβλεψη της ύπαρξης και της εξέλιξης των κιρσών οισοφάγου

Έχουν γίνει αρκετές προσπάθειες προσδιορισμού παραγόντων πρόβλεψης της ύπαρξης και της εξέλιξης των κιρσών του οισοφάγου. Παρατηρείται όμως ποικιλία αντικρουόμενων δεδομένων κυρίως λόγω των διαφορετικών ορισμών του μεγέθους των κιρσών.

Η ανεύρεση κιρσών οισοφάγου έχει συσχετισθεί με τον αριθμό των αιμοπεταλίων, το μέγεθος του σπληνός, την παρουσία ασκίτη, την αλβουμίνη, το Child-Pugh score και την παρουσία αραχνοειδών αιμαγγειωμάτων (8). Μια γαλλική ομάδα (9) μελέτησε 116 κίρρωτικούς ασθενείς και πρότεινε τον αριθμό των αιμοπεταλίων και το χρόνο προθρομβίνης σαν δείκτες παρουσίας κιρσών οισοφάγου, όπως επίσης τον αριθμό των αιμοπεταλίων, το χρόνο προθρομβίνης και τα αραχνοειδή αιμαγγειώματα σαν δείκτες ύπαρξης μεγάλων κιρσών. Σε άλλη μελέτη (10) που συμπεριέλαβε 143 ασθενείς με Child-Pugh A και B κίρρωση του ήπατος-κυρίως ιογενούς αιτιολογίας- η παρουσία κιρσών συσχετίστηκε με PT index <70%, αιμοπετάλια <100000/mm³ και διάμετρο πυλαίας φλέβας >13 mm. Σήμερα είναι αποδεκτό ότι κιρσοί οισοφάγου σχηματίζονται όταν η πίεση στην πυλαία, εκτιμώμενη έμμεσα με την πίεση ενσφήνωσης των ηπατικών φλεβών (HVPG) ξεπεράσει τα 10-12 mmHg. Όμως δεν εμφανίζουν κιρσούς οισοφάγου κατά την ενδοσκοπική εκτίμηση όλοι οι κίρρωτικοί ασθενείς που ανήκουν σε αυτήν την ομάδα (11).

iv. Παρακολούθηση των ασθενών με κιρσούς οισοφάγου

Λαμβάνοντας υπ' όψιν τα ανωτέρω στοιχεία σχετικά με τη φυσική ιστορία των κιρσών οισοφάγου τίθεται το ερώτημα εάν και κατά πόσο συχνά θα γίνεται ενδοσκοπική παρακολούθηση των κίρρωτικών ασθενών.

Οι Pagliaro και συν. (12) υποστηρίζουν πως οι ασθενείς που δεν έχουν κιρσούς θεωρείται ικανοποιητικό να ενδοσκοπούνται κάθε δύο χρόνια ενώ οι ασθενείς με μικρούς κιρσούς θεωρείται ικανοποιητικό να ενδοσκοπούνται κάθε ένα χρόνο. Στα πλαίσια του AASLD το 1998 (13) υποστηρίχθηκε ότι σε ασθενείς με βαθμό ηπατικής ανεπάρκειας Child-Pugh A, ενδοσκόπηση θα πρέπει να πραγματοποιείται όταν υπάρχουν ενδείξεις

πυλαίας υπέρτασης (αιμοπετάλια <140000, διάμετρος πυλαίας φλέβας >13mm και υπερηχογραφική ένδειξη παράπλευρης κυκλοφορίας). Σε ασθενείς με Child-Pugh score B και C προτείνεται να γίνεται ενδοσκόπηση κατά τη στιγμή της διάγνωσης. Ασθενείς χωρίς κιρσούς θα πρέπει να ενδοσκοπούνται κάθε 2 χρόνια αν η λειτουργία του ήπατος είναι σταθερή ή κάθε χρόνο αν υπάρχουν ενδείξεις επιδείνωσης. Οι ασθενείς οι οποίοι έχουν μικρούς κιρσούς στην αρχική ενδοσκόπηση πρέπει να ενδοσκοπούνται ετησίως, καθώς το ποσοστό ανάπτυξης μεγάλων κιρσών είναι μεγαλύτερο σε αυτήν την ομάδα ασθενών.

Σε πρόσφατο συνέδριο ομοφωνίας (Baveno III) (14) υποστηρίχθηκε ότι όλοι οι ασθενείς με κίρρωση του ήπατος θα πρέπει να ενδοσκοπούνται την αρχική στιγμή της διάγνωσης. Στην καλά αντιρροπούμενη κίρρωση χωρίς κιρσούς, ενδοσκόπηση θα πρέπει να γίνεται κάθε 2-3 έτη, ενώ με μικρούς κιρσούς θα πρέπει να γίνεται ενδοσκόπηση κάθε 1-2 έτη.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Sherlock S, Dooley J. Diseases of the liver and biliary system. Blackwell Science Ltd, 1997: 1-16.
2. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. The treatment of portal hypertension: a meta-analytic review. *Hepatology* 1995; 22(1):332-354.
3. Christensen E, Fauerholdt L, Schlichting P, et al. Aspects of the natural history of gastrointestinal bleeding in cirrhosis and the effect of prednisone. *Gastroenterology* 1981; 81(5):944-952.
4. D'Amico G, Luca A. Natural history. Clinical-haemodynamic correlations. Prediction of the risk of bleeding. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1997; 11(2):243-256.
5. Cales P, Desmorat H, Vinel JP, et al. Incidence of large oesophageal varices in patients with cirrhosis: application to prophylaxis of first bleeding. *Gut* 1990; 31(11):1298-1302.
6. Pagliaro L, D'Amico G, Pasta L, et al. Portal hypertension. Pathophysiology and treatment. Portal hypertension in cirrhosis: Natural history. Blackwell Scientific, 1994: 72-92.
7. D'Amico G, Pasta L, Madonia S, et al. The incidence of esophageal varices in cirrhosis. {Abstract}. *Gastroenterology* 2001; 20(A2).
8. Ong J. Clinical predictors of large esophageal varices: how accurate are they? *Am J Gastroenterol* 1999; 94(11):3103-3105.
9. Pilette C, Oberti F, Aube C, et al. Non-invasive diagnosis of esophageal varices in chronic liver diseases. *J Hepatol* 1999; 31(5):867-873.
10. Schepis F, Camma C, Niceforo D, et al. Which patients with cirrhosis should undergo endoscopic screening for esophageal varices detection? *Hepatology* 2001;

- 33(2):333-338.
11. Garcia-Tsao G, Groszmann RJ, Fisher RL, et al. Portal pressure, presence of gastroesophageal varices and variceal bleeding. *Hepatology* 1985; 5(3):419-424.
 12. Pagliaro L, D' Amico G, Pasta L, et al. Portal hypertension in cirrhosis; Natural history. *In*: Bosch J, Groszmann RJ, editors. Cambridge: MA; Blackwell Scientific, 1994: 77-92.
 13. Grace ND, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, et al. Portal hypertension and variceal bleeding: an AASLD single topic symposium. *Hepatology* 1998; 28(3):868-880.
 14. de Franchis R. Updating consensus in portal hypertension: report of the Baveno III Consensus Workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. *J Hepatol* 2000; 33(5):846-852.

Οι πλειοτροπικές δράσεις των στατινών

ΑΓ Γιαλούρης

SUMMARY

YALOURIS AG. The pleiotropic effects of statins. Statins are widely used as hypolipidaemic drugs. They inhibit endogenous cholesterol synthesis by repressing HMG CoA reductase, the 2nd enzyme in the long biosynthetic chain. However, they also inhibit the synthesis of other intermediary products, including geranyl and farnesyl pyrophosphate which are molecules of major importance in the activation of some signal-processing proteins as the small GTP-binding proteins (Rho, Ras, Rac) which participate in several important metabolic procedures. Through this inhibition are possibly exerted several –certain or suggested- actions of statins, unrelated to their hypolipidaemic effect (pleiotropic effects). Among them are included improvement of endothelial function, anti-inflammatory and antioxidotic effect, inhibition of smooth muscle and macrophage proliferation, inhibition of thrombogenesis and stabilization of the atheromatic plaque. The evaluation of pleiotropic effects in several conditions from heart failure to osteoporosis or multiple sclerosis is currently studied. Well-designed, long-termed studies are needed before accepting new statin indications. **Nosokomiaka Chronika, 71, 10-15, 2009.**

Key words: statins, pleiotropic actions, cholesterol synthesis, atheromatosis

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι στατίνες χρησιμοποιούνται ευρέως ως υπολιπιδαιμικά φάρμακα. Η δράση τους συνίσταται σε παρεμπόδιση της ενδογενούς σύνθεσης χοληστερόλης μέσω αναστολής του ενζύμου αναγωγής του HMG CoA που είναι το δεύτερο στη μακρά σειρά της βιοσυνθετικής αλύσσης. Παράλληλα, όμως, αναστέλλουν και τη σύνθεση άλλων ενδιάμεσων προϊόντων, όπως το πυροφωσφορικό γερανύλιο και φαρνεσύλιο, που παίζουν βασικό ρόλο στην ενεργοποίηση πρωτεϊνών-μεταφορέων των κυττάρων. Τέτοιες είναι οι μικρές πρωτεΐνες που συνδέονται με τη GTP (Rho, Ras, Rac) και οι οποίες συμμετέχουν σε μια σειρά σημαντικών μεταβολικών διεργασιών. Μέσω αυτής της αναστολής εκδηλώνονται πιθανώς διάφορες –σίγουρες ή πιθανολογούμενες- δράσεις των στατινών, άσχετες με την υπολιπιδαιμική τους επίδραση (πλειοτροπικές δράσεις). Σε αυτές συμπεριλαμβάνονται βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας, αντιφλεγμονώδης και αντιοξειδωτική δράση, αναστολή του πολλαπλασιασμού λείων μυϊκών ινών και μακροφάγων, αναστολή της θρομβογένεσης και σταθεροποίηση της αθηρωματικής πλάκας. Η αξιοποίηση των πλειοτροπικών ιδιοτήτων των στατινών μελετάται σε ποικίλες καταστάσεις, από την καρδιακή ανεπάρκεια μέχρι την οστεοπόρωση και τη σκλήρυνση κατά πλάκας, αλλά απαιτούνται συστηματικότερες κλινικές μελέτες προκειμένου να διευκρινισθεί σε ποιες τελικά καταστάσεις

μπορούν να είναι αληθινά χρήσιμες. **Νοσοκ. Χρονικά, 71, 10-15, 2009.**

Λέξεις κλειδιά: στατίνες, πλειοτροπικές δράσεις, χοληστερόλης σύνθεση, αθηρωμάτωση

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ιστορία των στατινών ξεκινά το 1971 όταν Ιάπωνες επιστήμονες απομόνωσαν την πρώτη ουσία με υπολιπιδαιμική δράση (μεταστατίνη) από καλλιέργειες του μύκητα *Penicillium citrinum*. Τα επόμενα χρόνια πέρασε στην κλινική πράξη η λοβαστατίνη (αρχικό όνομα: μεβινολίνη) για να ακολουθηθεί από σειρά φυσικών ή συνθετικών ουσιών όπως η σιμβαστατίνη, η πραβαστατίνη, η φλουβαστατίνη, η σεριβαστατίνη, η ατορβαστατίνη και η ροσουβαστατίνη. Η χρήση των φαρμάκων αυτών αναπτύχθηκε σε ευρεία κλίμακα έτσι ώστε το 2004 υπολογίζεται ότι αναγράφηκαν 126.000.000 συνταγές για στατίνες.

Ο ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΩΝ ΣΤΑΤΙΝΩΝ

Για να γίνει αντιληπτός ο τρόπος δράσης των στατινών –και ιδιαίτερα ο πιθανός μηχανισμός των πλειοτροπικών τους δράσεων- πρέπει αρχικά να παρουσιασθεί με ορισμένες λεπτομέρειες η φυσιολογική οδός βιοσύνθεσης της χοληστερόλης.

Η βιοσυνθετική διαδικασία ξεκινά με τη συνένωση ενός μορίου ακετυλ-συνενζύμου Α και ακετοακετυλ-συνενζύμου Α οπότε με τη δράση της ομώνυμης συνθετάσης προκύπτει το υδροξυμεθυλγλουταρύλ-συνένζυμο Α (HMG CoA). Από αυτό με αναγωγή και αφαίρεση του συνενζύμου Α προκύπτει το μεβαλονικό οξύ, ένα αλειφατικό μόριο διυδροξυοξέος με 6 άτομα άνθρακα και 1 πλευρική διακλάδωση. Η συγκεκριμένη αντίδραση είναι αυτή που καθορίζει την ταχύτητα της όλης μεταβολικής οδού και καταλύεται από την αναγωγή του HMG CoA, το ένζυμο που αναστέλλουν οι στατίνες. Ακολουθώντας με τη διαδοχική προσθήκη δύο φωσφορικών ριζών προκύπτουν αρχικά το 5-φωσφομεβαλονικό οξύ και κατόπιν το 5-πυροφωσφομεβαλονικό οξύ. Με την αφαίρεση ενός μορίου διοξειδίου του άνθρακα προκύπτει το πρώτο μόριο στη σειρά με διπλό δεσμό, το πυροφωσφορικό ισοπεντενύλιο από το οποίο, με μετατόπιση του διπλού δεσμού προκύπτει το πυροφωσφορικό διμεθυλαλλύλιο.

Από τη συμπύκνωση ενός μορίου πυροφωσφορικού ισοπεντενυλίου και πυροφωσφορικού διμεθυλαλλυλίου –που το καθένα τους έχει πέντε άτομα άνθρακα- προκύπτει το πυροφωσφορικό γερανύλιο με δέκα άτομα άνθρακα. Με την προσθήκη ενός ακόμη μορίου πυροφωσφορικού ισοπεντενυλίου προκύπτει

το πυροφωσφορικό φαρνεσύλιο που έχει δεκαπέντε άτομα άνθρακα. Από τη συμπύκνωση δύο μορίων πυροφωσφορικού φαρνεσυλίου –και απόσυρση των φωσφορικών ριζών- προκύπτει το τελευταίο αλειφατικό μόριο της σειράς, το σκουαλένιο, που έχει τριάντα άτομα άνθρακα και φέρει έξι διπλούς δεσμούς. Με την αναδιάταξη των ατόμων άνθρακα του σκουαλενίου δημιουργείται η πρώτη στερόλη (πρωτοστερόλη), δηλαδή ένα μόριο που έχει τρεις εξαμελείς και έναν πενταμελή δακτύλιο. Μέσα από διαδοχικές μετατροπές, που δίνουν γένεση σε μια σειρά από ενδιάμεσες στερόλες -η ανάπτυξη των οποίων ξεφεύγει από τους σκοπούς αυτού του άρθρου- προκύπτει τελικά το μόριο της χοληστερόλης, ένα μόριο μεγάλης βιολογικής σημασίας που χρησιμοποιείται είτε ως συστατικό των κυτταρικών μεμβρανών είτε ως πρόδρομη ουσία για τη σύνθεση των στεροειδών ορμονών.

Οι στατίνες, όπως ήδη αναφέρθηκε, αποτελούν αναστολείς του δεύτερου -και ρυθμιστικού για την ταχύτητα της όλης μεταβολικής οδού- ενζύμου, της αναγωγάσης του HMG CoA και επομένως μειώνουν την ενδογενή σύνθεση χοληστερόλης. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την ενδοκυττάρια ένδεια χοληστερόλης η οποία επάγει τη σύνθεση υποδοχέων της LDL. Η αυξημένη παρουσία τέτοιων υποδοχέων στην κυτταρική μεμβράνη συνεπάγεται την εντονότερη πρόσληψη μορίων LDL από το πλάσμα και άρα τη μείωση της συγκέντρωσής της (δηλαδή και της χοληστερόλης) σε αυτό. Εκείνο που πρέπει, ωστόσο, να σημειωθεί είναι ότι με τον τρόπο που δρουν οι στατίνες παρεμποδίζεται η σύνθεση όχι μόνο του τελικού προϊόντος, δηλαδή της χοληστερόλης, αλλά και όλων των ενδιάμεσων ουσιών από το μεβαλονικό οξύ και μετά. Αυτό συνεπάγεται το ενδεχόμενο μιας σειράς άλλων βιολογικών συνεπειών –αν δεχθούμε ότι κάποιες από αυτές τις ουσίες έχουν βιολογική δράση πέρα από το να είναι απλώς ενδιάμεσα προϊόντα- που μπορεί να είναι είτε ευνοϊκές είτε δυσμενείς.

ΟΙ ΠΛΕΙΟΤΡΟΠΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ ΤΩΝ ΣΤΑΤΙΝΩΝ

Οι ενδείξεις για την ύπαρξη επιπλέον δράσεων των στατινών, πέρα από τη γνωστή υπολιπιδαιμική, προέκυψαν από μια σειρά παρατηρήσεων κατά τη διάρκεια της χορηγήσεώς τους σε ασθενείς με υπερλιπιδαιμία ή οξεία στεφανιαία επεισόδια. Έτσι συχνά παρατηρήθηκε μεγαλύτερο κλινικό όφελος από το αναμενόμενο βάσει

της υπολιπιδαιμικής δράσης, όπως αυτό υπολογίζεται από τη δράση άλλων υπολιπιδαιμικών φαρμάκων (ρητίνες, φιβράτες, εζετιμίβη). Επιπλέον σε πολλές περιπτώσεις το αποτέλεσμα είναι υπερβολικά ταχύ σε σχέση με τα λογικά αναμενόμενα. Π.χ. η υποχώρηση της ασταθούς στηθάγχης καθίσταται εμφανής ήδη από τον πρώτο μήνα της θεραπείας, πράγμα που σε καμία περίπτωση δεν μπορεί να ερμηνευθεί μέσω της υπολιπιδαιμικής δράσεως που σίγουρα θα απαιτούσε πολύ περισσότερο χρόνο για να φέρει κάποιο αποτέλεσμα (1). Τέλος ισχυρές ενδείξεις περί των πλειοτροπικών δράσεων παρέχουν οι διάφορες παρατηρήσεις που αναφέρονται σε επίδραση των στατινών σε ποικίλες καταστάσεις που δεν σχετίζονται παθογενετικά με υπερχοληστερολαιμία (π.χ. οστεοπόρωση, σκλήρυνση κατά πλάκας, άνοια) και άρα δεν είναι αναμενόμενο να βοηθηθούν από την αντιμετώπισή της. Ωστόσο μέχρι σήμερα δεν υπάρχει ομοφωνία ως προς το ποιες είναι οι πλειοτροπικές δράσεις και ορισμένοι μελετητές αμφισβητούν ακόμη και ολοκληρωτικά την ύπαρξή τους.

Ορισμένες από τις πλέον συζητούμενες (2) πλειοτροπικές δράσεις των στατινών –με ιδιαίτερο ενδιαφέρον ως προς τη δράση τους σε οξεία ισχαιμικά συμβλήματα- είναι οι ακόλουθες:

- Βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας: αποδίδεται σε επαγωγή της συνθετάσης του μονοξειδίου του αζώτου (NO).
- Αντιφλεγμονώδης δράση: χαρακτηριστική ένδειξη της ύπαρξής της είναι η αξιολογη μείωση της CRP. Επιπλέον φαίνεται να παρεμποδίζουν και τη δράση της ιντερφερόνης-γ χωρίς ωστόσο να προκαλούν ευπάθεια σε λοιμώξεις.
- Αντιοξειδωτική δράση: αποδίδεται σε αναστολή της οξειδάσης του NADH και NADPH.
- Αναστολή του πολλαπλασιασμού των λείων μυϊκών ινών των αγγείων αλλά και των μακροφάγων στο αγγειακό τοίχωμα.
- Αναστολή της θρομβογένεσης στο αγγειακό τοίχωμα: αποδίδεται σε επαγωγή του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου αλλά και αναστολή του PAI (αναστολέα της ενεργοποίησης του πλασμινογόνου).
- Σταθεροποίηση της αθηρωματικής πλάκας: Εμφανίζεται πολύ σύντομα μετά την έναρξη θεραπείας με στατίνες ώστε να μην μπορεί να αποδοθεί σε μείωση των λιπιδίων της αθηρωματικής πλάκας. Πιθανότατα συνδέεται με ορισμένους ή όλους από τους προαναφερθέντες μηχανισμούς (3).

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΤΩΝ ΠΛΕΙΟΤΡΟΠΙΚΩΝ ΔΡΑΣΕΩΝ

Είναι γνωστό ότι η κυτταρική μεμβράνη αποτελεί

σημαντικό λειτουργικό τμήμα του κυττάρου και όχι απλά ένα ουδέτερο περιβάλλον που το απομονώνει από το εξωτερικό περιβάλλον. Βασικό ρόλο στη λειτουργία της κυτταρικής μεμβράνης παίζουν διάφορες πρωτεΐνες που βρίσκονται σε αυτήν. Ιδιαίτερη είναι η σημασία τους στη μεταβίβαση διαφόρων μηνυμάτων προς το κύτταρο. Τα μηνύματα αρχικά παραλαμβάνονται από ειδικούς υποδοχείς και στη συνέχεια μεταφέρονται μέσω άλλων πρωτεϊνών που λειτουργούν ως μεταφορείς. Ενώ οι υποδοχείς βρίσκονται στέρεα προσκολλημένοι στη μεμβράνη που τη διασχίζουν από τη μία άκρη της ως την άλλη οι πρωτεΐνες-μεταφορείς έχουν απλώς μία χαλαρή σύνδεση με την εσωτερική επιφάνεια της μεμβράνης.

Πώς επιτυγχάνεται αυτό; Οι πρωτεΐνες-μεταφορείς βρίσκονται αρχικά μέσα στο κυτταρόπλασμα, όπου όμως είναι άχρηστες αφού δεν μπορούν να παραλάβουν το μήνυμα. Η κατάσταση αλλάζει όταν συνδεθούν με κάποια μικρά λιπιδικά μόρια. Τα μόρια αυτά, επειδή είναι υδρόφοβα, αναγκάζουν τις πρωτεΐνες να μετατοπιστούν από το υδατικό περιβάλλον του κυτταροπλάσματος στο, ευνοϊκό γι' αυτά, λιπιδικό περιβάλλον της κυτταρικής μεμβράνης όπου προσκολλώνται συγκρατώντας έτσι πάνω της και την πρωτεΐνη (4). Ως τέτοια συνδετικά μόρια λειτουργούν είτε οφιοειδή κορεσμένα λιπίδια (ρίζες μυριστικού ή παλμιτικού οξέος) είτε άκαμπτα ακόρεστα λιπίδια που περιέχουν πολυακόρεστες ρίζες (φαρνεσυλική ή γερανυλγερανυλική).

Τα λιπίδια της δεύτερης κατηγορίας προέρχονται αποκλειστικά από τη βιοσυνθετική διαδικασία της χοληστερόλης με τον τρόπο που ήδη αναφέρθηκε. Είναι προφανές ότι οι στατίνες αφού αναστέλλουν τη σύνθεσή τους θα παρεμποδίζουν και την ενεργοποίηση εκείνων των πρωτεϊνών-μεταφορέων που γίνεται μέσω αυτών των λιπιδίων. Έτσι προκύπτει ένας δεύτερος βιολογικός τους ρόλος, άσχετος με το λόγο για τον οποίο εισήχθησαν στη θεραπευτική.

Στην κατηγορία των πρωτεϊνών που ενεργοποιούνται με αυτό τον τρόπο περιλαμβάνονται οι λεγόμενες μικρές πρωτεΐνες που συνδέονται με τη GTP, όπως οι πρωτεΐνες Rho οι οποίες φαίνεται να προκαλούν αναστολή της συνθετάσης του NO, αναστολή του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου και επαγωγή του PAI, οι πρωτεΐνες Ras που επάγουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό (μεταλλάξεις τους ενέχονται στους μηχανισμούς καρκινογένεσης) και οι πρωτεΐνες Rac που επάγουν την οξειδάση του NADH και NADPH και άρα αυξάνουν το οξειδωτικό στρες (5). Αν αναλογισθεί κανείς κάποιες από τις πλειοτροπικές δράσεις των στατινών που ήδη αναφέρθηκαν, εύκολα αναγνωρίζει την αναστροφή της δράσεως αυτών των πρωτεϊνών.

Αξίζει να σημειωθεί ότι η σύνδεση της φαρνεσυλικής ομάδας με τις πρωτεΐνες γίνεται μέσω ενός ειδικού ενζύμου, της φαρνεσυλ-τρανσφεράσης. Η ομάδα συνδέεται με το άκρο κυστεΐνης μιας πρωτεΐνης εφόσον στο μόριό της η κυστεΐνη ακολουθείται από συγκεκριμένη αλληλουχία τριών αμινοξέων (6). Επειδή στις πρωτεΐνες που ενεργοποιούνται με αυτό τον τρόπο περιλαμβάνονται οι πρωτεΐνες Ras μελετάται τα τελευταία χρόνια η πιθανή αντινεοπλασματική δράση αναστολέων της φαρνεσυλ-τρανσφεράσης (7).

Ένα ακόμη σημείο που πρέπει να αναφερθεί είναι ότι στα παράπλευρα προϊόντα της βιοσυνθετικής οδού της χοληστερόλης περιλαμβάνονται δύο ακόμη ουσίες με βιολογική σημασία, η ουμπικινόνη και η δολιχόλη. Η ουμπικινόνη ή συνένζυμο Q₁₀ βρίσκεται στα μιτοχόνδρια και συμμετέχει στη διαδικασία της αναπνευστικής αλυσσού, άρα έχει σημαντικό ρόλο στην παραγωγή ενέργειας ιδιαίτερα από τους σκελετικούς μυς και το μυοκάρδιο. Επιπλέον έχει αντιοξειδωτική δράση και επομένως προστατεύει τα λιπίδια της κυτταρικής μεμβράνης από υπεροξειδωση ενώ αποτρέπει και την οξειδωση των LDL. Ακόμη πιθανολογείται ότι έχει και άμεση αντιαθηρογόνο δράση και ασκεί προστατευτική δράση στο ενδοθήλιο. Ο βιολογικός ρόλος της δολιχόλης που βρίσκεται στην κυτταρική μεμβράνη, ανάμεσα στις δύο λιπιδικές στιβάδες είναι λιγότερο γνωστός. Επειδή δεν καταβολίζεται θεωρείται ως δείκτης γήρανσης του κυττάρου. Πιθανώς δεσμεύει ελεύθερες ρίζες και άρα προστατεύει τα λιπίδια της μεμβράνης από υπεροξειδωση. Έχει συζητηθεί η συμμετοχή της στην παθογένεια των νευροεκφυλιστικών νόσων.

Είναι λογικά αναμενόμενο ότι οι στατίνες εκτός από τη σύνθεση χοληστερόλης αναστέλλουν και τη σύνθεση ουμπικινόνης και δολιχόλης (8).

ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΛΛΕΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΤΩΝ ΣΤΑΤΙΝΩΝ

Μέχρι σήμερα έχει επιχειρηθεί η χορήγηση στατινών σε ποικιλία παθήσεων που είτε αφορούν το κυκλοφορικό σύστημα είτε όχι. Τα αποτελέσματα σε αρκετές περιπτώσεις υπήρξαν ενθαρρυντικά αλλά όχι τόσο ώστε να δημιουργήσουν επίσημες νέες ενδείξεις των στατινών (9).

Παθήσεις του κυκλοφορικού

Καρδιακή ανεπάρκεια. Μελέτες σε πειραματόζωα με καρδιακή ανεπάρκεια υποστηρίζουν ότι οι στατίνες περιορίζουν την παθολογική έκφραση κολλαγόνου και β-μυοσίνης, μειώνουν την αυξημένη δραστηριότητα μεταλλοπρωτεάσης στη θεμέλιο ουσία, βελτιώνουν την

αναδιάταξη και τη συστολική λειτουργία των κοιλιών, ομαλοποιούν την αντίδραση του συμπαθητικού και τελικά βελτιώνουν την επιβίωση. Τα κλινικά στοιχεία είναι μάλλον περιορισμένα. Σε ορισμένες μελέτες διαπιστώθηκε βελτίωση του κλάσματος εξωθήσεως, της ταξινόμησης NYHA ή και της επιβίωσης σε ασθενείς που έπαιρναν στατίνες (10). Από την άλλη πλευρά, όμως, σημειώνεται ότι η μείωση της ουμπικινόνης –λόγω των στατινών- μπορεί να επηρεάζει αρνητικά το μεταβολικό ισοζύγιο του καρδιακού μυός.

Μυοκαρδιοπάθεια. Υπάρχουν πειραματικές ενδείξεις ότι η χορήγηση στατίνης σε πειραματόζωα μπορεί να προκαλέσει υποστροφή της καρδιακής υπερτροφίας ή της ίνωσης και βελτίωση της καρδιακής λειτουργίας. Σε ασθενείς με ιδιοπαθή διατακτική μυοκαρδιοπάθεια αναφέρθηκε βελτίωση του κλάσματος εξωθήσεως, μείωση του TNF-α και του BNP (11). Όμως η μείωση της ουμπικινόνης παραμένει και εν προκειμένω αρνητικός παράγων και ίσως σχετίζεται με την αυξημένη θνητότητα σε πειραματόζωα με μυοκαρδιοπάθεια που παρατηρήθηκε σε άλλη εργασία (9).

Αρρυθμίες. Ορισμένες ιδιότητες των στατινών όπως η βελτίωση της ισχαιμίας, η αντιφλεγμονώδης δράση, η βελτίωση της λειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος και αλλαγές στη λειτουργία διαύλων είναι συμβατές με πιθανή θετική δράση σε αρρυθμίες. Τα κλινικά δεδομένα είναι περιορισμένα. Σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου η χορήγηση στατίνης μείωσε τη συχνότητα κοιλιακών αρρυθμιών (12). Επίσης έχει αναφερθεί ότι προλαμβάνουν την υποτροπή κοιλιακής μαρμαρυγής μετά από ηλεκτρική ανάταξη. Το εύρημα αυτό, όμως, δεν επιβεβαιώθηκε σε άλλη εργασία (9).

Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Μεταanalύσεις έδειξαν ότι η χρήση στατινών μείωσε τη συχνότητα εγκεφαλικού επεισοδίου κατά 12-24% (13, 14). Λεπτομερέστερη ανάλυση των δεδομένων έδειξε ότι μείωση της χοληστερόλης κατά 40 mg/dl συνεπάγεται μείωση των ισχαιμικών επεισοδίων κατά 15% αλλά και αύξηση των αιμορραγικών επεισοδίων κατά 19%. Ακόμη ενώ οι στατίνες μείωσαν τον συνολικό κίνδυνο μη θανατηφόρων εγκεφαλικών επεισοδίων δεν κατόρθωσαν να επηρεάσουν τον κίνδυνο των θανατηφόρων.

Περιφερική αρτηριοπάθεια. Οι στατίνες αναμένεται να έχουν θετική επίδραση εφόσον βελτιώνουν την ενδοθηλιακή λειτουργία, προάγουν την αγγειογένεση και αναστέλλουν την έκκριση μεταλλοπρωτεασών από τα περιφερικά μακροφάγα. Οι κλινικές ενδείξεις είναι ενθαρρυντικές. Έχει αναφερθεί βελτίωση των συμπτωμάτων ή των δεικτών πίεσεως κνήμης/πλήχης καθώς και αύξηση του χρόνου βαδίσματος χωρίς πόνο (15). Ωστόσο οι υπάρχουσες μελέτες δεν επαρ-

κούν για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων και απαιτούνται μακροχρόνιες και καλά τεκμηριωμένες μελέτες για να επιβεβαιωθεί τυχόν ευεργετική δράση των στατινών.

Μεταβολικά νοσήματα

Πρόληψη ανάπτυξης διαβήτη. Στη μεγάλη κλινική μελέτη WOSCOPS αναφέρθηκε ότι η ομάδα ασθενών που έπαιρνε στατίνη εμφάνισε κατά 30% λιγότερες νέες περιπτώσεις σακχαρώδους διαβήτη (16). Ωστόσο το εύρημα δεν επιβεβαιώθηκε σε μεταγενέστερη μελέτη (17).

Διαβητική δυσλιπιδαιμία. Υπάρχουν ενδείξεις ότι οι στατίνες μπορούν –πέρα από την υποχοληστερολαιμική τους δράση- να βελτιώσουν και τις ποιοτικές διαταραχές των λιπιδίων που χαρακτηρίζουν τη διαβητική δυσλιπιδαιμία (18). Έτσι εξηγείται γιατί η θετική τους δράση στην πρόληψη καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε διαβητικούς ασθενείς υπερβαίνει, σε ορισμένες μελέτες, την αναμενόμενη από τη μείωση της χοληστερόλης του ορού.

Διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια. Σε περιορισμένο αριθμό μελετών διαπιστώθηκε ότι η χορήγηση στατινών συνοδεύεται από βελτίωση των σκληρών εξιδρωμάτων ή της φλουροαγγειογραφικής εικόνας. Απαιτούνται μεγαλύτερες μελέτες για την επιβεβαίωση τυχόν δράσεων των στατινών.

Νευροψυχιατρικά νοσήματα

Σκλήρυνση κατά πλάκας. Υπάρχουν αρκετές πειραματικές ενδείξεις ότι οι στατίνες μπορούν να εμποδίσουν την εξέλιξη της νόσου καταστέλλοντας τη διέγερση των φλεγμονωδών κυτταροκινών ή αναστέλλοντας τη μετανάστευση μονοκυττάρων. Σε μία μικρή, μη ελεγχόμενη μελέτη διαπιστώθηκε μείωση του αριθμού και του όγκου των βλαβών της νόσου (19). Αρκετές κλινικές μελέτες βρίσκονται ήδη σε εξέλιξη για να ξεκαθαρίσουν το θέμα.

Νόσος Alzheimer. Υπάρχουν ορισμένες κλινικές ενδείξεις για μειωμένη συχνότητα της νόσου σε άτομα που λαμβάνουν στατίνη και το θέμα διερευνάται περαιτέρω (9). Ωστόσο η ελάττωση της χοληστερόλης του ορού μπορεί να συνεπάγεται μείωση των επιπέδων χοληστερόλης στην κυτταρική μεμβράνη των νευρικών κυττάρων και επομένως δυσλειτουργία της κυτταρικής μεμβράνης. Χαμηλά επίπεδα χοληστερόλης ορού σε ηλικιωμένα άτομα έχουν συνδεθεί με μείωση των νοητικών λειτουργιών τους (20).

Κατάθλιψη. Αν και υπάρχουν ορισμένες αναφορές για μείωση του κινδύνου κατάθλιψης ή των δεικτών

κατάθλιψης, άγχους ή επιθετικότητας σε άτομα που λαμβάνουν στατίνη πολυάριθμες μελέτες έχουν δείξει ότι χαμηλά επίπεδα χοληστερόλης του ορού συνδυάζονται με αυξημένη συχνότητα κατάθλιψης αλλά και αυτοκτονιών ή βίαιων θανάτων (21).

Άλλα νοσήματα

Ρευματοειδής αρθρίτις. Υπάρχουν πειραματικές ενδείξεις ότι οι στατίνες αναστέλλουν τον LFA-1, παράγοντα που παίζει βασικό ρόλο στην παθογένεια φλεγμονωδών νόσων, ενώ επίσης καταστέλλουν τις αντιδράσεις χυμικής και κυτταρικής ανοσίας και παρεμποδίζουν την απελευθέρωση της ιντερφερόνης-γ στο αίμα και το αρθρικό υγρό. Μικρές μελέτες σε ανθρώπους έχουν δείξει κλινική βελτίωση.

Οστεοπόρωση. Έχει διαπιστωθεί ότι οι στατίνες διεγείρουν έντονα τη σύνθεση οστού in vitro και προάγουν τη διαφοροποίηση των οστεοβλαστών. Σε ορισμένες ομάδες ασθενών έχει καταγραφεί βελτίωση της οστικής πυκνότητας αλλά όχι και μείωση της συχνότητας καταγμάτων (3).

Κακοήθη νεοπλασμάτα. Η μέχρι σήμερα προσπάθεια συσχέτισης των στατινών με τον καρκίνο έχει δώσει αντικρουόμενα αποτελέσματα. Υπάρχουν αναφορές για μείωση του κινδύνου καρκίνου του μαστού ή του παχέος εντέρου σε ομάδες ασθενών που έπαιρναν στατίνη. Υπάρχουν και αντίθετα στοιχεία που δηλώνουν αύξηση της συχνότητας καρκίνου σε τρωκτικά, του καρκίνου του μαστού σε ανθρώπους, της θνησιμότητας από κακοήθη νεοπλασμάτα, ή και όλων των κακοήθων νεοπλασμάτων σε ηλικιωμένους (9). Το θέμα παρουσιάζει μεγάλο ενδιαφέρον αλλά παραμένει επί του παρόντος αμφιλεγόμενο (22).

AIDS. Ορισμένα πειραματικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι οι στατίνες αναστέλλουν τον ιικό πολλαπλασιασμό μέσα στα λεμφοκύτταρα, παρεμποδίζουν τη σύνθεση στερολών και εμποδίζουν την είσοδο του HIV στα κύτταρα-στόχους πιθανώς λόγω αδυναμίας ενεργοποίησης της πρωτεΐνης Rho-A

Τέλος η πιθανή ωφελιμότητα των στατινών έχει συζητηθεί και σε καταστάσεις όπως η ανοσοκαταστολή σε μεταμοσχεύσεις οργάνων, η προαγωγή της ενσωμάτωσης οστικών αλλομοσχευμάτων, η δρεπανοκυτταρική αναιμία, η ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση, το σηπτικό σύνδρομο και η σπειραματονεφρίτις αλλά τα δεδομένα είναι, επί του παρόντος, ανεπαρκή για να τη στηρίξουν.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Davidson MH: Clinical significance of statin pleiotropic

- effects: hypotheses versus evidence. *Circulation* 2005, 111:2280-2281.
2. Jasińska M, Owczarek J, Orszulak-Michalak D. Statins: a new insight into their mechanisms of action and consequent pleiotropic effects. *Pharmacol Rep* 2007, 59:483-499.
 3. Rutishauser J. The role of statins in clinical medicine -LDL-cholesterol lowering and beyond. *Swiss Med Wkly* 2006, 136:41-49.
 4. Casey PJ. Protein lipidation in cell signaling. *Science* 1995, 268:221-225.
 5. Liao JK. Isoprenoids as mediators of the biological effects of statins. *J Clin Invest* 2002, 110:285-288.
 6. Goodsell DS. The molecular perspective: Protein farnesyltransferase. *Stem Cells* 2004, 22:119-120.
 7. Γιαλούρης Α. Χοληστερόλη και καρκίνος: κοινά μονοπάτια. *Νοσοκ Χρον* 1995, 57:267-269.
 8. Folkers K, Langsjoen P, Willis R, et al. Lovastatin decreases coenzyme Q levels in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999, 87:8931-8934.
 9. Shafiq N, Malhotra S, Pandhi P et al. The "Statinth" wonder of the world: a panacea for all illnesses or a bubble about to burst. *J Negat Results Biomed* 2005, 4:3-14.
 10. Horwich TB, Maclellan WR, Fonarow GC. Statin therapy is associated with improved survival in ischaemic and nonischaemic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004, 43:642-648.
 11. Gheorghide M, Klein L, Stone NJ, et al. Improvement in the function of hibernating myocardium in patients with heart failure due to coronary artery disease receiving high dose simvastatin. *Ital Heart J* 2004, 5:1650-1662.
 12. Kayikcioglu M, Can L, Everengul H, et al. The effect of statin therapy on ventricular late potentials in acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2003, 90:63-72.
 13. Corvol JC, Bouzomondo A, Sirol M, et al. Differential effects of lipid lowering therapies in stroke prevention. *Arch Intern Med* 2003, 163:669-674.
 14. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischemic heart disease and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003, 326:1423-1428.
 15. Mondillo S, Ballo P, Barbati R, et al. Effect of simvastatin on walking performance and symptoms of intermittent claudication in hypercholesterolemic patients with peripheral vascular disease. *Am J Med* 2003, 114:359-364.
 16. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. The West of Scotland Coronary Prevention Program: design and methods for clinical trial in the prevention of type 2 diabetes. *Diabetes care* 1998, 22:623-624.
 17. Jick SS, Bradbury BD. Statins and newly diagnosed diabetes. *Br J Clin Pharmacol* 2004, 58:303-309.
 18. Γιαλούρης Α. Διαβητική δυσλιπιδαιμία. *Νοσοκ Χρον* 2008, 70(σμπλ. 2):359-364.
 19. Vollmer T, Key L, Durkaisiki V, et al. Oral simvastatin treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Lancet* 2004, 363:16-17.
 20. Swan GE, Lahue A, Carmelli O, et al. Decline on cognitive performance in aging twins: heritability and biobehavioral predictors from the National Heart, Lung and Blood Institute Twin Study. *Arch Neurol* 1992, 49:476-481.
 21. Γιαλούρης Α. Χοληστερόλη και ψυχική νόσος. *Νοσοκ Χρον* 2000, (τιμητικός τόμος Θ. Γ. Καναγκίνη):33-39.
 22. Dulak J, Jozkowicz A. Anti-atherogenic and anti-inflammatory effects of statins: relevance to anti-cancer therapy. *Curr Cancer Drug Targets* 2005, 5:579-594.

Πολύποδες πεπτικού

Π Καραβίτης

SUMMARY

KARAVITIS P. Gastrointestinal polyps. A gastrointestinal polyp is any discrete mass that protrudes into the lumen of the GI tract. Polyps are divided in epithelial and non-epithelial, depending on their origin, and in neoplastic and non-neoplastic, depending on their potential for malignant transformation. They are usually asymptomatic. The more severe problem they cause is the development of malignancy, mainly through the adenoma-carcinoma sequence. Most commonly they are found in the colon and rectum, and, secondly, in the stomach, but they may be present in any location of the GI tract. Sometimes they are multiple and in different sites, in polyposis syndromes. Endoscopy has a major role in polyp diagnosis and treatment, through polypectomy. In some instances (big/multiple polyps, difficult location, invasive cancer) polypectomy is not feasible and the patient has to undergo surgery. Due to the possibility for recurrence after treatment, or the development of new polyps, there is need for follow-up, according to specific guide-lines. **Nosokomiaka Chronika, 71, 16-29, 2009.**

Key words: polyp, adenoma, cancer, endoscopy

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ως πολύποδας πεπτικού ορίζεται κάθε διακριτή μάζα ιστού που προβάλλει στον αυλό του γαστρεντερικού σωλήνα. Οι πολύποδες διακρίνονται σε επιθηλιακούς και μη επιθηλιακούς, ανάλογα με την προέλευσή τους, και σε νεοπλασματικούς και μη νεοπλασματικούς, ανάλογα με τη δυνατότητα κακοήθους εξαλλαγής. Είναι συνήθως ασυμπτωματικοί. Το μεγαλύτερο πρόβλημα που προκαλούν είναι η ανάπτυξη καρκίνου, κυρίως μέσω της ακολουθίας αδενώματος-καρκινώματος. Η πιο συχνή θέση εντόπισής τους είναι στο παχύ έντερο και στη συνέχεια στο στόμαχο. Μερικές φορές είναι πολυάριθμοι και με ποικίλη εντόπιση στο πεπτικό, στα πλαίσια πολυποδιασικών συνδρόμων. Κυρίαρχο ρόλο στη διάγνωσή τους παίζει η ενδοσκόπηση, η οποία προσφέρεται και για την αντιμετώπιση (αφαίρεση) της πλειονότητας αυτών. Σε λίγες περιπτώσεις (ευμεγέθεις/πολυάριθμοι πολύποδες, δυσχερής προσπέλαση, διηθητικός καρκίνος) απαιτείται χειρουργική επέμβαση. Λόγω του κινδύνου υποτροπής ή εμφάνισης νέων πολυπόδων, οι ασθενείς βρίσκονται σε παρακολούθηση μετά την αρχική αντιμετώπισή τους, σύμφωνα με συγκεκριμένες κατευθυντήριες οδηγίες. **Νοσοκ. Χρονικά, 71, 16-29, 2009.**

Λέξεις κλειδιά: πολύποδας, αδένωμα, καρκίνος, ενδοσκόπηση

ΠΟΛΥΠΟΔΕΣ ΠΕΠΤΙΚΟΥ

Ορισμός:

Πολύποδας πεπτικού είναι μια διακριτή μάζα ιστού που προβάλλει στον αυλό του πεπτικού σωλήνα. (1)

Χαρακτηριστικά των πολυπόδων:

Ένας πολύποδας χαρακτηρίζεται *μακροσκοπικά* από: α) την παρουσία ή όχι μίσχου, β) το μέγεθός του, και γ) από το αν είναι μονήρης ή ένας από πολλούς πολύποδες σε άλλα τμήματα του πεπτικού. Ανεξάρτητα από όλα αυτά, ο τελικός χαρακτηρισμός ενός πολύποδα εξαρτάται από τα *ιστολογικά* χαρακτηριστικά του. (1)

Κλινική εικόνα:

Οι περισσότεροι πολύποδες είναι ασυμπτωματικοί. Ακόμη και αυτοί που, τελικά, προκαλούν συμπτώματα, συνήθως έχουν υπάρξει για χρόνια χωρίς κλινικές ενδείξεις. Τα συμπτώματα μπορεί να είναι:

- *Αιμορραγία* λόγω εξέλκωσης του πολύποδα.
- *Κοιλιακό άλγος* λόγω των περισταλτικών κυμάτων του τοιχώματος που προωθούν τον πολύποδα, στραγγαλίζοντας τα αγγεία και τις νευρικές ίνες του.
- *Αποφρακτικός ειλεός* από μεγάλο πολύποδα.

Το μεγαλύτερο πρόβλημα αφορά τη δυνατότητα ορισμένων πολυπόδων –των αδενωματωδών– να εξελιχθούν σε *καρκίνο*. (2)

ΠΟΛΥΠΟΔΕΣ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ

Διακρίνονται σε δυο κύριες κατηγορίες: τους *νεοπλασματικούς* (αδενώματα, καρκινώματα) και τους *μη νεοπλασματικούς*, οι οποίοι είναι επιθηλιακής προέλευσης. (1)

ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΟΙ ΠΟΛΥΠΟΔΕΣ

Το κοινό χαρακτηριστικό τους είναι η *κυτταρική δυσπλασία*. Η νεοπλασματική φύση τους είναι προφανής κατά την ιστολογική εξέταση της αρχιτεκτονικής των αδένων τους. (1)

Τα *σωληνώδη αδενώματα* είναι ο πιο κοινός τύπος και χαρακτηρίζονται από ένα περίπλοκο δίκτυο διακλαδιζόμενων αδενωματωδών αδένων.

Τα *λαχνωτά αδενώματα* χαρακτηρίζονται από ευθείς αδενωματώδεις αδένες που εκτείνονται από την επιφάνεια προς το κέντρο του πολύποδα, ομοι-

άζοντας με δακτυλιοειδείς προσεκβολές.

Τα *σωληνολαχνωτά αδενώματα* παρουσιάζουν συνδυασμό των ανωτέρω ιστολογικών χαρακτηριστικών.

Το 80% των αδενωμάτων είναι σωληνώδους τύπου.

Τα σωληνώδη αδενώματα συνήθως είναι μικρά και παρουσιάζουν ήπια δυσπλασία, ενώ τα λαχνωτά αδενώματα συνήθως είναι μεγάλα, με σοβαρότερη δυσπλασία. (1,2)

Εξ ορισμού όλα τα ορθοκολικά αδενώματα είναι δυσπλαστικά. (2)

Το αδενωματώδες επιθήλιο χαρακτηρίζεται από ανώμαλη κυτταρική διαφοροποίηση και ανανέωση, με αποτέλεσμα αυξημένη κυτταροβρίθεια στις κολικές κρύπτες, με κύτταρα που περιέχουν αυξημένη ποσότητα βλέννης και οι πυρήνες τους είναι υπερχρωματικοί, επιμηκυσμένοι και σε διάταξη «πασαλωτού φράκτη». Αυτές οι κυτταρολογικές αλλαγές δίνουν μια πιο βασεόφιλη εμφάνιση στο αδενωματώδες επιθήλιο κατά τη συνήθη χρώση αιματοξυλίνης-ηωσίνης. Αν και ο κυρίαρχος κυτταρικός τύπος είναι το ανώριμο καλυκοειδές ή κυλινδρικό κύτταρο, τα αδενώματα μπορεί να περιέχουν και άλλους τύπους κυττάρων, όπως νευροενδοκρινικά κύτταρα, κύτταρα Paneth, ακόμη και μελανοκύτταρα. (1)

Η δυσπλασία που παρουσιάζουν όλα τα αδενώματα μπορεί να διαβαθμιστεί αντικειμενικά, με βάση συγκεκριμένα κυτταρολογικά και αρχιτεκτονικά χαρακτηριστικά, σε τρεις κατηγορίες: *ήπια, μέτρια* και *σοβαρή*. Σήμερα είναι συνήθης πρακτική να διακρίνεται η δυσπλασία των ορθοκολικών αδενωμάτων σε δυο βαθμίδες: τη *χαμηλόβαθμη δυσπλασία* (περιλαμβάνει την ήπια και μέτρια δυσπλασία) και την *υψηλόβαθμη δυσπλασία* (περιλαμβάνει τη σοβαρή δυσπλασία και το καρκίνωμα *in situ*). Ένας λόγος που οι Παθολογοανατόμοι προτιμούν να αποφεύγουν τον όρο καρκίνωμα *in situ* και το συμπεριλαμβάνουν στην υψηλόβαθμη δυσπλασία είναι ότι συνήθως οι βλάβες αυτές είναι δυνατό να αντιμετωπισθούν ενδοσκοπικά. (1,2)

Το *καρκίνωμα in situ* χαρακτηρίζεται από το ότι αφήνει άθικτη τη βασική μεμβράνη που περιβάλλει τον αδένα. Αν υπάρχουν νεοπλασματικά κύτταρα που διασπούν τη βασική μεμβράνη προς το χόριο, τότε η βλάβη λέγεται *ενδοβλεννογονικό καρκίνωμα*. (1)

Και οι δυο ανωτέρω βλάβες είναι μη διηθητικές, χωρίς μεταστατική δυνατότητα, αφού στον κολικό βλεννογόνο δεν υπάρχουν λεμφαγγεία ψηλότερα από τη βλεννογόνια μυική στιβάδα. Μόνο όταν νεοπλασματικά κύτταρα έχουν διεισδύσει στη βλεννογόνια μυική στιβάδα, η βλάβη αποκαλείται *διηθητικό καρκίνωμα*. Ο πολύποδας που περιέχει εστία διηθητικού καρκι-

νώματος αποκαλείται *κακοήθης πολύποδας*. (1)

Γενικώς, αδενώματα με μεγαλύτερο μέγεθος και ποσοστό λαχνωτής αρχιτεκτονικής, έχουν συνήθως υψηλότερους βαθμούς δυσπλασίας. Αδενώματα με σοβαρή δυσπλασία είναι πιο πιθανό να περιέχουν εστίες διηθητικού καρκινώματος. (1,2)

Τα αδενώματα διακρίνονται σε 3 κατηγορίες, ανάλογα με το μέγεθός τους: <1 εκ., 1-2 εκ., >2 εκ. Τα περισσότερα είναι στην πρώτη κατηγορία (<1εκ.). Το μέγεθος των αδενωμάτων αυξάνει με την ηλικία και στα περιφερικότερα τμήματα του π. εντέρου. (1)

Μια ιδιαίτερη κατηγορία είναι οι *μικρότατοι (diminutive) πολύποδες*, με διάμετρο 5 χιλιοστά ή λιγότερο, τους οποίους συναντούμε συχνά κατά την ενδοσκόπηση. Οι μελέτες έχουν δείξει ότι, ακόμη και αν πρόκειται για αδενώματα, έχουν πολύ μικρή κλινική σημασία. Σπάνια παρουσιάζουν σοβαρή δυσπλασία και, ακόμη σπανιότερα, περιέχουν διηθητικό καρκίνωμα. Μια σημαντική εξαίρεση είναι όταν αυτοί οι πολύποδες παρουσιάζονται στα πλαίσια *κληρονομικού μη πολυποδιασικού ορθοκολικού καρκίνου (hereditary nonpolyposis colorectal cancer – HNPCC)*. Στην περίπτωση αυτή ακόμη και μικρά αδενώματα μπορεί να παρουσιάζουν υψηλόβαθμη δυσπλασία. (1)

Τα αδενώματα έχουν τη δυνατότητα κακοήθους εξέλιξης. Αυτή εξαρτάται από 3 παράγοντες: το μέγεθος, την *ιστολογική αρχιτεκτονική* τους (σωληνώδη/λαχνωτά) και το *βαθμό δυσπλασίας*. Μεγαλύτερα αδενώματα, λαχνωτού τύπου, με υψηλότερους βαθμούς δυσπλασίας, έχουν αυξημένη πιθανότητα εξέλιξης σε καρκίνο. Έτσι, έχει δημιουργηθεί ο όρος *adenomas with advanced pathology (AAP)* για τις βλάβες με διάμετρο >1 εκ., λαχνωτή ιστολογία ή υψηλόβαθμη δυσπλασία / καρκίνωμα. (1,2)

Τα *επίπεδα αδενώματα* έχουν προσελκύσει ιδιαίτερο ενδιαφέρον τα τελευταία χρόνια. Μακροσκοπικά, πρόκειται για εντελώς επίπεδη ή ελαφρώς υπεργεμένη βλάβη, η οποία μπορεί να έχει ένα κεντρικό εντύπωμα. Έχει διάμετρο κάτω του 1 εκ. και μπορεί εύκολα να μην γίνει αντιληπτή κατά την ενδοσκόπηση. Η χρήση της *χρωμοενδοσκόπησης* βοηθά στην ανίχνευσή τους. Υπάρχουν μελέτες που δείχνουν ότι τα επίπεδα αδενώματα, συγκριτικά με τα πολυποειδή, έχουν την τάση να είναι πιο μικρά και να έχουν αυξημένα ποσοστά υψηλόβαθμης δυσπλασίας και καρκίνου. Αυτό δεν επιβεβαιώνεται από άλλες μελέτες (όπως η National Polyp Study). Πάντως, θεωρείται πιθανό ότι αυτά τα επίπεδα αδενώματα είναι οι πρόδρομες βλάβες του από παλιά γνωστού, αλλά μάλλον σπάνιου, *de novo καρκίνου του παχέος εντέρου*. (1,3)

Τα *οδοντωτά αδενώματα* είναι πολύποδες που

παρουσιάζουν χαρακτηριστικά τόσο αδενωματώδους, όσο και υπερπλαστικού πολύποδα. (1,2)

Η υπόθεση της ακολουθίας αδενώματος – καρκινώματος

Είναι γενικώς αποδεκτό ότι οι περισσότεροι, αν όχι όλοι, οι καρκίνοι του παχέος εντέρου δημιουργούνται εντός προηγουμένως καλοήθων αδενωμάτων. Σπάνια αναπτύσσονται *de novo*, σε επίπεδο, μη αδενωματώδες επιθήλιο, αν και, όπως είδαμε νωρίτερα, και αυτό αμφισβητείται πλέον. Υπάρχουν επιδημιολογικές, κλινικές, παθολογοανατομικές και μοριακές μελέτες που υποστηρίζουν την υπόθεση της ακολουθίας αδενώματος – καρκινώματος. Θα αναφέρουμε απλώς δυο χαρακτηριστικά κλινικά παραδείγματα:

- 1) Η ανάπτυξη καρκίνου είναι αναπόφευκτη στους ασθενείς με σύνδρομο FAP (οικογενής αδενωματώδης πολυποδίαση) που έχουν εκατοντάδες ή χιλιάδες αδενώματα στο παχύ έντερο. (1)
- 2) Η National Polyp Study έδειξε ότι η ενδοσκοπική αφαίρεση των αδενωμάτων έχει σαν αποτέλεσμα τη σημαντική μείωση της επίπτωσης του ορθοκολικού καρκίνου. (3)

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Συχνότητα των αδενωμάτων

Η συχνότητα των αδενωμάτων εξαρτάται από 4 κύριους παράγοντες (1):

- 1) *Τον ενδογενή κίνδυνο ενός πληθυσμού για ανάπτυξη ορθοκολικού καρκίνου (π.χ. υψηλός στη Χαβάη, χαμηλός στην Κόστα Ρίκα):* σε υψηλού κινδύνου πληθυσμούς μπορεί να παρατηρηθεί ακόμη και 50-60% συχνότητα αδενωμάτων, ενώ σε χαμηλού κινδύνου πληθυσμούς κάτω από 12%. Σε υψηλού κινδύνου πληθυσμούς, 1/3 ως 2/3 των ατόμων άνω των 65 ετών έχουν αδενώματα.
- 2) *Την ηλικία:* η συχνότητα των αδενωμάτων είναι μεγαλύτερη στα ηλικιωμένα άτομα, ιδίως άνω των 60 ετών. Επίσης, είναι μεγαλύτερο το μέγεθος και πιο προχωρημένη η ιστολογική εικόνα των αδενωμάτων.
- 3) *Το φύλο:* οι άνδρες έχουν 1,5 φορά μεγαλύτερη πιθανότητα ανάπτυξης αδενώματος συγκριτικά με τις γυναίκες.
- 4) *Το οικογενειακό ιστορικό ορθοκολικού καρκίνου και αδενωμάτων,* ιδίως όταν περισσότεροι του ενός συγγενείς έχουν προσβληθεί και, ακόμη περισσότερο, όταν αυτοί είναι νέοι σε ηλικία.

Επίπτωση των αδενωμάτων

Για τον υπολογισμό της απαιτείται η εξέταση του π. εντέρου να γίνει σε δυο διαφορετικά χρονικά σημεία. Τέτοιες μελέτες έχουν γίνει μετά από πολυποδεκτομή ή σε άτομα που είχαν αρχικά αρνητική εξέταση. Σε μια μελέτη, οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε κολοσκόπηση 2 φορές την ίδια ημέρα για να αφαιρεθούν όλοι οι πολύποδες και εξετάστηκαν πάλι μετά από 2 έτη: σε 38% αυτών βρέθηκαν νέα αδενώματα. (4) Σε μια άλλη μελέτη έγινε παρακολούθηση ατόμων μέσου κινδύνου, ασυμπτωματικών, που αρχικά δεν είχαν αδενώματα στην κολοσκόπηση: σε διάστημα 5,5 ετών η επίπτωση των αδενωμάτων ήταν 27%. (5)

Κατανομή των αδενωμάτων στο παχύ έντερο

Τα αδενώματα κατανέμονται ομοιόμορφα σε όλο το μήκος του π. εντέρου. Τα μεγάλα και συμπτωματικά αδενώματα όμως έχουν μια περισσότερο περιφερική κατανομή, στο αριστερό τμήμα του π. εντέρου. Στην περιοχή αυτή άλλωστε, εντοπίζονται και οι περισσότεροι καρκίνοι. Σε άτομα άνω των 60 ετών η κατανομή των αδενωμάτων φαίνεται ότι αλλάζει και εντοπίζεται σε εγγύτερα σημεία του π. εντέρου. (1)

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΑΔΕΝΩΜΑΤΩΝ

Κληρονομική ευαισθησία

Είναι σαφές ότι υπάρχει ισχυρό γενετικό υπόβαθρο για την εμφάνιση της οικογενούς αδενωματώδους πολυποδίασης (FAP) και του μη πολυποδιασικού ορθοκολικού καρκίνου (HNPCC). Παρ' όλα αυτά, το 95% των σποραδικών αδενωμάτων και καρκίνων εμφανίζονται σε άτομα χωρίς αυτά τα σύνδρομα. Πολλές μελέτες έχουν δείξει αύξηση της συχνότητας των αδενωμάτων σε άτομα με συγγενείς 1^{ου} βαθμού που έχουν αδενώματα. Επιπλέον, η National Polyp Study έδειξε ότι τα παιδιά και οι γονείς ασθενών με αδενωματώδεις πολύποδες βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ορθοκολικού καρκίνου, ιδίως αν το άτομο με τα αδενώματα είναι νεότερο των 60 ετών. (1,3)

Σήμερα έχει υπολογιστεί ότι περίπου 10-30% των ορθοκολικών καρκίνων είναι οικογενείς, γεγονός που δείχνει την πιθανότητα ύπαρξης γονιδίων που αυξάνουν την ευαισθησία για ανάπτυξη καρκίνου. Πράγματι, αρκετά γονίδια έχουν αναγνωρισθεί πλέον ότι συμβάλλουν στον αποκαλούμενο οικογενειακό κίνδυνο για ανάπτυξη σποραδικού καρκίνου. (6)

Δίαιτα και τρόπος ζωής

Έχει υπολογιστεί ότι το 1/3 ως και 1/2 των ορθοκολικών καρκίνων και το 1/4 ως 1/3 περιφερικών αδενωμάτων θα μπορούσαν να αποφευχθούν με τροποποίηση της διαίτας και του τρόπου ζωής.

Παράγοντες που συσχετίζονται με αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης αδενώματος (και καρκίνου) είναι η πρόσληψη υπερβολικής ποσότητας λίπους, η υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ, η παχυσαρκία και το κάπνισμα.

Παράγοντες που προστατεύουν από την ανάπτυξη αδενωμάτων είναι οι φυτικές ίνες, οι φυτικές τροφές γενικά και οι υδατάνθρακες. Επίσης, η αυξημένη φυσική δραστηριότητα, η αυξημένη πρόσληψη ασβεστίου και φυλλικού οξέος φαίνεται να βοηθούν.

Υπάρχουν δεδομένα για 4 παράγοντες ότι ασκούν προφυλακτική δράση για την ανάπτυξη αδενωμάτων στο π. έντερο: τα ΜΣΑΦ, το ασβέστιο, το σελήνιο και η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης. (1)

Καταστάσεις που συσχετίζονται με αδενωματώδεις πολύποδες

Μόνο για 3 καταστάσεις υπάρχει σαφής και αποδεδειγμένη συσχέτιση μεταξύ αυτών και της ύπαρξης ορθοκολικών αδενωμάτων (1):

- 1) *Ουρητηροσιγμοειδοστομία*: τουλάχιστον 29% των ασθενών αναπτύσσουν νεόπλασμα, συνήθως κοντά στη στομία, μετά από τέτοια επέμβαση. Ο μέσος χρόνος που απαιτείται για την ανάπτυξη αδενώματος και καρκινώματος είναι 20 και 26 έτη αντίστοιχα.
- 2) *Μεγαλακρία*: 5-25% των ασθενών με τη νόσο αναπτύσσουν ορθοκολικό καρκίνο και 14-35% αναπτύσσουν αδενώματα.
- 3) *Βακτηριαμία από Streptococcus bovis*: έχει συσχετισθεί με την ύπαρξη καρκίνου π. εντέρου, αδενωμάτων ή ακόμη και FAP.

Οι ασθενείς με τις δυο πρώτες καταστάσεις πρέπει να υποβάλλονται δια βίου σε παρακολούθηση με κολοσκόπηση (δεν είναι ξεκαθαρισμένο το πόσο συχνά) και αυτοί με βακτηριαμία από *S. bovis* σε άμεσο ενδοσκοπικό έλεγχο.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΩΝ ΑΔΕΝΩΜΑΤΩΔΩΝ ΠΟΛΥΠΟΔΩΝ

Συμπτώματα και σημεία

Οι περισσότεροι ασθενείς με αδενώματα είναι ασυμπτωματικοί.

Σε άτομα που τα συμπτώματά τους μπορούν να αποδοθούν στους πολύποδες, το πιο συχνό σύμπτωμα

με το οποίο παρουσιάζονται είναι η αιμορραγία από το ορθό, είτε λανθάνουσα, είτε εμφανής.

Άλλα συμπτώματα που έχουν αποδοθεί στους πολύποδες είναι η δυσκοιλιότητα, η διάρροια και ο μετεωρισμός. Αυτά είναι ιδιαίτερος συχνά στον πληθυσμό, γι' αυτό μόνο αν υποχωρήσουν με την αφαίρεση των πολυπόδων επιβεβαιώνεται η αιτιολογική συσχέτιση. Μεγάλοι πολύποδες του αριστερού κόλου μπορούν να προκαλέσουν δυσκοιλιότητα λόγω στένωσης του αυλού ή πόνο στην κάτω κοιλία λόγω διαλείποντος εγκολεασμού τους.

Ένα σύνδρομο εκκριτικής διάρροιας με σημαντική απώλεια ύδατος και ηλεκτρολυτών μπορεί να προκληθεί από μεγάλα (>3-4 εκ.) λαχνωτά αδενώματα του ορθοσιγμοειδούς. Υπεύθυνη θεωρείται μια εκκριταγωγός ουσία που παράγεται από το νεόπλασμα. (1)

Ανίχνευση των πολυπόδων

Τα μέσα που μπορούν να χρησιμοποιηθούν είναι:

- 1) Έλεγχος κοπράνων για λανθάνουσα ύπαρξη αίματος
- 2) Σιγμοειδοσκόπηση
- 3) Βαριούχος υποκλυσμός παχέος εντέρου
- 4) Κολοσκόπηση: είναι η μέθοδος εκλογής σήμερα, αφού πλέον είναι πολύ πιο εύκολη από ότι στο παρελθόν, ενώ προσφέρει και τη δυνατότητα αντιμετώπισης των αδενωμάτων. Στην πατρίδα μας τουλάχιστον που η εξέταση γίνεται ακόμη με χαμηλό κόστος, οι προηγούμενες μέθοδοι χρησιμοποιούνται ελάχιστα ή καθόλου. Και η κολοσκόπηση όμως έχει τους περιορισμούς της: μπορεί να μην ολοκληρωθεί ως το τυφλό ακόμη και σε 10% των ασθενών, χρειάζεται συχνά καταστολή, ενώ μικροί πολύποδες (<1 εκ.) μπορεί να μην ανιχνευθούν ως και σε 20% των περιπτώσεων, κυρίως πίσω από πτυχές ή σε καμπές του εντέρου. Είναι πολύ σπάνιο όμως να μην ανιχνευθεί ένα μεγάλο αδένωμα. (1)
- 5) CT κολογραφία: πρόκειται για νέα τεχνική που βελτιώνεται συνεχώς. Αν και η ευαισθησία της είναι χαμηλή για την ανίχνευση αδενωμάτων μικρότερων των 5 χιλ., αυτή φαίνεται να αυξάνεται σημαντικά στα μεγαλύτερα αδενώματα, ιδιαίτερα αν η εξέταση γίνεται σε πληθυσμό υψηλού κινδύνου. Ασφαλώς, ένα πρόβλημα για τη χρήση της μεθόδου αποτελεί η ακτινοβολία στην οποία εκτίθενται οι ασθενείς. (1)

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΑΔΕΝΩΜΑΤΩΝ

Η εξέλιξη ενός αδενώματος σε καρκίνωμα είναι

μάλλον αργή και φαίνεται ότι χρειάζεται αρκετά έτη. Το μέγεθος και η ιστολογία του αρχικού πολύποδα παίζουν σημαντικό ρόλο στο χρόνο που απαιτεί η εξέλιξη αυτή. Μεγαλύτεροι πολύποδες, με σοβαρότερους βαθμούς δυσπλασίας χρειάζονται λιγότερο χρόνο. Αν και έχει φανεί ότι μερικά αδενώματα υποχωρούν σε μέγεθος με την πάροδο του χρόνου, είναι σκόπιμο κάθε πολύποδας που συναντούμε στο π. έντερο να αφαιρείται. (1)

Έχει υπολογιστεί ότι ένα αδένωμα με ήπια δυσπλασία χρειάζεται 8 έτη για να εξελιχθεί σε καρκίνο, ενώ ένα αδένωμα με σοβαρή δυσπλασία χρειάζεται 3,6 έτη. (7)

Πολλαπλά αδενώματα και καρκινώματα

Η παρουσία ενός αδενώματος αποτελεί δείκτη ενός παχέος εντέρου με προδιάθεση για ανάπτυξη νεοπλασίας. 30-50% των ασθενών με ένα αδένωμα έχουν τουλάχιστον ένα ακόμη σύγχρονο αδένωμα. Σύγχρονο αδένωμα βρίσκεται στο 30% των ασθενών με καρκίνωμα π. εντέρου και σε 50-85% των ασθενών με δυο ή περισσότερους σύγχρονους καρκίνους. Για τους λόγους αυτούς είναι απαραίτητη η διενέργεια ολικής κολοσκόπησης πριν από χειρουργική επέμβαση για καρκίνο, αφού το αποτέλεσμά της μπορεί να επηρεάσει τη χειρουργική προσέγγιση. (1)

Ενδοσκοπική αντιμετώπιση

Γίνεται κατά τη διάρκεια της κολοσκόπησης. Ο τρόπος επιλέγεται ανάλογα με το μέγεθος και τη μορφολογία του πολύποδα. Για μικρούς πολύποδες (<0,5 εκ.) μπορεί να επαρκεί απλός θερμοκαυτηριασμός, ενώ για μεγαλύτερους απαιτείται πολυποδεκτομή. Σκοπός πάντοτε είναι η πλήρης εκτομή του πολύποδα, ο οποίος αποστέλλεται ολόκληρος για βιοψία. Μεγάλοι πολύποδες, ιδίως αν είναι επίπεδοι, μπορεί να χρειαστούν τμηματική εκτομή (piecemeal polypectomy). Μετά από προφανώς πλήρη εκτομή ενός μεγάλου αδενώματος, είναι σκόπιμος ο επανέλεγχος μετά από 3-6 μήνες για επιβεβαίωση. Αν ένας πολύποδας δεν είναι δυνατό να αφαιρεθεί πλήρως μετά από 2-3 ενδοσκοπικές συνεδρίες, συνιστάται η χειρουργική αντιμετώπισή του.

Αντιμετώπιση του κακοήθους πολύποδα

Ο όρος αφορά αδενώματα με εστία καρκινώματος που διηθεί πέρα από τη βλεννογόνια μυϊκή στιβάδα,

προς τον υποβλεννογόνιο χιτώνα.

Η πλήρης ενδοσκοπική πολυποδεκτομή ενός αδενώματος που περιέχει μη διηθητικό καρκίνωμα είναι θεραπευτική. Ο προβληματισμός γίνεται μεγαλύτερος όταν ο πολύποδας περιέχει διηθητικό καρκίνωμα. Αν και οι περισσότερες από αυτές τις βλάβες αντιμετωπίζονται επαρκώς ενδοσκοπικά, περίπου 10% των ασθενών θα υποστούν μια ανεπιθύμητη εξέλιξη, όπως υπολειμματικό καρκίνο στο τοίχωμα του εντέρου ή στους λεμφαδένες, είτε κατά τη χρονική στιγμή της πολυποδεκτομής, είτε κατά την επανεξέταση. Για το λόγο αυτό έχουν αναγνωριστεί συγκεκριμένα ευνοϊκά και μη ευνοϊκά ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά που χρησιμοποιούνται για να ταξινομήσουν τους ασθενείς σε ομάδες χαμηλού και υψηλού κινδύνου για ανεπιθύμητη εξέλιξη.

Ευνοϊκά χαρακτηριστικά θεωρούνται: η καλή ή μέτρια διαφοροποίηση, η απουσία διήθησης αγγείων ή λεμφαγγείων, τα καθαρά όρια πολυποδεκτομής και η απουσία διήθησης του υποβλεννογόνιου χιτώνα του τοιχώματος.

Μη ευνοϊκά χαρακτηριστικά θεωρούνται: η χαμηλή διαφοροποίηση, η παρουσία διήθησης αγγείων ή λεμφαγγείων, η διήθηση των ορίων πολυποδεκτομής και η διήθηση του υποβλεννογόνιου χιτώνα.

Αν δεν υπάρχει κανένα από αυτά τα μη ευνοϊκά χαρακτηριστικά, τότε ο ασθενής θεωρείται θεραπευμένος με την ενδοσκοπική πολυποδεκτομή. Αν όμως υπάρχουν ένα ή περισσότερα από αυτά τα μη ευνοϊκά χαρακτηριστικά, η πιθανότητα ανεπιθύμητης εξέλιξης είναι 10-25%. Σε αυτές τις περιπτώσεις πρέπει να γίνεται χειρουργική επέμβαση, λαμβάνοντας υπόψη τους κινδύνους λόγω ηλικίας ή συνυπαρχουσών ασθενειών. (1,2)

Παρακολούθηση μετά την πολυποδεκτομή

Αναδρομικές μελέτες έχουν δείξει ότι η πιθανότητα υποτροπής του αδενώματος είναι 20% στα 5 έτη και φτάνει το 50% στα 15 έτη μετά την πολυποδεκτομή. Υπάρχει όμως μια γενική συμφωνία ότι τα υποτροπιάζοντα αδενώματα είναι μικρότερα και είναι λιγότερο πιθανό να περιέχουν σοβαρή ιστολογική αλλοίωση, συγκριτικά με τις αρχικές βλάβες.

Ουσιαστικά, όλες οι μελέτες συμφωνούν ότι η παρουσία πολλαπλών αδενωμάτων στην αρχική εξέταση είναι σημαντικός προγνωστικός δείκτης για την ανάπτυξη ενός μεταγενέστερου αδενώματος (και καρκινώματος).

Μέχρι σήμερα έχουν γίνει πολλές μελέτες για την εκτίμηση της πολυποδεκτομής στη συχνότητα του

καρκίνου. Αυτό που έχει φανεί είναι ότι η ενδοσκοπική αφαίρεση όλων των πολυπόδων του π. εντέρου προσφέρει σημαντικό όφελος και μειώνει σαφώς τη συχνότητα του καρκίνου. Επίσης, η παρακολούθηση στην οποία υποβάλλονται αυτοί οι ασθενείς έχει σαν αποτέλεσμα την ανίχνευση του καρκίνου σε πρωιμότερο στάδιο και την καλύτερη πορεία τους. (1)

- Αν ο ασθενής είναι υψηλού κινδύνου (3 ή περισσότερα αδενώματα, μεγάλο αδένωμα >1 εκ., λαχνωτό αδένωμα, παρουσία υψηλόβαθμης δυσπλασίας, συγγενής 1^{ου} βαθμού με ορθοκολικό καρκίνο), τότε η επανάληψη της κολοσκόπησης γίνεται μετά από 3 έτη.
- Αν ο ασθενής είναι χαμηλού κινδύνου (1-2 μικρά σωληνώδη αδενώματα <1 εκ., ελεύθερο οικογενειακό ιστορικό), τότε η επανεξέταση γίνεται μετά από 5 έτη.

Όταν κατά την παρακολούθηση διαπιστωθεί σε μια εξέταση ότι το π. έντερο δεν έχει πολύποδες, τότε η επανεξέταση γίνεται μετά από 5 έτη. (8)

ΜΗ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΟΙ ΠΟΛΥΠΟΔΕΣ

Υπερπλαστικοί

Είναι οι πιο συνήθεις μη νεοπλασματικοί πολύποδες. Συνήθως είναι μικροί, με το μέσο μέγεθός τους να μην ξεπερνάει τα 5 χιλ. Πολύ σπάνια έχουν αναφερθεί υπερπλαστικοί πολύποδες μεγαλύτεροι των 10 χιλ.

Οι πολύποδες αυτοί δεν παρουσιάζουν την κυτταρική ατυπία που είναι χαρακτηριστική των αδενωμάτων. Έχουν όμως περιγραφεί μεικτοί πολύποδες που περιέχουν τόσο υπερπλαστικό, όσο και αδενωματώδες στοιχείο. Αποτελούν το 13% όλων των υπερπλαστικών πολυπόδων. Όταν αυτοί οι πολύποδες είναι μεγαλύτεροι σε μέγεθος, έχουν έκδηλη αρχιτεκτονική διαταραχή, πυρηνική ατυπία και μιτώσεις στην άνω ζώνη των κρυπτών, τότε θεωρούνται περισσότερο αδενωματώδεις παρά υπερπλαστικοί και λέγονται *οδοντωτά αδενώματα*. Οι πολύποδες αυτοί έχουν τη δυνατότητα κακοήθους εξέλιξης και φαίνεται ότι περίπου 10% των ορθοκολικών καρκίνων προέρχονται από αυτούς. (1,2)

Γενικώς, οι σποραδικοί υπερπλαστικοί πολύποδες θεωρείται ότι έχουν ελάχιστη ή και καθόλου δυνατότητα για κακοήθη εξέλιξη. Όταν όμως είναι μεγάλοι (>1 εκ.), πολυάριθμοι (>20), εντοπίζονται στο εγγύς κόλον και υπάρχει οικογενειακό ιστορικό καρκίνου π. εντέρου, τότε μπορεί να συσχετίζονται με την ανάπτυξη νεοπλασίας. (1)

Υπερπλαστικοί πολύποδες παρουσιάζονται σε 20-35% των ατόμων. Η συχνότητά τους αυξάνει με

την ηλικία και είναι πιο συχνοί στο ορθοσιγμοειδές (περισσότεροι από τα αδενώματα) και λιγότερο συχνοί στο εγγύς κόλον.

Αντιμετώπιση

Σπανίως προκαλούν συμπτώματα, αλλά επειδή δεν μπορούν να διαχωρισθούν μακροσκοπικά από τους αδενωματώδεις ή οδοντωτούς πολύποδες, συνήθως αφαιρούνται ενδοσκοπικά. Επί του παρόντος, οι κατευθυντήριες οδηγίες δεν συνιστούν παρακολούθηση για τους σποραδικούς υπερπλαστικούς πολύποδες που αφαιρούνται. Σκόπιμη είναι όμως η παρακολούθηση των ασθενών με μεγάλους, πολλαπλούς και εντοπιζόμενους στο εγγύς κόλον υπερπλαστικούς πολύποδες, ιδίως αν υπάρχει οικογενειακό ιστορικό καρκίνου π. εντέρου. Τα οδοντωτά αδενώματα αφαιρούνται ενδοσκοπικά και η παρακολούθηση γίνεται όπως και των άλλων αδενωμάτων. (1)

Βλεννογονικοί πολύποδες

Αποτελούνται από φυσιολογικό βλεννογόνο και δεν έχουν κλινική σημασία.

Νεανικοί πολύποδες

Είναι βλεννογονικοί όγκοι που αποτελούνται κυρίως από περίσσεια χορίου και διατεταμένους κυστικούς αδένες, παρά από περίσσεια επιθηλιακών κυττάρων, και ταξινομούνται ως αμαρτώματα. Παρουσιάζονται συνήθως στην ηλικία 1-7 ετών και σπάνια σε ενήλικες. Πιο συχνά είναι μονήρεις και έχουν την τάση να εντοπίζονται στο ορθό. Όταν είναι μονήρεις δεν έχουν κακώθες δυναμικό, αντίθετα όταν είναι πολλαπλοί υπάρχει κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου λόγω παρουσίας αδενωματώδους επιθηλίου σε κάποιον από τους πολύποδες. (1,2)

Πολύποδες Peutz-Jeghers

Πρόκειται για αμαρτωματώδη βλάβη, η οποία χαρακτηρίζεται από αδενικό επιθήλιο υποστηριζόμενο από ένα διακλαδιζόμενο δίκτυο καλά ανεπτυγμένων λείων μυικών ινών, ευρισκόμενο σε συνέχεια με τη βλεννογόνια μυική στιβάδα. Αυτοί οι πολύποδες σχεδόν πάντα είναι πολλαπλοί και, σε συνδυασμό με τις εξωεντερικές εκδηλώσεις, αποτελούν το σύνδρομο Peutz-Jeghers. (1)

Φλεγμονώδεις (ψευδοπολύποδες)

Παρατηρούνται στη φάση επούλωσης κάποιας φλεγμονής. Σχηματίζονται από ολικού πάχους εξέλκωση του επιθηλίου, ακολουθούμενη από αναγεννητική διαδικασία, η οποία αφήνει το βλεννογόνο σε μια

ακανόνιστη πολυποειδή διαμόρφωση. Μπορεί να είναι μεγάλοι και μονήρεις, μιμούμενοι μια νεοπλασματική μάζα, ή πολλαπλοί, μιμούμενοι πολυποδιασικό σύνδρομο. Οποιοσδήποτε τύπος σοβαρής κολίτιδας, μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία φλεγμονωδών πολυπόδων. Η σημασία αυτών των πολυπόδων, οι οποίοι δεν έχουν νεοπλασματικό δυναμικό, είναι ότι συχνά παρουσιάζονται στο παχύ έντερο ασθενών υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη καρκίνου (π.χ. ελκώδης κολίτιδα), επομένως θα πρέπει να διακριθούν από τις νεοπλασμαστικές βλάβες που έχουν κακώθες δυναμικό. (1)

Υποβλεννογονίες βλάβες

Σ' αυτές ανήκουν οι μη επιθηλιακής προέλευσης πολυποειδείς σχηματισμοί. Αυτοί είναι σπάνιοι στο π. έντερο, με την εξαίρεση των λιπωμάτων, τα οποία κατά κανόνα είναι ασυμπτωματικά, ανακαλύπτονται τυχαία και δεν είναι επικίνδυνα για τον ασθενή.

ΚΛΗΡΟΝΟΜΟΥΜΕΝΑ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΑ ΠΟΛΥΠΟΔΙΑΣΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ

Αναφέρονται στην παρουσία πολυάριθμων πολυποειδών βλαβών κατά μήκος του πεπτικού σωλήνα. Τα περισσότερα τέτοια σύνδρομα είναι κληρονομούμενα και συσχετίζονται με αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης καρκίνου π. εντέρου. Οι πρόσφατες εξελίξεις στη γενετική έχουν επιτρέψει πλέον και τον καθορισμό των υπεύθυνων γονιδίων.

Οικογενής αδενωματώδης πολυποδίαση (FAP)

Είναι το πιο συχνό σύνδρομο αδενωματώδους πολυποδίασης. Το υπεύθυνο γονίδιο για το σύνδρομο είναι το APC στο χρωμόσωμα 5.

Κλινικώς, το σύνδρομο χαρακτηρίζεται από την προοδευτική ανάπτυξη εκατοντάδων ως χιλιάδων αδενωματώδων πολυπόδων στο π. έντερο. Οι μισοί ασθενείς έχουν αναπτύξει πολύποδες στην ηλικία των 15 ετών. Η ανάπτυξη ορθοκολικού καρκίνου είναι αναπόφευκτη για τους ασθενείς αυτούς και συμβαίνει περίπου 10-15 έτη μετά την έναρξη της πολυποδίασης. Η διάγνωση γίνεται εύκολα με σιγμοειδοσκόπηση, αν και είναι προτιμότερη η ολική κολοσκόπηση για να εκτιμηθεί πλήρως ο φαινότυπος της νόσου και να αποκλεισθεί η ύπαρξη καρκίνου.

Η παρουσία περισσότερων από 100 πολυπόδων και η επιβεβαίωση ότι πρόκειται για αδενώματα θέτει τη διάγνωση του συνδρόμου FAP.

Ο γενετικός έλεγχος συνιστάται να γίνεται στα

άτομα που κινδυνεύουν να έχουν τη μετάλλαξη στην ηλικία των 10-12 ετών και βοηθά στο να καθοριστεί η περαιτέρω αντιμετώπισή τους.

Αφού τεθεί η διάγνωση, είναι σκόπιμο να γίνεται άμεσα κολεκτομή, ακόμα και σε ασυμπτωματικούς ασθενείς, εκτός αν δεν έχει συμπληρωθεί η εφηβεία. Τα δεδομένα που υπάρχουν σήμερα συνηγορούν υπέρ της ολικής πρωκτοκολεκτομής με ειλεοστομία ή ειλεοπρωκτική αναστόμωση. Υπάρχουν όμως ασθενείς που δεν δέχονται τις επιλογές αυτές και προτιμούν την υφολική κολεκτομή με ειλεο-ορθική αναστόμωση. Οι ασθενείς αυτοί πρέπει να προσαρμοστούν σε ένα εντατικό πρόγραμμα παρακολούθησης (ορθοσκόπηση κάθε 3-6 μήνες) και να αποδεχτούν ένα κίνδυνο περίπου 10% ανάπτυξης καρκίνου στο ορθό, παρά την εντατική παρακολούθηση. (1)

Οι ασθενείς με FAP συχνά αναπτύσσουν όγκους και σε άλλα όργανα του σώματος. Σχεδόν όλοι παρουσιάζουν πολύποδες στομάχου και λεπτού εντέρου. Στο στόμαχο πρόκειται συνήθως για μη νεοπλασματικούς κυστικούς αδενικούς πολύποδες, το 25% των οποίων παρουσιάζει επιθηλιακή δυσπλασία λόγω μετάλλαξης στο γονίδιο APC. Γαστρικά αδενώματα παρουσιάζονται μόνο σε 5% των ασθενών, ενώ η ανάπτυξη καρκίνου είναι σπάνια. Δωδεκαδακτυλικά αδενώματα παρουσιάζονται σε 60-90% των ασθενών και έχουν την τάση να προσβάλλουν την περιληκυθική περιοχή, προκαλώντας μερικές φορές ακόμη και απόφραξη του χοληδόχου ή του παγκρεατικού πόρου. 50-85% των ασθενών παρουσιάζουν αδενωματώδεις αλλοιώσεις του φύματος Vater. Αποτέλεσμα αυτού είναι ο κίνδυνος για ανάπτυξη καρκίνου στο δωδεκαδάκτυλο (κυρίως στην περιληκυθική περιοχή) να φτάνει το 4-12% και να αποτελεί την πρώτη αιτία θανάτου των ασθενών αυτών μετά από προφυλακτική κολεκτομή. Επομένως, είναι σκόπιμη η ενδοσκοπική παρακολούθηση του ανώτερου πεπτικού κάθε 1-3 έτη, αρχίζοντας στην ηλικία των 20 ετών ή την περίοδο της κολεκτομής.

Αδενώματα στη νήστιδα και στον ειλέο παρουσιάζουν το 40% και το 20% των ασθενών αντίστοιχα, αλλά η ανάπτυξη καρκίνου στις θέσεις αυτές είναι σπάνια.

Οι ασθενείς με FAP παρουσιάζουν πολύ συχνά (ως 90%) οστεώματα στην κάτω γνάθο και ανωμαλίες των οδόντων. Τα οστεώματα δεν έχουν κακώθες δυναμικό και αφαιρούνται μόνο αν προκαλούν συμπτώματα ή για κοσμητικούς λόγους.

Μια ιδιαίτερα σοβαρή και θανατηφόρος επιπλοκή του συνδρόμου είναι η ανάπτυξη δεσμοειδών όγκων του μεσεντερίου. Παρατηρούνται σε 4-32% των ασθενών, κυρίως μετά από λαπαροτομή (π.χ. για πρωκτοκολεκτομή), αλλά και αυτόματα. (1)

Σύνδρομο Gardner's

Πρόκειται για οικογενή νόσο που χαρακτηρίζεται από γαστρεντερικούς πολύποδες (όπως το FAP), οστεώματα και μια ποικιλία καλοήθων όγκων των μαλακών μορίων και άλλες εξωεντερικές εκδηλώσεις. Και αυτό το σύνδρομο οφείλεται σε μεταλλάξεις του γονιδίου APC. (1)

Σύνδρομο Turcot's

Οι ασθενείς παρουσιάζουν πολύποδες π. εντέρου (από ένα ως πολυάριθμους) και πρωτοπαθείς όγκους του ΚΝΣ. Υπάρχουν δυο ομάδες ασθενών. Στην πιο συνηθισμένη ομάδα, οι ασθενείς έχουν μετάλλαξη του γονιδίου APC, και έχουν την τάση να παρουσιάζουν μυελοβλαστώματα στον εγκέφαλο. Στη δεύτερη ομάδα, οι ασθενείς έχουν μετάλλαξη στα γονίδια DNA MMR (όπως αυτοί με HNPCC) και παρουσιάζουν γλοιοβλαστώματα. (1)

Εξασθενημένο FAP

Οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν λιγότερα αδενώματα συγκριτικά με το κλασικό FAP, τα οποία έχουν την τάση να είναι επίπεδα και να συγκεντρώνονται στο εγγύς κόλον. Και αυτό το σύνδρομο οφείλεται σε μεταλλάξεις του γονιδίου APC. (1)

Αμαρτωματώδη πολυποδιασικά σύνδρομα

Είναι οικογενή σύνδρομα που χαρακτηρίζονται από πολλαπλούς αμαρτωματώδεις πολύποδες του γαστρεντερικού σωλήνα. Σε αυτά περιλαμβάνονται τα εξής:

- *Σύνδρομο Peutz-Jeghers*: Χαρακτηρίζεται από μελάγχρωση του δέρματος και των βλενογόνων (κυρίως πέριξ του στόματος, της ρινός και των χειλέων, εντός του στόματος, στα χέρια και στα πόδια, αλλά και στην περιπρωκτική και γεννητική περιοχή) και αμαρτωματώδεις πολύποδες του πεπτικού σωλήνα (στο στόμαχο, το λεπτό έντερο και το παχύ έντερο). Η πολυποδίαση είναι πιο έντονη στο λεπτό έντερο. Το σύνδρομο συνήθως οφείλεται σε μεταλλάξεις του γονιδίου STK11/LKB1. Η μέση ηλικία διάγνωσης του συνδρόμου είναι τα 23-26 έτη. Ανάπτυξη καρκίνου έχει παρατηρηθεί σε όλες τις μοίρες του λ. εντέρου και στο π. έντερο. Αν και υπάρχει η υπόθεση ότι οφείλεται στην ύπαρξη σπάνιων εστίων αδενωματώδους επιθηλίου εντός των πολυπόδων, τα τελευταία δεδομένα δείχνουν ότι η απώλεια του γονιδίου STK11/LKB1 αυξάνει την πιθανότητα καρκινογένεσης, πιθανώς διότι το γονίδιο αυτό συμπεριφέρεται ως ογκοκατασταλτικό.

Ανάπτυξη καρκίνου μπορεί να παρατηρηθεί σε

οποιοδήποτε σημείο του πεπτικού σωλήνα, αλλά και σε άλλα όργανα, όπως στους μαστούς, στο πάγκρεας και στα χοληφόρα. Επίσης, παρατηρούνται κύστεις και άλλοι όγκοι των ωοθηκών, καθώς και όγκοι των όρχεων, προερχόμενοι από τα κύτταρα Sertoli. (1)

- **Σύνδρομο νεανικής πολυποδίασης:** Οι νεανικοί πολύποδες είναι συνήθως μονήρεις και εντοπίζονται κατά κύριο λόγο στο ορθό. Στο σύνδρομο αυτό είναι πολλαπλοί και μπορούν να εντοπίζονται σε όλο το μήκος του πεπτικού σωλήνα. Η διάγνωση του συνδρόμου γίνεται εξ αποκλεισμού. Πρέπει να αποκλείονται άλλα σύνδρομα που συσχετίζονται με νεανικούς πολύποδες (νόσος Cowden's και σύνδρομο Bannayan-Riley-Ruvalcaba) και παρουσιάζουν και εξωεντερικές εκδηλώσεις. Όταν γίνει αυτό, για να τεθεί η διάγνωση πρέπει να πληρείται ένα από τα κάτωθι κριτήρια: α) περισσότεροι από 5 νεανικοί πολύποδες στο π. έντερο, β) νεανικοί πολύποδες σε όλο το μήκος του γαστρεντερικού σωλήνα, γ) οποιοσδήποτε αριθμός νεανικών πολυπόδων του γαστρεντερικού σωλήνα σε ασθενή με οικογενειακό ιστορικό νεανικών πολυπόδων. Το σύνδρομο αυτό δεν έχει εξωεντερικές εκδηλώσεις.

Οι νεανικοί πολύποδες προκαλούν συμπτώματα κατά την παιδική ηλικία, ενώ τα σύνδρομα αδενωμάτωσης συνήθως γίνεται εμφανή κατά την πρώιμη ενήλικη ζωή.

Ο κίνδυνος για ανάπτυξη καρκίνου π. εντέρου και ανώτερου πεπτικού είναι αυξημένος στους ασθενείς με το σύνδρομο και οφείλεται είτε στη συνύπαρξη αδενωμάτων πολυπόδων, είτε στην ύπαρξη μεικτών πολυπόδων (νεανικοί-αδενωμάτωσης).

Έχουν βρεθεί δυο γονίδια που είναι υπεύθυνα για το 40% περίπου των περιπτώσεων: τα MADH4 (SMAD4) και BMPR1A.

Η διάγνωση γίνεται ενδοσκοπικά. Ο αρχικός έλεγχος ανώτερου και κατώτερου πεπτικού πρέπει να γίνεται στην ηλικία των 15 ετών, αν δεν έχουν υπάρξει συμπτώματα νωρίτερα. Γενικώς, οι νεανικοί πολύποδες πρέπει να αφαιρούνται λόγω της τάσης τους να αιμορραγούν και να προκαλούν απόφραξη. Η ενδοσκοπική αντιμετώπιση είναι αρκετή για ασθενείς με μικρό αριθμό πολυπόδων, αλλά όταν αυτοί είναι πολλοί μπορεί να απαιτηθεί κολεκτομή. (1)

- **Σύνδρομο συσχετιζόμενα με νεανική πολυποδίαση:** Πρόκειται για τη νόσο Cowden's και το σύνδρομο Bannayan-Riley-Ruvalcaba, στα οποία παρατηρούνται νεανικοί πολύποδες, σε συνδυασμό με εξωεντερικές εκδηλώσεις. Πιο συχνά υπεύθυνη είναι

η μετάλλαξη ενός ογκοκατασταλτικού γονιδίου (PTEN). Πρόκειται για σπάνιες οντότητες. (1)

- **Σπάνια κληρονομούμενα αμαρτωματώδη πολυποδιστικά σύνδρομα (1):**

1) **Κληρονομικό σύνδρομο μεικτής πολυποδίασης:** Οι πολύποδες εντοπίζονται μόνο στο π. έντερο και είναι διαφόρων ιστολογικών τύπων, αν και οι περισσότεροι είναι νεανικοί. Η πρωιμότερη αναφερόμενη έναρξη του συνδρόμου είναι στην ηλικία των 23 ετών, η μέση ηλικία ανάπτυξης συμπτωμάτων τα 40 έτη και ανάπτυξης καρκίνου τα 47 έτη.

2) **Εντερική γαγγλιονευρωμάτωση και νευροϊνομάτωση:** Περίπου 25% των ασθενών με σύνδρομο von Recklinghausen's έχουν πολλαπλά νευροϊνώματα ή γαγγλιονευρώματα του ανώτερου πεπτικού. Τέτοιοι όγκοι έχουν παρατηρηθεί και χωρίς το σύνδρομο αυτό, όπως σε ασθενείς με πολλαπλή ενδοκρινική νεοπλασία τύπου 2B.

3) **Devon Family Syndrome:** Πρόκειται για μια οικογένεια με πολλαπλούς και υποτροπιάζοντες ινώδεις πολύποδες του πεπτικού.

4) **Basal Cell Nevus Syndrome:** Μερικοί ασθενείς με το σύνδρομο αυτό μπορεί να παρουσιάζουν πολλαπλούς γαστρικούς αμαρτωματώδεις πολύποδες.

ΜΗ ΚΛΗΡΟΝΟΜΟΥΜΕΝΑ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΑ ΠΟΛΥΠΟΔΙΑΣΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ

-Σύνδρομο Cronkhite-Canada

Χαρακτηρίζεται από την παρουσία διάχυτης γαστρεντερικής πολυποδίασης, δυστροφικές αλλοιώσεις των ονύχων, αλωπεκία, μελάγχρωση δέρματος, διάρροια, απώλεια βάρους, κοιλιακό άλγος και επιπλοκές της κακής θρέψης. Η μέση ηλικία των ασθενών είναι τα 62 έτη. Το σύνδρομο παρουσιάζεται οξέως και η κατάσταση του ασθενούς επιδεινώνεται γρήγορα. Η πρόγνωση του συνδρόμου είναι κακή διότι δεν υπάρχει ειδική θεραπεία. Έχουν δοκιμαστεί διάφορα μέσα (αντιβιοτικά, κορτικοειδή, χειρουργική επέμβαση), αλλά πιο αποτελεσματική φαίνεται η εντατική υποστήριξη της θρέψης του ασθενούς, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε υποχώρηση του συνδρόμου. (1)

-Σύνδρομο υπερπλαστικής πολυποδίασης

Χαρακτηρίζεται από την παρουσία πολυάριθμων υπερπλαστικών πολυπόδων στο π. έντερο. Η WHO ορίζει το σύνδρομο ως εξής: 1) τουλάχιστον 5 υπερ-

πλαστικοί πολύποδες εγγύτερα του σιγμοειδούς, εκ των οποίων οι δυο μεγαλύτεροι των 10 χιλ., 2) οποιοσδήποτε αριθμός υπερπλαστικών πολυπόδων εγγύτερα του σιγμοειδούς σε άτομο με συγγενή πρώτου βαθμού που έχει το σύνδρομο, 3) περισσότεροι από 30 πολύποδες, κατανεμημένους σε όλο το π. έντερο. Μπορεί να συνυπάρχουν αδενώματα, αλλά η ανάπτυξη καρκίνου δεν είναι συνηθής. Παρ' όλα αυτά, συνιστάται παρακολούθηση με κολοσκόπηση κάθε 1-3 έτη. (1)

-Λεμφωματούδης πολυποδίαση

Το λέμφωμα μπορεί να παρουσιαστεί με τη μορφή πολυπόδων του πεπτικού σωλήνα. Διάφοροι τύποι Hodgkin's και non-Hodgkin's λεμφωμάτων μπορούν να παρουσιαστούν με αυτόν τον τρόπο, συμπεριλαμβανομένης και της ανοσοϋπερπλαστικής νόσου του λ. εντέρου. (1)

-Λεμφοειδής οζώδης υπερπλασία

Πρόκειται για σπάνια λεμφοϋπερπλαστική κατάσταση που δεν συσχετίζεται με συγκεκριμένη νόσο. Αυτοί οι πολύποδες είναι πιο συχνοί στο λ. έντερο, έχουν διάμετρο 3-6 χιλ., και δεν προκαλούν συμπτώματα. (1)

ΠΟΛΥΠΟΔΕΣ ΣΤΟΜΑΧΟΥ

Συνήθως είναι ασυμπτωματικοί και βρίσκονται τυχαία σε ενδοσκοπικό έλεγχο για ενοχλήματα που αποδίδονται στο ανώτερο πεπτικό (επιγαστραλγία, έμετοι, μετεωρισμός, δυσπεψία). Μπορεί να είναι σποραδικοί ή στα πλαίσια πολυποδιασικού συνδρόμου, μονήρεις ή πολλαπλοί, επίπεδοι ή έμμοιχοι. Το μέγεθός τους, γενικώς, δεν ξεπερνάει το 1 εκ., αλλά μερικές φορές μπορεί να φτάσει αρκετά εκατοστά. (9)

Η μέθοδος εκλογής για τη διάγνωση και την αντιμετώπισή τους είναι η ενδοσκόπηση ανώτερου πεπτικού. Χειρουργική αντιμετώπιση γίνεται μόνο αν δεν είναι εφικτή η ενδοσκοπική.

Οι πολύποδες στομάχου διακρίνονται σε επιθηλιακούς και μη επιθηλιακούς.

Επιθηλιακοί πολύποδες

Διακρίνονται σε μη νεοπλαστικούς και νεοπλασματικούς. Αντίθετα με τους πολύποδες του π. εντέρου, οι περισσότεροι γαστρικοί πολύποδες (80-90%) είναι μη νεοπλασματικοί και σε αυτούς συμπεριλαμβάνονται οι κυστικοί αδενικοί (fundic gland) και οι υπερπλα-

στικοί. Στους νεοπλασματικούς πολύποδες συμπεριλαμβάνονται τα αδενώματα και τα πολυποειδή καρκινώματα.

Κυστικοί αδενικοί πολύποδες

Αποτελούν ως και 47% όλων των γαστρικών πολυπόδων. Είναι πιο συνηθεις στις γυναίκες και στις ηλικίες 40-69 ετών. Η παθογένεσή τους είναι άγνωστη και συνήθως η εμφάνισή τους είναι σποραδική, αλλά παρατηρούνται με αυξημένη συχνότητα σε ασθενείς με σύνδρομο FAP. Αν και οι πολύποδες αυτοί θεωρείται ότι έχουν ελάχιστο ή καθόλου κακώδες δυναμικό, μερικές μελέτες έχουν δείξει αυξημένη πιθανότητα συνύπαρξης ορθοκολικών αδενωμάτων ή καρκινωμάτων στους ασθενείς που τους έχουν. Η ανάπτυξη δυσπλασίας και αδενωματούδους αλλοίωσης στους κυστικούς αδενικούς πολύποδες φτάνει το 1-1,9% στις σποραδικές περιπτώσεις και το 25-44% στους ασθενείς με FAP. Στους ασθενείς με FAP έχει αναφερθεί κακώδης εξαλλαγή των πολυπόδων αυτών. (9)

Ιστολογικώς, χαρακτηρίζονται από διατεταμένους αδένες που σχηματίζουν μικροκύστες και καλύπτονται από τοιχωματικά και θεμέλια κύτταρα τύπου θόλου (fundic).

Ενδοσκοπικώς, συνήθως βρίσκονται στο θόλο και στο σώμα του στομάχου. Μπορεί να είναι μονήρεις, αλλά συνήθως είναι πολλαπλοί και συρρέοντες και η διάμετρός τους είναι 2-3 χιλ.

Υπερπλαστικοί πολύποδες

Είναι οι πιο συνηθεις πολυποειδείς βλάβες του στομάχου και αποτελούν το 28-75% όλων των γαστρικών πολυπόδων. Άνδρες και γυναίκες προσβάλλονται εξ ίσου, κυρίως μετά την ηλικία των 60 ετών. Οι πολύποδες αυτοί θεωρούνταν παλαιότερα ως μη έχοντες κακώδες δυναμικό, αλλά αυτό δεν ισχύει πλέον, λόγω του αυξανόμενου αριθμού περιστατικών με δυσπλαστικές αλλοιώσεις ή καρκίνωμα εντός υπερπλαστικού πολύποδα. Σε μελέτες από την Ιαπωνία έχει διαπιστωθεί η ύπαρξη δυσπλασίας στο 4% και καρκίνου στο 2,1% των υπερπλαστικών πολυπόδων. Η συχνότητα της προερχόμενης από υπερπλαστικούς πολύποδες δυσπλασίας είναι αμφιλεγόμενη και κυμαίνεται μεταξύ 1,9-19%, ενώ η συχνότητα καρκίνου μεταξύ 0-3,5%. (9)

Αντίθετα με τους κυστικούς αδενικούς πολύποδες, οι οποίοι προέρχονται από φυσιολογικό γαστρικό βλεννογόνο, οι υπερπλαστικοί πολύποδες συσχετίζονται με χρόνια γαστρίτιδα, κυρίως αυτοάνοση και από *Helicobacter pylori*. Αναφέρεται μάλιστα ότι η εκρίζωση του *Hp* μπορεί να μειώσει το μέγεθος των υπερπλαστικών πολυπόδων. (2,9)

Ιστολογικώς, οι γαστρικοί υπερπλαστικοί πολύποδες διαφέρουν από αυτούς του π. εντέρου κατά το ότι έχουν υποβλενογόνο οίδημα, με προέχουσα υπερπλασία των βοθρίων και φλεγμονή του χορίου.

Ενδοσκοπικώς, οι υπερπλαστικοί πολύποδες μπορεί να βρίσκονται σε οποιοδήποτε σημείο του στομάχου και το μέγεθός τους κυμαίνεται από λίγα χιλιοστά ως αρκετά εκατοστά. Μπορεί να είναι μονήρεις ή πολλαπλοί, επίπεδοι ή έμμοιχοι. Αν είναι πολλαπλοί, η πιθανότητα συνύπαρξης ατροφικής γαστρίτιδας είναι 20-30% και συνήθως εντοπίζονται στον εγγύς στόμαχο.

Γαστρικοί αδενωματώδεις πολύποδες

Αποτελούν το 7-10% των γαστρικών πολύποδων. Είναι προκαρκινικές βλάβες με τον κίνδυνο να αυξάνεται ανάλογα με το μέγεθος και την ιστολογία τους. Ως και 40% των γαστρικών αδενωμάτων μπορεί να έχουν εστία αδενοκαρκινώματος, ιδίως αν η διάμετρός τους είναι μεγαλύτερη των 2 εκ. Τα αδενώματα μπορεί να είναι σωληνώδη, λαχνωτά ή σωληνολαχνωτά, με τον κίνδυνο ανάπτυξης κακοήθειας να είναι μεγαλύτερος στους δυο τελευταίους τύπους. Οι βλάβες αυτές συχνά παρουσιάζονται σε έδαφος ατροφίας του γαστρικού βλενογόνου και είναι δείκτης αυξημένης πιθανότητας ανάπτυξης καρκίνου σε άλλο σημείο του στομάχου. Τα γαστρικά αδενώματα έχουν συσχετισθεί με το σύνδρομο FAP, αλλά όχι τόσο συχνά όσο οι κυστικοί αδενικοί πολύποδες. (9)

Η ενδοσκοπική εκτίμηση των γαστρικών αδενωμάτων πρέπει να συμπεριλαμβάνει και προσεκτική εξέταση του περιβάλλοντος βλενογόνου, με λήψη βιοψιών από οποιαδήποτε ύποπτη βλάβη. Οι βλάβες αυτές μπορεί να παρατηρηθούν σε οποιοδήποτε σημείο του στομάχου, πιο συχνά όμως βρίσκονται στο άντρο. Το μέγεθός τους κυμαίνεται από λίγα χιλιοστά ως αρκετά εκατοστά, συνήθως όμως είναι περίπου 3-4 εκ. Τα αδενώματα κατά κανόνα είναι μεγαλύτερα από τους υπερπλαστικούς πολύποδες και η διαμόρφωσή τους ποικίλλει, από επίπεδη ως λαχνωτή, πολυλοβωτή.

Τα γαστρικά αδενώματα πρέπει να αφαιρούνται πλήρως, είτε ενδοσκοπικά, είτε χειρουργικά (με λαπαροσκοπική σφηνοειδή εκτομή). Η πιθανότητα υποτροπής τους μετά από ενδοσκοπική πολυποδεκτομή φτάνει το 16%.

Πολυποειδές γαστρικό καρκίνωμα

Η ενδοσκοπική διάκριση μεταξύ αδενώματος και πολυποειδούς καρκινώματος είναι δυσχερής λόγω της παρόμοιας εμφάνισής τους. Έτσι, συνήθως μπορεί να

γίνει μόνο με την ιστολογική εξέταση.

Η αντιμετώπισή του πολυποειδούς καρκίνου είναι χειρουργική.

Αντιμετώπιση των γαστρικών επιθηλιακών πολύποδων

Σε ορισμένες περιπτώσεις, όπως ήδη περιγράφηκε, η αντιμετώπιση ενός πολύποδα είναι ξεκάθαρη: χειρουργική αφαίρεση πολυποειδούς καρκίνου, ενδοσκοπική ή χειρουργική αφαίρεση αδενώματος ή υπερπλαστικού πολύποδα με εστία δυσπλασίας στις ενδοσκοπικές βιοψίες.

Η απόφαση όμως μπορεί να είναι πιο περίπλοκη όταν πρόκειται για υπερπλαστικούς πολύποδες χωρίς εστία δυσπλασίας στις ενδοσκοπικές βιοψίες, λαμβάνοντας υπ' όψιν ότι μπορεί να υπήρχε μια τέτοια εστία, αλλά να μην ελήφθη βιοψία από αυτήν. Επειδή υπάρχει σημαντική διαφωνία για την αντιμετώπιση των πολύποδων αυτών, παραθέτουμε κατωτέρω τις οδηγίες της American Society for Gastrointestinal Endoscopy για την αντιμετώπιση των γαστρικών πολύποδων (10):

1. Πολύποδες οποιουδήποτε μεγέθους που ανιχνεύονται ακτινολογικά, θα πρέπει να εκτιμώνται ενδοσκοπικά, με λήψη βιοψιών και/ή αφαίρεσή τους.
2. Πολύποδες που προκαλούν συμπτώματα, όπως απόφραξη και αιμορραγία, θα πρέπει να αφαιρούνται, κατά προτίμηση ενδοσκοπικά.
3. Πολύποδες μεγαλύτεροι των 2 εκ. θα πρέπει να αφαιρούνται ενδοσκοπικά, όπου αυτό είναι εφικτό. Αν η ενδοσκοπική αφαίρεση δεν είναι εφικτή, θα πρέπει να λαμβάνονται βιοψίες. Αν ανιχνευθεί αδενωματώδης ιστός, συνιστάται χειρουργική αφαίρεση του πολύποδα. Αν δεν ανιχνευθεί αδενωματώδης ιστός, η αντιμετώπιση του ασθενούς πρέπει να εξατομικεύεται. Αν ο ενδοσκόπος έχει την εντύπωση ότι οι ενδοσκοπικές βιοψίες μπορεί να έχουν χάσει αδενωματώδεις αλλοιώσεις σε ένα μεικτό πολύποδα (π.χ. σε έναν έμμοιχο πολύποδα που η λήψη βιοψιών από όλα τα σημεία είναι δυσχερής), τότε είναι λογικό να συστηθεί η χειρουργική αντιμετώπιση.
4. Πολύποδες μικρότεροι των 2 εκ. θα πρέπει να εκτιμώνται με λήψη βιοψιών ή να εξαιρούνται ενδοσκοπικά εξ αρχής. Αν έχουν ληφθεί αντιπροσωπευτικές βιοψίες και ο πολύποδας δεν είναι αδενωματώδης, δεν χρειάζεται καμία περαιτέρω ενέργεια. Αν οι βιοψίες δείξουν την παρουσία αδενωματώδους επιθηλίου, συνιστάται ενδοσκοπική αφαίρεση όπου είναι εφικτή.

5. Όταν υπάρχουν πολλαπλοί γαστρικοί πολύποδες, οι μεγαλύτεροι εξ αυτών θα πρέπει να εκτιμώνται με λήψη βιοψιών ή να εξαιρούνται. Βιοψίες πρέπει να λαμβάνονται και από μερικούς από τους μικρότερους πολύποδες. Η περαιτέρω αντιμετώπιση θα εξαρτηθεί από τα αποτελέσματα της ιστολογικής εξέτασης.
6. Η επανεκτίμηση μετά την αφαίρεση αδενωματώδους γαστρικού πολύποδα γίνεται μετά από 1 έτος. Αν ο έλεγχος είναι αρνητικός, επαναλαμβάνεται μετά από 3-5 έτη.
7. Δεν απαιτείται επανέλεγχος μετά την αφαίρεση μη αδενωματώδους γαστρικού πολύποδα.

Μη επιθηλιακοί πολύποδες

Οι βλάβες αυτές έχουν ενδοσκοπικά πολυποειδή εμφάνιση και καλύπτονται από φυσιολογικό βλεννογόνο. Στην κατηγορία αυτή ανήκουν τα καρκινοειδή, τα λιπώματα, το έκτοπο πάγκρεας, οι φλεγμονώδεις ινώδεις πολύποδες και οι γαστρεντερικοί στρωματικοί όγκοι (λειομύωματα, λειομυοσαρκώματα, ινώματα κ.ά.).

Οι ενδοσκοπικές βιοψίες αποκαλύπτουν συνήθως φυσιολογικό γαστρικό βλεννογόνο και απαιτείται έλεγχος με ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα και κατευθυνόμενη λήψη υλικού για κυτταρολογική εξέταση, προκειμένου να ταυτοποιηθούν.

Ανάλογα με τον τύπο τους, το μέγεθός τους και την ενδεχόμενη πρόκληση συμπτωμάτων, αποφασίζεται αν θα γίνει αφαίρεσή τους (ενδοσκοπική ή χειρουργική) ή απλώς παρακολούθησή τους.

ΠΟΛΥΠΟΔΕΣ ΛΕΠΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ

Είναι γενικώς σπάνιοι. Παρουσιάζονται πολλές φορές σε συνδυασμό με πολυποδιασικά σύνδρομα, στα οποία ήδη έχουμε αναφερθεί. Βεβαίως, μπορούν να παρουσιαστούν και σποραδικά.

Η διάγνωσή τους είναι δύσκολη, ιδίως όταν εντοπίζονται στη νήστιδα και στον ειλεό, και συνήθως γίνεται με καθυστέρηση διότι είναι ασυμπτωματικοί για χρόνια και όταν αρχίσουν να προκαλούν συμπτώματα, αυτά είναι μη ειδικά: κοιλιακό άλγος, έμετοι, γαστρεντερική αιμορραγία, εντερική απόφραξη. Επίσης, οι διαγνωστικές εξετάσεις που χρησιμοποιούνται δεν είναι ακριβείς. Μέχρι πριν λίγα χρόνια υπήρχαν ουσιαστικά μόνο οι εξετάσεις με βάριο (διάβαση λεπτού εντέρου, εντερόκλυση). Τα τελευταία χρόνια όμως έχουν προστεθεί η εντεροσκόπηση και η ενδοσκόπηση με κάψουλα λεπτού εντέρου, οι οποίες έχουν βελτιώσει σημαντικά τη διαγνωστική ικανότητά μας, παρά τα

μειονεκτήματα που έχουν και αυτές. Για παράδειγμα, η κάψουλα είναι χρήσιμη στον έλεγχο της νήστιδας και του ειλεού των ασθενών με FAP, αλλά όχι και του δωδεκαδακτύλου, στο οποίο υπάρχει ο μεγαλύτερος κίνδυνος για ανάπτυξη καρκίνου. Επομένως, ο έλεγχος της περιοχής πρέπει να γίνει ενδοσκοπικά. (11-13)

Στο λεπτό έντερο αναπτύσσονται καλοήθεις και κακοήθεις πολύποδες (1):

Στους καλοήθεις πολύποδες συμπεριλαμβάνονται το αδένωμα, το λειομύωμα, το λίπωμα, το λεμφαγγείωμα, το ίνωμα, το αιμαγγείωμα και το νευρίνωμα.

Αδένωμα

Μπορεί να είναι σωληνώδες, σωληνολαχνωτό, λαχνωτό. Το τελευταίο είναι το πιο επικίνδυνο για κακοήγη εξαλλαγή και εντοπίζεται κυρίως στη δεύτερη μούρα του δωδεκαδακτύλου.

Λειομύωμα

Είναι ο συχνότερος καλοήθης όγκος του λ. εντέρου. Αιμορραγεί συχνά και συνήθως βρίσκεται στα πλαίσια ελέγχου αναιμίας.

Στους κακοήθεις πολύποδες συμπεριλαμβάνονται το αδενοκαρκίνωμα, το καρκινοειδές, το λέμφωμα, μεταστατικοί όγκοι και διάφορα σαρκώματα.

Αδενοκαρκίνωμα

Είναι ο συχνότερος κακοήθης όγκος του λ. εντέρου. Προέρχεται από αδένωμα μέσω της ακολουθίας αδενώματος-αδενοκαρκινώματος και εντοπίζεται πιο συχνά στο εγγύς λ. έντερο.

Καρκινοειδές

Εντοπίζεται σχεδόν πάντοτε στον ειλεό και συνήθως είναι μικρών διαστάσεων (<1,5 εκ.) κατά τη διάγνωση.

Λέμφωμα

Είναι πιο συχνό στον τελικό ειλεό. Μπορεί να είναι χαμηλής κακοήθειας λέμφωμα από Β-κύτταρα, ανοσοϋπερπλαστική νόσος του λ. εντέρου ή Τ-λέμφωμα συσχετιζόμενο με κοιλιοκάκη.

Η αντιμετώπιση των πολυποειδών βλαβών του λ. εντέρου είναι κατά κανόνα χειρουργική λόγω της δυσχερούς πρόσβασης στο όργανο και της, πολύ συχνά, καθυστερημένης διάγνωσης.

ΠΟΛΥΠΟΔΕΣ ΟΙΣΟΦΑΓΟΥ

Διακρίνονται στους *επιθηλιακούς* και *μη επιθηλιακούς*.

Στους επιθηλιακούς πολύποδες συμπεριλαμβάνονται (1,2):

- Κακοήθεις: καρκίνωμα από πλακώδη κύτταρα, αδενοκαρκίνωμα, ακροχορδονώδες καρκίνωμα, καρκινοσάρκωμα, μικροκυτταρικό καρκίνωμα και κακόηθες μελάνωμα.
- Καλοήθεις: θήλωμα από πλακώδη κύτταρα, αδένωμα, φλεγμονώδης ινώδης πολύποδας.

Καρκίνος (πλακώδους τύπου ή αδενοκαρκίνωμα): Είναι η κυριότερη πολυποειδής βλάβη του οισοφάγου και αντιστοιχεί σε περισσότερο από 90% των κακοήθων όγκων του οργάνου. Έχουν αναγνωρισθεί συγκεκριμένοι προδιαθεσικοί παράγοντες πρόκλησης πλακώδους καρκινώματος, όπως συνήθειες στη διαίτα ενός λαού (π.χ. οι νιτροζαμίνες στην Κίνα), η κατάχρηση αλκοόλ, το κάπνισμα, προϋπάρχουσες νόσοι (αχαλασία, καυστικής αιτιολογίας στενώσεις, σύνδρομο Plummer-Vinson, τύλωση, όγκοι κεφαλής και τραχήλου από πλακώδη κύτταρα) και οικογενειακό ιστορικό. Προδιαθεσικοί παράγοντες για την ανάπτυξη αδενοκαρκινώματος (οισοφάγου και οισοφαγο-γαστρικής συμβολής) είναι η παχυσαρκία, η χρόνια γαστρο-οισοφαγική παλινδρόμηση και ο οισοφάγος Barrett's.

Κλινικώς, το συχνότερο σύμπτωμα είναι η δυσφαγία, ακολουθούμενη από την οδυνοφαγία.

Η διάγνωση γίνεται κατά κανόνα με την ενδοσκόπηση του ανώτερου πεπτικού, κατά την οποία λαμβάνονται και βιοψίες από τον όγκο.

Η αντιμετώπιση του καρκίνου είναι χειρουργική, αν μετά τη σταδιοποίησή του, κριθεί ότι είναι χειρουργήσιμος. Αν κριθεί ανεγχείρητος ακολουθούνται χημειοθεραπεία και/ή ακτινοθεραπεία, καθώς και παρηγορητικά μέτρα (π.χ. τοποθέτηση stent για αντιμετώπιση της δυσφαγίας). Η πρόγνωση είναι γενικώς κακή, αν λάβουμε υπόψη ότι η 5-ετής επιβίωση των ασθενών που χειρουργούνται είναι μόλις 5-20%. Σημειώνεται ότι τα αδενοκαρκινώματα με πολυποειδή διαμόρφωση δίνουν πρωιμότερα συμπτώματα και γι' αυτό έχουν καλύτερη πρόγνωση. (1,14)

Ακροχορδονώδες καρκίνωμα: Είναι ποικιλία του πλακώδους καρκινώματος, με περισσότερο εξωφυτική ανάπτυξη, πιο αργή εξέλιξη και καλύτερη πρόγνωση.

Καρκινοσάρκωμα: Συνήθως είναι μεγάλη πολυποειδής βλάβη και αποτελείται από πλακώδη σε συνδυασμό με ατρακτοειδή κύτταρα.

Μικροκυτταρικό καρκίνωμα: Ο οισοφάγος είναι η

πιο συχνή εξωπνευμονική θέση ανάπτυξης του όγκου αυτού, ο οποίος είναι πολύ επιθετικός, με αποτέλεσμα η 1-ετής επιβίωση να είναι μόλις 10%.

Κακόηθες μελάνωμα: Είναι σπάνιο και έχει γενικώς κακή πρόγνωση. Πρέπει να το υποψιαζόμαστε όταν ο ασθενής παρουσιάζεται με μεταστάσεις από μελάνωμα, χωρίς εμφανή πρωτοπαθή εστία στο δέρμα, τα μάτια και τον πρωκτό.

Θήλωμα από πλακώδη κύτταρα: Πρόκειται για μικρό, καλοήθη, όγκο, του οποίου η παθογένεση δεν είναι γνωστή. Φαίνεται ότι ευθύνονται η χρόνια γαστρο-οισοφαγική παλινδρόμηση και η λοίμωξη από ιό του ανθρώπινου θηλώματος (HPV). Κακόηθες εξαλλαγή είναι πολύ σπάνια.

Αδένωμα: Είναι σπάνιο και αναπτύσσεται σε τμήματα οισοφάγου Barrett's. Έχει κακόηθες δυναμικό και πρέπει να αφαιρείται ενδοσκοπικά.

Φλεγμονώδης ινώδης πολύποδας: Είναι πολύ σπάνιος και μη νεοπλασματικός. Πιθανώς συσχετίζεται με χρόνια γαστρο-οισοφαγική παλινδρόμηση και παρουσιάζεται στην περιοχή της ΓΟΣ. Η θεραπεία γίνεται με ενδοσκοπική πολυποδεκτομή.

Στους μη επιθηλιακούς πολύποδες συμπεριλαμβάνονται (1, 2):

- Κακοήθεις: λέμφωμα, σάρκωμα (συμπεριλαμβανομένων των GISTs), μεταστατικό καρκίνωμα.
- Καλοήθεις: λειομύωμα, όγκος από κοκκώδη κύτταρα, ινοαγγειακός όγκος, αιμαγγείωμα, αμάρτωμα, λίπωμα.

Λέμφωμα: Με την εξαίρεση των ασθενών που πάσχουν από AIDS, ο οισοφάγος σπανίως είναι η πρωτοπαθής θέση λεμφώματος. Όταν αυτό συμβεί, συνήθως πρόκειται για λέμφωμα από Β-κύτταρα. Πιο συχνή είναι η διήθηση του τοιχώματος από μεσοθωρακικούς λεμφαδένες ή η έξωθεν πίεσή του.

Σάρκωμα: Είναι σπάνιος όγκος. Μόνο 5% των σαρκωμάτων του πεπτικού σωλήνα εντοπίζονται στον οισοφάγο. Συνήθως πρόκειται για λειομυοσάρκωμα, το οποίο είναι δύσκολο να διαχωριστεί από το λειομύωμα. Σημαντική βοήθεια στη διάγνωση προσφέρει το ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα και η κατευθυνόμενη λήψη υλικού για κυτταρολογική εξέταση.

Μεταστατικό καρκίνωμα: Είναι ασύνηθες. Το μελάνωμα και ο καρκίνος του μαστού είναι οι πιο συχνές κακοήθειες που δίνουν μεταστάσεις στον οισοφάγο.

GISTs και λειομύωμα: Είναι οι συνηθέστεροι καλοήθεις όγκοι του οισοφάγου. Προέρχονται από λείες μυϊκές ίνες της μυϊκής στιβάδας ή, πιο σπάνια, της βλεννογόνιας μυϊκής στιβάδας. Ο κίνδυνος κακοήθους εξαλλαγής των οισοφαγικών GISTs και των λειομυωμάτων σε σαρκώματα είναι άγνωστος. Μόνο 50% των ασθενών έχουν συμπτώματα (δυσφαγία, οπισθοστερ-

νικός πόνος ή καύσος, οδυνοφαγία, απώλεια βάρους). Κατά την ενδοσκόπηση, συνήθως, παρατηρείται ομαλή προβολή του βλεννογόνου, ο οποίος είναι άθικτος. Οι ενδοσκοπικές βιοψίες συνήθως δεν θέτουν τη διάγνωση και απαιτείται ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα και λήψη υλικού για κυτταρολογική εξέταση.

Η αντιμετώπισή τους εξαρτάται από την ύπαρξη συμπτωμάτων και την πιθανότητα κακοήθειας. Μικρές βλάβες μπορούν να τεθούν απλώς σε παρακολούθηση και αν μεγαλώνουν να γίνει παρέμβαση. Χειρουργική επέμβαση πρέπει να γίνεται σε συμπτωματικούς ασθενείς, σε αυτούς με αβέβαιη διάγνωση και όταν υπάρχει υποψία κακοήθους εξαλλαγής. Μερικοί GISTs έχουν μεταλλάξεις του *c-kit* και απαντούν στη θεραπεία με imatinib mesylate (Gleevec).

Όγκος από κοκκώδη κύτταρα: Είναι υποβλεννογόνιος και προέρχεται από νευρογενή κύτταρα. Για τη διάγνωσή του είναι χρήσιμο το ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα, αν και οι ενδοσκοπικές βιοψίες με τεχνική bite-on-bite, μπορεί να είναι διαγνωστικές. Μικροί, ασυμπτωματικοί, όγκοι απλώς παρακολουθούνται, αν όμως είναι μεγαλύτεροι των 4 εκ. ή αυξάνονται σε μέγεθος, θα πρέπει να θεωρούνται δυνητικώς κακοήθεις και να αφαιρούνται χειρουργικά.

Ινοαγγειακός πολύποδας: Συνήθως εντοπίζεται στο άνω τριτημόριο, πλησίον του κρικοφαρυγγικού μυός. Πιο συχνά είναι ασυμπτωματικός, αλλά μπορεί να εισροφηθεί και να προκαλέσει ασφυξία. Για τη διάγνωσή του συνήθως είναι αρκετή η ενδοσκόπηση, αλλά μερικές φορές μπορεί να απαιτηθεί MRI, η οποία είναι χρήσιμη και για το σχεδιασμό του χειρουργείου. Αυτό είναι απαραίτητο αν ο πολύποδας είναι μεγαλύτερος των 2 εκ., αλλά αν είναι μικρότερος μπορεί να αφαιρεθεί ενδοσκοπικά αν το EUS δείξει ότι δεν έχει μεγάλα τροφοφόρα αγγεία.

Αμάρτωμα: Όπως και οι ινοαγγειακοί πολύποδες, εντοπίζεται στο άνω τριτημόριο του οισοφάγου, μπορεί να αυξηθεί σημαντικά σε μέγεθος και να προκαλέσει αποφρακτικά συμπτώματα. Είναι καλόηθες και η αντιμετώπισή του είναι ενδοσκοπική ή χειρουργική.

Αιμαγγείωμα: Είναι σπάνιο, μπορεί να προκαλέσει δυσφαγία ή αιμορραγία και η αντιμετώπισή του είναι χειρουργική.

Λίπωμα: Ο οισοφάγος είναι το τμήμα του πεπτικού όπου οι όγκοι αυτοί εμφανίζονται σπανιότερα. Αν είναι μεγάλα μπορούν να προκαλέσουν απόφραξη του λάρυγγα και σφυξία. Η διάγνωσή τους γίνεται με το ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Steven H. Itzkowitz and Jeremy Rochester: Colonic Polyps and Polyposis Syndromes. *In: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*, Mark Feldman, ed. Saunders, 2006.
2. Susan C. Abraham, Lawrence J. Burgart, Robert D. Odze: Polyps of the Large Intestine. *In: Surgical Pathology of the GI tract, Liver, Biliary Tract, and Pancreas*, Robert D. Odze, ed. Saunders, 2004.
3. O'Brien MJ, Winawer SJ, Zauber AG et al. The National Polyp Study. Patient and polyp characteristics associated with high-grade dysplasia in colorectal adenomas. *Gastroenterology* 98:371-379, 1990.
4. Hixson LJ, Fennerty MB, Sampliner RE, et al. Two-year incidence of colon adenomas developing after tandem colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 89:687, 1994.
5. Rex DK, Cummings OW, Helper DJ, et al. Five-year incidence of adenomas after negative colonoscopy in asymptomatic average-risk persons. *Gastroenterology* 111:1178, 1996.
6. Burt RW. Colon cancer screening. *Gastroenterology* 119:837, 2000.
7. Kozuka S, Nogaki M, Ozeki T, et al. Premalignancy of the mucosal polyp in the large intestine: II. Estimation of the periods required for malignant transformation of mucosal polyps. *Dis Colon Rectum* 18:494, 1975.
8. Winawer S, Fletcher R, Rex D, et al. Colorectal Cancer Screening and Surveillance: Clinical guidelines and rationale-update based on new evidence. *Gastroenterology* 124:544, 2003.
9. Kenneth D. Chi and Irving Waxman: Evaluation of Gastric Polyps and Thickened Gastric Folds. *In: Clinical Gastrointestinal Endoscopy*, Gregory G. Ginsberg, ed. Saunders, 2005.
10. The role of endoscopy in the surveillance of premalignant conditions of the upper gastrointestinal tract. American Society for Gastrointestinal Endoscopy. *Gastrointest Endosc* 48:663-668, 1998.
11. Minardi AJ Jr, Zibari GB, Aultman DF, et al. Small bowel tumors. *J Am Coll Surg*. 1998 Jun; 186(6): 664-8.
12. Rossin FR, Rissio M, Pennazio M: Small bowel tumors. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1999 Jan 9(1): 93-114.
13. Iaquinto G, Fomasarig M, Quaia M, et al. Capsule Endoscopy is useful and safe for small-bowel surveillance in familial adenomatous polyposis. *Gastrointest Endosc* 2008 Jan; 67(1):61-7.
14. Brock MV, Are C, Wu TT. Polypoid esophageal adenocarcinoma- a clinicopathological variant of esophageal cancer? *Curr Surg* 2002 May-Jun; 59(3):336-41.

Πυλαία υπέρταση

A Κουγιουμτζιάν

Είναι γνωστό ότι η αιμάτωση του ήπατος τροφοδοτείται από 2 κυρίως αγγεία: την ηπατική αρτηρία η οποία τροφοδοτεί το ήπαρ με το 35% της ηπατικής αιματικής ροής (800-1200ml/min) και με το 50% του οξυγόνου, ενώ το υπόλοιπο περίπου 65% της αιματικής ροής στο ήπαρ προσάγεται με την πυλαία φλέβα.

Το πυλαίο σύστημα σχηματίζεται από όλες τις φλέβες που μεταφέρουν αίμα από το κοιλιακό τμήμα του πεπτικού συστήματος, τον σπλήνα, το πάγκρεας και τη χοληδόχο κύστη. Η πυλαία φλέβα σχηματίζεται από την ένωση της σπληνικής και της άνω μεσεντερίου φλέβας. Οι σπληνικές φλέβες ξεκινούν από τις πύλες του σπλήνα και ενώνονται με τις βραχείες γαστρικές στο ύψος της ουράς του παγκρέατος όπου και σχηματίζουν τον κύριο κορμό της σπληνικής φλέβας. Η άνω μεσεντερία φλέβα σχηματίζεται από φλέβες που μεταφέρουν αίμα από το λεπτό έντερο, το δεξιό κόλο και το πάγκρεας. Η συνένωση της άνω μεσεντερίου και της σπληνικής σε πυλαία φλέβα γίνεται στο ύψος των πυλών του ήπατος, όπου η πυλαία φλέβα διαχωρίζεται σε δεξιό και αριστερό κλάδο αιματώνοντας τον δεξιό και αριστερό λοβό του ήπατος αντίστοιχα (1,2).

ΘΕΣΕΙΣ ΠΑΡΑΠΛΕΥΡΗΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Η φυσιολογική πίεση στην πυλαία φλέβα είναι 1-5 mmHg. Πίεση ενσφήνωσης ηπατικών φλεβών ή απευθείας πίεση στην πυλαία φλέβα μεγαλύτερη από 5 mmHg δεν είναι φυσιολογική και είναι ενδεικτική πυλαίας υπέρτασης (3). Επί υπάρξεως κωλύματος στην αιματική ροή εντός της πυλαίας φλέβας, το αίμα διοχετεύεται μέσω αναστομώνσεων οι οποίες αναπτύσσονται μεταξύ της συστηματικής και της πυλαίας κυκλοφορίας.

Τα σημεία που αναπτύσσονται οι αναστομώσεις είναι:

Ομάδα 1: σε ζώνες μετάπτωσης του πλακώδους επιθηλίου σε αδενικό: α) στην καρδιά του στομάχου, όπου η αριστερή γαστρική φλέβα, η οπίσθια γαστρι-

κή και οι βραχείες γαστρικές φλέβες του πυλαίου συστήματος αναστομώνονται με τις μεσοπλευρίες, διαφραγματο-οισοφαγικές και την ελάσσονα άζυγο, φλέβες του συστήματος της κοίλης φλέβας. Η εκτροπή του αίματος προς τις φλέβες αυτές προκαλεί την εμφάνιση κιρσών στον κατώτερο οισοφάγο (γαστροοισοφαγική συμβολή) και στο θόλο του στομάχου. β) στο ορθό, όπου η άνω αιμορροϊδική φλέβα του πυλαίου συστήματος αναστομώνεται με τη μέση και κάτω αιμορροϊδικές του συστήματος της κάτω κοίλης, δημιουργώντας την εμφάνιση κιρσών του ορθού.

Ομάδα 2: στον δρεπανοειδή σύνδεσμο, μέσω των υπολειμμάτων των παρομφαλικών φλεβών της ομφαλικής κυκλοφορίας του εμβρύου.

Ομάδα 3: σε θέσεις όπου ενδοκοιλιακά όργανα έρχονται σε επαφή με τους οπισθοπεριτοναϊκούς ιστούς ή αναρτώνται από το τοίχωμα της κοιλίας. Αυτές οι θέσεις περιλαμβάνουν το δωδεκαδάκτυλο, το κατίον, το ανιόν και το σιγμοειδές κόλον, το σπλήνα και το ήπαρ.

Ομάδα 4: Κιρσικές διευρύνσεις μπορούν επίσης να αναπτυχθούν στην αριστερή νεφρική φλέβα, λόγω εκτροπής του πυλαίου αίματος είτε άμεσα μέσω της σπληνικής είτε έμμεσα, μέσω διαφραγματικών, παγκρεατικών, γαστρικών ή επινεφριδιακών φλεβών. (2)

ΑΙΤΙΑ ΠΥΛΑΙΑΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

Πυλαία υπέρταση εμφανίζεται συνήθως μετά την απόφραξη της αιματικής ροής στην πυλαία φλέβα σε οποιοδήποτε σημείο της πορείας του αγγείου. Ετσι ανάλογα με τη θέση του κωλύματος διακρίνουμε *προ-ηπατικά, ενδοηπατικά και μεθηπατικά αίτια*. Υπάρχει και μία ξεχωριστή διάκριση για τα ενδοηπατικά αίτια ανάλογα με τη θέση της βλάβης που τα διακρίνει σε προκολποειδικά (αφορά την περιοχή των πυλαίων φλεβιδίων), κολποειδικά (σε σχέση με τα κολποειδή) και μετακολποειδικά (που σχετίζονται με την περιοχή των ηπατικών φλεβιδίων) (4).

Τα κυριώτερα αίτια και το είδος της βλάβης που προκαλούν αναφέρονται στους πίνακες 1, 2 και 3:

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Η πίεση μέσα σε ένα αγγείο καθορίζεται από τη ροή και την αντίσταση μέσα σε αυτό. Αυτή η σχέση εκφράζεται με τον νόμο του *Ohm*: $\Delta P = Q \times R$, όπου P είναι η πίεση και τα Q και R είναι η ροή και η αντίσταση αντίστοιχα. Έτσι μία αύξηση στη ροή ή την αντίσταση μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της πίεσης εντός του αγγείου. Η αντίσταση εξαρτάται από διάφορους παράγοντες όπως το βαθμό γλοιότητας, το μήκος του αγγείου και την ακτίνα (5). Το μήκος του αγγείου και η γλοιότητα είναι σταθερά αν και η τελευταία μπορεί να αλλάξει κατά τη διάρκεια της ανάνηψης σε ασθενή που έχει αιμορραγήσει πρόσφατα. Η ακτίνα φαίνεται να παίζει τον πιο σημαντικό ρόλο διότι μικρές αλλαγές στην ακτίνα σχετίζονται με μεγάλες αλλαγές στην αντίσταση.

Αυξημένη αιματική ροή στην πυλαία φλέβα

Αύξηση στην αιματική ροή στην πυλαία φλέβα δεν αποτελεί συχνή αιτία πυλαίας υπέρτασης. Παρατηρείται μία μικρή αντίσταση εκροής από το ήπαρ, αλλά η αύξηση στη ροή πρέπει να είναι μεγάλη πριν η πίεση στα κολποειδή αυξηθεί σημαντικά. Σε μερικούς ασθενείς έχει εμφανιστεί πυλαία υπέρταση εξαιτίας αυξημένης ροής στην πυλαία φλέβα μόνο όταν συνυπάρχει αυξημένη αγγειακή αντίσταση μέσα στο ήπαρ. Αυτό συμβαίνει συνήθως στην κίρρωση όπου μικρές αυξήσεις στη ροή εντός της πυλαίας φλέβας μπορεί να οδηγήσουν σε σημαντική αύξηση στην πίεση αυτής. Σε απάντηση της αυξημένης πίεσης στο πυλαίο σύστημα αναπτύσσεται παράπλευρη κυκλοφορία μεταξύ αυτού και της συστηματικής κυκλοφορίας με απώτερο σκοπό την πτώση της πίεσης (6). Όμως σε ασθενείς με πυλαία υπέρταση τελικά παρατηρείται μεγάλη παράπλευρη κυκλοφορία και επίσης όσο πιο μεγάλη είναι η πίεση τόσο πιο εκτεταμένη είναι αυτή (7).

Υπερδυναμική κυκλοφορία

Σε ασθενείς με πυλαία υπέρταση παρατηρείται γενικευμένη σπλαχνική αγγειοδιαστολή η οποία οδηγεί σε υπερδυναμική κυκλοφορία, φαινόμενο το οποίο περιγράφηκε πριν από 45 χρόνια (8). Αυτό το φαινόμενο χαρακτηρίζεται από αυξημένη καρδιακή παροχή, χαμηλές αρτηριακές αντιστάσεις και μειωμένη αρτηριακή πίεση. Η αρτηριακή αγγειοδιαστολή παρατηρείται τόσο στη σπλαχνική όσο και στη συστηματική αγγείωση (9). Ένας αριθμός

από χυμικούς παράγοντες θεωρούνται σήμερα ως πιθανοί υπεύθυνοι για τη δημιουργία της υπερδυναμικής κυκλοφορίας (Πίνακας 4)

Ο μηχανισμός με τον οποίο αυτές οι ουσίες αυξάνονται δεν είναι ξεκάθαρος και θεωρούνται ως πιθανές αιτίες ο μειωμένος ηπατικός μεταβολισμός και η μειωμένη κάθαρση από το ήπαρ και άλλους ιστούς όπως ο πνεύμονας λόγω παράκαμψης και αυξημένης παραγωγής (8). Οι παράγοντες που έχουν κεντρίσει το ενδιαφέρον σήμερα είναι η γλυκαγόνη, το οξειδίο του αζώτου, και οι προσταγλανδίνες.

Αυξημένα επίπεδα γλυκαγόνης έχουν βρεθεί σε ζώα με πυλαία υπέρταση και μετά από πυλαίο-συστηματική παράκαμψη (10-12). Έγχυση γλυκαγόνης σε φυσιολογικά ποντίκια σε συγκεντρώσεις στο αίμα αντίστοιχες αυτών που ανευρίσκονται σε ζώα με πυλαία υπέρταση προκαλεί πτώση στην εντερική αγγειακή αντίσταση (13). Επίσης παρατηρήθηκε σε πειραματόζωα με πυλαία υπέρταση ότι έγχυση σωματοστατίνης ή οκτρεοτίδης (που είναι αναστολείς έκκρισης της γλυκαγόνης) προκαλεί αγγειοσύσπαση της σπλαχνικής κυκλοφορίας, και αυτή η δράση μπλοκάρεται με ταυτόχρονη χορήγηση γλυκαγόνης (13,14). Έτσι η γλυκαγόνη φαίνεται να διαδραματίζει κάποιο ρόλο στην ανάπτυξη της εντερικής υπεραϊμίας.

Το μονοξείδιο του αζώτου (NO) είναι αέριο που συντίθεται από την L-αργινίνη, από μία οικογένεια ενζύμων που ονομάζονται συνθετάσες του NO (NOS). Υπάρχουν 2 συγκροτημένες μορφές ενζύμων (eNOS

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Προηπατικά Αίτια Πυλαίας Υπέρτασης

Θρόμβωση πυλαίας φλέβας

- Ενδοκοιλιακές φλεγμονές
- Μυελοϋπερπλαστικά σύνδρομα
- Κύηση – Αντισυλληπτικά
- Καρκίνος ήπατος
- Χειρουργικές επεμβάσεις (σπληνεκτομή)
- Ιδιοπαθής θρόμβωση πυλαίας φλέβας

Απόφραξη σπληνικής φλέβας

- Νοσήματα παγκρέατος

Αρτηριοφλεβώδης επικοινωνία

- Ενδοκοιλιακοί τραυματισμοί
- Βιοψία ήπατος
- Ρήξη αρτηριακού ανeurύσματος
- Νεοπλασμάτα

Σπληνομεγαλία

- Πολυκυτταραιμία
- Μυελοσκλήρυνση
- Νόσος Gaucher

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Ενδοηπατικά αίτια πυλαίας υπέρτασης**Προκολλοειδικά αίτια**

- Σχιστοσωμίαση
- Μυελοϋπερπλαστικά σύνδρομα
- Πρωτοπαθής χολική κίρρωση
- Ιδιοπαθής πυλαία υπέρταση (σύνδρομο Banti)
- Σαρκοείδωση
- Τοξική βλάβη από αρσενικό, χαλκό, βινυλοχλωρίδιο

Κολποειδικά

- Κίρρωση ήπατος (ιδιαίτερα αλκοολικής αιτιολογίας)
- Χρόνια ενεργός ηπατίτιδα
- Οζώδης αναγεννητική υπερπλασία
- Κυτταροστατικά φάρμακα (μεθοτρεξάτη, αζαθειοπρίνη)

Μετακολλοειδικά

- Φλεβοαποφρακτική νόσος του ήπατος

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. Μεθηπατικά αίτια πυλαίας υπέρτασης**Απόφραξη ηπατικών φλεβών**

- Μυελοϋπερπλαστικά σύνδρομα
- Αντισυλληπτικά (σύνδρομο Budd Chiari)
- Παροξυσμική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία
- Θρομβώσεις οφειλόμενες σε κακοήθειες
- Διαφράγματα κάτω κοιλίας
- Συστηματικός ερυθ. Λύκος

Καρδιακής αιτιολογίας

- Συμπιεστική περικαρδίτις
- Δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια

και ηNOS) και μία επαγόμενη μορφή (iNOS) (15,16). Οι λείες μυικές ίνες των αγγείων και το ενδοθήλιο αποτελούν σημαντικές πηγές NO, και η παραγωγή του παίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του αγγειακού τόνου (16,17). Μελέτες που έγιναν κυρίως από το 1991 και μετά ανέδειξαν τον σημαντικό ρόλο του NO στο φαινόμενο της υπερδυναμικής κυκλοφορίας (18,19). Αναστολή της σύνθεσης του NO φαίνεται ότι βελτιώνει τις συστηματικές αιμοδυναμικές αλλαγές που παρατηρούνται σε πειραματόζωα με πυλαία υπέρταση, ενώ χορήγηση της ουσίας μπλε του μεθυλενίου, ενός αναστολέα της δράσης του NO, ανεβάζει την πίεση του αίματος στους ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια και βελτιώνει την οξυγόνωση στο ηπατοπνευμονικό σύνδρομο (20-22). Η κύρια ενζυματική πηγή παραγωγής του NO στο σπλαγχνικό στρώμα είναι η eNOS (16,23). Οι μηχανισμοί που είναι υπεύθυνοι για την αυξημένη παραγωγή του NO είναι πλέον ξεκάθαροι. Ο παράγοντας νέκρωσης όγκου (TNF -α) προάγει τη

σύνθεση του NO και η παραγωγή του TNF-α αυξάνεται από τις ενδοτοξίνες. Γι' αυτό το λόγο η υπόταση και η υπερδυναμική κυκλοφορία που σχετίζονται με τη σήψη φαίνεται να προάγονται από τον TNF-α και τις επιδράσεις του στην παραγωγή του NO (19,24). Η τοξιναιμία δεν είναι σπάνια στην κίρρωση και μελέτες έδειξαν ότι εάν η δράση του TNF-α μπλοκαριστεί δεν αναπτύσσεται υπερδυναμική κυκλοφορία (19,24). Παραμένει όμως ασαφές το κατά πόσο η αύξηση αυτών των ουσιών όπως το NO αποτελεί την πρωταρχική αιτία της υπερδυναμικής κυκλοφορίας ή είναι απλά ακολουθία γεγονότων που συνοδεύουν την παραγωγή του.

Οι *προσταγλανδίνες* ενδεχομένως να έχουν μία θέση στο 'παζλ' της υπερδυναμικής κυκλοφορίας κι αυτό διότι μελέτες έχουν δείξει ότι αφενός το μπλοκάρισμα της κυκλοοξυγενάσης προκάλεσε αγγειοσύσπαση τόσο σε φυσιολογικά όσο και σε πειραματόζωα με πυλαία υπέρταση (25), και αφετέρου χορήγηση ινδομεθακίνης προκάλεσε μείωση της αιματικής ροής στο γαστρικό βλεννογόνο επίσης σε πειραματόζωα με πυλαία υπέρταση (25). Τέλος τα επίπεδα της προστακυκλίνης είναι αυξημένα σε ασθενείς με ηπατική νόσο (26).

Αυξημένες αντιστάσεις

Η αύξηση των αγγειακών αντιστάσεων αποτελεί την πιο συχνή αιτία πυλαίας υπέρτασης. Επειδή δε το πυλαίο φλεβικό σύστημα δεν διαθέτει βαλβίδες, οιαδήποτε αύξηση στην πίεση μεταδίδεται σε δομές που βρίσκονται στην εντερική πλευρά από την απόφραξη. Γι' αυτό το λόγο νόσοι τόσο διαφορετικές όπως η θρόμβωση της σπληνικής φλέβας, η κίρρωση και η συμπιεστική περικαρδίτιδα προκαλούν πυλαία υπέρταση, αλλά παρουσιάζουν διαφορετικές κλινικές εκδηλώσεις. Πολλές μελέτες έχουν γίνει προκειμένου να εξηγήσουν την παθοφυσιολογία της αύξησης των αγγειακών αντιστάσεων, ιδιαίτερα σε αλκοολικούς κίρρωτικούς ασθενείς, τόσο με τη μέτρηση της πίεσης ενσφήνωσης των ηπατικών φλεβών όσο και με αναλύσεις βιοπτικού υλικού. Έτσι ενοχοποιήθηκαν η συμπίεση που ασκείται στο πυλαίο σύστημα από τους αναγεν-

ΠΙΝΑΚΑΣ 4. Αγγειοδραστικές ουσίες

1. Οξειδιο του αζώτου (NO)
2. Γλυκαγόνη
3. Άδενοσίνη
4. Εικοσανοειδή
5. Χολικά άλατα
6. Παράγοντας ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (PAF)
7. γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA)

νητικούς όζους σε συνδυασμό με την παραμόρφωση και μείωση της ηπατικής μικροκυκλοφορίας (27,28), εναπόθεση κολλαγόνου στο χώρο του Disse και γύρω από τις τελικές ηπατικές φλέβες ιδιαίτερα σε ασθενείς με αλκοολική νόσο (29-30), καθώς και το γεγονός ότι ιδιαίτερα σε κίρρωτικό ήπαρ παρατηρήθηκε αύξηση του μεγέθους της επιφανείας των ηπατοκυττάρων που όσο πιο μεγάλο ήταν τόσο πιο μεγάλη ήταν και η πίεση στην πυλαία φλέβα (31,32).

Εκτός όμως από αυτά τα αίτια, ενεργό ρόλο στην ενδοηπατική αντίσταση φαίνεται να διαδραματίζει μία σειρά συστατικών κυττάρων που ονομάζονται μυοινοβλάστες. Αυτά τα κύτταρα ανευρίσκονται σε περιφερικές και περικολποειδικές περιοχές σε κίρρωτικό αλλά όχι σε φυσιολογικό ήπαρ (33). Τα κύτταρα αυτά φαίνεται ότι προέρχονται από ενεργοποιημένα ηπατικά αστεροειδή κύτταρα (34) και η λειτουργία τους επηρεάζεται από ουσίες όπως οι ενδοθηλίνες και το NO οπότε και χαλώνται ή συσπώνται επηρεάζοντας αντίστοιχα και τις ενδοηπατικές αντιστάσεις. Οι ενδοθηλίνες είναι ισχυρές αγγειοσυσπαστικές ουσίες, οι οποίες συνδέονται με δύο τύπους υποδοχέων, τους ETA και ETB. Όταν συνδέονται με τους υποδοχείς ETA των λείων μυικών κυττάρων των αγγείων προκαλούν αγγειοσύσπασση, ενώ όταν συνδέονται με τους ETB υποδοχείς των ενδοθηλιακών κυττάρων απελευθερώνουν NO και επιφέρουν αγγειοδιαστολή (34). Τα επίπεδα των ενδοθηλινών αυξάνονται στους κίρρωτικούς ασθενείς, ειδικά σε αυτούς με ασκίτη (35). Φαίνεται λοιπόν από μελέτες που έχουν γίνει ότι οι ενδοθηλίνες μπορεί να αυξήσουν την πίεση στην πυλαία φλέβα, όταν συνδέονται με τα αστεροειδή κύτταρα μέσω συσπάσεως τους, αυξάνοντας έτσι την αντίσταση μέσα στην ηπατική μικροκυκλοφορία (36). Τα αποτελέσματα αυτά υποστηρίζονται και από το γεγονός ότι η οξεία χορήγηση ενός αναστολέα των ETA/B οδήγησε σε πτώση της πίεσης στην πυλαία φλέβα σε πειραματόζωα, ενώ αναμένονται αποτελέσματα μελετών σε ανθρώπους (37).

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει και ο ρόλος του μονοξειδίου του αζώτου (NO) στην πυλαία υπέρταση και την υπερδυναμική κυκλοφορία. Αναφέρθηκε προηγουμένως ότι το NO συνεισφέρει στην ανάπτυξη της υπερδυναμικής κυκλοφορίας σε ασθενείς με πυλαία υπέρταση επειδή αυτοί οι ασθενείς έχουν αυξημένα επίπεδα NO στο πλάσμα. Σε αντίθεση όμως με το γεγονός ότι το NO υπερπαραγάγεται στο σπλαγγικό στρώμα και συστηματικά συνεισφέρει στην υπερδυναμική κυκλοφορία, φαίνεται ότι στο πυλαίο σύστημα υπάρχει μειωμένη παραγωγή του, γεγονός που οδηγεί στην επιδείνωση της πυλαίας υπέρτασης (38). Η απελευθέρωση του NO μειώνεται από τα ενδοθηλι-

κά κύτταρα των κίρρωτικών ζώων, ειδικά έν όψει των αυξημένων επιπέδων ενδοθηλίνης-1 (38-39). Εάν αυτή η ανεπάρκεια του NO μπορούσε να διορθωθεί θα υπήρχε πιθανόν πτώση στην πυλαία πίεση. Σε πρόσφατη μελέτη όπου επιτεύχθηκε υπερέκφραση συνθετάσης του NO σε ποντίκια με φυσιολογικό και κίρρωτικό ήπαρ, παρατηρήθηκε αύξηση των επιπέδων του NO, και πτώση στην ενδοηπατική αντίσταση και στην πίεση στην πυλαία στα ζώα με το κίρρωτικό ήπαρ (40). Αυτό σημαίνει ότι φάρμακα που θα μπορούν να προκαλούν αύξηση των επιπέδων του NO στο πυλαίο σύστημα, όπως τα νιτρώδη, χωρίς όμως πλεόνασμα στη συστηματική κυκλοφορία ενδεχομένως να βοηθήσουν στο μέλλον στην αντιμετώπιση της πυλαίας υπέρτασης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Sherlock S, Dooley J. Νοσήματα του ήπατος και χοληφόρων 10η έκδοση, 1997, 177-228.
2. Zakim and Boyer (Λείπουν τα μικρά ονόματα). Hepatology: A text book of liver disease. 4th edition, 2003, p 581-622
3. Reynolds TB, Redeker AG, Geller HM. Wedged hepatic vein pressure. *Am J Med* 1971, 22:341.
4. Ed McIntyre N, Benhamon J-P, Bitcher J, Rizzeto M, Rodes J. Oxford text book of clinical hepatology; 1991: 393-425.
5. Greenway CV, Stark RD. Hepatic vascular bed. *Physiol Rev* 1971, 51:23-65.
6. Benoit J, Womack WA, Hernandez L, et al. "Forward and back-ward flow mechanisms of portal hypertension". *Gastroenterology* 1985, 89:1092-1096.
7. Smith-Laing G, Camilo M, Dick R, et al. Percutaneous transhepatic portography in the assesment of portal hypertension. Clinical correlations and comparison of radiographic techniques. *Gastroenterology* 1980, 78:197-205.
8. Abelmann WH. Hyperdynamic circulation in cirrhosis: a historical perspective. *Hepatology* 1994, 20:1356-1358.
9. Rodriguez-Perez F, Isales CM, Groszmann R. Platelet cytotoxic calcium, peripheral hemodynamics and vasodilatation peptides in liver cirrhosis. *Gastroenterology* 1993, 105:863-867.
10. Sikuler E, Groszmann R. Hemodynamices studies in long and short-term portal hypertensive rats: the relation to systemic glucagon levels. *Hepatology* 1986, 6:414- 418.
11. Benoit JN, Barrowmann JA, Harper SL, et al. Role of humoral factors in the intestinal hyperemia associated with chronic portal hypertension. *Am J Physiol* 1984, 247(5Pt 1):G 486-493.
12. Sherwin R, Tashi P, Hendler R, et al. Hyperglucagone-

- mia in Laennec's cirrhosis: the role of portal-systemic shunting. *N Eng J Med* 1974, 290:239-242.
13. Albillos A, Colombato LA, Lee FY, et al. Chronic octreotide treatment ameliorates peripheral vasodilatation and prevents sodium retention in portal hypertensive rats. *Gastroenterology* 1993, 104:575-579.
 14. Pizcueta MP, Garcia-Pagan JC, Fernandez M, et al. Glucagone hinders the effects of somatostatin in portal hypertension. A study of rats with partial portal vein ligation. *Gastroenterology* 1991, 101:1710-1715.
 15. Genecin P, Groszmann RJ. Biology of portal hypertension. In Arias I, Boyer JL, Fausto N, et al, eds: *The Liver: Biology and Pathophysiology*. New York, Raven Press, 1994:1327-1350.
 16. Wiest R, Groszmann R. Nitric oxide and portal hypertension: Its role in the regulation of intrahepatic and splanchnic vascular resistance. *Semin Liver Dis* 1999, 19:411- 426
 17. Serra WC. The nitric oxide synthase family of proteins. *J Vasc Res* 1994, 31:131-136.
 18. Vallance P, Moncada S. Hyperdynamic circulation in cirrhosis: a role of nitric oxide? *Lancet* 1991, 337:776-778.
 19. Groszmann RJ. Hyperdynamic circulation of liver disease 40 years later: pathophysiology and clinical consequences. *Hepatology* 1994; 20:1359-1363.
 20. Groszmann RJ. Vasodilation and hyperdynamic circulatory state in chronic liver diseases. In Bosch J, Groszmann RJ, eds: *Portal Hypertension: Pathophysiology and treatment*. London, Blackwell Scientific Publications, 1994: p 17-27.
 21. Schenk p, Madl C, Rezaie-majd S, et al. Methylene blue improves the hepatopulmonary syndrome. *Ann Intern Med* 2000, 133:701-706.
 22. Michielsen PP, Pelckmans PA. Hemodynamic changes in portal hypertension: new insights in the pathogenesis and clinical implications. *Acta Gastroenterol Belg* 1994, 57:194-205.
 23. Wiest R, Shah V, Sessa WC, et al. NO overproduction by eNOS precedes hyperdynamic splanchnic circulation in portal hypertensive rats. *Am J Physiol* 1999 Apr, 276(4 Pt 1):G1043-51.
 24. Lopez-Talavera JC, Merrill WW, Groszmann RJ. Tumor necrosis factor α : a major contributor to the hyperdynamic circulation in prehepatic portal-hypertensive rats. *Gastroenterology* 1995, 108:761-767.
 25. Wu Y, Burns C, Sitzmann JV. Effects of nitric oxide and cyclooxygenase inhibition on splanchnic hemodynamics in portal hypertension. *Hepatology* 1993, 18:1416-21.
 26. Casadevall M, Panes J, Piguc J, et al. Involvement of nitric oxide and prostaglandins in gastric mucosa hyperemia of portal hypertensive anesthetized rats. *Hepatology* 1993, 18:628-34.
 27. Kelty RH, Baggenstoss AH, Butt HR. The relation of regenerated liver nodule to the vascular bed in cirrhosis. *Gastroenterology* 1950, 15:285-95.
 28. Baldus WP, Hoffbauer FW. Vascular changes in the cirrhotic liver as studied by injection technic. *Am J Dig Dis* 1963, 113:689-700
 29. Shibayama Y, Nakata K. Localization of increased hepatic vascular resistance in liver cirrhosis. *Hepatology* 1985, 5:643-648.
 30. Orrego H, Medline A, Blendis LM, et al. Collagenisation of the Disse space in alcoholic liver disease. *Gut* 1979, 20:673-679.
 31. Edmondson H, Peters R, Reynolds T, et al. Sclerosing hyaline necrosis of the liver in the chronic alcoholic. *Ann Intern Med* 1963, 59:646-73.
 32. Blendis LM, Orrego H, Crossley IR, et al. The role of hepatocyte enlargement and hepatic pressure in cirrhotic and noncirrhotic alcoholic liver disease. *Hepatology* 1982, 2:539-46.
 33. Rockey DC, Boyles JK, Gabianni G, et al. rat lipocytes express smooth muscle actin upon activation in vivo and in culture. *J Submicrosc Cytol Pathol* 1992, 24:193-203.
 34. Rockey DC. New concepts in the pathogenesis of portal hypertension: hepatic wounding and stellate cell contractility. *Clin Liver Dis* 1997, 1:13-29.
 35. Asbert M, Gines A, Gines P, et al. Circulating levels of endothelin in cirrhosis. *Gastroenterology* 1993, 104:1485-91.
 36. Pinzani M, Gentilini P. Biology of hepatic stellate cells and their possible relevance in the pathogenesis of portal hypertension in cirrhosis. *Semin Liver Dis* 1999, 19:397-410.
 37. Rockey DC, Weisinger RA. Endothelin- induced contractility of stellate cells from normal and cirrhotic rat liver: implications for regulation of portal pressure and resistance. *Hepatology* 1996, 24:233-40.
 38. Wiest R, Groszmann R. Nitric oxide and portal hypertension: its role in the regulation of intrahepatic and splanchnic vascular resistance. *Semin Liver Dis* 1999, 19:411-26.
 39. Rockey DC, Chung JJ. Reduced nitric oxide production by endothelial cells in cirrhotic rat liver: endothelial cell dysfunction in portal hypertension. *Gastroenterology* 1998, 114:344-51.
 40. Yu Q, Shao R, Qian HS, et al. Gene transfer of the neuronal NO synthase isoform to cirrhotic rat liver ameliorates portal hypertension. *J Clin Invest* 2000, 105:741-8.

Αντιμετώπιση χρόνιας ηπατίτιδας Β

Α Κουρίκου¹, Σ Μανωλακόπουλος²

SUMMARY

KOURIKOU A, MANOLAKOPOULOS S. Management of chronic hepatitis B. Currently available therapeutic options for the management of chronic hepatitis B include standard interferon alfa-2b and pegylated-interferon alfa-2a that are administered subcutaneously and five oral nucleoside analogs (lamivudine, adefovir, entecavir, telbivudine, and most recently, tenofovir). Treatment strategies are either therapies of finite duration that aim to achieve sustained off-therapy responses, or long-term treatments that aim to maintain on-therapy remission. Interferons can be administered for finite durations, with virtually no risk for resistance, can induce long-lasting responses, but they have the limitation that most patients do not respond. Nucleoside analogs are safe enough and tend to be more effective at suppressing HBV DNA and normalizing ALT levels. However, they must be administered for longer periods of time to maintain on-therapy remission and carry a risk for resistance. Antiviral potency is highest with entecavir, telbivudine and tenofovir, intermediate with lamivudine and lowest with adefovir. The incidence of lamivudine resistance increases directly with duration of therapy (year 1 10-27%, year 2 37-48%, year 3 52-60%, year 4 60-65%). Telbivudine has the next highest resistance rate (year 1 3-4%, year 2 9-22%), followed by adefovir (year 1 <1%, year 2 3%, year 3 6%, year 4 18%, year 5 29%). Entecavir resistance is rare in naive patients (year 4 <1%), but increases over time in lamivudine-resistant patients (year 4 43%). No resistance to tenofovir has been to date after 24 months of therapy in CHB patients. *Nosokomiaka Chronika*, 71, 35-41, 2009.

Key words: chronic hepatitis B, pegylated-interferon α, nucleos(t)ide analogue, resistance

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Επί του παρόντος, οι διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές για την αντιμετώπιση της χρόνιας ηπατίτιδας Β περιλαμβάνουν την κλασική ιντερφερόνη-α-2b και την πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη α-2α, που χορηγούνται υποδορίως και πέντε από του στόματος χορηγούμενα νουκλεοσιδικά ανάλογα (λαμβιβουδίνη, αδεφοβίρη, εντεκαβίρη, τελμπιβουδίνη και προσφάτως την τενοφοβίρη). Οι στρατηγικές στη θεραπεία είναι είτε σχήματα συγκεκριμένης διάρκειας με σκοπό να επιτευχθεί παρατεταμένη μακροχρόνια ανταπόκριση, ή μακροχρόνιες θεραπείες με σκοπό να διατηρείται κατά τη διάρκεια της θεραπείας η ύφεση της νόσου. Οι ιντερφερόνες έχουν το πλεονέκτημα της καθορισμένης διάρκειας χορήγησης και της παρατεταμένης μακροχρόνιας ανταπόκρισης, πρακτικά δεν ενέχουν τον κίνδυνο ανάπτυξης αντίστασης, έχουν όμως τον κύριο περιορισμό ότι οι περισσότεροι ασθενείς δεν ανταποκρίνονται. Τα νουκλεοσιδικά ανάλογα είναι αρκετά ασφαλή

¹Ειδικευόμενη Γαστρεντερολόγος, ²Γαστρεντερολόγος, Λέκτορας Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Β' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, ΕΚΠΑ, ΓΝΑ «Ιπποκράτειο»

και αποτελεσματικά στο να καταστέλλουν την ιαιμία και να επαναφέρουν τις τρανσαμινάσες σε φυσιολογικά επίπεδα, χρειάζεται όμως να χορηγούνται μακροχρόνια μια που η διακοπή τους οδηγεί σε υποτροπή και ενέχουν τον κίνδυνο ανάπτυξης αντίστασης. Η αντική δράση είναι υψηλότερη με την εντεκαβίρη, τελμπιβουδίνη και την τενοφοβίρη, ενδιάμεση με τη λαμβουδίνη και χαμηλότερη με την αδεφοβίρη. Η μονοθεραπεία με λαμβουδίνη οδηγεί σε προοδευτική αύξηση της αντίστασης (1^{ος} χρόνος 10-27%, 2^{ος} χρόνος 37-48%, 3^{ος} χρόνος 52-60%, 4^{ος} χρόνος 60-65%). Η τελμπιβουδίνη έρχεται δεύτερη μετά τη λαμβουδίνη σε ότι αφορά την ανάπτυξη ιϊκής αντίστασης (1^{ος} χρόνος 3-4%, 2^{ος} χρόνος 9-22%). Ακολουθεί η αδεφοβίρη με ποσοστά αντίστασης (1^{ος} χρόνος <1%, 2^{ος} χρόνος 3%, 3^{ος} χρόνος 6%, 4^{ος} χρόνος 18%, 5^{ος} χρόνος 29%), ενώ μέχρι τώρα πρακτικά αντίσταση στην εντεκαβίρη δεν υπάρχει σε καινούργιους ασθενείς με θεραπεία (4^{ος} χρόνος <1%), αυξάνει όμως με το χρόνο στους ασθενείς που ανέπτυξαν αντίσταση στη λαμβουδίνη (4^{ος} χρόνος 43%). Αντίσταση στη τενοφοβίρη δεν έχει αναφερθεί μετά από 24 μήνες θεραπείας σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β. **Νοσοκ. Χρονικά, 71, 35-41, 2009.**

Λέξεις κλειδιά: χρόνια ηπατίτιδα Β, πεγκυλιωμένη-ιντερφερόνη α, νουκλεοσι(τ)ίδια ανάλογα, αντοχή

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η χρόνια λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β παραμένει ένα σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας παγκοσμίως, καθώς υπολογίζεται ότι 400 περίπου εκατ. άνθρωποι πάσχουν από χρόνια ηπατίτιδα Β και ότι περισσότεροι από 500.000 πεθαίνουν κάθε χρόνο από τις επιπλοκές της χρόνιας ηπατίτιδας Β (1,2). Η θεραπευτική προσέγγιση τα τελευταία χρόνια έχει αλλάξει σημαντικά, εξαιτίας των νέων σκευασμάτων, των περισσότερο ευαίσθητων εργαστηριακών μεθόδων και της σημαντικής προόδου στην κατανόηση της φυσικής ιστορίας και της παθογένειας της νόσου. Η θεραπεία αποσκοπεί στην καταστολή του ιϊκού πολλαπλασιασμού, τη μείωση της νεκροφλεγμονώδους δραστηριότητας στο ήπαρ, που εκφράζεται με την επαναφορά της ALT σε φυσιολογικά επίπεδα και τη βελτίωση της ιστολογικής εικόνας του ήπατος και στην παρεμπόδιση της εξέλιξης σε κίρρωση και ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα. Σε ασθενείς με HBeAg θετικό, επιπλέον στόχος είναι η ορομετατροπή του HBeAg (3,4).

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Σύμφωνα με τις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Μελέτης Ηπατος (EASL Guidelines), οι ενδείξεις για θεραπεία είναι γενικά οι ίδιες και για την HBeAg-θετική και για την HBeAg-αρνητική χρόνια ηπατίτιδα Β και βασίζονται στην τιμή των τρανσαμινασών και κυρίως της ALT, στα επίπεδα HBV DNA του ορού, και στις ιστολογικές αλλοιώσεις του ήπατος (3).

Θεραπεία ενδείκνυται σε ασθενείς με επίπεδα HBV DNA >2000 IU/ml (περίπου 10000 copies/ml) και/ή επίπεδα ALT πάνω από την ανώτερη φυσιολογική τιμή, και με μέτρια ή σοβαρή φλεγμονή και/ή ίνωση στη βιοψία ήπατος. Στις ενδείξεις για θεραπεία θα πρέπει να συνυπολογίζονται η ηλικία, η γενικότερη κατάσταση υγείας των ασθενών, και η διαθεσιμότητα των αντιικών σκευασμάτων στις διάφορες χώρες (3).

Οι παρακάτω ειδικές ομάδες ασθενών θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη:

- Ασθενείς σε φάση ανοσοανοχής: οι περισσότεροι ασθενείς κάτω των 30 ετών με εμμένουσες φυσιολογικές τιμές ALT και υψηλά επίπεδα HBV DNA (συνήθως πάνω από 10000000 IU/ml), χωρίς υποψία ηπατικής νόσου και χωρίς οικογενειακό ιστορικό ηπατοκυτταρικού καρκινώματος δεν απαιτούν άμεσα βιοψία ήπατος ή θεραπεία. Οι ασθενείς αυτοί παρακολουθούνται.
- Ασθενείς με ήπια χρόνια ηπατίτιδα Β: ασθενείς με μικρή αύξηση επιπέδων της ALT (λιγότερο από το διπλάσιο της ανώτερης φυσιολογικής τιμής) και ήπιες ιστολογικές αλλοιώσεις μπορούν να μην λάβουν θεραπεία. Οι ασθενείς αυτοί παρακολουθούνται (3).
- Ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση και ανιχνεύσιμα επίπεδα HBV DNA είναι υποψήφιοι για θεραπεία ακόμα και αν οι τιμές της ALT είναι φυσιολογικές και/ή τα επίπεδα HBV DNA <2000 IU/ml.
- Ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση έχουν ένδειξη για θεραπεία ανεξάρτητα από τα επίπεδα του HBV DNA.

Παρόμοιες είναι και οι συστάσεις του ΚΕΕΛΠΝΟ που είναι αναρτημένες στο διαδίκτυο (www.keelrno).

gr). Πιο συγκεκριμένα με βάση τις Ελληνικές συστάσεις θεραπεία χρειάζονται οι ασθενείς με HBeAg (+) χρόνια ηπατίτιδα Β εφόσον έχουν τρανσαμινάσες >2 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο, HBVDNA >100000copies/ml και τουλάχιστον μετρίου βαθμού νεκροφλεγμονώδη δραστηριότητα ή τουλάχιστον μετρίου βαθμού ίνωση στην ηπατική βιοψία. Ο έλεγχος της βαρύτητας των ιστολογικών αλλοιώσεων του ήπατος προ θεραπείας θεωρείται ιδιαίτερα χρήσιμος, αφού επιβεβαιώνει τη διάγνωση (αν και δεν είναι απαραίτητη για το σκοπό αυτό), προσφέρει σημαντικές πληροφορίες ως προς την πρόγνωση και την πιθανότητα ανταποκρίσεως στη θεραπεία και χρησιμεύει στη λήψη μελλοντικών θεραπευτικών αποφάσεων για τους ασθενείς που δεν θα ανταποκριθούν στην αρχική θεραπεία. Για εκείνους με αρνητικό HBeAg και συνήθως θετικό anti-HBe θεραπεία χρειάζονται όσοι έχουν σταθερά ή διαλειπόντως αυξημένες ALT/AST, επίπεδα HBV DNA ορού ($\geq 2,000$ IU/mL ή $\geq 10,000$ copies/mL) και ιστολογικές αλλοιώσεις χρονίας ηπατίτιδας. Η βιοψία ήπατος προ θεραπείας είναι απόλυτα απαραίτητη σε ασθενείς με χαμηλά επίπεδα HBV DNA ορού (<20,000 IU/mL), αλλά ίσως δεν επηρεάζει τη θεραπευτική απόφαση σε ασθενείς με υψηλά επίπεδα HBV DNA ορού ($\geq 20,000$ IU/mL), αφού κατά κανόνα αποκαλύπτει σοβαρές ιστολογικές αλλοιώσεις σε τέτοιους ασθενείς.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Προς το παρόν, επτά αντιικοί παράγοντες έχουν λάβει έγκριση για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας Β: η κλασική ιντερφερόνη- α -2b και η πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη α -2 α , φάρμακα τα οποία έχουν αντιϊκή και ανοσοτροποποιητική δράση και χορηγούνται υποδορίως και τα νουκλεοσιδικά ανάλογα που έχουν καθαρά αντιϊκή δράση (λαμιβουδίνη, αδεφοβίρη, εντεκαβίρη, τελμπιβουδίνη και προσφάτως η τενοφοβίρη) και χορηγούνται μία φορά ημερησίως από το στόμα. Κάθε φάρμακο έχει τα πλεονεκτήματα και τους περιορισμούς του.

Η κλασική ιντερφερόνη- α -2b και η πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη- α -2 α έχουν το πλεονέκτημα της συγκεκριμένης διάρκειας χορήγησης, της παρατεταμένης μακροχρόνιας ανταπόκρισης, της απουσίας μεταλλαγμένων και ανθεκτικών στη θεραπεία στελεχών και της μεγαλύτερης πιθανότητας κάθαρσης του HBsAg (ποσοστό 3% την εβδομάδα 72 σε αυτούς που ελάμβαναν πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη) (4,5). Ωστόσο, τα φάρμακα αυτά έχουν το μειονέκτημα της παρεντερικής χορήγησης, εμφανίζουν συχνά ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως συμπτώματα που μοιάζουν με της γρίπης, κακουχία, κατάθλιψη και

λευκοπενία, αντενδείκνυνται σε ασθενείς με τελικού σταδίου ηπατική νόσο, αλλά κυρίως έχουν τον περιορισμό ότι οι περισσότεροι ασθενείς δεν ανταποκρίνονται σε θεραπείες συγκεκριμένης διάρκειας και συχνά απαιτούνται μακροχρόνιες θεραπείες (4,6,7). Στους ασθενείς με HBeAg-θετική χρόνια ηπατίτιδα Β, η κλασική ιντερφερόνη- α χορηγείται για 4-6 μήνες σε δόση 5 MU ημερησίως ή 10 MU τρεις φορές την εβδομάδα, ενώ η πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη- α -2 α χορηγείται για 1 χρόνο σε δόση 180 μ g/εβδ (4). Με τέτοια σχήματα επιτυγχάνεται ορομετατροπή του HBeAg σε ποσοστό 25-33% (4,6,8), η διάρκεια της οποίας μετά το πέρας της θεραπείας έχει αναφερθεί ότι μπορεί να φτάσει τα 4-7 χρόνια στο 80-90% των ασθενών (9,10). Ασθενείς με HBV γονότυπο Α και Β ανταποκρίνονται καλύτερα στη θεραπεία με κλασική ή πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη- α από αυτούς με γονότυπο D και C (4,6,11). Στους ασθενείς με HBeAg-αρνητική χρόνια ηπατίτιδα Β, η θεραπεία με την κλασική ή με την πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη χορηγείται για τουλάχιστον 1 έτος. Μελέτες με λιγότερο ευαίσθητες μεθόδους προσδιορισμού των επιπέδων HBV DNA (ευαισθησία >100000-200000 IU/mL) έδειξαν ότι 12μνηα ή 24μνηα σχήματα με κλασική ιντερφερόνη απέφεραν μακροχρόνιες βιοχημικές και ιολογικές ανταποκρίσεις στο 22-30% των ασθενών (4,12), οι οποίοι συχνά (>40%) εμφάνιζαν κάθαρση του HBsAg (13). Με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη- α έχει σημειωθεί βιοχημική και ιολογική ανταπόκριση σε 35% των ασθενών στις 24 εβδομάδες μετά το πέρας της θεραπείας (7), τα ποσοστά όμως μειώθηκαν κατά την περαιτέρω παρακολούθηση. Έτσι χαμηλά επίπεδα HBV DNA (<2000-4000 IU/mL) παρατηρήθηκαν στο 25-30% των ασθενών στα 1-3 χρόνια μετά τη θεραπεία, όπου και αναμένονται οι περισσότερες υποτροπές (7,14).

Τα νουκλεοσιδικά ανάλογα έχουν το πλεονέκτημα της από του στόματος χορήγησης, είναι αρκετά ασφαλή και αποτελεσματικά στο να καταστέλλουν την ιαιμία και να επαναφέρουν τις τρανσαμινάσες σε φυσιολογικά επίπεδα. Η ανάγκη για μακροχρόνια χορήγηση μια που η διακοπή τους συνήθως οδηγεί σε υποτροπή και η ανάπτυξη της ιολογικής διαφυγής αποτελούν τα βασικά μειονεκτήματά τους (5,15). Επίσης τα φάρμακα διαφέρουν όσον αφορά την αποτελεσματικότητά τους να μειώνουν τα επίπεδα της ιαιμίας με την αντιϊκή δράση να είναι υψηλότερη με την εντεκαβίρη, τελμπιβουδίνη και την τενοφοβίρη, ενδιάμεση με τη λαμιβουδίνη και χαμηλότερη με την αδεφοβίρη. Μη ανιχνεύσιμα επίπεδα του HBV DNA στον ορό στις 48 εβδομάδες επιτυγχάνονται σε ποσοστό 21-67% των HBeAg-θετικών ασθενών (16-19). Στους ασθενείς με HBeAg-θετική χρόνια ηπατίτιδα

Β, η διάρκεια της θεραπείας μετά την ορομετατροπή του ΗΒεΑg φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο για τη διατήρηση της ανταπόκρισης. Έτσι στους ασθενείς αυτούς συνιστάται τα νουκλεοσιδικά ανάλογα να χορηγούνται για 6 τουλάχιστον μήνες μετά την επίτευξη της ορομετατροπής του ΗΒεΑg, σε συνδυασμό με μη ανιχνεύσιμα επίπεδα HBV DNA προκειμένου να μεγιστοποιηθεί η πιθανότητα της μακροχρόνιας μετά το πέρας της θεραπείας ανταπόκρισης (4). Στους ασθενείς με ΗΒεΑg-αρνητική χρόνια ηπατίτιδα Β, εξαιτίας του υψηλού βαθμού υποτροπής τα νουκλεοσιδικά ανάλογα χορηγούνται μακροχρόνια ίσως και εφόρου ζωής. 12μηνα σχήματα πέτυχαν υψηλές κατά τη διάρκεια της θεραπείας ανταποκρίσεις ξεπερνώντας το 70% για τη λαμβουδίνη ή την αδεφοβίρη και το 85% περίπου για την εντεκαβίρη, τελμπιβουδίνη ή τενοφοβίρη (4), αλλά μακροχρόνιες μετά τη θεραπεία ανταποκρίσεις παρατηρήθηκαν μόνο στο 8-11% των ασθενών (20,21). Ωστόσο, υπάρχουν μερικές συγκρουόμενες αναφορές για μακροχρόνια σχήματα με λαμβουδίνη (22,23) και μια ενθαρρυντική αναφορά για την αδεφοβίρη (24) όπου φαίνεται πως μακροχρόνιες μετά το πέρας της θεραπείας ανταποκρίσεις είναι εφικτές σε κάποιο ποσοστό των ασθενών με αρνητική-χρόνια ηπατίτιδα Β που έλαβαν επιτυχώς για κάποια χρόνια θεραπεία με νουκλεοσιδικά ανάλογα. Στη μελέτη για την αδεφοβίρη, 67% από τους 33 ασθενείς διατήρησαν για 17 μήνες βιοχημική και ιολογική ύφεση μετά το τέλος 4-5 χρόνων θεραπείας (24,25). Σε ασθενείς με κίρρωση η μακροχρόνια αντιική θεραπεία φαίνεται πως εμποδίζει την εμφάνιση ρήξης της αντιρρόπησης και βελτιώνει την πρόγνωση και επιβίωση (4).

Ο κύριος περιορισμός των μακροχρόνιων θεραπειών με νουκλεοσιδικά ανάλογα είναι η προοδευτική αύξηση της ιικής αντίστασης που προκαλεί η εμφάνιση μεταλλαγμένων ανθεκτικών στελεχών. Η ανάπτυξη αντίστασης ισοδυναμεί με αποτυχία της θεραπείας ενώ σε περιπτώσεις με σοβαρή ηπατοπάθεια μπορεί να οδηγήσει σε ρήξη της αντιρρόπησης και θάνατο (26). Ιδιαίτερα η λαμβουδίνη, που υπήρξε το πρώτο νουκλεοσιδικό ανάλογο που χρησιμοποιήθηκε στη θεραπεία της ηπατίτιδας Β, σχετίζεται με τη γνωστή YMDD μετάλλαξη και παρουσιάζει αρκετά υψηλά ποσοστά αντίστασης. Στην ΗΒεΑg-αρνητική χρόνια ηπατίτιδα Β η μονοθεραπεία με λαμβουδίνη οδηγεί σε προοδευτική αύξηση της αντίστασης από 10-27% των ασθενών στον πρώτο χρόνο θεραπείας στο 37-48%, 52-60%, και 60-65% στο δεύτερο, τρίτο και τέταρτο χρόνο αντιστοίχως (27). Η πιθανότητα εμφάνισης αντίστασης στη λαμβουδίνη φαίνεται να είναι υψηλότερη στους ασθενείς με ΗΒεΑg-θετική χρόνια ηπατίτιδα Β, πιθανόν λόγω υψηλότερων προ

θεραπείας HBV DNA συγκεντρώσεων (28). Η τελμπιβουδίνη έρχεται δεύτερη μετά τη λαμβουδίνη σε ότι αφορά την ανάπτυξη ιικής αντίστασης. Αντίσταση παρατηρήθηκε στο 4,4% και στο 21,6% των ΗΒεΑg-θετικών ασθενών, και στο 2,7% και 8,6% των ΗΒεΑg-αρνητικών ασθενών που έλαβαν τελμπιβουδίνη για 1 και 2 χρόνια αντιστοίχως (29). Ακολουθεί η αδεφοβίρη με ποσοστά αντίστασης λιγότερο από 1% μετά από ένα χρόνο θεραπείας και ανεβαίνοντας στο 3%, 6%, 18%, και 29% μετά από 2, 3, 4 και 5 χρόνια θεραπείας αντιστοίχως (30). Μέχρι τώρα πρακτικά αντίσταση στην εντεκαβίρη δεν υπάρχει σε καινούριους με θεραπεία ασθενείς, αφού τα ποσοστά είναι χαμηλότερα του 1% για μέχρι 4 χρόνια θεραπείας (31). Δεν έχει αναφερθεί αντίσταση στη τενοφοβίρη μετά από 24 μήνες θεραπείας ενώ έχει περιγραφεί σε δύο μόνο ασθενείς με συλλοίμωξη HIV-HBV (19).

Θεραπεία ασθενών που δεν ανταποκρίθηκαν

Η θεραπεία των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β που δεν ανταποκρίθηκαν σε προηγούμενο σχήμα με ιντερφερόνη-α μπορεί να συμπεριλάβει ένα νέο σχήμα με κλασική ή πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη-α ή μία από του στόματος θεραπεία με νουκλεοσιδικά ανάλογα. Η επαναθεραπεία με κλασική ιντερφερόνη έχει παρόμοια αποτελεσματικότητα με την αρχική με ιντερφερόνη-α θεραπεία στους ΗΒεΑg-θετικούς και ΗΒεΑg-αρνητικούς ασθενείς. Η αποτελεσματικότητα της μονοθεραπείας με νουκλεοσιδικά ανάλογα στους μη ανταποκριθέντες στην ιντερφερόνη-α ασθενείς είναι παρόμοια με αυτή που παρατηρείται στους ασθενείς που λαμβάνουν πρώτη φορά θεραπεία. Δεν υπάρχουν αξιόπιστα δεδομένα για τη θεραπεία των ασθενών που δεν ανταποκρίθηκαν αρχικά στα από του στόματος ανάλογα. Ασθενείς χωρίς αρχική ανταπόκριση στη λαμβουδίνη μπορούν να λάβουν αδεφοβίρη, εντεκαβίρη, τελμπιβουδίνη, ή ιντερφερόνη-α, ενώ ασθενείς που υποτροπίασαν μετά από τη διακοπή της λαμβουδίνης χωρίς να έχουν αναπτύξει αντίσταση στη λαμβουδίνη μπορούν να λάβουν οποιοδήποτε από τα διαθέσιμα φάρμακα (4). Πρώιμη μη ανταπόκριση παρουσιάζεται στο 20-50% των ΗΒεΑg-θετικών ασθενών που λαμβάνουν αδεφοβίρη (32). Η τενοφοβίρη, φαίνεται πως είναι αποτελεσματική στους ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν στην αδεφοβίρη (33). Η εντεκαβίρη ή η τελμπιβουδίνη μπορεί να χορηγηθούν σε όσους δεν ανταποκρίθηκαν στην αδεφοβίρη, αλλά και η λαμβουδίνη ή η ιντερφερόνη μπορούν επίσης να δοκιμαστούν. Η θεραπεία με εντεκαβίρη μπορεί να συνεχιστεί για περισσότερο από 12 μήνες σε ασθενείς

με μερική ανταπόκριση, μια που η παράτασή της για 2-3 χρόνια μπορεί να πετύχει επιπρόσθετες ανταποκρίσεις, αλλά θα πρέπει να τροποποιείται όταν δεν υπάρχει ανταπόκριση (34). Η θεραπεία επίσης θα πρέπει να τροποποιείται σε ασθενείς που λαμβάνουν τελμπιβουδίνη και έχουν ανιχνεύσιμα επίπεδα HBV DNA στους 6 μήνες θεραπείας, μια και διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αντίστασης. Η προσθήκη αδεφοβίρης (ή τενοφοβίρης) φαίνεται πως είναι η καλύτερη προσέγγιση για όσους δεν ανταποκρίθηκαν σε θεραπεία με εντεκαβίρη ή τελμπιβουδίνη (4).

Θεραπεία ασθενών που ανέπτυξαν αντίσταση

Η ευρεία χρήση της λαμβιβουδίνης ως μονοθεραπείας τα τελευταία 7-8 χρόνια έχει οδηγήσει σε σταδιακή αύξηση των ασθενών που εμφανίζουν αντίσταση στη λαμβιβουδίνη. Η συνέχιση της μονοθεραπείας με λαμβιβουδίνη ή η επανεισαγωγή της μετά από προσωρινή διακοπή της δεν αποτελούν αποτελεσματικές επιλογές για τους ασθενείς με αντίσταση στη λαμβιβουδίνη, αφού δεν αναμένεται περαιτέρω όφελος και υπάρχει πιθανότητα γρήγορης επανεμφάνισης της αντίστασης. Η αδεφοβίρη και εντεκαβίρη φαίνεται πως είναι αποτελεσματικές σε ασθενείς με αντίσταση στη λαμβιβουδίνη (35). Σε ασθενείς με αντίσταση στη λαμβιβουδίνη προτείνεται η προσθήκη αδεφοβίρης στη συνεχιζόμενη με λαμβιβουδίνη θεραπεία, αντί της αντικατάστασης της λαμβιβουδίνης από την αδεφοβίρη, γιατί η αλλαγή σε αδεφοβίρη σχετίζεται με υψηλότερο ποσοστό αντίστασης (35,36). Η εντεκαβίρη φαίνεται πως είναι λιγότερο σε σχέση με την αδεφοβίρη ελκυστική ως επιλογή μακροχρόνιας θεραπείας σε ασθενείς με αντίσταση στη λαμβιβουδίνη, αφού παρουσιάζει ποσοστά αντίστασης συνεχώς αυξανόμενα με τα χρόνια της θεραπείας (6%, 14%, 32%, και 43% στο τέλος του 1^{ου}, 2^{ου}, 3^{ου} και 4^{ου} αντιστοίχως χρόνου θεραπείας), σε αντίθεση με τους ασθενείς που λαμβάνουν πρώτη φορά θεραπεία και στους οποίους η αντίσταση στην εντεκαβίρη είναι πολύ σπάνια (37).

Η θεραπεία με αδεφοβίρη παρουσιάζει χαμηλότερα ποσοστά ιϊκής αντίστασης από τη λαμβιβουδίνη. Πρόσφατα δεδομένα δείχνουν πως λαμβιβουδίνη, εντεκαβίρη και τελμπιβουδίνη είναι αποτελεσματικές απέναντι στη N236T HBV μετάλλαξη, που είναι η πιο συχνή μετάλλαξη κατά την ανάπτυξη αντίστασης στην αδεφοβίρη, ενώ και τα τρία φάρμακα μπορεί να έχουν χαμηλότερη αποτελεσματικότητα έναντι της A181V HBV μετάλλαξης, που είναι όμως πιο ευαίσθητη στην τενοφοβίρη (38). Προσφάτως έχει αναφερθεί ότι η μονοθεραπεία με λαμβιβουδίνη, εκτός από την ανάπτυξη

αντίστασης στην εντεκαβίρη, μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη στελεχών ανθεκτικών στην αδεφοβίρη (39). Ωστόσο, στην κλινική πράξη, η ανθεκτικότητα αυτή στην αδεφοβίρη δεν φαίνεται να αποτελεί σοβαρό πρόβλημα για την αρχική αντιμετώπιση των ασθενών με αντίσταση στη λαμβιβουδίνη με τη θεραπεία συνδυασμού αδεφοβίρης και λαμβιβουδίνης (4).

Πολύ λίγα στοιχεία υπάρχουν για τους ασθενείς που αναπτύσσουν ιϊκή αντίσταση στην εντεκαβίρη ή τελμπιβουδίνη. Επειδή για την ανάπτυξη αντίστασης στα δύο φάρμακα απαιτούνται μεταλλάξεις που ανευρίσκονται και κατά την εμφάνιση αντίστασης στη λαμβιβουδίνη, η τελευταία δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως λύση. Σύμφωνα με *in vitro* στοιχεία, η τελμπιβουδίνη δεν φαίνεται αποτελεσματική για τα στελέχη που προκαλούν αντίσταση στην εντεκαβίρη, ενώ η εντεκαβίρη μπορεί να έχει τα ίδια μειονεκτήματα στη θεραπεία ασθενών με αντίσταση στην τελμπιβουδίνη με αυτά που παρατηρήθηκαν στη θεραπεία ασθενών με αντίσταση στη λαμβιβουδίνη (35). Η θεραπεία με αδεφοβίρη φαίνεται να αποτελεί πιο λογική επιλογή σε ασθενείς με αντίσταση στην εντεκαβίρη ή τελμπιβουδίνη. Η επιλογή της αδεφοβίρης έχει αναφερθεί πως είναι αποτελεσματική σε ασθενείς με ιολογική διαφυγή που προκαλείται από αντίσταση στην τελμπιβουδίνη (40). Με βάση την εμπειρία από τους ασθενείς με αντίσταση στη λαμβιβουδίνη, η προσθήκη της αδεφοβίρης (ή της τενοφοβίρης) μπορεί να είναι η καλύτερη στρατηγική για τους ασθενείς αυτούς.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Maddrey WC. Hepatitis B: an important public health issue. *J Med Virol* 2000; 61:362-66
2. Kane M. Global programme for control of hepatitis B infection. *Vaccine* 1995; 13: S47-49
3. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. *Journal of Hepatology* 2009; 50: 227-242
4. Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Dusheiko G, Archimandritis AJ. Therapeutic strategies in the management of patients with chronic hepatitis B virus infection. *Lancet infect Dis* 2008; 8: 167-78
5. Keefe EB, Dieterich DT, Han SH et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: an update. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 936-962
6. Lau GKK, Piratvisuth T, Luo KX, et al. Peginterferon alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005; 2682-95
7. Marcellin P, Lau GK, Bonino F, et al. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HbeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2004; 351: 1206-17

8. Wong DK, Cheung AM, O'Rourke K, Naylor CD, Detsky AS, Heathcote J. Effect of alpha-interferon in patents with hepatitis B e antigen positive chronic Hepatitis B. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1993; 119: 312-23
9. Niederau C, Heintges T, Lange S, et al. Long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1996; 334: 1422-27
10. Fattovich G, Giustina G, Realdi G, Corrocher R, Schaim SW. Long-term outcome of hepatitis B e antigen-positive patients with compensated cirrhosis treated with interferon alfa. European Concerted Action on Viral Hepatitis. *Hepatology* 1997; 26: 1338-42
11. Lin SM, Yu ML, Lee CM, et al. Interferon therapy in HBeAg positive chronic hepatitis reduces progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2007; 46: 45-52
12. Lampertico P, Del Ninno E, Vigano M, et al. Long-term suppression of hepatitis B e antigen negative chronic hepatitis B by 24-month interferon therapy. *Hepatology* 2003; 37: 756-63
13. Papatheodoridis GV, Manesis E, Hadziyannis SJ. The long term outcome of interferon-a treated and untreated patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2001; 34: 306-13
14. Marcellin P, Bonino F, Lau GK, et al. Virological and biochemical response in patients with HBeAg-negative CHB treated with peginterferon alfa-2a (40KD) ± lamivudine: 3-year follow-up results. *J Hepatol* 2007; 46(Suppl 1): S25-26 (abstr)
15. Liaw YF, Leung N, Kao JH, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. *Hepatol Int* 2008; 2: 263-282
16. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B antigen e-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003; 348:808-16
17. Chang TT, Gish RG, de Man R, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006; 354:1001-10
18. Lai CL, Gane E, Liaw YF, et al. Telbivudine vs lamivudine for chronic hepatitis B: first-year results from the international phase III GLOBE trial. *Hepatology* 2005; 42(suppl 1): 784 (abstr)
19. Reijnders JGP, Janssen HLA. Potency of tenofovir in chronic hepatitis B: Mono or combination therapy? *J Hepatol* 48 (2008): 383-386
20. Tassopoulos NC, Volpes R, Pastore G, et al. Post lamivudine treatment follow up of patients with HBeAg negative chronic hepatitis B. *J Hepato* 1999; 30 (suppl 1): 117 (abstr)
21. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, et al. Long term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005; 352: 2673-81
22. Fung SK, Wong F, Hussain M, Lok AS. Sustained response after a 2-year course of lamivudine treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2004; 11:432-438
23. Barbon V, Gaia S, Marzano A, et al. Prompt relapse of viremia after lamivudine discontinuation in e-minus chronic hepatitis B patients completely responders during 5 years of therapy. *J Hepatol* 2004; 41:500-501
24. Hadziyannis SJ, Sevastianos V, Rapti IN, Tassopoulos N. Sustained biochemical and virological remission after discontinuation of 4 to 5 years of adefovir dipivoxil treatment in HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2006; 44 (Suppl 1): 231A-232A
25. Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Archimandritis AJ. Current treatment indications and strategies in chronic hepatitis B virus infection. *World J Gastroent* 2008; 14(45): 6902-10
26. Manolakopoulos S, Karatapanis S, Elefsiniotis J, et al. Clinical course of lamivudine monotherapy in patients with decompensated cirrhosis due to HBeAg negative chronic HBV infection. *Am J Gastroenterol* 2004;99:57-63.
27. Papatheodoridis GV, Dimou E, Laras A, Papadimitropoulos V, Hadziyannis SJ. Course of virologic breakthroughs under long-term lamivudine in HBeAg-negative precore mutant HBV liver disease. *Hepatology* 2002; 36:219-26
28. Lok AS, Lai CL, Leung N, et al. Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2003; 125: 1714-22
29. Lai C-L, Gane E, Hu C-W, et al. Two years results from the GLOBE trial in patients with hepatitis B: greater clinical and antiviral efficacy for telbivudine vs lamivudine. *Hepatology* 2006; 44(suppl): 222A (abstr)
30. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B for up to 5 years. *Gastroenterology* 2006; 131: 1743-51
31. Colonna RJ, Rose R, Baldick CJ, et al. Entecavir resistance is rare in nucleoside naive patients with hepatitis B. *Hepatology* 2006; 44:1656-65
32. Funk SK, Chae HR, Fontana RJ, et al. Virologic response and resistance to adefovir in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2006; 44: 283-90
33. Van Bommel P, Zollner B, Sarrazin C, et al. Tenofovir for patients with lamivudine resistant hepatitis B virus infection and high HBV DNA level during adefovir therapy. *Hepatology* 2006; 44:318-25
34. Chang TT, Chao Y-C, Kayamakoglou S, et al. Entecavir maintained virological suppression through 3 years of treatment in antiviral naive HBeAg positive patients(ETV022/901). *Hepatology* 2006; 44(suppl 1): 229A (abstr)
35. Locarnini S, Hatzakis A, Heathcote J, et al. Management of antiviral resistance in patients with chronic hepatitis B. *Antiv Ther* 2004; 9: 679-93

36. Manolakopoulos S, Bethanis S, Koutsounas S, et al. Long-term therapy with adefovir in HbeAg negative patients developing resistance to lamivudine. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27(3):277-73
37. Colonna RJ, Rose RE, Pokornowski K, et al. Four year assessment of ETV resistance in nucleoside-naive and lamivudine refractory patients. *J Hepatol* 2007; 46(suppl 1): S294 (abstr)
38. Locarnini S, Mason WS. Cellular and virological mechanisms of HBV drug resistance. *J Hepatol* 2006; 44: 422-31
39. Kim DY, Lee JH, Lee DH, et al. Occurrence of primary adefovir resistance mutation in hepatitis B patients with YMDD mutation and lamivudine resistance. *Gastroenterology* 2006; 130(suppl 2): A846 (abstr)
40. Gane E, Lai C-L, Min A, et al. Adefovir salvage therapy for virologic breakthrough in telbivudine-treated patients from the GLOBE study. *J Hepatol* 2007; 46(suppl 1): S187-88(abstr)

Η ενδοσκοπική υπερηχοτομογραφία (EUS) στη μελέτη των όγκων του φύματος Vater

Κ Μάρκογλου

SUMMARY

MARKOGLIOU C. EUS in the evaluation of ampullary tumors. EUS can be helpful in the diagnosis of ampullary tumors, especially advanced lesion with no endoscopic abnormalities. It is also of use in the management of ampullary cancer, as it is fairly accurate in the assessment of resectability and prognosis. With the development of curative endoscopic treatment for benign and early cancers of the ampulla, accurate staging is needed for patient selection. A three – step algorithm combining EUS, duodenoscopy, and IDUS is promising. More widespread use of IDUS is now needed. **Nosokomiaka Chronika, 71, 42-46, 2009.**

Key words: Ampullary tumors, EUS

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ενδοσκοπική υπερηχοτομογραφία μπορεί να αποβεί ωφέλιμη στη διάγνωση των όγκων του φύματος Vater. Ιδιαίτερα ωφέλιμη μπορεί να αποδειχθεί η μέθοδος σε βλάβες που δεν παρουσιάζουν ενδοσκοπικές αλλοιώσεις. Είναι επίσης χρήσιμη η EUS και στη διαγνωστική προσέγγιση του καρκίνου του φύματος Vater, δεδομένου ότι είναι πολύ ακριβής στο να καθορίσει την εξαιρεσιμότητα της βλάβης και την πρόγνωση. Με την ανάπτυξη της θεραπευτικής ενδοσκοπικής τεχνικής στην αντιμετώπιση των καλοήθων όγκων του φύματος, αλλά και του πρώιμου καρκίνου του φύματος Vater, η ακριβής σταδιοποίηση αυτών είναι απαραίτητη για την κατάλληλη επιλογή των ασθενών. Ένας αλγόριθμος που περιλαμβάνει την εφαρμογή EUS, την ενδοσκόπηση του δωδεκαδακτύλου και IDUS φαίνεται να υπόσχεται πολύ ικανοποιητικά αποτελέσματα. Απαιτείται ευρύτερη εφαρμογή της IDUS. **Νοσοκ. Χρονικά, 71, 42-46, 2009.**

Λέξεις κλειδιά: όγκοι φύματος Vater, EUS

Η ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΗ ΥΠΕΡΗΧΟΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ (EUS) ΣΤΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΩΝ ΟΓΚΩΝ ΤΟΥ ΦΥΜΑΤΟΣ VATER

Οι όγκοι του φύματος Vater προέρχονται από την περιοχή της συμβολής του παγκρεατικού και του χοληδόχου πόρου στο τοίχωμα του δωδεκαδακτύλου,

η οποία αφορίζεται από τον σφιγκτήρα του Oddi. Ο παγκρεατικός και ο χοληδόχος πόρος συμβάλλουν στο φύμα Vater και σε ποσοστό 85% δημιουργείται λίγο πριν από την εκβολή κοινός πόρος. Το φυσιολογικό φύμα αρχίζει περίπου 2mm επί τα εκτός του τοιχώματος του δωδεκαδακτύλου και διατιτραίνει τον μυϊκό χιτώνα του τοιχώματος προκειμένου να δημιουργηθεί ένα διατοιχωματικό τμήμα μήκους 9-25mm (1).

Από το φύμα Vater αναπτύσσονται διάφοροι όγκοι, όπως αδενώματα, σωληνώδη ή λαχνωτά, καρκίνος, λιπώματα, ινώματα, λειομύωμα, λεμφαγγειώματα, αιμαγγειώματα και διάφοροι νευροενδοκρινικοί όγκοι. Αδενώματα αναπτύσσονται είτε σποραδικά είτε στα πλαίσια συνδρόμων πολυποδίασης. Θεωρούνται προκαρκινικές βλάβες. Παθογενετικά ο καρκίνος του φύματος Vater θεωρείται ότι αναπτύσσεται με βάση την κλασική οδό αδένωμα – καρκίνωμα. Τα καλοήγη αδενώματα ανευρίσκονται συχνότερα κατά τη διάρκεια γαστροσκοπήσεων και τώρα πλέον αποτελούν ένα σημαντικό ποσοστό των όγκων του φύματος που αντιμετωπίζονται ενδοσκοπικά (2). Έχουν ήδη συσταθεί προγράμματα επιτήρησης (surveillance) ασθενών με οικογενή αδενωμάτωση πολυποδίαση (FAP), δεδομένου ότι σε αυτούς τους ασθενείς εντοπίζονται συχνά στο φύμα του Vater αδενώματα ή καρκίνος. Όγκοι εντοπίζονται βεβαίως και σε συμπτωματικούς ασθενείς που παρουσιάζονται με ίκτερο, κοιλιακό άλγος, καταβολή, απώλεια βάρους, παγκρεατίτιδα ή αναιμία.

Ο καρκίνος του φύματος αναπτύσσεται με τοπική επέκταση και με διήθηση των λεμφαγγείων και των φλεβών της περιοχής. Στις περισσότερες περιπτώσεις ο καρκίνος του φύματος αναπτύσσεται από τον βλεννογόνο και διηθεί τον μυ του σφιγκτήρα του Oddi, ενώ διαμέσου αυτού προσεγγίζει και διηθεί τον μυϊκό χιτώνα και τον ορογόνο του τοιχώματος του δωδεκαδακτύλου. Στη συνέχεια μέσω του ορογόνου διηθεί το παγκρεατικό παρέγχυμα. Συγκριτικά με τον καρκίνο του παγκρέατος ο καρκίνος του φύματος έχει σημαντικά καλύτερη πρόγνωση λόγω της παρουσίας συμπτωμάτων σε πρωιμότερο στάδιο του όγκου. Η EUS είναι ιδιαίτερα επωφελής για την επιβεβαίωση της διάγνωσης της νόσου και για την τοπική σταδιοποίηση.

Η διάγνωση δεν είναι πάντα εύκολη ενδοσκοπικά. Οι όγκοι είναι μακροσκοπικά πολυποειδείς ή εξελκωμένοι. Ο πολυποειδής τύπος είναι πιθανό να είναι ορατός ενδοσκοπικά ή να είναι ενδοτοιχωματικός με συνέπεια να μην είναι εμφανής. Η δυσχέρεια που προκαλείται στη ροή της χολής συμβάλλει στο σχηματισμό λίθων. Πράγματι, οι ασθενείς με νεόπλασμα στο φύμα έχουν χοληδοχολιθίαση σε ποσοστό 6%-38% (3,4). Τυχόν ψευδώς θετικά αποτελέσματα αποδίδονται σε μετανάστευση των λίθων, ενώ τα ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα αποδίδονται σε περιορισμένη ανάπτυξη της βλάβης εντός του φύματος, ή στη συνύπαρξη με λίθους με συνέπεια διαγνωστικά λάθη.

Οι περιορισμοί στην ενδοσκοπική διάγνωση ισχύουν και για την ιστολογική εξέταση των νεοπλασμάτων του φύματος. Κατ' αρχήν οι βιοψίες μπορεί να είναι ψευδώς αρνητικές επειδή η ανάπτυξη του νεοπλά-

σματος περιορίζεται μέσα στο φύμα, γεγονός που αφορά στα 5%-38% των περιπτώσεων (5). Σε αυτές τις περιπτώσεις είναι απαραίτητο να κάνουμε ενδοσκοπική σφιγκτηροτομή, προκειμένου να αποκαλυφθεί η βλάβη και να ληφθούν νέες βιοψίες. Επίσης η διαφορική διάγνωση μεταξύ φλεγμονώδους αλλοίωσης και αδενώματος με χαμηλόβαθμη επιθηλιακή δυσπλασία μπορεί να είναι δυσχερής και είναι δυνατόν να απαιτηθούν επαναληπτικές βιοψίες. Τέλος, είναι προφανές ότι δεν είναι αντιπροσωπευτικές οι βιοψίες με τις λαβίδες ενδοσκοπικών βιοψιών για το χαρακτηρισμό της βλάβης και την ιστολογική ταξινόμηση ολόκληρου του όγκου. Είναι δυνατόν σε καλοήγη αδενώματα να υπάρχουν εστίες καρκινωμάτους εξαλλαγής, ενώ αντιθέτως εστίες καλοήθους ιστού είναι δυνατόν να συνυπάρχουν εντός καρκινικών βλαβών του φύματος. Πράγματι οι ενδοσκοπικές βιοψίες δεν αποκαλύπτουν την ύπαρξη αδενοκαρκινώματος σε ποσοστό 19%-30% (4,5).

Η διαφορική διάγνωση μεταξύ του φυσιολογικού φύματος, της φλεγμονής του σφιγκτήρα του Oddi (odditis), και ενός νεοπλάσματος, με δεδομένους τους περιορισμούς της ενδοσκόπησης και της ιστολογικής εξέτασης, είναι δυνατόν να είναι δυσχερής σε ορισμένες περιπτώσεις. Είναι αμφιλεγόμενο το εάν πρέπει να χρησιμοποιείται η EUS για τη διάγνωση ενός νεοπλάσματος που προβάλλει στον αυλό του δωδεκαδακτύλου και καλύπτεται από φυσιολογικό βλεννογόνο. Σε σειρά ασθενών με ασαφή προβλήματα από τα χοληφόρα, ή με χολόσταση, ή με νεοπλάσματα του φύματος που βρέθηκαν με δωδεκαδακτυλοσκόπηση, η EUS παρουσίασε ευαισθησία και ειδικότητα 92,3% και 75,3% αντίστοιχα στην ανίχνευση των κακοήθων βλαβών του φύματος (6). Η απεικόνιση του αδενώματος του φύματος Vater με EUS βασίζεται σε κριτήρια τα οποία πληρούν μεν τις προϋποθέσεις της ειδικότητας για το αδένωμα αλλά από την άλλη πλευρά είναι περισσότερο συμβατά με την παρουσία διηθητικής βλάβης της περιοχής (κριτήρια συμβατά με διήθηση τουλάχιστον του μυϊκού χιτώνα του τοιχώματος του δωδεκαδακτύλου ή με ανάπτυξη της βλάβης ενδοαυλικά στο χοληδόχο πόρο). Άλλα κριτήρια, όπως η ηχογένεια, η αύξηση του μεγέθους του φύματος και η διάταση του χοληδόχου πόρου δεν βρέθηκε να έχουν ικανοποιητική ειδικότητα. Αυτά ήταν πιθανότατα απεικονιστικά ευρήματα που βρέθηκαν και στη φλεγμονή του σφιγκτήρα του Oddi αλλά και σε φυσιολογικό ακόμη φύμα (7).

Η ευαισθησία της EUS στην ανίχνευση των όγκων του φύματος είναι υψηλή στους συμπτωματικούς ασθενείς, όμως στους ασυμπτωματικούς είναι σαφώς χαμηλότερη. Στους ασθενείς με FAP είναι σύνηθες να διαγιγνώσκονται όγκοι του φύματος χωρίς να υπάρ-

χουν ευρήματα από την EUS. Συνεπώς μπορεί η EUS να είναι χρήσιμη στη διάγνωση όγκων φύματος σε ορισμένους ασθενείς, όμως μόνο η ιστολογική εξέταση μπορεί με αξιοπιστία να επιβεβαιώσει τη διάγνωση.

Ασθενείς με υπόνοια απόφραξης στο φύμα, είτε κλινικά είτε μορφολογικά είτε βιοχημικά, στους οποίους η βιοψία δεν είναι σαφής και τα κριτήρια στην EUS δεν είναι ειδικά, είναι σκόπιμο να υποβληθούν σε ενδοσκοπική σφιγκτηροτομή και επανειλημμένες λήψεις βιοψιών προκειμένου να γίνει διαφορική διάγνωση της φλεγμονής του σφιγκτήρα και του όγκου του φύματος σε πρώιμο στάδιο.

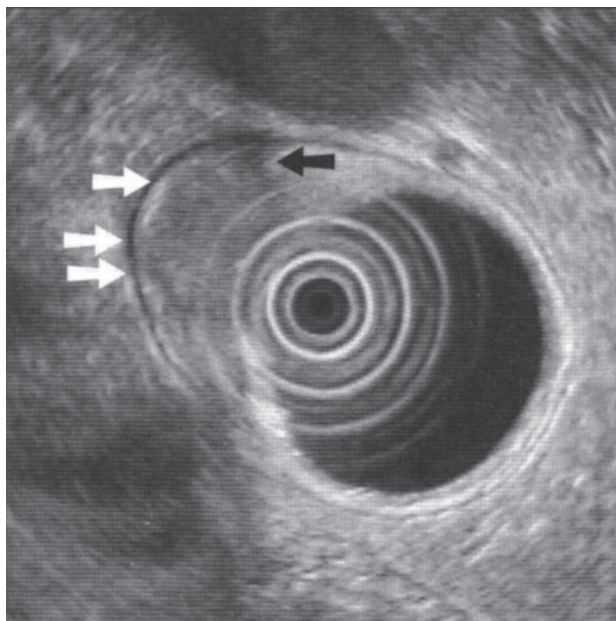
Συμπτωματικοί ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε ενδοσκόπηση κατά την οποία τίθεται υπόνοια αρχόμενου όγκου, αλλά οι βιοψίες δεν είναι αποκαλυπτικές και η EUS φυσιολογική, συνιστάται παρακολούθηση και ενδοσκόπηση με λήψη βιοψιών.

ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ

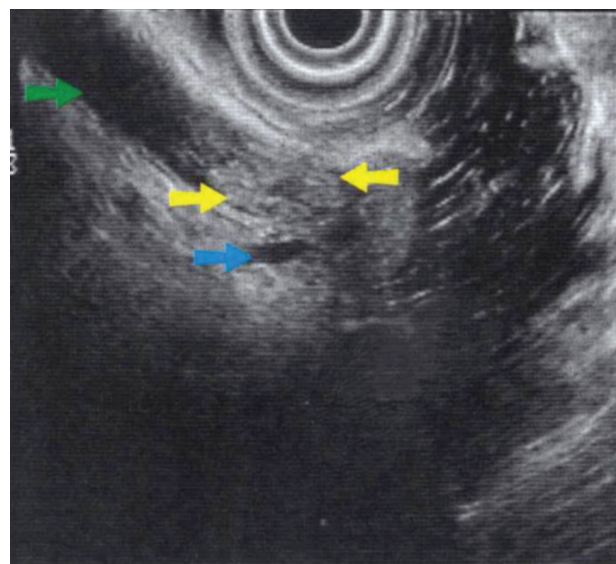
Ο σκοπός της σταδιοποίησης είναι η επιλογή της καλύτερης θεραπευτικής προσέγγισης και ο καθορισμός της πρόγνωσης του ασθενή. Παλαιότερα η μόνη θεραπευτική προσέγγιση στη χειρουργική αντιμετώπιση των όγκων του φύματος ήταν η χειρουργική επέμβαση κατά Whipple. Η ίδια επέμβαση γινόταν και στους ασθενείς με καλοήθεις όγκους φύματος ή και για πρώιμο καρκίνο. Η χειρουργική εκτομή του φύματος

επιχειρείτο σπάνια λόγω θνησιμότητας και αδυναμίας προεγχειρητικά να ελεγχθεί η παρουσία διηθημένων επιχώριων λεμφαδένων. Τα τελευταία χρόνια με την πρόοδο των ενδοσκοπικών τεχνικών επιτυγχάνεται η ενδοσκοπική εκτομή του φύματος, με συνέπεια να είναι εφικτή η ενδοσκοπική εξαίρεση των καλοήθων αδενωμάτων ή του πρώιμου καρκίνου του φύματος σε ποσοστό 70%-80% (8). Η ενδοσκοπική αφαίρεση του φύματος με βρόχο έχει συγκριτικά με τη χειρουργική εξαίρεση μικρότερη θνησιμότητα (6-36%) (9) και μηδαμινή θνητότητα (0-1%). Είναι πολύ σημαντική η σωστή επιλογή των ασθενών που θα υποβληθούν σε ενδοσκοπική αφαίρεση του φύματος προκειμένου να αποφευχθούν αναίτιες ενδοσκοπικές φυματεκτομές οι οποίες θα πρέπει σε δεύτερο χρόνο να συμπληρωθούν με Whipple. Είναι πολύ σημαντικό να καθορισθεί, πριν επιχειρηθεί η ενδοσκοπική προσέγγιση, εάν η βλάβη επεκτείνεται ενδοαυλικά, και να καθορισθεί η πιθανότητα να υπάρχουν λεμφαδενικές μεταστάσεις. Αυτός είναι και ο λόγος της σπουδαιότητας της σταδιοποίησης της βλάβης πριν από την παρέμβαση. Δεν είναι σημαντικό μόνο να καθορισθεί η εξαιρεσιμότητα της βλάβης αλλά και να επιλεγεί ο όγκος που μπορεί να εξαιρεθεί ενδοσκοπικά, όπως είναι το καλόηθες αδένωμα και ο πρώιμος καρκίνος χωρίς διήθηση του παγκρεατικού και του χοληδόχου πόρου.

Σύμφωνα με τη σταδιοποίηση στο σύστημα TNM για τους όγκους του φύματος, το στάδιο T1 αντιστοιχεί σε όγκους που περιορίζονται μέσα στο σφιγκτήρα



ΕΙΚΟΝΑ 1. Όγκος φύματος (μαύρο βέλος) με διήθηση του υποβλεννογόνου (λευκά βέλη).



ΕΙΚΟΝΑ 2. Όγκος φύματος με ενδοαυλική επέκταση στον χοληδόχο πόρο (κίτρινα βέλη). Πράσινο βέλος, χοληδόχος πόρος. Μπλε βέλος, παγκρεατικός πόρος.

του Oddi. Οι όγκοι T2 διηθούν το μυϊκό χιτώνα του τοιχώματος του δωδεκαδακτύλου. Στο στάδιο T3 ταξινομούνται οι όγκοι που διηθούν το πάγκρεας σε βάθος μικρότερο από 2 εκ., ενώ στο στάδιο T4 η βλάβη διηθεί το πάγκρεας πέραν των 2 εκ, ή διηθεί άλλα γειτονικά όργανα ή αγγεία (10). Στο στάδιο T1 περιλαμβάνονται όγκοι που διηθούν το βλεννογόνο ή περιορίζονται μέσα στο σφιγκτήρα, αλλά συγχρόνως και όγκοι που διηθούν τον υποβλεννογόνο χιτώνα του τοιχώματος του δωδεκαδακτύλου. Σύμφωνα με το σύστημα σταδιοποίησης που θέσπισαν οι χειρουργοί χοληφόρων στην Ιαπωνία το στάδιο T1 χωρίζεται σε όγκους d0, δηλαδή όγκους που εντοπίζονται μόνο εντός του σφιγκτήρα και όγκους d1, δηλαδή όγκους που διηθούν τον υποβλεννογόνο. Η διαφορά μεταξύ των δύο συστημάτων σταδιοποίησης έχει σημασία όσον αφορά στην πιθανότητα να υπάρχουν διηθημένοι επιχώριοι λεμφαδένες. Στο T1 η πιθανότητα αυτή κυμαίνεται μεταξύ 0%-20% (11), είναι όμως πολύ διαφορετική στο στάδιο d0 (0%) και στο στάδιο d1 (30%). Η παρουσία διηθημένων λεμφαδένων προφανώς είναι συχνότερη στο στάδιο T2 (55%), και στα στάδια T3 και T4 (78%). Προφανώς, σύμφωνα με τη σταδιοποίηση της Ιαπωνίας, οι ασθενείς d0 θεωρείται ότι έχουν πρώιμο καρκίνο φύματος και υποβάλλονται σε ενδοσκοπική εξαίρεση του φύματος.

Απεικονιστικές μέθοδοι όπως U/S, CT scan, ERCP, MRCP, EUS και αγγειογραφία έχουν μελετηθεί ως προς την ωφέλεια που προσφέρουν στη σταδιοποίηση των νεοπλασμάτων του φύματος και την εξαιρεσιμότητά τους. Οι συγκεκριμένοι όγκοι αναπτύσσονται συνήθως γύρω από το φύμα, μακριά από τα μεσεντέρια αγγεία και την πυλαία φλέβα και δίνουν συμπτώματα σύντομα (ίκτηρος, παγκρεατίτιδα, κ.λπ.). Συνεπώς είναι σπάνιοι οι όγκοι του φύματος που διηθούν μεγάλους αγγειακούς κορμούς.

Η EUS είναι η πλέον αξιόπιστη απεικονιστική μέθοδος για την τοπική σταδιοποίηση της βλάβης προεγχειρητικά. Σε παλαιότερες μελέτες είχε σαφώς υπεροχή η EUS έναντι του U/S, της CT και της αγγειογραφίας στην αξιολόγηση του σταδίου T και N αλλά και στην εξαιρεσιμότητα της βλάβης (7). Σε πρόσφατες μελέτες επιβεβαιώνεται η υπεροχή της EUS στην τοπική σταδιοποίηση των νεοπλασμάτων του φύματος (12). Σε μεγάλη σειρά 50 διαδοχικών ασθενών με νεόπλασμα του φύματος συγκρίθηκε η αξία της EUS με την αξονική τομογραφία, τη μαγνητική τομογραφία και την αγγειογραφία. Η ακρίβεια της EUS ήταν 78% έναντι 24% για την αξονική και 46% για τη μαγνητική τομογραφία στη σταδιοποίηση στο T (13). Η υποσταδιοποίηση των όγκων που ήταν T3 και η υπερσταδιοποίηση των T2 αποτελούσαν τα κυριότερα

αίτια λαθών στη σταδιοποίηση με EUS ως προς το βάθος διήθησης (T). Ίσως να μην είναι σημαντικό αυτό, δεδομένου ότι η χειρουργική αντιμετώπιση στο T2 και στο T3 δεν διαφέρει. Περισσότερο σημαντική είναι η ακρίβεια της EUS στο να καθορίσει εάν μια βλάβη μπορεί να αντιμετωπισθεί ριζικά με ενδοσκοπικά μέσα. Η ακρίβεια της EUS στη διάκριση μεταξύ βλαβών σταδίου T1 και βλαβών σταδίου μεγαλύτερου από T1 είναι πολύ υψηλή και κυμαίνεται από 87% - 94%. Όμως, η ανάδειξη της διήθησης του υποβλεννογόνου του τοιχώματος του δωδεκαδακτύλου με EUS είναι περιορισμένη, δεδομένου ότι ο σφιγκτήρας του Oddi δεν διακρίνεται με συχνότητα 7,5 ή 12MHZ. Η ακρίβεια της EUS είναι επίσης χαμηλή και στην ανάδειξη διηθημένων λεμφαδένων με αρνητική προγνωστική αξία μικρότερη από 75%, δηλαδή μη επαρκή για να θεωρείται πρακτικά ότι ένας όγκος T1 δεν συνοδεύεται από διήθηση λεμφαδένων (N0) (7,13). Η διαγνωστική ακρίβεια της EUS στους όγκους του φύματος βελτιώνεται και με την εφαρμογή της FNA.

Η EUS είναι μέθοδος υψηλής ακρίβειας στην αναγνώριση της εξαιρεσιμότητας της βλάβης και στη σταδιοποίηση στο T, αλλά υπολείπεται στην επιλογή ασθενών για ενδοσκοπική εκτομή του όγκου. Σημαντική βοήθεια στο σημείο αυτό προσφέρεται από τη δωδεκαδακτυλοσκόπηση και την υπερηχοτομογραφία με χρήση λεπτών καθετήρων που είναι δυνατόν να εισάγονται εντός του παγκρεατικού και του χοληδόχου πόρου (intraductal ultrasonography, IDUS). Στη δωδεκαδακτυλοσκόπηση η παρουσία εξελκωσης άνωθεν του φύματος, όταν παρεμβάλλεται φυσιολογικός βλεννογόνος μεταξύ φύματος και εξελκωμένης περιοχής σηματοδοτεί την παρουσία βλάβης που διηθεί τον υποβλεννογόνο χιτώνα και πρέπει να θεωρείται διηθητική (14). Με την IDUS (συχνότητα 20MHZ) είναι δυνατόν να απεικονισθεί ο σφιγκτήρας του Oddi σαν μια διακριτή μυϊκή στιβάδα (15). Η ακρίβεια της IDUS σε σειρά 32 ασθενών με καρκίνο φύματος ήταν 87,5% και για τους όγκους σταδίου T1 έφθανε το 100%.

Με βάση τα ανωτέρω συνιστάται για τη θεραπευτική προσέγγιση των όγκων του φύματος η χρήση EUS. Εάν με EUS ο όγκος ταξινομείται σε στάδιο μεγαλύτερο από T1, ο ασθενής πρέπει να υποβληθεί σε Whipple. Εάν κατά τη δωδεκαδακτυλοσκόπηση υπάρχει άνωθεν του φύματος εξελκωμένη περιοχή ή απλή εξελκωση, αυτό είναι ενδεικτικό διήθησης του υποβλεννογόνου και ο ασθενής πρέπει να υποβληθεί σε Whipple. Εάν δεν υπάρχει υποβλεννογόνια διήθηση ή επέκταση της βλάβης εντός του χοληδόχου πόρου (EUS+IDUS), είναι εφικτή η πλήρης αφαίρεση της βλάβης ενδοσκοπικά, όμως είναι απαραίτητη η περαιτέρω παρακολούθηση με EUS σε συνδυασμό με ενδοσκόπηση και βιοψίες.

Η τοπική εκτομή των όγκων το φύματος είναι δυνατόν βεβαίως να γίνει και χειρουργικά. Συνοδεύεται από υποτροπή σε ποσοστό 30% (15).

Τέλος, είναι σημαντικό να υπενθυμίζεται ότι η σταδιοποίηση πρέπει να γίνεται πριν από οποιαδήποτε ενδοσκοπική παρέμβαση στην περιοχή, όπως σφιγκτηροτομή ή τοποθέτηση ενδοπρόθεσης στον χοληδόχο πόρο.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Fockens R. The role of EUS in the biliary tract: ampullary tumors. *Endoscopy* 1994; 26:803-805
2. Nopoleon B, Barthet M, Saurin JC, et al. Les risques de l'ampullectomie endoscopique sont-ils assez faibles pour en faire une alternative à la chirurgie? Resultats d'une etude retrospective multicentrique (abstract). *Gastrointest Clin Biol* 2003; 27:A79.
3. Hayes DH, Bolton JS, Willis GW, et al. Carcinoma of the ampulla of Vater. *Ann Surg* 1987; 206:572-577.
4. Kimchi N, Mindrul V, Broide E, et al. The contribution of endoscopy and biopsy to the diagnosis of periampullary tumors. *Endoscopy* 1998; 30:538-543.
5. Clary B, Tyler D, Dematos P, et al. Local ampullary resection with careful intraoperative frozen section evaluation for presumed benign ampullary neoplasm. *Surgery* 2000; 127:628-633.
6. Will U, Meyer F, Erhardt C, et al. Correlation of differential diagnosis between inflammatory and malignant lesions of the papilla of Vater using endosonography with results of histologic investigation (abstract). *Gastroenterology* 2003; 124(Suppl1):A440.
7. Roesch T, Braig C, Gain T et al. Staging of pancreatic and ampullary carcinoma by endoscopic ultrasonography. *Gastroenterology* 1992; 102:188-199.
8. Saurin JC, Chavaillon A, Napoleon B et al. Long term follow up of patients with endoscopic treatment of sporadic adenomas of the papilla of Vater. *Endoscopy* 2003; 35:402-406.
9. Catalano M, Linder J, Chak A et al. Endoscopic management of adenoma of the major duodenal papilla. *Gastrointest Endosc* 2004;225-232.
10. Hermanek P, Sobin LH (eds); International Union Against Cancer (UICC). TNM classification of malignant tumors, 4th edn. Berlin: Springer; 1987
11. Yoshida T, Matsumoto T, Shibata K, et al. Patterns of lymph node metastasis in carcinoma of the ampulla of Vater. *Hepatogastroenterology* 2000; 47:880-883.
12. Rivadeneira DE, Pochapin M, Grobmyer SP et al. Comparison of linear array endoscopic ultrasonography and helical CT for the staging of periampullary malignancies. *Ann Surg Oncol* 2003; 10:890-897.
13. Cannon M, Carpenter S, Elta G, et al. EUS compared with CT, magnetic resonance imaging and angiography and the influence of biliary stenting on staging accuracy of ampullary neoplasms. *Gastrointest Endosc* 1999; 50: 27-33.
14. Napoleon B, Pialat J, Saurin JC, et al. Adenomes et adenocarcinomes debutants de l'ampoule de Vater: place du traitement endoscopique a but curative. *Gastroenterol Clin Biol* 2004; 28:385-392.
14. Menzel J, Hoepffner N, Sulkowski U, et al. Polypoid tumors of the major duodenal papilla – preoperative staging with intraductal US, EUS and CT: a prospective histopathologically controlled study. *Gastrointest Endosc* 1999; 49:349-357.
15. Martin JA, Haber GB. Ampullary adenoma: clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2003; 13:649-669.

Χρόνια παγκρεατίτιδα: Σπάνια νόσος ή σπάνια διάγνωση;

ΝΓ Μάθου

SUMMARY

MATHOU NG. Chronic pancreatitis: infrequently disease or an infrequently diagnosed disease. Chronic pancreatitis is an inflammatory process that leads to the progressive and irreversible destruction of exocrine and endocrine glandular pancreatic tissue and its substitution by fibrotic tissue. The time interval between the onset of symptoms and the diagnosis of the disease is unacceptably long, making evident the fact that the cases of diagnosed chronic pancreatitis may be the tip of the iceberg, mainly because there might be an invisible but numerous population of affected individuals with pancreatic lesions but either no or minimal symptomatology and who therefore have been neither examined nor diagnosed. The examiner's suspicion will determine an early diagnosis and put an end to chronic pancreatitis as an infrequently diagnosed disease. **Nosokomiaka Chronika, 71, 47-52, 2009.**

Key words: chronic pancreatitis, pancreatic calcifications, ERCP, MRCP, idiopathic pancreatitis

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η χρόνια παγκρεατίτιδα είναι φλεγμονώδης διεργασία που οδηγεί σε προοδευτική και μη αναστρέψιμη βλάβη της εξωκρινούς και της ενδοκρινούς μοίρας του παγκρέατος, με τελικό αποτέλεσμα την αντικατάσταση του παγκρεατικού ιστού με ινώδη ιστό. Το χρονικό διάστημα μεταξύ της έναρξης των συμπτωμάτων και της διάγνωσης της νόσου είναι ιδιαίτερα μεγάλο, κάνοντας έτσι φανερό ότι οι περιπτώσεις διαγνωσμένης χρόνιας παγκρεατίτιδας πρέπει να αποτελούν την κορυφή του παγόβουνου, κύρια εξαιτίας ενός μεγάλου αριθμού ασθενών, που είτε δεν έχουν καθόλου είτε έχουν άτυπη συμπτωματολογία και έτσι ούτε εξετάζονται ούτε διαγιγνώσκονται. Μόνο η ισχυρή υποψία του κλινικού ιατρού θα αποδείξει τελικά ότι η χρόνια παγκρεατίτιδα δεν είναι μια σπάνια νόσος. **Νοσοκ. Χρονικά, 71, 47-52, 2009.**

Λέξεις κλειδιά: χρόνια παγκρεατίτιδα (ΧΠ), παγκρεατικές ασβεστώσεις, ERCP, MRCP, ιδιοπαθής χρόνια παγκρεατίτιδα (ΧΙΠ).

Χρόνια παγκρεατίτιδα είναι η φλεγμονώδης διεργασία που οδηγεί σε προοδευτική και μη αναστρέψιμη βλάβη της εξωκρινούς και της ενδοκρινούς μοίρας του

παγκρέατος κι αντικατάσταση του παγκρεατικού ιστού με ινώδη ιστό, με αποτέλεσμα μορφολογικές και λειτουργικές αλλοιώσεις του οργάνου, καθώς και τυπική κλινική συμπτωματολογία. Αποτελεί ένα σοβαρό νόσημα παγκοσμίως και η επίπτωσή της έχει

αυξηθεί τα τελευταία χρόνια.

Το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί από την έναρξη των συμπτωμάτων μέχρι τη διάγνωση της νόσου είναι συνήθως αρκετά μεγάλο (1). Η καθυστέρηση αυτή κυμαίνεται στις μελέτες από 30-62 μήνες (2,3). Η διάγνωση της χρόνιας παγκρεατίτιδας τίθεται σε πολλές περιπτώσεις με δυσκολία μια και η νόσος παρουσιάζει συχνά μεγάλη, λανθάνουσα ασυμπτωματική περίοδο, τα συμπτώματα της νόσου δεν είναι ειδικά, η διαγνωστική ακρίβεια του εργαστηριακού ελέγχου είναι περιορισμένη κυρίως σε ήπια έως μέτριας βαρύτητας νόσο, η πρόσβαση σε εξειδικευμένες διαγνωστικές δοκιμασίες δεν είναι ευρέως εφικτή και δεν υπάρχει ακόμη αξιόπιστο και καθολικά αποδεκτό σύστημα ταξινόμησης της νόσου (4-6).

ΣΤΑΔΙΑ ΕΞΕΛΙΞΗΣ ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΤΙΔΑΣ

Η κλινική συμπτωματολογία επηρεάζεται από το στάδιο της νόσου και τις μορφολογικές αλλοιώσεις που το συνοδεύουν, ανάλογα πάντα με την αιτιολογία. Στα αρχικά στάδια μπορεί να υπάρχουν ήπια συμπτώματα, πολλές φορές του τύπου της δυσπεψίας, ή καθόλου συμπτώματα. Αντίθετα, στην προχωρημένη νόσο που οι βλάβες έχουν πλήρως εγκατασταθεί τα συμπτώματα αναγνωρίζονται εύκολα. Περιγράφονται σχηματικά λοιπόν τέσσερις διαφορετικές περιόδους εξέλιξης της χρόνιας παγκρεατίτιδας:

1. Λανθάνουσα ή υποκλινική περίοδος (διάρκεια 1-20 έτη). Κατά τη διάρκεια της περιόδου αυτής η αξονική τομογραφία και το υπερηχογράφημα είναι συνήθως φυσιολογικά, στην ERCP ο κύριος παγκρεατικός πόρος είναι φυσιολογικός, εντούτοις μπορεί να παρατηρηθούν αλλοιώσεις σε <3 παράπλευρους κλάδους, ενώ οι λειτουργικές παγκρεατικές δοκιμασίες είναι επίσης φυσιολογικές.

2. Δεύτερη ή πρώιμη περίοδος (διάρκεια 5-6 έτη). Εμφανίζεται πόνος και φλεγμονώδεις επιπλοκές όπως ψευδοκύστεις, στενώσεις των χοληφόρων, θρόμβωση της σπληνικής φλέβας. Ο απεικονιστικός έλεγχος είναι συνήθως παθολογικός, ενώ οι λειτουργικές δοκιμασίες είναι φυσιολογικές ή ενδεικτικές ήπιας παγκρεατικής ανεπάρκειας.

3. Όψιμη περίοδος ή περίοδος της εξωκρινούς παγκρεατικής ανεπάρκειας. Εμφάνίζεται περίπου 8 έτη μετά από την εμφάνιση των αρχικών συμπτωμάτων. Ο πόνος επιμένει ενώ παρουσιάζεται κλινικά στεατόρροια. Χειρουργικές επεμβάσεις απαιτούνται συχνά για ανακούφιση από τον πόνο.

4. Προχωρημένη ή ανώδυνη περίοδος. Ο πόνος υποχωρεί αυτόματα ή μετά από χειρουργική παρέμβαση, παρατηρείται σημαντική ανεπάρκεια της

εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος και συνήθως εμφανίζεται σακχαρώδης διαβήτης.

ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΧΡΟΝΙΑΣ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΤΙΔΑΣ

Η κλινική εικόνα της χρόνιας παγκρεατίτιδας χαρακτηρίζεται από κοιλιακό άλγος, συμπτώματα επιπλοκών από το πάγκρεας και τα γειτονικά όργανα, εξωκρινή και ενδοκρινή παγκρεατική ανεπάρκεια. Τα συμπτώματα είναι μη ειδικά γι' αυτό είναι δυσχερές, ανεξαρτήτως αιτιολογίας, η διάγνωση της νόσου (7,8). Ο πόνος που είναι το πιο συχνό σύμπτωμα, εμφανίζεται στο επιγάστριο, αριστερό υποχόνδριο, αντανακλά γύρω από την κοιλιά ή εντοπίζεται στην πλάτη. Μπορεί να είναι ήπιας, μέτριας ή σοβαρής έντασης, να συσχετίζεται ή να μη συσχετίζεται με τα γεύματα. Ο συσχετισμός επίσης του πόνου με τη λήψη αλκοόλης είναι ασαφής. Μερικοί ασθενείς πίνουν αλκοόλ για να ανακουφιστούν από τον πόνο, άλλοι πονούν αμέσως μετά ή 12-24 ώρες μετά την κατανάλωση αιθυλικής αλκοόλης. Η εκτίμηση της έντασης του πόνου είναι δύσκολη μια και επηρεάζεται από τον υποκείμενο αλκοολισμό, τη χρήση παυσίπονων και τη διαταραγμένη προσωπικότητα συνήθως των αλκοολικών ασθενών. Με την εξέλιξη της νόσου σε ολική παγκρεατική ανεπάρκεια το άλγος αναμένεται να μειωθεί σε σημαντικό ποσοστό ασθενών, χωρίς όμως ο χρόνος αυτός να είναι προβλέψιμος (9).

Ο πόνος στη χρόνια παγκρεατίτιδα δεν είναι αποτέλεσμα μόνο της φλεγμονής του αδένου, αλλά και των επιπλοκών της νόσου, όπως είναι η στένωση του 12δακτύλου (20%), του χοληδόχου πόρου (10-46%), του εντέρου (14%), η παρουσία ψευδοκύστεων (25%), πεπτικού ελκους (6-38%), κ.λπ. Δυσκολία παρουσιάζει επίσης η διάγνωση της ανώδυνης χρόνιας παγκρεατίτιδας που παρατηρείται σε ποσοστό μέχρι 7%, μια και σε αυτές τις περιπτώσεις μπορεί ο ασθενής να εμφανιστεί μόνο με στεατόρροια ή με σακχαρώδη διαβήτη (6).

Για να εμφανιστεί στεατόρροια, δυσαπορρόφηση λιποδιαλυτών βιταμινών και κλινικός σακχαρώδης διαβήτης πρέπει να έχει καταστραφεί περίπου το 90% της παγκρεατικής μάζας. Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι συχνότερος στην ασβεστοποιοί χρόνια παγκρεατίτιδα και σε ασθενείς με κληρονομικό ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη. Είναι ινσουλινοεξαρτώμενος, συνοδεύεται συχνά με επεισόδια υπογλυκαιμίας, σπανιότερα με νευροπάθεια και αμφιβληστροειδοπάθεια, ενώ σπάνια εμφανίζεται κετοξέωση και νεφροπάθεια.

Η απώλεια σωματικού βάρους επίσης είναι σύνθετος σύμπτωμα της χρόνιας παγκρεατίτιδας και έτσι κάθε ασθενής με ανεξήγητη απώλεια βάρους θα πρέπει

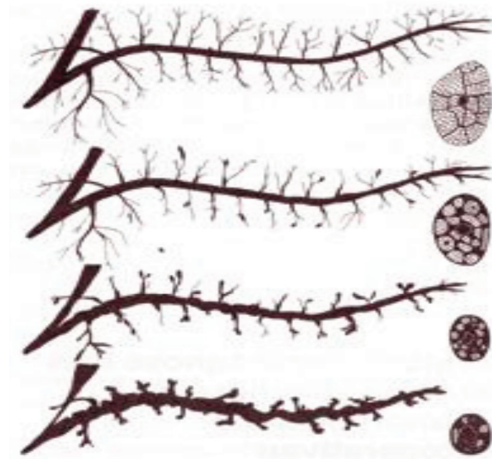
να ελέγχεται με υπερηχογράφημα παγκρέατος και ανάλυση κοπράνων για παρουσία λίπους.

ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗΣ ΠΡΟΣΠΕΛΑΣΗΣ

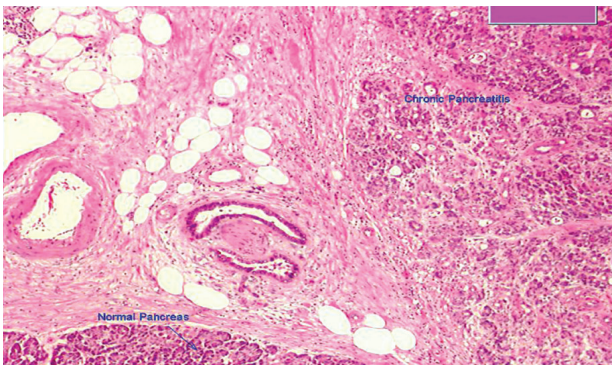
Η **παγκρεατική βιοψία** αποτελεί την πλέον αξιόπιστη μέθοδο (gold standard) διάγνωσης της χρόνιας παγκρεατίτιδας (14). Οι ιστολογικές αλλοιώσεις περιλαμβάνουν ινωτικές και φλεγμονώδεις βλάβες με συνήθως ανώμαλη κατανομή, και προοδευτική απώλεια των κυττάρων των αδενοκυψελών και των νησιδίων (10). Τα τελευταία χρόνια λαμβάνεται ιστολογικό δείγμα είτε με τη βοήθεια του αξονικού τομογράφου είτε του ενδοσκοπικού υπερήχου με ποσοστό επιπλοκών που ανέρχεται στο 1%. Ωστόσο είναι γνωστό ότι συχνά οι βλάβες στη χρόνια παγκρεατίτιδα έχουν διάσπαρτη κατανομή ή ότι ο παγκρεατικός ιστός είναι ιδιαίτερα σκληρός ώστε το εξετασθέν δείγμα να μην είναι αντιπροσωπευτικό των αλλοιώσεων, ούτε επαρκές για σαφή διάγνωση (Εικ. 1). Επίσης εγείρονται ηθικά ζητήματα αφού δεν είναι εύκολο να δικαιολογηθεί μια επεμβατική εξέταση, δύσκολη τεχνικά, με αναφερόμενες επιπλοκές, σε ουσιαστικά ασυμπτωματικούς ασθενείς.

Η διάγνωση της χρόνιας παγκρεατίτιδας γίνεται είτε μόνο με ιστολογικά και απεικονιστικά κριτήρια είτε με συνδυασμό απεικονιστικών, λειτουργικών και κλινικών ευρημάτων. Σχετικά με τις **απεικονιστικές** και **λειτουργικές** εξετάσεις είναι σημαντικό για τον κλινικό ιατρό να γνωρίζει το κόστος-αποτελεσματικότητα της κάθε μεθόδου καθώς και τη διαθεσιμότητά τους. Η αξονική τομογραφία χρησιμοποιείται σαν απεικονιστική μέθοδος πρώτης γραμμής για τη διάγνωση της μέτριας και σοβαρής χρόνιας παγκρεατίτιδας, επειδή διαθέτει ικανοποιητική ευαισθησία, είναι μη επεμβατική και εύκολα διαθέσιμη. Μελέτες δείχνουν ότι υπάρχει

επίσης καλός συσχετισμός μεταξύ των ευρημάτων της αξονικής τομογραφίας και της ιστολογικής εξέτασης. Η ενδοσκοπική χολαγγειοπαγκρεατογραφία (**ERCP**) (ευαισθησία 68-93%, ειδικότητα 89-97%) (Εικ. 2) διαθέτει επίσης ικανοποιητική διαγνωστική ακρίβεια στη μέτριας και σοβαρής βαρύτητας νόσο, ακολουθεί τα κριτήρια που καθορίστηκαν στο σύστημα ταξινόμησης του Cambridge (Πίνακας 1), εντούτοις είναι επεμβατική μέθοδος με σπάνιες αλλά σοβαρές επιπλοκές. Η μαγνητική χολαγγειοπαγκρεατογραφία (**MRCP**) με διακριτική ικανότητα που προσεγγίζει το 1mm, είναι μη επεμβατική μέθοδος που παρέχει τη δυνατότητα εικόνων υψηλής ευκρίνειας και τα ευρήματά της μπορεί να συνδυαστούν με τα ευρήματα της αξονικής τομογραφίας για το παγκρεατικό παρέγχυμα και της ERCP για τον παγκρεατικό πόρο. Η διαγνωστική της ακρίβεια μπορεί να βελτιωθεί όταν συνδυαστεί με παράλληλη χορήγηση σεκρετίνης (**sMRCP**). Εντούτοις



ΕΙΚΟΝΑ 2. ERCP – Παγκρεατικός πόρος –Στάδια εξέλιξης σχηματικά.



ΕΙΚΟΝΑ 1. Ιστολογικές αλλοιώσεις χρόνιας παγκρεατίτιδας.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Ταξινόμηση Cambridge - ERCP- παγκρεατογράφημα Κύριος πόρος Κλάδοι

| | | |
|--------------------|--|-------------|
| Φυσιολογικό | κφ | κφ |
| Αμφίβολο | κφ | <3 ανώμαλοι |
| Ηπίων αλλοιώσεων | κφ | >3 ανώμαλοι |
| Μετρίων αλλοιώσεων | παθολογικός | >3 ανώμαλοι |
| Σοβαρών αλλοιώσεων | ως επί μετρίων αλλοιώσεων και κοιλότητα >10mm, ή ενδοπορικό έλλειμμα πλήρωσης, ή εκτεταμένη ανωμαλία περιγράμματος, ή διάταση >10mm, ή απόφραξη του κύριου πόρου | |

ήπιες αλλοιώσεις σε παράπλευρους κλάδους δεν είναι ευκρινείς, ενώ δεν διαθέτει επίσης και τις θεραπευτικές δυνατότητες της ERCP. Το ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα παίζει σημαντικό ρόλο στη διάγνωση της χρόνιας παγκρεατίτιδας, λόγω της υψηλής του ευαισθησίας και της δυνατότητάς του να συνδυασθεί με τη λήψη παγκρεατικής βιοψίας, εντούτοις μειονέκτημά του παραμένει πάντα η υποκειμενικότητα του εξεταστή (11-13).

Γενικότερα, στην απεικόνιση των αλλοιώσεων της χρόνιας παγκρεατίτιδας τα ευρήματα που αξιολογούνται δεν είναι πάντα αξιόπιστα. Έτσι οι **παγκρεατικές ασβεστώσεις** για παράδειγμα, που μπορούν να διαγνωστούν με όλες τις απεικονιστικές μεθόδους και η παρουσία τους βοηθά στην επιβεβαίωση της νόσου, μπορεί να εμφανιστούν σε αρχικά ή σε τελικά στάδια της νόσου ή να εξαφανιστούν κατά τη διάρκεια της (Εικ. 3, 4). Η παρουσία τους επίσης δεν δηλώνει απαραίτητα σοβαρή ανεπάρκεια της εξωκρινούς μοί-



ΕΙΚΟΝΑ 3,4. Χρόνια παγκρεατίτιδα-Ασβεστώσεις 3. απλή ακτινογραφία κοιλίας, 4. αξονική τομογραφία κοιλίας.

ρας του παγκρέατος που απαιτεί ενζυμική θεραπεία υποκατάστασης.

Εξωκρινής παγκρεατική ανεπάρκεια παρατηρείται σε όλες τις περιπτώσεις χρόνιας παγκρεατίτιδας, ωστόσο η χρόνια παγκρεατίτιδα δεν είναι η μόνη αιτία εξωκρινούς παγκρεατικής ανεπάρκειας (Πίνακας 2). Από τις λειτουργικές μεθόδους η δοκιμασία σεκρετίνης-χολοκυστοκινίνης αποτελεί μέθοδο αναφοράς αλλά είναι επεμβατική και ακριβή εξέταση, δεν υπάρχει ακόμη ομοφωνία για τα τεχνικά και διαγνωστικά της χαρακτηριστικά και δεν είναι ευαίσθητη σε ήπια νόσο. Δύο μη επεμβατικές, λειτουργικές δοκιμασίες που μπορούν να χρησιμοποιηθούν και σαν screening tests σε ασθενείς με υποψία χρόνιας παγκρεατίτιδας, η ελαστάση κοπράνων και το pancreolauryl test, δεν διαθέτουν ικανοποιητική διαγνωστική ακρίβεια στην ήπια νόσο. Επίσης καμία λειτουργική μέθοδος δεν μπορεί να διαχωρίσει αξιόπιστα την παγκρεατική από την εξωπαγκρεατική στεατόρροια.

Στους περισσότερους ασθενείς με χρόνια παγκρεατίτιδα και οι δύο κατηγορίες εξετάσεων (απεικονιστικές και λειτουργικές) είναι παθολογικές. Ωστόσο, στο 10% των ασθενών με φυσιολογικό παγκρεατογράφημα, η δοκιμασία σεκρετίνης-χολοκυστοκινίνης είναι παθολογική, ενώ στα 25% των ασθενών με απεικονιστικά ευρήματα χρόνιας παγκρεατίτιδας, η δοκιμασία σεκρετίνης είναι φυσιολογική. Επίσης 5% των ασθενών που θα αναπτύξουν στη διάρκεια της

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Αίτια ανεπάρκειας της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος

Καθολική μείωση της παραγωγής ή έκκρισης των ενζύμων

- Χρόνια παγκρεατίτιδα
- Οξεία παγκρεατίτιδα (για περιορισμένο χρονικό διάστημα)
- Παγκρεατικός καρκίνος που αποφράσσει τον παγκρεατικό πόρο
- Ευρεία παγκρεατεκτομή
- Τραύμα παγκρέατος
- Πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα
- Kwashiorkor
- Κληρονομικές διαταραχές
- Κυστική ίνωση
- Shwachman's syndrome

Μεμονωμένες ανεπάρκειες ενζύμων

- Λιπάση
- Θρυψίνη
- Αμυλάση

Αδυναμία ενεργοποίησης των ενζύμων στο λεπτό έντερο λόγω ανεπάρκειας της εντεροκινάσης

παρακολούθησής τους χρόνια παγκρεατίτιδα ή που σε βιοψία παρουσιάζουν ιστολογικές αλλοιώσεις χρόνιας παγκρεατίτιδας, οι απεικονιστικές και οι λειτουργικές εξετάσεις είναι φυσιολογικές.

ΜΕΙΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΤΙΔΑΣ

Είναι επιτακτικής σημασίας η θέσπιση κριτηρίων για τη διάγνωση της χρόνιας παγκρεατίτιδας και έχουν γίνει πολλές προσπάθειες από τους παγκρεατολόγους διεθνώς να καταλήξουν σε κοινή ορολογία, ώστε να διευκολυνθεί το διαγνωστικό και ερευνητικό έργο (Marseille Classification 1963, Cambridge Classification 1983, Revised Marseille Classification 1984, Marseille-Rome Classification 1988, Zurich workshop on alcoholic pancreatitis 1997, Diagnostic criteria for chronic pancreatitis by the Japan Pancreas Society 1997, TIGAR-O). Ωστόσο φαίνεται ότι κανένα από τα υπάρχοντα συστήματα ταξινόμησης δεν καλύπτει πλήρως τα ζητήματα που εγείρονται στη διάγνωση της νόσου (15-20). Μερικές από τις αδυναμίες των ταξινομήσεων που υπάρχουν είναι:

1. Ανάγκη ανεύρεσης νέων κριτηρίων για τον ορισμό των μη αναστρέψιμων μορφολογικών βλαβών.
2. Ανάγκη ανεύρεσης νέων κριτηρίων για τον ορισμό απώλειας της παγκρεατικής λειτουργίας.
3. Πιο ευαίσθητοι δείκτες για την ανώδυνη παγκρεατίτιδα χωρίς μορφολογικές και λειτουργικές αλλοιώσεις.
4. Αύξηση της διαγνωστικής ακρίβειας των υπερήχων και της αξονικής τομογραφίας.
5. Αξιολόγηση της εξέλιξης των μορφολογικών/λειτουργικών βλαβών στη χρόνια παγκρεατίτιδα.
6. Διευκρίνιση του συσχετισμού της αλκοόλης και της οξείας έναντι της χρόνιας παγκρεατίτιδας.
7. Καθορισμός της σημασίας των αλλοιώσεων που παραμένουν στην ERCP μετά από μια οξεία προσβολή.
8. Κλινική ταξινόμηση χρόνιας παγκρεατίτιδας.

ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ-ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ

Είναι γνωστό ότι στον Δυτικό κόσμο 65-80% των περιπτώσεων χρόνιας παγκρεατίτιδας οφείλονται στο αλκοόλ (21). Η αυξημένη συχνότητα της χρόνιας παγκρεατίτιδας στις βιομηχανικές χώρες βαίνει παράλληλα με τη σημαντική αύξηση της κατάχρησης αιθυλικής αλκοόλης. Σε αντίθεση με το ήπαρ δεν υπάρχει για το πάγκρεας ουδός τοξικότητας στο αλκοόλ, οι γυναίκες ωστόσο φαίνεται ότι είναι πιο ευαίσθητες σε σχέση με τους άντρες. Μόνο 5-15% των αλκοολικών

προσβάλλονται από χρόνια παγκρεατίτιδα, ενώ το 1/3 των ασθενών με αλκοολική χρόνια παγκρεατίτιδα ανέφερε «κοινωνικά αποδεκτή» κατανάλωση. Η νόσος μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε στιγμή της ζωής του αλκοολικού, ενώ συνήθως προηγείται περίοδος 10-20 ετών κατάχρησης, ακολουθώντας μια ύπουλη πορεία μια και οι περισσότερες διαθέσιμες διαγνωστικές εξετάσεις διαθέτουν χαμηλή ευαισθησία. Η αρχική κλινική ένδειξη είναι μόνο αυτή των συμπτωμάτων της δυσπεψίας και είναι ιδιαίτερα δύσκολο για τον κλινικό ιατρό να σκεφτεί τη νόσο, εφόσον οι διαγνωστικές εξετάσεις δεν είναι ούτε ευαίσθητες ούτε ειδικές, ακόμη και επί παρουσίας χαρακτηριστικών βλαβών στην παγκρεατική βιοψία.

Η διάγνωση της **ιδιοπαθούς χρόνιας παγκρεατίτιδας (ΧΙΠ)** είναι ακόμη δυσκολότερη καθώς περιλαμβάνει ετερογενή ομάδα ασθενών στους οποίους δεν αναγνωρίστηκε κανένας παράγοντας κινδύνου, αλλά ταυτόχρονα και ένα επιπλέον σύνολο από καλά περιγραφέντα πλέον σύνδρομα. Διακρίνεται σε πρώιμη και όψιμη έναρξης χρόνια παγκρεατίτιδα, με διαφορετική ηλικία έναρξης, κλινική εικόνα και πορεία καθώς και σε τροπική παγκρεατίτιδα. Επίσης στη ΧΙΠ περιλαμβάνεται και μία από τις πιο αντιφατικές οντότητες της παγκρεατολογίας, που αναφέρονται σε ασθενείς με σοβαρό χρόνιο κοιλιακό πόνο που αποδίδεται στο πάγκρεας και που ονομάζεται χρόνια παγκρεατίτιδα με ελάχιστες αλλοιώσεις ή νόσος των «μικρών πόρων». Η πρώιμη μορφή ΧΙΠ παρουσιάζεται νωρίς, έχει πόνο, την ίδια κατανομή στα δύο φύλα, ενώ οι ασβετώσεις, η εξωκρινής και ενδοκρινής παγκρεατική ανεπάρκεια εμφανίζονται καθυστερημένα. Η μορφή των ενηλίκων που εμφανίζεται συνήθως στη δεκαετία των 60, είναι χωρίς πόνο και προσβάλλει κυρίως άνδρες. Η **ιδιοπαθής χρόνια παγκρεατίτιδα** παρατηρείται στο 10-30% των ασθενών με χρόνια παγκρεατίτιδα. Χαρακτηριστικά στη ΧΙΠ, η εξωκρινής παγκρεατική ανεπάρκεια και οι ασβετώσεις παρουσιάζονται αργότερα συγκριτικά με τη χρόνια παγκρεατίτιδα αλκοολικής αιτιολογίας.

ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ

Από την ανασκοπότητα όλων των διαθέσιμων απεικονιστικών και λειτουργικών διαγνωστικών εξετάσεων, είναι εμφανές το πρόβλημα της διάγνωσης της χρόνιας και ειδικότερα της ήπιας χρόνιας παγκρεατίτιδας με μία μόνο μέθοδο που θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί σε επιδημιολογικές μελέτες, σε σχεδόν ασυμπτωματικό πληθυσμό, για την εξαγωγή, αξιόπιστων επιδημιολογικών δεδομένων όσον αφορά στην πραγματική συχνότητα της νόσου.

Υπάρχουν μεγάλες επιδημιολογικές διαφορές στην ετήσια επίπτωση της χρόνιας παγκρεατίτιδας ανάλογα με τη γεωγραφική κατανομή που κυμαίνεται από 1,6 νέες περιπτώσεις/100000 πληθυσμού στην Ελβετία μέχρι 23 νέες περιπτώσεις/100000 πληθυσμού στη Φινλανδία. Παρατηρείται επίσης σημαντική αύξηση των διαγνώσεων χρόνιας παγκρεατίτιδας τα τελευταία χρόνια, που πιθανότατα οφείλεται στην αύξηση της κατανάλωσης αλκοόλης από το γενικό πληθυσμό, καθώς και στην ανάπτυξη νέων και στη βελτίωση των παλαιότερων, απεικονιστικών μεθόδων.

Σημαντικό επιπροσθέτως πρόβλημα στη διάγνωση της νόσου και στην πραγματική της συχνότητα στον πληθυσμό αποτελεί η ύπαρξη μεγάλης λανθάνουσας, ασυμπτωματικής περιόδου. Σε μελέτη των Suda και συνεργατών (10), σε 33 από τους 46 ασθενείς (72%) με γνωστή κατάχρηση αλκοόλης, που πέθαναν όμως από άλλη αιτία, βρέθηκαν σοβαρές ιστολογικές αλλοιώσεις του παγκρεατικού ιστού με σημαντική ίνωση, χωρίς να υπάρχει κλινική συμπτωματολογία.

Συμπερασματικά, η χρόνια παγκρεατίτιδα είναι μια νόσος με μεγαλύτερη συχνότητα από ότι δηλώνει η συχνότητα διάγνωσης της. Εντούτοις είναι εμφανείς οι δυσκολίες στη διάγνωση τόσο σε επίπεδο μη ειδικής κλινικής συμπτωματολογίας, όσο και σε επίπεδο αξιόπιστων διαγνωστικών εξετάσεων. Επίσης ακόμη και εάν η χρόνια παγκρεατίτιδα ορίζεται σαν μη αναστρέψιμη νόσος, πρέπει να υπάρχει ένα στάδιο της που να είναι αναστρέψιμο. Όλες οι διαθέσιμες λειτουργικές και απεικονιστικές εξετάσεις μπορούν να διαγνώσουν τη μέτρια έως σοβαρή νόσο, ενώ πρόκληση αποτελεί η ανεύρεση βιολογικών δεικτών ή μορφολογικών αλλοιώσεων που θα μπορούν να θέτουν τη διάγνωση σε αρχικά, αναστρέψιμα δυναμικά στάδια, ώστε να είναι εφικτή η πρόληψη της εξέλιξης σε χρόνια παγκρεατίτιδα και παγκρεατικό καρκίνο.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Lankisch PG. The problem of diagnosing chronic pancreatitis. *Dig Liver Dis* 2003 Mar;35 (3):131-4
- Andersen BN, Thorsgaard Pedersen N, Scheel J et al. Incidence of alcoholic chronic pancreatitis in Copenhagen. *Scand J Gastroenterol* 1982;17: 247-252
- Lankisch PG, Peiper M, Lohr-Happe A et al. Delay in diagnosing chronic pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1993;5: 713-714.
- Otsuki M. Chronic pancreatitis in Japan: epidemiology, prognosis, diagnostic criteria, and future problems. *J Gastroenterol* 2003;38(4):315-26
- Lankisch PG. Progression from acute to chronic pancreatitis: a physician's view. *Surg Clin North Am* 1999 Aug;79(4):815-27
- Lankisch PG, Lohr-Happe A, Otto J, Creutzfeldt W. Natural course in chronic pancreatitis. Pain, exocrine and endocrine pancreatic insufficiency and prognosis of the disease. *Digestion* 1993;54(3):148-155
- Ammann RW, Mullhaupt B. Do the diagnostic criteria differ between alcoholic and nonalcoholic chronic pancreatitis? *J Gastroenterol* 2007 Jan;42 Suppl 17:118-26
- Ammann RW, Buehler H, Muench R et al. Differences in the natural history of idiopathic (nonalcoholic) and alcoholic chronic pancreatitis. A comparative long-term study of 287 patients. *Pancreas* 1987;2: 368-377
- Miyake H, Harada H, Kunichika K et al. Clinical course and prognosis of chronic pancreatitis. *Pancreas* 1987;2: 378-385
- Suda K, Shiotsu H, Nakamura T, Akai J, Nakamura T. Pancreatic fibrosis in patients with chronic alcohol abuse: correlation with alcoholic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1994 Nov;89(11):2060-2
- Aranha GV, Prinz RA, Esguerra AC et al. The nature and course of cystic pancreatic lesions diagnosed by ultrasound. *ARCH Surg* 1983;118: 486-488
- Lankisch PG. Diagnosis of abdominal pain. How to distinguish between pancreatic and extrapancreatic causes. *Acta Chir Scand* 1990;156: 273-278
- Forsmark CE. The diagnosis of chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2000 Aug;52(2):293-8
- Clain JE, Pearson RK. Diagnosis of chronic pancreatitis. Is a gold standard necessary? *Surg Clin North Am* 1999 Aug;79(4):829-45
- Sarles H. Definitions and classifications of pancreatitis. *Pancreas* 1991 Jul;6(4):470-4
- Sarner M, Cotton PB. Classification of pancreatitis. *Gut* 1984 Jul;25(7):756-9
- Sarles H, Adler G, Dani R, Frey C, Gullo L, Harada H, Martin E, Norohna M, Scuro LA. The pancreatitis classification of Marseilles-Rome 1988. *Scand J Gastroenterol* 1989 Aug;24(6):641-2
- Ammann RW. A clinically based classification system for alcoholic chronic pancreatitis: summary of an international workshop on chronic pancreatitis. *Pancreas* 1997 Apr;14(3):215-21
- Homma T, Harada H, Koizumi M. Diagnostic criteria for chronic pancreatitis by the Japan Pancreas Society. *Pancreas* 1997 Jul;15(1):14-5
- Banks PA. Classification and diagnosis of chronic pancreatitis. *J Gastroenterol* 2007 Jan;42 Suppl 17:148-51
- Mayerle J, Lerch MM. Is it necessary to distinguish between alcoholic and nonalcoholic chronic pancreatitis? *J Gastroenterol* 2007 Jan;42 Suppl 17:127-30

Ενδοσκοπική θεραπεία της ΓΟΠΝ

Γ Στεφανίδης

Η γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσος επηρεάζει περίπου το 20% του πληθυσμού της Ευρώπης και των ΗΠΑ και το 1/8 από αυτούς παρουσιάζει ενδοσκοπικά οισοφαγίτιδα.

Λόγω του τεράστιου σε μέγεθος πληθυσμού που επηρεάζεται από τη νόσο, τη χρονιότητα και το οικονομικό μέγεθος της φαρμακευτικής αντιμετώπισης με PPIs και τους περιορισμούς της χειρουργικής θεραπείας, τα τελευταία χρόνια γίνεται διεθνώς μια έντονη προσπάθεια για την ανεύρεση ενδοσκοπικών επεμβατικών τεχνικών αντιμετώπισης της νόσου.

Η χειρουργική θεραπεία την τελευταία δεκαετία έχει εφαρμοσθεί σε μεγάλη κλίμακα λόγω της λαπαροσκοπικής προσέγγισης και της σημαντικής βελτίωσης των χειρουργών στη λαπαροσκοπική χειρουργική. Όμως οι μισοί περίπου ασθενείς θα συνεχίσουν να έχουν την ανάγκη λήψης PPIs και οι επιπλοκές είναι υπαρκτές: δυσφαγία 6-31%, ερυγές και επιγαστρική δυσφορία 12%, διάρροια 9% και ναυτία 5% (1,2). Επίσης θα προβληματιζόταν ίσως κάποιος ασθενής να αντιμετωπίσει έστω και το 0.2% θνησιμότητας της λαπαροσκοπικής θολοπλαστικής έναντι της ασφαλέστατης φαρμακευτικής θεραπείας, μιας και ο παλινδρομικός ασθενής δεν είναι βαρέως πάσχων αλλά θέλει να βελτιώσει την ποιότητα της ζωής του (2).

Από τη σχετικά πολύπλοκη παθοφυσιολογία της ΓΟΠΝ στην οποία μάλιστα υπάρχουν σημεία που δεν έχουν πλήρως διαλευκανθεί πρέπει να αποσαφηνίσουμε ποιοι ακριβώς είναι οι στόχοι που μπορούν να επιτευχθούν με την ενδοσκοπική θεραπεία. Οι μέθοδοι αυτοί θεωρητικό στόχο μπορεί να έχουν: α) την αύξηση της πίεσης ηρεμίας του ΚΟΣ, β) την αύξηση του μήκους της ζώνης πίεσης στη ΓΟΣ, γ) τη μεταβολή της λειτουργικότητας της καρδιακής μοίρας του στομάχου λόγω μείωσης της διάτασής της με πιθανό αποτέλεσμα τη μείωση των αυτόματων παροδικών χαλάσεων.

Καμία από τις ενδοσκοπικές μεθόδους δεν μπορεί να επηρεάσει το μήκος τυχόν διαφραγματοκήλης παρά μόνο η χειρουργική.

Η υπεροχή που θα μπορούσε θεωρητικά να έχει η ενδοσκοπική θεραπεία έναντι της χειρουργικής, είναι η ελάττωση του ποσοστού των επιπλοκών, η ευκολία διενέργειάς της, η αποφυγή γενικής αναισθησίας και το γεγονός ότι είναι λιγότερο επεμβατική για τον ασθενή. Όσον αφορά την αποτελεσματικότητα ο στόχος είναι να είναι ο ίδιος με της χειρουργικής.

Ενδείξεις της ενδοσκοπικής θεραπείας αποτελούν η οισοφαγίτιδα που υποτροπιάζει με τη διακοπή των PPIs, η επιβεβαιωμένη με 24 Ph-μετρία γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση και η οισοφαγίτιδα ενδοσκοπικά ταξινομημένη ως βαθμού Α ή Β κατά Los Angeles.

Οι ενδοσκοπικές θεραπευτικές τεχνικές και μέθοδοι που έχουν χρησιμοποιηθεί μέχρι τώρα είναι οι εξής:

1. Ενδοσκοπική έγχυση-τοποθέτηση βιολογικά αδρανών εμφυτευμάτων στη περιοχή της ΓΟΣ [Enteryx (3), Gatekeeper, Plexiglass].
2. Χρήση ραδιοκυμάτων [Stretta (4,5)].
3. Συρραπτικές συσκευές [EndoCinch (6), ndo plicator (7-10), Esophyx (11,12)].

Αντένδειξη για όλες τις ενδοσκοπικές θεραπευτικές προσεγγίσεις είναι η ηλικία <18 ετών (πλην του Esophyx), δείκτης σωματικού βάρους (BMI) >35, παρουσία οισοφαγικών κιστών, οισοφαγίτις βαθμού C ή μεγαλύτερου, συνύπαρξη κινητικής διαταραχής ή δυσφαγία και η διαφραγματοκήλη >2εκ. Σχετική και όχι απόλυτη αντένδειξη αποτελεί ο οισοφάγος Barrett.

Στην κλινική πράξη σήμερα χρησιμοποιούνται μόνο οι ενδοσκοπικές συρραπτικές συσκευές ολικού πάχους τοιχώματος οι οποίες είναι οι ndo-plicator και Esophyx. Η εφαρμογή στην κλινική πράξη όλων των υπολοίπων μεθόδων αλλά και η παρακολούθηση των ασθενών που υπεβλήθησαν σε αυτές, απέκλεισε άλλες μεθόδους ως μη ασφαλείς και άλλες ως στερούμενες μονίμου ικανοποιητικού θεραπευτικού αποτελέσματος.

ndo-PLICATOR

Είναι η πρώτη από τις ενδοσκοπικές μεθόδους που δημιουργεί ολικού πάχους αναδίπλωση του γαστρικού τοιχώματος, δημιουργείται δηλαδή επαφή ορογόνου με ορογόνο στο σημείο της αναδίπλωσης. Αυτό εξα-

σφαλίζει τη μακροβιότητα της θολοπλαστικής (13).

Ο *ndo plicator* είναι μια συσκευή που έχει σχήμα ενδοσκοπίου, εξωτερικής διαμέτρου 16 χιλ η οποία δεν διαθέτει όραση αλλά ένα κανάλι μέσα από το οποίο διέρχεται ένα λεπτό ενδοσκόπιο διαμέτρου 5 χιλ.

Η συσκευή εισέρχεται στο στόμαχο με τη βοήθεια οδηγού σύρματος το οποίο έχει προτοποθετηθεί δια μέσου του καναλιού βιοψίας του ενδοσκοπίου. Ακολούθως το ενδοσκόπιο εισέρχεται δια μέσου του καναλιού του *plicator* στο στόμαχο, προωθείται ελαφρά περιφερικότερα και κάμπτεται σε θέση παλίνδρομης όρασης (*retro viewing*) ώστε να ελέγχεται στην ενδοσκοπική εικόνα η γαστροοισοφαγική συμβολή. Ακολούθως κάμπτεται σε σχήμα J με τη σειρά του και ο *plicator* με τη βοήθεια ειδικού χειριστηρίου που διαθέτει. Κατόπιν διανοίγονται οι σιαγόνες και προωθείται ο εισολκίας του γαστρικού τοιχώματος ο οποίος είναι ένας κοχλίας με αιχμηρό άκρο σπειρώματος και ο οποίος με διαρκή περιστροφή του σπειρώματος εισέρχεται βαθιά στο γαστρικό τοίχωμα μέχρι τέτοιου σημείου ώστε να το συγκρατεί σταθερά και να μπορεί να το έλκει (εικόνα 1). Αφού το γαστρικό τοίχωμα της καρδιάς εισέλθει εντός των σιαγόνων της συρραπτικής συσκευής ελκόμενο από τον κοχλία, γίνεται σύγκλιση και αυτόματη συρραφή. Το τελικό αποτέλεσμα είναι πανομοιότυπο της θολοπλαστικής κατά Nissen.

Esophyx

Η συσκευή *Esophyx* επιτυγχάνει θολοπλαστική ολικού πάχους τοιχώματος δημιουργώντας πολλαπλές αναδιπλώσεις μεταξύ του γαστρικού τοιχώματος και του περιφερικού οισοφάγου, στον κεφαλουραίο άξονα, σε διαδοχικά σημεία της περιφέρειας της ΓΟΣ,

με παλίνδρομη όραση για ένα συνολικό εύρος περιφέρειας 210-270°. Στόχος αυτής της θεραπευτικής μεθόδου είναι η αποκατάσταση ή και η ενίσχυση της φυσιολογικής ανατομίας του βαλβιδικού μηχανισμού και της γωνίας του Hiss.

Η συσκευή διαθέτει κανάλι μέσα από το οποίο διέρχεται ενδοσκόπιο διαμέτρου μικρότερης από 10,6 χιλ και μεγαλύτερης από 7.6 χιλ. Υπό την παρακολούθηση του ενδοσκοπίου σε παλίνδρομη όραση, τοποθετούνται περίπου δώδεκα ράμματα (*fasteners*) από πολυπροπυλένιο, σε περιοχές όπου έχει αναδιπλωθεί το γαστρικό τοίχωμα μετά από έλξη του με τη χρήση αιχμηρού σπειρώματος παρόμοιου με αυτού της συσκευής *ndo-plicator* (εικόνα 2).

Η θολοπλαστική με τον τρόπο αυτό είναι ασφαλής και αποτελεσματική, απαιτεί γενική αναισθησία και χρησιμοποιείται από το 2006 στην Ευρώπη, ενώ το 2007 απέκτησε και έγκριση εφαρμογής της στις ΗΠΑ και ονομάζεται TIF (*Transoral Incisionless Fundoplication*) ή όπως λίγους μήνες παλαιότερα ELF (*Endoluminal FundoPlication*) (14).

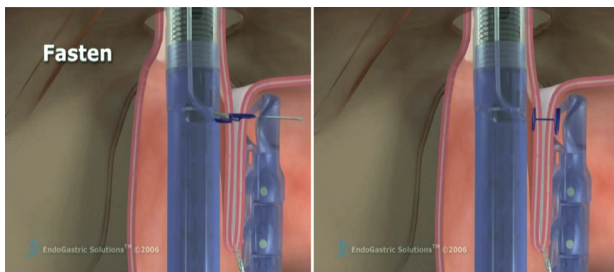
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΤΗΣ ΓΟΠΝ

Η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας των διαφόρων μεθόδων ενδοσκοπικής θεραπείας της ΓΟΠΝ σε όλες σχεδόν τις μελέτες έχει στηριχθεί στην επίδρασή τους: στην ανάγκη λήψης αναστολέων αντλίας πρωτονίων, στη μεταβολή και στη σοβαρότητα των συμπτωμάτων και στις μανομετρικές και πεχαμετρικές παραμέτρους.

Όλες οι ενδοσκοπικές μέθοδοι που κατά καιρούς χρησιμοποιήθηκαν και παρουσιάστηκαν στη βιβλιο-



ΕΙΚΟΝΑ 1. Σύλληψη του γαστρικού τοιχώματος της καρδιάς με τον περιστρεφόμενο κοχλία, έλξη του γαστρικού τοιχώματος εντός των σιαγόνων της συρραπτικής συσκευής που ακολουθείται από σύγκλιση τους και αυτόματη συρραφή.



ΕΙΚΟΝΑ 2. Θολοπλαστική ολικού πάχους με τη συσκευή Esophyx.

γραφία, φάνηκε αρχικά ότι είχαν καλά αποτελέσματα, όμως με την παρέλευση χρόνου το θεραπευτικό αποτέλεσμα μειωνόταν δραματικά. Συνοπτικά, τόσο οι μέθοδοι τοποθέτησης εμφυτευμάτων όσο και οι συρραπτικές, όταν χρησιμοποιούσαν το βλεννογόνο μόνο για τη συγκράτηση των εμφυτευμάτων ή των ραμμάτων, έπασχαν στη διατήρηση του αρχικού καλού αποτελέσματος σε βάθος χρόνου. Το Enteryx φάνηκε ότι είχε ικανοποιητικά αποτελέσματα που διαρκούσαν διότι το εμφύτευμα τοποθετείτο στο μυϊκό χιτώνα της ΓΟΣ και όχι υποβλεννογόνια, υπό ακτινοσκοπική παρακολούθηση (15). Αποσύρθηκε όμως λόγω των θανατηφόρων, αν και εξαιρετικά σπανιοτάτων, επιπλοκών που παρουσίασε, εξαιτίας έγχυσης του σε παρακείμενες της ΓΟΣ αγγειακές δομές. Η μέθοδος Stretta διατηρούσε σε βάθος χρόνου τη συμπτωματική ύφεση και τη μείωση ανάγκης λήψης PPIs, όμως αυτό οφειλόταν προφανώς σε υπαισθησία του βλεννογόνου λόγω της εφαρμογής των ραδιοκυμάτων και όχι στην ελάττωση του φαινομένου της παλινδρόμησης όπως δείχθηκε με μανομετρικές και pH-μετρικές μελέτες.

Η προσοχή πλέον έχει στραφεί στην κατασκευή συρραπτικών συσκευών θολοπλαστικής ολικού πάχους γαστρικού τοιχώματος, με κορυφαίο σε αποτελεσματικότητα και ασφάλεια, προς το παρόν τουλάχιστον, τον ndo-plicator, με σημαντικές μελέτες να το μαρτυρούν. Φαίνεται μάλιστα ότι τα ικανοποιητικά αποτελέσματα της μεθόδου αυτής διαρκούν, όπως αναφέρεται σε μελέτες με διετή αλλά και πενταετή παρακολούθηση (16). Επίσης είναι η μόνη μέθοδος ενδοσκοπικής θεραπείας που υποστηρίζεται από μελέτη η οποία είναι διπλή τυφλή προοπτική και συγκρινόμενη με ομάδα placebo (17). Δυστυχώς η συσκευή ndo-plicator δεν είναι εμπορικά διαθέσιμη μετά από τον Ιούλιο του 2008 και για άγνωστο χρονικό διάστημα.

Όσον αφορά τη μέθοδο Esophyx, τα μέχρι τώρα αποτελέσματα είναι εξαιρετικά, παρόμοια με αυτά της λαπαροσκοπικής προσέγγισης, σε ασθενείς με διαφραγματοκήλη μικρότερη των 3 εκ. Χρησιμοποιείται

στις ΗΠΑ και στην Ευρώπη συμπεριλαμβανομένης και της χώρας μας, από τετραετίας περίπου. Έχουν δημοσιευθεί ικανοποιητικά αποτελέσματα, με χρόνο παρακολούθησης μέχρι και δύο έτη (18-20). Εξαιρετικά ελπιδοφόρα αναμένονται και τα μακρόχρονα αποτελέσματα αφού και στη μέθοδο αυτή οι δημιουργούμενες αναδιπλώσεις είναι ολικού πάχους, αλλά και κυρίως επειδή η μέθοδος αυτή είναι η μοναδική ενδοσκοπική προσέγγιση που αποκαθιστά την ανατομία της φυσιολογικής γαστροισοφαγικής συμβολής και τη γωνία του Hiss και δημιουργεί ενδογαστρικό τμήμα βαλβιδικού μηχανισμού μήκους 2-5εκ. τέτοιο που να βελτιώνει το βαθμό επάρκειας της ΓΟΣ σε βαθμό I κατά Hill από βαθμού II,III και IV.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Richter JE. Let the patient beware: the evolving truth about laparoscopic antireflux surgery. *Am J Med* 2003, 114:71-3.
2. Kahrilas PJ. Management of GERD: medical versus surgical. *Semin Gastrointest Dis* 2001;12:3-15.
3. Ganz RA, Rydell M, Termin P. Accurate localization of Enteryx into the deep esophageal wall without fluoroscopy. *Gastrointest Endosc* 2004, 59:A242.
4. Corley DA, Katz P, Wo JM, et al. Improvement of gastroesophageal reflux symptoms after radiofrequency energy: a randomized, sham-controlled trial. *Gastroenterol* 2003, 125:668.
5. Reymunde A, Santiago N. The Stretta procedure is effective at 3+ year follow-up for improving GERD symptoms and eliminating the requirement for anti-secretory drugs. *Am J Gastroenterol* 2004, 99:S29.
6. Mahmood Z, McMahon BP, Arfin Q, et al. Endocinch therapy for gastro-oesophageal reflux disease: a one year prospective follow-up. *Gut* 2003, 52:34
7. Feitoza AB, Gostout CJ, Rajan E, et al. Understanding endoluminal gastroplications: a histopathologic analysis of intraluminal suture plications. *Gastrointest Endosc* 2003, 57:868.
8. Chuttani R, Sud R, Sachdev G, et al. A novel endoscopic full-thickness plicator for the treatment of GERD: A pilot study. *Gastrointest Endosc* 2003, 58:770.
9. Pleskow D, Rothstein R, Lo S, et al. Endoscopic Full-thickness plication for GERD: 12-month follow up for the North American open-label trial. *Gastrointest Endosc* 2005, 61:643-9.
10. Pleskow D, Rothstein R, Lo S, et al. Endoscopic full-thickness plication for the treatment of GERD: a multicenter trial. *Gastrointest Endosc* 2004, 59:163.
11. Cadiñere GB, Rajan A, Germain O, Himpens J. Endoluminal fundoplication by a transoral device for the treatment of GERD: A feasibility study. *Surg Endosc* 2008 Feb, 22:333-42

12. Bergman S, Mikami DJ, Hazey JW, Roland JC, Dettorre R, Melvin WS. Endoluminal fundoplication with EsophyX: the initial North American experience. *Surg Innov* 2008 Sep, 15:166-70
13. Chen Y, Rajiman I, Ben-Menachem T, et al. Long term outcomes of endoluminal gastroplication: a U.S. multicenter trial. *Gastrointest Endosc* 2005, 61:659-667.
14. Cadière GB, Buset M, Muls V, et al. Antireflux transoral incisionless fundoplication using EsophyX: 12-month results of a prospective multicenter study. *World J Surg* 2008 Aug, 32:1676-88
15. Cohen LB, Johnson DA, Ganz R, et al. Enteryx solution, a minimally invasive injectable treatment for GERD: preliminary 24-month results of a multicenter trial. American College of Gastroenterology 68th Annual Scientific Meeting.
16. Pleskow D, Rothstein R, Kozarek R, et al. Endoscopic full-thickness plication for the treatment of GERD: Five-year long-term multicenter results. *Surg Endosc* 2008 Feb, 22:326-32
17. Rothstein R, Filipi C, Caca K, et al. Endoscopic full-thickness plication for the treatment of gastroesophageal reflux disease: A randomized, sham-controlled trial. *Gastroenterology* 2006 Sep, 131:704-12.
18. Demyttenaere SV, Bergman S, Pham T, et al. Transoral incisionless fundoplication for gastroesophageal reflux disease in an unselected patient population. *Surg Endosc* 2009 Sep, 3.
19. Repici A, Fumagalli U, Malesci A, Barbera R, Gambaro C, Rosati R. Endoluminal Fundoplication (ELF) for GERD Using EsophyX: a 12-Month Follow-up in a Single-Center Experience. *Gastrointest Surg* 2009 Nov 10.
20. Cadière GB, Van Sante N, Graves JE, Gawlicka AK, Rajan A. Two-year results of a feasibility study on antireflux transoral incisionless fundoplication using EsophyX. *Surg Endosc* 2009 May, 23:957-64.

Ο ρόλος της μέτρησης της πίεσης στην πυλαία (HVPG) στην κλινική εκτίμηση και πρόγνωση των ασθενών με κίρρωση ήπατος

Χ Τριάντος¹, Ε Λούβρος²

SUMMARY

TRIANOTOS C, LOUVROS E. Therapeutic and prognostic role of Hepatic venous pressure gradient (HVPG) measurement in cirrhosis. BACKGROUND: Hepatic venous pressure gradient (HVPG) measurement is an established technique in Hepatology but as yet it is not an everyday test in current clinical practice. **AIM:** Review the role of HVPG from published literature. **RESULTS:** In primary prevention of portal hypertensive bleeding, the cost effectiveness of HVPG monitoring is debatable, given the efficacy of non selective b-blockers and the low bleeding rate. HVPG monitoring has been recommended for managing pharmacological prevention of variceal rebleeding, but the evidence and the clinical applicability of monitoring has recently been debated. In acute variceal bleeding HVPG provides prognostic information on the evolution of the bleeding episode. In chronic liver disease HVPG monitoring could be used in assessing histological changes following antiviral treatment (independent of virological responses) particularly in cirrhotics. It could also be an integral part of trials of antifibrotic therapy and prognostically particularly in relation to liver transplantation. **CONCLUSION:** HVPG measurement should have wider use in modern clinical Hepatology. **Nosokomiaka Chronika, 71, 57-62, 2009.**

Key words: cirrhosis, portal hypertension, Hepatic venous pressure gradient, varices

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Η μέτρηση της πίεσης στην πυλαία φλέβα (HVPG) αποτελεί ευρέως διαδομένη τεχνική στην Ηπατολογία αλλά η χρήση της στην καθημερινή κλινική πρακτική είναι περιορισμένη. **ΣΚΟΠΟΣ:** Η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με το ρόλο της HVPG. **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:** Στην πρωτογενή πρόληψη της κίρρωσης η σχέση κόστους - αποτελέσματος της μεθόδου είναι συζητήσιμη λόγω της καλής αποτελεσματικότητας των β-αναστολέων και του μικρού ποσοστού αιμορραγίας. Η παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας της φαρμακευτικής θεραπείας στα πλαίσια της δευτερογενούς πρόληψης της κίρρωσης με την εκτίμηση της HVPG έχει προταθεί παρότι στη βιβλιογραφία διατυπώνονται πρόσφατα αντίθετες απόψεις. Στην οξεία κίρρωση η μέτρησή της αποτελεί χρήσιμο προγνωστικό παράγοντα της έκβασης. Στη χρόνια ηπατοπάθεια η μέτρηση της HVPG θα μπορούσε να είναι χρήσιμη στην παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας της αντιικής θεραπείας (ανεξάρτητα από την

¹Επιμελητής Β', Γαστρεντερολογικό Τμήμα, Π.Π.Γ.Ν. Πατρών, ²Ειδικευόμενος Γαστρεντερολογίας, Γαστρεντερολογικό Τμήμα, Π.Π.Γ.Ν. Πατρών

ιολογική ανταπόκριση) ιδιαίτερα σε κίρρωτικούς ασθενείς. Επίσης αποτελεί σημαντικό δείκτη αποτελεσματικότητας θεραπειών της ηπατικής ίνωσης. Τέλος σημαντικό φαίνεται να είναι ο ρόλος της στη μεταμόσχευση ήπατος. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ: Η μέτρηση της HVPG θα πρέπει να χρησιμοποιείται ερύτερα στη μοντέρνα κλινική Ηπατολογία. **Νοσοκ. Χρονικά, 71, 57-62, 2009.**

Λέξεις κλειδιά: κίρρωση, πυλαία υπέρταση, πίεση στην πυλαία φλέβα, κίρσοι

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η πυλαία υπέρταση αποτελεί την πιο συχνή επιπλοκή της κίρρωσης του ήπατος και μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη γαστροοισοφαγικών κίρσων, αιμορραγίας, ασκίτη, ηπατονεφρικού συνδρόμου και ηπατικής εγκεφαλοπάθειας που επιδεινώνουν την πρόγνωση των κίρρωτικών ασθενών. Τις τελευταίες δύο δεκαετίες οι γνώσεις μας στη θεραπεία και πρόγνωση της πυλαίας υπέρτασης βελτιώνονται συνεχώς (1).

Για πολλά έτη ο βαθμός της πυλαίας υπέρτασης θεωρήθηκε ως ένας σημαντικός και ανεξάρτητος παράγοντας επιβίωσης των κίρρωτικών ασθενών (2). Προσφάτως η μείωση της πίεσης στην πυλαία φλέβα σχετίστηκε με τη βελτίωση της ηπατικής λειτουργίας (3) και η αιμοδυναμική ανταπόκριση στη φαρμακολογική θεραπεία έχει συσχετισθεί με μειωμένο ποσοστό ανάπτυξης κίρσων οισοφάγου, εγκεφαλοπάθειας, ανάγκης για μεταμόσχευση ήπατος και βελτίωσης της επιβίωσης (4).

Η μέτρηση της HVPG (Hepatic Venous Pressure Gradient) χρησιμοποιείται ευρέως ως έμμεση μέθοδος εκτίμησης της πίεσης στην πυλαία φλέβα (5-7). Κλινικώς σημαντική πυλαία υπέρταση ορίζεται η HVPG ≥ 10 mm Hg, καθώς πάνω από αυτό το όριο συνήθως αναπτύσσεται ασκίτης, κίρσοι οισοφάγου και κίρσορραγία.

ΟΞΕΙΑ ΚΙΡΣΟΡΡΑΓΙΑ

Η χορήγηση αγγειοδραστικών φαρμάκων, η ενδοσκοπική σκληροθεραπεία και η απολίνωση θεωρούνται θεραπείες πρώτης γραμμής στην οξεία κίρσορραγία (9) αλλά συχνά παρατηρείται πρώιμη επαναιμορραγία. Η μέτρηση της HVPG, σε κίρρωτικούς με οξεία κίρσορραγία, έχει προγνωστική αξία για την εξέλιξη του αιμορραγικού επεισοδίου.

Η HVPG μετρήθηκε σε 65 κίρρωτικούς ασθενείς με οξεία κίρσορραγία, αμέσως μετά την εισαγωγή στο νοσοκομείο (10). Η μοναδική μεταβλητή που σχετίστηκε με την έκβαση ήταν η HVPG, η οποία ήταν υψηλότερη στους ασθενείς με δυσμενή πορεία ($p < 0,0004$). Αρχική τιμή HVPG ≥ 20 mm Hg σχετίστηκε με σημαντικά μεγαλύτερη σε διάρκεια νοσηλεία στη

μονάδα εντατικής θεραπείας και γενικά στο νοσοκομείο, μεγαλύτερη ανάγκη μετάγγισης και μικρότερο ποσοστό επιβίωσης (θνητότητα ενός έτους, 64% vs. 20%, $p < 0,002$).

Σε μία πρόσφατη μελέτη (11) η μέτρηση της HVPG πραγματοποιήθηκε εντός των πρώτων 24 ωρών από την εισαγωγή στο Νοσοκομείο σε 116 κίρρωτικούς με οξεία κίρσορραγία που αντιμετωπίστηκαν με σκληροθεραπεία. Εξήντα τέσσερις ασθενείς είχαν HVPG μικρότερη από 20 mmHg (ομάδα χαμηλού κινδύνου), και 52 μεγαλύτερη ή ίση με 20 mmHg (ομάδα υψηλού κινδύνου). Οι ασθενείς υψηλού κινδύνου τυχαιοποιήθηκαν είτε σε διενέργεια TIPS (Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt) ($n=26$) εντός των πρώτων 24 ωρών από την εισαγωγή είτε σε καμμία παρέμβαση ($n=26$). Η δεύτερη ομάδα είχε μεγαλύτερο ποσοστό αποτυχίας θεραπείας (50% vs. 12%, $p=0,0001$), ανάγκης μεταγγίσεων ($3,7 \pm 2,7$ vs. $2,2 \pm 2,3$, $p=0,002$), ανάγκης νοσηλείας σε μονάδα εντατικής θεραπείας (16% vs. 3%, $p < 0,05$), και μικρότερη πιθανότητα επιβίωσης. Η πρώιμη τοποθέτηση TIPS μείωσε το ποσοστό αποτυχίας θεραπείας ($p=0,003$), τη διάρκεια νοσηλείας και τη θνητότητα ($p < 0,05$).

Επίσης από τους Αυγερινός και συν. έχουν μελετηθεί τα πρώιμα αποτελέσματα της ενδοσκοπικής σκληροθεραπείας κι απολίνωσης στην τιμή της HVPG κατά τη διάρκεια της οξείας κίρσορραγίας (12). Σε 50 κίρρωτικούς ασθενείς η μέτρηση της HVPG πραγματοποιήθηκε πριν και αμέσως μετά την ενδοσκοπική θεραπεία και κάθε 24 ώρες για 5 ημέρες. Και στις δύο ομάδες παρατηρήθηκε μία σημαντική αύξηση στην HVPG αμέσως μετά την ενδοσκοπική θεραπεία σε σύγκριση με τις τιμές προ της θεραπείας ($p < 0,0001$). Όμως στην ομάδα που υποβλήθηκε σε απολίνωση, η HVPG επέστρεψε στην αρχική τιμή εντός 48 ωρών μετά τη θεραπεία, ενώ στην ομάδα που υποβλήθηκε σε σκληροθεραπεία παρέμεινε υψηλή κατά τη διάρκεια των 5 ημερών ($p < 0,0001$). Έτσι κατά τη διάρκεια της κίρσορραγίας η σκληροθεραπεία, αλλά όχι η απολίνωση, συνδέεται με μία εμμένουσα αύξηση της HVPG. Κατά τη διάρκεια των 5 πρώτων ημερών μόνο ένας ασθενής παρουσίασε υποτροπή της αιμορραγίας στην ομάδα της σκληροθεραπείας. Κατά την 42^η μέρα της παρακολούθησης, το ποσοστό

υποτροπής της αιμορραγίας ήταν χαμηλότερο στην ομάδα της απολίνωσης σε σύγκριση με την ομάδα της σκληροθεραπείας ($p = 0,024$).

ΠΡΩΤΟΓΕΝΗΣ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΗΣ ΚΙΡΣΟΡΡΑΓΙΑΣ

Στη βιβλιογραφία έχει μελετηθεί η αιμοδυναμική ανταπόκριση στη φαρμακολογική θεραπεία της πρωτογενούς πρόληψης της αιμορραγίας εξαιτίας πυλαίας υπέρτασης ως προγνωστικός παράγοντας για το θεραπευτικό αποτέλεσμα. Σε μία πρόσφατη μελέτη (13) η HVPG μετρήθηκε πριν και μετά χορήγηση προπρανολόλης σε 20 ασθενείς για πρωτογενή και 14 για δευτερογενή πρόληψη αιμορραγίας από πυλαία υπέρταση. Σε μη ανταποκριθέντες ασθενείς προστέθηκε 5-μονοτρικός ισοσορβίτης (ISMN) και πραγματοποιήθηκε μία τρίτη μέτρηση. Η HVPG μειώθηκε από $19,8 \pm 4,6$ mm Hg σε $17,6 \pm 5,7$ mm Hg ($p < 0,05$) μετά τη χορήγηση προπρανολόλης. Ο ISMN βελτίωσε την αιμοδυναμική ανταπόκριση σε 7 από 21 (33%) περιπτώσεις. Από το ποσοστό των ασθενών που ανταποκρίθηκε αιμοδυναμικά (59%), μόνο σε 2 (10%) παρατηρήθηκε κίρρωση, σε σύγκριση με το 64% των 14 που δεν ανταποκρίθηκαν ($p < 0,05$). Η αιμοδυναμική ανταπόκριση αποτέλεσε προγνωστικό παράγοντα επιτυχίας της θεραπείας στην παρούσα μελέτη.

Σε μία άλλη μελέτη (14) η HVPG μετρήθηκε σε 49 κίρρωτικούς ασθενείς με κίρρους αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας, πριν από τη χορήγηση θεραπείας με ναβολόλη ή συνδιασμού ναβολόλης με μονοιτρικό ισοσορβίτη και μετά 1 έως 3 μήνες συνεχιζόμενης θεραπείας (παρακολούθηση πάνω από 5 έτη). 61% είχαν καλή αιμοδυναμική ανταπόκριση και ανάμεσα σε αυτούς 24% είχαν HVPG ≤ 12 mm Hg κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η πιθανότητα αιμορραγίας στα 3 χρόνια ήταν σημαντικά υψηλότερη στους μη ανταποκριθέντες σε σύγκριση με τους ανταποκριθέντες ($p = 0,0008$). Η εκτίμηση της αιμοδυναμικής ανταπόκρισης σε φαρμακευτική αγωγή με βάση την HVPG ήταν ο καλύτερος προγνωστικός παράγοντας της αποτελεσματικότητας της πρωτογενούς πρόληψης της κίρρωσης σε αυτή τη μελέτη. Κανένας ασθενής με HVPG ≤ 12 mm Hg κατά τη διάρκεια της θεραπείας δεν παρουσίασε κίρρωση κατά την παρακολούθηση.

Καθώς στην πρωτογενή πρόληψη υπάρχει ένα χαμηλό ποσοστό αιμορραγίας και οι μη εκλεκτικοί β-αποκλειστές είναι αποτελεσματικοί, η εφαρμογή της HVPG στη κλινική πράξη αμφισβητείται όσον αφορά τη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας (15).

ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΗΣ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΗΣ ΚΙΡΣΟΡΡΑΓΙΑΣ

Είναι καλά διαπιστωμένο στη βιβλιογραφία ότι κίρρωτικοί ασθενείς με κίρρωση παρουσιάζουν τιμές HVPG ≥ 12 mm Hg (16-18). Πτώση της HVPG $\geq 20\%$ από την αρχική τιμή ή ≤ 12 mm Hg (19-21) έχει συσχετισθεί με σημαντική μείωση του ποσοστού επαναιμορραγίας.

Η HVPG στη δευτερογενή πρόληψη της κίρρωσης εκτιμήθηκε σε πέντε μεγάλες μελέτες (19-23) και μία μικρότερη (24). Τρεις από αυτές συνέκριναν τη φαρμακευτική πρόληψη με την ενδοσκοπική (μία με σκληροθεραπεία (20) και δύο με απολίνωση (21, 23)). Δύο από αυτές (19, 22) αξιολόγησαν την προγνωστική αξία της μέτρησης της HVPG στον καθορισμό της θεραπείας.

Επίσης δύο άλλες μελέτες (13, 25) αξιολόγησαν τη σημασία της αιμοδυναμικής ανταπόκρισης στη φαρμακευτική αγωγή για την πρόληψη της κίρρωσης, αλλά οι υπό μελέτη πληθυσμοί περιελάμβαναν ασθενείς στα πλαίσια πρωτογενούς και δευτερογενούς πρόληψης της κίρρωσης, κάνοντας την ερμηνεία των αποτελεσμάτων δύσκολη. Η εφαρμογή της μέτρησης της HVPG στην καθημερινή κλινική πράξη έχει αμφισβητηθεί (26). Οι μελέτες ποικίλλουν σχετικά με τη χρησιμοποιούμενη θεραπεία (β-αποκλειστές σαν μονοθεραπεία ή συνδυασμένη θεραπεία με νιτρώδη), το ποσοστό των ασθενών με αλκοολική ηπατική νόσο (από 50% σε 70%), το χρόνο παρακολούθησης (από 8 σε 28 μήνες), το ποσοστό των ασθενών με Child-Pugh C (από 6% σε 47%) και το χρονικό διάστημα μετά από το οποίο έγινε η δεύτερη μέτρηση της HVPG (από 57 ημέρες σε 5,3 μήνες) (22). Πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι μερικοί ασθενείς που σημείωσαν μείωση $\geq 20\%$ από την αρχική τιμή είχαν τελική τιμή της HVPG ≤ 12 mm Hg, έτσι είναι αβέβαιο εάν η μείωση του 20% αποτελεί αξιολογικό θεραπευτικό στόχο.

Προσφάτως (27) με το μοντέλο του Markov υπολογίστηκε η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας σχετικά με: 1) απολίνωση, 2) β-αποκλειστές και νιτρώδη χωρίς παρακολούθηση της HVPG και 3) β-αποκλειστές και νιτρώδη με παρακολούθηση της HVPG. Οι ασθενείς στους οποίους η φαρμακευτική θεραπεία απέτυχε να μειώσει την HVPG υπεβλήθησαν σε απολίνωση. Το συμπέρασμα ήταν ότι σε σύγκριση με την απολίνωση στη δευτερογενή πρόληψη της κίρρωσης, η συνδυασμένη φαρμακευτική θεραπεία με παρακολούθηση της HVPG είναι πιο αποτελεσματική και οριακά πιο δαπανηρή από την απολίνωση.

ΑΝΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΗ ΧΡΟΝΙΑ ΗΠΑΤΟΠΑΘΕΙΑ

Επειδή η ιστολογική ανταπόκριση στην αντιική

θεραπεία μπορεί να είναι μερικώς ανεξάρτητη της μόνιμης ιολογικής ανταπόκρισης, η μέτρηση της πίεσης στην πυλαία φλέβα θα μπορούσε να είναι ένας άλλος τρόπος αξιολόγησης της αντιϊκής θεραπείας (32-34), ιδίως όταν πρόκειται για κίρρωτικούς ασθενείς, λαμβάνοντας επίσης υπόψη ότι κατά τη μέτρηση της HVPG μπορούν να ληφθούν πολλαπλά δείγματα ηπατικού ιστού για ιστολογική μελέτη (31). Δεδομένου ότι οι δείκτες ίνωσης δεν είναι αρκετά προγνωστικοί (37), η HVPG θα μπορούσε να είναι ένας έμμεσος δείκτης επιδείνωσης ή βελτίωσης της ίνωσης.

Η ΜΕΤΡΗΣΗ ΤΗΣ HVPG ΩΣ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ

Η πρόγνωση στην χρόνια ηπατοπάθεια ηπατοπάθεια είναι ιδιαίτερα σημαντική στην επιλογή των ασθενών που θα ενταχθούν σε λίστα υποψηφίων για μεταμόσχευση ήπατος. Το Child-Pugh score χρησιμοποιείται παγκοσμίως με ευαισθησία και ειδικότητα 80% κατά προσέγγιση (38) και μέχρι σήμερα δεν έχει αντικατασταθεί από το πιο πρόσφατο προγνωστικό μοντέλο MELD score (39). Σε πολλές μελέτες (2), ιδίως σε ασθενείς με αλκοολική κίρρωση η μέτρηση της HVPG φαίνεται πως συμβάλλει στην πρόγνωση όταν προστίθεται στο Child-Pugh score, αν και έχουν διατυπωθεί διαφορετικές απόψεις (40). Θα πρέπει όμως να σημειωθεί πως σε αυτή τη μελέτη πολλοί ασθενείς ήταν σε προχωρημένο στάδιο κίρρωσης και πολλοί από αυτούς είχαν και αλκοολική ηπατίτιδα.

Σε μία άλλη πρόσφατη μελέτη (3), στην οποία 73 κίρρωτικοί ασθενείς έλαβαν φαρμακευτική θεραπεία για δευτερογενή πρόληψη κίρρωσης, η μείωση της HVPG $\geq 20\%$ ή ≤ 12 mm Hg είχε σαν αποτέλεσμα τη μείωση των επεισοδίων της επαναιμορραγίας, του κινδύνου επιπλοκών της πυλαίας υπέρτασης και με καλύτερη επιβίωση (41). Μία άλλη μελέτη έδειξε ότι η αιμοδυναμική ανταπόκριση στη θεραπεία της πυλαίας υπέρτασης, συνήθως παρέμεινε μετά από μακροπρόθεσμη παρακολούθηση κι επίσης συνδυάστηκε με χαμηλό ποσοστό επιπλοκών της κίρρωσης (4). Σημειώνεται ότι δεν είναι ξεκάθαρο εάν η πτώση της πίεσης στην πυλαία φλέβα είναι ανεξάρτητη της βελτίωσης της ηπατικής λειτουργίας.

Συνεπώς η μέτρηση της HVPG στην καθημερινή κλινική πράξη είναι σημαντική, θεωρώντας ότι η αυτόματη ή η φαρμακευτική πτώση της HVPG λιγότερο από 12 mm Hg ή μείωση $\leq 20\%$ από την αρχική τιμή φαίνεται να συνδυάζεται με καλύτερη επιβίωση (42). Επίσης η συνεχής παρακολούθηση της πίεσης στην πυλαία φλέβα μπορεί να βοηθήσει περισσότερο προγνωστικά από ότι μια μόνο μέτρηση.

Είναι σημαντικό να καθορισθεί εάν η πτώση της πίεσης στην πυλαία φλέβα προηγείται ή ακολουθεί τη βελτίωση της ηπατικής λειτουργίας. Εάν παρά την επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας, βελτιώνεται η επιβίωση με τη μείωση της πίεσης στην πυλαία φλέβα, η προπρανολόλη θα μπορούσε να χορηγείται σε όλους τους κίρρωτικούς ασθενείς ανεξάρτητα ιστορικού αιμορραγίας.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η μέτρηση της διαφοράς πίεσης στην πυλαία φλέβα είναι ευρέως διαδεδομένη στην Ηπατολογία, αλλά προς το παρόν δεν αποτελεί διαγνωστική εξέταση στην καθημερινή κλινική πράξη.

Στη χρόνια ηπατοπάθεια, η πίεση ενσφήνωσης της ηπατικής φλέβας (Wedged Hepatic Venous Pressure - WHVP) έχει προγνωστική σημασία σε συνδυασμό με τη βαρύτητα της ηπατοπάθειας. Η μέτρηση της HVPG θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί στην εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της αντιϊκής θεραπείας (ανεξάρτητα της ιολογικής ανταπόκρισης) ιδίως στους κίρρωτικούς ασθενείς και σ' αυτούς χωρίς ιολογική ανταπόκριση (34), ενώ κατά τη μέτρηση της HVPG υπάρχει κι η δυνατότητα λήψης ηπατικής βιοψίας.

Πιθανώς στο μέλλον, εκτιμάται ότι η παρακολούθηση ασθενών με χρόνια ηπατοπάθεια θα περιλαμβάνει εκτός από τους δείκτες της ίνωσης και τη μέτρηση της HVPG με ταυτόχρονη διασφατιγιδική βιοψία ήπατος. Διατήρηση μίας σταθερής HVPG θα είναι ένας αξιόλογος προγνωστικός δείκτης κι η αποκατάστασή της στο φυσιολογικό θα σημαίνει "ίση".

Στην πρωτογενή πρόληψη της αιμορραγίας που σχετίζεται με πυλαία υπέρταση, η χρησιμότητα της μέτρησης της HVPG αμφισβητείται λόγω της καλής αποτελεσματικότητας των μη εκλεκτικών β-αποκλειστών και του χαμηλού ποσοστού αιμορραγίας. Στην οξεία κίρρωσης, η τιμή της HVPG αποτελεί προγνωστικό παράγοντα επαναιμορραγίας ή θνητότητας ενώ η μέτρησή της συνιστάται για εκτίμηση της αποτελεσματικότητας των φαρμάκων στην δευτερογενή πρόληψη της κίρρωσης.

Μελλοντικές μελέτες στη δευτερογενή προφύλαξη της κίρρωσης θα πρέπει να καθορίσουν το χρονικό σημείο επαναμέτρησης της HVPG, να αξιολογήσουν την παρακολούθηση της HVPG κατά τη διάρκεια της αντιϊκής και αντιινωτικής θεραπείας, να διερευνήσουν το συσχετισμό ανάμεσα στην αυτόματη βελτίωση της ηπατικής λειτουργίας και τη φαρμακολογική βελτίωση της πυλαίας πίεσης και τέλος να αξιολογήσουν την προγνωστική αξία της HVPG ιδίως στους μεταμοσχευτικούς ασθενείς.

Συμπερασματικά, η μέτρηση της ΗVPG θα πρέπει να έχει ευρύτερη εφαρμογή ιδιαίτερα σε εξειδικευμένα κέντρα μελέτης των ηπατοπαθειών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Chalasani N, Kahi C, Francois F et al. Improved patient survival after acute variceal bleeding: a multicenter, cohort study. *Am J Gastroenterol* 2003, 98:653-9.
2. Armonis A, Patch D, Burroughs A. Hepatic venous pressure measurement: an old test as a new prognostic marker in cirrhosis? *Hepatology* 1997, 25:245-8.
3. Vorobioff J, Groszmann RJ, Picabea E et al. Prognostic value of hepatic venous pressure gradient measurements in alcoholic cirrhosis: a 10-year prospective study. *Gastroenterology* 1996, 111:701-9.
4. Villanueva C, Lopez-Balaguer JM, Aracil C et al. Maintenance of hemodynamic response to treatment for portal hypertension and influence on complications of cirrhosis. *J Hepatol* 2004, 40:757-65.
5. Boyer TD, Triger DR, Horisawa M et al. Direct transhepatic measurement of portal vein pressure using a thin needle. Comparison with wedged hepatic vein pressure. *Gastroenterology* 1977, 72(4 Pt 1):584-9.
6. Perello A, Escorsell A, Bru C et al. Wedged hepatic venous pressure adequately reflects portal pressure in hepatitis C virus-related cirrhosis. *Hepatology* 1999, 30:1393-7.
7. Lin HC, Tsai YT, Lee FY et al. Comparison between portal vein pressure and wedged hepatic vein pressure in hepatitis B-related cirrhosis. *J Hepatol* 1989, 9:326-30.
8. Bosch J, Abraldes JG, Groszmann R. Current management of portal hypertension. *J Hepatol* 2003, 38(Suppl 1):S54-S68.
9. Laine L, Cook D. Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for treatment of esophageal variceal bleeding. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995, 123:280-7.
10. Moitinho E, Escorsell A, Bandi JC et al. Prognostic value of early measurements of portal pressure in acute variceal bleeding. *Gastroenterology* 1999, 117:626-31.
11. Monescillo A, Martinez-Lagares F, Ruiz-Del-Arbol L et al. Influence of portal hypertension and its early decompression by TIPS placement on the outcome of variceal bleeding. *Hepatology* 2004, 40:793.
12. Avgerinos A, Armonis A, Stefanidis G et al. Sustained rise of portal pressure after sclerotherapy, but not band ligation, in acute variceal bleeding in cirrhosis. *Hepatology* 2004, 39:1623-30.
13. Bureau C, Peron JM, Alric L et al. "A La Carte" treatment of portal hypertension: Adapting medical therapy to hemodynamic response for the prevention of bleeding. *Hepatology* 2002, 36:1361-6.
14. Merkel C, Bolognesi M, Sacerdoti D et al. The hemodynamic response to medical treatment of portal hypertension as a predictor of clinical effectiveness in the primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis. *Hepatology* 2000, 32:930-4.
15. Hicken BL, Sharara AI, Abrams GA et al. Hepatic venous pressure gradient measurements to assess response to primary prophylaxis in patients with cirrhosis: a decision analytical study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003, 17:145-53.
16. Viallet A, Joly JG, Marleau D et al. Comparison of free portal venous pressure and wedged hepatic venous pressure in patients with cirrhosis of the liver. *Gastroenterology* 1970, 59:372-5.
17. Lebrech D, De Fleury P, Rueff B et al. Portal hypertension, size of esophageal varices, and risk of gastrointestinal bleeding in alcoholic cirrhosis. *Gastroenterology* 1980, 79:1139-44.
18. Garcia-Tsao G, Groszmann RJ, Fisher RL et al. Portal pressure, presence of gastroesophageal varices and variceal bleeding. *Hepatology* 1985, 5:419-24.
19. Feu F, Garcia-Pagan JC, Bosch J et al. Relation between portal pressure response to pharmacotherapy and risk of recurrent variceal haemorrhage in patients with cirrhosis. *Lancet* 1995, 346:1056-9.
20. Villanueva C, Balanzo J, Novella MT et al. Nadolol plus isosorbide mononitrate compared with sclerotherapy for the prevention of variceal rebleeding. *N Engl J Med* 1996, 334:1624-9.
21. Villanueva C, Minana J, Ortiz J et al. Endoscopic ligation compared with combined treatment with nadolol and isosorbide mononitrate to prevent recurrent variceal bleeding. *N Engl J Med* 2001, 345:647-55.
22. McCormick PA, Patch D, Greenslade L et al. Clinical vs haemodynamic response to drugs in portal hypertension. *J Hepatol* 1998, 28:1015-9.
23. Patch D, Sabin CA, Goulis J et al. A randomized, controlled trial of medical therapy versus endoscopic ligation for the prevention of variceal rebleeding in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2002, 123:1013-9.
24. Sacerdoti D, Merkel C, Gatta A. Importance of the 1-month-effect of nadolol on portal pressure in predicting failure of prevention of rebleeding in cirrhosis. *J Hepatol* 1991, 12:124-5.
25. Escorsell A, Bordas JM, Castaneda B et al. Predictive value of the variceal pressure response to continued pharmacological therapy in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Hepatology* 2000, 31:1061-7.
26. Thalheimer U, Mela M, Patch D et al. Monitoring target reduction in hepatic venous pressure gradient during pharmacological therapy of portal hypertension: a close look at the evidence. *Gut* 2004, 53:143-8.
27. Targownik LE, Spiegel BM, Dulai GS et al. The cost-effectiveness of hepatic venous pressure gradient monitoring in the prevention of recurrent variceal hemorrhage. *Am J Gastroenterol* 2004, 99:1306-15.
28. Camma C, Giunta M, Linea C et al. The effect of inter-

- feron on the liver in chronic hepatitis C: a quantitative evaluation of histology by meta-analysis. *J Hepatol* 1997, 26:1187-99.
29. Hubscher SG. Histological grading and staging in chronic hepatitis: clinical applications and problems. *J Hepatol* 1998, 29:1015-22.
30. Bedossa P, Dargere D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003, 38:1449-57.
31. Scheuer PJ. Liver biopsy size matters in chronic hepatitis: bigger is better. *Hepatology* 2003, 38:1356-8.
32. Manolakopoulos S, Karatapanis S, Elefsiniotis J et al. Clinical course of lamivudine monotherapy in patients with decompensated cirrhosis due to HBeAg negative chronic HBV infection. *Am J Gastroenterol* 2004, 99:57-63.
33. Poynard T, Leroy V, Cohard M et al. Meta-analysis of interferon randomized trials in the treatment of viral hepatitis C: effects of dose and duration. *Hepatology* 1996, 24:778-89.
34. Burroughs AK, Groszmann R, Bosch J et al. Assessment of therapeutic benefit of antiviral therapy in chronic hepatitis C: is hepatic venous pressure gradient a better end point? *Gut* 2002, 50:425-7.
35. Picchiotti R, Mingazzini PL, Scucchi L et al. Correlations between sinusoidal pressure and liver morphology in cirrhosis. *J Hepatol* 1994, 20:364-9.
36. Valla DC, Chevallier M, Marcellin P et al. Treatment of hepatitis C virus-related cirrhosis: a randomized, controlled trial of interferon alfa-2b versus no treatment. *Hepatology* 1999, 29:1870-5.
37. Rosenberg WM. Rating fibrosis progression in chronic liver diseases. *J Hepatol* 2003, 38:357-60.
38. Infante-Rivard C, Esnaola S, Villeneuve JP. Clinical and statistical validity of conventional prognostic factors in predicting short-term survival among cirrhotics. *Hepatology* 1987, 7:660-4.
39. Reichen J. MEGX test in hepatology: the long-sought ultimate quantitative liver function test? *J Hepatol* 1993, 19:4-7.
40. Deltenre P, Rufat P, Hillaire S et al. Lack of prognostic usefulness of hepatic venous pressures and hemodynamic values in a select group of patients with severe alcoholic cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2002, 97:1187-90.
41. Abralde JG, Tarantino I, Turnes J et al. Hemodynamic response to pharmacological treatment of portal hypertension and long-term prognosis of cirrhosis. *Hepatology* 2003, 37:902-8.
42. Groszmann RJ, Bosch J, Grace ND et al. Hemodynamic events in a prospective randomized trial of propranolol versus placebo in the prevention of a first variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 1990, 99:1401-7.

Νεότερα δεδομένα για τη χημειοθεραπεία των νευροενδοκρινικών όγκων του γαστρεντερικού συστήματος

MM Βασιλαματζής

SUMMARY

VASLAMATZIS MM. The role of chemotherapy in gastroenteropancreatic endocrine tumours. The principles of management in patients with gastroenteropancreatic endocrine tumours depend on a number of factors and require a multidisciplinary approach. Approximately two-thirds of malignant gastroenteropancreatic endocrine tumours are metastatic at discovery, so chemotherapy with or without other strategies (eg local ablation or chemoembolization) is frequently indicated in patients with symptomatic, bulky or progressive disease. Transcatheter arterial chemoembolization is an excellent method of treating non-resectable metastases from endocrine tumours of digestive and pancreatic origin, and gives acceptable results in terms of control of symptoms and tumour response. The method can also be combined with systemic treatments in selected patients with hepatic metastases and other extrahepatic metastatic sites. For disseminated well differentiated pancreatic or duodenal endocrine tumours the use systemic chemotherapy mainly with adriamycin and yielding objective responses in 40%-60% of patients. Prolonged treatment is limited due to the potential cardiotoxicity of adriamycin, and standard second-line regimens are not proven efficacy. Thus other treatment modalities (eg chemoembolization) are usually required in addition. Published series evaluating chemotherapy for midgut endocrine tumours are outdated and disappointing. The objective response rates combined drugs, including either 5-FU or/ and or/ and temozolomide rarely exceed 20% and, whether possible, chemoembolization for hepatic metastases should be preferred. Poorly differentiated gastroenteropancreatic tumours respond well to the combination of cisplatin and etoposide. However despite these tumours being chemosensitive, disease control is limited or for a short period of time. *Nosokomiaka Chronika*, 71, 63-75, 2009.

Key words: chemotherapy, gastroenteropancreatic, endocrine tumours, treatment efficacy

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Νευροενδοκρινικά κύτταρα βρίσκονται σε ολόκληρο το ανθρώπινο σώμα, με συνέπεια νευροενδοκρινικά νεοπλασμάτα να αναπτύσσονται δυναμικά σε ποικίλες θέσεις. Το φάσμα των νεοπλασμάτων αυτών είναι ευρύτατο και η πρόοδος στην ιστολογική διάγνωση βοήθησε σε σημαντικό βαθμό στην κατανόηση της φυσικής πορείας και της κλινικής διαδρομής των νε-

οπλασμάτων αυτών. Γενικώς οι συγκεκριμένοι όγκοι εμπίπτουν σε δύο ευρείες κατηγορίες.

Η πρώτη ομάδα των νευροενδοκρινικών όγκων (neuroendocrine tumours - NETs), εκπροσωπείται από το μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα. Το συγκεκριμένο καρκίνωμα εμφανίζει βιολογικά χαρακτηριστικά και κλινική πορεία νεοπλασμάτος υψηλής κακοηθείας, με κύτταρα μικρού μεγέθους, υψηλής κακοηθείας και αδιαφοροποίητα/αναπλαστικά χαρακτηριστικά στο φωτομικροσκόπιο. Σύμφωνα με την πρόσφατη ταξινόμηση του World Health Organization

(WHO) όλοι οι όγκοι με τα παραπάνω χαρακτηριστικά ταξινομούνται ως πτωχά διαφοροποιημένα νευροενδοκρινικά καρκινώματα (poorly-differentiated neuroendocrine carcinomas).

Η δεύτερη ομάδα περιλαμβάνει τους καλά διαφοροποιημένους NETs των ενηλίκων (well-defined adult NETs), οι οποίοι έχουν ποικιλία στη βιολογική τους συμπεριφορά, αλλά κυρίως εμφανίζονται με ήπια κλινική διαδρομή και ιστολογική εικόνα καλά διαφοροποιημένων κακοήθων νεοπλασμάτων. Η πλειοψηφία των όγκων αυτής της κατηγορίας αφορά στο γαστρεντερικό σύστημα, στη διεθνή βιβλιογραφία αναφέρονται συλλήβδην ως γαστροεντεροπαγκρεατικοί (gastroenteropancreatic-GEP) NETs (GEP/ NETs), έχουν συχνότητα εμφανίσεως 2-3/100000 άτομα κατ' έτος και περιλαμβάνουν καρκινοειδείς όγκους, όγκους των νησιδίων του παγκρέατος (gastrinoma, insulinoma, glucagonoma, VIPoma, somatostatinoma), παρααγγλιώματα, φαιοχρωμοκυττώματα, μυελοειδή καρκινώματα του θυρεοειδούς και καρκινώματα από κύτταρα του Merkel (1). Στην παρούσα ανασκόπηση θα γίνει αναφορά στους GEP/ NETs, οι οποίοι έχουν πολλά κοινά χαρακτηριστικά από άποψη βιολογικής συμπεριφοράς και ανταποκρίσεως στη θεραπεία.

Σύμφωνα με την ταξινόμηση της WHO, οι GEP/ NETs όγκοι, διακρίνονται ως καλά διαφοροποιημένοι NETs (π.χ. καρκινοειδείς όγκοι) εφόσον εμφανίζουν μη διηθητική συμπεριφορά και γενικώς έχουν καλοήγη συμπεριφορά ή αβέβαιη κακοήγη δυνητικότητα. Αντιθέτως όγκοι με χαμηλό βαθμό κακοηθείας συνήθως εμφανίζουν διήθηση της βλεννογονίου μυϊκής στιβάδας και σπανιότερα διήθηση των δομών πέραν αυτής ή, σπανιότατα, διαγιγνώσκονται με μεταστάσεις και ταξινομούνται ως καλά διαφοροποιημένα νευροενδοκρινικά καρκινώματα (π.χ. τα κακοήγη καρκινοειδή). Οι όγκοι των νησιδίων του παγκρέατος ανεξαρτήτως εάν είναι λειτουργικοί ή όχι, μπορεί να ταξινομούνται είτε ως καλά διαφοροποιημένοι NETs ή καλά διαφοροποιημένα νευροενδοκρινικά καρκινώματα, με βάση επί μέρους ιστολογικά χαρακτηριστικά (2-4).

Πολλοί καρκινοειδείς όγκοι διαγιγνώσκονται τυχαία κατά τη διάρκεια ενδοσκοπικών ή ακτινολογικών ελέγχων, οι οποίοι σχεδιάζονται για άλλους λόγους και αυτό είναι ιδιαίτερος χαρακτηριστικό για τους νευροενδοκρινείς όγκους του στομάχου και του ορθού. Όταν οι νευροενδοκρινείς όγκοι διαγιγνώσκονται λόγω σχετικής συμπτωματολογίας, η αρχική κλινική σκέψη (πρέπει να) κινείται προς δύο κατευθύνσεις:

1. Επιβεβαίωση των συμπτωμάτων, τα οποία είναι ιδιαίτερος ενισχυτικά της πιθανότητας υπάρξεως καρκινοειδούς συνδρόμου με σκοπό την ανάδειξη ενός εκκριτικού όγκου.
2. Εντόπιση του όγκου.

ΕΜΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΚΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΣ

Οι καρκινοειδείς όγκοι έχουν τάση μεταστατικής προσβολής του ήπατος και η παρουσία ηπατικών μεταστάσεων συνοδεύεται από κακή πρόγνωση και σημαντική επιδείνωση της ποιότητας ζωής των ασθενών.

Ο εμβολισμός ή ο χημειοεμβολισμός της ηπατικής αρτηρίας συνήθως συνιστά παρηγορητική θεραπευτική τεχνική σε ασθενείς με ηπατικές μεταστάσεις οι οποίοι δεν είναι υποψήφιοι για ριζική χειρουργική εξαίρεση. Ο εμβολισμός της ηπατικής αρτηρίας βασίζεται στην αρχή ότι οι όγκοι του ήπατος αυξάνουν εκμεταλλεόμενοι θρεπτικές ουσίες ευρισκόμενες εντός της ηπατικής αρτηρίας, ενώ τα φυσιολογικά ηπατοκύτταρα τρέφονται κυρίως από την πυλαία φλέβα. Στις περιπτώσεις εμβολισμού της ηπατικής αρτηρίας χρησιμοποιούνται τεχνικές εμφράξεως της αρτηρίας ή μεγάλων κλάδων της, κυρίως με τεμαχίδια σπόγγου ζελατίνης μεγέθους 2-3mm ή μικροσφαιρίδια (Embosphere) ή gel foam powder μέσω του καθετήρα της αγγειογραφίας. Ο χημειοεμβολισμός συνίσταται σε χορήγηση χημειοθεραπευτικών από τον καθετήρα της αγγειογραφίας κυρίως doxorubicin (50mg/m²), cisplatin (≥50mg/m²) ή streptozotocin (1,5gr/m²), διαλυμένων σε 10 ml φυσιολογικού ορού σε συνδυασμό με 10 ml λιπιδόλης σε κλάδους της ηπατικής αρτηρίας προ της εμφράξεως του αγγείου. Στην περίπτωση του χημειοεμβολισμού, η τεχνική εμφράξεως των αγγείων έχει σκοπό την παρεμπόδιση της απομακρύνσεως των χορηγηθεισών χημειοθεραπευτικών ουσιών από το πεδίο της θεραπείας και την επίτευξη αυξημένων πυκνοτήτων των φαρμάκων στην περιοχή. Η χορήγηση streptozotocin απαιτεί γενική αναισθησία του ασθενούς δεδομένου του εντόνου πόνου ο οποίος προκαλείται εκ του ιδιαίτερου χαμηλού pH (3.5-4.5) του διαλύματος. Ο χρόνος μεταξύ των συνεδριών χημειοεμβολισμού κυμαίνεται μεταξύ 1-3 μηνών και εξαρτάται κυρίως από την ανταπόκριση των βλαβών στην αγωγή και την ένταση των παρενεργειών της θεραπείας (5-15).

Σε μία από τις μεγαλύτερες σειρές 81 ασθενείς (48 άνδρες, 33 γυναίκες, 38-79 ετών) με καρκινοειδείς όγκους, αντιμετωπίστηκαν με εμβολισμό (50 ασθενείς) ή χημειοεμβολισμό (31 ασθενείς). Στη μελέτη οι ασθενείς είχαν διάμεση διάρκεια ανταποκρίσεως (Δ.Δ.Α.) 17 μήνες ενώ τα ποσοστά διαστήματος ελεύθερου προόδου νόσου (Δ.Ε.Π.Ν.) για 12, 24 και 36 μήνες ήταν 75%, 35% και 11%, αντιστοίχως. Συνολική ανταπόκριση (Σ.Α.) παρουσίασαν 46 ασθενείς (67%), η διάμεση συνολική επιβίωση (Σ.Ε.) της ομάδας ήταν 31 μήνες και η πιθανότητα επιβιώσεως στους 12, 24 και 60 μήνες ήταν 93%, 62% και 24%, αντιστοίχως (13).

Τα ποσοστά Σ.Α. σε μελέτες με (μόνον) χημειοεμβολισμό της ηπατικής αρτηρίας, όπως προσδιορίζο-

νται είτε με μείωση της ορμονικής εκκρίσεως είτε με απεικονιστικές τεχνικές, κυμαίνονται συνήθως μεταξύ 33%-86% στις διάφορες μελέτες και παρουσιάζονται στον Πίνακα 1 (15).

Εντούτοις η διάρκεια της ανταποκρίσεως με τη συγκεκριμένη θεραπευτική μέθοδο είναι βραχεία κυμαινόμενη μεταξύ 6 – 42.5 μηνών σε μελέτες χωρίς τυχαία κατανομή ασθενών και δεν εξαρτάται από το είδος του υπό θεραπεία GEP (7,13,15,16). Πρέπει επίσης να τονισθεί ότι ασθενείς οι οποίοι αντιμετωπίζονται με χημειοεμβολισμό, συνήθως έχουν λάβει σε προηγούμενο χρόνο (και τις περισσότερες φορές επί μακρόν) τα φάρμακα της συγκεκριμένης θεραπείας, σε συστηματική ενδοφλέβια χορήγηση και αυτό προφανώς μειώνει τις πιθανότητες επιτυχίας της. Άλλο μειονέκτημα των μελετών αυτών είναι ότι εντάσσονται σ' αυτές ασθενείς χωρίς διάκριση όσον αφορά στην ύπαρξη ή μη καρκινοειδούς συνδρόμου. Είναι χαρακτηριστικό ότι σε μελέτη 14 ασθενών (οι 10 με καρκινοειδή από το αρχέγονο μέσο έντερο), οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν με χημειοεμβολισμό στα πλαίσια θεραπείας 1^{ης} γραμμής, οι 12 (86%) εμφάνισαν αντικειμενική ανταπόκριση. Τα ποσοστά 5ετούς και 10ετούς επιβιώσεως των ασθενών της συγκεκριμένης μελέτης, από τον χρόνο διαγνώσεως της νόσου των ήταν 83% και 56% αντιστοίχως. Σύμφωνα με τη

μελέτη ο αριθμός των ιδεατών χημειοεμβολισμών για την επίτευξη μείζονος αποτελέσματος ήταν δύο. Τα ποσοστά Σ.Α. ήταν 25%, 56% και 19%, μετά 1, 2 και 3 συνεδρίες χημειοεμβολισμού, αντιστοίχως. Οι συγγραφείς μετά πολυπαραγοντική ανάλυση κατέληξαν ότι μόνον η έκταση των ηπατικών μεταστάσεων συνιστούσε ανεξάρτητο προβλεπτικό παράγοντα ανταποκρίσεως (17).

Σε μεγάλη σειρά με 69 ασθενείς με καρκινοειδείς όγκους και 54 με όγκους των νησιδίων του παγκρέατος, τα αποτελέσματα του, μόνον, εμβολισμού και του χημειοεμβολισμού ήταν καλύτερα για τους καρκινοειδείς όγκους, με ποσοστά Σ.Α. 66,7% έναντι 35.2% (p=0.0001) διάμεσο Δ.Ε.Π.Ν. 23 έναντι 16 μηνών και διάμεση Σ.Ε. 34 έναντι 23 μηνών (p=0.01). Η προσθήκη κυτταροστατικών φαρμάκων στη διαδικασία του εμβολισμού της ηπατικής αρτηρίας, φαίνεται ότι παρέσχε όφελος για ασθενείς με όγκους των νησιδίων του παγκρέατος, αλλά όχι για καρκινοειδείς όγκους. Για τους ασθενείς με καρκινοειδείς όγκους, η πολυπαραγοντική ανάλυση, έδειξε ότι, μόνον, το ανδρικό φύλο αποτελούσε ανεξάρτητο προβλεπτικό παράγοντα κακής εκβάσεως (p=0.05). Μολονότι στη μελέτη δεν χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος της τυχαίας κατανομής, οι ασθενείς οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν με μόνον εμβολισμό, είχαν σημαντικά καλύτερη Σ.Α.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Μελέτες θεραπείας με χημειοεμβολισμό της ηπατικής αρτηρίας

| ΣΥΓΓΡΑΦΕΑΣ | ΑΡΙΘΜΟΣ & ΕΙΔΟΣ ΟΓΚΩΝ | Σ.Α. (%) | Δ.Δ.Σ.Α. (μήνες) |
|----------------------------|---|----------|------------------|
| Therasse E, et al, 1993 | 23 –καρκινοειδείς όγκοι | 35 | Δεν αναφέρεται |
| Ruszniewski P, et al, 1993 | 18–καρκινοειδείς όγκοι 5-νησιδιώματα | 33 | 21 |
| Mavligit GM, et al, 1993 | 5-νησιδιώματα | 80 | 18.5 |
| Clouse ME, et al, 1994 | 20–καρκινοειδείς όγκοι Νησιδιώματα | 78 | 6-8.5 |
| Diaci DS, et al, 1995 1 | 10–καρκινοειδείς όγκοι | 60 | 42.5 |
| Ruszniewski P, et al, 2000 | 8–καρκινοειδείς όγκοι 7-νησιδιώματα | 53 | 10.5 |
| Gupta S, et al, 2003 | 81–καρκινοειδείς όγκοι | 67 | 17 |
| Roche A, et al, 2003 | 10–καρκινοειδείς όγκοι, 4-άλλοι | 86 | Δεν αναφέρεται |
| Gupta S, et al, 2005 | 69–καρκινοειδείς όγκοι, 54-νησιδιώματα | 67 | 23* |
| | | 35 | 16* |
| Marrache F, et al, 2007 | 48–καρκινοειδείς όγκοι, 19-παγκρεατικοί | 37 | 27 |

* = Διάστημα Ελεύθερο Νόσου.

Δ. Δ. Σ. Α. = Διάμεσο Διάστημα Συνολικής Ανταποκρίσεως.

Από: O' Toole D, Ruszniewski P. Medical management of gastroenteropancreatic endocrine tumours: antiproliferative treatment. In: Handbook of neuroendocrine tumours: Their current and future management. Ed Martin Caplin and Larry Kvols, Published by BioScientifica, December 2006, Euro House, Bristol, U.K., pp. 135-156. και Marrache F, Vullierme MP, Roy C, et al. Arterial phase enhancement and body mass index are predictors of response to chemoembolisation for liver metastases of endocrine tumours. Br J Cancer. 2007, 96(1): 49-55.

($p=0.004$), σε σχέση με όσους αντιμετώπισθηκαν με χημειοεμβολισμό (16).

Πρόσφατα, αρχικά ανακοινώθηκε και το 2007 δημοσιεύθηκε, ανάλυση αποτελεσμάτων θεραπείας για ηπατικές μεταστάσεις σε 67 ασθενείς οι οποίοι αντιμετώπισθηκαν με 163 συνεδρίες χημειοεμβολισμού, μεταξύ 1994 και 2004 (18,19). Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία εξαιτίας αποδεδειγμένα προϊούσας νόσου ($n=41$, 61.2%), μη ελεγχόμενης συμπτωματολογίας εξαιτίας ορμονικής εκκρίσεως ($n=17$, 25.4%) και μεγάλου φορτίου νόσου ($n=9$, 13.4%). Ο πρωτοπαθής όγκος ήταν στο πάγκρεας σε 19 ασθενείς και οι 44 από το σύνολο των 67 ασθενών, αντιμετώπισθηκαν θεραπευτικά με ενώ οι υπόλοιποι 33 με doxorubicin. Η Σ.Α. ήταν 37%, η Δ.Δ.Α. 27 μήνες και το διάμεσο Δ.Ε.Π.Ν. 15 μήνες. Στην πολυπαραγοντική ανάλυση, οι προβλεπτικοί παράγοντες ανταποκρίσεως της νόσου ήταν ο δείκτης πολλαπλασιασμού του όγκου ($p=0.027$), το είδος της αρτηριακής απεικόνισης στην αξονική τομογραφία κοιλίας ($p=0.044$) και η χρησιμοποίηση της στο θεραπευτικό σχήμα ($p=0.025$). Είναι ενδιαφέρον ότι η επιφάνεια σώματος ($p=0.01$) και η αρτηριακή απεικόνιση στην αξονική τομογραφία κοιλίας ($p=0.0008$), συνοδεύονταν από καλύτερη έκβαση, ως προς την καθυστέρηση εμφανίσεως πρόδου νόσου (Π.Ν.).

Αρκετές, αρχικές μελέτες έδειξαν σημαντική συχνότητα επιπλοκών μετά τον εμβολισμό και μεταξύ αυτών νεφρική ανεπάρκεια, νέκρωση του ήπατος και σήψη. Οι πρόσφατες βελτιώσεις της τεχνικής του εμβολισμού, οδήγησαν σε μείωση της συχνότητας αυτών των επιπλοκών, καθιστώντας τη μέθοδο ασφαλή θεραπευτική λύση για ασθενείς με μεταστατικούς NETs (13). Η προσεκτική επιλογή των ασθενών αποτελεί σημαντικό παράγοντα για την αποτελεσματικότητα της θεραπείας και των περιορισμό των ανεπιθυμητών συμβαμάτων εξ αυτής, τα οποία περιλαμβάνουν από ήπια συμπτωματολογία (πόνος, ναυτία, πυρετός, κόπωση) και βιοχημικές διαταραχές (αύξηση των ηπατικών ενζύμων), έως σοβαρή κρίση καρκινοειδούς, δυνητικά θανατηφόρου (20, 21).

ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΚΥΤΤΑΡΟΤΟΞΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΕ ΓΑΣΤΡΟΕΝΤΕΡΟΠΑΓΚΡΕΑΤΙΚΟΥΣ ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΟΥΣ ΟΓΚΟΥΣ

Εισαγωγή

Μέχρι σήμερα δεν έχει ταυτοποιηθεί χωρίς αμφισβητήσεις η καλύτερη συστηματική θεραπεία για το σύνολο των ασθενών με GEP/NETs. Μολονότι έχουν

δοκιμασθεί πολλά χημειοθεραπευτικά φάρμακα σε ποικίλους συνδυασμούς και μολονότι πολλές μελέτες με τυχαία κατανομή ασθενών έχουν εφαρμοσθεί, η χημειοθεραπεία φαίνεται να επάγει μικρό μόνον θεραπευτικό όφελος (και μόνον) ο συνδυασμός streptozotocin με 5-FU. Αποτέλεσμα αυτού είναι να μην υπάρχει δεδομένος χημειοθεραπευτικός συνδυασμός και ο ρόλος της χημειοθεραπείας στους GEP/ NETs όγκους, να εξακολουθεί ευρισκόμενος υπό συζήτηση. Η συνεχιζόμενη αμφισβήτηση της αποτελεσματικότητας της συμβατικής κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας οδήγησε στην αναζήτηση συνδυασμών με χρησιμοποίηση νεώτερων θεραπευτικών επιλογών σε ασθενείς με μεταστατικά καρκινοειδή. Στις νεότερες θεραπευτικές επιλογές περιλαμβάνονται η χρήση της τεχνικής των ραδιοσυσχοτήτων (κυρίως) σε μεταστατικές ηπατικές εντοπίσεις, φάρμακα αναστέλλοντα την αγγειογένεση, όπως είναι η bevacizumab και οι μικρομοριακοί αναστολείς της tyrosine kinase, όπως η sunitinib.

ΜΟΝΟΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Θεραπείες με ένα φάρμακο [5-fluorouracil (5-FU), streptozotocin, doxorubicin, etoposide, ή dacarbazine], ήταν χρονικά οι πρώτες οι οποίες χρησιμοποιήθηκαν στην αντιμετώπιση ασθενών με μεταστατικούς καρκινοειδείς όγκους, αλλά η ανασκόπηση των θεραπευτικών αποτελεσμάτων δείχνει, στην καλύτερη περίπτωση, επαγωγή μέτριων ποσοστών Σ.Α. Όπως αναμένεται στις μελέτες περιλαμβάνονται ασθενείς χωρίς αυστηρή επιλογή του είδους των GEP/ NETs και αυτό μπορεί να εξηγεί τη διαφορετικότητα των αποτελεσμάτων με χρήση του ίδιου χημειοθεραπευτικού παράγοντα. Νεώτεροι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες, όπως είναι οι taxanes και η gemcitabine έχουν αποδειχθεί σχετικώς μη δραστικοί για καρκινοειδείς όγκους και παγκρεατικά NETs: Σε μελέτη φάσεως II με 24 ασθενείς με μεταστατικά καρκινοειδή ($n=14$), όγκους των νησιδίων του παγκρέατος ($n=9$) ή αναπλαστικούς όγκους ($n=1$), η χορήγηση υψηλών δόσεων paclitaxel αφ ενός απαίτησε χορήγηση δευτερογενούς προφυλάξεως με granulocyte-colony stimulating factor, λόγω της σημαντικής αιματολογικής τοξικότητας και αφ ετέρου προκάλεσε ακτινολογική ανταπόκριση σε μόνον 8% (22). Άλλη μελέτη φάσεως II περιέλαβε 21 ασθενείς με καρκινοειδείς όγκους, οι οποίοι αντιμετώπισθηκαν με μόνο docetaxel. Παρατηρήθηκε βιοχημική ανταπόκριση σε 4 από 13 (31%) ασθενείς με αρχικά αυξημένες τιμές 5-HIAA, αλλά καμία αντικειμενική ακτινολογική ανταπόκριση (23). Καμία ανταπόκριση εξάλλου δεν παρατηρήθηκε σε μονοθεραπεία με gemcitabine, μεταξύ 18 ασθενών με NETs από τους οποίους οι 9

είχαν καρκινοειδείς όγκους, 7 όγκους των νησιδίων του παγκρέατος και 2 φαιοχρωμοκυττώματα. (24).

Η Dacarbazine (DTIC) χρησιμοποιήθηκε κυρίως στα πλαίσια εναλλακτικής θεραπείας, αντί συνδυασμών βασισμένων στη streptozotocin και φαίνεται ότι είναι ο πλέον δραστικός παράγων, χορηγούμενος στα πλαίσια μονοχημειοθεραπείας για τους καρκινοειδείς όγκους και τους όγκους των νησιδίων του παγκρέατος. Σε μελέτη φάσεως II της ECOG, η χορήγηση dacarbazine σε 50 ασθενείς με μεταστατικούς όγκους των νησιδίων του παγκρέατος επήγε Σ.Α. 34%. Δύο ασθενείς κατέληξαν από τοξικότητα της θεραπείας, ενώ η διάμεση επιβίωση (Δ.Ε.) ήταν 19 μήνες (25). Ενδιαφέρουσα μελέτη της SWOG κατέληξε σε χαμηλό ποσοστό Σ.Α. 16% και Δ.Ε. 20 μήνες, σε 56 ασθενείς με μεταστατικούς καρκινοειδείς όγκους. Η τοξικότητα ήταν ιδιαίτερος ενδιαφέρουσα: Δύο ασθενείς πέθαναν και το 88% των ασθενών εμφάνισε ναυτία ± εμετούς (26).

Λίγες μελέτες έχουν αντικείμενο τη δραστικότητα της dacarbazine σε ασθενείς μετά την αποτυχία αρχικού χημειοθεραπευτικού συνδυασμού. Σε μελέτη, δεύτερης γραμμής, dacarbazine σε ασθενείς με μεταστατικούς καρκινοειδείς όγκους, οι οποίοι έλαβαν πρώτης γραμμής θεραπεία με streptozotocin + 5-FU ή doxorubicin + 5-FU, προκάλεσε Σ.Α. σε ποσοστό 8% και Δ.Ε. 12 μήνες (27).

Με βάση τη σχετικώς επιτυχή χρησιμοποίηση της dacarbazine και της 5-fluorouracil στη θεραπεία των καρκινοειδών και των κακοήθων νευροενδοκρινικών όγκων του παγκρέατος δοκιμάστηκε η θεραπευτική ικανότητα της temozolomide και της capecitabine στα νοσήματα αυτά.

Η Temozolomide είναι κυτταροτοξικός αλκυλιούντας παράγων, χορηγείται από του στόματος, είναι λιγότερο τοξική από την dacarbazine και φαίνεται ότι μπορεί να αποτελεί δραστικό φάρμακο για ασθενείς με μεταστατικό βρογχικό καρκινοειδές. Η temozolomide, όπως και η DTIC, μετατρέπεται στον δραστικό (αλκυλιούντα) παράγοντα MTIC, ενώ η capecitabine είναι από του στόματος προφάρμακο της 5-FU και θεωρείται ότι έχει αποτελεσματικότητα ανάλογη συνεχούς ενδοφλέβιας εγχύσεως της 5-fluorouracil (28,29).

Σύμφωνα με πρόσφατες δημοσιεύσεις και η χρησιμοποίηση της irinotecan αποδείχθηκε μη δραστική σε ασθενείς με μεταστατικούς GEP/ NETs (30,31).

ΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΓΙΑ ΚΑΡΚΙΝΟΕΙΔΕΙΣ ΟΓΚΟΥΣ

Σύμφωνα με τις σύγχρονες απόψεις η ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία, ασθενών με καρκινοειδείς όγκους του πεπτικού σωλήνα, εκ του αρχηγόνου μέσου

εντέρου είναι διαφορετική, σε σχέση με τους έχοντες νευροενδοκρινικά νεοπλάσματα του παγκρέατος και του δωδεκαδακτύλου. Στην ανάπτυξη του θέματος η οποία θα ακολουθήσει, θα επιχειρηθεί ομαδοποίηση των αποτελεσμάτων των μελετών με αυτό το κριτήριο. Εντούτοις όπως είναι προφανές, η διάκριση είναι εξαιρετικά δύσκολη, δεδομένου ότι στις περισσότερες μελέτες περιλαμβάνονται μικτοί πληθυσμοί ασθενών και, συνήθως, δεν γίνεται ανάλυση των αποτελεσμάτων με βάση το παραπάνω εμβρυολογικό/ ιστολογικό χαρακτηριστικό των όγκων.

Το όφελος από τη συνδυασμένη χημειοθεραπεία σε καρκινοειδείς όγκους (κατ' εξοχήν μη προερχόμενους από το βρογχικό επιθήλιο) εξακολουθεί να παραμένει ασαφές και αυτό εν μέρει οφείλεται στην έλλειψη σχετικών μελετών με τυχαία κατανομή ασθενών. Οι υπάρχουσες πληροφορίες, προερχόμενες κυρίως από μελέτες φάσεως II χωρίς τυχαία κατανομή και αναδρομικές σειρές, δεν έδειξαν ότι η έκβαση ασθενών με συνδυασμένη χημειοθεραπεία είναι καλύτερη της επιτυγχανόμενης με μονοθεραπεία.

Μία από τις πρώτες μελέτες μονοχημειοθεραπείας, δημοσιεύθηκε το 1983, σε συμπτωματικούς ασθενείς οι οποίοι είχαν μεταστατικούς καρκινοειδείς όγκους και αυξημένη έκκριση 5-hydroxy indole acetic acid (5-HIAA) στα ούρα. Δεκαεπτά ασθενείς αντιμετωπίστηκαν με dactinomycin σε δόση 12-15 μgr/Kg/ημέρα x 5 ημέρες κάθε 4-5 εβδομάδες και στην ομάδα παρατηρήθηκε 1 μερική ύφεση (Μ.Υ.). Άλλοι 15 ασθενείς έλαβαν dacarbazine σε δόση 250 mgr/m²/ημέρα x 5 ημέρες κάθε 4-5 εβδομάδες. Παρατηρήθηκαν 2 Μ.Υ. Ο διάμεσος χρόνος Π.Ν. ήταν 10 και 18 εβδομάδες και η Δ.Ε. 28 και 47 εβδομάδες στις δύο ομάδες, αντιστοίχως (32). Τα απογοητευτικά αποτελέσματα της μελέτης ενίσχυσαν τη λογική εφαρμογής συνδυασμένης χημειοθεραπείας σε ασθενείς με μεταστατικούς GEP/ NETs όγκους. Εντούτοις, πρέπει να σημειωθεί ότι τις περισσότερες φορές η χορήγηση συνδυασμένων χημειοθεραπειών συνοδεύεται από σημαντική τοξικότητα.

ΚΑΛΑ ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΜΕΝΟΙ GEP ΟΓΚΟΙ ΠΡΟΕΛΥΣΕΩΣ ΑΠΟ ΤΟ ΑΡΧΕΓΟΝΟ ΜΕΣΟ ΕΝΤΕΡΟ

Οι κύριοι χημειοθεραπευτικοί συνδυασμοί βασίζονται σε συνδυασμούς streptozotocin με 5-FU ή/και doxorubicin, μολονότι η αντινεοπλασματική δραστικότητά τους δεν είναι πάντοτε αναμφισβήτητη, ιδίως σε αναδρομικές μελέτες ασθενών με μεταστατικά καρκινοειδή. Αποτελέσματα επιλεγμένων μελετών δίνονται στον Πίνακα 2 (33). Σε αρχική μελέτη της Eastern Oncology Cooperative Group (ECOG) 118 ασθενείς

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Μελέτες φάσεως II χημειοθεραπείας σε μεταστατικούς καρκινοειδείς όγκους

| Παράγων | Αριθμός ασθενών* | Σ.Α. (%) | ΔΙΑΜΕΣΗ Σ.Ε. σε μήνες | Reference |
|--|------------------|----------|-----------------------|-------------------------|
| Dacarbazine | 56 | 16 | 20 | Bukowski R; et al, 1994 |
| Dacarbazine (2ης γραμμής) | 61 | 8 | 11.9 | Sun W; et al 2005 |
| Etoposide | 17 | 12 | Δεν δίδεται | Kelsen D; et al, 1987 |
| Paclitaxel** | 24Δ | 8 | 18 | Ansell S; et al, 2001 |
| Docetaxel | 21 | 0 | 24 | Kulke M; et al, 2004 |
| Gemcitabine | 18◇ | 0 | 11.5 | Kulke M; et al, 2004 |
| Streptozotocin + fluorouracil + doxorubicin + Cyclophosphamide | 56 | 30 | 10.8 | Bukowski R; et al, 1987 |
| Streptozotocin + fluorouracil + Cyclophosphamide | 9 | 22 | | |
| Temozolomide + thalidomide | 15 | 7 | Δεν δίδεται | Kulke M; et al, 2006 |

* = Τα ποσοστά Σ.Α. περιλαμβάνουν την ακτινολογική ανταπόκριση και τη μείωση του ΗΙΑΑ ούρων.

** = Οι ασθενείς έλαβαν granulocyte-colony-stimulating factor, στα πλαίσια δευτερογενούς προφυλάξεως.

Δ = Περιλαμβάνει ασθενείς με καρκινοειδείς όγκους (n=14), νησιδιώματα του παγκρέατος (n=9) και αναπλαστικούς νευροενδοκρινικούς όγκους (n=1).

◇ = Περιλαμβάνει ασθενείς με καρκινοειδείς όγκους (n=9), νευροενδοκρινικά νεοπλάσματα του παγκρέατος (n=7) και φαιοχρωμοκυττώματα (n=2).

Από: Kulke MH. Gastrointestinal neuroendocrine tumors: a role for targeted therapies? Endocrine Related Cancer 2007, 14:207-219.

κατανεμήθηκαν με τυχαίο τρόπο μεταξύ streptozotocin + 5-FU ή streptozotocin + cyclophosphamide. Τα ποσοστά Σ.Α., η οποία μετρήθηκε με σμίκρυνση του όγκου ή τη μείωση των επιπέδων του 5-ΗΙΑΑ, ήταν 33% και 26%, αντιστοίχως για τις δύο ομάδες. Είναι ενδιαφέρον ότι δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στα ποσοστά Σ.Ε. και τοξικότητας από τη θεραπεία, για τις δύο ομάδες. Τα ποσοστά Σ.Α. με χρησιμοποίηση των παραπάνω συνδυασμών σε ασθενείς με καρκινοειδείς όγκους του εντέρου ήταν 44% και 37% αντιστοίχως, ενώ τα ποσοστά Σ.Α. για πνευμονικά ή αγνώστου πρωτοπαθούς εστίας καρκινοειδή ήταν 12% και 17%. Δεν υπήρχε διαφορά στις Σ.Ε. των ασθενών των σκελών ανεξαρτήτως χορηγηθείσας θεραπείας. Η Δ.Ε. από τη διάγνωση μη χειρουργούμενης νόσου ήταν 28.4, 24, 15.1 και 9 μήνες, για καρκινοειδή του λεπτού εντέρου, του παγκρέατος, του πνεύμονα και αγνώστου πρωτοπαθούς εστίας, αντιστοίχως (34). Άλλη μελέτη της ECOG η οποία σχεδιάστηκε με σκοπό τη χορήγηση ολιγότερο τοξικής, αλλά εξίσου αποτελεσματικής θεραπείας, συνέκρινε τη χορήγηση μόνον doxorubicin με τον συνδυασμό streptozotocin + 5-FU χορηγούμενο κατά αραιότερα χρονικά διαστήματα. Τα ποσοστά Σ.Α. ήταν 21% και 22% αντιστοίχως, αλλά δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στην επιβίωση μεταξύ των ασθενών των δύο ομάδων (35). Ανάλογα χαμηλότερα ποσοστά Σ.Α. σε σχέση με την αρχική μελέτη των Moertel CG, Hanley JA, έδωσαν και άλλες μελέτες, ακόμα και από την ίδια ομάδα συγγραφέων (36, 37,

38). Σήμερα, συνοπτικά μπορούμε να καταλήξουμε στο ότι μολοντί έχουν δοκιμασθεί αρκετοί συνδυασμοί φαρμάκων, κανείς εκτός της συγχωρηγίσεως doxorubicin + δεν φαίνεται, θεραπευτικά ικανοποιητικός, ιδίως εάν ληφθούν υπ' όψη και τα αποτελέσματα καλά σχεδιασμένης μελέτης φάσεως II, σύμφωνα με τα οποία ο παραπάνω συνδυασμός έδωσε ποσοστά Σ.Α. 40%, επί ασθενών με καρκινοειδή προελεύσεως εκ του αρχηγόνου μέσου εντέρου (39).

Η χορήγηση συνδυασμού κυτταροτοξικών παραγόντων και ιντερφερόνης, δεν έδωσε γενικώς αξιόλογα αποτελέσματα, εκτός μίας μελέτης η οποία έδειξε ποσοστό Σ.Α. 47% και διάμεση διάρκεια Σ.Α. 21 μήνες, επί χρησιμοποίησης ιντερφερόνης και συνεχούς χορηγίσεως 5-FU (40).

Πρόσφατα συγκρίθηκαν οι συνδυασμοί streptozotocin + 5-FU έναντι doxorubicin + 5-FU σε μελέτη με τυχαία κατανομή 249 ασθενών με μεταστατικά καρκινοειδή. Τα ποσοστά ακτινολογικής Σ.Α. ήταν 16% και 15.9% και το διάμεσο Δ.Ε.Π.Ν. 5.3 έναντι 4.5 μήνες στις δύο ομάδες, αλλά η διάμεση Σ.Ε. ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερη (24.3 έναντι 15.7 μήνες, $p=0.0267$) στην ομάδα του συνδυασμού streptozotocin + 5-FU σε σχέση με το σχήμα doxorubicin + 5-FU. Οι ασθενείς των δύο ομάδων οι οποίοι εμφάνιζαν Π.Ν. πήραν δεύτερης γραμμής αγωγή με dacarbazine και παρουσίασαν Σ.Α. σε ποσοστό 8,2% και Δ.Ε. 11.9 μήνες. Η τοξικότητα ήταν κυρίως αιματολογική στις δύο ομάδες, ενώ η ομάδα της streptozotocin + 5-FU

εμφάνιζε και ήπια/ ενδιάμεσης βαρύτητας νεφρική τοξικότητα στο 33% των περιπτώσεων. Η συγκεκριμένη τοξικότητα, η εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη (και ορισμένες άλλες παρενέργειες, συνήθως όμως, ήπιες – μέτριας εντάσεως) στην ομάδα της streptozotocin, σε συνδυασμό με το μικρό θεραπευτικό πλεονέκτημά της, οδήγησαν αρχικά στη σύσταση περιορισμού της χρήσεώς της και τελικά στον πλήρη αποκλεισμό του φαρμάκου από χημειοθεραπευτικά σχήματα 1^{ης} γραμμής σε ασθενείς με μεταστατικούς καρκινοειδείς όγκους (27). Σήμερα ο συνδυασμός streptozotocin + 5-FU χρησιμοποιείται σπανιότατα στη θεραπεία ασθενών με μεταστατικούς καρκινοειδείς όγκους.

Ο συνδυασμός τεσσάρων χημειοθεραπευτικών φαρμάκων 5-FU, doxorubicin, cyclophosphamide και streptozotocin χρησιμοποιήθηκε από τη Southwest Oncology Group (SWOG) σε μελέτη 56 ασθενών με μεταστατικούς καρκινοειδείς όγκους. Η Σ.Α. ήταν 31%, παρόμοια με τα αποτελέσματα άλλης, προηγούμενης, μελέτης της ίδιας ομάδας με μόνον streptozotocin + 5-FU, αλλά η Δ.Ε. ήταν μόνον 11 μήνες (41).

Τα υψηλά και επαναλαμβανόμενα ποσοστά με χημειοεμβολισμό σε ασθενείς με ηπατικές μεταστάσεις και νευροενδοκρινικό σύνδρομο (Σ.Α. 40%-50% και εξαιρετικός έλεγχος των συμπτωμάτων) καθιστούν τη μέθοδο, πολύ αξιόλογη συστηματική θεραπευτική προσέγγιση στη συγκεκριμένη ομάδα των ασθενών (42). Σε ασθενείς με εκτεταμένη νόσο εκτός ήπατος (γενικευμένη καρκινωμάτωση, οστικές μεταστάσεις), η αποτυχία των συμβατικών θεραπειών υποδεικνύει τη χρησιμοποίηση νέων παραγόντων, όπως η εφαρμογή ραδιοσημασμένων ουσιών κατά των υποδοχέων των πεπτιδίων (43).

Σε ασθενείς με βρογχικά καρκινοειδή, υπάρχουν ανεκδοτικές ανταποκρίσεις σε θεραπείες βασισμένες στην cisplatin και μονοθεραπεία με temozolomide. Εντούτοις δραστηριότητα δεν έχει αποδειχθεί σε προοπτικές μελέτες (44-46).

ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΓΙΑ ΚΑΛΑ ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΜΕΝΟΥΣ ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΟΥΣ ΟΓΚΟΥΣ ΤΟΥ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΔΩΔΕΚΑΔΑΚΤΥΛΟΥ

Σύμφωνα με αρκετές μελέτες (21), οι ενδοκρινικοί όγκοι από το πάγκρεας και το δωδεκαδάκτυλο, ανταποκρίνονται καλύτερα στη χημειοθεραπεία σε σχέση με τους καρκινοειδείς όγκους.

Συνδυασμοί με streptozotocin

Η πρώτη μελέτη η οποία απέδειξε τη θεραπευτική αξία της σε ασθενείς με παγκρεατικούς ενδοκρινικούς

όγκους δημοσιεύθηκε το 1968 (47). Έκτοτε επανειλημμένες μελέτες μονοθεραπείας κυρίως με streptozotocin έδωσαν ποσοστά Σ.Α. 36%-42%. Στο πρώτο αυτό, από άποψη χρόνου, διάστημα, λιγότερο συχνά χρησιμοποιήθηκαν μονοχημειοθεραπείες με άλλα φάρμακα και κυρίως chlorotozotocin, doxorubicin, 5-FU και dactarbazine. Οι αρχικές μελέτες με ένα φάρμακο, είχαν υποστεί κριτική στο σύνολό τους, λόγω του τρόπου χρησιμοποίησής μορφολογικών κριτηρίων για τον χαρακτηρισμό της (ούτως ή άλλως πτωχής) ανταποκρίσεως και της τοξικότητας από τα επιλεγόμενα φάρμακα, με αποτέλεσμα την, ταχεία, εισαγωγή της συνδυασμένης χημειοθεραπείας στην αντιμετώπιση της νόσου (15).

Σε μία από τις πρώτες μελέτες στη Mayo Clinic, 84 ασθενείς με παγκρεατικούς ενδοκρινικούς όγκους, κατανεμήθηκαν με τυχαία κατανομή μεταξύ θεραπειών με streptozotocin και συνδυασμού streptozotocin + 5-fluorouracil. Τα ποσοστά Σ.Α. στις δύο ομάδες ήταν 36% και 63%, των πλήρων υφέσεων (Π.Υ.) 12% και 33%, αντιστοίχως, η Δ.Δ.Α. 17 και 17 μήνες και οι Δ.Ε. 16.5 και 26 μήνες στις δύο ομάδες (48).

Σε αξιόλογη επόμενη μελέτη με τυχαία κατανομή ασθενών, ο συνδυασμός streptozotocin + doxorubicin + 5-FU επήγγε συνδυασμένη βιοχημική και ακτινολογική ανταπόκριση σε ποσοστό 69% έναντι 45% μονοθεραπείας με streptozotocin. Η Δ.Δ.Α. στις δύο ομάδες ήταν 18 και 14 μήνες και η διάμεση Σ.Ε. 26 και 18 μήνες αντιστοίχως (49). Εντούτοις, μετέπειτα, αναδρομικές αναλύσεις δύο ομάδων από 16 ασθενείς στους οποίους χρησιμοποιήθηκε ο συνδυασμός streptozotocin + doxorubicin αλλά και πλέον σύγχρονα ακτινολογικά κριτήρια εκτιμήσεως της αποτελεσματικότητας της θεραπείας, έδωσαν ποσοστά Σ.Α. 6% και στις δύο μελέτες (50,51). Είναι, εντούτοις ενδιαφέρον ότι στην πρώτη μελέτη το 60% των ασθενών ζούσε κατά τη δημοσίευσή της, με χρόνο παρακολούθησής 10 – 67+ μήνες.

Σε μεγαλύτερη αναδρομική μελέτη με 84 αρρώστους (61 άνδρες, 23 γυναίκες) διάμεσης ηλικίας 54 (24-78) ετών, με τοπικοπεριοχικά προχωρημένους ή μεταστατικούς παγκρεατικούς ενδοκρινικούς όγκους, οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν με συνδυασμό τριών φαρμάκων streptozotocin + 5-FU + doxorubicin παρατηρήθηκαν ποσοστά Σ.Α. 39%, Δ.Δ.Α. 9.3 μήνες και Δ.Ε. 37 μήνες. Το 2ετές ελεύθερο προόδου νόσου ποσοστό ασθενών ήταν 41% και το ποσοστό 2ετούς επιβιώσεως 74%. Η ηπατική προσβολή ήταν ο μόνος δείκτης προβλέψεως κακής εκβάσεως της νόσου, όσον αφορά στην επίτευξη Δ.Δ.Α. και Σ.Ε. (p=0.01 και p < 0.0001, αντιστοίχως). Στη μελέτη παρατηρήθηκαν τοξικότητες (κυρίως μυελοτοξικότητα, βλεννογονίτιδα, διάρροιες, κόπωση)

grade III και IV σε ποσοστό 23% (52).

Σε πρόσφατη καλά σχεδιασμένη μελέτη επί 45 ασθενών (53), ο συνδυασμός streptozotocin + doxorubicin προκάλεσε Σ.Α. στο 36% με 16 Μ.Υ., Δ.Δ.Α. 19.7 μήνες και ποσοστά 2ετούς και 3ετούς επιβιώσεως 50.2% και 24.4% αντιστοίχως. Η προηγούμενη χημειοθεραπεία και οι ηπατικές μεταστάσεις συνοδεύονταν από κακή ανταπόκριση ($p=0.033$, $p=0.016$, αντιστοίχως) και επιβαρυσμένη Σ.Ε. ($p=0.008$, $p=0.045$, αντιστοίχως). Σε πολυπαραγοντική ανάλυση η προηγούμενη χημειοθεραπεία φαινόταν να συνιστά τον μόνο δυσμενή προβλεπτικό παράγοντα για επιβίωση ($p=0.013$). Οι κύριες τοξικότητες των ασθενών της μελέτης, προέρχονταν από το Γ.Ε.Σ. (grade ≥ 3 , στο 13%) και το αιμοποιητικό (ουδετεροπενία grade ≥ 3 , στο 24%).

Αποτελέσματα από επιλεγμένες μελέτες φάσεως II και III, συνδυασμένης χημειοθεραπείας σε καλά διαφοροποιημένους ενδοκρινικούς όγκους παγκρέατος και δωδεκαδακτύλου δίνονται στον Πίνακα 3 (15,33,51,53).

Το σύνολο των αποτελεσμάτων ενισχύει την άποψη ότι ο συνδυασμός χημειοθεραπευτικών είναι δραστικός,

μολονότι σε όχι ανάλογο βαθμό, των αποτελεσμάτων της πρώτης σχετικής μελέτης των Moertel και συν (49).

Η αναμενόμενη καρδιοτοξικότητα εκ της doxorubicin, (κυρίως καρδιομυοπάθεια επί συνολικής δόσεως $>550\text{mg/m}^2$), επηρεάζεται από τη συγχωρήγηση της 5-FU και δεδομένης της, συνήθους, ανάγκης μακρών θεραπειών σε ασθενείς με GEP/NETs όγκους, είναι σκόπιμο στον σχεδιασμό των θεραπειών να χρησιμοποιούνται παράγοντες με μικρότερη τοξική επίπτωση στην καρδιά, όπως είναι η epirubicin και η liposomal adriamycin (1,54-56). Η εκτίμηση της λειτουργικότητας της καρδιάς πριν από κάθε χημειοθεραπευτικό σχήμα είναι απαραίτητη, ενώ προσεκτικός έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας με μέτρηση του λευκώματος των ούρων 24ώρου του ασθενούς, πριν από κάθε χορήγηση streptozotocin, μπορεί να προλάβει μόνιμη νεφρική βλάβη. Η ναυτία και οι εμετοί εκ της θεραπείας συνήθως δεν αποτελούν ιδιαίτερο πρόβλημα και ανταποκρίνονται πολύ εύκολα σε συνδυασμένη χορήγηση αναστολέων των 5-HT₃ υποδοχέων και κορτικοστεροειδών (15).

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. Επιλεγμένες μελέτες συνδυασμένης χημειοθεραπείας σε καλά διαφοροποιημένους ενδοκρινικούς όγκους παγκρέατος και δωδεκαδακτύλου.

| Συγγραφέας | Μελέτη | Σχήμα | Αρ. Ασθ. | Σ.Α. (%) | Δ.Α. (μήνες) | Δ.Ε. (μήνες) |
|--------------------------|------------|---------------|----------|----------|---------------|--------------------|
| Moertel CG, et al, 1980 | Φάσεως III | STZ | 42 | 36 | 17 | 17 |
| | | STZ+5-FU | 42 | 63 | 17 | 26 |
| Moertel CG, et al, 1992 | Φάσεως III | DOX+STZ+5-FU | 36 | 69 | 18 | 26 |
| | | STZ | 33 | 45 | 14 | 18 |
| Eriksson B, et al, 1990 | Φάσεως II | DOX+STZ | 25 | 36 | 22 | Δεν δίδεται |
| Bukowski RM, et al, 1992 | Φάσεως II | CLZ+5-FU | 44 | 36 | 11 | 25 |
| Rivera E, et al, 1998 | Φάσεως II | DOX+STZ+5-FU | 12 | 55 | 15 | 21 |
| Cheng P, Saltz L, 1999 | Φάσεως II | DOX+STZ | 16 | 6 | 18 | Δεν δίδεται |
| McCullum AD, et al, 2004 | Φάσεως II | DOX+STZ | 16 | 6 | 3.9 | 20.2 |
| Bajetta E, et al, 1998 | Φάσεως II | 5-FU+EPI+DTIC | 15 | 27 | 10 (5+ - 24+) | Δεν δίδεται |
| Delaunoy T, et al, 2004 | Φάσεως II | DOX+STZ | 45 | 36 | 19.7 | Δεν δίδεται |
| Engstrom P, et al, 1984 | Φάσεως III | DOX | 81 | 21 | 11.1 | 12 |
| | | STZ+5-FU | 80 | 22 | 14.9 | 16 |
| Sun W; et al 2005 | Φάσεως III | DOX+5-FU | 88 | 15.9 | 4.5 | 15.7 |
| | | STZ+5-FU | 88 | 16 | 5.3 | 24.3 ($p=0.027$) |

STZ = streptozotocin, DOX = doxorubicin, CLZ = chlorozotocin, DTIC = dacarbazine, ΑΡ.ΑΣΘ. = Αριθμός Ασθενών
 Από: Kulke MH. Gastrointestinal neuroendocrine tumors: a role for targeted therapies? *Endocrine Related Cancer* 2007, 14: 207-219. Ο' Toole D, Ruzsniwski P. Medical management of gastroenteropancreatic endocrine tumours: antiproliferative treatment. In: *Handbook of neuroendocrine tumours: Their current and future management*. Ed Martin Caplin and Larry Kvols, Published by BioScientifica, December 2006, Euro House, Bristol, U.K., pp. 135-156. McCullum AD, Kulke MH, Ryan DP, et al. Lack of efficacy of streptozotocin and doxorubicin in patients with advanced pancreatic endocrine tumors. *Am J Clin Oncol* 2004, 27: 485-488 και Delaunoy T, Ducreux M, Boige V, et al. The doxorubicin- combination for the treatment of advanced well-differentiated pancreatic endocrine carcinoma: a judicious option? *Eur J Cancer* 2004, 40: 515-520.

Συνδυασμοί βασισμένοι στην temozolomide

Η Temozolomide είναι κυτταροτοξικός αλκυλιούντας παράγοντας ο οποίος, όπως έχει ήδη αναφερθεί, έχει αποδεδειγμένα δραστική ικανότητα, χορηγείται από το στόματος και έχει λιγότερες τοξικές παρενέργειες σε σχέση με την dacarbazine (28). Η αντινεοπλασματική δραστηριότητα συνδυασμών του φαρμάκου εκτιμήθηκε σε μελέτη φάσεως II με 29 ασθενείς με μεταστατικούς NETs (15 καρκινοειδή, 11 παγκρεατικούς ενδοκρινικούς όγκους, 3 φαιοχρωμοκυτώματα / παραγαγγλιώματα), οι οποίοι έλαβαν temozolomide 150 mg/m² από του στόματος για επτά κάθε 14 ημέρες + thalidomide σε δόση 50 - 400 mg ημερησίως, συνεχώς, χωρίς διακοπή (57). Η συνολική αντικειμενική ακτινολογικά ανταπόκριση ήταν 25% γενικά και 45% ειδικότερα για τους παγκρεατικούς NETs, ποσοστό παρόμοιο προηγούμενων μελετών με χημειοθεραπεία βασισμένη στον συνδυασμό dacarbazine και streptozotocin (26,35,41). Η Δ.Ε. δεν είχε ολοκληρωθεί κατά τον χρόνο δημοσίευσης των αποτελεσμάτων της μελέτης, αλλά σε διάμεση παρακολούθηση 26 μηνών, μόνον 4 ασθενείς είχαν εμφανίσει Π.Ν. Η νευροπάθεια συνιστά γνωστή τοξικότητα εκ της thalidomide και συνέβη στο 38% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν το φάρμακο, ενώ λεμφοπενία grade III και IV παρατηρήθηκε στο 69% των περιπτώσεων. Τρεις από τους ασθενείς της μελέτης οι οποίοι έλαβαν thalidomide για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 6 μηνών και ανέπτυξαν ευκαιριακές λοιμώξεις, έγιναν αφορμή συστάσεως χορηγήσεως προφυλακτικής αγωγής με trimethoprim-sulfamethoxazole σε άτομα λαμβάνοντα επί μακρόν το φάρμακο (58).

Πρόσφατα ανακοινώθηκε η συνέργεια capecitabine και temozolomide στην επαγωγή αποπτώσεως σε κυτταρικές σειρές νευροενδοκρινικών όγκων (59) και ήδη στο Columbia University, USA δοκιμάζεται σε μελέτη φάσεως II, ο παραπάνω συνδυασμός σε καλά διαφοροποιημένα νευροενδοκρινικά νεοπλασμάτα.

Η δραστηριότητα μονοθεραπείας με temozolomide δεν είναι σαφώς καθορισμένη. Σε προηγούμενα αναφερθείσα μελέτη φάσεως II, μόνον το 12% ασθενών με όγκους των νησιδίων του παγκρέατος εμφάνισαν Μ.Υ., ενώ στάσιμη νόσος (Σ.Ν.) για ≥4 εβδομάδες τεκμηριώθηκε σε 8 (67%) ασθενείς (46).

Όπως ήδη παρατηρήθηκε και ανακοινώθηκε σε ασθενείς με γλοιοβλάστωμα, φαίνεται ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ εκφράσεως της methylguanine DNA methyltransferase (MGMT) και ανταποκρίσεως στην temozolomide, η οποία μπορεί να εξηγεί την έλλειψη θεραπευτικού οφέλους σε ορισμένους NETs και καρκινοειδείς όγκους. Το MGMT είναι ένζυμο υπεύθυνο

για την επιδιόρθωση του DNA όταν αυτό βλάπτεται από χημειοθεραπεία βασισμένη σε αλκυλιούντες παράγοντες. Σε ενδιαφέρουσα μελέτη, 76 ασθενείς με καλά διαφοροποιημένους NETs αντιμετωπίστηκαν με θεραπείες βασισμένες στην temozolomide. Σε προκαταρκτικά αποτελέσματα, κανείς από τους 16 όγκους (από τους οποίους οι 13 ήταν καρκινοειδή) με MGMT έκφραση, δεν ανταποκρίθηκε στη θεραπεία και το διάμεσο Δ.Ε.Π.Ν. ήταν 9.25 μήνες. Αντιθέτως, τέσσερεις από τους πέντε όγκους (όλοι παγκρεατικά ενδοκρινικά νεοπλασμάτα) δίχως MGMT έκφραση, εμφάνισαν ακτινολογική ανταπόκριση με διάμεσο Δ.Ε.Π.Ν. 19 μήνες (60). Μολονότι τα παραπάνω αποτελέσματα συνηγορούν ισχυρά, ο προσδιορισμός της εκφράσεως του MGMT δεν γίνεται ακόμα στα πλαίσια εξετάσεων ρουτίνας, ώστε να είναι δυνατή η επιλογή ασθενών για θεραπεία με temozolomide.

ΓΑΣΤΡΟΕΝΤΕΡΟΠΑΓΚΡΕΑΤΙΚΟΙ ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΟΙ ΟΓΚΟΙ ΠΤΩΧΑ ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΜΕΝΟΙ

Εισαγωγή

Από τα ήδη εκτεθέντα είναι σαφές ότι πρώτης γραμμής χημειοθεραπεία για καλά διαφοροποιημένους γαστροεντεροπαγκρεατικούς νευροενδοκρινικούς όγκους επιφυλάσσεται κυρίως για ασθενείς με προϊούσα, πολυεστιακή νόσο, μη επιδεχόμενη χειρουργικής θεραπείας. Αντιθέτως ασθενείς με πτωχά διαφοροποιημένους NETs χαρακτηριζόμενοι από υψηλό δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού, είναι εξαιρετικά σπάνιοι αλλά έχουν απόλυτη ένδειξη επιθετικής κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας, στην οποία είναι πολύ πιθανόν να ανταποκριθούν, κατά το πρότυπο της θεραπείας των μικροκυτταρικών καρκινωμάτων του πνεύμονα.. Τα ακριβή ιστολογικά χαρακτηριστικά έχουν ιδιαίτερη σημασία στην επιλογή της χημειοθεραπείας και για τον λόγο αυτό πρέπει να χρησιμοποιούνται αυστηρά τα κριτήρια της WHO (61). Εντούτοις η ακριβής ιστολογική ταυτοποίηση δεν είναι πάντοτε εύκολη και διαφοροποιήσεις μεταξύ παθολογοανατόμων στην εκτίμηση ενός νευροενδοκρινικού όγκου, δεν είναι σπάνιες. Για τον λόγο αυτό και σε περιπτώσεις αμφιβολιών, είναι απαραίτητη η ιστολογική εκτίμηση από απολύτως ειδικούς προς τούτο παθολογοανατόμους. Ο προσδιορισμός του δείκτη Ki-67, είναι απαραίτητος, σχεδόν σε όλες τις περιπτώσεις. Επί δείκτη σχετικώς υψηλού (>15%), οι όγκοι πρέπει να θεωρούνται ως πτωχά διαφοροποιημένοι και οι ασθενείς να αντιμετωπίζονται αναλόγως. Όγκοι με δείκτη Ki-67 μεταξύ 2%-15%, εντάσσονται στην

κατηγορία των οριακής κακοήθειας νεοπλασμάτων και οι αντίστοιχοι ασθενείς πρέπει να αντιμετωπίζονται θεραπευτικά εντός κλινικών πρωτοκόλλων. Ορισμένοι συγγραφείς εκτιμούν ότι ανάγκη επιθετικής χημειοθεραπείας εξ αρχής έχουν και οι ασθενείς με καλά διαφοροποιημένους GET/ NETs με μεγάλο όγκο νόσου. Άλλοι επιστήμονες υποστηρίζουν τη σημασία της πρωτοπαθούς εντοπίσεως του όγκου στον χρόνο εφαρμογής κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας: Ασθενείς με ενδοκρινικούς όγκους (ανεξαρτήτως εάν είναι λειτουργικοί ή όχι) από το δωδεκαδάκτυλο και το πάγκρεας, εκτός ίσως των ισουλινωμάτων, πρέπει να λαμβάνουν εξ αρχής επιθετική χημειοθεραπεία, σε αντίθεση με όσους έχουν όγκους προερχόμενους από το μέσο έντερο (15).

ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΤΩΧΑ ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΜΕΝΩΝ ΓΑΣΤΡΟΕΝΤΕΡΟΠΑΓΚΡΕΑΤΙΚΩΝ ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΩΝ ΟΓΚΩΝ

Η κατά τεκμήριο επιλέξιμη χημειοθεραπεία σε ασθενείς με μεταστατικούς πτωχά διαφοροποιημένους γαστροεντεροπαγκρεατικούς νευροενδοκρινικούς όγκους συνίσταται στο συνδυασμό etoposide + cisplatin. Μολονότι τα ποσοστά Σ.Α. είναι συνήθως ικανοποιητικά (42%-65%), η διάρκεια της ανταποκρίσεως σπανίως υπερβαίνει τους 10 μήνες και η Δ.Ε. δεν ξεπερνά τους 20 μήνες στις διάφορες μελέτες. Τα αποτελέσματα σημαντικών μελετών δίδονται στον Πίνακα 4 (62-64).

Σε πρώτη, μικτή από άποψη συνθέσεως του πληθυσμού των ασθενών, μελέτη, ο συνδυασμός cisplatin 45mg/m², ημέρες 2,3 και etoposide 130mg/m² ημέρες 1, 2, 3 προκάλεσε ποσοστό Σ.Α. 67% σε 18 ασθενείς με αναπλαστικούς NETs (ποσοστό ανάλογο, θεραπειών σε πτωχά διαφοροποιημένους όγκους), αλλά είχε μικρή αποτελεσματικότητα (Σ.Α. 7%) στους 27 ασθενείς με καλά διαφοροποιημένα νεοπλάσματα. Η Δ.Δ.Α. της ομάδας των 18 ασθενών με πτωχά διαφοροποιημένους NETs ήταν 8 μήνες, με εύρος έως 21 μήνες (62).

Σε άλλη μελέτη εντάχθηκαν 36 ασθενείς (οι 30 προθεραπευμένοι) με μεταστατικά κακοήγη νευροενδοκρινικά καρκινώματα, διάμεσης ηλικίας 47.5 ετών

και διάμεσης χρονικής αποστάσεως από τη διάγνωση 12 μήνες. Από τους ασθενείς αυτούς οι 18 (ομάδα Α) είχαν όγκους προελεύσεως το άπω αρχέγονο έντερο και από αυτούς οι 5 άτυπα νεοπλάσματα. Άλλοι 15 ασθενείς (ομάδα Β) είχαν κακοήθεις ενδοκρινικούς παγκρεατικούς όγκους, από τους οποίους οι 4 ήταν πτωχά διαφοροποιημένα ενδοκρινικά καρκινώματα, ενώ οι υπόλοιποι 3 είχαν όγκους προελεύσεως το αρχέγονο μέσο έντερο. Η αναλογία των ασθενών της μελέτης αφήνει ανοικτή την υπόθεση ότι το ποσοστό των ασθενών με χαμηλής κακοήθειας καρκινοειδείς ή παγκρεατικούς ενδοκρινείς όγκους, είναι μικρό. Η θεραπεία του συνόλου των ασθενών συνίστατο σε ανά 4 εβδομάδες χορήγηση cisplatin 45mg/m² τις ημέρες 2 και 3 σε συνεχή ενδοφλέβια έγχυση και etoposide 100 mg/m² ημερησίως για 3 ημέρες και προκάλεσε συνολική ακτινολογική ανταπόκριση 36% και Δ.Ε. 19 μήνες. Δέκα από τους ασθενείς της ομάδας Α (56%) και 7 της ομάδας Β (47%) εμφάνισαν ακτινολογική ή/και βιοχημική ανταπόκριση διάμεσης διάρκειας 9 μηνών, στη χημειοθεραπεία Δεν υπήρχαν διαφορές στην ανταπόκριση των ασθενών με καλά διαφοροποιημένους όγκους ή πτωχά διαφοροποιημένους ενδοκρινικούς παγκρεατικούς όγκους. Οι 19/36(53%) ασθενείς εμφάνισαν Grade 1-2/WHO νεφροτοξικότητα και 23 (64%) ουδετεροπενία Grade 3-4/WHO (65).

ΆΛΛΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΕ ΓΑΣΤΡΟΕΝΤΕΡΟΠΑΓΚΡΕΑΤΙΚΟΥΣ ΟΓΚΟΥΣ

Με βάση τις σημερινές γνώσεις και δεδομένα:

1. Δεν υπάρχουν ενδείξεις οι οποίες να ενισχύουν τη θέση της συμπληρωματικής χημειοθεραπείας σε GEP όγκους, μετά «ριζική» εγχείρηση.
2. Εντούτοις είναι σε εξέλιξη (μη δημοσιευμένα ακόμα) θεραπευτικά πρωτόκολλα με τυχαία κατανομή ασθενών, τα οποία σχεδιάστηκαν να αξιολογήσουν τη χορήγηση 4 σχημάτων χημειοθεραπείας στα πλαίσια συμπληρωματικής αγωγής.
3. Ειδικότερα χορήγηση συμπληρωματικής χημειοθεραπείας, μετά μεταμόσχευση ήπατος σε GEP όγκους με μόνη απεικονιστική μεταστατική εστία το ήπαρ, φαίνεται ότι έχει θέση, μολονότι υπάρχουν

ΠΙΝΑΚΑΣ 4. Συνδυασμένη χημειοθεραπεία σε πτωχά διαφοροποιημένους GEP όγκους

| Μελέτη | Σχήμα | Αρ. Ασθ. | Σ.Α.(%) | Δ.Δ.Σ.Α. | Δ.Σ.Ε. |
|------------------------|-----------|----------|---------|----------|--------|
| Moertel CG, et al 1991 | VP16+CDDP | 18 | 67 | 8 | 19 |
| Seitz J, et al 1995 | VP16+CDDP | 11 | 54 | - | * |
| Mitry E, et al 1999 | VP16+CDDP | 41 | 42 | 9 | 15 |

* = Το 65% των ασθενών ζούνε ≥12 μήνες.

και αντίθετες απόψεις (15, 66).

4. Ο ρόλος της προεγχειρητικής χημειοθεραπείας έχει εκτιμηθεί ανεκδοτικά σε ελάχιστες περιπτώσεις, έως τώρα (15).
5. Θεραπεία με imatinib σε 21 ασθενείς με GEP όγκους, σε μελέτη φάσεως II, αποδείχθηκε ελάχιστα δραστηρική (67). Το γεγονός αυτό όμως μπορεί να εξηγηθεί δεδομένης της πολύ ασθενούς χρώσεως των ιστολογικών δειγμάτων των συγκεκριμένων όγκων για PDGF-R και c-kit. Η χρώση για PDGF-R και c-kit στη συγκεκριμένη μελέτη αφορούσε μόνον στο 9% των περιπτώσεων (68).
6. Συνδυασμοί χημειοθεραπείας με μικρομοριακές ουσίες (anti-VEGF, anti-EGFR, SU 11248, imatinib), έχουν αρχίσει πολύ πρόσφατα, να δοκιμάζονται, και δεν υπάρχουν ακόμα δημοσιευμένα, ούτε προκαταρκτικά αποτελέσματα (15), με συνέπεια, λεπτομερέστερες αναφορές, να εκφεύγουν του σκοπού του παρόντος κειμένου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bajetta E, Rimassa L, Carnaghi C, et al. 5-Fluorouracil, Dacarbazine, and Epirubicin in the treatment of patients with neuroendocrine tumors. *Cancer* 1998, 83: 372-378.
2. Hemminki K, Li X. Incidence trends and risk factors of carcinoid tumors. A nationwide epidemiologic study from Sweden. *Cancer* 2001, 92: 2204-2210.
3. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003, 97(4): 934-959.
4. Kloppel G, Perren, A, Heitz, PU. The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: the WHO classification. *Ann N Y Acad Sci* 2004, 1014: 13-27.
5. Ajani JA, Carrasco CH, Charnsangavej C, et al. Islet cell tumors metastatic to the liver: effective palliation by sequential hepatic artery embolization. *Ann Intern Med* 1988, 108: 340-344.
6. Ruzniewski, P, Rougier, P, Roche, A, et al. Hepatic arterial chemoembolization in patients with liver metastases of endocrine tumors. *Cancer* 1993, 71: 2624-2630.
7. Moertel CG, Johnson CM, McKusick MA, et al. The management of patients with advanced carcinoid tumors and islet cell carcinomas. *Ann Intern Med* 1994, 120: 302.-309.
8. Diamandidou, E, Ajani, JA, Yang, DJ, et al. Two-phase study of hepatic artery vascular occlusion with microencapsulated cisplatin in patients with liver metastases from neuroendocrine tumors. *AJR Am J Roentgenol* 1998, 170: 339-344.
9. Drougas JG, Anthony LB, Blair TK, et al. Hepatic artery chemoembolization for management of patients with advanced metastatic carcinoid tumors. *Am J Surg* 1998, 175: 408-412.
10. Eriksson BK, Larsson EG, Skogseid BM, et al. Liver embolizations of patients with malignant neuroendocrine gastrointestinal tumors. *Cancer* 1998, 83: 2293-2301.
11. Allen AW, Waybill PN, Singh H, Brown DB. Polyarteritis nodosa presenting as spontaneous perirenal hemorrhage: angiographic diagnosis and treatment with microcoil embolization. *J Vasc Interv Radiol* 1999, 10: 1361-1363.
12. Dominguez S, Denys A, Madeira I, et al. Hepatic arterial chemoembolization with in patients with metastatic digestive endocrine tumours. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000, 12: 151-157.
13. Gupta S, Yao J, Ahrar K, et al. Hepatic artery embolization and chemoembolization for treatment of patients with metastatic carcinoid tumors: the MD Anderson experience. *Cancer J* 2003, 9: 261-267.
14. Loewe C, Schindl M, Cejna M, et al. Permanent transarterial embolization of neuroendocrine metastases of the liver using cyanoacrylate and lipiodol: assessment of mid- and long-term results. *AJR Am J Roentgenol* 2003, 180: 1379-1384.
15. O' Toole D, Ruzniewski P. Medical management of gastroenteropancreatic endocrine tumours: antiproliferative treatment. *In: Handbook of neuroendocrine tumours: Their current and future management.* Ed Martin Caplin and Larry Kvols, Published by BioScientifica, December 2006, Euro House, Bristol, U.K., pp. 135-156.
16. Gupta S, Johnson M, Murthy R. Hepatic arterial embolization and chemoembolization for the treatment of patients with metastatic neuroendocrine tumors. *Cancer* 2005; 104(8): 1590-1602.
17. Roche A, Girish BV, de Baere T, et al. Trans-catheter arterial chemoembolization as first-line treatment for hepatic metastases from endocrine tumours. *Eur Radiol* 2003, 13: 136-140.
18. Marrache F, Vullierme MP, Roy C, et al. Body mass index and arterial phase enhancement are predictors of response to chemoembolization for liver metastases of endocrine tumours. *Gastroenterol Clin Biol* 2006, 4: A87.
19. Marrache F, Vullierme MP, Roy C, et al. Arterial phase enhancement and body mass index are predictors of response to chemoembolisation for liver metastases of endocrine tumours. *Br J Cancer* 2007, 96(1): 49-55.
20. Gates J, Hartnell GG, Stuart KE, Clouse ME. Chemoembolization of hepatic neoplasms: safety, complications, and when to worry. *Radiographics* 1999; 19(2): 399-414.
21. Chan JA and Kulke MH. Emerging therapies for the treatment of patients with advanced neuroendocrine tumors. *Expert Opinion Emerging Drugs* 2007, 12(2): 253-270.
22. Ansell, S, Pitot, H, Burch, P, et al. A phase II study of high-dose paclitaxel in patients with advanced neuroendocrine tumors. *Cancer* 2001, 91: 1543-1548.

23. Kulke MH, Kim H, Stuart, K, et al. A phase II study of docetaxel in patients with metastatic carcinoid tumors. *Cancer Invest* 2004, 22: 353-359.
24. Kulke MH, Kim H, Clark JW, et al. A phase II trial of gemcitabine for metastatic neuroendocrine tumors. *Cancer* 2004, 101: 934-939.
25. Ramanathan RK, Cnaan A, Hahn RG, et al. Phase II trial of dacarbazine (DTIC) in advanced pancreatic islet cell carcinoma. Study of the Eastern Cooperative Oncology Group-E6282. *Ann Oncol* 2001, 12: 1139-1143.
26. Bukowski R, Tangen C, Peterson R, et al. Phase II trial of dimethyltriazenoimidazole carboxamide in patients with metastatic carcinoid. A Southwest Oncology Group study. *Cancer* 1994; 73: 1505-1508.
27. Sun W, Lipsitz S, Catalano P, et al. Phase II/III study of doxorubicin with fluorouracil compared with streptozotocin with fluorouracil or dacarbazine in the treatment of advanced carcinoid tumors: Eastern Cooperative Oncology Group Study E1281. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4897-4904.
28. Stevens MF, Hickman JA, Langdon SP, et al. Antitumor activity and pharmacokinetics in mice of 8-carbamoyl-3-methyl-imidazol[5,1-d]-1,2,3,5-tetrazin-4(3H)-one (CCRG 81045; M & B 39831), a novel drug with potential as an alternative to dacarbazine. *Cancer Res* 1987, 47: 5846-5852.
29. Strosberg JR and Kvols LK. A review of the current clinical trials for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Expert Opin Investig Drugs* 2007, 16(2): 219-224.
30. Baker J, Schnirer II, Yao JC, et al. Phase II trial of irinotecan in patients with advanced carcinoid tumours. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002, 21: 662.
31. Schnirer II, Yao JC, Ajani JA. Carcinoid--a comprehensive review. *Acta Oncol* 2003, 42(7): 672-692.
32. van Hazel GA, Rubin J, Moertel CG. Treatment of metastatic carcinoid tumor with dactinomycin or dacarbazine. *Cancer Treat Rep* 1983, 67(6): 583-585.
33. Kulke MH. Gastrointestinal neuroendocrine tumors: a role for targeted therapies? *Endocrine Related Cancer* 2007, 14: 207-219.
34. Moertel CG, Hanley JA. Combination chemotherapy trials in metastatic carcinoid tumor and the malignant carcinoid syndrome. *Cancer Clin Trials* 1979, 2: 327-334.
35. Engstrom P, Lavin P, Moertel CG, et al. Streptozotocin plus fluorouracil versus doxorubicin therapy for metastatic carcinoid tumor. *J Clin Oncol* 1984, 2: 1255-1259.
36. Moertel CG, O'Connell MJ, Reitemeier RJ, et al. Evaluation of combined cyclophosphamide and methotrexate therapy in the treatment of metastatic carcinoid tumour and the malignant carcinoid syndrome. *Cancer Treat Rep* 1984, 68: 665-667.
37. Moertel CG, Kvols LK, O'Connell MJ, et al. Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms. *Cancer* 1991, 68: 227-232.
38. DiBartolomeo M, Bajetta E, Bochicchio AM, et al. A phase II trial of dacarbazine, fluorouracil and Epirubicin in patients with neuroendocrine tumours. A study by the Italian Trials in Medical Oncology (I.T.M.O.) Group. *Ann Oncol* 1995, 6: 77-79.
39. Frame J, Kelsen D, Kemeny N, et al. A phase II trial of and adriamycin in advanced APUD tumours. *Am J Clin Oncol* 1988, 11: 490-495.
40. Andreyev HJ, Scott-Mackie P, Cunningham D, et al. Phase II study of continuous infusion fluorouracil and interferon alfa-2b in the palliation of malignant neuroendocrine tumours. *J Clin Oncol* 1995, 13: 1486-1492.
41. Bukowski, RM, Johnson, KG, Peterson, RF, et al. A phase II trial of combination chemotherapy in patients with metastatic carcinoid tumors. A Southwest Oncology Group Study. *Cancer* 1987, 60: 2891-2895.
42. O' Toole D, Maire F, Ruszniewski P. Ablative therapies for liver metastases of digestive endocrine tumours. *Endocr Relat Cancer* 2003, 10: 463-468.
43. Kwekkeboom DJ, Teunissen JJ, Baker WH, et al. Radiolabeled somatostatin analogue [¹⁷⁷Lu-DOTA0, Tyr3] octreotate in patients with endocrine gastroenteropancreatic tumours. *J Clin Oncol* 2005, 23: 2754-2762.
44. Granberg D, Eriksson B, Wilander E, et al. Experience in treatment of metastatic pulmonary carcinoid tumors. *Ann Oncol* 2001, 12(10): 1383-1391.
45. Wirth LJ, Carter MR, Janne PA, Johnson BE. Outcome of patients with pulmonary carcinoid tumors receiving chemotherapy or chemoradiotherapy. *Lung Cancer* 2004, 44(2): 213-220.
46. Ekeblad S, Sundin A, Janson ET, et al. Temozolomide as monotherapy is effective in treatment of advanced malignant neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res* 2007; 13(10): 2986-2991.
47. Murray-Lyon IM, Eddleston AL, Williams R, et al. Treatment of multiple-hormone-producing malignant islet-cell tumour with streptozotocin. *Lancet* 1968, 2(7574): 895-898.
48. Moertel CG, Hanley JA, Johnson LA. Streptozotocin alone compared with streptozotocin plus fluorouracil in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1980, 303(21): 1189-1194.
49. Moertel CG, Lefkopoulo M, Lipsitz S, et al. Streptozotocin-doxorubicin, streptozotocin-fluorouracil, or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1992, 326: 519-523.
50. Cheng P, Saltz L. Failure to confirm major objective antitumor activity of streptozotocin and doxorubicin in the treatment of patients with advanced islet cell carcinoma. *Cancer* 1999; 86: 944-948.
51. McCollum AD, Kulke MH, Ryan DP, et al. Lack of efficacy of streptozotocin and doxorubicin in patients with advanced pancreatic endocrine tumors. *Am J Clin*

- Oncol* 2004, 27: 485-488.
52. Kouvaraki MA, Ajani JA, Hoff P, et al. Fluorouracil, doxorubicin, and streptozotocin in the treatment of patients with locally advanced and metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *J Clin Oncol* 2004, 22(23): 4762-4771.
 53. Delaunoy T, Ducreux M, Boige V, et al. The doxorubicin- combination for the treatment of advanced well-differentiated pancreatic endocrine carcinoma: a judicious option? *Eur J Cancer* 2004, 40: 515-520.
 54. Gill PS, Espina BM, Muggia F, et al. Phase I/II clinical and pharmacokinetic evaluation of liposomal daunorubicin. *J Clin Oncol* 1995, 13: 996-1003.
 55. Levine AM, Tulpule A, Espina B, et al. Liposomal-encapsulated doxorubicin in combination with standard agents (cyclophosphamide, vincristine, prednisone) in patients with newly diagnosed AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma: results of therapy and correlates of response. *J Clin Oncol* 2004, 22: 2662-2670.
 56. Yeh ET, Tong AT, Lenihan DJ, et al. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management. *Circulation* 2004, 109: 3122-3131.
 57. Kulke MH, Stuart K, Enzinger PC, et al. Phase II study of temozolomide and thalidomide in patients with metastatic neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2006, 24: 401-406.
 58. Kulke MH, Stuart K, Enzinger PC, et al. Phase II study of temozolomide and thalidomide in patients with metastatic neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2006, 24: 401-406., Chan JA and Kulke MH. Emerging therapies for the treatment of patients with advanced neuroendocrine tumors. *Expert Opinion Emerging Drugs* 2007, 12(2): 253-270.
 59. Fine RL, Fogelman DR, Schreiber SM. Effective treatment of neuroendocrine tumors with capecitabine and temozolomide. 41st Annual Meeting of ASCO, Orlando May 13-17, 2005. *J Clin Oncol* 2005, 23(16 Supplement), Part I, Abstract No 4588.
 60. Kulke MH, Fraumeni CS, Hooshmand SM, et al. Prediction of response to temozolomide (TMZ)-based therapy by loss of MGMT expression in patients with advanced neuroendocrine tumors (NET) (abstract). *J Clin Oncol* 2007; 25:199s. (Abstract available online at www.asco.org/portal/site/ASCO/menuitem.34d60f5624ba07fd506fe310ee37a01d/?vgnnextoid=76f8201eb61a7010VgnVCM100000ed730ad1RCRD&vmview=abst_detail_view&confID=47&abstractID=33566, accessed June 13, 2007.
 61. Solcia E, Klöppel G, Sobin LH. Histological typing of endocrine tumours. Ed: Springer, New York 2000.
 62. Moertel CG, Kvols LK, O'Connell MJ, et al. Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms. *Cancer* 1991, 68: 227-232.
 63. Seitz J, Perrier H, Giovannini M, et al. Cancers neuroendocrines anaplasiques avancés: Intrikt de l' association VP16-CDDP. *Bull Cancer* 1995, 82: 433-434.
 64. Mitry E, Baudin E, Ducreux M, et al. Treatment of poorly differentiated neuroendocrine tumours with etoposide and cisplatin. *Br J Cancer* 1999, 81: 1351-1355.
 65. Fjallskog ML, Granberg DP, Welin SL, et al. Treatment with cisplatin and etoposide in patients with neuroendocrine tumors. *Cancer* 2001, 92(5): 1101-1107.
 66. Fernandez JA, Robles R, Marin C, et al. Role of liver transplantation in the management of metastatic neuroendocrine tumours. *Transplant Proc* 2003, 35: 1832-1833.
 67. Fjallskog ML, Lejonklou MH, Oberg KE, et al. Expression of molecular targets for tyrosine kinase receptor antagonists in malignant endocrine pancreatic tumours. *Clin Cancer Res* 2003, 9: 1469-1473.
 68. Theodossiou C, Fayard N, Anthony L, et al. CD-117 expression in carcinoid tumours. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003, 22: 378.

Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση: Φαρμακευτική, χειρουργική ή ενδοσκοπική θεραπεία;

N Βιάζης

SUMMARY

VIAZIS N. Gastroesophageal reflux disease: Medical, surgical or endoscopic treatment? Gastroesophageal reflux disease (GERD) refers to reflux of gastric contents into the esophagus leading to reflux symptoms sufficient to impair quality of life, esophagitis or long term complications. Transient relaxation of the lower esophageal sphincter is believed to be the primary mechanism of the disease, although the underlying cause remains uncertain. Obesity and smoking are weakly associated with the disease and genetic factors might be important. Reflux symptoms are considered characteristic and are helpful in diagnosis; however ambulatory esophageal pH monitoring is considered the gold standard for diagnosing GERD. Empirical acid suppressive therapy, with a proton pump inhibitor (PPI) is also thought to be a highly sensitive test and response to such a treatment confirms the diagnosis. As regards our therapeutic goals these include control of acid reflux symptoms, healing of esophagitis and prevention of complications. All of these goals are better achieved with proton pump inhibitors, which in several trials have been shown to be more efficacious than H2 antagonists or placebo. Most patients need long term treatment, because the disease usually relapses. Anti-reflux therapy is probably as effective as PPI therapy, although there is a low operative mortality and morbidity. The role of endoscopic therapy is currently uncertain. **Nosokomiaka Chronika, 71, 76-80, 2009.**

Key words: gastroesophageal reflux disease, proton pump inhibitor, reflux surgery

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ως γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσος (ΓΟΠΝ) ορίζεται η παλινδρόμηση όξινου γαστρικού περιεχομένου στον κατώτερο οισοφάγο, η οποία και προκαλεί συμπτώματα που επηρεάζουν αρνητικά την ποιότητα ζωής των ασθενών ή/και οισοφαγίτιδα. Μακροχρόνια ΓΟΠΝ μπορεί ακόμα να οδηγήσει στην εμφάνιση επιπλοκών (στένωση, οισοφάγος Barrett). Οι παροδικές χαλάσεις του κατώτερου οισοφαγικού σφιγκτήρα θεωρούνται σήμερα ο κυριότερος παθογενετικός μηχανισμός υπεύθυνος για την εμφάνιση της νόσου, ενώ η παχυσαρκία και το κάπνισμα φαίνεται να επιδεινώνουν ή και να προκαλούν τα συμπτώματα των ασθενών. Η διάγνωση της νόσου τίθεται από την τυπική συμπτωματολογία αν και ως χρυσή σταθερά θεωρείται η 24ωρη pHμετρία. Επίσης, η εμπειρική θεραπεία με αναστολείς αντλίας πρωτονίων (ΑΑΠ) θεωρείται ως δοκιμασία με υψηλή ευαισθησία και η ανταπόκριση του ασθενούς σε αυτή επιβεβαιώνει τη διάγνωση. Όσον αφορά στους θεραπευτικούς μας στόχους για την αντιμετώπιση της ΓΟΠΝ, αυτοί συνοφίζονται στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων, στην επούλωση της οισοφαγίτιδας

(εφόσον αυτή υπάρχει) και στην πρόληψη των επιπλοκών. Οι στόχοι αυτοί επιτυγχάνονται καλύτερα με τους αναστολείς αντλίας πρωτονίων (ΑΑΠ), οι οποίοι σε πολλές μελέτες έχουν αναδειχθεί ανώτεροι από τους H₂ ανταγωνιστές, αλλά και από το εικονικό φάρμακο (placebo) στην αντιμετώπιση της νόσου. Η χειρουργική θεραπεία (αντιπαλινδρομικές επεμβάσεις) θεωρείται ότι έχουν την ίδια αποτελεσματικότητα με τη φαρμακευτική αγωγή, αναφέρονται όμως επιπλοκές, ακόμα και εγχειρητικά θνητότητα. Οι ενδοσκοπικές θεραπείες για την αντιμετώπιση της ΓΟΠΝ δεν έχουν ακόμα βρει ευρεία εφαρμογή στην κλινική πράξη. **Νοσοκ. Χρονικά, 71, 76-80, 2009.**

Λέξεις κλειδιά: γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσος, αναστολείς αντλίας πρωτονίων, αντιπαλινδρομικές επεμβάσεις

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσος (ΓΟΠΝ) αποτελεί σημαντικό πρόβλημα υγείας και σύμφωνα με τα υπάρχοντα δεδομένα, το 44% των ενηλίκων στις Η.Π.Α. εμφανίζουν αίσθημα οπισθοστερνικού καύσου, τουλάχιστον μία φορά το μήνα (1). Αντίστοιχα δεδομένα στον ελληνικό πληθυσμό καταδεικνύουν ότι το 38% των ατόμων αναφέρει συμπτώματα γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης κάθε εβδομάδα (2).

Η παροδική χάλαση του κατώτερου οισοφαγικού σφιγκτήρα (ΚΟΣ) θεωρείται ο κυριότερος παθογενετικός μηχανισμός παλινδρόμησης, ενώ στο 20% των περιπτώσεων και η πίεση του ΚΟΣ εμφανίζεται ελαττωμένη (3). Η παρουσία διαφραγματοκήλης σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης παροδικών χαλάσεων του ΚΟΣ, αλλά και με μειωμένη κάθαρση του παλινδρομούντος γαστρικού περιεχομένου (1). Παράλληλα, η παρουσία παχυσαρκίας, το κάπνισμα, αλλά και η κατανάλωση αλκοόλ και λιπαρών τροφών φαίνεται να επιδεινώνουν ή ακόμα και να προκαλούν την εμφάνιση των συμπτωμάτων (4,5).

Η τυπική συμπτωματολογία περιλαμβάνει την παρουσία οπισθοστερνικού καύσου (αίσθημα δυσφορίας ή κάψιμο που εντοπίζεται πίσω από το στέρνο και ανεβαίνει προς το λαιμό), η νόσος, όμως, μπορεί να εκδηλώνεται με αναγωγές, θωρακικό πόνο ή ακόμα και με εξωοισοφαγικές εκδηλώσεις (άσθμα, λαρυγγίτιδα, βράγχος φωνής) (6).

Η διάγνωση τίθεται με την τυπική συμπτωματολογία αν και η χρυσή σταθερά από πλευράς διαγνωστικού ελέγχου θεωρείται η 24ωρη pHμετρία (7). Η γαστροσκόπηση συνήθως δεν βοηθάει στη διάγνωση, δεδομένου ότι οι περισσότεροι ασθενείς (σε ποσοστό >50%) δεν εμφανίζουν οισοφαγίτιδα. Η διενέργεια της γαστροσκόπησης, όμως, είναι απαραίτητη όταν υπάρχουν ανησυχητικά συμπτώματα, όπως δυσκαταποσία, αιμορραγία, αναιμία ή απώλεια βάρους (8).

Η θεραπεία της ΓΟΠΝ έχει σαν στόχο τόσο την

εξάλειψη των συμπτωμάτων παλινδρόμησης, όσο και την επούλωση της οισοφαγίτιδας, εφόσον αυτή υπάρχει. Στη συνέχεια, η θεραπευτική προσπάθεια επικεντρώνεται στην πρόληψη των υποτροπών, δεδομένου ότι η ΓΟΠΝ, στην πλειονότητα των περιπτώσεων, είναι μια χρόνια νόσος. Για την επίτευξη των στόχων αυτών έχουμε στη διάθεση μας φαρμακευτικά σκευάσματα με ισχυρή αντιεκκριτική δράση, αντιπαλινδρομικές χειρουργικές επεμβάσεις, ενώ πρόσφατα αναπτύχθηκαν και ενδοσκοπικές τεχνικές για την αντιμετώπιση της ΓΟΠΝ.

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ – ΣΥΝΤΗΡΗΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΓΟΠΝ

Η φαρμακευτική αγωγή για την αρχική αντιμετώπιση των ασθενών με ΓΟΠΝ συνίσταται στη χορήγηση αναστολέων της αντλίας πρωτονίων (ΑΑΠ). Οι αναστολείς αντλίας πρωτονίων (ομεπραζόλη, εσομεπραζόλη, λανσοπραζόλη, παντοπραζόλη, ραμπεπραζόλη) επιφέρουν συμπτωματική ανακούφιση στο 83% των ασθενών (διακύμανση: 71-96%) και επούλωση της οισοφαγίτιδας στο 78% των περιπτώσεων (διακύμανση: 62-94%), μέσα σε ένα χρονικό διάστημα 4-8 εβδομάδων (7-10). Αρχική θεραπεία με H₂ ανταγωνιστές δεν συνιστάται, δεδομένου ότι τα ποσοστά επιτυχίας είναι χαμηλότερα (συμπτωματική ανακούφιση: 32-82%, επούλωση οισοφαγίτιδας: 0-82%) (2). Στη μειοψηφία των ασθενών που δεν θα ανταποκριθούν στη χορήγηση συνήθων δόσεων ΑΑΠ και εφόσον η διάγνωση της παλινδρόμησης δεν αμφισβητείται, απαιτείται η ενίσχυση της αντιεκκριτικής αγωγής. Για το σκοπό αυτό τα φάρμακα αυτά θα μπορούσαν να χορηγηθούν δύο φορές την ημέρα, ενώ ακόμα μεγαλύτερη καταστολή της όξινης γαστρικής έκκρισης επιτυγχάνεται με την προσθήκη ενός H₂ ανταγωνιστή το βράδυ (11).

Παρότι η χορήγηση ενός ΑΑΠ επιτυγχάνει τον έλεγχο της παλινδρόμησης στην πλειονότητα των ασθενών με ΓΟΠΝ, στο 75-92% των περιπτώσεων τα

συμπτώματα θα υποτροπιάσουν μετά τη διακοπή της φαρμακευτικής αγωγής (1). Για το λόγο αυτό και ειδικά σε ασθενείς με οισοφαγίτιδα σταδίου III και IV κατά Los Angeles συνιστάται συνέχιση της φαρμακευτικής αγωγής, σε βάθος χρόνου (7,8). Ήδη υπάρχει εμπειρία χορήγησης αναστολέων της αντλίας πρωτονίων για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 15 ετών, τόσο στην Ευρώπη, όσο και στις Η.Π.Α. (1). Οι αρχικές ανησυχίες για τις επιπτώσεις που θα μπορούσε να έχει η αύξηση της γαστρικής και η ατροφία του βλεννογόνου δεν έχουν επιβεβαιωθεί και η μακροχρόνια χορήγηση των φαρμάκων αυτών θεωρείται απόλυτα ασφαλής (1). Για τους ασθενείς με συμπτώματα παλινδρόμησης και αρνητική ενδοσκόπηση, καθώς και για εκείνους με οισοφαγίτιδα σταδίου I και II κατά Los Angeles θα μπορούσε να γίνει προσπάθεια διακοπής των αντιεκκριτικών σκευασμάτων. Αν η προσπάθεια αυτή δεν αποδώσει συνιστάται η καθημερινή χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής ικανής να ελέγχει τα συμπτώματα του ασθενούς ή η κατ'επίκληση χορήγηση αναστολέων της αντλίας πρωτονίων όταν υπάρχουν συμπτώματα (12-15).

ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΓΟΠΝ

Η χειρουργική θεραπεία της ΓΟΠΝ προτείνεται σαν εναλλακτική λύση για τους ασθενείς εκείνους που δεν ανταποκρίνονται στη φαρμακευτική αγωγή, για εκείνους που δεν πειθαρχούν στη φαρμακευτική αγωγή, καθώς και για εκείνους στους οποίους απαιτείται χορήγηση υψηλών δόσεων ΑΑΠ για μακρό χρονικό διάστημα (π.χ. νέοι ασθενείς, με οισοφαγίτιδα σταδίου III και IV κατά Los Angeles).

Κύρια εφαρμόζεται η θολοπλαστική Nissen, η οποία εκτελείται και λαπαροσκοπικά. Η θνητότητα της επέμβασης είναι 1% για την ανοικτή θολοπλαστική και 0.16% για τη λαπαροσκοπική θολοπλαστική (16). Οι σημαντικότερες επιπλοκές, κατά τη διάρκεια της επέμβασης, είναι η διάτρηση του οισοφάγου ή του στομάχου, καθώς και η δημιουργία πνευμοθώρακα (17). Το ποσοστό αποτυχίας είναι γύρω στο 10%, αν και σε ασθενείς με άτυπα συμπτώματα (π.χ. εξωοισοφαγικές εκδηλώσεις ΓΟΠΝ) ή σε ασθενείς με φυσιολογική πίεση του ΚΟΣ, το ποσοστό αυτό ανέρχεται στο 56% (18). Το ποσοστό αποτυχίας είναι επίσης υψηλό σε ασθενείς οι οποίοι προεγχειρητικά δεν ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία με PPIs (19). Η επιτυχία της επέμβασης εξαρτάται, εξάλλου, άμεσα, από την ικανότητα του χειρουργού, όπως αποδεικνύεται και από τα διαφορετικά ποσοστά αποτελεσματικότητας που αναφέρονται στη διεθνή βιβλιογραφία, ανάλογα με το κέντρο στο οποίο πραγματοποιήθηκε η μελέτη

(17-21). Οι επιπλοκές της θολοπλαστικής Nissen ανέρχονται στο 20%, με κυριότερη αυτή της δυσφαγίας. Στο 3.5% των περιπτώσεων δυσφαγίας απαιτούνται διαστολές, ενώ το 0,9% των ασθενών οδηγείται εκ νέου στο χειρουργείο (21). Αίσθημα πληρότητας στο επιγάστριο, μετωρισμός (gas bloat syndrome), ναυτία, έμετοι και διάρροια είναι άλλες συνήθεις επιπλοκές της χειρουργικής επέμβασης.

ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΕΠΕΜΒΑΣΗΣ

Δεν υπάρχουν, στη διεθνή βιβλιογραφία, δεδομένα για τη μακροχρόνια αποτελεσματικότητα της λαπαροσκοπικής θολοπλαστικής Nissen. Αντίθετα, όπως ήδη αναφέρθηκε είναι γνωστά τα καλά αποτελέσματα της μακροχρόνιας αγωγής με ΑΑΠ. Όσον αφορά στη σύγκριση της μακροχρόνιας φαρμακευτικής αγωγής με την αντιπαλινδρομική χειρουργική επέμβαση, τα μέχρι σήμερα δεδομένα, για τα πρώτα 5 χρόνια παρακολούθησης, υποστηρίζουν ότι οι δύο μέθοδοι έχουν την ίδια αποτελεσματικότητα, ενώ η φαρμακευτική αγωγή πλεονεκτεί αν συνυπολογισθεί το κόστος (22-24).

ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΓΟΠΝ

Οι περιορισμοί στη φαρμακευτική και χειρουργική θεραπεία της ΓΟΠΝ έδωσαν ώθηση στην ανάπτυξη ενδοσκοπικών τεχνικών για την αντιμετώπιση της παλινδρόμησης. Οι τεχνικές που εφαρμόζονται σήμερα, ορισμένες από τις οποίες έλαβαν ήδη έγκριση από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων των Η.Π.Α. (FDA) είναι η ηλεκτροθερμοπηξία του ΚΟΣ με τη διοχέτευση ραδιοσυχνοτήτων (RF-Stretta) και η ενδοσκοπική γαστροπλαστική (Endoscopic gastroplasty).

Ηλεκτροθερμοπηξία του ΚΟΣ (RF-STRETТА)

Η μέθοδος αυτή στηρίζεται στη διοχέτευση ραδιοσυχνοτήτων (Radiofrequency - RF) στον κατώτερο οισοφάγο, μέσω ενός ειδικού καθετήρα (καθετήρας Stretta), προκειμένου να προκληθεί θερμική βλάβη των ιστών. Με τον τρόπο αυτό επιτυγχάνουμε σύσφιξη του υποβλεννογόνιου και μυϊκού χιτώνα, μέσω της ρίκνωσης των ινών του κολλαγόνου, στο ύψος του ΚΟΣ, ενώ παράλληλα προκαλούμε θερμική βλάβη των τοπικών νευρικών πλεγμάτων του πνευμονογαστρικού, που σχετίζονται με την παροδική χάλαση του σφιγκτήρα (25). Η όλη διαδικασία διαρκεί 60 min και στη συνέχεια οι ασθενείς παραμένουν σε υδρική

δίαιτα για 1-2 ημέρες.

Όσον αφορά στην αποτελεσματικότητα της μεθόδου, σε μια πολυκεντρική, προοπτική μελέτη 47 ασθενών με ΓΟΠΝ και διαφραγματοκήλη <3 cm παρατηρήθηκε σαφής βελτίωση των συμπτωμάτων της παλινδρόμησης, στο 80-90% των ασθενών, 6 μήνες μετά τη θεραπεία. Παράλληλα μειώθηκε ο χρόνος έκθεσης του οισοφάγου στο οξύ και βελτιώθηκε, σημαντικά, η οισοφαγίτιδα I και II βαθμού. Αντίθετα η μέση πίεση και το μήκος του ΚΟΣ παρέμειναν αμετάβλητα (25). Παράλληλα ένα ποσοστό 87% των ασθενών διέκοψε τη φαρμακευτική αγωγή που ελάμβανε για τα συμπτώματα της παλινδρόμησης.

Ήπιας βαρύτητας αυτοπεριοριζόμενες επιπλοκές (αίσθημα δυσφορίας, οπισθοστερνικό άλγος, οδυνοφαγία, διαβρώσεις του βλεννογόνου, πυρετός, κοιλιακό άλγος, αιμορραγία) παρατηρήθηκαν στο 8% των ασθενών.

Ενδοσκοπική γαστροπλαστική (Endoscopic gastric plication – gastroplasty)

Η μέθοδος αυτή περιλαμβάνει την ενδοσκοπική τοποθέτηση ραμμάτων που συμπλησιάζουν τις γαστρικές πτυχές, αμέσως κάτω από τον ΚΟΣ, με σκοπό τη δημιουργία αντιπαλινδρομικού φραγμού. Για την εκτέλεση της γαστροπλαστικής χρησιμοποιείται ειδική συσκευή (Bard Interventional Endoscopic Suturing System), ενώ είναι απαραίτητη και η τοποθέτηση οισοφαγικού σωλήνα (over tube).

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μιας πολυκεντρικής μελέτης, στην οποία συμπεριελήφθησαν 64 ασθενείς με ΓΟΠΝ και διαφραγματοκήλη <2 cm, η ενδοσκοπική γαστροπλαστική πραγματοποιήθηκε με ασφάλεια, σε ένα μέσο χρόνο 68 min (26). Μετά από παρακολούθηση 6 μηνών παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση των συμπτωμάτων παλινδρόμησης στο 68% των ασθενών, ενώ παράλληλα μειώθηκε ο χρόνος κατά τον οποίο ο οισοφαγικός βλεννογόνος έρχεται σε επαφή με το όξινο γαστρικό περιεχόμενο. Το ποσοστό των ασθενών που ελάμβανε φαρμακευτική αντιπαλινδρομική αγωγή μειώθηκε από το 86% στο 62%. Ο βαθμός οισοφαγίτιδας και τα μανομετρικά δεδομένα που αφορούν στον ΚΟΣ δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν την εμφάνιση φαρυγγίτιδας (31%), θωρακικού άλγους (16%), εμέτων (14%), κοιλιακού άλγους (14%), υποξίας (6%), σχάσεων του βλεννογόνου (3%), αιμορραγίας (3%), ενώ σε 1 ασθενή παρατηρήθηκε διάτρηση (2%). Ίσως, όμως, το βασικό μειονέκτημα της μεθόδου να

είναι το γεγονός ότι τα αρχικά ικανοποιητικά αποτελέσματα δεν διατηρούνται με την πάροδο του χρόνου, δεδομένου ότι σε 11 ασθενείς κρίθηκε απαραίτητη η επανάληψη της διαδικασίας, μέσα σε ένα χρονικό διάστημα ενός έτους παρακολούθησης (27,28).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Για την αρχική αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της ΓΟΠΝ, καθώς και για την επούλωση της οισοφαγίτιδας απαιτείται η χορήγηση αναστολέων της αντλίας πρωτονίων. Για τη μακροχρόνια αντιμετώπιση της ΓΟΠΝ η επιλογή ανάμεσα στη φαρμακευτική αγωγή και τη χειρουργική επέμβαση θα πρέπει να στηριχθεί στα δεδομένα που αναφέραμε παραπάνω. Η λαπαροσκοπική θολοπλαστική Nissen έχει ποσοστά επιτυχίας που εξαρτώνται άμεσα από την εμπειρία και την ικανότητα του χειρουργού, εμφανίζει σημαντικό αριθμό επιπλοκών, ενώ είναι άγνωστη η μακροχρόνια αποτελεσματικότητα της. Σε αντίθεση, η μακροχρόνια χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής είναι ασφαλής και εξασφαλίζει ικανοποιητικά αποτελέσματα στη μεγάλη πλειονότητα των ασθενών με ΓΟΠΝ. Οι νέες ενδοσκοπικές τεχνικές αντιμετώπισης της παλινδρόμησης πιθανώς αποτελούν μια ασφαλή και αποτελεσματική εναλλακτική λύση για τους ασθενείς εκείνους που δεν ανταποκρίνονται στη φαρμακευτική αγωγή ή είναι υποχρεωμένοι να λαμβάνουν την αγωγή αυτή διά βίου. Αυτή τη στιγμή δοκιμάζονται δύο διαφορετικές τεχνικές με καλά αποτελέσματα, απαιτούνται, όμως, περισσότερες ελεγχόμενες μελέτες, με χρόνο παρακολούθησης μεγαλύτερο του ενός έτους, προτού γενικευθεί η χρήση τους στην κλινική πράξη.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Moayyedi P, Talley N. Gastro-esophageal reflux disease. *Lancet* 2006;367:2086-100.
2. Papatheodoridis G, Karamanolis D. Prevalence and impact of upper and lower gastrointestinal symptoms in the Greek urban general population. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:412-21.
3. Barlow W, Orlando R. The pathogenesis of heartburn in nonerosive disease: a unifying hypothesis. *Gastroenterology* 2005;128:771-78.
4. Hampel H, Abraham N, El-Serag H. Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications. *Ann Intern Med* 2005;143:199-211.
5. El-Serag H, Satia J, Rabeneck L. Dietary intake and the risk of gastro-esophageal reflux disease: a cross sectional study in volunteers. *Gut* 2005;54:11-17.
6. Dent J, Armstrong D, Delaney B, et al. Symptom evaluation in reflux disease: workshop background, processes,

- terminology, recommendations and discussion outputs. *Gut* 2004;53:1-24.
7. DeVault K, Catell O. American College of Gastroenterology updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100:190-200.
 8. Castell D, DeVault K. Guidelines for the diagnosis and therapeutic approach to gastroesophageal reflux disease. *Arch Intern Med* 1995;155:2165-73.
 9. Dent J. Management of reflux disease. *Gut* 2002;50(suppl IV):67-71.
 10. Katz P. Medical therapy for gastroesophageal reflux disease in 2007. *Rev Gastroenterol Disord* 2007;7:193-203.
 11. Dean B, Gano A, Knight K, et al. Effectiveness of proton pump inhibitors in nonerosive reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:656-64.
 12. Pace F, Tonini M, Pallotta S, Molteni P, Porro G. Systematic review: maintenance treatment of gastro-oesophageal reflux disease with proton pump inhibitors taken 'on-demand'. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:195-204.
 13. Zacny J, Zamakhshary M, Sketris, et al. Systematic review: the efficacy of intermittent and on-demand therapy with histamine H2 receptor antagonists or proton pump inhibitors for gastropesophageal reflux disease patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:1299-312.
 14. Sjostedt S, Befrits R, Sylvan A, et al. Daily treatment with esomeprazole is superior to that taken on demand for maintenance of healed erosive esophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:183-91.
 15. Harris R, Kuppermann M, Richter J. Prevention of recurrences of erosive reflux esophagitis: A cost effectiveness analysis of maintenance proton pump inhibition. *Am J Med* 1997;102:78-88.
 16. Perdakis G, Hinder R, Lund R, et al. Laparoscopic Nissen fundoplication: Where do we stand? *Surg. Laparoscop Endosc* 1997;7:17-21.
 17. Ritter M, Peters J, DeMeester T, et al. Outcome after laparoscopic fundoplication is not dependent on a structurally defective lower esophageal sphincter. *J Gastrointest Surg* 1998;6:567-71.
 18. Watson D, Baigrie R, Jamieson G. A learning curve for laparoscopic fundoplication. *Ann Surg* 1996;224:198-203.
 19. Watson D, Jamieson G, Baigrie R, et al. Laparoscopic surgery for gastro-esophageal reflux: beyond the learning curve. *Br J Surg* 1996;83:1284-7.
 20. El-Serag H, Sonnenberg A. Outcome of erosive reflux esophagitis after Nissen fundoplication. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1771-76.
 21. Lundell L. Therapy of gastroesophageal reflux: evidence-based approach to antireflux surgery. *Dig Dis* 2007;25:188-96.
 22. Spechler S, Lee E, Ahnen D, et al. Long-term outcome of medical and surgical therapies for gastroesophageal reflux disease. *JAMA* 2001;285:2331-38.
 23. Myrvold H, Lundell L, Miettinen P, et al. The cost of long term therapy for gastroesophageal reflux disease: a randomized trial comparing omeprazole and open antireflux surgery. *Gut* 2001;49:448-94.
 24. Lundell L, Miettinen P, Myrvold H. Continued (5 year) follow up of a randomized clinical study comparing antireflux surgery and omeprazole in gastroesophageal reflux disease. *J Am Coll Surg* 2001;192:172-9.
 25. Triadafilopoulos G, Dibaise J, Nostrant T, et al. Radiofrequency energy delivery to the esophageal junction for the treatment of GERD. *Gastrointest Endosc* 2001;53:407-15.
 26. Fillipi C, Lehman G, Rothstein R, et al. Transoral Flexible endoscopic suturing for treatment of GERD: a multicenter trial. *Gastrointest Endosc* 2001;53:407-15.
 27. VonRenteln D, Brey U, Riecken B, Caca K. Endoscopic full-thickness plication (Plicator) with two serially placed implants improves esophagitis and reduces PPI use and esophageal acid exposure. *Endoscopy* 2008;40:173-8.
 28. Fry L, Monkemuller K, Malfertainer P. Systematic review: endoluminal therapy for gastro-oesophageal reflux disease: evidence from clinical trials. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19:1125-39.

Θεραπευτικές προσεγγίσεις στη χρόνια ηπατίτιδα C. Αναδυόμενοι φαρμακευτικοί παράγοντες

I Βλαχογιαννάκος

SUMMARY

VLACHOGIANNAKOS J. Treatment options in chronic hepatitis C. Emerging drugs. Hepatitis C virus (HCV) is a liver-tropic pathogen that affects more than 170 million people worldwide. Approximately 90% of HCV infections persist with the possibility of long-term consequences such as liver fibrosis, cirrhosis, or hepatocellular carcinoma. Therefore, HCV-associated liver disease represents a major public health issue. Although the currently available standard of care therapy of pegylated interferon plus ribavirin successfully treats infection in almost 50% of patients, the development of more effective, less toxic HCV antivirals is a health care imperative. Currently, many antiviral compounds are in clinical development and seems that we are about to witness a great change in HCV patient care. In the immediate future, this is expected to include viral protease and/or polymerase inhibitors in combination with PegIFN and RBV, but in the long term, new therapeutics will ideally include a choice of multiple agents that will be effective across HCV genotypes and in more patient populations, with decreased duration of treatment and improved tolerability. **Nosokomiaka Chronika, 71, 81-85, 2009.**

Key words: hepatitis C, pegylated interferon, ribavirin, antiviral agents, telaprevir, boceprevir

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο ιός της ηπατίτιδας C είναι ένας ηπατοτρόπος ιός που έχει προσβάλει πάνω από 170 εκατομμύρια άτομα παγκοσμίως. Η λοίμωξη χρονίζει περίπου στο 90% των περιπτώσεων με δυνητική εξέλιξη σε χρόνια ηπατική βλάβη, κίρρωση ή/και ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα. Ως εκ τούτου, η χρόνια ηπατίτιδα C αποτελεί σήμερα μείζον πρόβλημα παγκόσμιας υγείας. Παρά το γεγονός ότι η τρέχουσα θεραπευτική αγωγή με συνδυασμό πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης και ριμπαβιρίνης εκριζώνει τον ιό περίπου στους μισούς ασθενείς, είναι αναγκαία η ανάπτυξη θεραπευτικών παραγόντων με μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα και μικρότερη τοξικότητα. Σήμερα, πολλά καινούργια αντι-ιικά φάρμακα μελετώνται εντατικά. Στο εγγύς μέλλον, τα θεραπευτικά σχήματα για την ηπατίτιδα C θα περιλαμβάνουν την προσθήκη ενός αναστολέα πρωτεάσης και/ή ενός αναστολέα πολυμεράσης στο κλασικό σχήμα της ιντερφερόνης και της ριμπαβιρίνης. Με βάση τη μέχρι τώρα εμπειρία, είναι πιθανό ότι στο μέλλον θα χρησιμοποιούνται μόνο συνδυασμοί αντι-ιικών φαρμάκων που θα είναι αποτελεσματικά σε όλους τους γονότυπους του ιού, θα μπορούν να δοθούν σε όλους τους ασθενείς, η διάρκεια της θεραπείας θα είναι μικρότερη και η ανοχή στα φάρμακα βελτιωμένη. **Νοσοκ. Χρονικά, 71, 81-85, 2009.**

Λέξεις κλειδιά: ηπατίτιδα C, πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη, ριμπαβιρίνη, αντι-ιικά φάρμακα, τελαπρεβίρη, μποσεπρεβίρη

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η χρόνια ηπατίτιδα C αποτελεί σήμερα παγκόσμιο πρόβλημα υγείας αφού υπολογίζεται ότι 170 εκατομμύρια άνθρωποι πάσχουν χρονίως από τον ιό και κάθε χρόνο εμφανίζονται 3-4 εκατομμύρια νέες λοιμώξεις (1). Ο επιπολασμός της νόσου είναι ιδιαίτερα υψηλός στη Νότια Αμερική, στην Κεντρική Αφρική και στην Κεντρική Ασία. Ο έλεγχος (screening) της νόσου δεν είναι επαρκής και έτσι μεγάλος αριθμός ασθενών παραμένουν αδιάγνωστοι. Υπολογίζεται ότι στο Δυτικό κόσμο μόνο το 25% των πασχόντων έχουν διαγνωσθεί ενώ σε άλλα μέρη του κόσμου το ποσοστό είναι ακόμα χαμηλότερο.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C γίνεται σήμερα με συνδυασμό πτεγκυλιωμένης ιντερφερόνης και ριμπαβιρίνης. Με τη θεραπεία αυτή επιτυγχάνεται μόνιμη ιολογική ανταπόκριση στο 40-50% των ασθενών με γονότυπο 1. Αυτό οδηγεί σε σταθερή αύξηση των ασθενών που δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία, έχουν περιορισμένες θεραπευτικές επιλογές ενώ η νόσος εξελίσσεται και μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή ίνωση και κίρρωση του ήπατος (2). Υπολογίζεται ότι τα επόμενα 20 χρόνια οι ασθενείς με προχωρημένη ηπατική νόσο λόγω ηπατίτιδας C θα αυξηθούν από 30000-40000 σε 120000-130000 στις Ηνωμένες Πολιτείες. Αυτό θα έχει ως συνέπεια τη μεγάλη επιβάρυνση των υπηρεσιών υγείας ενώ θα αυξήσει σημαντικά τις ανάγκες σε μεταμόσχευση όπου ήδη παρατηρούνται ελλείψεις μοσχευμάτων (3).

ΝΕΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ

Οι πρόοδοι στην κατανόηση των μηχανισμών αναδιπλασιασμού του ιού της ηπατίτιδας C ώθησε την έρευνα στην αναζήτηση νέων θεραπειών που θα στοχεύουν σε συγκεκριμένη φάση του κύκλου ζωής του ιού. Δημιουργήθηκαν έτσι αντι-ϊικοί παράγοντες που αποσκοπούν είτε στην αναστολή του πολλαπλασιασμού του ιού είτε στην τροποποίηση της ανοσολογικής απάντησης.

Αναστολείς της NS3/4 σερίνης-πρωτεάσης

Η περιοχή NS3-4A του ιικού γονιδιώματος είναι μια πρωτεΐνη που περιέχει μια σερίνη-πρωτεάση στο N-τελικό άκρο και τον συμπαραγόνο NS4A ο οποίος διασπά την ιική πρωτεΐνη σε λειτουργικές πρωτεΐνες απαραίτητες για τον πολλαπλασιασμό του ιού ενώ φαίνεται επίσης ότι μειώνει την ανοσολογική

απάντηση του ξενιστή.

Telaprevir (VX-950)

Το Telaprevir είναι ένας αναστολέας της NS3 HCV πρωτεάσης ο οποίος ανταγωνίζεται το φυσικό υποστρώμα για τη μη αναστρέψιμη κατάληψη του καταλυτικού κέντρου της πρωτεάσης. Σε μια μελέτη φάσης II, διαπιστώθηκε ότι μετά από 14 μέρες χορήγησης του φαρμάκου σε ασθενείς με γονότυπο 1 παρατηρήθηκε μείωση του ιικού φορτίου μεγαλύτερη από 3 \log_{10} και η μείωση αυτή ήταν πολύ μεγαλύτερη σε εκείνους που έλαβαν συνδυασμό telaprevir και πτεγκυλιωμένης IFN α 2a για 14 ημέρες (μέση μείωση 5.5 \log_{10}) (4). Η θεραπεία ήταν καλά ανεκτή, όλοι οι ασθενείς ολοκλήρωσαν τη μελέτη και δεν αναφέρθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Παρά ταύτα, στους ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με telaprevir ανιχνεύθηκαν μεταλλάξεις που οδήγησαν σε ανάπτυξη αντίστασης του ιού έναντι του φαρμάκου (5).

Το Telaprevir δοκιμάστηκε σε δύο μεγάλες μελέτες φάσης II, χορηγούμενο σε συνδυασμό με PEG-IFN α 2a και ριμπαβιρίνη σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C και γονότυπο 1. Η μελέτη PROVE 1 (6) διενεργήθηκε στις Ηνωμένες Πολιτείες και συμπεριέλαβε 250 ασθενείς ενώ η μελέτη PROVE 2 διενεργήθηκε στην Ευρώπη και συμπεριέλαβε 323 ασθενείς. Αμφότερες οι μελέτες συμπεριέλαβαν ένα σκέλος όπου οι ασθενείς έλαβαν τον τριπλό συνδυασμό telaprevir – PEG-IFN α 2a – ριμπαβιρίνης χορηγούμενο για 12 εβδομάδες και ένα δεύτερο σκέλος όπου οι 12 εβδομάδες τριπλής θεραπείας ακολουθήθηκαν από 12 επιπρόσθετες εβδομάδες θεραπείας με PEG-IFN α 2a και ριμπαβιρίνη Επίσης, υπήρχε ένα σκέλος όπου οι ασθενείς έλαβαν το κλασικό διπλό σχήμα PEG-IFN α 2a – ριμπαβιρίνης χορηγούμενο για 48 εβδομάδες. Η PROVE 1 μελέτη είχε ένα επιπλέον σκέλος που οι ασθενείς έλαβαν τριπλό συνδυασμό για 12 εβδομάδες ακολουθούμενο από 9 μήνες κλασικής διπλής θεραπείας. Η μελέτη PROVE 2 (7) είχε επίσης ένα σκέλος όπου η PEG-IFN α 2a χορηγήθηκε για 12 εβδομάδες σε συνδυασμό με telaprevir και χωρίς προσθήκη ριμπαβιρίνης. Τα αποτελέσματα των δύο αυτών μελετών έδειξαν ότι ο τριπλός συνδυασμός επιτυγχάνει υψηλά ποσοστά ταχείας ιολογικής ανταπόκρισης (RVR) που ακολουθούνται από υψηλά ποσοστά μόνιμης ιολογικής ανταπόκρισης (SVR) και μειωμένη πιθανότητα υποτροπής. Φάνηκε επίσης ότι πολλοί ασθενείς με το δύσκολο γονότυπο 1 μπορούν να επιτύχουν μόνιμη ιολογική ανταπόκριση μετά από 12 μόνο εβδομάδες θεραπείας. Επίσης κατέστη σαφές ότι η χορήγηση ριμπαβιρίνης είναι απαραίτητη και η μη χορήγησή της μειώνει σημαντικά την πιθανότητα ανταπόκρισης.

Ειδικότερα, μόνιμη ιολογική ανταπόκριση επιτεύχθηκε με το κλασικό σχήμα σε ποσοστά 41% και 46% αντίστοιχα στις μελέτες Prove 1 και 2. Η τριπλή θεραπεία για 12 εβδομάδες ακολουθούμενη από το κλασικό σχήμα για 12 επιπλέον εβδομάδες επέτυχε ανταπόκριση 61% στην PROVE 1 και 69% στην PROVE 2 μελέτη. Στο σκέλος των ασθενών που έλαβαν μόνο 12 εβδομάδες θεραπείας με τριπλό σχήμα, τα ποσοστά μόνιμης ιολογικής ανταπόκρισης ήταν 35% στην PROVE 1 και 60% στην PROVE 2. Πρέπει όμως να επισημανθεί ότι στην PROVE 1 συμπεριελήφθησαν μόνο 17 ασθενείς στο συγκεκριμένο σκέλος έναντι 82 ασθενών στην PROVE 2. Φαίνεται επομένως ότι μόνο 3 μήνες θεραπείας με το τριπλό σχήμα μπορούν να επιτύχουν ποσοστά μόνιμης ιολογικής ανταπόκρισης αντίστοιχα με εκείνα των 48 εβδομάδων κλασικού διπλού σχήματος. Το σκέλος των ασθενών της PROVE 2 που έλαβε διπλό σχήμα χωρίς ριμπαβιρίνη επέτυχε μόνιμη ιολογική ανταπόκριση σε ποσοστό μόλις 36%, γεγονός που αποδεικνύει τη σημασία της ριμπαβιρίνης σε κάθε θεραπευτικό σχήμα για την αντιμετώπιση της χρόνιας HCV λοίμωξης.

Μια άλλη μελέτη, η PROVE 3 (8), συμπεριέλαβε 453 «δύσκολους» ασθενείς με γονότυπο 1 που δεν είχαν ανταποκριθεί (relapsers, breakthrough, non-responders) σε προηγούμενη θεραπεία με το κλασικό σχήμα PEG-IFNa2a και ριμπαβιρίνης. Στα δύο από τα τέσσερα σκέλη της μελέτης, οι ασθενείς έλαβαν τριπλό σχήμα με telaprevir για 12 ή 24 εβδομάδες ακολουθούμενο από χορήγηση PEG-IFNa2a και ριμπαβιρίνης για 12 ή 24 εβδομάδες επιπλέον. Ένα τρίτο σκέλος ασθενών έλαβε αγωγή που δεν συμπεριελάμβανε ριμπαβιρίνη ενώ ένα τέταρτο σκέλος έλαβε το κλασικό σχήμα PEG-IFNa2a και ριμπαβιρίνης για 48 εβδομάδες. Τα αποτελέσματα της επαναθεραπείας με το κλασικό σχήμα ήταν φτωχά με επίτευξη μόνιμης ιολογικής ανταπόκρισης στο 14% των ασθενών μόνο. Όλοι οι ασθενείς που έλαβαν telaprevir είχαν καλύτερα αποτελέσματα αν και το σκέλος που δεν έλαβε ριμπαβιρίνη είχε χαμηλότερα ποσοστά μόνιμης ιολογικής ανταπόκρισης, γεγονός που αποδεικνύει τη σημασία της ριμπαβιρίνης και σε αυτή την ομάδα των ασθενών. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στους ασθενείς που έλαβαν 24 ή 48 εβδομάδες θεραπείας με ποσοστά μόνιμης ιολογικής ανταπόκρισης 51% και 53% αντίστοιχα. Υπήρχαν επίσης διαφορές στην πιθανότητα ανταπόκρισης ανάλογα με τη συμπεριφορά των ασθενών αυτών στο πρώτο θεραπευτικό σχήμα. Οι non responders ανταποκρίθηκαν σε ποσοστά 38% και 39% έναντι 9% εκείνων που επαναθεραπεύτηκαν με το κλασικό σχήμα. Αντιστοίχως, πολύ υψηλά ήταν τα ποσοστά ανταπόκρισης στους υποτροπιάσαντες ασθενείς (69% και 76% στα δύο σκέλη του telaprevir)

έναντι 20% των ασθενών που επανέλαβαν το αρχικό σχήμα. Το τριπλό θεραπευτικό σχήμα συνοδεύτηκε από χαμηλά ποσοστά breakthrough που κυμαίνονταν από 1-7% στα διάφορα σκέλη της μελέτης.

Σε γενόμενη υπο-ανάλυση των μελετών PROVE 1 και 2 εκτιμήθηκε η αποτελεσματικότητα του τριπλού σχήματος σε ασθενείς με δυσμενείς προγνωστικούς παράγοντες ανταπόκρισης, όπως οι άνδρες άνω των 50 χρόνων, οι έχοντες HCVRNA >800.000 IU/ml και σοβαρές αλλοιώσεις στη βιοψία ήπατος (9). Διαπιστώθηκε ότι το τριπλό σχήμα πλεονεκτούσε σημαντικά του κλασικού σχήματος στην επίτευξη μόνιμης ιολογικής ανταπόκρισης σε όλες τις παραπάνω κατηγορίες (SVR: 59-69% έναντι 29-44%).

Boceprevir (SCH503034)

Το Boceprevir είναι επίσης ένας αναστολέας της NS3 πρωτεάσης. Σε μια ανοικτή μελέτη, ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C που δεν είχαν ανταποκριθεί σε προηγούμενη αγωγή με PEGIFNa-2β έλαβαν διαδοχικά SCH503034, PEGIFNa2β και το συνδυασμό τους. Η συνδυασμένη αγωγή πέτυχε μεγαλύτερη μείωση του HCVRNA (μέση μείωση 2.45-2.88 log₁₀) σε σχέση με τη μονοθεραπεία με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη (μέση μείωση 1.08-1.26 log₁₀) (10). Αρκετές μεταλλάξεις που οδηγούν σε ανάπτυξη αντίστασης επισημάνθηκαν in vitro αλλά μόνο μια από αυτές ανιχνεύθηκε σε ασθενή που έλαβε το φάρμακο.

Ακολούθησε μια μεγάλη, πολυκεντρική μελέτη φάσης II, η SPRINT-1 (11), στην οποία χρησιμοποιήθηκε το Boceprevir σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς με γονότυπο 1 και ο σχεδιασμός της ήταν λίγο διαφορετικός από τις μελέτες PROVE 1 και 2. Στο ένα σκέλος της μελέτης οι ασθενείς έλαβαν το κλασικό σχήμα με PEG-IFNa2b και ριμπαβιρίνη για 48 εβδομάδες. Σε δύο σκέλη οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία για 28 εβδομάδες που συμπεριελάμβανε είτε τριπλό σχήμα με boceprevir, PEG-IFNa2b και ριμπαβιρίνη είτε 4 εβδομάδες lead-in χορήγηση PEG-IFNa2b και ριμπαβιρίνης ακολουθούμενη από 24 εβδομάδες τριπλού σχήματος. Στα επόμενα δύο σκέλη η θεραπεία διήρκεσε 48 εβδομάδες με ή χωρίς lead-in θεραπεία 4 εβδομάδων με PEG-IFNa2b και ριμπαβιρίνη. Τέλος, υπήρχαν δύο ακόμα σκέλη όπου η ριμπαβιρίνη χορηγήθηκε σε μικρή δόση ή δεν χορηγήθηκε καθόλου.

Τα αποτελέσματα της SPRINT-1 έδειξαν ότι η τριπλή θεραπεία με προσθήκη Boceprevir πλεονεκτεί του κλασικού θεραπευτικού σχήματος (54-56% έναντι 38%). Επίσης, η μακρότερη διάρκεια θεραπείας επέτυχε υψηλότερα ποσοστά μόνιμης ιολογικής ανταπόκρισης. Επίσης, η ασθενείς που έλαβαν lead-in θεραπεία επέτυχαν υψηλότερα ποσοστά μόνιμης

ιολογικής ανταπόκρισης (75%) έναντι εκείνων που έλαβαν 48 εβδομάδες τριπλής θεραπείας (67%). Στους ασθενείς που πήραν lead-in θεραπεία με PEG-IFN α 2b και ριμπαβιρίνη για 4 εβδομάδες παρατηρήθηκαν μικρότερα ποσοστά breakthrough (θετικοποίηση του HCVRNA μετά από αρχική αρνητικοποίησή του) ή υποτροπής (relapse) μετά το τέλος της θεραπείας. Επίσης, η SPRINT-1 επιβεβαίωσε τα αποτελέσματα της PROVE για το σημαντικό ρόλο της ριμπαβιρίνης στις ενδεδειγμένες δόσεις για την επίτευξη μόνιμης ιολογικής ανταπόκρισης. Οι ασθενείς που έλαβαν τριπλό σχήμα είχαν χαμηλή πιθανότητα breakthrough του ιού (2-6%).

Η χορήγηση των αναστολέων των πρωτεασών (telaprevir, bocoprevir) στις προαναφερθείσες μελέτες συνοδεύτηκε από αυξημένη συχνότητα αναιμίας σε σχέση με την κλασική θεραπεία. Άλλες παρενέργειες που παρουσιάστηκαν με το τριπλό σχήμα ήταν καταβολή, ναυτία, γριππώδες σύνδρομο και κεφαλαλγία αλλά η βαρύτητά τους δεν διέφερε ουσιαστικά από τα προκαλούμενα εκ του κλασικού θεραπευτικού σχήματος. Το εξάνθημα αποτελεί παρενέργεια που εμφανίζεται αρκετά συχνά μετά από τη χορήγηση αναστολέων των πρωτεασών. Στη μελέτη PROVE 1, το ποσοστό διακοπής της θεραπείας λόγω παρενεργειών (κυρίως εξάνθημα) ήταν μεγαλύτερο και στις 3 ομάδες που ελάμβαναν telaprevir (21% έναντι 11% στην ομάδα ελέγχου). Στη μελέτη PROVE 2 12% των ασθενών διέκοψε τη θεραπεία λόγω δερματικού εξανθήματος. Τέλος, στη μελέτη SPRINT-1, διακοπή της θεραπείας παρατηρήθηκε σε ποσοστό 10-26% έναντι 9% στην ομάδα ελέγχου.

Αναστολείς της ιικής NS5B RNA πολυμεράσης

Οι αναστολείς της NS5B RNA πολυμεράσης μειώνουν τα επίπεδα του HCVRNA είτε χορηγούμενοι ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη και/ή ριμπαβιρίνη. Οι νουκλεοσιδικοί αναστολείς της πολυμεράσης είναι εξίσου δραστικοί σε όλους τους γονότυπους ενώ οι μη νουκλεοσιδικοί αναστολείς δεν έχουν την ίδια ισχύ έναντι διαφορετικών γονοτύπων ενώ η δράση τους ποικίλλει και έναντι των διαφορετικών υποτύπων του γονότυπου 1. Μελέτες φάσης II έχουν δείξει ότι ασθενείς που επιτυγχάνουν πρώιμη ιολογική ανταπόκριση καταφέρνουν σε πολύ υψηλό ποσοστό να εκριζώσουν τον ιό, επιτυγχάνοντας μόνιμη ιολογική ανταπόκριση (12). Ο γενετικός φραγμός στην ανάπτυξη αντίστασης ποικίλλει σημαντικά στους αναστολείς της πολυμεράσης. Γενικά, τα νουκλεοσιδικά ανάλογα έχουν υψηλότερο γενετικό

φραγμό στην ανάπτυξη αντίστασης σε σχέση με τα μη νουκλεοσιδικά. Αντίστοιχα με τους αναστολείς της πρωτεάσης, ο συνδυασμός των αναστολέων της πολυμεράσης με ιντερφερόνη και ριμπαβιρίνη μειώνει την πιθανότητα ανάπτυξης αντίστασης.

Συνδυασμός αντι-ιικών φαρμάκων

Πρόσφατα, οι ερευνητές προσπάθησαν να μελετήσουν την αποτελεσματικότητα της συνδυασμένης χορήγησης αντι-ιικών φαρμάκων χωρίς την προσθήκη ιντερφερόνης, για την εκρίζωση του ιού της ηπατίτιδας C. Μια τέτοια μελέτη είναι η INFORM-1 (13) όπου χορηγήθηκε συνδυασμός ενός αναστολέα πρωτεάσης (RG7227/ITMN-191) και ενός νουκλεοσιδικού αναστολέα πολυμεράσης (RG7128). Μετά από θεραπεία δύο εβδομάδων παρατηρήθηκε αθροιστική αντι-ιική δράση με μείωση των επιπέδων του HCVRNA και αρνητικοποίησή του σε σημαντικό ποσοστό ασθενών. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές παρενέργειες και κανείς δεν διέκοψε τη θεραπεία. Επίσης δεν παρατηρήθηκε ανάδυση ανθεκτικών στελεχών. Τα αποτελέσματα αυτά είναι ελπιδοφόρα και μένει να επιβεβαιωθούν σε περαιτέρω μελέτες.

Άλλα αντι-ιικά φάρμακα

Πολλά καινούργια αντι-ιικά φάρμακα έχουν κατασκευασθεί και βρίσκονται σε μελέτες φάσης I και II (14). Τέτοια είναι οι αναστολείς της NS3/4A πρωτεάσης (MK-7009, Narlaprevir-SCH900518, BI201335, R7227 και TMC435), οι νουκλεοσιδικοί αναστολείς της NS5B πολυμεράσης (R7128 και IDX184), οι μη νουκλεοσιδικοί αναστολείς της NS5B πολυμεράσης (Filibuvir, ANA598, GS 9190, ABT-333) και οι NS5A αναστολείς (BMS-790052). Σε πολλές από αυτές τις μελέτες τα πρώτα αποτελέσματα είναι ενθαρρυντικά και αναμένεται να επιβεβαιωθούν σε περαιτέρω μελέτες.

Ο συνδυασμός αντι-ιικών φαρμάκων με την κλασική αγωγή PEG-IFN και ριμπαβιρίνη δοκιμάζεται τώρα σε μελέτες φάσης III. Η χρήση των αντι-ιικών αναμένεται να αυξήσει σημαντικά τα ποσοστά επίτευξης μόνιμης ιολογικής ανταπόκρισης. Η βράχυνση της διάρκειας θεραπείας θα μειώσει την πιθανότητα διακοπής λόγω παρενεργειών ενώ αναμένεται μείωση της πιθανότητας υποτροπής ή μη ανταπόκρισης. Αρκετά ζητήματα όμως χρήζουν περαιτέρω μελέτης και διευκρίνισης. Καταρχήν, οι μελέτες φάσης II ανέδειξαν τον κεφαλαιώδη ρόλο της ριμπαβιρίνης στην επίτευξη μόνιμης ιολογικής ανταπόκρισης. Οι ασθενείς που επιτυγχάνουν ταχεία ιολογική ανταπόκριση μπορούν ενδεχομένως να λάβουν θεραπεία για μικρότερο χρονικό διάστημα

ενώ εκείνοι που δεν επιτυγχάνουν αυτό το στόχο θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα. Νεότερα αντι-ιικά με μακρότερο χρόνο ημιζωής θα μπορούν να χορηγούνται σε αραιότερα διαστήματα ενώ και η χρήση του ritonavir μπορεί να συμβάλλει σ' αυτό το στόχο. Τέλος, η έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση των παρενεργειών έχει εξίσου μεγάλη σημασία για να εξασφαλιστεί η συμμόρφωση και η μη διακοπή της θεραπείας.

Συμπερασματικά, η χρόνια ηπατίτιδα C αποτελεί μείζον και σταδιακά διογκούμενο πρόβλημα υγείας για τις περισσότερες περιοχές του κόσμου. Η έγκαιρη διάγνωση και η αποτελεσματική αντιμετώπιση των πασχόντων με επίτευξη μόνιμης ιολογικής ανταπόκρισης αποτελεί βασικό στόχο. Η προσθήκη των αντι-ιικών φαρμάκων στη θεραπευτική φαρέτρα, σε συνδυασμό με την καθιερωμένη αγωγή συνδυασμού PEGIFN-ριμπαβιρίνης αναμένεται να αυξήσει σημαντικά την ανταπόκριση, παράλληλα με τη μείωση της διάρκειας θεραπείας τόσο για τους πρωτοθεραπευόμενους όσο και για τους μη ανταποκριθέντες σε προηγούμενα σχήματα. Η μείωση του χρόνου θεραπείας θα ενθαρρύνει περισσότερους ασθενείς να ξεκινήσουν θεραπευτική αγωγή ενώ τα καλύτερα αποτελέσματα αναμένεται να οδηγήσουν σταδιακά στη μείωση των πασχόντων από χρόνια ηπατίτιδα C.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. American Gastroenterological Association technical review on the management of hepatitis C. *Gastroenterology* 2006;130:231-264.
2. Darling JM, Fried MW. Optimizing treatment regimens in hepatitis C. *Clin Liver Dis* 2006;10:835-850.
3. Davis GL, Albright JE, Cook SF, et al. Projecting future complications of chronic hepatitis C in the United States. *Liver Transpl* 2003;9:331-338.
4. Reesink HW, Zeuzem S, Weegink CJ, et al. Rapid decline of viral RNA in hepatitis C patients treated with VX-950: a phase 1b, placebo-controlled, randomized study. *Gastroenterology* 2006;131:997-1002.
5. Sarrazin C, Kieffer TL, Bartels D, et al. Dynamic hepatitis C virus genotypic and phenotypic changes in patients treated with the protease inhibitor telaprevir. *Gastroenterology* 2007;132:1767-1777.
6. McHutchinson JG, Everson GT, Gordon SC, et al. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2009;360:1827-1838.
7. Hezode C, Forestier N, Dusheiko GM, et al. Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2009;360:1839-1850.
8. Manns M, Muir A, Adda N, et al. Telaprevir in hepatitis C genotype 1 infected patients with prior non-response, viral breakthrough or relapse to peginterferon-alfa-2a/b and ribavirin therapy: SVR results from the PROVE 3 study. 44th Annual meeting of the European Association for the Study of the Liver 2009; Copenhagen, Denmark; Abstract 1044.
9. Everson GT, Dusheiko GM, Ferenci P, et al. Telaprevir, peginterferon a-2a and ribavirin improved rates of sustained virologic response (SVR) in "difficult-to-cure" patients with chronic hepatitis C: A pooled analysis from the Prove 1 and Prove 2 trials. 60th Annual meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases 2009; Boston, Massachusetts; Abstract 1565.
10. Sarrazin C, Rouzier R, Wagner F, et al. SCH 503034, a novel hepatitis C virus protease inhibitor, plus pegulated interferon alpha-2b for genotype 1 nonresponders. *Gastroenterology* 2007;132:1270-1278.
11. Kwo P, Lawitz P, McCone P, et al. HCV SPRINT-1 final results: SVR 24 from a phase 2 study of boceprevir plus peintrone (Peginterferon alfa-2b)/ribavirin in treatment-naive subjects with genotype 1 chronic hepatitis C. 44th Annual meeting of the European Association for the Study of the Liver 2009; Copenhagen, Denmark; Abstract 4.
12. Lalezari J, Gane E, Rodriguez-Torres E, et al. Potent antiviral activity of the HCV nucleoside polymerase inhibitor R7128 with PEG-IFN and ribavirin: interim results of R7128 500mg BID for 28 days. 43th Annual meeting of the European Association for the Study of the Liver 2008; Milan, Italy; Abstract 66.
13. Gane E, Roberts S, Stedman C, et al. Combination therapy with a nucleoside polymerase (R7128) and protease (R7227/ITMN-191) inhibitor in HCV: safety, pharmacokinetics, and virologic results from INFORM-1. 60th Annual meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases 2009; Boston, Massachusetts; Abstract 193.
14. Sarrazin C, Zeuzem S. Resistance to direct antiviral agents in patients with hepatitis C virus infection. *Gastroenterology* 2010;138:447-462.

