

ενδοσκοπήσεις

Το περιοδικό της Ένωσης Γαστρεντερολόγων (ΕΠ.Ε.Γ.Ε) | Απρίλιος - Μάιος - Ιούνιος 2022 | Τεύχος

60

Λ. Δημοκρατίας 67, 15451, Αθήνα, Τηλ.: 210 6727531-3, Fax: 210 6727535, Website: www.epege.gr, e-mail: info@epege.gr

Το πάθος του πρωτοπόρου

Αφιέρωμα: Η πρόληψη του γαστρεντερικού καρκίνου

60 χρόνια από το θάνατο του Ιατρού — Ερευνητή
Γεωργίου Ν. Παπανικολάου

ΔΗΛΤΟΣ
ΣΚΟΥΡΑΣ



ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΝΩΣΗ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΩΝ ΕΛΛΑΔΑΣ
19^η ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΑ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΚΔΗΛΩΣΗ

Καινοτομίες και εξελίξεις στη Γαστρεντερολογία

2-4/12/2022, Αθήνα, Ξενοδοχείο Divani-Caravel



Γραμματεία:

CONGRESS WORLD Mon. IKE | Οργάνωση Συνεδρίων

Μιχαλακοπούλου 27, 115 28 Αθήνα, Τηλ.: 210-72 100 52

e-mail: cv@congressworld.gr | Web site: www.congressworld.gr



Stelara[®]
(ustekinumab)

**3 ΧΡΟΝΙΑ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΕΜΠΕΙΡΙΑΣ
ΣΤΗΝ ΕΛΚΩΔΗ ΚΟΛΙΤΙΔΑ**



ΑΜΕΣΟ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ



ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΑ ΥΦΕΣΗ



ΜΕ ΜΙΑ ΕΠΙΛΟΓΗ^{1,2}



Βιβλιογραφία: 1. Stelara[®] 130 mg Περιλήψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος. 2. Stelara[®] 90 mg και 45 mg Περιλήψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος. Για την Περιλήψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος ανατρέξτε στις τελευταίες σελίδες του εντύπου.

JANSSEN-CILAG ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.Β.Ε.

Λεωφόρος Ειρήνης 56, 151 21, Πεύκη, Αθήνα, Τηλ.: 210 8090000
www.janssen.com.gr

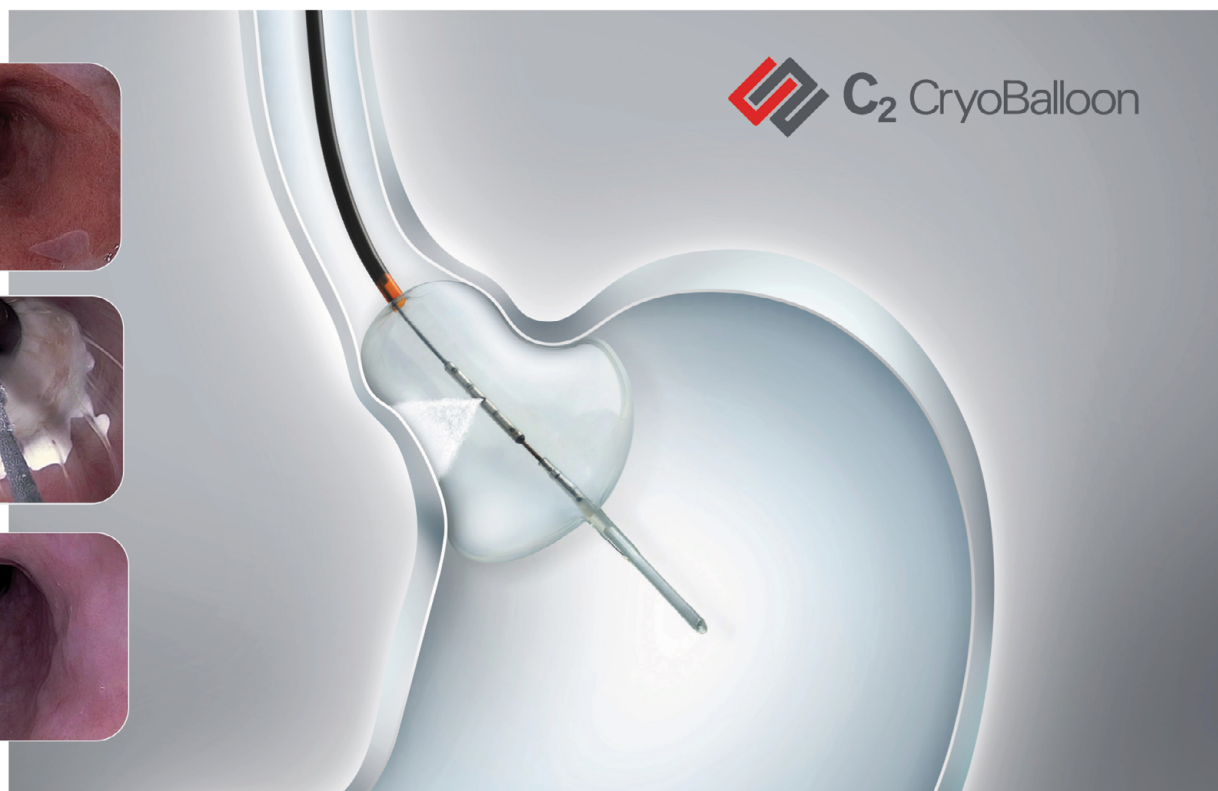
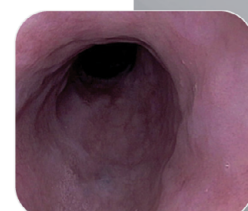
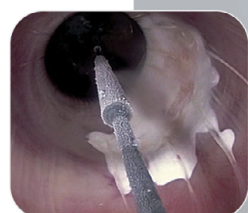
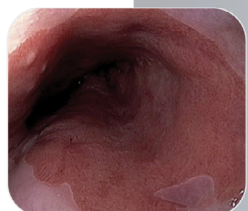
Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και
Αναφέρετε
ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για
ΟΛΑ τα φάρμακα
Συμπληρώνοντας την «ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»

janssen  **Immunology**

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF *Johnson & Johnson*

Καινοτόμο Σύστημα C2 CryoBalloon™

για τη θεραπεία του οισοφάγου Barrett και της πλακώδους δυσπλασίας, με εφαρμογή ακραίου ψύχους



Γρήγορο και εύκολο στη χρήση

- Το μπαλόνι του καθετήρα περιέχει N₂O.
- Κρυογονική ψήξη μεταξύ του τοιχώματος του μπαλονιού και του βλεννογόνου.
- Ελεγχόμενη δόση σε στοχευμένη βλάβη χάρη στην περιστροφή του καθετήρα, τη σταθερότητα του μπαλονιού και τη στόχευση οπουδήποτε μέσα στο φουσκωμένο μπαλόνι.
- Το βάθος της θεραπείας είναι ελεγχόμενο από το χρόνο.
- Η απλοποιημένη διαδικασία διαρκεί περίπου 15 λεπτά.
- Ο φορητός controller με οθόνη αφής ενημερώνει το χρήστη καθ'όλη τη διάρκεια της εξέτασης για τις ενέργειες που πρέπει να ακολουθηθεί.



- Η νέα σχεδίαση του καθετήρα φτάνει σε σωληνοειδείς δομές, στη γαστροοισοφαγική συμβολή (GEJ) και είναι κατάλληλο για μικρές και μεγάλες βλάβες.

Έτοιμο για χρήση σε μεγάλο φάσμα ασθενών με οισοφάγο Barrett

- Εξαιρετικά αποτελεσματικό και ασφαλές, χωρίς καμία επιπλοκή.
- Καμία εξέλιξη της νόσου σε κανέναν ασθενή σε παρακολούθηση 2 ετών.
- Λιγότερος πόνος στους ασθενείς μετά τη διαδικασία.
- Καμία ανάγκη για παυσίπονα μετά την έβδομη ημέρα, μετά τη θεραπεία.

PAPAPOSTOLOU

HEALTHCARE TECHNOLOGIES

est. 1914

ΑΘΗΝΑ Εθν. Αντιστάσεως 93 • 154 51 • Νέο Ψυχικό +30 210 67 90 000

ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ Πλ. Σιντριβανίου 4 • 546 21 +30 2310 233 251

info@papapostolou.gr

www.papapostolou.gr

ΠΑΤΡΑ • ΙΩΑΝΝΙΝΑ • ΗΡΑΚΛΕΙΟ • ΧΑΝΙΑ • ΛΑΡΙΣΑ • ΠΤΟΛΕΜΑΪΔΑ

Περιεχόμενα



ΑΡΘΡΟ ΣΥΝΤΑΞΗΣ	4
ΤΟ ΑΡΧΕΤΥΠΟ ΤΟΥ ΕΛΛΗΝΑ ΙΑΤΡΟΥ	
ΝΕΑ ΚΑΙ ΕΠΙΚΑΙΡΑ	7
ΤΑ ΝΕΑ ΤΟΥ ΔΣ ΤΗΣ ΕΠΕΓΕ, ΤΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΟΥ ΟΡΘΟΚΟΛΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΚΑΙ Η ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΟΙΝΟΤΗΤΑ	
ΠΡΟΣΩΠΟ ΜΕ ΠΡΟΣΩΠΟ	10
ΣΥΝΕΝΤΕΥΞΗ ΜΕ ΤΗΝ ΠΡΟΕΔΡΟ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΚΥΤΤΑΡΟΛΟΓΙΑΣ Κ. ΜΑΡΙΑ ΝΑΣΙΟΥΤΖΙΚΗ	
ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΟ ΘΕΜΑ	21
ΟΙΣΟΦΑΓΟΣ BARRETT (OB)	
ΚΛΙΝΙΚΟ ΘΕΜΑ	26
ΠΡΟΛΗΨΗ ΗΠΑΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ (ΗΚΚ)	
Η ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΑ ΣΤΟ ΔΙΑΔΙΚΤΥΟ	31
ΠΡΟΛΑΜΒΑΝΟΝΤΑΣ ΤΟΝ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΟ ΓΑΣΤΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΜΕ ΤΗ ΒΟΗΘΕΙΑ ΤΗΣ ΤΕΧΝΗΤΗΣ ΝΟΗΜΟΣΥΝΗΣ	
ΕΠΙΚΑΙΡΟΠΟΙΗΜΕΝΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ	32
Η ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΧΟΥ	
ΤΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΣΤΗ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΑ	42
ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΙΦΝΕ ΣΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ	
ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΟΣ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΟΣ	46
ΤΗ "FRIEND OF THE SCORE" ERA. Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΣΤΟΝ ΟΡΘΟΚΟΛΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ	
ΦΙΛΟΞΕΝΟΥΜΕΝΗ ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑ	63
ΠΡΟΔΡΟΜΕΣ/ΠΡΟΚΑΡΚΙΝΙΚΕΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ ΤΟΥ ΠΟΡΟΓΕΝΟΥΣ ΑΔΕΝΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ ΤΟΥ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ	
ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ	86
Ο ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ ΩΣ ΕΝΑΣ ΣΥΓΧΡΟΝΟΣ ΙΠΠΟΚΡΑΤΙΚΟΣ ΙΑΤΡΟΣ	
ΕΛΕΥΘΕΡΟ ΘΕΜΑ	93
ΣΠΑΝΙΟΙ ΟΓΚΟΙ ΠΕΠΤΙΚΟΥ: ΠΡΟΛΗΨΗ Ή ΕΓΚΑΙΡΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ;	

Ιδιοκτήτης:

Επαγγελματική Ένωση Γαστρεντερολόγων
Ελλάδας (ΕΠ.Ε.Γ.Ε.)

Εκδότης & Υπεύθυνος

παρά τω νόμω:

Πρόεδρος ΕΠ.Ε.Γ.Ε.: Χάρης Τσιώνης

Έδρα:

Λ. Δημοκρατίας 67, 15451, Αθήνα
Τηλ.: 210 6727531-3
Fax: 210 6727535
Website: www.epege.gr
e-mail: info@epege.gr

Διευθυντής Σύνταξης:

Νικόλαος Μαργέτης

Συντακτική Επιτροπή:

Σπύρος Γούλας
Θεόδωρος Εμμανουήλ
Κατερίνα Ευγενίδη
Βασίλης Παπαστεργίου
Κωνσταντίνα Παρασκευά
Αθανάσιος Σιούλας
Σπύρος Βρακάς
Χάρης Τσιώνης

Δ.Σ. ΕΠΕΓΕ:

Πρόεδρος: Χάρης Τσιώνης
Αντιπρόεδρος: Κωνσταντίνα Παρασκευά
Γεν. Γραμματέας: Σπύρος Βρακάς
Ειδ. Γραμματέας: Δημήτριος Δανδάκης
Ταμίας: Σπύρος Γούλας
Μέλη: Θεόδωρος Εμμανουήλ,
Νικόλαος Μαργέτης
Γραμματεία: Μαρία Γεναδοπούλου

Εικονογράφηση Εξωφύλλου:

Μίλτος Σκούρας

Δημιουργικό – Εκτύπωση:

ΤΕΧΝΟΓΡΑΜΜΑmed

Απαγορεύεται ρητά η αναδημοσίευση,
η αναπαραγωγή, η αντιγραφή
και γενικότερα η μετάδοση με οποιοδήποτε
τρόπο ή μέσο, μέρους ή ολόκληρης
της ύλης του περιοδικού, καθώς επίσης
και των κατηγοριοποιήσεων και των τίτλων
τους, χωρίς την έγγραφη άδεια
του εκδότη.

Το περιεχόμενο του κάθε άρθρου εκφράζει
την άποψη του συγγραφέα, η οποία δεν είναι
υποχρεωτικά αποδεκτή από τη συντακτική
επιτροπή.



Άρθρο Σύνταξης

Νικόλαος Γ. Μαργέτης, Γαστρεντερολόγος, Διευθυντής Σύνταξης

Το Αρχέτυπο του Έλληνα Ιατρού

Ζωε διὰ να υπηρετήσω την ζωή
(Γεώργιος Ν. Παπανικολάου, 1883-1962)

Κυρίες και κύριοι συνάδελφοι,

Τύχη αγαθή μας αξιώνει να παραδώσουμε στην ιατρική κοινότητα το επετειακό τεύχος **60** των “ενδοσκοπήσεων”, αφιερώνοντάς το στην πρόληψη του γαστρεντερικού καρκίνου. Ως προμετωπίδα του τεύχους δεσπόζει ο “Πατέρας” της πρόληψης του καρκίνου, ο Ιατρός - Ερευνητής Γεώργιος Ν. Παπανικολάου, επί τη αφορμή της συμπλήρωσης **60** ετών από τη μετοίκησή του στην αιωνιότητα. Η σύμπτωση δεν είναι μόνο αριθμητική · τουναντίον, αποπνέει ισχυρό συμβολισμό, καθόσον ο Γεώργιος Παπανικολάου υπήρξε ο γεννήτορας του δόγματος της **δυνατότητας** πρόληψης του καρκίνου στον γενικό πληθυσμό, εδραιώνοντας την αξία της πρόληψης και της έγκαιρης διάγνωσης των κακοήθων όγκων σε πολλές ιατρικές ειδικότητες. Μεταξύ άλλων και στη γαστρεντερολογία, στην άσκηση της οποίας η πρόληψη συγκεκριμένων καρκίνων, όπως του ορθοκολικού, κατέχει περίοπτη θέση.

Αισθάνομαι βαθειά συγκινημένος για τον κότινο, με τον οποίο το περιοδικό μας στεφανώνει στο τρέχον τεύχος τον μεγαλύτερο Έλληνα Ιατρό μετά τον Ιπποκράτη. Η πνευματική και εθνική “συγγένεια” με τον Γεώργιο Παπανικολάου πλημμυρίζει με αισθήματα υπερηφάνειας όλους του πανάξιους Έλληνες Ιατρούς · συγχρόνως όμως επιτάσσει, ως χρέος ιατρικό, την ανταπόδοση της αρμόζουσας τιμής στην ύψιστη ιατρική προσωπικότητα του Παπανικολάου.

Αδιαμφισβήτητα, ο Παπανικολάου απετέλεσε εξέχουσα ιατρική, πνευματική και ερευνητική φυσιογνωμία. Ήταν ο Ιατρός που εκινητοποιείτο από ηθικά κίνητρα, εμφορείτο από ανώτερα ιδανικά και διαπνεόταν από ευγενή οράματα. Αγαπούσε την επιστημονική αλήθεια και αφιερώθηκε στην αναζήτησή της με απaráμιλλο ήθος και υποδειγματική συνέπεια, έχοντας ως εφελθτήριο την άοκνη έρευνα και όχημα τον επίμονο εναγκαλισμό με την τελειότητα. Αφοσιώθηκε στην αποστολή του καταλύοντας τα δεσμά του χρόνου και θυσιάζοντας αγόγγυστα μέρος της προσωπικής του ζωής σε σκοπούς υψιπετείς, όπως στη γένεση **νέας και παράλληλα κλινικά χρηστικής γνώσης**. Βαδίζοντας σε οδυνηρές ατραπούς, διάνοιξε απάτητες και συγχρόνως φωτεινές λεωφόρους στο επιστημονικό γίγνεσθαι. Ακροτελεύτιος προορισμός η πολυδιάστατη προσφορά του -στην Ιατρική και την κοινωνία-, που συνιστά την επιτομή της ανιδιοτέλειας: ο Παπανικολάου χάρισε γενναιόδωρα τη μέθοδο έγκαιρης διάγνωσης και πρόληψης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας στην ανθρωπότητα, δίχως να αξιώσει την οποιαδήποτε αμοιβή για την κοσμοσωτήριά του εφεύρεση. Τούτων δοθέντων, δεν εκπλήσσει το γεγονός πως ο Παπανικολάου συνιστά για πλείστους ιατρούς, εμού συμπεριλαμβανομένου, αέναη πηγή καταλυτικής έμπνευσης.

Ο Παπανικολάου διείδε διεισδυτικά τα μελλοντικά ιατρικά επιτεύγματα. Σε νηχή παρέμβασή του στο περιοδικό “Νουμάς” (1908) αντιπαραβάλλει την κληρονομικότητα με τη “μεταγενετική”. Αναλογιζόμενοι πως η ανακάλυψη του DNA αποκρυσταλλώθηκε 45 χρόνια αργότερα και πως η κομβική θέση της επιγενετικής, ως γέφυρας μεταξύ γονοτύπου και φαινοτύπου, αποσαφηνίστηκε στα τέλη του 20ού αιώνα, κατανοούμε γιατί η διανοήση του Παπανικολάου βρισκόταν, πράγματι, δεκαετίες μπροστά από το επιστημονικό μέτωπο της εποχής του.

Η πολιτεία του Παπανικολάου διδάσκει πώς το περίπλοκο μετατρέπεται σε μία νοητικά πιο προσεγγίσιμη εικόνα: όταν ο ιδιοφυής νους γεννά λαμπρές ιδέες και συνάμα διαθέτει το χάρισμα να τις μεταμορφώνει σε πράξη. Προσδίδοντας μεγάλη αξία στην **αυτονομία του κυττάρου**, ο Παπανικολάου προχωρά τάχιστα στη μεγαλοφυή

Άρθρο Σύνταξης



του σύλληψη: τα αποφολιδούμενα κύτταρα εμπεριέχουν “μυστικά” · η αποδελτίωση των τελευταίων οδηγεί στην έγκαιρη διάγνωση των κακοθειών.

Η αρχική παρατήρηση καρκινικών κυττάρων, πιθανόν το 1923, τον συγκλονίζει· μόλις 5 έτη αργότερα, δημοσιεύει την ανατρεπτική εργασία “New Cancer Diagnosis” για την μέθοδο πρώιμης διάγνωσης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, η οποία συνταράσσει συθέμελα τα θέσφατα της στιγμής εκείνης. Αξίζει να υπογραμμισθεί πως στην ίδια δημοσίευση ο Παπανικολάου αποτολμά την πρόβλεψη: ανάλογες μέθοδοι μπορούν να εφαρμοσθούν για την “αναγνώριση” των καρκίνων και άλλων οργάνων.

Η πρωτοποριακή μέθοδος ανίχνευσης των αποφολιδούμενων κυττάρων από τον τράχηλο της μήτρας, η οποία έλαβε προς τιμήν του τη συντομογραφία “Pap-test”, κόμισε πολυάριθμες ευεργετικές συνέπειες. Η μέθοδος έπεισε κράτη και φορείς για την αποτελεσματικότητα του μαζικού προσυμπτωματικού προληπτικού ελέγχου για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας και απεδείχθη σωτήρια για εκατομμύρια γυναίκες.

Η γραπτή παρακαταθήκη του Έλληνα γιατρού περικλείεται σε 158 δημοσιεύσεις. Το σύνολο σχεδόν των εκτιμήσεων, διαπιστώσεων και συμπερασμάτων του επιβεβαιώθηκαν πανηγυρικά στα χρόνια που επακολούθησαν. Ο Παπανικολάου έθεσε τις βάσεις της μελέτης και κατανόησης της κυτταρικής και μοριακής καρκινογένεσης και άνοιξε νέους ορίζοντες στην ιατρική έρευνα, ειδικότερα δε στην έρευνα για τον καρκίνο. Οι κλινικοί ιατροί ωθήθηκαν, αρχικά να ερευνήσουν και ακολούθως να εφεύρουν μεθόδους μαζικού προσυμπτωματικού ελέγχου για την πρόληψη **και** άλλων κακοθειών. Η κυτταρολογική εξέταση κατά Παπανικολάου επεκτάθηκε επιτυχώς στη μελέτη κυττάρων διαφόρων οργάνων και κοιλοτήτων, οδηγώντας στην έγκαιρη διάγνωση πολλών καρκίνων. Η σπουδαιότατη εφεύρεση του Παπανικολάου ήταν ένα από τα λίγα ορόσημα στην πρόοδο της Ιατρικής κατά τον 20ό αιώνα.

Το ενδιαφέρον του Γεωργίου Παπανικολάου συμπεριέλαβε και την πρώιμη διάγνωση γαστρεντερικών καρκίνων. Κατά τη δεκαετία του '50 ο Dr Pap συνδιαμόρφωσε, με τις έρευνές του, 12 πρωτότυπες εργασίες αναφορικά με την κυτταρολογική διάγνωση του καρκίνου του οισοφάγου, του στομάχου, του παγκρέατος, του ορθού και του σιγμοειδούς. Οι εργασίες αυτές θεμελίωσαν τον όγκο δεδομένων για την κυτταρολογική διάγνωση των αλλοιώσεων του πεπτικού συστήματος, είτε το υλικό λαμβάνεται με ψήκτρα που εισέρχεται διά του καναλιού βιοψίας του ενδοσκοπίου (όπως σε παθήσεις του οισοφάγου, του παγκρέατος και των χοληφόρων), είτε αποκτάται διά λεπτής βελόνης, που εισέρχεται διά του καναλιού βιοψίας του υπερηχοενδοσκοπίου (EUS-FNA). Η τελευταία μέθοδος συμβάλλει, ανάμεσα σε άλλα, στη διάγνωση των παγκρεατικών και των υποβλεννογονίων όγκων. Επιπροσθέτως, το “Pap-test” έχει τεθεί στην υπηρεσία της πρώιμης ανίχνευσης προκαρκινικών και καρκινικών αλλοιώσεων του πρωκτού, διά της όμορης πρωκτικής δοκιμασίας κατά Παπανικολάου (Anal Pap-test).

Αυτοδίκαια, κατά συνέπεια, το παρόν τεύχος των “ενδοσκοπήσεων” έχει ως τιμώμενη ειδικότητα τη Διαγνωστική και Κλινική Κυτταρολογία, την ειδικότητα που δημιούργησε de novo ο Γεώργιος Παπανικολάου. Προς τούτο, προθύμως έδωσαν το παρών τρεις πολύ αξιόλογοι Κυτταρολόγοι, επίγονοι του Πρώτου Κυτταρολόγου. Τους παραθέτω αλφαβητικά. Ο κ. Αριστείδης Διαμαντής, έχοντας εντρυφήσει όσο κανείς άλλος Ιατρός στην επιστημονική ταυτότητα του Παπανικολάου, επελέγη ως ο καθ' ύλην αρμόδιος να του αποτίσει φόρο τιμής · με το βαρυσήμαντο ιστορικό του πόνημα τεκμηριώνει δεξιотехνικά τον χαρακτηρισμό του Παπανικολάου ως Ιπποκρατικού Ιατρού. Η κ. Μαρία Νασιουτζίκη, η Πρόεδρος της Ελληνικής Εταιρείας Κλινικής Κυτταρολογίας, στην επιστημονικά γενναϊόδωρη συνέντευξη που μας παραχώρησε, περιγράφει ανάγλυφα τη μεγάλη κλινική χρησιμότητα της Κυτταρολογίας



Άρθρο Σύνταξης

και κοινωνεί την καίρια σημασία του προσυμπτωματικού ελέγχου για την πρόληψη του καρκίνου σε ατομικό και εθνικό επίπεδο. Η κ. Χαριτίνη Σάλλα, έχοντας εξειδικευθεί στις προκαρκινικές και καρκινικές αλλοιώσεις του παγκρέατος, παραδίδει στη γαστρεντερολογική κοινότητα μία υψηλού επιπέδου πραγματεία, με χαρακτηριστική εμπρίθεια και ευκρίνεια, όπως ταιριάζει απόλυτα σε αφιέρωμα στον Παπανικολάου. Τους ευχαριστώ από ψυχής για την ένθερμη ανταπόκρισή τους.

Οι λοιπές ανασκοπήσεις υπογράφονται από καταξιωμένους Ιατρούς, ειδικευμένους και ειδικευόμενους. Το μήνυμά τους συμπλέει ολοκληρωτικά με τον πυρήνα της σκέψης του Παπανικολάου: **η πρόληψη και η έγκαιρη διάγνωση της μεγάλης πλειονότητας των γαστρεντερικών καρκίνων είναι στόχοι απόλυτα ρεαλιστικοί.** Αναπόφευκτα, ο τροπισμός του τεύχους είναι κλινικός · η στήλη *“how to do it”* αντικαταστάθηκε εκτάκτως με την *“επικαιροποιημένη ανασκόπηση”* για την πρόληψη του καρκίνου του στομάχου. Οι τρεις στήλες που αφορούν στην πρόληψη του ορθοκολικού καρκίνου (το άρθρο που αφορά στις στρατηγικές πρόληψής του στον πληθυσμό, η συμπερίληψη των σύγχρονων δεδομένων για την επίδραση της φαρμακευτικής θεραπείας των Ι.Φ.Ν.Ε. στην πιθανότητα εμφάνισής του και η εισήγηση του Προέδρου του Δ.Σ. της ΕΠ.Ε.Γ.Ε. για το πρόγραμμα προσυμπτωματικού ελέγχου του ορθοκολικού καρκίνου, που κυοφορείται κατά την τρέχουσα συγκυρία από την Πολιτεία) καλύπτουν δικαιωματικά μεγαλύτερη συγκριτικά έκταση, λόγω του υψηλού επιπολασμού και της αναρριχώμενης επίπτωσης της συγκεκριμένης κακοήθειας. Το μοναδικό αμιγώς ενδοσκοπικό θέμα του τεύχους, αυτό της ενδοσκοπικής θεραπείας του οισοφάγου Barrett, υποστηρίζει σθεναρά το αξίωμα, πως η πρόληψη πολλών καρκινωμάτων του πεπτικού σωλήνα επιτυγχάνεται διά της εξάλειψης της αντίστοιχης ενδιάμεσης καλοήθους βλάβης, η οποία συνιστά το υπόστρωμα, επί του οποίου θα αναπτυχθεί ο καρκίνος. Τέλος, το ελεύθερο θέμα αναφέρεται επιγραμματικά σε ευάριθμους σπάνιους γαστρεντερικούς καρκίνους · επιδιώξή του να μας διατηρήσει σε εγρήγορση για την έγκαιρη διάγνωσή τους. Ειλικρινά ευχαριστώ όλους τους συναδέλφους για τον ζήλο που επέδειξαν, συγγράφοντας κείμενα επιστημονικής ακριβολογίας και πρακτικού προσανατολισμού.

Η πρόληψη διαδραματίζει κρισιμότερο ρόλο στη μείωση της νοσηρότητας και της θνητότητας σε πλειάδα τομέων της νοσολογίας, εκτός από τα κακοήθη νεοπλασμάτα, όπως επί παραδείγματι στα καρδιαγγειακά και τα λοιμώδη νοσήματα. Εις επίρρωση της αρχής αυτής, η υιοθέτηση προληπτικών μέτρων - όπως ο μαζικός εμβολιασμός - στην πανδημία με το νέο κορωνοϊό, που συνεχίζει να ταλανίζει την υφήλιο, απέδωσε καρπούς, τόσο με την ελάττωση της συχνότητας ανάδυσης νέων κρουσμάτων και συναφών μεταλλάξεων, όσο και με την απομείωση των σοβαρών και θανατηφόρων λοιμώξεων από SARS-CoV-2.

Η κορωνίδα της Ιπποκρατικής Ιατρικής «κάλλιον το προλαμβάνειν ή το θεραπεύειν» υλοποιήθηκε θαυμαστά στο ΕΡΓΟ του Παπανικολάου, το οποίο δικαιώθηκε συν τω χρόνω από τη ζώσα πραγματικότητα · σήμερα πολλοί καρκίνοι **όντως** προλαμβάνονται, τουλάχιστον το ανίαιο στάδιό τους. Φρονώ πως η ευρέως διαδεδομένη ρήση «όλες οι γυναίκες του κόσμου οφείλουν ευγνωμοσύνη στον Γεώργιο Παπανικολάου» αδικεί την ανυπολόγιστου μεγέθους δωρεά του Κυμαίου Ιατρού. Τρέφω ακλόνητη πεποίθηση **πως ολόκληρη η οικουμένη και σύσσωμη η επιστημονική κοινότητα χρωστούμε ένα διαρκές, ογκώδες και από τα μύχια της ψυχής μας ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ** στον Ιατρό που αξιοποίησε την ιδιαίτερα προικισμένη του υπόσταση, όχι προς ίδιον όφελος, αλλά προς την ωφέλεια του ανθρώπινου γένους.

Καλό καλοκαίρι !!!



ΤΑ ΝΕΑ ΤΟΥ ΔΣ ΤΗΣ ΕΠΕΓΕ

Σπύρος Βρακάς, Γαστρεντερολόγος, Τζάνειο Νοσοκομείο Πειραιά

Με μεγάλη χαρά ανακοινώνουμε τη 19η Πανελλήνια Εκπαιδευτική Διημερίδα με τίτλο «Καινοτομίες και εξελίξεις στη Γαστρεντερολογία», η οποία θα πραγματοποιηθεί στις 2-4 Δεκεμβρίου 2022 στο ξενοδοχείο Caravel. Πρόεδρος της διημερίδας είναι ο κ. Χρήστος Λιάτσος. Η θεματολογία είναι πλούσια και σύντομα θα είναι διαθέσιμο το πρόγραμμα της διημερίδας.

Φέτος, θα πραγματοποιηθεί το σεμινάριο Άμεσης Υποστήριξης της Ζωής (Immediate Life Support – ILS), το οποίο ανήκει στα εξειδικευμένα σεμινάρια του ERC (European Resuscitation Council). Αποτελεί σεμινάριο πολλαπλών επιστημονικών πεδίων, το οποίο παρέχει τις

απαραίτητες γνώσεις και δεξιότητες που είναι σημαντικές κατά το αρχικό στάδιο αντιμετώπισης ενός βαρέως πάσχοντος ασθενούς, ο οποίος χρειάζεται αναζωογόνηση. Ως εκ τούτου, αποτελεί ιδανικό σεμινάριο για την εκπαίδευση επαγγελματιών υγείας όλων των βαθμίδων.

Παράλληλα με τη διημερίδα θα διενεργηθούν και αρχαιρεσίες για την εκλογή νέου Διοικητικού Συμβουλίου. Προσβλέπουμε στην ενεργό συμμετοχή στα κοινά του κλάδου μας σε μία περίοδο που η Γαστρεντερολογία μας έχει περισσότερο ανάγκη από ποτέ. Νέοι άνθρωποι, με καινούργιες ιδέες και όραμα, είναι απαραίτητοι για την εξέλιξη της ειδικότητάς μας.

ΤΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΟΥ ΟΡΘΟΚΟΛΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΚΑΙ Η ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΟΙΝΟΤΗΤΑ

Χάρης Τσιώνης, Πρόεδρος Δ.Σ. της ΕΠΕΓΕ

Πρόσφατα ενημερωθήκαμε ότι το Υπουργείο Υγείας έχει την πρόθεση να ενεργοποιήσει με Ευρωπαϊκά κονδύλια πρόγραμμα προσυμπτωματικού ελέγχου για τον Ορθοκολικό Καρκίνο, κάτι αντίστοιχο με το πρόγραμμα για την πρόληψη του Καρκίνου Μαστού, που πρόσφατα ανακοινώθηκε. Για τον σκοπό αυτό έχουν κληθεί συνάδελφοί μας να συμμετάσχουν σε επιτροπή ειδικών που θα προτείνει την διαμόρφωση του προγράμματος και από αυτούς ενημερωθήκαμε θεσμικά ζητώντας και την δική μας θέση - άποψη.

Η Επαγγελματική Ένωση Γαστρεντερολόγων Ελλάδας (ΕΠΕΓΕ), όταν είχε συσταθεί η Εθνική Επιτροπή για την πρόληψη του Καρκίνου Παχέος Εντέρου (που ουσιαστικά ακυρώθηκε πολύ σύντομα με ευθύνη των οργάνων της πολιτείας και παρά την καλή πρόθεση και ενεργοποίηση της ΕΓΕ), κατέθεσε εμπειρισταμένη και κοστολογημένη πρόταση προς τον ΕΟΠΥΥ προτείνοντας την κολονοσκόπηση ως την gold standard εξέταση για την πρόληψη αυτού του καρκίνου. Στην πρόταση μας

αυτή έμπαινε με ξεκάθαρο τρόπο, ότι το όλο πρόγραμμα έπρεπε να βασιστεί κατά κύριο λόγο στους ιδιώτες γαστρεντερολόγους · και αυτό λόγω της αδυναμίας των δημόσιων γαστρεντερολογικών μονάδων να καλύψουν την ανάγκη ενός τέτοιου προγράμματος (υποστελέχωση των μονάδων, έλλειψη σχετικού εξοπλισμού και δυσκολία πρόσβασης του πληθυσμού ανά την επικράτεια).

Σήμερα που η πολιτεία αποφάσισε ότι το δεύτερο πρόγραμμα που θα ενεργοποιηθεί μετά αυτό του Καρκίνου Μαστού είναι αυτό του Ορθοκολικού Καρκίνου, γνωστοποιήσαμε, ως οφείλαμε, την αρχική μας θέση για εφαρμογή του προγράμματος με άξονα την κολονοσκόπηση.

Μας έγινε γνωστό ότι η αρχική πρόθεση είναι να ξεκινήσει το πρόγραμμα με το ανοσοχημικό τεστ κοπράνων FIT, καθώς αυτή είναι η μέθοδος που χρησιμοποιείται συχνότερα για τον προσυμπτωματικό έλεγχο για καρκίνο του παχέος εντέρου στην Ευρωπαϊκή Ένωση.

Γνωρίζουμε ότι οι περισσότερες μελέτες για την επί-



Νέα & Επίκαιρα

ΤΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΟΥ ΟΡΘΟΚΟΛΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΚΑΙ Η ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΟΙΝΟΤΗΤΑ

δραση του προσυμπτωματικού ελέγχου στην πρόληψη του θανάτου, λόγω καρκίνου του παχέος εντέρου, έχουν διεξαχθεί με υγιή άτομα ηλικίας άνω των 45-50 ετών και κάτω των 70-75 ετών. Όλες οι συνιστώμενες μέθοδοι προσυμπτωματικού ελέγχου είναι αποτελεσματικές στη μείωση του κινδύνου θανάτου από καρκίνο του παχέος εντέρου. Στο πλαίσιο μελετών, ο έλεγχος με FIT έχει μειώσει τον κίνδυνο θανάτου από καρκίνο του παχέος εντέρου κατά 20-30%. Ο έλεγχος με κολονοσκόπηση εκτιμάται ότι μειώνει τον κίνδυνο θανάτου από καρκίνο του παχέος εντέρου περίπου κατά 50-65% · ωστόσο αυτή η εκτίμηση βασίζεται σε περιορισμένα στοιχεία.

Κάθε χώρα επιλέγει την εξέταση προσυμπτωματικού ελέγχου για καρκίνο του παχέος εντέρου ανάλογα με το φορτίο του καρκίνου του παχέος εντέρου, τους τοπικούς πόρους και άλλους τοπικούς παράγοντες.

Στην δεδομένη στιγμή δεν είναι σε γνώση μας οι πόροι και η διάρκεια (σε βάθος ετών) του προγράμματος, αλλά ούτε και το ηλικιακό φάσμα-στόχος του προγράμματος.

Ανεξάρτητα από την μέθοδο προσυμπτωματικού ελέγχου που θα υιοθετηθεί, οι πολίτες της ηλικιακής ομάδας-στόχος θα δεχτούν SMS που θα τους ενημερώνει ότι έχουν επιλεγεί για τον σχετικό έλεγχο και θα τους γνωστοποιείται πού και σε πόσο χρόνο έχουν να λάβουν μέρος στον έλεγχο. Εφόσον δεν επιλεγεί ως μέθοδος προσυμπτωματικού ελέγχου η κολονοσκόπηση, αλλά το FIT, και από τον έλεγχο προκύψει (+) αποτέλεσμα, θα τους προταθεί η κολονοσκόπηση σαν η εξέταση επιλογής.

Η πρότασή μας επ' αυτού είναι να δημιουργηθεί ένα registry, όπου οι ενδιαφερόμενοι συναδέλφοι γαστρεντερολόγοι να κάνουν εγγραφή και να επιλέγονται από τους πολίτες από αυτό.

Άποψη μας επίσης είναι ότι η όποια επιτυχία του προγράμματος θα εξαρτηθεί από την κοστολόγηση της αποζημιούμενης κολονοσκόπησης, που δεν πρέπει να είναι λιγότερο από 150 ευρώ και χωρίς ειδικές κρατήσεις τύπου claw back, και να γίνεται μέσω της χορήγησης στον ενδιαφερόμενο πολίτη ενός voucher (άμεσα εξοφλούμενου), που αυτός θα παραδίδει στον γαστρεντερολόγο.

Στο πρόγραμμα πρέπει να εντάσσονται οι ενδιαφερόμενοι γαστρεντερολόγοι ως φυσικά πρόσωπα και όχι κλινικές και διαγνωστικά κέντρα ως τέτοια.

Θεωρούμε αρχικά θετική για τους πολίτες την εφαρμογή προγράμματος προσυμπτωματικού ελέγχου για τον Ορθοκολικό Καρκίνο, ανεξάρτητα από το ποια θα είναι η αρχική εξέταση, αν και προτιμούμε να είναι η κολονοσκόπηση (και βέβαια όχι από συντεχνιακή λογική).

Η προβολή του προγράμματος από μόνη της πιστεύουμε ότι είναι ικανή να ευαισθητοποιήσει πολλούς πολίτες (που ενδεχόμενα δεν περιλαμβάνονται στο πρόγραμμα), που θα γίνουν δέκτες ενημέρωσης και να ενεργοποιηθούν, ώστε να υποβληθούν σε προσυμπτωματικό έλεγχο.

Μένουν ερωτήματα; ΝΑΙ, και αυτά αφορούν στο ποια ηλικιακή ομάδα θα μπει τελικά στο πρόγραμμα (πρότασή μας είναι από 50-70 ετών τουλάχιστον), αν θα συμπεριλάβει ανασφάλιστους συμπολίτες μας (είναι δυστυχώς πάρα πολλοί), η διάρκεια του προγράμματος (θα είναι για ένα ή περισσότερα έτη ;), το συνολικό κονδύλι που θα χρησιμοποιηθεί από Ευρωπαϊκούς πόρους και βέβαια αν η Ελληνική πολιτεία έχει την πρόθεση μέσω του ΕΟΠΥΥ να συνεχίσει το όποιο πρόγραμμα συμφωνηθεί.

Υ.Γ. Τελευταία παρατήρηση (και όχι μίζερν). Χωρίς να μειώνεται η αξία των συναδέλφων που κλήθηκαν να συμμετάσχουν ως διαμορφωτές του προγράμματος (και η εμπιστοσύνη μας προς αυτούς είναι δεδομένη), θα προτιμούσαμε, στις περιπτώσεις που την αφορούν διάφορα προγράμματα, η πολιτεία να απευθύνεται στους φορείς της επιστημονικής κοινότητας και με αυτούς να συνδιαμορφώνει τους όρους και τις προϋποθέσεις του όποιου προγράμματος. Αυτός είναι ένας θεσμικός τρόπος λειτουργίας, που προϋποθέτει και την αναγνώριση των θεσμικών μας οργάνων ως συμβούλων της πολιτείας σε θέματα της ειδικότητάς μας (και αυτό θα πρέπει να είναι μόνιμος στόχος και διεκδίκηση της ΕΓΕ και της ΕΠΕΓΕ).

Με εκτίμηση,
Ο πρόεδρος του Δ.Σ της ΕΠΕΓΕ
Χάρης Τσιώνης

Salofalk^{1g}

Mesalazine

Δισκία

Γαστροανθεκτικά



03.2022/SALOFALK TABS 1GR/ADV/01

• INFORMAL Adv.

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και
Αναφέρετε
ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για
ΟΛΑ τα φάρμακα
Συμπληρώνοντας την «ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»

Περαιτέρω πληροφορίες διατίθενται από τον ΚΑΚ κατόπιν αιτήσεως

 **Galenica α.ε.**

Ελευθερίας 4, Κηφισιά 145 64 • **Επιστημονικό Τμήμα:** Τηλ.: 210 5281731
• **Τμήμα Φαρμακοεπαγρύπνησης:** Τηλ.: 210 5281805 • www.galenica.gr



Α.Τ.: 80,35€



Πρόσωπο με πρόσωπο

ΣΥΝΕΝΤΕΥΞΗ

Ο Γαστρεντερολόγος κ. Σπύρος Γούλας συνομιλεί με την
Πρόεδρο της Ελληνικής Εταιρείας Κλινικής Κυτταρολογίας κ. Μαρία Νασιουτζίκη

Σε ένα τεύχος αφιερωμένο στην πρόληψη του καρκίνου δε θα μπορούσε να απουσιάσει εκπρόσωπος της επιστημονικής κοινότητας των Κυτταρολόγων. Η Κυτταρολογία είναι στενά συνδεδεμένη με την πρόληψη και ο κυριότερος λόγος αυτής της στενής σχέσης είναι βέβαια η ανακάλυψη από το μεγάλο Έλληνα ερευνητή Γεώργιο Παπανικολάου της εξέτασης κυτταρολογικού υλικού κολποτραχηλικών επιχρισμάτων (του γνωστού τεστ Παπ) με την τεράστια συμβολή στην ανίχνευση προκαρκινικών αλλοιώσεων. Στη συνέντευξη αυτή λοιπόν δίνουμε βήμα στην Πρόεδρο της Ελληνικής Εταιρείας Κλινικής Κυτταρολογίας κα Μαρία Νασιουτζίκη.

Η **Μαρία Νασιουτζίκη** είναι Ιατρός Κυτταρολόγος, κάτοχος Διδακτορικού Διπλώματος Ιατρικής Σχολής ΑΠΘ και Ακαδημαϊκή Υπότροφος στο Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας στο Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης. Είναι παντρεμένη με τον Αριστοτέλη Λουφόπουλο, Καθηγητή Μαιευτικής – Γυναικολογίας και μητέρα ενός γιού του Παναγιώτη Λουφόπουλου, Γενικού Χειρουργού.

Είναι Πρόεδρος του Δ.Σ της Ελληνικής Εταιρείας Κλινικής Κυτταρολογίας και έχει διατελέσει μέλος ΔΣ της Ελληνικής Εταιρείας Κλινικής Κυτταρολογίας (Γεν. Γραμματέας, τ. Πρόεδρος) από το 2007. Επίσης είναι μέλος της Ελληνικής Εταιρείας Παθολογίας Τραχήλου και Κολποσκοπήσης και ενεργό μέλος της Ελληνικής Ακαδημαϊκής Ομάδας Μελετών Παθολογίας Τραχήλου (HeCPA study group). Μέλος της International Academy of Cytology.

Μετεκπαιδεύτηκε σε Εργαστήρια Νοσοκομείων στη Μεγάλη Βρετανία, τη Γενεύη, το Παρίσι (Institut de Cancerologie Gustave Roussy εξοικείωση με την μονάδα «One stop clinic for breast and thyroid lesions»), την Κωνσταντινούπολη («EBUS TBNA») Επίσης στα μετεκπαιδευτικά Σεμινάρια Κυτταρολογίας (Tutorial) της International Academy of Cytology ή της EFCS (European Federation Cytology Societies).

Συμμετέχει ως Διδάσκουσα στις Εκπαιδευτικές Δραστηριότητες της Β' Μαιευτικής – Γυναικολογικής Κλινικής ΑΠΘ καθώς και σε προγράμματα μεταπτυχιακών σπουδών του τμήματος Ιατρικής ΑΠΘ ή σε Ευρωπαϊκά προγράμματα ERASMUS Διδακτικού προσωπικού.

Έχει πλούσιο ερευνητικό συγγραφικό και συντακτικό έργο (90 εργασίες σε Διεθνή & Ελληνικά περιοδικά καθώς και συγγραφή 30 πολυθεματικών βιβλίων ή κατευθυντηρίων οδηγιών), σημαντικό μέρος των οποίων την τελευταία 10ετία.

Έχει συμμετάσχει σε περισσότερα από 180 Διεθνή ή Ελληνικά Συνέδρια και διαδικτυακά σεμινάρια (ιδίως τη τελευταία διετία λόγω της πανδημίας Covid-19) με 10 βραβευθείσες εργασίες και σε περισσότερα από 160 ως ομιλήτρια ή πρόεδρος.

Το εργαστηριακό της έργο περιλαμβάνει κυτταρολογικές - διαγνωστικές εξετάσεις όλου του φάσματος της Κλινικής και Μοριακής Κυτταρολογίας, σύγχρονες τεχνικές μικροσκοπικής ανάλυσης και αξιοποίησης του υλικού με ανοσο-ϊστοχημικές και μοριακές δοκιμασίες, με ιδιαίτερη ενασχόληση στο γυναικολογικό (συμπεριλαμβανομένου και του μαστού) και στο αναπνευστικό σύστημα.



Κα Νασιουτζίκη εκπροσωπείτε την κυτταρολογική κοινότητα, που η ενασχόληση της είναι στενά συνδεδεμένη με την πρόληψη και τη διάγνωση του καρκίνου. Κατά συνέπεια είμαι βέβαιος ότι θα έχετε να συνεισφέρετε πολλά στη συζήτηση που ακολουθεί. Και ξεκινώ με τα ερωτήματά μας προ-

σαρμοσμένα στα δεδομένα της εποχής...

Μετά από 28 μήνες πολέμου με την πανδημία COVID 19 με τεράστιο κόστος σε ανθρώπινες ζωές, νοσηρότητα, μακροπρόθεσμες ενίοτε βλάβες υγείας και αρνητικές επιπτώσεις στην οικονομική και κοινωνική ζωή και την ψυχική υγεία βαδίζουμε σε μια αποκλιμάκωση δεικτών και μέτρων κατά την καλοκαιρινή περίοδο. Έχει διατυπωθεί η άποψη ότι αυτή η υπερδιετής περίοδος περιορισμών είχε



σαν αποτέλεσμα σημαντική καθυστέρηση, ενίοτε καθοριστική, στη διάγνωση και αντιμετώπιση των νεοπλασματικών παθήσεων. Συμμερίζεστε την άποψη αυτή και έχετε στοιχεία από την προσωπική σας εμπειρία;

Σαφώς η πανδημία έπαιξε ρόλο στην επιδημιολογική εικόνα της χώρας μας, λόγω της καθυστέρησης του προληπτικού ελέγχου ή των τακτικών εξετάσεων παρακολούθησης των ασθενών, κυρίως για τους καρκίνους του μαστού, παχέος εντέρου, προστάτη και τραχήλου μήτρας, που με τους κατάλληλους προσυμπτωματικούς ελέγχους μπορούν να προληφθούν ή να διαγνωστούν σε πιο πρώιμο στάδιο. Ως αποτέλεσμα, αυτή η καθυστέρηση σημαίνει δυσμενέστερη εξέλιξη.

Από προσωπικά παραδείγματα, παρουσιάστηκαν γυναίκες οι οποίες παρά το κλινικό εύρημα στο μαστό ή στον τράχηλο της μήτρας, με φόβο νόσησης από Covid-19 δεν προσήλθαν εγκαίρως για διερεύνηση ή επίσης γυναίκες που νόσησαν καθυστέρησαν τον τακτικό τους έλεγχο, με συνέπεια τη μη έγκαιρη ανίχνευση της υποτροπής της νόσου. Ή ακόμη νεότερες γυναίκες που παραμέλησαν τον τακτικό τους προληπτικό κυτταρολογικό έλεγχο για τον καρκίνο τραχήλου μήτρας, προκαλώντας σοβαρότερες επιπλοκές στη μελλοντική τους γονιμότητα λόγω μιας επιβλημένης επιθετικότερης θεραπευτικής αντιμετώπισης.

Ο φάκελος νεοπλασματική νόσος έχει πολλές πτυχές, ενδεικτικά αναφέρω πρόληψη, διάγνωση, λήψη θεραπευτικών αποφάσεων, καθορισμός πλάνου, θεραπεία, παρακολούθηση. Θα ξεκινήσουμε με την πρόληψη. Θέλετε να μας δώσετε την άποψη σας για το σήμερα συγκριτικά με την προ πανδημίας περίοδο;

Η πρώιμη διάγνωση οδηγεί σε βελτίωση της επιβίωσης, ωστόσο η πανδημία Covid-19 έθεσε εμπόδια στην πρόσβαση των ασθενών σε υγειονομικές δομές για προσυμπτωματικό έλεγχο όπως μαστογραφία, Τεστ Παπανικολάου, κολονοσκόπηση. Εξαιτίας αυτής της μειωμένης προσέλευσης εκφράζεται διεθνώς ανησυχία σχετικά με την επίδραση της πανδημίας στη θνησιμότητα από καρκίνο. Αποτελέσματα συγκριτικής μελέτης

επιπολασμού των πρώιμων διαγνώσεων καρκίνου και διαγνώσεων καρκίνου προχωρημένου σταδίου πριν και κατά τη διάρκεια της πανδημίας δείχνουν ότι, ο αριθμός των ασθενών που παρουσιάζονται με καρκίνο προχωρημένου σταδίου αυξάνεται σε σχέση με το παρελθόν, με συνέπεια δυσμενέστερες επιπτώσεις στην τελική έκβαση. Είναι επομένως ιδιαίτερα σημαντικό όσοι και όσες έχουν καθυστερήσει την προληπτική φροντίδα κατά τη διάρκεια της πανδημίας, να ενθαρρύνονται ώστε να προβούν στον *απαραίτητο προσυμπτωματικό έλεγχο*, καθώς αποδεδειγμένα αποτελεί *αναπόσπαστο κομμάτι της πρόληψης του καρκίνου*.

Η Πολιτεία αυτή την περίοδο ενεργοποιεί προγράμματα προληπτικού ελέγχου για τον καρκίνο με χρηματοδότηση από ευρωπαϊκά προγράμματα. Ήδη αυτές τις μέρες ξεκινά το πρόγραμμα για το μαστό και ακολουθεί για προστάτη και παχύ έντερο. Πως βλέπετε αυτές τις προσπάθειες; Εντοπίζετε αδυναμίες; Ποια είναι κατά τη γνώμη σας τα συστατικά επιτυχίας ενός τέτοιου προγράμματος μαζικού προληπτικού ελέγχου;

Η Ελλάδα υλοποιεί για πρώτη φορά ένα τόσο εκτεταμένο πρόγραμμα πληθυσμιακού προσυμπτωματικού ελέγχου για τον καρκίνο του μαστού, που διευκολύνει τις γυναίκες να κάνουν τις εξετάσεις τους εύκολα, άμεσα και δωρεάν, αξιοποιώντας ψηφιακά εργαλεία και την τεχνογνωσία που αποκτήθηκε από τον εμβολιασμό κατά του Covid-19. Ειδικότερα, το πρόγραμμα Πρόληψης Καρκίνου του Μαστού, πλην της δωρεάν εξέτασης ψηφιακής μαστογραφίας, περιλαμβάνει και τον δωρεάν κλινικό έλεγχο για τις γυναίκες που θα έχουν ευρήματα και την δωρεάν διενέργεια υπερηχογραφήματος για περαιτέρω αποσαφήνιση των ευρημάτων.

Η *έγκαιρη διάγνωση σώζει ζωές* και με αυτή την έννοια τα Προγράμματα Προληπτικού Ελέγχου για τον καρκίνο του μαστού, προστάτη, παχέος εντέρου και τραχήλου μήτρας είναι *αναμφισβήτητα θετικό βήμα*, γιατί προάγουν την κουλτούρα της πρόληψης και προαγωγής της υγείας στο γενικό πληθυσμό, παράμετροι που δομικά υπολείπεται το σύστημα υγείας της χώρας. Υπό την προϋπόθεση



Πρόσωπο με πρόσωπο

ΣΥΝΝΕΤΕΥΞΗ

όμως, ότι *θα οργανωθεί ολοκληρωμένα* και θα αποτελεί μέρος ενός ευρύτερου σχεδίου εθνικής πολιτικής για τον καρκίνο. Αναλυτικότερα θα πρέπει:

- α) να είναι καθολικό και να αφορά μεγάλο ηλικιακό εύρος
- β) να συμμετέχει >70% του πληθυσμού – στόχου
- γ) να υπάρχει επίσημη *ενιαία* καταγραφή όλων των δεδομένων (μεθόδων, αποτελεσμάτων και διαχείρισης) με σκοπό τον έλεγχο και την αποδοτικότητα του συστήματος και
- δ) να υπάρχει συνέχεια των δράσεων αυτών σε βάθος χρόνου για να μην βρεθούν στο κενό όταν λήξει η χρηματοδότηση τους.

Είναι σημαντικό, επιτέλους για πρώτη φορά η χώρα να αποκτήσει ψηφιοποιημένα δεδομένα υγείας σε επίπεδο πληθυσμού για τα κυριότερα χρόνια νοσήματα.

Με την εφαρμογή προληπτικών εξετάσεων σε μεγάλο πληθυσμιακό εύρος ελπίζουμε να γίνει πράξη, έστω και καθυστερημένα, η βασική αρχή του Ιπποκράτη «*κάλλιο το προλαμβάνειν παρά το θεραπεύειν*».

Θέλω την άποψή σας για το εμβόλιο κατά του HPV για την πρόληψη του καρκίνου της μήτρας και συγκεκριμένα αν είχε την αναμενόμενη απήχηση, και αν έχει αποτυπωθεί στην πράξη η ωφέλεια του με μείωση των περιστατικών καρκίνου του τραχήλου. Χρειάζονται βελτιωτικές παρεμβάσεις;

Ο εμβολιασμός των κοριτσιών και των νεαρών γυναικών έναντι του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV) που ευθύνεται σε μεγάλο ποσοστό για τον καρκίνο τραχήλου μήτρας, *όχι μόνον προστατεύει από τη νόσο, αλλά ακόμη και αν μολυνθούν από κάποιο στέλεχος του μπορεί να εκδηλώσουν λιγότερες βλάβες, με αποτέλεσμα να μην χρειαστούν χειρουργική θεραπεία*. Αυτά είναι αποτελέσματα της Ελληνικής 10 ετούς μελέτης παρατήρησης από τη Μαιευτική – Γυναικολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων και την Ελληνική Ακαδημαϊκή Ομάδα Έρευνας στην Παθολογία Τραχήλου

Μήτρας (HeCPA study Group – Καθ. Ε. Παρασκευΐδης) που δημοσιεύτηκαν το 2020 σύμφωνα με την οποία, όσες γυναίκες (<26 ετών) είχαν εμβολιαστεί, καμία δεν είχε ενδείξεις μόλυνσης από τα ογκογόνα στελέχη του ιού που περιέχονται στο εμβόλιο (16/18), αλλά ούτε και υψηλού βαθμού αλλοιώσεις (πλην ελαχιστοτάτων). Στην πραγματικότητα η παθολογία του τραχήλου τους, είτε με τη μορφή παθολογικού Τεστ Παπανικολάου είτε με την παρουσία κονδυλωμάτων, ήταν μηδαμινή ή και μηδενική σε σύγκριση με τις συνομήλικες τους, οι οποίες δεν είχαν εμβολιαστεί. Μακράν δε ηπιότερη παθολογία εμφάνισαν οι νεαρές γυναίκες οι οποίες είχαν εμβολιαστεί στην καταλληλότερη ηλικία (πριν την έναρξη σεξουαλικών επαφών). Τα ευρήματα αυτά ενισχύουν εκείνα προγενέστερης μελέτης (από την ίδια ερευνητική ομάδα) ότι μετά τον εμβολιασμό η τυχόν λοίμωξη από ογκογόνα στελέχη του ιού HPV αντιμετωπίζεται σε ποσοστό 100% από τον ίδιο τον οργανισμό.

Στη Μεγάλη Βρετανία, όπου το Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμού για έφηβα κορίτσια έναντι του HPV ξεκίνησε το 2008 και επεκτάθηκε σε νεαρά αγόρια το 2019, ανακοινώθηκε από τις επίσημες αρχές το 2020 ότι, *λιγότερο του 2% των σεξουαλικά ενεργών νέων γυναικών που ελέγχθηκαν την περίοδο 2014-2018 εμφάνιζαν τα HPV στελέχη 16 και 18*. Τα στελέχη αυτά αυξάνουν σημαντικά τον κίνδυνο για καρκίνο του τραχήλου και ευθύνονται για το 70% των περιπτώσεων.

Ακόμη μεγαλύτερη είναι η προστασία με την εισαγωγή τελευταία του *νέου εννισχύου εμβολίου έναντι του HPV* για κορίτσια και αγόρια 9-18 ετών που εφαρμόζεται πλέον στη χώρα μας (δωρεάν χορήγηση).

Είναι γνωστόν ότι ο ιός HPV είναι η πιο συχνή σεξουαλικά μεταδιδόμενη μόλυνση και η αιτία των κονδυλωμάτων της πρωκτογεννητικής περιοχής και των περισσότερων καρκίνων του τραχήλου, του πρωκτού, οροφάρυγγα, αιδοίου και πέους. Σημειωτέον ότι, σύμφωνα με το Υπουργείο Υγείας, η συχνότητα εμφάνισης των κονδυλωμάτων στην Ελλάδα είναι υψηλή και φαίνεται να αυξάνεται τα τελευταία χρόνια.



Ωστόσο, παρά τις συστάσεις και ενώ συμπεριλαμβάνεται στο Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών, η εμβολιαστική κάλυψη στη χώρα μας είναι πολύ χαμηλή (<44%), σύμφωνα με τελευταία δεδομένα, γεγονός που αφενός οφείλεται στην ελλιπή ενημέρωση του κοινού από την Πολιτεία και αφετέρου στην μη καθολική εφαρμογή του. Προς αυτήν την κατεύθυνση θα βοηθούσε η θέσπιση *ψηφιακού βιβλιαρίου εμβολιασμού*, ώστε να εμβολιαστούν *έγκαιρα* κορίτσια και αγόρια και να υπάρχουν αξιόπιστα στοιχεία για την εμβολιαστική κάλυψη του ελληνικού πληθυσμού.

Αξίζει να σημειωθεί ότι σε χώρες όπου υπάρχει υψηλή (>75%) εμβολιαστική κάλυψη με το εμβόλιο κατά του ιού HPV, καταγράφεται σημαντική ελάττωση των προκαρκινικών αλλοιώσεων αλλά και του διηθητικού καρκίνου τραχήλου μήτρας (Μεγάλη Βρετανία, Φινλανδία, Σουηδία, Αυστραλία), όπως έδειξε και η Ελληνική Μελέτη.

Ο HPV εμβολιασμός αποδεδειγμένα προλαμβάνει την πλειονότητα όλων των προαναφερθέντων δυσμενών προβλημάτων δημόσιας υγείας και πρέπει να ενθαρρύνεται η διενέργεια του από το επιστημονικό εμπλεκόμενο προσωπικό, ώστε μαζί με τον συστηματικό προσυμπτωματικό έλεγχο και την υψηλή κάλυψη του γυναικείου πληθυσμού (70-90%), τουλάχιστον ο καρκίνος τραχήλου μήτρας να μπορεί να εξαλειφθεί ως πρόβλημα δημόσιας υγείας.

Τι συμβουλές θα δίνετε στη νέα γυναίκα στα πλαίσια της αγωγής υγείας για την πρόληψη του γυναικολογικού καρκίνου και του καρκίνου του μαστού...

Σύμφωνα με εκτιμήσεις των ειδικών επιστημόνων της χώρας μας υπολογίζονται 7000-8000 *νέα περιστατικά καρκίνου του μαστού*, ενώ καταγράφεται αύξηση των περιστατικών ανά έτος με μικρή μείωση του μέσου χρόνου ηλικίας εμφάνισης. Ωστόσο, καταγράφεται επίσης μια σαφής παράταση της επιβίωσης των γυναικών, είτε λόγω πρώιμης – έγκαιρης διάγνωσης και συνεπώς αντιμετώπισης, είτε λόγω αποτελεσματικότερων θεραπευτικών προσεγγίσεων.

Επίσης σύμφωνα με τελευταία καταγραφή της Ελληνικής Μαιευτικής και Γυναικολογικής Εταιρείας (Κατευθυ-

ντήριες Οδηγίες Ιούλιος 2021) στην Ελλάδα εμφανίζονται ετησίως περί τα 696 *νέα περιστατικά διηθητικού καρκίνου του τραχήλου της μήτρας* και περίπου τα μισά έχουν δυσμενή κατάληξη. Ειδικότερα για τον καρκίνο τραχήλου μήτρας υπάρχει η *πρωτογενής πρόληψη* με τον HPV εμβολιασμό κοριτσιών και αγοριών (λόγω της αιτιολογικής σχέσης HPV και καρκίνου τραχήλου μήτρας). Σύμφωνα με το Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών Παιδιών και Εφήβων της χώρας μας, συστήνεται εμβολιασμός κατά του HPV τόσο στα κορίτσια όσο και στα αγόρια για τις ηλικίες 9-18 ετών κατά προτίμηση προ της έναρξης των σεξουαλικών επαφών (δωρεάν χορήγηση).

Σχετικά με τη *δευτερογενή πρόληψη*, σε χώρες με οργανωμένα Προγράμματα Πληθυσμιακού ελέγχου με ποσοστό συμμετοχής >70% του γυναικείου πληθυσμού, τόσο για τον καρκίνο του μαστού (μαστογραφία) όσο και για τον καρκίνο του τραχήλου μήτρας (Τεστ Παπανικολάου), μειώθηκε έως και 85% το ποσοστό εμφάνισης της νόσου (κυρίως για τον καρκίνο τραχήλου μήτρας) με τη συντριπτική πλειονότητα της να εμφανίζεται στις γυναίκες που αρνούνται εκ πεποιθήσεως την εξέταση.

Παρόλα αυτά 6 στις 10 γυναίκες σήμερα στη χώρα μας, σύμφωνα με τελευταία μελέτη δεν προσέρχονται *συστηματικά* αλλά *περιστασιακά* για να υποβληθούν σε αυτές τις απλές και συγχρόνως σημαντικές για την υγεία τους εξετάσεις, παρά τις συνεχείς συστάσεις των ειδικών επιστημόνων, καθώς δεν υπάρχει Εθνικά Οργανωμένο Πρόγραμμα Προσυμπτωματικού Ελέγχου. Η πλειονότητα δεν κάνει την εξέταση είτε γιατί δεν γνωρίζει τι είναι και φοβάται, είτε επειδή ντρέπεται, είτε ακόμη επειδή λόγω της πανδημίας Covid-19 ατόνησε ο προληπτικός έλεγχος. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του ΕΟΠΥΥ όλες οι γυναίκες 21-65 ετών πρέπει να υποβάλλονται συστηματικά στην κυτταρολογική εξέταση Τεστ Παπανικολάου, γυναίκες 40-50 ετών κάθε δύο χρόνια και οι >50 ανά έτος στην μαστογραφία.

Αναγνωρίζοντας με το Τεστ Παπανικολάου τις προκαρκινικές βλάβες στα κύτταρα του τραχήλου της μήτρας, που οφείλονται σε μεγάλο ποσοστό στη δράση των



Πρόσωπο με πρόσωπο

ΣΥΝΕΝΤΕΥΞΗ

ογκογόνων τύπων του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV), η γυναίκα ακολουθεί *θεραπεία* που οδηγεί σε *πλήρη ίαση*. Οι υπόλοιπες εξετάσεις πρόληψης (μαστογραφία, PSA) έχουν ως στόχο να αναγνωρίσουν σε *αρχόμενα στάδια* τον καρκίνο με συνέπεια την αποτελεσματικότερη θεραπευτική αντιμετώπιση και καλύτερη πρόγνωση. Ο καρκίνος του μαστού και του τραχήλου μήτρας όχι μόνον δεν σέβεται την υγειονομική (λόγω της πανδημίας Covid-19) ή την όποια κρίση, αλλά αντιθέτως επισημαίνεται ο κίνδυνος *έξαρσης* των περιστατικών, και κατά συνέπεια η *προσέλευση* και η διάθεση των γυναικών *δεν πρέπει να επηρεαστεί*.

Με τη σωστή οργάνωση ενός Προγράμματος Προ-συμπτωματικού Ελέγχου σε 10 χρόνια θα μπορούμε να μειώσουμε κατά τουλάχιστον 70% την εμφάνιση περιστατικών καρκίνου τραχήλου μήτρας και το αποτέλεσμα είναι πολλαπλασιαστικό.

Μια γυναίκα που έχει ξεκινήσει στα 21 το Τεστ Παπανικολάου πολύ ευκολότερα θα κάνει αυτοεξέταση στο μαστό, θα υποβληθεί στα 40 της σε μαστογραφία και θα αποδεχθεί να κάνει κολονοσκόπηση στα 50. Γιατί από μικρή ηλικία έχει μπει στη λογική, στην κουλτούρα της πρόληψης.

Σε κάθε περίπτωση η πρόληψη και έγκαιρη διάγνωση σώζει ζωές για αυτό όλες οι γυναίκες πρέπει να μην φοβούνται να εμβολιάζουν τα κορίτσια 9-18 ετών έναντι της HPV μόλυνσης και να ελέγχονται αργότερα ανελλιπώς βάσει των κατευθυντηρίων οδηγιών τόσο για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας όσο και για τον καρκίνο του μαστού.

Εθνικό Αρχείο Νεοπλασιών, ένας στόχος που έχει τεθεί πολλά χρόνια και που εξακολουθεί να είναι άπιαστος: θέλω να μας εξηγήσετε τους λόγους και να αναφέρετε τι μπορεί να επιτύχει ένα άρτιο λειτουργικά ενεργό Αρχείο...

Δυστυχώς στην Ελλάδα δεν υπάρχει Εθνικό Αρχείο Νεοπλασιών (EAN) για να έχουμε *ακριβή στοιχεία των νέων περιστατικών* νεοπλασματικών παθήσεων, τόσο από πλευράς της καταγραφής όσο και της έκβασης αυτών

μετά τη θεραπευτική αντιμετώπιση σε εθνικό επίπεδο. Επίσης απουσιάζει και μία προσπάθεια συντονισμένης και συγκεκριμένης κοινής αντιμετώπισης.

Η κυριότερη αιτία είναι η *έλλειψη ολοκληρωμένου σχεδίου εθνικής στρατηγικής για την καταπολέμηση του καρκίνου* γενικότερα και *διαθέσιμων πόρων* προς την κατεύθυνση των επιμέρους παραμέτρων που καλύπτουν όλο το φάσμα των υπηρεσιών και ενεργειών, με άμεση προτεραιότητα τη λειτουργία ενός Εθνικού Αρχείου Νεοπλασιών.

Η κατά καιρούς λειτουργία του EAN στη χώρα μας ανέδειξε τη συμβολή του στην καταγραφή των στοιχείων για τον καρκίνο, ωστόσο *απαιτείται συνεχής υποστήριξη* από την πολιτική ηγεσία και την επιστημονική κοινότητα ώστε να μην υπολειμθεί.

Σημαντικός παράγοντας στην άρτια λειτουργία ενός Εθνικού Αρχείου Νεοπλασιών είναι η συνεχής και εδραιωμένη συνεργασία των εμπλεκόμενων Επιστημονικών Εταιρειών και λοιπών Συλλόγων, που ασχολούνται με τον καρκίνο, με τον αρμόδιο κρατικό φορέα (EAN). Επίσης, η υποχρεωτικότητα της καταγραφής και οι ακριβείς αρμοδιότητες των καταγραφών σε συνδυασμό με το πότε και πώς πρέπει να γίνεται, ποιος και με ποιον τρόπο να επεξεργάζεται τα δεδομένα και με βάση ποιους δείκτες να διασφαλίζεται η ποιότητα της καταγραφής και επεξεργασίας των δεδομένων, αποτελούν βασικές προϋποθέσεις επιτυχούς λειτουργίας του EAN, πέραν της εξασφάλισης των οικονομικών πόρων.

Είστε Πρόεδρος της Ελληνικής Κυτταρολογικής Εταιρείας. Θέλετε να μας δώσετε μια εικόνα της Εταιρείας με έμφαση στο σήμερα και το αύριο..

Το Ελληνικό κράτος *θέσπισε την ειδικότητα της Κυτταρολογίας το 1962* ως κύρια και ανεξάρτητη προς τιμήν του θεμελιωτή της Γεωργίου Παπανικολάου, εκτιμώντας ότι θα αποτελέσει μια πολύ καλή διαγνωστική εργαστηριακή ειδικότητα στη διάθεση των κλινικών ιατρών. *Το επιστημονικό έργο της Ελληνικής Εταιρείας Κλινικής Κυτταρολογίας (ΕΕΚΚ)* βρίσκεται σε άμεση συσχέτιση με το *γνωστικό αντικείμενο της ειδικότητας*, που αφορά την πρόληψη και



έγκαιρη διάγνωση νεοπλασμάτων, την προεγχειρητική διάκριση καλοήθων παθήσεων από κακοήθεις όγκους, τον καθορισμό της βιολογικής συμπεριφοράς κακοήθων νεοπλασμάτων, τη συμμετοχή στην κλινική σταδιοποίηση ογκολογικών ασθενών. Το διαγνωστικό πεδίο αφορά τη διαγνωστική αξιολόγηση σε μορφολογικό και λειτουργικό επίπεδο των φυσιολογικών και παθολογικών χαρακτήρων των κυττάρων, τα οποία αποφορτίζονται αυτόματα όπως κολποτραχηλικά επιχρίσματα, υγρά σωματικών κοιλιοτήτων, ούρα, εκκρίσεις μαστού, πτύελα κ.α. ή αποσπώνται με τεχνητά μέσα από ιστούς οργάνων του ανθρώπινου σώματος: βιοψία με αναρρόφηση συμπαγών ή κυστικών βλαβών επιπολής και εν τω βάθει οργάνων δια λεπτής βελόνης με ψηλάφηση ή υπερηχογραφική καθοδήγηση – FNAB πχ μαστού, θυρεοειδούς, σιελογόνων αδένων, λεμφαδένων κ.α. Κλινικοί Ιατροί, Ακτινολόγοι και Κυτταρολόγοι διενεργούν αναρροφήσεις με λεπτή βελόνα κυρίως με της χρήση υπερηχογραφικής καθοδήγησης. Ένα πεδίο που αναπτύσσεται σημαντικά είναι η ενδοβρογχική υπερηχογραφική (EBUS) – κατευθυνόμενη FNAB από επεμβατικούς πνευμονολόγους που επιτρέπει την εξέταση κυτταρολογικού υλικού από τον πνεύμονα και τους μεσοθωρακικούς λεμφαδένες για διάγνωση και σταδιοποίηση του καρκίνου του πνεύμονα (ή άλλων). Επίσης και η ενδοσκοπική υπερηχογραφική EUS-FNA κυτταρολογική εξέταση από επεμβατικούς Γαστρεντερολόγους με σκοπό τη διάγνωση συμπαγών και κυστικών αλλοιώσεων του παγκρέατος.

Νέες ευκαιρίες ανοίγονται για την Κυτταρολογία, ειδικά με την ταχεία on site αξιολόγηση (ROSE) για πιστοποίηση της ποιότητας του υλικού, διευκολύνοντας τη συλλογή κατάλληλου υλικού για υποβοηθητικές τεχνικές.

Από την εποχή της ίδρυσης του επιστημονικού σωματείου (1975) έχουν πραγματοποιηθεί μέχρι σήμερα πλήθος πανελληνίων συνεδρίων, επιστημονικών ημερίδων, workshops (με παράλληλη μικροσκόπηση) ή webinars (διαδικτυακά σεμινάρια λόγω της πανδημίας Covid-19) *επί του γνωστικού αντικείμενου*, ενώ σε συνεργασία με την European Federation of Cytology Societies διορ-

γανώθηκαν πανευρωπαϊκό συνέδριο και εκπαιδευτικά σεμινάρια (με πρόσφατο το Μάρτιο 2022).

Στο πλαίσιο της επιστημονικής ενημέρωσης των μελών της ΕΕΚΚ και συνεργαζόμενων ειδικοτήτων συντάχθηκαν κατευθυντήριες οδηγίες (οι οποίες επικαιροποιούνται κατά διαστήματα), όπως για τη διασφάλιση ποιότητας του προσυμπτωματικού ελέγχου για τον καρκίνου τραχήλου μήτρας, για τη χρήση ενιαίας ονοματολογίας των αποτελεσμάτων στην κυτταρολογία τραχήλου, του θυρεοειδούς και άλλων οργάνων, για τη διασφάλιση της ποιότητας στη διαγνωστική προσέγγιση παθήσεων μαστού καθώς και συστάσεις ορθής εργαστηριακής πρακτικής και διαχείρισης των βιολογικών υλικών που προσέρχονται για κυτταρολογική εξέταση και χρήζουν περαιτέρω επεξεργασίας με υποβοηθητικές τεχνικές (ανοσοκυτταροχημεία, μοριακή ανάλυση, κυτταρομετρία ροής) και ειδικότερα για ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα, του μαστού ή και του θυρεοειδούς.

Επίσης με απόφαση του Υπουργείου Υγείας για οργάνωση εθνικού προγράμματος προσυμπτωματικού ελέγχου του καρκίνου τραχήλου μήτρας στην Ελλάδα, μέλη του ΔΣ της ΕΕΚΚ συμμετέχουν ως εισηγητές διαχρονικά στις επιτροπές / ομάδες εργασίας με πρόταση κατευθυντήριων οδηγιών για τον έλεγχο του γυναικείου πληθυσμού της χώρας.

Μέλη της Ελληνικής Εταιρείας Κλινικής Κυτταρολογίας συμμετέχουν ενεργά σε *εκστρατείες ενημέρωσης του κοινού* όχι μόνον σε θέματα πρόληψης του γυναικολογικού καρκίνου και στις σύγχρονες μεθόδους πλην του Τεστ Παπανικολάου, αλλά και για πληθώρα άλλων θεμάτων παρουσιάζοντας την αξία της κυτταρολογικής εξέτασης στην έγκαιρη διάγνωση και παρακολούθηση ογκολογικών ασθενών με καρκίνο ουροποιητικού, γαστρεντερικού, αναπνευστικού συστήματος ή καρκίνου μαστού, κεφαλής και τραχήλου κ.α., μεταξύ των οποίων και στην Κύμη (γενέτειρα του Γεωργίου Παπανικολάου).

Ο κοινωνικός ρόλος της ΕΕΚΚ είναι άρρηκτα συνδεδεμένος με τον σπουδαίο Επιστήμονα και Ερευνητή



Πρόσωπο με πρόσωπο

ΣΥΝΕΝΤΕΥΞΗ

Γεώργιο Παπανικολάου που χάρισε ζωή στις γυναίκες όλου του κόσμου και καθιέρωσε τον *μαζικό προληπτικό έλεγχο* για τον καρκίνο τραχήλου μήτρας. Ωστόσο, η ΕΕΚΚ παρακολουθεί στενά τις επιστημονικές και τεχνολογικές εξελίξεις με την εισαγωγή των μεθόδων Μοριακής Βιολογίας, προσαρμόζοντας τα προγράμματα εκπαίδευσης των μελλοντικών ειδικευομένων Ιατρών Κυτταρολόγων στα νέα δεδομένα.

Πολλάκις μέλη της Εταιρείας έχουν κάνει γνωστό το έργο και τη ζωή του Γ. Παπανικολάου μέσω συγγραφικής δραστηριότητας ή στα ΜΜΕ συμμετέχοντας σε επιστημονικές εκδηλώσεις.

Οι επετειακές εκδηλώσεις – ορόσημο για τον Γ. Παπανικολάου που συμμετείχε ενεργά η Ελληνική Εταιρεία Κλινικής Κυτταρολογίας ήταν το 1983 (100 χρόνια από τη γέννηση του) από την Ακαδημία Αθηνών υπό την υψηλή προστασία του Προέδρου της Δημοκρατίας, το 2012 (50 χρόνια από τον θάνατο του) με τρεις εκδηλώσεις: από την Ελληνική Εταιρεία Κλινικής Κυτταρολογίας υπό την αιγίδα του Υπουργείου Υγείας, από το Δήμο Κύμης – Αλιβερίου με Πρόεδρο της Επιστημονικής Επιτροπής τον κ. Νίκο Μαργέτη και από την UNESCO και το 2022 (60 χρόνια από τον θάνατο του) από διευθυντικά στελέχη – ιατρούς των Ενόπλων Δυνάμεων που ασκούν την ειδικότητα της Κλινικής Κυτταρολογίας και από την Ελληνική Εταιρεία Κλινικής Κυτταρολογίας.

Η εξελικτική πορεία καινοτόμων τεχνικών λήψης και διαχείρισης *κυτταρολογικού υλικού* και η *χρήση βιοδεικτών* μέσω εφαρμογής ανοσοκυταροχημικών και μοριακών μεθόδων, έχουν διευρύνει τον διαγνωστικό ρόλο της Κλινικής Κυτταρολογίας, στοχεύοντας πλέον και στη μοριακή ανίχνευση προβλεπτικών δεικτών στα πλαίσια συμβολής στην *εξατομικευμένη θεραπεία του καρκίνου*. Τα κυτταρολογικά υλικά μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον μοριακό χαρακτηρισμό όγκων, με επιτυχία και ασφάλεια ως προς το διαγνωστικό αποτέλεσμα, ακόμη και με τις πιο σύγχρονες τεχνικές (next generation sequencing). Η κυτταρολογία του πνεύμονα είναι το καλύτερο παράδειγμα καθόσον σχεδόν στα μισά

περιστατικά καρκίνου του πνεύμονα το μόνο διαθέσιμο υλικό για μοριακές δοκιμασίες και στοχευμένη θεραπεία είναι το κυτταρολογικό υλικό.

Παρόλες τις σύγχρονες εξελίξεις η *μορφολογία παραμένει ο ακρογωνιαίος λίθος* για τη *διάγνωση στην Κυτταροπαθολογία*, ακόμη και με την τεράστια εξέλιξη στη μοριακή γενετική την τελευταία δεκαετία, η επιτυχία της οποίας εξαρτάται από την *καλή ποιοτική και ποσοτική αξιολόγηση – ερμηνεία του κυτταρολογικού υλικού*. Ούτε επίσης οι απεικονιστικές τεχνικές μπορούν να υποκαταστήσουν τη μορφολογική διάγνωση.

Το ιδανικό είναι τα Κυτταρολογικά Εργαστήρια να διαδραματίζουν ενεργό ρόλο, ενσωματώνοντας τις νέες μοριακές τεχνικές και αποφασίζοντας πότε να υιοθετήσουν ένα νέο τεστ και ποιος θα πρέπει να το διενεργεί και να το αξιολογεί. Αυτό προϋποθέτει εκπαίδευση στη Μοριακή Βιολογία κατά τη διάρκεια της ειδικότητας και αργότερα, καθώς και άρτια κατάρτιση σε ζητήματα προαναλυτικής διαδικασίας και τυποποίησης των τεχνικών, λαμβάνοντας πάντα υπόψιν ότι τα αποτελέσματα μοριακής βιολογίας έχουν σημασία *μόνον* όταν αξιολογούνται με την κατάλληλη μορφολογική συσχέτιση.

Ποια είναι η κατάσταση σήμερα στη χώρα μας στον τομέα της πρόληψης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας; Η διεθνής τάση για μοριακό έλεγχο της παρουσίας του ιού HPV ως εξέταση προσυμπτωματικού ελέγχου πως αναμένεται να επηρεάσει το ρόλο της κυτταρολογικής εξέτασης (τεστ Παπ);

Ο καρκίνος τραχήλου μήτρας συγκαταλέγεται *παγκοσμίως* μεταξύ των τριών πρώτων καρκίνων που αφορούν γυναίκες νεότερες των 44 ετών, με ό,τι αυτό συνεπάγεται από πλευράς γονιμότητας, οικογενειακής και κοινωνικής ζωής, ψυχολογικών και οικονομικών επιπτώσεων. *Η Ελλάδα*, φαίνεται ότι βρίσκεται στις Ευρωπαϊκές χώρες με χαμηλά ποσοστά επίπτωσης και θανάτου από τη νόσο. Υπολογίζεται ότι αποτελεί τη 12^η πιο συχνή κακοήθεια στις Ελληνίδες και την 4^η πιο συχνή κακοήθεια στον πληθυσμό 15-44 ετών (Κατευθυντήρια Οδηγία ΕΜΓΕ 2021).

Από το 2018 μετά τη λήξη των εργασιών Εθνικής



Επιτροπής για τον προσυμπτωματικό έλεγχο του καρκίνου τραχήλου μήτρας και εν συνεχεία το 2021 μετά από την έκδοση Κατευθυντήριων Οδηγιών της Ελληνικής Μαιευτικής – Γυναικολογικής Εταιρείας (ΕΜΓΕ) για τη Δευτερογενή Πρόληψη του Καρκίνου Τραχήλου Μήτρας, έχουν υιοθετηθεί από τις συναφείς επιστημονικές εταιρείες που τα τελευταία 50 χρόνια ασχολούνται με την ενημέρωση και πρόληψη των γυναικών οι παρακάτω οδηγίες με βάση τις *Διεθνείς Κατευθυντήριες Οδηγίες αλλά και την Ελληνική πραγματικότητα*:

α) Γυναίκες 21-29 ετών (εμβολιασμένες έναντι του HPV και μη) να ελέγχονται *ανά 3ετία* με κυτταρολογική εξέταση **Τεστ Παπανικολάου**

β) Γυναίκες 30-65 ετών (εμβολιασμένες έναντι του HPV και μη) να ελέγχονται *ανά 3ετία* με συνδυασμό **Τεστ Παπανικολάου και μοριακής εξέτασης HPV** (Co-testing), προσφέροντας έτσι *αυξημένη ευαισθησία* στον εντοπισμό σοβαρών προκαρκινικών βλαβών αλλά και καρκίνου τραχήλου της μήτρας.

Η Ελληνική Εταιρεία Κλινικής Κυτταρολογίας είναι μεταξύ των επιστημονικών εταιρειών της χώρας που συμμετείχαν και υιοθέτησαν αυτές τις οδηγίες. Η ανακάλυψη της αιτιολογικής σχέσης HPV και καρκίνου τραχήλου μήτρας οδήγησε στην μοριακή μέθοδο ανίχνευσης του ιϊκού DNA στα κύτταρα του τραχήλου μήτρας (το λεγόμενο HPV DNA test), ως τεστ πρωταρχικού προσυμπτωματικού ελέγχου σε γυναίκες >30 ετών με μεγαλύτερα μεσοδιαστήματα ελέγχου (5 έτη) και σε περιπτώσεις θετικού αποτελέσματος επιλογή της κυτταρολογικής εξέτασης Τεστ Παπ, με σκοπό την αναγκαιότητα ή μη παραπομπής σε περαιτέρω κλινική διερεύνηση.

Ο έλεγχος κατ' αρχήν πρέπει να αρχίζει στα 21 με Κυτταρολογία, λόγω της πρώιμης έναρξης σεξουαλικών επαφών που οδηγούν σε προκαρκινικές βλάβες πριν τα 25 και όχι μετά τα 25 ή 30 όπως εφαρμόζουν κάποιες χώρες με μοναδική τη δοκιμασία μοριακού ελέγχου. Επίσης, μετά τα 30 έτη ο συνδυαστικός κυτταρολογικός και μοριακός έλεγχος (Co-testing) παρέχει μεγαλύτερη

ρη προστασία και ασφάλεια στην γυναίκα καθώς η αναγνώριση των βλαβών μέσω του τεστ Παπ αποτελεί μοναδικό κριτήριο για τη διαχείριση / θεραπευτική αντιμετώπιση των περιστατικών.

Η ανίχνευση του ιού HPV με μοριακή εξέταση HPV DNA ως μοναδική δοκιμασία ελέγχου εφαρμόζεται σε χώρες που δεν υπάρχει επαρκής αριθμός Ιατρών Κυτταρολόγων.

Η Ελλάδα διαθέτει ένα αξιόλογο δυναμικό Ιατρών Κυτταρολόγων σε όλη την επικράτεια με άριστη εκπαίδευση στη διάγνωση για την πρόληψη του Καρκίνου του Τραχήλου Μήτρας, με τα Κυτταρολογικά Εργαστήρια του Δημόσιου και Ιδιωτικού Τομέα να αποτελούν επί σειρά ετών τη «ραχοκοκαλιά» ενός συστήματος προληπτικού ελέγχου του γυναικολογικού αυτού καρκίνου. Γεγονός που αποδεικνύεται από τη μείωση της συχνότητας εμφάνισης και θνησιμότητας της νόσου στην Ελλάδα, λόγω της υψηλής διαγνωστικής ακρίβειας της κυτταρολογικής εξέτασης (Τεστ Παπανικολάου) ως προς την ανίχνευση υψηλόβαθμων αλλοιώσεων (CIN2+) σε όλα τα κυτταρολογικά cut-offs, *παρά την έλλειψη* εθνικά οργανωμένου προγράμματος πληθυσμιακού ελέγχου.

Η ειδικότητα του HPV testing είναι πολύ χαμηλότερη σε σχέση με την Κυτταρολογία σε όλες τις ηλικιακές ομάδες (όχι μόνον <30 ετών), καθιστώντας το ως το μεγαλύτερο μειονέκτημα του.

Για το λόγο αυτό, το Co-testing που από την αρχή συνδυάζει Κυτταρολογία και HPV DNA ή mRNA HPV test, υπερτερεί σαν διαγνωστική μέθοδος οδηγώντας σε περαιτέρω έλεγχο και ενδεχομένως θεραπεία **μόνον εκείνες τις γυναίκες που το έχουν ανάγκη, ενώ δεν διαφεύγουν περιστατικά διηθητικού καρκίνου τραχήλου μήτρας**. Με βάση τη διεθνή βιβλιογραφία **έως και 18% των διηθητικών καρκίνων μπορεί να μην ανιχνευθούν** όταν εφαρμόζεται το HPV DNA test ως μοναδική μέθοδος ελέγχου, ενώ με βάση τη νέα ταξινόμηση WHO (2020) για τους όγκους του γυναικείου γεννητικού συστήματος ποσοστό 5%-7% των διηθητικών καρκίνων πλακώδους επιθηλίου και 3%-4% των αδενοκαρκινωμάτων του



Πρόσωπο με πρόσωπο

ΣΥΝΕΝΤΕΥΞΗ

τραχήλου δεν σχετίζονται με τον ιό HPV και τα ογκογόνα στελέχη του (HPV – independent).

Επισημαίνεται ότι, το υψηλό ποσοστό ψευδώς θετικών HPV DNA tests θα οδηγήσουν σε **άσκοπες θεραπείες που ευθύνονται για προωρότητα στην κύηση** όπως επισημαίνεται και από την εμπειρία άλλων χωρών, **ενώ τα περιστατικά διηθητικού καρκίνου που θα διαλάβουν και θα διαγνωσθούν σε προχωρημένο στάδιο θα οδηγήσουν σε θεραπείες με φτωχά αποτελέσματα, χαμηλή πρόγνωση και υψηλό κόστος για το Δημόσιο Σύστημα Υγείας.**

Ο συνδυαστικός έλεγχος (Co – testing) εφαρμόζεται στο Εθνικό Πρόγραμμα Προσυμπτωματικού Ελέγχου στη Γερμανία, ενώ κατέχει τη συντριπτική προτίμηση μεταξύ των μεθόδων προσυμπτωματικού ελέγχου για καρκίνο τραχήλου μήτρας στις ΗΠΑ.

Πέραν του Παπανικολάου και της τεράστιας συμβολής του, με την επινόηση του ομώνυμου τεστ, ποια θεωρείτε τη μεγαλύτερη συμβολή της Κυτταρολογίας στην Ιατρική...

Από την αρχική εφαρμογή κυτταρολογικών διαγνωστικών τεχνικών σε εκκρίσεις όπως πτύελα ή μαστού, ούρα ή υγρά σωματικών κοιλοτήτων έως τη μεταγενέστερη βιοψία με αναρρόφηση δια λεπτής βελόνης (FNAB) επιπολής ή εν τω βάθει αλλοιώσεων διαφόρων οργάνων, όπου η λήψη χειρουργικού υλικού δεν είναι δυνατή ή αντενδείκνυται, η συμβολή της Κυτταρολογίας σε ότι αφορά την έγκαιρη διάγνωση, την πρόγνωση και τη θεραπεία είναι **σημαντική** για την οικονομία χρόνου, κόστους και προστασίας του συστήματος υγείας, παρέχοντας μέγιστα οφέλη προς τον ασθενή.

Με την ανάπτυξη της Ιατρικής Ακριβείας η συμμετοχή της Κυτταρολογίας στην πρώιμη διάγνωση και στην εξατομικευμένη έγκαιρη θεραπεία υπόσχεται ένα νέο πεδίο εφαρμογών με έντονο κοινωνικό αντίκτυπο σε ό,τι αφορά την αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση κυρίως ογκολογικών παθήσεων, τη βελτίωση ποιότητας ζωής,

αλλά και την κατανόηση της νόσου προς την κατεύθυνση νέων θεραπειών.

Ποιες είναι οι βασικές εφαρμογές της Κυτταρολογίας στην κλινική πράξη στη Γαστρεντερολογία ;

Η κυτταρολογία των αλλοιώσεων του γαστρεντερικού συστήματος χρησιμοποιείται επιτυχώς στη διάγνωση νεοπλασματικών και μη νεοπλασματικών παθήσεων. Η κυτταρολογική αξιολόγηση είναι ευρέως αποδεκτή ως μια χαμηλού κόστους μέθοδος που επιτρέπει την ταχεία εκτίμηση και κατάλληλη διαλογή του κυτταρολογικού υλικού. Οι τελευταίες τεχνολογικές εξελίξεις επιτρέπουν ταυτόχρονη παρατήρηση του παθολογικού ιστού και διενέργεια αναρροφήσεων με βελόνη, ψήκτρα (brushing), εκπλύματος ή και λήψη βιοψιών από το βλεννογόνο ή και βαθύτερες βλάβες, καθιστώντας εύκολη τη συλλογή κυτταρολογικού υλικού από τις περισσότερες θέσεις του γαστρεντερικού συστήματος.

Η κακοήθεια του ΓΕΣ μπορεί να είναι ύποπτη κλινικά και με εργαστηριακές ή απεικονιστικές μεθόδους. Όμως η **μορφολογική αξιολόγηση** του κυτταρολογικού (ή ιστολογικού) δείγματος του προσβεβλημένου ιστού είναι στις περισσότερες περιπτώσεις απαραίτητη για την **οριστική διάγνωση** πριν ξεκινήσει η θεραπεία.

Οι κυτταρολογικές τεχνικές, ανάλογα με την εντόπιση του όγκου και τον τύπο χρησιμοποιούνται τόσο για πρωταρχική διάγνωση, πρόγνωση και πρόβλεψη της συμπεριφοράς του όγκου, όσο και για τη διάγνωση υποτροπής, αλλά και σταδιοποίησης. Γενικότερα, είναι **ιδιαίτερα χρήσιμες** για την προεγχειρητική διάγνωση των αλλοιώσεων του ΓΕΣ σε περίπτωση που δεν είναι εφικτή η λήψη βιοψίας ή ενέχει σημαντικούς κινδύνους (αιμορραγία, διασπορά του όγκου κ.α.). Στα πλεονεκτήματα επίσης συγκαταλέγονται ο μικρότερος χρόνος αναμονής των αποτελεσμάτων και το χαμηλότερο κόστος.

Τα κυτταρολογικά δείγματα είναι ιδιαίτερα χρήσιμα για τη δειγματοληψία μεγάλης επιφάνειας περιοχών διαγνωστικού ενδιαφέροντος με **κυτταρολογικές τεχνικές brushing** ενδοσκοπικά, σε σχέση με τις πιο περιορισμένες



ακόμη και πιο εκτεταμένες βιοψίες. Επίσης τα κυτταρολογικά δείγματα μπορεί να είναι το μόνο συλλεχθέν υλικό σε πολύ στενές περιοχές του ΓΕΣ, σε υποεπιθηλιακές, υποβλεννογόνιες μάζες και σε ενδοσκοπική δειγματοληψία εκτός του ΓΕΣ ιστών (πλησίον όργανα, περιοχικοί λεμφαδένες, μάζες).

Τα τελευταία χρόνια η κυτταρολογική εξέταση EUS-FNA κερδίζει ολοένα και περισσότερο έδαφος στη διάγνωση συμπαγών και κυστικών αλλοιώσεων του παγκρέατος, έχοντας τη δυνατότητα *ταχείας αξιολόγησης* του υλικού από τον Ιατρό Κυτταρολόγο την ώρα της διαδικασίας (ROSE), που επιτρέπει την *κατάλληλη διαλογή* του αναρροφηθέντος υλικού για υποβοηθητικές μελέτες όπως καλλιέργεια, ανοσοϊστοχημεία ή και κυτταρομετρία ροής. Επειδή οι θεραπείες για τον καρκίνο στοχεύουν σε εξατομικευμένους μοριακούς στόχους, η χρήση υποβοηθητικών τεχνικών σε κυτταρολογικό υλικό ολοένα και αυξάνεται. Υλικό FNA που εγκλείεται σε κύβο παραφίνης *cell-block* (κατόπιν ειδικής επεξεργασίας) μπορεί να χρησιμοποιηθεί με *αξιοπιστία* σε ανοσοϊστοχημική μελέτη.

Επίσης ταχέως αναπτυσσόμενο πεδίο είναι η συλλογή υλικού (επιχρίσματα) από τον πρωκτό για κυτταρολογική εξέταση καθόσον, όπως και στον καρκίνο του τραχήλου μήτρας, ο καρκίνος του πρωκτού σχετίζεται με προκαρκινικές αλλοιώσεις (AIN) που ανιχνεύονται με την αποφολιδωτική κυτταρολογία. Ειδικά σε ορισμένες κατηγορίες ασθενών HIV θετικών ή γυναικών με προκαρκινικές ενδοεπιθηλιακές αλλοιώσεις (CIN) που έχουν αυξημένο κίνδυνο HPV λοιμώξεων και ενδοεπιθηλιακών αλλοιώσεων στον πρωκτό (AIN) και οι οποίες μπορεί να εξελιχθούν σε πλακώδες καρκίνωμα του πρωκτού. Στην προσπάθεια ανίχνευσης αυτών των προκαρκινικών βλαβών προγράμματα screening με κυτταρολογία πρωκτού μπορούν να συντελέσουν στην έγκαιρη εντόπιση, πριν την εξέλιξη σε διηθητικό πλακώδες καρκίνωμα, σε αυτές τις ομάδες του πληθυσμού.

Συμπερασματικά, η κυτταρολογική αξιολόγηση παρέχει ταχεία εκτίμηση, είναι λιγότερο επεμβατική τεχνική και χαμηλού κόστους για τη διάγνωση και τη διαχείριση

βλαβών του ΓΕΣ. Η γνώση του κλινικού ιστορικού, η on site αξιολόγηση από τον Ιατρό Κυτταρολόγο και η αποτελεσματική επικοινωνία και συνεργασία είναι βασικές προϋποθέσεις βελτίωσης της διαγνωστικής ακρίβειας.

Ποιος είναι ο ρόλος της Κυτταρολογίας στην εποχή της ιατρικής ακριβείας (precision medicine); Υπάρχει σε εφαρμογή σύστημα τεχνητής νοημοσύνης στην ειδικότητα και τι αφορά;

Η Ιατρική Ακρίβειας είναι ένα αναδυόμενο πεδίο στην Ιατρική για την πρόληψη και τη θεραπεία του καρκίνου που λαμβάνει υπόψιν την εξατομικευμένη μεταβλητότητα στα γονίδια, το περιβάλλον και τον τρόπο ζωής του κάθε ασθενούς.

Η ογκολογία ακριβείας (precision oncology) είναι μία θεραπευτική προσέγγιση που στοχεύει σε θεραπευτικές στρατηγικές για διαφόρους τύπους κακοήθων νεοπλασμάτων, βασισμένη στο εξατομικευμένο γενετικό προφίλ του καρκίνου του κάθε ασθενούς, για τον καθορισμό της διάγνωσης και πρόγνωσης.

Στα πλαίσια αυτά η *κυτταρολογία ρουτίνας* είναι ένα *αποτελεσματικό* σε σχέση με το κόστος, *εργαλείο* όχι μόνον για τον μοριακό χαρακτηρισμό του όγκου με τις πλέον σύγχρονες μεθόδους (NGS) μετά την κατάλληλη επεξεργασία, αλλά και για φαρμακολογικούς ελέγχους (έλεγχος ευαισθησίας ή αντίστασης στον όγκο).

Τελευταία, με τη βοήθεια της εξελισσόμενης τεχνολογίας σε αλγόριθμους βαθιάς μάθησης και συνελκτικά νευρωνικά δίκτυα έχει αρχίσει η *εφαρμογή μοντέλων τεχνητής νοημοσύνης (AI) και στην Κυτταρολογία* για κλινική χρήση, εστιάζοντας κυρίως σε εικόνες όλου του πλακιδίου (whole slide images), τόσο στη γυναικολογική όσο και στη μη γυναικολογική κυτταρολογία. Υπάρχουν επιστημονικά δεδομένα για εφαρμογή τεχνητής νοημοσύνης στην κυτταρολογία *προσδιορίζοντας τα καρκινικά κύτταρα* σε κυτταρολογικά υλικά (κολποτραχηλικά, ούρα κ.α.) μέσω ιατρικών συσκευών που χρησιμοποιούν ψηφιοποίηση όλου του πλακιδίου (whole slide digitalization) και αλγόριθμους τεχνητής νοημοσύνης (AI), βελτιώνο-



Πρόσωπο με πρόσωπο

ΣΥΝΕΝΤΕΥΞΗ

ντας τη διαγνωστική ικανότητα της κυτταρολογίας και μειώνοντας την ανάγκη περαιτέρω διερεύνησης προς όφελος του ασθενούς.

Ωστόσο, ζητήματα εγκυρότητας, διασφάλισης της ποιότητας, ηθικής (χρήση δεδομένων των ασθενών στους αλγόριθμους) και εδραίωσης αρχικά της ψηφιακής κυτταρολογίας, παραμένουν προκλήσεις για το προσεχές μέλλον.

Η Πολιτεία σας καλεί να διατυπώσετε τρεις προτάσεις για τη βελτίωση της πολιτικής υγείας που να αφορούν ασθενείς με νεοπλασματική νόσο... Τι θα προτείνετε;

Ένα Εθνικό Σχέδιο Δράσης για την καταπολέμηση του καρκίνου θα πρέπει μεταξύ άλλων να συμπεριλαμβάνει τα εξής:

I) Δημιουργία ενός ευέλικτου και αποτελεσματικού Εθνικού Ινστιτούτου για τον καρκίνο παρέχοντας ολοκληρωμένη προσέγγιση σε όλα τα επίπεδα, από την πρόληψη μέχρι τη φροντίδα για την επιβίωση από τον καρκίνο, μέσω του σύγχρονου επιστημονικού σχεδιασμού και της ενίσχυσης της έρευνας.

II) Δημιουργία και συνεχής υποστήριξη πληθυσμιακού Εθνικού Μητρώου Νεοπλασιών που θα επιτρέπει στους υπεύθυνους χάραξης πολιτικής για τον καρκίνο, να βασίσουν τις αποφάσεις για την κατανομή των πόρων υγείας στον καρκίνο, σε πραγματικά δεδομένα.

Πρέπει τα κακοήγη νεοπλάσματα να είναι βασική προτεραιότητα στην κατανομή των πόρων, ώστε να υπάρχει ισότητα στην πρόσβαση και βελτίωση της κοινωνικής ευημερίας.

III) Αντικατάσταση των πεπαλαιωμένων τεχνολογιών υγείας που η αποτελεσματικότητά τους σήμερα είναι ελάχιστη, με άλλες πιο αποτελεσματικές και σύγχρονες μέσω μιας ορθολογικότερης χρήσης των διαθέσιμων πόρων.

Πανδημία, φόβος για αναδυόμενες νέες λοιμώξεις,

πόλεμος στην ευρύτερη περιοχή μας, έκρηξη στις τιμές ενέργειας, πληθωρισμός, απειλές πολεμικής σύρραξης από τη γείτονα. Από την άλλη πλευρά καλοκαίρι, τουρισμός, φάρμακο που εξαφανίζει τον καρκίνο του παχέος εντέρου σύμφωνα με πρόσφατη μελέτη... Μπορούμε άραγε να είμαστε αισιόδοξοι;

Μέσα σε αυτό το «τσουνάμι» των κακών ειδήσεων υπάρχουν ευτυχώς και θετικές ειδήσεις, όπως για νέες θεραπείες που μπορούν να νικήσουν τον καρκίνο. Χρησιμοποιείται προς ώρας πειραματικά και ερευνητικά στη Μεγάλη Βρετανία και είναι σε θέση να σταματήσει, με ένα νέο τύπο ανοσοθεραπείας, έναν από τους τρεις καρκινικούς όγκους, ακόμη και σε ασθενείς με προχωρημένες μορφές καρκίνου του πνεύμονα, του εντέρου και του παγκρέατος που είναι ένας από τους πιο θανατηφόρους. Τα αποτελέσματα, αν και χρήζουν περαιτέρω έρευνας, φαίνονται ελπιδοφόρα για καρκίνους που διαφορετικά είναι δύσκολα να θεραπευτούν.

Επίσης μετά από έρευνα και κλινικές δοκιμές για τον καρκίνο του προστάτη νέα φάρμακα μπορούν να παρατείνουν τη ζωή των ανδρών ακόμη και όταν είναι σε προχωρημένη μορφή.

Ελπιδοφόρο είναι και ένα είδος θεραπείας, η θεραπεία των ραδιονουκλεϊδίων, όπου τα φάρμακα συνδέονται με όγκους.

Ανάλογα είναι και τα αποτελέσματα με νέες θεραπείες για ασθενείς με καρκίνο μαστού ή πνεύμονα προχωρημένου σταδίου, με σημαντική βελτίωση των ποσοστών επιβίωσης τους.

Σε κάθε περίπτωση, παρά την αύξηση της συχνότητας του, ο καρκίνος αντιμετωπίζεται σήμερα με μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα και τείνει να αποτελεί μια χρόνια νόσο, εκπέμποντας ένα μήνυμα για πιο αισιόδοξες προοπτικές.

Ωστόσο, η πρόληψη και η έγκαιρη διάγνωση δεν παύουν να αποτελούν τα κυριότερα όπλα μας στη μάχη ενάντια του καρκίνου.

Ενδοσκοπικό θέμα

ΟΙΣΟΦΑΓΟΣ BARRETT (OB)



Dr. Δημήτριος Καραπιπέρης MD-FEBG, Γαστρεντερολόγος.
Επιμελητής Α΄ στο Κεντρικό Νοσοκομείο του Norrköping Σουηδίας
Υπεύθυνος του Ενδοσκοπικού Τμήματος Norrköping Σουηδίας

Εισαγωγή

Οισοφάγος Barrett (OB) ορίζεται η οποιοδήποτε μήκους αντικατάσταση του πλακώδους επιθηλίου του κατώτερου οισοφάγου με μεταπλαστικό κυλινδρικό επιθήλιο, που αναγνωρίζεται ενδοσκοπικά και επιβεβαιώνεται ιστολογικά με βιοψίες ως εξειδικευμένη εντερικού τύπου μεταπλασία (φωτο 1).

Ο οισοφάγος Barrett θεωρείται προνεοπλασματική βλεννογονική αλλοίωση και πιστεύεται ότι είναι ο κυριότερος παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη αδενοκαρκινώματος (ΑΔΟ) του οισοφάγου.

Υπολογίζεται ότι ο σχετικός κίνδυνος ανάπτυξης αδενοκαρκινώματος του οισοφάγου είναι 30-40 φορές μεγαλύτερος σε ασθενείς με OB σε σύγκριση με ασθενείς που δεν έχουν μεταπλαστικό επιθήλιο. Η διαδικασία εξέλιξης του OB προς την ανάπτυξη κακοήθειας περιλαμβάνει την χαμηλού βαθμού δυσπλασία (low grade dysplasia, LGD) και την υψηλού βαθμού δυσπλασία (high grade dysplasia, HGD) πριν την ανάπτυξη του καρκίνου.

Ο OB δεν αποτελεί σπάνιο ενδοσκοπικό εύρημα. Ανεύρεσκεται στο 10-15% των ασθενών με οπισθοστερνικό καύσο και στο 5-6% των ασθενών χωρίς ενδείξεις γαστροοισοφαγικής παλινδρομικής νόσου, που υποβάλλονται σε ενδοσκόπηση.

Παράγοντες που επηρεάζουν την ανάπτυξη OB

Παράγοντες κινδύνου θεωρούνται:

- Η ηλικία
- Το ανδρικό φύλο

- Η λευκή φυλή
- Η συμπτωματολογία γαστροοισοφαγικής παλινδρομικής νόσου (ΓΟΠΝ)
- Η παχυσαρκία

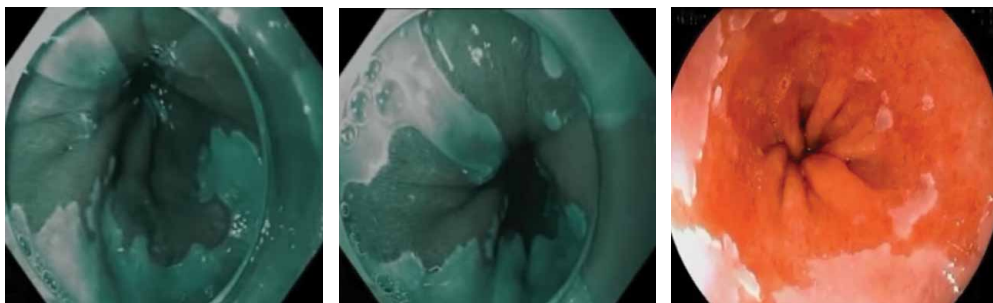
Ενώ μελέτες έχουν δείξει αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ OB και κατανάλωσης κόκκινου κρασιού, *Helicobacter Pylori* λοίμωξης και μαύρης φυλής.

Με δεδομένα την ισχυρή συσχέτιση OB και καρκίνου του οισοφάγου αφενός, και το υψηλό ποσοστό ασθενών με καρκίνο του οισοφάγου αφετέρου, όλες σχεδόν οι γαστρεντερολογικές κοινότητες έχουν υιοθετήσει προγράμματα ενδοσκοπικής παρακολούθησης και θεραπείας, σε μια προσπάθεια πρώιμης διάγνωσης της καρκινωματοδούς εξαλλαγής.

Στάδια ανάπτυξης αδενοκαρκινώματος του οισοφάγου

Η εξέλιξη σε καρκίνο του οισοφάγου γίνεται σταδιακά ακολουθώντας τα παρακάτω στάδια:

- **Στάδιο εντερικής μεταπλασίας (IM):** Τα κύτταρα του οισοφαγικού επιθηλίου έχουν αρχίσει να αλλάζουν γενετικά, το επιθήλιο παίρνει το κόκκινο χρώμα του εντερικού επιθηλίου, αντί του κανονικού και υγιούς ροζ του επιθηλίου του οισοφάγου. Σε αυτό το στάδιο έχει εμφανιστεί ο οισοφάγος Barrett, αλλά δεν έχει αναπτυχθεί δυσπλασία, η οποία εμφανίζεται στο επόμενο στάδιο.
- **Χαμηλού βαθμού δυσπλασία (LGD):** Λιγότερο από το 50% των μη φυσιολογικών κυττάρων έχουν



Φωτο 1. Ενδοσκοπικές εικόνες OB.

αρχίσει να αλλάζουν σε μέγεθος, σχήμα και οργάνωση και μπορεί να εμφανίζουν αύξηση του ρυθμού ανάπτυξής τους. Τα κύτταρα αυτά παραμένουν εντός του επιθηλίου του οισοφάγου και δεν διεισδύουν στα βαθύτερα στρώματα του οισοφάγου.

- **Υψηλού βαθμού δυσπλασία (HGD):** Όπως και στην χαμηλού βαθμού δυσπλασία, τα μη φυσιολογικά κύτταρα να παραμένουν εντός του επιθηλίου του οισοφάγου, αλλά περισσότερα από το 50% των κυττάρων αυτών επιδεικνύουν, μεγαλύτερη αύξηση ανωμαλιών του ρυθμού ανάπτυξης, του μεγέθους και της οργάνωσης.
- **Στάδιο Αδενοκαρκινώματος (ΑΔΟ):** Τα ανώμαλα κύτταρα έχουν πλέον ταχεία και ανεξέλεγκτη ανάπτυξη. Τα κύτταρα αυτά εισβάλλουν και στα βαθύτερα στρώματα του οισοφάγου και μπορεί να εξαπλωθούν πέρα από αυτόν. Αυτά τα κύτταρα μπορούν να εξελιχθούν σε κακοήθεις όγκους.

Οδηγίες επιτήρησης

Οι γενικές οδηγίες επιτήρησης περιλαμβάνουν:

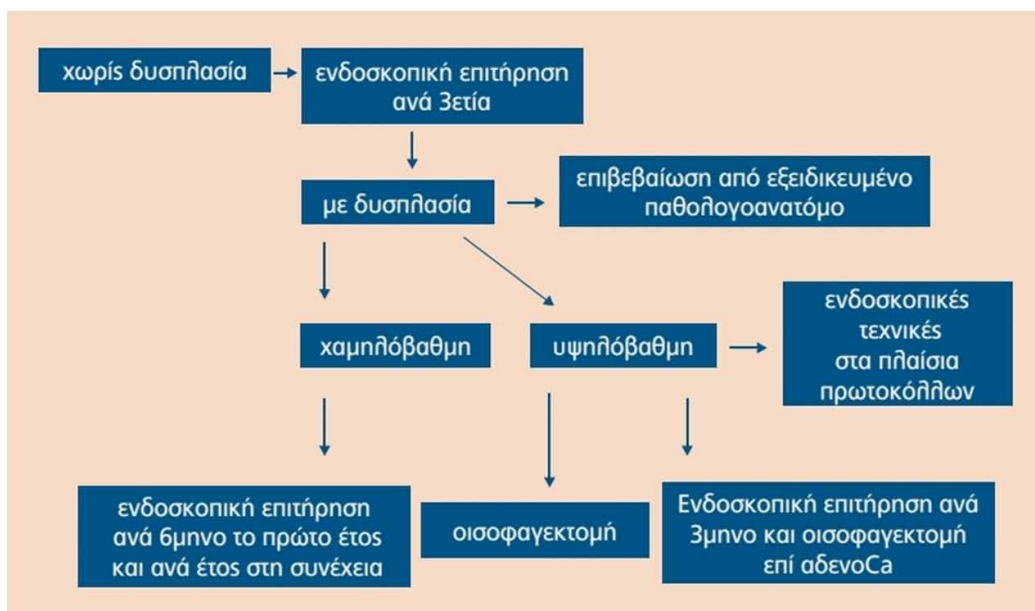
Η διάγνωση του OB γίνεται αν έχουμε αντικατάσταση του πλακώδους επιθηλίου του κατώτερου οισοφάγου με μεταπλαστικό κυλινδρικό επιθήλιο, που αναγνωρίζεται ενδοσκοπικά και επιβεβαιώνεται ιστολογικά με βιοψίες ως εξειδικευμένη εντερικού τύπου μεταπλασία.

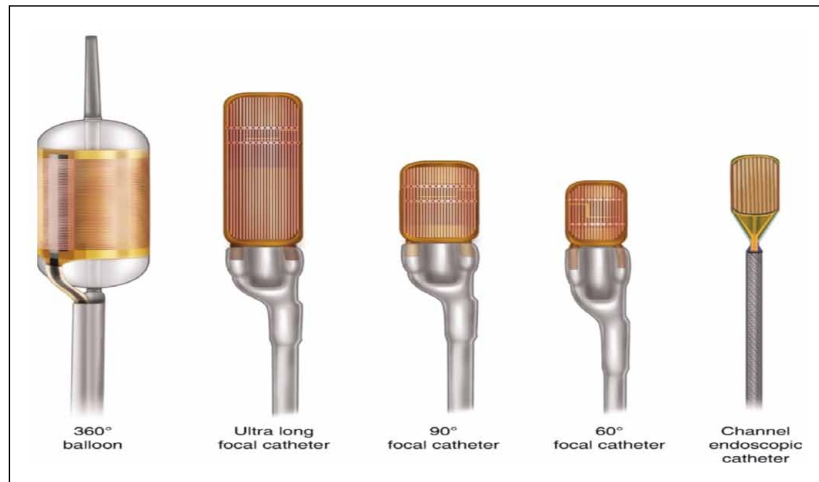
Μετά την πρώτη ενδοσκόπηση και εφόσον ο ασθενής παρουσιάζει φλεγμονή και ενδοσκοπική εικόνα OB τότε θα λάβει υψηλή δόση PPIs και θα επανέλθει σε έξι με οκτώ εβδομάδες για νέα ενδοσκόπηση. Τότε ο ενδοσκόπος θα χαρακτηρίσει τον OB σύμφωνα με Prague Criteria και θα πάρει βιοψίες σύμφωνα με Seattle Protocol.

Πρέπει να λαμβάνονται πολλαπλές φωτογραφίες ενώ η χρήση ειδικών ενδοσκοπίων νέας γενιάς με προηγμένες τεχνικές αλλά και ο ψεκασμός Acetylcysteine θεωρούνται απαραίτητα εργαλεία.

Ασθενείς με βιοψίες που έδειξαν «ακαθόριστη δυσπλασία» που επιβεβαιώνεται από δεύτερο ειδικό παθολογοανατόμο θα πρέπει να λάβουν υψηλότερη δόση PPIs και να επαναλάβουν την ενδοσκόπηση σε 6 μήνες.

Στρατηγική διάγνωσης και αντιμετώπισης του OB





Φωτό 2. RFA εξοπλισμός

Εάν δεν διαπιστωθεί σίγουρη δυσπλασία στις επόμενες βιοψίες, τότε η στρατηγική επιτήρησης θα πρέπει να ακολουθεί τη σύσταση για μη δυσπλαστικό OB.

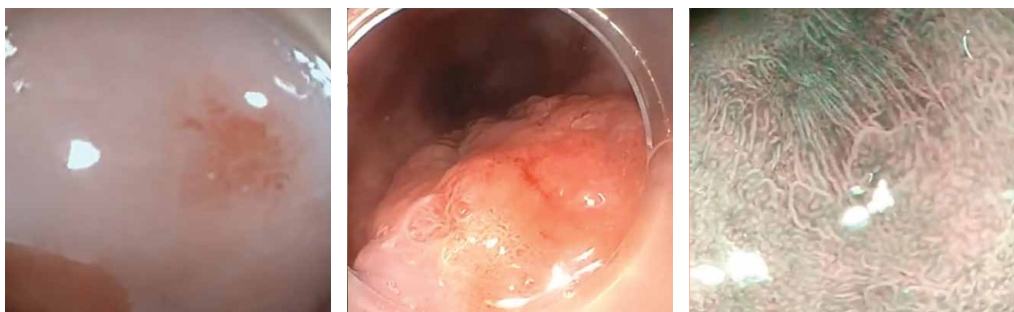
Εάν ένας ασθενής έχει συμπληρώσει το 75ο έτος της ηλικίας του κατά τη στιγμή της τελευταίας ενδοσκόπησης επιτήρησης και δεν έχει προηγούμενα στοιχεία δυσπλασίας, δεν θα πρέπει να πραγματοποιηθούν επακόλουθες ενδοσκόπησης επιτήρησης.

Οι ασθενείς με χαμηλόβαθμη δυσπλασία (LGD) στις βιοψίες που επιβεβαιώνονται από δεύτερο ειδικό παθολογοανατόμο θα πρέπει να παραπέμπονται σε ειδικό κέντρο για OB. Συνιστάται διάστημα επιτήρησης ανά 6 μήνες μετά την επιβεβαιωμένη διάγνωση LGD με θεραπεία RFA (φωτο 2). Μετά από δύο διαδοχικές ενδοσκοπήσεις

αρνητικές για δυσπλασία, μπορεί να ξεκινήσει τυπική επιτήρηση για ασθενείς με μη δυσπλαστικό OB μετά RFA, δηλαδή μια ενδοσκόπηση ανά έτος για 5 χρόνια.

Οι ασθενείς με HGD που επιβεβαιώνεται από έναν δεύτερο ειδικό παθολογοανατόμο θα πρέπει να παραπέμπονται σε ειδικό κέντρο για OB. Εκεί παρακολουθούνται ανά 3 μήνες και γίνεται θεραπεία με RFA. Στόχος είναι οι βιοψίες να μην δείχνουν δυσπλασία. Μετά από δύο διαδοχικές ενδοσκοπήσεις αρνητικές για δυσπλασία, μπορεί να ξεκινήσει τυπική επιτήρηση για ασθενείς με μη δυσπλαστικό OB.

Στόχοι της ενδοσκοπικής θεραπείας είναι η εξαίρεση οποιασδήποτε ορατής βλεννογονικής βλάβης (φωτό 3) με την τεχνική της EMR ή ESD και ακολούθως η



Φωτο 3. Βλεννογονικές βλάβες στον οισοφάγο Barrett.

ενδοσκοπική εξάλειψη (καταστροφή) του μεταπλαστικού επιθηλίου και η επαναφορά του φυσιολογικού πλακώδους επιθηλίου (φωτο 4).

Η καταστροφή του μεταπλαστικού επιθηλίου με ραδιοσυχνότητες (radiofrequency ablation, RFA) είναι μια ενδοσκοπική επεμβατική μέθοδος με εξαιρετικά αποτελέσματα. Συνήθως μετά την 2η ή 3η θεραπεία οι βλάβες υποστρέφουν.

Η RFA θεραπεία περιλαμβάνει το HALO μπαλόνι 360° για μεγάλες βλάβες αλλά και ειδικούς καθετήρες που μπορεί να χρησιμοποιηθούν εντός και εκτός του καναλιού του ενδοσκοπίου, ανάλογα με την έκταση των βλαβών (φωτο 2).

Όλες οι ορατές ανωμαλίες θα πρέπει να αφαιρούνται με τεχνικές ενδοσκοπικής εκτομής EMR ή ESD για επαρκή ιστοπαθολογική σταδιοποίηση.

Η ενδοσκοπική εκτομή είναι η θεραπεία πρώτης επιλογής για την T1a EAC ιστοπαθολογική βλάβη.

Στην εκτομή με EMR ή bandning EMR θέλουμε en block εκτομή.

Για βλάβες άνω των 2cm προτιμάμε την ESD μέθοδο.

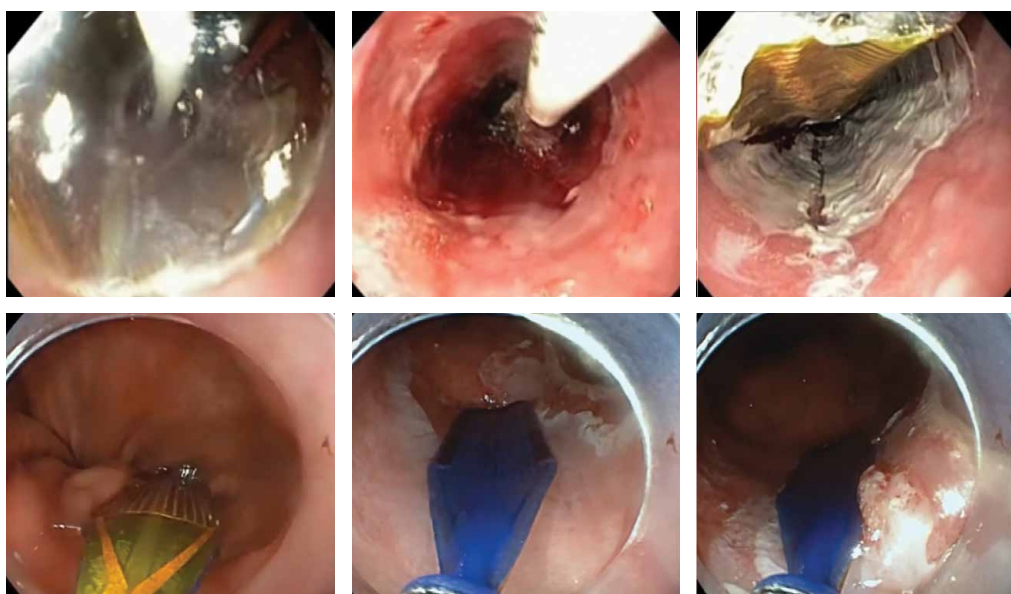
Μετά την ενδοσκοπική εκτομή ορατών ανωμαλιών που περιέχουν οποιοδήποτε βαθμό δυσπλασίας ή νεοπλασίας, θα πρέπει να επιδιωχθεί η πλήρης εκρίζωση όλου του εναπομείναντος επιθηλίου Barrett, κατά προτίμηση με RFA.

Ενδείξεις Ενδοσκοπικής Θεραπείας:

- Βλάβη που εντοπίζεται στο βλεννογόνο
- Χωρίς παθολογικούς λεμφαδένες
- Καλής έως μέτριας διαφοροποίησης
- Χωρίς παρουσία λεμφαγγειακής διήθησης στη βλάβη που εξαιρέθηκε ενδοσκοπικά

Συμπεράσματα

1. Ο ΟΒ αποτελεί προνεοπλασματική βλεννογονική αλλοίωση και είναι ο κυριότερος παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη αδενοκαρκινώματος του οισοφάγου.
2. Η πλειοψηφία των ασθενών με ΟΒ δεν θα εμφανίσει αδενοκαρκίνωμα του οισοφάγου και τελικά ποιοι παράγοντες επηρεάζουν την εξέλιξη της νόσου δεν είναι



Φωτο 4. Θεραπεία ΟΒ με HALO balloon 360° και Endochannel Catheter.



πλήρως ξεκαθαρισμένο, πέραν βέβαια της έκθεσης του βλεννογόνου στο οξύ.

3. Η τακτική ενδοσκοπική παρακολούθηση των ασθενών, με αναλυτικό έλεγχο του μεταπλαστικού επιθηλίου και λήψη βιοψιών συνιστάται σε όλες τις οδηγίες των Γαστρεντερολογικών Εταιρειών παγκοσμίως.
4. Ο ρόλος ενός εξειδικευμένου παθολογοανατόμου είναι ιδιαίτερα σημαντικός.
5. Η ενδοσκοπική παρέμβαση, ιδίως σε πρώιμα στάδια της νόσου, σε συνδυασμό με την RFA τεχνική μπορεί να επηρεάσει συνολικά την φυσική ιστορία και εξέλιξη της νόσου.
6. Η RFA τεχνική προσφέρει πολύ καλά αποτελέσματα στην ενδοσκοπική θεραπεία του ΟΒ και έχει τύχει ενθουσιώδους υποδοχής και ευρύτατης αποδοχής από σχεδόν όλους τους γαστρεντερολόγους που ασχολούνται με τον οισοφάγο Barrett.

Προτεινόμενη βιβλιογραφία

1. Dumonceau J-M, Hassan C, Riphaus A, Ponchon T. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline development policy. Endoscopy 2012; 44: 626 - 629.
2. Ronkainen J, Aho P, Storskrubb T, et al. Prevalence of Barrett's Esophagus in the general population; an endoscopic study. Gastroenterology 2005; 129:1670-7.
3. Araki K, Ohno S, Egashira A, et al. Pathologic features of superficial esophagus squamous cell carcinoma with lymph node and distal metastasis. Cancer 2002;94: 570-575.
4. Sharma P. Barrett's esophagus. N. Engl J Med 2009; 361:2548-56.
5. Shaheen NJ, Fretz DJ. When to consider endoscopic ablation therapy for Barrett's esophagus. Curr Opin Gastroenterol 2010; 26:361- 6.



Κλινικό θέμα

ΠΡΟΛΗΨΗ ΗΠΑΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ (ΗΚΚ)

Παπαρίζου Αθανασία, Ειδικευόμενη Γαστρεντερολόγος¹

Μελά Μαρία, Γαστρεντερολόγος, Διευθύντρια Ε.Σ.Υ.²

^{1,2}Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ο Ευαγγελισμός- Πολυκλινική»

Επιδημιολογία

Ο ηπατοκυτταρικός καρκίνος (ΗΚΚ) είναι ο πέμπτος πιο συχνός καρκίνος και αποτελεί τη δεύτερη πιο συχνή αίτια θανάτου από καρκίνο παγκοσμίως, με 854.000 νέες περιπτώσεις και 810.000 θανάτους ανά έτος. Το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα είναι η πιο συχνή μορφή καρκίνου του ήπατος αντιπροσωπεύοντας περίπου το 90% όλων των πρωτοπαθών καρκίνων του. Η συχνότητα του ΗΚΚ αυξάνεται τόσο στην Ευρώπη όσο και παγκοσμίως. Η επίπτωση του ΗΚΚ αυξάνεται προοδευτικά με την πρόοδο της ηλικίας σε όλους τους πληθυσμούς, φτάνοντας στο μέγιστο στα 70 έτη και με τριπλάσια επικράτηση στους άνδρες από τις γυναίκες.

Παράγοντες κινδύνου

Περίπου το 90% των ΗΚΚ σχετίζονται με γνωστή υποκείμενη παθολογία του ήπατος, η οποία συχνά εμφανίζεται σε έδαφος χρόνιας ιογενούς ηπατίτιδας (Β και C), πρόσληψης αλκοόλ και έκθεσης σε αφλατοξίνες. Στην Αφρική και στην Ανατολική Ασία, το μεγαλύτερο ποσοστό καρκίνου προκαλείται από την ηπατίτιδα Β (60%)· αντιθέτως στον δυτικό κόσμο μόνο το 20% των περιπτώσεων αποδίδεται σε λοίμωξη από HBV, ενώ η χρόνια ηπατίτιδα C φαίνεται να είναι ο κυριότερος παράγοντας κινδύνου. Παγκοσμίως, περίπου το 54% των περιπτώσεων αποδίδεται σε λοίμωξη από HBV, ενώ το 31% οφείλεται σε λοίμωξη από HCV και το 15% σχετίζεται με άλλες αιτίες. Ακόμη η HCV λοίμωξη έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο για ΗΚΚ και ο καρκίνος αναπτύσσεται σχεδόν αποκλειστικά σε άτομα με HCV και προχωρημένη ηπατική ίνωση ή κίρρωση.

Η κίρρωση είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για ΗΚΚ και μπορεί να προκαλείται από χρόνια ιογενή ηπατίτιδα, χρόνια κατάχρηση αλκοόλ, επίκτητα και κληρονομικά μεταβολικά νοσήματα, όπως η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος, η αιμοχρωμάτωση, η νόσος Wilson ή σε ορισμένες περιπτώσεις η ανεπάρκεια α1-αντιθρυψίνης. Στα δυτικά έθνη, η μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα που σχετίζεται με την παχυσαρκία είναι

η ταχύτερα αυξανόμενη αιτία ηπατικής ανεπάρκειας και ΗΚΚ. Στο 80% των ατόμων που διαγιγνώσκονται με ΗΚΚ προϋπάρχει η κίρρωση. Όλες οι αιτιολογικές μορφές κίρρωσης μπορεί να οδηγήσουν σε ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, αλλά ο κίνδυνος είναι υψηλότερος στους ασθενείς με χρόνια ιογενή ηπατίτιδα. Συνολικά, το ένα τρίτο των κίρρωτικών ασθενών θα αναπτύξουν ΗΚΚ κατά τη διάρκεια της ζωής τους.

Πρόληψη

Ο σκοπός της πρωτογενούς πρόληψης του ΗΚΚ είναι ο εντοπισμός και η εξάλειψη των παραγόντων κινδύνου που δημιουργούν χρόνια ηπατική νόσο και στους ασθενείς με κίρρωση η θεραπεία υποκείμενων χρόνιων ηπατικών παθήσεων πριν από την έναρξη του ΗΚΚ. Γενικά, οι χρόνιες ηπατοπάθειες θα πρέπει να θεραπεύονται ώστε να αποφεύγεται η πρόοδος της ηπατικής νόσου. Οι πιο κοινές αιτίες για χρόνια ηπατική νόσο και κίρρωση είναι οι ηπατίτιδες Β και C, η κατανάλωση αλκοόλ, η παχυσαρκία και τα μεταβολικά σύνδρομα, οι αυτοάνοσες και οι γενετικές διαταραχές και η έκθεση σε τοξίνες. Παρά το γεγονός ότι η καθεμία έχει μοναδικούς μοριακούς μηχανισμούς, οι διεργασίες καταλήγουν σε ένα κοινό παθογόνο μονοπάτι που χαρακτηρίζεται από επίμονη ηπατοκυτταρική βλάβη, χρόνια φλεγμονή, προοδευτική ηπατική ίνωση και τελικά ηπατοκαρκινογένεση με ανάπτυξη του ΗΚΚ.

Ιογενής Ηπατίτιδα Β

Η προφύλαξη από την ηπατίτιδα Β μπορεί να επιτευχθεί με καθολικό εμβολιασμό κατά του ιού. Από το Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας συστήνεται εμβολιασμός κατά της ηπατίτιδας Β για όλα τα νεογνά και τις ομάδες υψηλού κινδύνου. Καθώς η περιγεννητική ή πρώιμη μεταγεννητική μετάδοση είναι σημαντική αιτία χρόνιας ηπατίτιδας Β παγκοσμίως, η πρώτη δόση του εμβολίου έναντι της ηπατίτιδας Β θα πρέπει να χορηγείται όσο πιο σύντομα μετά τη γέννηση, στις πρώτες 24 ώρες. Ο εμβολιασμός γίνεται σε 3 δόσεις ως ενδομυϊκές ενέσεις. Η πρώτη και η δεύτερη δόση χορηγούνται με διαφορά



ενός έως δύο μηνών. Η τρίτη αναμνηστική δόση χορηγείται 6 έως 12 μήνες μετά τη δεύτερη δόση. Μετά την ολοκλήρωση των τριών δόσεων του εμβολίου, το 90% των υγιών ενηλίκων και πάνω από το 95% των παιδιών θα αναπτύξουν προστατευτικά αντισώματα. Η ανταπόκριση στο εμβόλιο μειώνεται με την ηλικία. Σε νεογνά που προέρχονται από μητέρες με χρόνια ηπατίτιδα Β συνίσταται περαιτέρω προστασία με τη χορήγηση υπεράνοσης γ σφαιρίνης. Ο εμβολιασμός συστήνεται και σε άτομα με αυξημένο κίνδυνο για επίκτητη λοίμωξη, όπως στους επαγγελματίες υγείας, στους ταξιδιώτες σε περιοχές όπου η HBV λοίμωξη είναι ενδημική, στους χρήστες ενδοφλέβιων ουσιών και στους ανθρώπους με πολλαπλούς σεξουαλικούς συντρόφους.

Η φαρμακευτική αγωγή για την οξεία λοίμωξη από HBV σπάνια χρειάζεται για ενήλικες, καθώς η συντριπτική πλειονότητα των ατόμων αποβάλλει τον ιό μόνο με ήπια ηπατίτιδα. Ωστόσο, για άτομα που αναπτύσσουν κεραυνοβόλο ηπατίτιδα ή χρόνια λοίμωξη, ενδείκνυται η αντιϊκή θεραπεία. Σε ασθενείς με χρόνια ιογενή ηπατίτιδα Β, συστήνεται αντιϊκή θεραπεία, ώστε να επιτευχθεί διατήρηση της καταστολής της HBV λοίμωξης, καθώς από μελέτες έχει αποδειχθεί πως μειώνεται ο κίνδυνος για ΗΚΚ. Μεταξύ των ασθενών με χρόνια μόλυνση από HBV, τα αποτελέσματα έχουν βελτιωθεί τις τελευταίες τρεις δεκαετίες, λόγω της ανάπτυξης θεραπειών με βάση την ιντερφερόνη και νουκλεοσιδικών/νουκλεοτιδικών ανάλογων (NAs). Η αντιϊκή θεραπεία, ανεξάρτητα από τον τύπο του φαρμάκου, έχει αποδειχθεί ότι μειώνει το ποσοστό της τριετούς επίπτωσης του ΗΚΚ από 4% σε 1,5% και το ποσοστό της πενταετούς επίπτωσης του ΗΚΚ από 12% σε 5,1%. Τα διαθέσιμα NA είναι η λαμβουδίνη, η αδεφοβίρη, η τενοφοβίρη και η εντεκαβίρη. Η εντεκαβίρη και η τενοφοβίρη είναι νεότεροι παράγοντες NA που έχουν δείξει ανώτερη αποτελεσματικότητα από τη λαμβουδίνη και την αδεφοβίρη, επιτυγχάνοντας μακροχρόνια ιολογική ανταπόκριση στο 95% των ασθενών και υποστροφή της κίρρωσης στο 71-96% των ασθενών σε 3ετή παρακολούθηση. Η εντεκαβίρη και η τενοφοβίρη συνίστανται γενικά ως πρώτης γραμμής θεραπεία στην

Ευρώπη και την Αμερική. Ενώ το ΗΚΚ μπορεί να αναπτυχθεί σε ασθενείς με χρόνια HBV χωρίς κίρρωση, η πλειονότητα των ασθενών με HBV που αναπτύσσουν ΗΚΚ θα έχουν κίρρωση. Αν υπάρχει κίρρωση, η αντιϊκή θεραπεία είναι ωφέλιμη καθώς αποτρέπει τη περαιτέρω πρόοδο και την μη αντιρρόπηση της κίρρωσης.

Ιογενής ηπατίτιδα C

Η HCV λοίμωξη συχνά εμφανίζεται με μια ήπια οξεία φάση και η πλειονότητα των ασθενών δεν γνωρίζει την κατάσταση μόλυνσης, έως ότου εμφανιστούν σημεία χρόνιας ηπατικής νόσου αρκετές δεκαετίες αργότερα. Περίπου το 80% των λοιμώξεων από HCV εξελίσσονται σε χρόνια ηπατίτιδα, εκ των οποίων το 15% θα εξελιχθεί σε κίρρωση. Επειδή η νόσος είναι συχνά σιωπηλή για πολλά χρόνια, εξακολουθεί να υπάρχει το εμπόδιο στον εντοπισμό ασθενών που έχουν μολυνθεί, καθώς ο τακτικός έλεγχος για HCV δεν εφαρμόζεται στις περισσότερες χώρες. Οι λοιμώξεις από HCV και HBV που σχετίζονται με τη μετάγγιση παραγώγων αίματος έχουν ουσιαστικά εξαλειφθεί στις βιομηχανικές χώρες με τον έλεγχο όλων των αιμοδοτών για την ανίχνευση αυτών των ιών. Δυστυχώς, ο έλεγχος του αίματος για ιούς που μεταδίδονται στο αίμα δεν είναι εφικτός σε πολλές χώρες χαμηλού εισοδήματος.

Παρά τη σημαντική έρευνα επί σειρά ετών στην ανάπτυξη ενός εμβολίου κατά της HCV, στη παρούσα φάση δεν υπάρχει διαθέσιμο προστατευτικό εμβόλιο έναντι της ηπατίτιδας C.

Αντιϊκή θεραπεία, με τα νεότερα φάρμακα (direct-acting antivirals, DAAs), συστήνεται και στην ηπατίτιδα C με στόχο την μακροχρόνια ιολογική ανταπόκριση. Η μακροχρόνια ιολογική ανταπόκριση σχετίζεται με σημαντική μείωση στη θνησιμότητα από κάθε αιτία, την εξέλιξη της ηπατικής ίνωσης και την ηπατοκαρκινογένεση, αλλά δεν εξαλείφει πλήρως το κίνδυνο για ΗΚΚ. Ο κίνδυνος για ΗΚΚ μετά από μακροχρόνια ιολογική ανταπόκριση εμφανίζεται υψηλότερος σε ασθενείς με προχωρημένη ηπατική ίνωση και σακχαρώδη διαβήτη. Σε κίρρωτικούς



Κλινικό θέμα

ΠΡΟΛΗΨΗ ΗΠΑΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ (ΗΚΚ)

ασθενείς, η αντιϊκή θεραπεία είναι αναγκαία. Σύμφωνα με μελέτες, η μείωση του κινδύνου για ΗΚΚ δεν εξαρτάται από τη θεραπεία που έχει λάβει ο ασθενής.

Αλκοόλ

Η αλκοολική κίρρωση επηρεάζει πάνω από 16 εκατομμύρια ανθρώπους παγκοσμίως και ευθύνεται για το 80% των θανάτων που οφείλονται σε ηπατική ανεπάρκεια. Από τους χρόνιους χρήστες αλκοόλ, το 10-20% θα αναπτύξει κίρρωση, εκ των οποίων το 10% θα αναπτύξει ΗΚΚ. Ο κίνδυνος ανάπτυξης ΗΚΚ αυξάνεται όταν η ημερήσια πρόσληψη αλκοόλ υπερβαίνει τα έξι ποτά την ημέρα για περισσότερα από 10 χρόνια. Οι γυναίκες είναι πιο ευαίσθητες στην ηπατοτοξικότητα που προκαλείται από το αλκοόλ, πιθανώς λόγω των βραδύτερων ρυθμών μεταβολισμού του αλκοόλ και της μεγαλύτερης έκθεσης σε ηπατοτοξικά υποπροϊόντα της αλκοόλης.

Η πρώιμη διάγνωση της αλκοολικής ηπατικής νόσου είναι σημαντική, ώστε να ενθαρρυνθεί ο ασθενής για τη διακοπή του αλκοόλ, ελαχιστοποιώντας τη πρόοδο της ηπατικής ίνωσης και να αποφευχθούν οι επιπλοκές που σχετίζονται με τη κίρρωση, όπως ο ΗΚΚ. Η διακοπή του αλκοόλ μπορεί να επιτευχθεί μέσω ενός συνδυασμού ψυχοκοινωνικών παρεμβάσεων και φαρμακολογικής θεραπείας. Η νηφαλιότητα είναι δύσκολη τόσο για την απόκτηση όσο και για τη διατήρηση της αποχής. Η δι-σουλφιδράμη είναι το πρώτο εγκεκριμένο από τον FDA φάρμακο για την κατάχρηση αλκοόλ. Η δισουλφιδράμη προκαλεί αποστροφή προς το αλκοόλ και έχει αποδειχθεί ότι μειώνει αποτελεσματικά τα ποσοστά υποτροπής, αλλά θα πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με σοβαρή αλκοολική ηπατική νόσο λόγω πιθανής ηπατοτοξικότητας. Ωστόσο, πολλές φορές η συμμόρφωση των ασθενών στη θεραπεία είναι ανεπαρκής, περιορίζοντας την ευρέως διαδεδομένη χρησιμότητά της. Πιο πρόσφατα, έχουν χρησιμοποιηθεί η ναλτρεξόνη, η ναλμεφένη και η ακαμπρόσατη. Όλα αυτά τα φάρμακα είναι εγκεκριμένα για τη θεραπεία των ψυχοκοινωνικών διαταραχών από το αλκοόλ. Η ακαμπρόσατη είναι εγκεκριμένη για την αποχή, ενώ η ναλμεφένη είναι εγκεκριμένη για τη μείωση της

βαριάς κατανάλωσης αλκοόλ. Επίσης, η βακλοφένη, ένας εκλεκτικός αγωνιστής των υποδοχέων GABA_B, είναι η μόνη φαρμακολογική θεραπεία για τον αλκοολισμό που έχει εγκριθεί για χρήση σε ασθενείς με προχωρημένη ηπατική νόσο. Η βακλοφένη αυξάνει το ποσοστό αποχής, αποτρέπει την υποτροπή σε αλκοολικούς ασθενείς και έχει προληπτικό αποτέλεσμα έναντι του ΗΚΚ.

Μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος (NAFLD), μεταβολικό σύνδρομο και παχυσαρκία

Η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος είναι από τις συχνότερες χρόνιες ηπατοπάθειες στο Δυτικό κόσμο. Αν και μπορεί να εμφανιστεί και σε αδύνατους ασθενείς, αυτή η κατάσταση σχετίζεται σε μεγάλο βαθμό με την παχυσαρκία (έως και το 90% των ασθενών). Η παθογένεια του ΗΚΚ στη μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος είναι πολυπαραγοντική και περιλαμβάνει μηχανισμούς που προκαλούνται από την παχυσαρκία και οδηγούν σε χρόνια χαμηλού βαθμού φλεγμονή. Ο κίνδυνος για ΗΚΚ αυξάνεται στην παχυσαρκία και τον διαβήτη, που αποτελούν δύο κύριους παράγοντες κινδύνου για NAFLD. Ακόμη και απουσία κίρρωσης, έχει αναφερθεί εξέλιξη από μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα σε ΗΚΚ.

Αν και πολλά φάρμακα που στοχεύουν την ομοιοστάση των λιπιδίων και το μεταβολισμό της γλυκόζης χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της παχυσαρκίας και του διαβήτη, δεν υπάρχουν επί του παρόντος εγκεκριμένα από τον FDA φάρμακα που να στοχεύουν ειδικά στη μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα. Μέχρι σήμερα, οι μόνες αποδεκτές θεραπείες για τη NAFLD είναι η απώλεια βάρους με την υιοθέτηση υγιεινο-διαιτητικών συνηθειών, με τη τροποποίηση του τρόπου ζωής ή με τη βαριατρική χειρουργική. Από πρόσφατες μελέτες σε ασθενείς που έχασαν βάρος, φάνηκε πως άτομα που μπόρεσαν να χάσουν τουλάχιστον το 5% του σωματικού τους βάρους εμφάνισαν σημαντική μείωση της ηπατικής στεατώσεως. Στους παχύσαρκους ασθενείς με NAFLD, όταν υπάρχει απώλεια βάρους 7-10% μπορεί να παρατηρηθεί βελτίωση των ηπατικών ενζύμων και των ιστολογικών



ευρημάτων (φλεγμονής και ίνωσης). Οι διατροφικές συστάσεις θα πρέπει να βασίζονται στον περιορισμό των θερμίδων και στον αποκλεισμό επεξεργασμένων τροφίμων και προϊόντων με υψηλή περιεκτικότητα σε φρουκτόζη. Διαιτολόγιο σύμφωνα με το πρότυπο της μεσογειακής διατροφής θα πρέπει να συστήνεται. Η σωματική δραστηριότητα, είτε κάνοντας αερόβια άσκηση είτε ασκήσεις αντίστασης, μπορεί να βελτιώσει την ηπατική στεάτωση και τους μεταβολικούς δείκτες ακόμη και χωρίς απώλεια βάρους. Στους διαβητικούς, η χρήση μετφορμίνης σχετίζεται με μειωμένη επίπτωση ΗΚΚ. Η πιογλιταζόν είναι ένα άλλο φάρμακο για τον διαβήτη που έδειξε πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα ως παράγοντας κατά της στεατοηπατίτιδας. Επιπλέον, η πρόσληψη στατινών μειώνει την LDL χοληστερόλη, τον καρδιαγγειακό κίνδυνο και τον κίνδυνο για ανάπτυξη ΗΚΚ. Η βιταμίνη Ε (800 IU/ημέρα) βελτιώνει τη στεάτωση και τη φλεγμονή σε ένα ποσοστό ασθενών με μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα

Επιτήρηση του ΗΚΚ

Ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΗΚΚ, θα πρέπει να εισάγονται σε προγράμματα επιτήρησης, καθώς έτσι αυξάνεται η συνολική τους επιβίωση. Σύμφωνα με τις οδηγίες της EASL και της AASLD πρέπει να επιτηρούνται όλοι οι κίρρωτικοί ασθενείς, ανεξαρτήτου αιτιολογίας, με Child-Pugh και B. Δεν συστήνεται επιτήρηση στους κίρρωτικούς σταδίου Child Pugh C, δεδομένου της μειωμένης επιβίωσης αυτών των ασθενών, εκτός και αν είναι στη λίστα μεταμόσχευσης.

Οι οδηγίες της EASL προτείνουν επιτήρηση και στους μη κίρρωτικούς Καυκάσιους ασθενείς με HBV, που έχουν ενδιάμεσο ή υψηλό ρίσκο για ΗΚΚ, σύμφωνα με το PAGE-B score. Το PAGE-B score βασίζεται στη δεκαετία της ηλικίας (16-29=1, 30-39=2, 40-49=4, 50-59=6, 60-69=8, ≥70=10), στο φύλο (άνδρας=6, γυναίκα=0) και στον αριθμό των αιμοπεταλίων ($\geq 200.000=0$, $100.000-199.999=1$, $<100.000=2$). Οι ασθενείς θεωρούνται ενδιάμεσου κινδύνου όταν έχουν σκορ 10-17 και υψηλού κινδύνου με σκορ ≥ 18 .

Επιπλέον ορισμένες οδηγίες προτείνουν επιτήρηση σε μη κίρρωτικούς ασθενείς με HBV και με οποιοδήποτε από τα ακόλουθα χαρακτηριστικά:

- Ενεργή ηπατίτιδα (αυξημένη ALT και/ή υψηλό ιικό φορτίο)
- Οικογενειακό ιστορικό ΗΚΚ
- Αφρικανοί και Αφροαμερικανοί
- Άνδρες Ασιάτες άνω των 40 ετών
- Γυναίκες Ασιάτισσες άνω των 50 ετών

Μερικές οδηγίες, όπως και της EASL, προτείνουν επιτήρηση σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C και προχωρημένη ηπατική ίνωση (σταδίου F3).

Η επιτήρηση θα πρέπει να διεξάγεται με υπερηχογράφημα ήπατος, με ή χωρίς την εξέταση της άλφα-φετοπρωτεΐνης (AFP), κάθε 6 μήνες.

Η αξονική τομογραφία (CT) και η μαγνητική τομογραφία (MRI) δεν συνιστώνται ως η κύρια μέθοδος παρακολούθησης, αλλά μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε επιλεγμένους ασθενείς με μη διαγνωστικό υπερηχογράφημα. Επιπλέον, η CT και η MRI συστήνονται να χρησιμοποιούνται για περαιτέρω χαρακτηρισμό βλαβών ≥ 1 cm που διαπιστώνονται κατά την επιτήρηση.

Σύμφωνα με τις οδηγίες της EASL, τους ασθενείς με βλάβη μικρότερη από 1 cm τους παρακολουθούμε τακτικά σε μικρά χρονικά διαστήματα, λιγότερο από 4 μήνες, για τουλάχιστον ένα χρόνο. Αν η βλάβη εξαφανιστεί ή παραμένει μικρότερη του 1 cm, ο ασθενής μπορεί να ξαναγυρίσει στη συνήθη επιτήρηση ανά 6 μήνες. Αν η βλάβη μεγαλώσει πάνω από 1 cm ή αν αναπτυχθεί μια νέα βλάβη ≥ 1 cm ή αν αυξηθεί η AFP, τότε συστήνουμε αξονική τομογραφία με ενδοφλέβιο σκιαγραφικό ή μαγνητική τομογραφία ήπατος για χαρακτηρισμό της βλάβης. Θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί υπερηχογράφημα ήπατος με έγχυση σκιαγραφικού για χαρακτηρισμό της βλάβης και σε περίπτωση κακοήθειας να προχωρήσουμε σε CT ή MRI για σταδιοποίηση του όγκου και των ορίων του στο ήπαρ.



Κλινικό θέμα

ΠΡΟΛΗΨΗ ΗΠΑΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ (ΗΚΚ)

Προτεινόμενη βιβλιογραφία

1. Galle P, Forner A, Llovet J, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul J et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*. 2018;69(1):182-236.
2. Marrero J, Kulik L, Sirlin C, Zhu A, Finn R, Abecassis M et al. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;68(2):723-750.
3. Schwartz J., Carithers R. Epidemiology and risk factors for hepatocellular carcinoma. *Uptodate*
4. Colombo M., Sirlin C. Surveillance for hepatocellular carcinoma in adults. *Uptodate*
5. Thursz M, Gual A, Lackner C, Mathurin P, Moreno C, Spahr L et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *Journal of Hepatology*. 2018;69(1):154-181.
6. Erstad D, Razavi A, Li S, Tanabe K, Fuchs B. Prevention Strategies for Hepatocellular Carcinoma. *Molecular and Translational Medicine*. 2019;255-289.
7. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*. 2016;64(6):1388-1402.

Η Γαστρεντερολογία στο διαδίκτυο

ΠΡΟΛΑΜΒΑΝΟΝΤΑΣ ΤΟΝ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΟ ΓΑΣΤΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΜΕ ΤΗ ΒΟΗΘΕΙΑ ΤΗΣ ΤΕΧΝΗΤΗΣ ΝΟΗΜΟΣΥΝΗΣ

Αθανάσιος Δ. Σιούλας, Γαστρεντερολόγος, ΔΘΚΑ ΥΓΕΙΑ, Αθήνα



Ο γαστρικός καρκίνος (ΓΚ) αποτελεί σε παγκόσμιο επίπεδο την τρίτη αιτία θανάτου από κακοήγη νοσήματα. Η αλληλουχία των αλλαγών του γαστρικού βλεννογόνου κατά την καρκινογένεση περιλαμβάνει, ως γνωστόν, τη διαδοχική μετάπτωση από τη χρόνια φλεγμονή στην ατροφία, την εντερική μετάπλαση, την χαμηλόβαθμη δυσπλασία, την υψηλόβαθμη δυσπλασία και τελικά, τον καρκίνο. Ο πρώιμος ΓΚ, δηλ. το αδενοκαρκίνωμα που περιορίζεται στον βλεννογόνο ή τον υποβλεννογόνο χιτώνα ανεξαρτήτως της ύπαρξης ή όχι επιχώριας λεμφαδενοπάθειας (T1N0/1M0), αποτελεί το 15-57% των περιστατικών ΓΚ με την επίπτωσή του να είναι ιδιαίτερα αυξημένη σε περιοχές της ανατολικής Ασίας. Σχετίζεται με πολύ καλύτερη πρόγνωση δεδομένου πως η 5ετής επιβίωση φτάνει το 90%. Ο πρώιμος ΓΚ αποτέλεσε την αφορμή ανάπτυξης σημαντικών τεχνολογικών εξελίξεων στην ενδοσκόπηση, όπως είναι η μεγεθυντική ενδοσκόπηση και η εικονική χρωμοενδοσκόπηση. Επιπρόσθετα, αξιόλογο ποσοστό των περιστατικών πρώιμου ΓΚ αντιμετωπίζεται θεραπευτικά με τοπική ενδοσκοπική εκτομή, κυρίως με τη μέθοδο της ενδοσκοπικής υποβλεννογονίας διατομής (ESD). Από τα παραπάνω, είναι εμφανές πως η έγκαιρη διάγνωση του πρώιμου ΓΚ αποτελεί εξαιρετικής σημασίας βήμα στη μείωση της θνητότητας από ΓΚ, ιδίως σε περιοχές υψηλού επιπολασμού του νοσήματος.

Η μεγεθυντική ενδοσκόπηση συνδυασμένη με χρήση εικονικής χρωμοενδοσκόπησης (M-NBI) αξιοποιεί χαρακτηριστικά της μικροαγγειακής αρχιτεκτονικής και της επιφανειακής δομής, παρέχοντας μεγαλύτερη διαγνωστική ακρίβεια για τις διάφορες βλάβες σε σύγκριση με τη συμβατική ενδοσκόπηση λευκού φωτός. Από την άλλη πλευρά, η ικανότητα των μη εξειδικευμένων σε αυτές τις μεθόδους να διαφοροδιαγιγνώσκουν καλοήθεις από κακοήθεις βλάβες έχει δείξει πως είναι μάλλον απογοητευτική.

Προκειμένου να ξεπεραστεί το πρόβλημα, ερευνητές από την Κίνα ανέπτυξαν και μελέτησαν ένα τεχνητό νευρωνικό δίκτυο (ΤΝΔ) το οποίο δύναται να αναλύει βλεννογονικές εικόνες με την τεχνολογία M-NBI και να ανιχνεύει τις περιπτώσεις πρώιμου ΓΚ. Τα ΤΝΔ συνιστούν εφαρμογές τεχνητής νοημοσύνης (ΤΝ) αποτελούμενα από διασυνδεδεμένους υπολογιστικούς κόμβους (νευρώνων) που μετά από κατάλληλη «εκπαίδευση» επιλύουν προβλήματα που τους τίθενται.

Σύμφωνα με τα δημοσιευμένα αποτελέσματα, η ευαισθησία, ειδικότητα και διαγνωστική ακρίβεια του ΤΝΔ ήταν 91,18%, 90,64% και 90,91%, αντίστοιχα. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην ειδικότητα και διαγνωστική ακρίβεια μεταξύ του ΤΝΔ και των ειδικών ενδοσκοπών. Μολαταύτα, το ΤΝΔ έδειξε μεγαλύτερη ευαισθησία από αυτούς. Τέλος, το ΤΝΔ είχε μεγαλύτερη ευαισθησία, ειδικότητα και διαγνωστική ακρίβεια από τους μη ειδικούς.

Με βάση αυτά τα αποτελέσματα, οι συγγραφείς καταλήγουν πως η ΤΝ ίσως διαδραματίσει μελλοντικά σημαντικό ρόλο στην πρώιμη ανίχνευση περιστατικών πρώιμου ΓΚ, οδηγώντας στην αποτελεσματική αντιμετώπιση και τη μείωση της θνητότητας του ΓΚ συνολικά. Αναγκαία, βεβαίως, είναι η συλλογή περισσότερων και επιστημονικά εγκυρότερων δεδομένων από κατάλληλα σχεδιασμένες μελέτες, προτού υπάρξουν τροποποιήσεις στους ισχύοντες διαγνωστικούς αλγόριθμους.

Προτεινόμενη βιβλιογραφία

1. Gastric Cancer 2020; 23:126-32.
2. Gastrointest Endosc 2012;76:1124-32.
3. CA Cancer J Clin 2018;68:394-424.



Επικαιροποιημένη ανασκόπηση

Η ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΧΟΥ

Θεόδωρος Ροκκάς, MD, Ph.D. (UK), FACP, AGAF, FEBGH
Α.Ε. Καθηγητής, Διευθυντής Α΄ Γαστρεντερολογικής Κλινικής
«Ερρίκος Ντυνάν Hospital Center», Αθήνα

Επιδημιολογία του καρκίνου του στομάχου

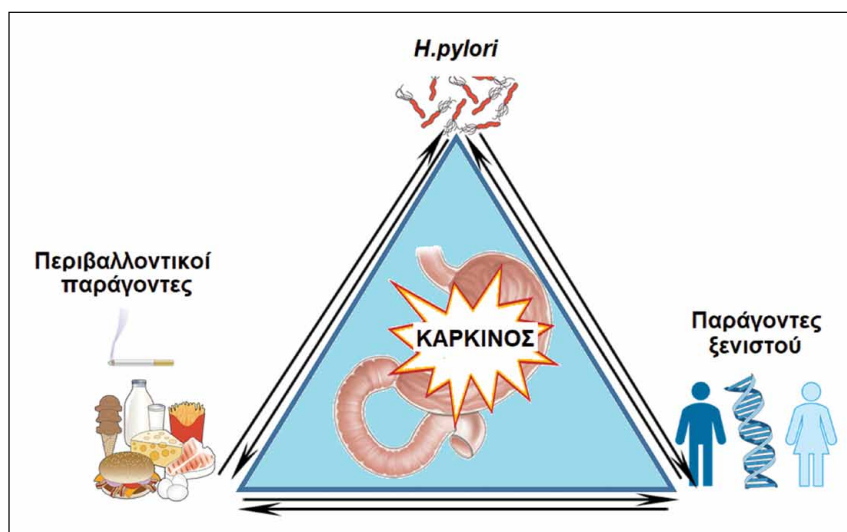
Η συχνότητα του γαστρικού καρκίνου (ΓΚ) μειώνεται σταθερά παγκοσμίως τις τελευταίες δεκαετίες. Ωστόσο, ο ΓΚ εξακολουθεί να αντιπροσωπεύει τον πέμπτο πιο συχνό καρκίνο με περισσότερες από 1.000.000 περιπτώσεις το 2018 και σχεδόν τα δύο τρίτα να εμφανίζονται στις αναπτυσσόμενες χώρες.^{1,2} Οι περιοχές με την υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ΓΚ είναι η Ανατολική Ασία, η Ανατολική Ευρώπη και αρκετές χώρες της Κεντρικής και Νότιας Αμερικής. Σε όλους τους πληθυσμούς, ο κίνδυνος είναι περίπου διπλάσιος έως τριπλάσιος στους άνδρες από ό,τι στις γυναίκες.¹ Ο ΓΚ είναι σπάνιος σε άτομα νεότερα της ηλικίας των 50 ετών, ενώ αυξάνεται σταθερά με την αύξηση της ηλικίας, με τα υψηλότερα ποσοστά επίπτωσης να εμφανίζονται στην έκτη και την έβδομη δεκαετία ζωής. Ο καρκίνος του στομάχου παραμένει η τρίτη πιο συχνή αιτία θανάτου που σχετίζεται με τον καρκίνο, μετά από τους καρκίνους του πνεύμονα και του παχέος εντέρου, υπεύθυνος για περισσότερο από το 8% των θανάτων παγκοσμίως από καρκίνο το 2018.¹ Τα ποσοστά θνησιμότητας για ΓΚ συνεχίζουν να είναι υψηλά, με ποσοστά επιβίωσης περίπου 30% παγκοσμίως. Συγκεκριμένα, ο κύριος παράγοντας που επηρεάζει την 5ετή επιβίωση είναι το στάδιο της νόσου κατά τη διάγνωση. Ο ΓΚ που ανιχνεύεται σε πρώιμα στάδια έχει ποσοστά 5ετούς

επιβίωσης περίπου 80%. Δυστυχώς, λιγότερο από το 20% των ΓΚ διαγιγνώσκονται σε έγκαιρα στάδια στην Ευρώπη.³ Αντίθετα, στην Ιαπωνία και την Κορέα, όπου εφαρμόζονται προγράμματα μαζικού ελέγχου, αυξήθηκαν τα ποσοστά πρώιμων διαγνώσεων, με ποσοστά 5ετούς επιβίωσης να ανέρχονται στο 60%.⁴ Εκτιμάται ότι πρωτογενείς προληπτικές στρατηγικές, με στόχο τη μείωση των παραγόντων κινδύνου, με παράλληλη προώθηση προστατευτικών δευτερευουσών στρατηγικών έγκαιρης διάγνωσης του ΓΚ, θα οδηγήσουν σε περαιτέρω μείωση της επίπτωσης και θνησιμότητας του ΓΚ με αποτέλεσμα την μείωση του κόστους περίθαλψης.

Πρωτογενής πρόληψη

Η Εικόνα 1 απεικονίζει τους κυριότερους παράγοντες που μετέχουν στην πολυπαραγοντική παθογενετική διαδικασία της γαστρικής καρκινογένεσης. Η κατάλληλη λήψη μέτρων σχετικά με τους παράγοντες αυτούς συμβάλλει στην ευνοϊκή μεταβολή της επιδημιολογίας του ΓΚ.⁵ Πράγματι, τις περασμένες δεκαετίες η θεραπεία του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού (*H. pylori*), η βελτίωση των γνώσεων σχετικά με την αποθήκευση και υγιεινή των τροφίμων, η μείωση του καπνίσματος, κλπ., έχουν συσχετιστεί με την βελτίωση των επιδημιολογικών δεικτών του ΓΚ.⁶

Εικόνα 1. Αλληλεπιδράσεις μεταξύ ελικοβακτηριδίου πυλωρού, περιβαλλοντικών παραγόντων και παραγόντων ξενιστού στο πλαίσιο της παθογενετικής διαδικασίας του γαστρικού καρκίνου.



Επικαιροποιημένη ανασκόπηση

Η ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΧΟΥ



Διατροφή. Οι διατροφικοί παράγοντες παίζουν ρόλο στην καρκινογένεση ΓΚ. Ενώ μερικοί φαίνεται να αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης του καρκίνου, όπως για παράδειγμα η κατανάλωση αλκοόλ, καφέ και κρέατος, άλλοι φαίνεται να έχουν προστατευτικό ρόλο, ιδίως η πρόσληψη φρούτων, λαχανικών και βιταμινών. Υπάρχουν ουσιαστικά βιβλιογραφικά δεδομένα που υποστηρίζουν τον επιβαρυντικό ρόλο της υψηλής κατανάλωσης αλατιού στην ανάπτυξη ατροφικής γαστρίτιδας, εντερικής μεταπλασίας, δυσπλασίας και ΓΚ.^{7,8,9}

Αλκοόλ. Αναφορικά με την κατανάλωση αλκοόλ, μια πρόσφατη μετα-ανάλυση 22 μελετών έδειξε ότι η μέτρια και μεγάλη κατανάλωση σχετίζεται με σημαντικά αυξημένο κίνδυνο ΓΚ,¹⁰ με πιθανή εξήγηση της καρκινογόνου δράσης την τοξική επίδραση της αιθανόλης και των μεταβολιτών αυτής (ακεταλδεϋδη).

Καφές. Η πιθανή συσχέτιση μεταξύ κατανάλωσης καφέ και ΓΚ έχει διερευνηθεί και συνοψιστεί σε μετα-ανάλυση σχετικών μελετών με μη συμπερασματικά αποτελέσματα.¹¹ Για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων η συσχέτιση μεταξύ καφέ και ΓΚ πρέπει να διερευνηθεί περαιτέρω με κατάλληλες προοπτικές μελέτες.

Κατανάλωση κρέατος. Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση, με σκοπό την αξιολόγηση την πιθανή συσχέτιση μεταξύ καταναλώσεως κρέατος και ΓΚ, έδειξε ότι οι καταναλωτές κόκκινου κρέατος έχουν υψηλότερο κίνδυνο ΓΚ [σχετικός κίνδυνος (RR)=1,57], σε σχέση με την κατανάλωση λευκού κρέατος (RR=0,80).¹² Το επεξεργασμένο κρέας έχει συσχετισθεί με υψηλή συγκέντρωση νιτρωδών, που οδηγεί στο σχηματισμό νιτροζαμινών. Τα καπνιστά τρόφιμα φαίνεται επίσης να εμπλέκονται στην γαστρική καρκινογένεση μέσω του σχηματισμού πολυκυκλικών αρωματικών υδρογονανθράκων. Άλλα διατροφικά συστατικά, όπως τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα και η κατανάλωση πράσινου τσαγιού, δεν έδειξαν συσχέτιση με τον κίνδυνο για ΓΚ.¹³ Μια μεγάλη πολυκεντρική προοπτική μελέτη στην Ιαπωνία με 10ετή παρακολούθηση 40.000 ασθενών, ανέδειξε μια αρνη-

τική συσχέτιση μεταξύ ΓΚ και πρόσληψης φρούτων και λαχανικών.¹⁴ Επιπρόσθετες μελέτες και μια μετα-ανάλυση στο θέμα αυτό, επιβεβαίωσαν την αρνητική συσχέτιση μεταξύ ΓΚ και της πρόσληψης φρούτων και λαχανικών.¹⁵⁻¹⁷ Η ευεργετική επίδραση της πρόσληψης φρούτων και λαχανικών θα μπορούσε να οφείλεται στην παρουσία υψηλών επιπέδων βιταμινών με αντιοξειδωτική δράση και με αντικαρκινικές δραστηριότητες όπως ασκορβικό οξύ και καροτενοειδή.¹⁸ Σχετικά με τον ρόλο των βιταμινών μια μετα-ανάλυση έδειξε ότι η πρόσληψη χαμηλής δόσης βιταμινών (βιταμίνης A 1,5 mg/ημέρα, βιταμίνης C 100 mg/ημέρα και βιταμίνης E 10 mg/ημέρα) συσχετίστηκε με σημαντική μείωση του κινδύνου ΓΚ (29% για τη βιταμίνη A, 26% για τη βιταμίνη C, και 24% για τη βιταμίνη E).¹⁹ Η μεσογειακή δίαιτα, η οποία βασίζεται στην υψηλή κατανάλωση φρούτων, λαχανικών, ψαριών και θαλασσινών, με παράλληλη χαμηλή πρόσληψη κόκκινου επεξεργασμένου κρέατος, γαλακτοκομικών προϊόντων και μέτρια χρήση κόκκινου κρασιού, συνδέθηκε με σημαντική μείωση του κινδύνου ΓΚ (HR= 0,67, 95% CI 0,47–0,94).²⁰

Κάπνισμα. Υπάρχουν σοβαρές ενδείξεις ότι το κάπνισμα αποτελεί παράγοντα κίνδυνο για ΓΚ. Μια μετα-ανάλυση 42 μελετών ανέφερε σχετικό κινδύνου (RR) 1,7 σε άτομα που κάπνιζαν περίπου 30 τσιγάρα την ημέρα.²² Άλλα προϊόντα που σχετίζονται με τον καπνό βρέθηκαν επίσης να σχετίζονται με ΓΚ.²³ Είναι ενδιαφέρον ότι η κατανάλωση φρούτων και λαχανικών φαίνεται να έχει μεγαλύτερη προστατευτική δράση μεταξύ καπνιστών παρά μη καπνιστών.²⁴

Σωματική δραστηριότητα. Η σωματική δραστηριότητα αποτελεί προστατευτικό παράγοντα για την ανάπτυξη ΓΚ. Σε μια πρόσφατη προοπτική μελέτη βρέθηκε μείωση κινδύνου περίπου 30% (RR=0,66).²⁵ Σε μετα-ανάλυση σχετικών μελετών, με 8.000 περιπτώσεις, βρέθηκε προστατευτική συσχέτιση, αν και μέτρια, μεταξύ τακτικής φυσικής δραστηριότητας (η οποία ορίζεται ως 150 λεπτά αεροβικής μέτριας έντασης άσκησης ή 75 λεπτά έντονης σωματικής δραστηριότητας ανά εβδομάδα).²⁶ Η



Επικαιροποιημένη ανασκόπηση

Η ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΧΟΥ

προστατευτική επίδραση της σωματικής δραστηριότητας αποδίδεται στο γεγονός ότι η σωματική δραστηριότητα είναι σημαντική για την απώλεια βάρους.²⁷

Φάρμακα. Η συσχέτιση μεταξύ της μακροχρόνιας αναστολής της αντλίας πρωτονίων (PPIs) και η ΓΚ είναι ακόμα υπό συζήτηση.²⁸ Πρόσφατες μεγάλες εθνικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν στην Κίνα και τη Σουηδία ανέφεραν σημαντική συσχέτιση μεταξύ της μακροχρόνιας χρήσης PPI και του ΓΚ.^{29,30} Στη μελέτη των Cheung και συνεργατών, η χρήση PPIs συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο ΓΚ [RR 2,44 (95% CI 1,42 - 4,20)] και ο κίνδυνος αυξανόταν με τη διάρκεια χρήσης των PPI (από RR 5,04 για ≥ 1 έτος έως 8,34 για ≥ 3 χρόνια).²⁹ Αντίθετα, μια μελέτη από τις ΗΠΑ, δεν επιβεβαίωσε αυτό το εύρημα.³¹ Επιπρόσθετα, μια πρόσφατη μεγάλη τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, που περιλάμβανε 17.598 ασθενείς, έδειξε ότι σε διάστημα 3 ετών η χρήση PPIs δεν αύξησε τον κίνδυνο ανάπτυξης προκαρκινικών καταστάσεων (ατροφίας και εντερικής μεταπλασίας).³² Συμπερασματικά χρειάζονται μακροχρόνιες προοπτικές κλινικές μελέτες, για να διευκρινιστεί εάν υπάρχει αιτιώδης συνάφεια μεταξύ χρήσης PPI και κινδύνου ΓΚ.

Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), οι στατίνες και η μετφορμίνη φαίνεται να έχουν προστατευτική δράση για το ΓΚ. Μια μετα-ανάλυση έδειξε αρνητική συσχέτιση μεταξύ των ΜΣΑΦ και ΓΚ.³³ Τα αποτελέσματα μιας άλλης μετα-ανάλυσης 24 μελετών υποδηλώνει ότι η προστατευτική δράση της ασπιρίνης (RR 0,70) μπορεί να είναι ελαφρώς υψηλότερη από τα ΜΣΑΦ (RR 0,86).³⁴ Η αντι-νεοπλασματική δραστηριότητα της ασπιρίνης και των ΜΣΑΦ αποδίδεται στην αναστολή του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και τη πρόκληση απόπτωσης όπως προκύπτει από μελέτες σε καρκινικές κυτταρικές σειρές. Σχετική μετα-ανάλυση έδειξε ότι η χρήση στατινών μειώνει τον κίνδυνο ΓΚ μεταξύ 15% και 20%.³⁵ Η μετφορμίνη, *in vitro*, ασκεί αντι-ογκογόνο δράση μέσω στόχευσης των γαστρικών βλαστοκυττάρων. Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση, που περιλάμβανε 591.077

ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, ανέφερε χαμηλότερο κίνδυνο ΓΚ σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με μετφορμίνη (HR 0,76), σε σύγκριση με ασθενείς που δεν λαμβάναν μετφορμίνη.³⁶

Ο ρόλος της εκρίζωσης του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού. Το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού έχει ταξινομηθεί ως καρκινογόνο κατηγορίας Ι από τον Διεθνή Οργανισμό Έρευνας για τον Καρκίνο,² και υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη του ΓΚ. Η δράση ασκείται μέσω παραγόντων λοιμογόνου δράσης που εκφράζονται κυρίως από στελέχη θετικά στο *cagA*. Οι βασικοί μηχανισμοί για την καρκινογένεση του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού σχετίζονται με την ανάπτυξη της γαστρίτιδας. Η σταδιακή φλεγμονή οδηγεί σε ατροφία, εντερική μεταπλασία, δυσπλασία και καρκίνο με τον λεγόμενο καταρράκτη γεγονότων του Correa. Ο κίνδυνος ανάπτυξης ΓΚ συνδέεται άμεσα με τη σοβαρότητα και την έκταση της ατροφίας και εντερικής μεταπλασίας. Μια πρόσφατη μεγάλη αναδρομική μελέτη που περιλάμβανε περισσότερους από 370.000 ασθενείς στις ΗΠΑ, με διάγνωση ελικοβακτηριδίου του πυλωρού, ανέφερε αθροιστική επίπτωση καρκίνου στα 5, 10 και 20 χρόνια μετά την ανίχνευση μόλυνσης, 0,37%, 0,5% και 0,65% αντίστοιχα.³⁷ Επιπλέον, η μελέτη έδειξε ότι η θεραπεία της λοίμωξης από ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού μείωσε τον κίνδυνο μόνο εάν η εκρίζωση ήταν επιτυχής.^{37,38} Αυτά τα δεδομένα επιβεβαιώνονται επίσης από πολλές μετα-αναλύσεις, με πιο πρόσφατη αυτή των Ροκκά και συν.³⁹, που ανέφερε μείωση του κινδύνου του ΓΚ μετά την εκρίζωση του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού κατά 35% και αυτή η επίδραση ήταν μεγαλύτερη σε ασθενείς χωρίς εντερική μεταπλασία με μείωση του κινδύνου κατά 75%. Η θεραπεία εκρίζωσης του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού πρέπει επίσης να χορηγείται σε θετικά άτομα που έχουν οικογενειακό ιστορικό ΓΚ σε συγγενείς πρώτου βαθμού, καθώς φαίνεται να μειώνει αποτελεσματικά τον κίνδυνο.⁴⁰ Τέλος, σε πρόσφατη μελέτη βρέθηκε ότι σε ασθενείς με πρώιμο

Επικαιροποιημένη ανασκόπηση

Η ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΧΟΥ



ΓΚ, η εκρίζωση του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού μείωσε τον κίνδυνο αναπτύξεως μετάχρονου ΓΚ.⁴¹ Συμπερασματικά, οι διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν την εκρίζωση του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού ως την καλύτερη στρατηγική για την πρωτογενή πρόληψη του ΓΚ.⁴²

Διαγνωστικές εξετάσεις για ανίχνευση προνεοπλασματικών καταστάσεων

Ο νεοπλασματικός μετασχηματισμός του γαστρικού βλεννογόνου περιγράφεται στον καταρράκτη του Correa. Σε αυτό το μοντέλο, η ατροφική γαστρίτιδα και η εντερική μεταπλασία (IM) προηγούνται της ανάπτυξης δυσπλασίας και ΓΚ. Η κατάλληλη ανίχνευση αυτών των προνεοπλασματικών αλλοιώσεων συμβάλλει στην έγκαιρη διάγνωση, με αποτέλεσμα την μείωση της θνησιμότητας που σχετίζεται με το ΓΚ. Με βάση τα ανωτέρω πολλές στρατηγικές έχουν προταθεί ανάλογα με την επίπτωση του ΓΚ. Η ενδοσκόπηση λευκού φωτός (WLE) με βιοψίες χαρτογράφησης παραμένει η βασική στρατηγική για την εκτίμηση του γαστρικού βλεννογόνου. Οι τεχνικές ενίσχυσης, όπως η χρωμοενδοσκόπηση με οξικό οξύ ή ινδικοκαρμίνη, μπορεί να συμβάλλουν στην αύξηση του ευαισθησίας και τη στοχευμένη λήψη βιοψιών.⁴³ Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί ότι οι διαδικασίες της διαδικασίας αυτής είναι χρονοβόρες. Αυτό μπορεί να ξεπεραστεί με την ηλεκτρονική χρωμοενδοσκόπηση και στο θέμα αυτό υπάρχουν αρκετές μελέτες που έχουν διερευνήσει τη χρησιμότητα της τεχνικής NBI. Η αποτελεσματικότητα αυτής της τεχνικής σχετίζεται με την εμπειρία του ενδοσκοπού ιατρού.⁴⁴ Η διαγνωστική ακρίβεια του NBI για προνεοπλασματικές αλλοιώσεις έχει αξιολογηθεί σε μια μετα-ανάλυση που έδειξε ευαισθησία για IM και δυσπλασία 86% και 90%, αντίστοιχα, και ειδικότητα 77% και 83%.⁴⁵ Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώθηκαν σε μια πολυκεντρική προοπτική μεγάλης κλίμακας μελέτη στην οποία συμμετείχαν συνολικά 579 ασθενείς, ηλικίας άνω των 50 ετών, από πέντε τριτοβάθμια ιδρύματα στην περιοχή Ασίας-Ειρηνικού. Το NBI σε σύγκριση με το WLE υψηλής ευκρίνειας έδειξε υψηλότερη ευαισθησία για

εντερική μεταπλασία και κακοήθεια (92,3% έναντι 59,1% και 100% έναντι 28,6%).⁴⁶ Τα μοτίβα του βλεννογόνου που παρατηρούνται με τη χρήση NBI έχουν επαρκώς περιγραφεί για τον προσδιορισμό του φυσιολογικού και αλλοιωμένου γαστρικού βλεννογόνου.^{47,48}

Οι ιστολογικές ταξινομήσεις OLGA και OLGIM, συνδυάζοντας τη σταδιοποίηση και την επέκταση γαστρικής ατροφίας και εντερικής μεταπλασίας, έχουν αναπτυχθεί για τον προσδιορισμό του κινδύνου εξέλιξης και τον εντοπισμό ασθενών υψηλού κινδύνου που θα μπορούσαν να ωφεληθούν από τη στενή παρακολούθηση με επαναλαμβανόμενη ενδοσκοπική επιτήρηση.⁴⁹⁻⁵¹ Έχουν προταθεί και λιγότερο επεμβατικές τεχνολογίες για τον έλεγχο γαστρικών βλαβών. Στο πλαίσιο αυτό μια μεγάλη πολυκεντρική μελέτη που διεξήχθη στην Κίνα έδειξε ότι η χρήση μιας μαγνητικά ελεγχόμενης ενδοσκοπικής κάψουλας είναι μια πολλά υποσχόμενη και ασφαλής μέθοδος.⁵²

Επιπλέον έχουν προταθεί και μη επεμβατικές εξετάσεις προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί η ανάγκη επεμβατικής διαδικασίας. Στον τομέα αυτό η μέτρηση επιπέδων πεψινογόνων, η αναλογία πεψινογόνων I/II και επιπέδων γαστρίνης ορού, έχουν χρησιμοποιηθεί για τον εντοπισμό ατόμων με υψηλότερο κίνδυνο για ΓΚ. Μια μετα-ανάλυση έδειξε καλή συσχέτιση μεταξύ της μειωμένων επιπέδων πεψινογόνου ορού και γαστρικής ατροφίας, με ευαισθησία και η ειδικότητα 0,69 (95% CI 0,55–0,80) και 0,88 (95% CI 0,77 – 0,94), αντίστοιχα.⁵³ Μια άλλη μετα-ανάλυση επικεντρώθηκε στον συνδυασμό πεψινογόνων I/II, γαστρίνης-17 και τίτλων αντισωμάτων κατά του ελικοβακτηριδίου, και έδειξε ευαισθησία 74,7% (95% CI 62,0–84,3) και ειδικότητα 95,6% (95% CI 92,6 – 97,4) για τη διάγνωση ατροφικής γαστρίτιδας.⁵⁴ Άλλοι μη επεμβατικοί δείκτες έχουν επίσης προταθεί όπως η μειωμένη γκρελίνη ορού και ο συνδυασμός πολλαπλών (πάνελ) microRNA (miRNAs).⁵⁵ Τα microRNAs είναι μη κωδικοποιητικά RNA που ρυθμίζουν την έκφραση γονιδίων και παίζουν κρίσιμο ρόλο στη νεοπλασματική διαδικασία. Η έκφρασή τους μπορεί ενδεχομένως να



Επικαιροποιημένη ανασκόπηση

Η ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΧΟΥ

προσφέρει διαγνωστικές και προγνωστικές πληροφορίες. Αρκετά miRNA, όπως miR-21 και miR-106a, έχουν αξιολογηθεί για ΓΚ, τόσο στο αίμα όσο και στο γαστρικό υγρό, αλλά ο συνδυασμός πολλαπλών miRNAs φαίνεται να είναι πιο ακριβής από τη μέτρηση ενός μεμονωμένου miRNA.⁵⁵ Αυτοί οι δείκτες είναι υποσχόμενοι και χρειάζονται περαιτέρω μελέτες για την αξιολόγηση του ρόλου τους στην κλινική πράξη.

Τρέχοντα προγράμματα προληπτικού ελέγχου

Ο μαζικός έλεγχος του πληθυσμού συνιστάται σε περιοχές με υψηλή επίπτωση ΓΚ, ενώ σε περιοχές χαμηλής επίπτωσης συνιστάται ατομικός έλεγχος.⁵⁰ Επί του παρόντος εθνικά προγράμματα ελέγχου του πληθυσμού έχουν εφαρμοσθεί στην Ιαπωνία και τη Νότια Κορέα.^{56,57} Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση επιβεβαίωσε τη συνολική αποτελεσματικότητα του ενδοσκοπικού ελέγχου σε ασιατικές χώρες, με μείωση των θανάτων από ΓΚ κατά 40%.⁵⁸ Επίσης υπάρχουν και μελέτες ανάλυσης κόστους-αποτελεσματικότητας που έδειξαν ότι η εξέταση με γαστροσκόπηση θα μπορούσε να είναι οικονομικά αποδοτική, αν ο κίνδυνος ΓΚ είναι ίσος ή μεγαλύτερος των 10 περιπτώσεων ανά 100.000.⁵⁹ Επιπλέον προγράμματα προληπτικού ελέγχου έχουν πραγματοποιηθεί στο Νησί Matsu (Ταϊβάν),^{60,61} και στους Κινέζους της Σιγκαπούρης ηλικίας από 50 έως 70 ετών.⁶² Επίσης έχει προταθεί η εισαγωγή ενός προγράμματος πρόληψης στην Κίνα, όμως οι σχετικές μελέτες στην περιοχή αυτή έχουν δείξει αντιφατικά αποτελέσματα.⁶³ Συμπερασματικά, ο ενδοσκοπικός έλεγχος φαίνεται να είναι έγκυρη επιλογή σε εκείνες τις περιοχές με σημαντικά αυξημένους επιδημιολογικούς δείκτες ΓΚ. Επίσης μπορεί να χρησιμοποιηθεί ο ορολογικός έλεγχος για τον εντοπισμό ατόμων υψηλού κινδύνου, προκειμένου να ενταχθούν σε πρόγραμμα ενδοσκοπικής επιτήρησης.^{42,50}

Πρόληψη του μετάχρονου καρκίνου μετά ενδοσκοπική εκτομή πρώιμου γαστρικού καρκίνου

Η ενδοσκοπική εκτομή είναι η συνιστώμενη θεραπεία για πρώιμο ΓΚ χωρίς συμμετοχή λεμφαδένων.^{57, 64} Ωστό-

σο, η διατήρηση του βλεννογόνου του στομάχου μπορεί να εκθέσει τους ασθενείς στην ανάπτυξη μετάχρονων βλαβών. Η συχνότητα εμφάνισης αυτών των βλαβών μετά από ενδοσκοπική εκτομή ποικίλλει από 2,7% έως 15,6%.⁶⁵ Η πρόληψη των μετάχρονων γαστρικών βλαβών μετά από ενδοσκοπική εκτομή βασίζεται στη μείωση των παραγόντων κινδύνου και στην ενδοσκοπική επιτήρηση των ασθενών. Αρκετοί παράγοντες κινδύνου έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης μετάχρονων βλαβών όπως η ηλικία, το φύλο, το οικογενειακό ιστορικό ΓΚ, ο αριθμός και χαρακτηριστικά των βλαβών στην αρχική διάγνωση, συμπεριλαμβανομένης της παρουσίας εντερικής μεταπλασίας και υψηλού βαθμού δυσπλασίας καθώς επίσης και η παρουσία ελικοβακτηριδίου του πυλωρού. Η πρόληψη μετάχρονων βλαβών, μέσω της εξάλειψης του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού, έχει εξετασθεί σε αρκετές μελέτες που έδειξαν μείωση του κινδύνου.^{38,66-69} Ωστόσο υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν ότι ο κίνδυνος ανάπτυξης ΓΚ παραμένει και μετά την εξάλειψη του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού. Στο πλαίσιο αυτό η ενδοσκοπική επιτήρηση συνιστάται από τις κατευθυντήριες οδηγίες της ευρωπαϊκής εταιρείας ενδοσκόπησης πεπτικού (European Society of Gastrointestinal Endoscopy), προτείνοντας ενδοσκόπηση παρακολούθησης αρχικά στους 3-6 μήνες και μετά ετησίως.⁶⁴ Οι ιαπωνικές κατευθυντήριες γραμμές προτείνουν παρακολούθηση με ενδοσκόπηση ανά έτος ή διετία.⁷⁰ Εκτός όμως από την ενδοσκοπική παρακολούθηση, αρκετά φάρμακα έχουν αξιολογηθεί στο πλαίσιο της χημειοπρόληψης των μετάχρονων βλαβών.⁷¹⁻⁷³ Όμως πάρα τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα, η ικανότητα για χημειοπρόληψη των μετάχρονων βλαβών είναι περιορισμένη και η ενδοσκοπική παρακολούθηση είναι επί του παρόντος το κύριο εργαλείο πρόληψης μετάχρονων βλαβών μετά από ενδοσκοπική εκτομή του πρώιμου ΓΚ. Τέλος, τα τελευταία χρόνια, μελέτες έχουν επικεντρωθεί στην εκτίμηση του ρόλου της των επιπέδων γονιδιωματικής βλάβης στον γαστρικό βλεννογόνο για την αξιολόγηση του κινδύνου καρκίνου. Πράγματι, τα επίπεδα μεθυλίωσης έχουν συσχετιστεί με τον κίνδυνο

Επικαιροποιημένη ανασκόπηση

Η ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΧΟΥ



ΓΚ και το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού σχετίζεται με υψηλά επίπεδα μεθυλίωσης στο γαστρικό βλεννογόνο.⁷⁴ Επομένως τα επίπεδα μεθυλίωσης φαίνεται να είναι ένας υποσχόμενος βιοδείκτης κινδύνου ΓΚ, που θα μπορούσε να εφαρμοσθεί για την αξιολόγηση του κινδύνου ανάπτυξης μεταχρόνων βλαβών σε ασθενείς με ενδοσκοπική εκτομή πρώιμου ΓΚ.⁷⁵

Συμπέρασμα

Συμπερασματικά, οι πρωτογενείς προληπτικές στρατηγικές, με στόχο τη μείωση των παραγόντων κινδύνου και την προώθηση προστατευτικών μέτρων, οδηγούν σε μείωση της συχνότητας εμφάνισης ΓΚ. Η λοίμωξη από ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού είναι τεκμηριωμένος καρκινογόνος παράγοντας για ΓΚ, ενώ η εκρίζωσή του συνιστάται ως η καλύτερη στρατηγική για την πρωτογενή πρόληψη. Ο ρόλος άλλων παραγόντων όπως ο τρόπος ζωής και η διατροφή είναι ακόμη υπό συζήτηση στην καρκινογένεση ΚΣ. Η νεοπλασματική εξέλιξη στον γαστρικό βλεννογόνο είναι μια διαδικασία πολλαπλών σταδίων και η κατάλληλη διάγνωση και διαχείριση των προνεοπλασματικών καταστάσεων μπορεί να μειώσει τη θνησιμότητα που σχετίζεται με το ΚΣ. Στο πλαίσιο αυτό έχουν προταθεί διάφορες στρατηγικές (screening tests) για την ανίχνευση νεοπλασματικών βλαβών σε πρώιμα στάδια, με σκοπό τη μείωση της θνησιμότητας από ΓΚ.

Βιβλιογραφία

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 2018; 68: 394–424.
2. Thrift AP, El-Serag HB. Burden of gastric cancer. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2019; 18: 534–42.
3. Minicozzi P, Innos K, Sanchez MJ et al. Quality analysis of population-based information on cancer stage at diagnosis across Europe, with presentation of stage-specific cancer survival estimates: a EUROCARE-5 study. *Eur. J. Cancer (Oxford, England: 1990)* 2017; 84: 335–53.
4. Hamashima C, Narisawa R, Ogoshi K, Kato T, Fujita K. Optimal interval of endoscopic screening based on stage distributions of detected gastric cancers. *BMC Cancer* 2017; 17: 740.
5. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012, version 1.0: cancer incidence and mortality worldwide. IARC CancerBase No 11. International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from <http://globocan.iarc.fr>.
6. Fuccio L, Eusebi LH, Bazzoli F. Gastric cancer, Helicobacter pylori infection and other risk factors. *World J. Gastrointestinal Oncol.* 2010;2: 342–7.
7. Dias-Neto M, Pintalhao M, Ferreira M, Lunet N. Salt intake and risk of gastrointestinal metaplasia: systematic review and meta-analysis. *Nutr.Cancer* 2010; 62: 133–47.
8. Song JH, Kim YS, Heo NJ et al. High salt intake is associated with atrophic gastritis with intestinal metaplasia. *Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev.* 2017; 26: 1133–8.
9. Thapa S, Fischbach LA, Delongchamp R, Faramawi MF, Orloff M. Association between dietary salt intake and progression in the gastric precancerous process. *Cancer* 2019; 11: 467.
10. He Z, Zhao TT, Xu HM et al. Association between alcohol consumption and the risk of gastric cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Oncotarget* 2017; 8: 84459–72.
11. Deng W, Yang H, Wang J et al. Coffee consumption and the risk of incident gastric cancer—a meta-analysis of prospective cohort studies. *Nutr. Cancer* 2016; 68: 40–7.
12. Kim SR, Kim K, Lee SA et al. Effect of red, processed, and white meat consumption on the risk of gastric cancer: an overall and dose–response meta-analysis. *Nutrients* 2019; 11: 826.
13. MacLean CH, Newberry SJ, Mojica WA et al. Effects of



Επικαιροποιημένη ανασκόπηση

Η ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΧΟΥ

- omega-3 fatty acids on cancer risk: a systematic review. *JAMA* 2006; 295: 403–15.
14. Kobayashi M, Tsubono Y, Sasazuki S, Sasaki S, Tsugane S. Vegetables, fruit and risk of gastric cancer in Japan: a 10-year follow up of the JPHC Study Cohort I. *Int. J. Cancer* 2002; 102: 39–44.
 15. Lunet N, Lacerda-Vieira A, Barros H. Fruit and vegetables consumption and gastric cancer: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Nutr. Cancer* 2005; 53: 1–10.
 16. Bradbury KE, Appleby PN, Key TJ. Fruit, vegetable, and fiber intake in relation to cancer risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Am. J. Clin. Nutr.* 2014; 100: 394s–8s.
 17. Bertuccio P, Alicandro G, Rota M et al. Citrus fruit intake and gastric cancer: the stomach cancer pooling (StoP) project consortium. *Int. J. Cancer* 2019; 144: 2936–44.
 18. Poydock ME, Fardon JC, Gallina D, Ferro V, Heher C. Inhibiting effect of vitamins C and B12 on the mitotic activity of ascites tumors. *Exp. Cell Biol.* 1979; 47: 210–7.
 19. Kong P, Cai Q, Geng Q et al. Vitamin intake reduce the risk of gastric cancer: meta-analysis and systematic review of randomized and observational studies. *PLoS ONE* 2014; 9: e116060.
 20. Buckland G, Agudo A, Lujan L et al. Adherence to a Mediterranean diet and risk of gastric adenocarcinoma within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2010; 91: 381–90.
 21. Buckland G, Travier N, Huerta JM et al. Healthy lifestyle index and risk of gastric adenocarcinoma in the EPIC cohort study. *Int. J. Cancer* 2015; 137: 598–606.
 22. Ladeiras-Lopes R, Pereira AK, Nogueira A et al. Smoking and gastric cancer: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Cancer Causes Control: CCC.* 2008; 19: 689–701.
 23. Lai HT, Koriyama C, Tokudome S et al. Waterpipe tobacco smoking and gastric cancer risk among Vietnamese men. *PLoS ONE* 2016; 11: e0165587.
 24. Hansson LE, Baron J, Nyren O, Bergstrom R, Wolk A, Adami HO. Tobacco, alcohol and the risk of gastric cancer. A population-based case-control study in Sweden. *Int. J. Cancer* 1994; 57: 26–31.
 25. Kunzmann AT, Mallon KP, Hunter RF et al. Physical activity, sedentary behaviour and risk of oesophago-gastric cancer: a prospective cohort study within UK Biobank. *United Eur. Gastroenterol. J.* 2018; 6: 1144–54.
 26. Abioye AI, Odesanya MO, Abioye AI, Ibrahim NA. Physical activity and risk of gastric cancer: a meta-analysis of observational studies. *Br. J. Sports Med.* 2015; 49: 224–9.
 27. Aleman JO, Eusebi LH, Ricciardiello L, Patidar K, Sanyal AJ, Holt PR. Mechanisms of obesity-induced gastrointestinal neoplasia. *Gastroenterology* 2014; 146: 357–73.
 28. Eusebi LH, Rabitti S, Artesiani ML et al. Proton pump inhibitors: risks of long-term use. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2017; 32: 1295–302.
 29. Cheung KS, Chan EW, Wong AYS, Chen L, Wong ICK, Leung WK. Long-term proton pump inhibitors and risk of gastric cancer development after treatment for *Helicobacter pylori*: a population-based study. *Gut* 2018; 67: 28–35.
 30. Brusselaers N, Wahlin K, Engstrand L, Lagergren J. Maintenance therapy with proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a nationwide population-based cohort study in Sweden. *BMJ Open* 2017; 7: e017739.
 31. Schneider JL, Kolitsopoulos F, Corley DA. Risk of gastric cancer, gastrointestinal cancers and other cancers: a comparison of treatment with pantoprazole and other proton pump inhibitors. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2016; 43: 73–82.
 32. Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J et al. Safety of proton pump inhibitors based on a large, multi-year, randomized trial of patients receiving rivaroxaban or aspirin. *Gastroenterology* 2019; 157: 682–91 e2.

Επικαιροποιημένη ανασκόπηση

Η ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΧΟΥ



- 33.** Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, Freedman ND, Kamangar F. Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2014; 23: 700–13.
- 34.** Huang XZ, Chen Y, Wu J et al. Aspirin and non-steroidal anti inflammatory drugs use reduce gastric cancer risk: a dose-response meta-analysis. *Oncotarget* 2017; 8: 4781–95.
- 35.** Singh PP, Singh S. Statins are associated with reduced risk of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Oncol.* 2013; 24: 1721–30.
- 36.** Zhou XL, Xue WH, Ding XF et al. Association between metformin and the risk of gastric cancer in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of cohort studies. *Oncotarget* 2017; 8: 55622–31.
- 37.** Kumar S, Metz DC, Ellenberg S et al. Risk factors and incidence of gastric cancer after detection of *Helicobacter pylori* infection: a large cohort study family history of gastric cancer and *Helicobacter pylori* treatment. *Gastroenterology* 2020; 158: 527–36. e7.
- 38.** Fuccio L, Zagari RM, Eusebi LH et al. Meta-analysis: can *Helicobacter pylori* eradication treatment reduce the risk for gastric cancer? *Ann. Intern. Med.* 2009; 151: 121–8.
- 39.** Rokkas T, Rokka A, Portincasa P. A systematic review and meta-analysis of the role of *Helicobacter pylori* eradication in preventing gastric cancer. *Ann Gastroenterol.* 2017; 30: 414–423.
- 40.** Rokkas T, Sechopoulos P, Pistiolas D, Margantinis G, Koukoulis G. *Helicobacter pylori* infection and gastric histology in first-degree relatives of gastric cancer patients: a meta-analysis. *EU J Gastroenterol Hepatol.* 2010; 22:1128–33.
- 41.** Choi IJ, Kook MC, Kim YI et al. *Helicobacter pylori* therapy for the prevention of metachronous gastric cancer. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378: 1085–95.
- 42.** Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/ Florence Consensus Report. *Gut* 2017; 66: 6–30.
- 43.** Zhao Z, Yin Z, Wang S et al. Meta-analysis: the diagnostic efficacy of chromoendoscopy for early gastric cancer and premalignant gastric lesions. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2016; 31: 1539–45.
- 44.** Pimentel-Nunes P, Libanio D, Lage J et al. A multicenter prospective study of the real-time use of narrow-band imaging in the diagnosis of premalignant gastric conditions and lesions. *Endoscopy* 2016; 48: 723–30.
- 45.** Kikuste I, Marques-Pereira R, Monteiro-Soares M et al. Systematic review of the diagnosis of gastric premalignant conditions and neoplasia with high-resolution endoscopic technologies. *Scand. J. Gastroenterol.* 2013; 48: 1108–17.
- 46.** Ang TL, Pittayanon R, Lau JY et al. A multicenter randomized comparison between high-definition white light endoscopy and narrow band imaging for detection of gastric lesions. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2015; 27: 1473–8.
- 47.** Uedo N, Ishihara R, Iishi H et al. A new method of diagnosing gastric intestinal metaplasia: narrow-band imaging with magnifying endoscopy. *Endoscopy* 2006; 38: 819–24.
- 48.** Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Soares JB et al. A multicenter validation of an endoscopic classification with narrow band imaging for gastric precancerous and cancerous lesions. *Endoscopy* 2012; 44: 236–46.
- 49.** Yue H, Shan L, Bin L. The significance of OLGA and OL-GIM staging systems in the risk assessment of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer* 2018; 21: 579–87.
- 50.** Pimentel-Nunes P, Libanio D, Marcos-Pinto R et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa



Επικαιροποιημένη ανασκόπηση

Η ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΧΟΥ

- de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. *Endoscopy* 2019; 51: 365–88.
- 51.** Esposito G, Pimentel-Nunes P, Angeletti S et al. Endoscopic grading of gastric intestinal metaplasia (EGGIM): a multicenter validation study. *Endoscopy* 2019; 51: 515–21.
- 52.** Zhao AJ, Qian YY, Sun H et al. Screening for gastric cancer with magnetically controlled capsule gastroscopy in asymptomatic individuals. *Gastrointest. Endosc.* 2018; 88: 466–74. e1.
- 53.** Huang YK, Yu JC, Kang WM et al. Significance of serum pepsinogens as a biomarker for gastric cancer and atrophic gastritis screening: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2015; 10: e0142080.
- 54.** Zagari RM, Rabitti S, Greenwood DC, Eusebi LH, Vestito A, Bazzoli F. Systematic review with meta-analysis: diagnostic performance of the combination of pepsinogen, gastrin-17 and anti-*Helicobacter pylori* antibodies serum assays for the diagnosis of atrophic gastritis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2017; 46: 657–67.
- 55.** Wei H, Pu K, Liu XG et al. The diagnostic value of circulating microRNAs as a biomarker for gastric cancer: a meta-analysis. *Oncol. Rep.* 2019; 41: 87–102.
- 56.** Hamashima C. Update version of the Japanese Guidelines for gastric cancer screening. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2018; 48: 673–83.
- 57.** Korean practice guideline for gastric cancer 2018: an evidence-based, multi-disciplinary approach. *J. Gastric Cancer* 2019; 19: 1–48.
- 58.** Zhang X, Li M, Chen S et al. Endoscopic screening in Asian countries is associated with reduced gastric cancer mortality: a meta-analysis and systematic review. *Gastroenterology* 2018; 155: 347–54. e9.
- 59.** Areia M, Spaander MC, Kuipers EJ, Dinis-Ribeiro M. Endoscopic screening for gastric cancer: a cost-utility analysis for countries with an intermediate gastric cancer risk. *United Eur. Gastroenterol. J.* 2018; 6: 192–202.
- 60.** Lee YC, Chen TH, Chiu HM et al. The benefit of mass eradication of *Helicobacter pylori* infection: a community-based study of gastric cancer prevention. *Gut* 2013; 62: 676–82.
- 61.** Lee YC, Lin JT, Wu HM et al. Cost-effectiveness analysis between primary and secondary preventive strategies for gastric cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2007; 16: 875–85.
- 62.** Zhou HJ, Dan YY, Naidoo N, Li SC, Yeoh KG. A cost-effectiveness analysis evaluating endoscopic surveillance for gastric cancer for populations with low to intermediate risk. *PLoS ONE* 2013; 8: e83959.
- 63.** Zong L, Abe M, Seto Y, Ji J. The challenge of screening for early gastric cancer in China. *Lancet (London, England)* 2016; 388: 2606.
- 64.** Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Ponchon T et al. Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2015; 47: 829–54.
- 65.** Abe S, Oda I, Minagawa T et al. Metachronous gastric cancer following curative endoscopic resection of early gastric cancer. *Clin. Endosc.* 2018; 51: 253–9.
- 66.** Choi JM, Kim SG, Choi J et al. Effects of *Helicobacter pylori* eradication for metachronous gastric cancer prevention: a randomized controlled trial. *Gastrointest. Endosc.* 2018; 88: 475–85. e2.
- 67.** Mentis AA, Dardiotis E. *Helicobacter pylori* eradication for metachronous gastric cancer: an unsuitable methodology impeding broader clinical usage. *Front. Oncol.* 2019; 9: 90.
- 68.** Choi J, Kim SG, Yoon H et al. Eradication of *Helicobacter pylori* after endoscopic resection of gastric tumors does not reduce incidence of metachronous gastric carcinoma. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2014; 12: 793–800. e1.
- 69.** Ford AC, Forman D, Hunt RH, Yuan Y, Moayyedi P. *Helicobacter pylori* eradication therapy to prevent gastric cancer

Επικαιροποιημένη ανασκόπηση

Η ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΧΟΥ



in healthy asymptomatic infected individuals: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ (Clinical research ed)* 2014; 348: g3174.

70. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4). *Gastric Cancer* 2017; 20: 1–19.

71. Seo GH, Lee H. Chemopreventive effect of rebamipide against gastric cancer in patients who undergo endoscopic resection for early gastric neoplasms: a nationwide claims study. *Digestion* 2018; 100: 1–8.

72. Wong BC, Zhang L, Ma JL et al. Effects of selective COX-2 inhibitor and *Helicobacter pylori* eradication on

precancerous gastric lesions. *Gut* 2012; 61: 812–8.

73. Clinical Trials registry no.: UMIN000031302 www.umin.ac.jp/ctr/.

74. Perri F, Cotugno R, Piepoli A et al. Aberrant DNA methylation in non-neoplastic gastric mucosa of *H. pylori* infected patients and effect of eradication. *Am. J. Gastroenterol.* 2007; 102: 1361–71.

75. Asada K, Nakajima T, Shimazu T et al. Demonstration of the usefulness of epigenetic cancer risk prediction by a multicenter prospective cohort study. *N. Engl. J. Med.* 2015; 64: 388–96.



Τα φάρμακα στη γαστρεντερολογία

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΙΦΝΕ ΣΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ

Θάνος Χαράλαμπος, Ειδικευόμενος Γαστρεντερολόγος¹
Μιχαλόπουλος Γεώργιος, Γαστρεντερολόγος, Επιμελητής Β΄²

^{1,2}Γαστρεντερολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Γ. Γεννηματάς»

Εισαγωγή

Το φάσμα των Ιδιοπαθών Φλεγμονωδών Νόσων του Εντέρου (ΙΦΝΕ), με κύριους κλινικούς φαινότυπους την Ελκώδη Κολίτιδα (UC) και την Νόσο του Crohn (CD), έχει συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης εντερικού καρκίνου. Ειδικότερα, ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου (CRC) αυξάνεται αναλογικά με την διάρκεια της εντερικής φλεγμονής, την ανατομική έκταση της νόσου, την ηλικία διάγνωσης και την ταυτόχρονη παρουσία εξωεντερικής φλεγμονής, όπως η Πρωτοπαθής Σκληρυντική Χολαγγειίτιδα (PSC). Στις αρχικές μεγάλες μετα-αναλύσεις, ο αθροιστικός κίνδυνος για εμφάνιση καρκίνου του παχέος εντέρου σε ασθενείς με UC φάνηκε να είναι 2% στα 10 έτη, 8% στα 20 έτη, και 18% στα 30 έτη από τη διάγνωση, ενώ είναι εξαιρετικά σπάνιος στα πρώτα 7 έτη της νόσου. Τελευταία δεδομένα δείχνουν ότι τα ποσοστά αυτά μπορεί να είναι και χαμηλότερα με 1,0% στα 10 έτη, 0,4%–2% στα 15 έτη, 1,1%–5,3% στα 20 έτη και 2,1 % στα 30 έτη παρακολούθησης.

Αντιστοίχως, ο σχετικός κίνδυνος για εμφάνιση CRC σε ασθενείς με νόσο του Crohn είναι πενταπλάσιος σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό.

Αναγνωρισμένοι παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη CRC σε ασθενείς με ΙΦΝΕ είναι η διάρκεια νόσου, η εκτεταμένη νόσος, η χρόνια ενεργότητα, η παρουσία στενώσεων-δυσπλασίας, η PSC, η νεαρή ηλικία κατά διάγνωση και το οικογενειακό ιστορικό CRC. Ενώ ως πιθανοί παράγοντες θεωρούνται η ειλεΐτιδα εκ παλινδρομής και η εμμένουσα ιστολογική φλεγμονή.

Η τρέχουσα στρατηγική πρόληψης του καρκίνου παχέος εντέρου σε ασθενείς με ΙΦΝΕ βασίζεται κυρίως στην ενεργή παρακολούθηση: την διενέργεια κολονοσκόπησης ανά τακτά χρονικά διαστήματα, την αναγνώριση και χαρακτηρισμό των δυσπλαστικών αλλοιώσεων και την κατάλληλη αντιμετώπιση (ενδοσκοπική αφαίρεση, κολεκτομή) σε τεκμηριωμένη δυσπλασία. Ωστόσο, οι

στρατηγικές που βασίζονται στην κολονοσκόπηση έχουν ορισμένους περιορισμούς. Συχνά, οι πρόδρομες δυσπλαστικές αλλοιώσεις αναγνωρίζονται με δυσκολία, ενώ παράλληλα η ταχύτητα εξαλλαγής τους από το στάδιο της δυσπλασίας σε αυτό του καρκίνου μπορεί να είναι ραγδαία. Συνεπώς, το ενδιαφέρον της ιατρικής κοινότητας τις τελευταίες δεκαετίες στράφηκε στην αξιολόγηση της πιθανής χημειοπροστατευτικής επίδρασης έναντι της ανάπτυξης του CRC των κύριων φαρμακευτικών παραγόντων που χρησιμοποιούνται για την θεραπεία των ΙΦΝΕ, συμπεριλαμβανομένων των 5-αμινοσαλικυλικών, ανοσοτροποποιητικών και προσφάτως και των βιολογικών παραγόντων και των αναστολέων Jak-Kinase.

Μηχανισμοί Ογκογένεσης

Αν και οι ακριβείς ογκογενετικοί μηχανισμοί δεν είναι ακόμα πλήρως κατανοητοί, το περιβάλλον της χρόνιας φλεγμονής στις ΙΦΝΕ, τόσο σε επίπεδο εντερικού βλεννογόνου, όσο και σε επίπεδο συστηματικής φλεγμονής, φαίνεται να αποτελεί έναν από τους κύριους παράγοντες που πυροδοτεί την νεοπλασματική εξαλλαγή. Σε πειραματικά μοντέλα έχει δειχθεί, ότι σε ανατομικές περιοχές που υπάρχει ενεργός φλεγμονή, αρχικά επάγονται μεταλλάξεις, όπως η απώλεια των APC και p53 ογκοπροστατευτικών γονιδίων, σε σωματικά κύτταρα του εντερικού βλεννογόνου. Κατά την διάρκεια της αναγεννητικής φάσης μέσω της επανεπιθηλιοποίησης των εξελκωμένων περιοχών του εντερικού βλεννογόνου, κλώνοι κυττάρων που περιέχουν τις μεταλλάξεις αυτές αναπτύσσονται και επεκτείνονται περιοχικά, και δύνανται, υπό την επίδραση πρόσθετων δυσπλαστικών ερεθισμάτων, να εξαλλαγούν σε μορφολογικά ορατή δυσπλασία και καρκίνο. Τέτοια πρόσθετα ερεθίσματα σε μοριακό επίπεδο φαίνεται να είναι το οξειδωτικό στρες που επάγεται από την χρόνια φλεγμονή και έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή ελεύθερων ριζών (οξυγόνου, αζώτου και άλλων), που προκαλούν με την σειρά τους γενετικές και επιγενετικές αλλοιώσεις, καθώς και

Τα φάρμακα στη γαστρεντερολογία

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΙΦΝΕ
ΣΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ



η παραγωγή προφλεγμονωδών και φλεγμονωδών κυταροκινών (TNF-A, IL-6), που αθροιστικά μπορούν να μεταβάλλουν την ισορροπία ανάμεσα σε προδυσπλασία και εμφάνιση καρκίνου. Τέλος, σε πρόσφατες μελέτες, σημαντικό ρόλο στην καρκινογένεση σε ασθενείς με ΙΦΝΕ φαίνεται να διαδραματίζουν και οι αλλαγές στην εντερική χλωρίδα, με πληρέστερα κατανοητό μηχανισμό αυτόν της μικροβιακής δυσβίωσης. Σύμφωνα με πειραματικά μοντέλα, μεταλοιμώδεις μεταβολές στην ισορροπία μεταξύ επιθετικών και τοξινοπαγωγών στελεχών βακτηρίων έναντι προστατευτικών πληθυσμών δύναται να πυροδοτήσει ογκογενετικούς μηχανισμούς όμοιους με αυτούς που περιγράφονται ανωτέρω και να συμβάλλει στην εμφάνιση καρκίνου σε ασθενείς με ΙΦΝΕ.

Αμινοσαλικυλικά (5 - ASA, Σουλφασαλαζίνη)

Η κατηγορία των αμινοσαλικυλικών προτάθηκε εξ' αρχής ως πιθανό χημειοπροστατευτικό φάρμακο για την εμφάνιση CRC, με δεδομένα που υποστήριζαν την προστατευτική τους δράση σε προκλινικές και πρώιμες κλινικές μελέτες. Η συσχέτιση μεταξύ της χρήσης 5-ASA και εντερικής νεοπλασίας αποτέλεσε πεδίο εκτενούς επιδημιολογικής μελέτης τις τελευταίες δεκαετίες. Δυστυχώς τα αποτελέσματα πολλών συστηματικών μελετών και μεταanalύσεων ήταν ως επί το πλείστον ετερογενή και συχνά αντικρουόμενα. Η εξήγηση για την ετερογένεια αυτή πιθανότατα έγκειται στο γεγονός ότι η αξιολόγηση της έκθεσης σε 5-ASA είναι διαφορετική σε κάθε μελέτη, ο χρόνος παρακολούθησης των ασθενών επίσης, με πολλές μελέτες να μην καταγράφουν δεδομένα πέραν της 10ετίας, ενώ τα δεδομένα μας προέρχονται κυρίως από μελέτες παρατήρησης που υπόκεινται σε αντίστοιχα σφάλματα. Πρόσφατες όμως συστηματικές μετα-αναλύσεις σε πληθυσμούς Ευρώπης και Ασίας φαίνεται να συγκλίνουν στο συμπέρασμα ότι η έκθεση σε 5-ASA φαίνεται να μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης CRC σε ασθενείς με UC και η προστατευτική δράση συσχετίζεται με δόσεις υψηλότερες του 1,2 γραμμαρίων ανά ημέρα. Κανένα στατιστικά σημαντικό όφελος δεν

φαίνεται να παρατηρείται σε ασθενείς με νόσο Crohn που έλαβαν 5-ASA. Τέλος, δεν έχει παρατηρηθεί όφελος από την χρήση σουλφασαλαζίνης, ακόμα και σε δόσεις ανώτερες των 2 γραμμαρίων ανά ημέρα. Το βασικό όμως ερώτημα που προκύπτει είναι το κατά πόσο το αποτέλεσμα αυτό είναι απότοκο της καταστολής της φλεγμονής ή μιας ξεχωριστής δράσης των 5-ASA στο μονοπάτι της καρκινογένεσης. Τα 5-ASA, φαίνεται να εμπλέκονται στον μηχανισμό ανάπτυξης νεοπλασίας, τόσο μέσω μηχανισμών εξαρτώμενων από την κυκλοξυγενάση (COX), όσο και μέσω ανεξάρτητων της COX μηχανισμών. Έχει αναδειχθεί αρνητική ρύθμιση στον άξονα COX-2/prostaglandin (PGE2), αναστολή του epidermal growth factor receptor (EGFR), NF-κB και Wnt/β-catenin signaling, ενεργοποίηση peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR-γ) στα καρκινικά κύτταρα, επιδρώντας έτσι ανασταλτικά προς τη καρκινογένεση. Οι ίδιοι όμως αυτοί μηχανισμοί εμπλέκονται και στο μονοπάτι της φλεγμονής, χωρίς τελικά να μπορεί να ξεκαθαριστεί αν το ευεργετικό αποτέλεσμα είναι απότοκο της καταστολής της φλεγμονής ή ξεχωριστής δράσης των 5-ASA. Αξίζει να σημειωθεί ότι σε πειραματικά μοντέλα σε επίμυες τα 5-ASA έχουν δείξει να αναστέλλουν τη καρκινογένεση τη σχετιζόμενη με κολίτιδα αλλά όχι τη σποραδική.

Θειοπουρίνες: (Αζαθειοπρίνη, 5 - Μερκαπτοπουρίνη)

Οι θειοπουρίνες ανήκουν στην κατηγορία των συστηματικών ανοσοτροποποιητικών και αποτελούν μια από τις βασικές θεραπευτικές επιλογές για σε ασθενείς με ΙΦΝΕ. Η χρήση των θειοπουρινών έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης εξωεντερικής κακοήθειας, και είναι πλήρως τεκμηριωμένη βιβλιογραφικά όσον αφορά τα λεμφώματα και τις κακοήθειες του δέρματος, εξαιρούμενου του μελανώματος. Η δυννητική χημειοπροστατευτική τους δράση έναντι στην εμφάνιση CRC έχει μελετηθεί με όμοια μεθοδολογία όπως αυτή του 5-ASA, όμως όχι σε τόσο εκτενή κλίμακα. Οι περισσότερες μεταanalύσεις συγκλίνουν στο συμπέρασμα, ότι τα



Τα φάρμακα στη γαστρεντερολογία

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΙΦΝΕ
ΣΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ

δεδομένα δεν υποστηρίζουν την προστατευτική δράση των θειοπουρινών για την εμφάνιση CRC σε ασθενείς με ΙΦΝΕ· παρ' όλα αυτά, η προστατευτική τους δράση δεν μπορεί να αποκλειστεί, ειδικά σε συγκεκριμένα υποσύνολα ασθενών, όπως είναι οι ασθενείς με μακροχρόνια εκτεταμένη κολίτιδα, που φαίνεται να ωφελούνται σε κάποιες μελέτες. Το όφελος αυτό πιθανότερα οφείλεται στην καταστολή της φλεγμονής καθώς δεν έχει τεκμηριωθεί άμεση ανασταλτική δράση στη μοριακή οδό ανάπτυξης CRC.

Anti TNF-α

Τα μοριακά μονοπάτια των φλεγμονωδών κυτταροκινών και ιδίως του TNF-α έχει δείχθει ότι συμβάλλουν σε σημαντικό βαθμό στο μηχανισμό της καρκινογένεσης. Συνεπώς, οι TNFα ανταγωνιστές σε θεωρητικό και πειραματικό υπόβαθρο μπορούν να μειώσουν την πιθανότητα εμφάνισης CRC σε ασθενείς με ΙΦΝΕ. Η αναστολή NF/κΒ μπορεί να παίζει ανεξάρτητο ρόλο. Σε επίμυες η αναστολή του TNFα μειώνει τη πιθανότητα καρκινογένεσης σε χρόνια κολίτιδα, ενώ δεδομένα από μια case control study, σε 173 περιπτώσεις CRC και 393 controls, δείχνει ότι οι anti-TNFα σχετίζονται με σημαντική μείωση του CRC (OR = 0.09; 95% CI, 0.01–0.68). Οι μελέτες όμως έχουν πραγματοποιηθεί σε μικρό δείγμα ασθενών και υπόκεινται σε protective bias, συνεπώς πρέπει να αξιολογηθούν με γνώμονα αυτόν τον περιορισμό.

Δεν πρέπει φυσικά να ξεχνάμε ότι, η βιολογική θεραπεία με αντί-TNF μπορεί να επάγει ταχεία και παρατεταμένη ύφεση και επούλωση της φλεγμονής, ενισχύοντας περαιτέρω το χημειοπροστατευτικό προφίλ των παραγόντων αυτών.

Vedolizumab – Ustekinumab – Tofacitinib

Όσον αφορά τα νεότερα αυτά φάρμακα τα δεδομένα που έχουμε μέχρι στιγμής είναι πολύ περιορισμένα ώστε να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα όσον αφορά την επίδραση τους στην στο μηχανισμό της καρκινογένεσης. Χρειάζονται μακροχρόνια δεδομένα, ενώ τα φάρμακα

αυτά είναι λίγα χρόνια που χρησιμοποιούνται στη καθημερινή κλινική πράξη. Δεν έχουν αναδειχθεί μέχρι στιγμής άμεσοι μηχανισμοί in vitro με τους οποίους θα μπορούσαν τα φάρμακα αυτά να εμπλακούν στην οδό της καρκινογένεσης. Η ικανότητα όμως αυτών των φαρμάκων να επάγουν ταχεία και παρατεταμένη βλεννογονική επούλωση αποτελεί σημαντικό παράγοντα που υποδηλώνει ότι θα έχουμε πιθανά ανάλογα αποτελέσματα με αυτά που βλέπουμε και στη περίπτωση των anti-TNFα.

Συμπεράσματα

Όπως διαφαίνεται, η φλεγμονή του παχέος εντέρου είναι πιθανότατα ένας από τους κύριους οδηγούς για την ανάπτυξη CRC τόσο σε UC όσο και σε CD. Εάν η ανεξέλεγκτη φλεγμονή είναι η κύρια αιτία ανάπτυξης CRC σε ασθενείς με ΙΦΝΕ, τότε καταστέλλοντας τη φλεγμονή θα πρέπει να μειωθεί και ο σχετιζόμενος με την κολίτιδα κίνδυνος ανάπτυξης CRC. Αυτή η σχέση αιτίου-αποτελέσματος προτείνεται και από πρόσφατες μετα-αναλύσεις της αποτελεσματικότητας των θειοπουρινών στην UC, δεδομένου ότι οι θειοπουρίνες δεν έχουν γνωστή άμεση ανασταλτική δράση στη μοριακή οδό CRC. Έτσι, πιθανότατα βιολογικά ή μικρά μόρια, τα οποία αντιμετωπίζουν με επιτυχία την φλεγμονή του παχέος εντέρου σε UC ή CD, λειτουργούν πιθανά επίσης προστατευτικά για την ανάπτυξη του CRC αποκλειστικά αναστέλλοντας τα φλεγμονώδη μονοπάτια. Συνολικά, δεδομένης της τρέχουσας γνώσης σχετικά με τη χημειοπρόληψη του CRC στις ΙΦΝΕ, η βέλτιστη θεραπεία είναι ίδια με τους προτεινόμενους θεραπευτικούς στόχους για την επίτευξη κλινικής ύφεσης και κυρίως της βλεννογονικής επούλωσης σύμφωνα και με τους στόχους που έχουν οριστεί από τη STRIDE II.

Συνολικά, τα τρέχοντα δεδομένα υποδηλώνουν ότι σε ασθενείς με μονοθεραπεία 5-ASA, μπορεί να υπάρχει χημειοπροληπτικό ευεργετικό αποτέλεσμα, αλλά είναι δύσκολο να διαχωριστεί αυτό το αποτέλεσμα από τον έλεγχο της φλεγμονής. Εάν οι ασθενείς βρίσκονται σε άλλες πιο προηγμένες θεραπείες όπως οι βιολογικοί

Τα φάρμακα στη γαστρεντερολογία

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΙΦΝΕ
ΣΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ



παράγοντες ή αναστολείς JAK και επιτυγχάνουν βαθιά ύφεση (κλινική ύφεση + βλεννογονική επιούλωση), τότε η προσθήκη 5-ASA ίσως δεν έχει νόημα και αυτό αναφέρεται στις τελευταίες οδηγίες από το American Gastroenterology Association (AGA 2020). Ωστόσο, μελέτες σε ομάδες υψηλού κινδύνου για CRC/ΙΦΝΕ π.χ. με οικογενειακό ιστορικό CRC ή PSC θα ήταν ενδιαφέρουσες και θα μπορούσαν να ρίξουν φως στο ζήτημα της πρόσθετης χημειοπροληπτικής δράσης μιας τέτοιας συνδυαστικής θεραπείας με 5-ASA.

Προτεινόμενη βιβλιογραφία

1. So J, Tang W, Leung WK, et al. Cancer risk in 2621 Chinese patients with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23(11):2061–2068.
2. Wang LH, Yang YJ, Cheng WC, et al. Higher risk for hematological malignancies in inflammatory bowel disease: a nationwide population-based study in Taiwan. *Am J Gastroenterol.* 2016;111(9): 1313–1319.
3. Annese V, Beaugerie L, Egan L et al. European evidence-based consensus: inflammatory bowel disease and malignancies. *J Crohns Colitis.* 2015;9(11):945–965.
4. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut.* 2001; 48:526–535.
5. S. Bonovas, G. Fiorino, T. Lytras, G. Nikolopoulos, L. Peyrin-Biroulet. Systematic review with meta-analysis: use of 5-aminosalicylates and risk of colorectal neoplasia in patients with inflammatory bowel disease.



Ειδικευόμενος γαστρεντερολόγος

THE “FRIEND OF THE SCOPE” ERA.

Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΣΤΟΝ ΟΡΘΟΚΟΛΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ

Μουντάκη Αικατερίνη, Ειδικευόμενη Γαστρεντερολόγος¹

Μπέκα Ελένη, Ειδικευόμενη Γαστρεντερολόγος²

^{1,2}Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ο Ευαγγελισμός»

The doctor of the future will give no medication, but will interest his patients in the care of the human frame, diet and in the cause and prevention of disease.

(Thomas A. Edison, 1847-1931)

Εισαγωγή στον ορθοκολικό καρκίνο - Επιδημιολογία

Σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία, ο ορθοκολικός καρκίνος αποτελεί τον 3^ο σε σειρά καρκίνο παγκοσμίως και τη δεύτερη αιτία θανάτου από καρκίνο στο γενικό πληθυσμό. Στην Ευρώπη αποτελεί τη 2^η και στην Αμερική τη 4^η σε σειρά κακοήθεια, με θνητότητα που αγγίζει το 25-30%.

Γενικοί παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη ορθοκολικού καρκίνου αποτελούν η ηλικία >50ετών, το ανδρικό φύλο, το ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό ορθοκολικού καρκίνου, το ιστορικό κληρονομικών συνδρόμων πολυποδίας, η παρουσία ΙΦΝΕ, ο ΣΔ τύπου II, ενώ το ιστορικό ουρητηροστομίας και μικροβιαμίας από *Streptococcus bovis*/*Streptococcus equinus*, *Streptococcus gallolyticus* και *E.coli* έχουν επίσης συσχετισθεί. Ο τρόπος ζωής και οι έξεις αποτελούν δυνητικά παράγοντες κινδύνου· βιβλιογραφικές αναφορές συσχετίζουν την κατανάλωση μεγάλων ποσοτήτων ζωικού λίπους και ζάχαρης, το κάπνισμα, την απουσία σωματικής άσκησης, το αυξημένο σωματικό βάρος και την κατανάλωση αλκοόλ με τον ορθοκολικό καρκίνο. Ενδιαφέρον αποτελεί το γεγονός ότι και τα νυχτερινά ωράρια εργασίας για τουλάχιστον 15 έτη συνιστούν επίσης παράγοντα κινδύνου. Θα αναλύσουμε περαιτέρω τα ανωτέρω στις μεθόδους πρωτογενούς πρόληψης.

Ενώ η συχνότητα της διάγνωσης του σποραδικού ορθοκολικού καρκίνου έχει μείνει σταθερή ή έχει μειωθεί στις ανεπτυγμένες χώρες, λόγω της αυξημένης ευαισθητοποίησης όσον αφορά στην πρόληψη, αξίζει να σημειώσουμε ότι η συχνότητα διάγνωσης σε νεότερο πληθυσμό (< 50 ετών), αυτό που ονομάζουμε early-onset (πρώιμη έναρξης) ορθοκολικό καρκίνο, έχει αυξηθεί. Ερωτήματα σχετικά με το αν αυτό αφορά σε ομάδες ασθενών ήδη

υψηλού κινδύνου (ΙΦΝΕ, θετικό οικογενειακό ιστορικό, κληρονομικά σύνδρομα) ή σε τυχαίο πληθυσμό χωρίς προδιάθεση, παραμένουν να ερευνηθούν.

Γενικά, η πιθανότητα να αναπτύξει κάποιος στη διάρκεια της ζωής του ορθοκολικό καρκίνο εκτιμάται πως είναι 1 στις 18.

Εκ των σταχυολογημένων δεδομένων συνάγεται η σημαντικότητα και η αναγκαιότητα της πρωτογενούς, δευτερογενούς και τριτογενούς πρόληψης, η οποία οφείλει να γίνει γνωστή και να υλοποιηθεί μέσω των δομών υγείας στο γενικό πληθυσμό. Με τα προγράμματα προληπτικού ελέγχου των ως άνω δομών είναι εφικτό είτε να προληφθεί η εμφάνιση του ορθοκολικού καρκίνου, είτε να αναγνωρισθούν προκαρκινικές καταστάσεις που θα μπορέσουν να αντιμετωπισθούν εγκαίρως.

Λίγα λόγια για την παθοφυσιολογία...

Ο ορθοκολικός καρκίνος αναπτύσσεται όταν συσσωρεύονται πολλαπλές μεταλλάξεις στα επιθηλιακά κύτταρα του παχέος εντέρου ή του ορθού. Οι περισσότερες περιπτώσεις καρκίνου αναπτύσσονται από 2 προκαρκινικούς τύπους πολυπόδων: τους αδενωματώδεις και τους επίπεδους οδοντωτούς πολύποδες. Οι επίπεδες οδοντωτές βλάβες (sessile serrated lesions) έχουν συμπεριληφθεί από τον παγκόσμιο οργανισμό υγείας (WHO) στην κατηγορία των νεοπλασμάτων από το 2010. Και οι δυο τύποι πολυπόδων μπορούν να ανευρεθούν κατά τη διάρκεια μιας screening κολονοσκόπησης. Τα αδενώματα μακροσκοπικά είναι συνήθως πιο ευδιάκριτα, καθώς διαφοροποιούνται μορφολογικά από τον περιβάλλοντα βλεννογόνο ως έμμοιχοι ή άμισχοι πολύποδες. Τα οδοντωτά αδενώματα είναι συνήθως επίπεδα και πιο δύσκολα ευδιάκριτα, καλυπτόμενα στην πλειονότητά τους από στρώμα βλέννης. Χρήσιμα στην

Ειδικευόμενος γαστρεντερολόγος

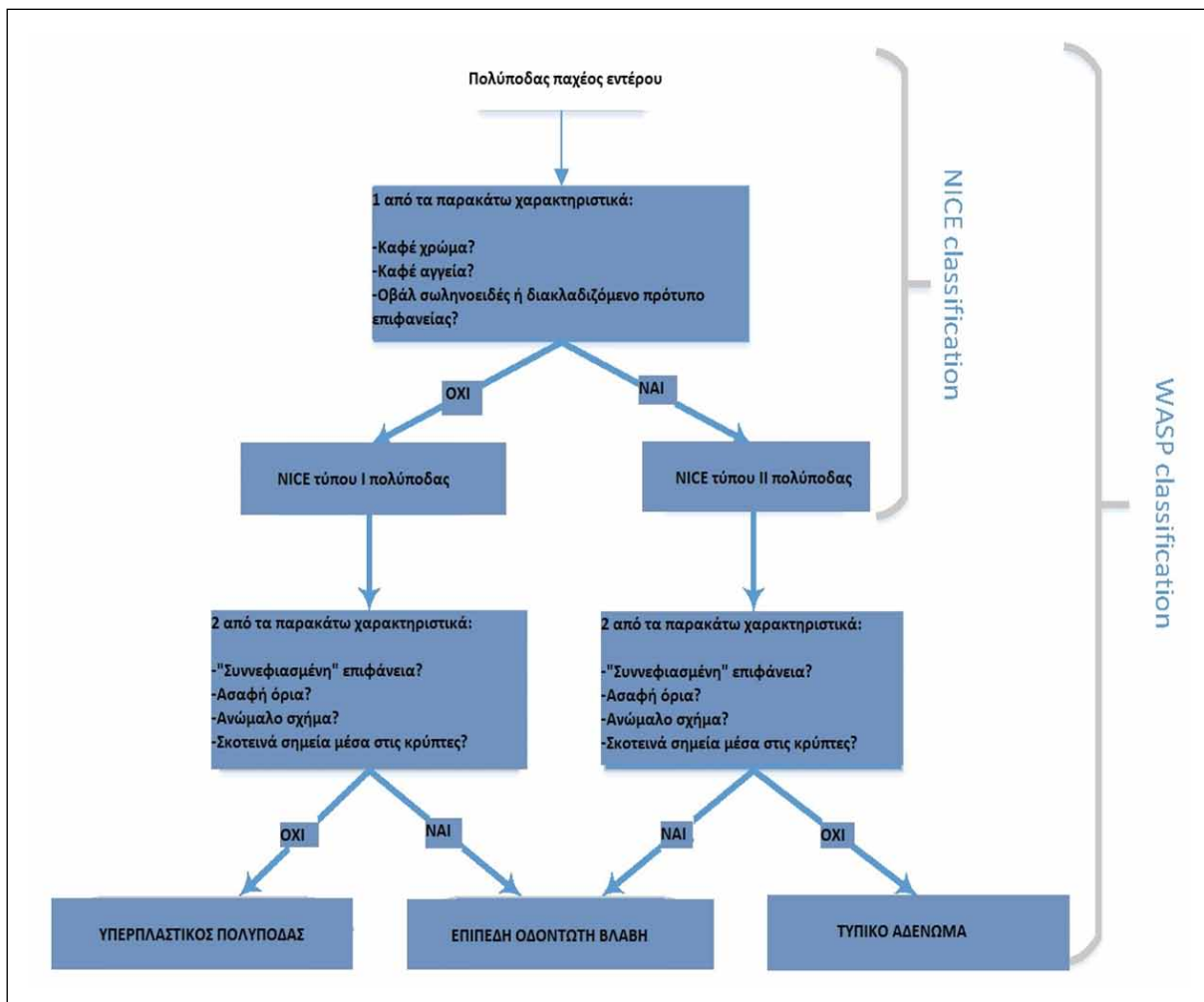
THE "FRIEND OF THE SCOPE" ERA.
Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΣΤΟΝ ΟΡΘΟΚΟΛΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ



ταξινόμηση των βλαβών αυτών αποτελεί η NICE (NBI International Colorectal Endoscopic) και η WASP (Workgroup serrated polyps and Polyposis) classification για το χαρακτηρισμό των πολυποειδών βλαβών μέσω NBI (Narrow-band imaging), (σχήμα 1). Πιο εξελιγμένη και λιγότερο χρησιμοποιούμενη στην Ευρώπη είναι η JNET (Japanese Gastroenterological Endoscopy Society) ταξινόμηση, που προϋποθέτει τη χρήση NBI και ενδοσκοπικής μεγέθυνσης. Τα οδοντωτά αδενώματα επίσης μπορεί να έχουν ιστολογικά χαρακτηριστικά που κάνουν αλληλεπικάλυψη με αυτά των υπερπλαστικών

πολυπόδων. Συνεπώς, έμπειροι παθολογοανατόμοι είναι απαραίτητοι για το σωστό χαρακτηρισμό των βλαβών και άρα της μετά-κολονοσκόπησης παρακολούθηση.

Οι προκαρκινικές αυτές βλάβες που αναφέραμε μπορεί να οδηγήσουν σε νεοπλασία μέσω διακριτών μονοπατιών καρκινογένεσης. Έτσι στο 60-70% των περιπτώσεων η αλληλουχία αδενώματος-καρκινώματος συμβάλει στην καρκινογένεση κυρίως των κλασικών αδενωμάτων, ενώ η αλληλουχία οδοντωτής βλάβης-καρκινώματος συμβάλει στο 15-30%. Το



Σχήμα 1. Η ταξινόμηση των ορθοκολικών πολυπόδων κατά NICS και WASP.



Ειδικευόμενος γαστρεντερολόγος

THE "FRIEND OF THE SCOPE" ERA.

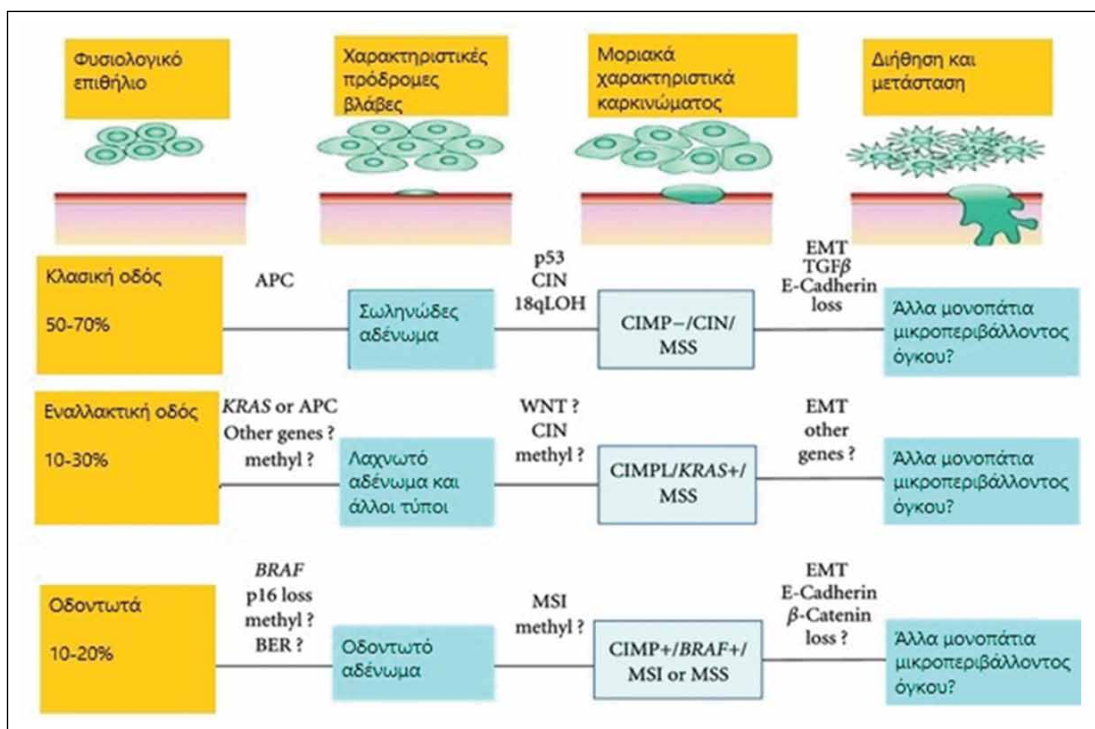
Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΣΤΟΝ ΟΡΘΟΚΟΛΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ

μονοπάτι αδενώματος-καρκινώματος πυροδοτείται από μεταλλάξεις στο ογκοκατασταλτικό γονίδιο APC και στο ογκογονίδιο RAS και δεν συνοδεύεται από μικροδορυφορική αστάθεια, δηλαδή από δυσλειτουργία των ενζύμων επιδιόρθωσης του DNA. Το μονοπάτι της οδοντωτής νεοπλασίας, που σχετίζεται με επίπεδες οδοντωτές βλάβες, δεν είναι πλήρως ακόμα κατανοητό και θεωρείται ότι συμβαίνει κυρίως μέσω μετάλλαξης στο ογκογονίδιο BRAF και του φαινοτύπου της υπερμεθυλίωσης (CIMP), ενώ τα καρκινώματα που σχετίζονται με οδοντωτές βλάβες ενδέχεται να σχετίζονται ή όχι αιτιοπαθογενετικά με μικροδορυφορική αστάθεια. (σχήμα 2).

Συνοψίζοντας, οι προαναφερθείσες προκαρκινικές βλάβες ανευρίσκονται σε ένα 30% του γενικού πληθυσμού και σε ένα 50% του γενικού πληθυσμού μεγαλύτερης ηλικίας και αφορούν τους μόνους τύπους πολύποδα που μπορεί δυνητικά να έχουν κακοήγη εξαλλαγή. Ο κίνδυνος

εξαλλαγής σχετίζεται με τα ιστολογικά χαρακτηριστικά του πολύποδα, το μέγεθος του και την ενδοσκοπική εμφάνιση του. Ειδικότερα τα λαχνωτά αδενώματα, οι επίπεδοι πολύποδες και οι πολύποδες >2,5 εκατ. έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα εξέλιξης σε καρκίνο. Αξίζει να επισημανθεί πως, στις περισσότερες περιπτώσεις, πρέπει να μεσολαβήσει τουλάχιστον μια 5ετία για να εξελιχθεί ένας καλοήγης πολύποδας σε πολύποδα με κλινικά σημαντικά χαρακτηριστικά, τέτοια που μπορεί να οδηγήσουν στην κακοήγη του εξαλλαγής, την διήθηση στο μυϊκό χιτώνα και την απομακρυσμένη μετάσταση.

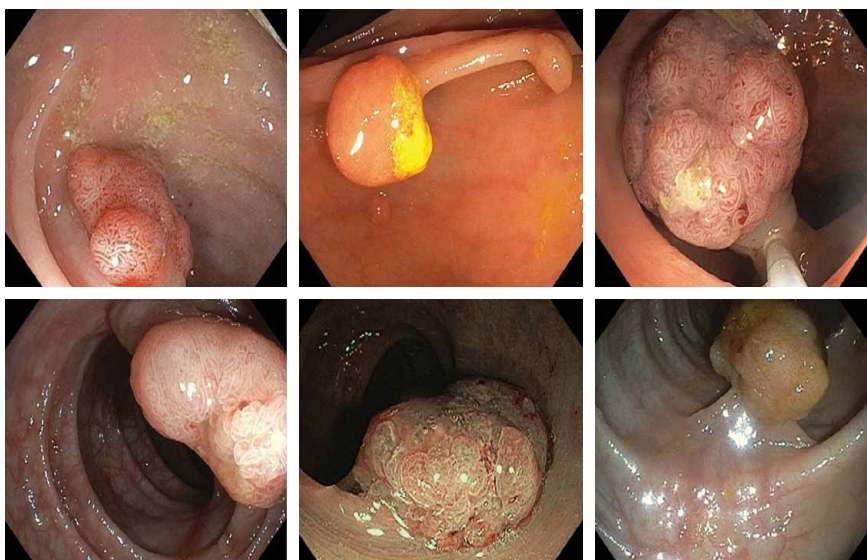
Επιπρόσθετα, τα οδοντωτά αδενώματα έχουν επίσης χαρακτηριστεί ως πιθανός παράγοντας στην δημιουργία post-colonoscopy ορθοκολικού καρκίνου ή ενδιάμεσου καρκίνου, δηλαδή ορθοκολικού καρκίνου που αναπτύσσεται πριν την επόμενη χρονικά προτεινόμενη κολονοσκόπηση. Μεγάλη προσοχή πρέπει να δίδεται στην αναζήτηση και την εξαίρεση τους.



Σχήμα 2. Σχηματική απεικόνιση των τριών μοριακών μονοπατιών της καρκινογένεσης του παχέος εντέρου.

Ειδικευόμενος γαστρεντερολόγος

THE "FRIEND OF THE SCOPE" ERA.
Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΣΤΟΝ ΟΡΘΟΚΟΛΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ



Φώτο 1-6. Αδενωματώδεις πολύποδες παχέος εντέρου.

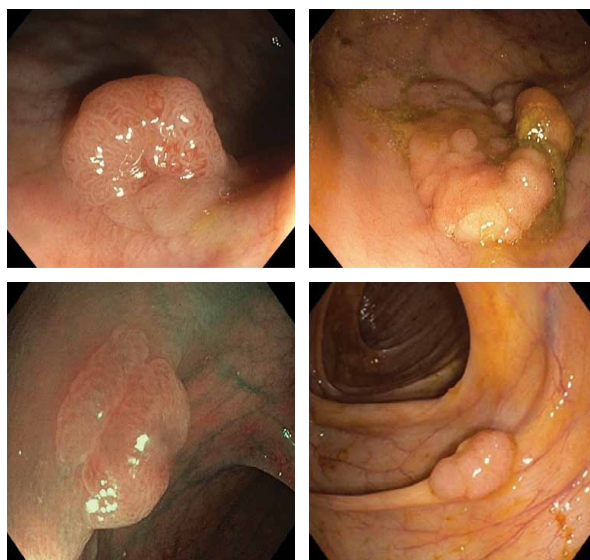
Οι φωτογραφίες 1 έως 6 αποτελούν χαρακτηριστικά παραδείγματα αδενωματωδών πολυπόδων, ενώ οι φωτογραφίες 7-10 είναι χαρακτηριστικές οδοντωτών πολυπόδων.

Ποια είναι τα ύποπτα συμπτώματα που θα μας ανησυχήσουν;

Το 50% περίπου των περιπτώσεων ορθοκολικού καρκίνου δεν δίνουν συμπτώματα. Κάθε ιατρός θα πρέπει να επιστήσει την προσοχή του στην αναζήτηση συμπτωμάτων που θα μπορούσαν δυνητικά να υποκρύπτονται κακοήθεια στο παχύ έντερο. Κατά συνέπεια, αλλαγές στις συνήθειες του εντέρου που επιμένουν πέραν των μερικών ημερών (δυσκοιλιότητα, αλλαγή στη σύσταση των κοπράνων) (74%), η παρουσία αίματος στα κόπρανα (αιματοχεσία/μέλαινα) (71%), το κοιλιακό άλγος (3,8%), η έπειξη προς κένωση, η ναυτία και οι έμετοι, η ακούσια απώλεια βάρους, η ανορεξία και η παρατεταμένη κόπωση και αδυναμία και η ψηλαφητή μάζα στη δακτυλική εξέταση (24,5%) ή στην ψηλάφηση της κοιλίας (12,5%) είναι σημεία που οφείλουν να κρούσουν τον κώδωνα του κινδύνου.

Πέρα από τα κλινικά σημεία, ενδείξεις από τον εργαστηριακό και παρακλινικό έλεγχο όπως για παράδειγμα η

ανεύρεση αναιμίας (23%) σε ασθενή που δεν προϋπήρχε ή η αύξηση των ηπατικών ενζύμων, είναι σημεία που χρήζουν περαιτέρω ελέγχου. Λιγότερο σπάνια άτυπα σημεία αποτελούν ο πυρετός αγνώστου αιτιολογίας, η διάρρηση, τα ενδοκοιλιακά αποστήματα και τα συρίγγια με γειτονικές στο κόλον δομές.



Φώτο 6-10. Οδοντωτοί πολύποδες παχέος εντέρου.



Ειδικευόμενος γαστρεντερολόγος

THE "FRIEND OF THE SCOPE" ERA.

Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΣΤΟΝ ΟΡΘΟΚΟΛΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ

Πώς τίθεται η διάγνωση του ορθοκολικού καρκίνου;

Ο ορθοκολικός καρκίνος διαγιγνώσκεται ιστολογικά από ύποπτες βλάβες του βλεννογόνου του παχέος εντέρου που ανευρίσκονται κατά τη διάρκεια κολονοσκόπησης/ορθοσιγμοειδοσκόπησης (φωτο 11-17), που γίνεται είτε στα πλαίσια screening ή στα πλαίσια διερεύνησης κλινικοεργαστηριακών (αναιμία, θετικό FOBt, FIT) και απεικονιστικών (αξονική-μαγνητική τομογραφία / αξονική ή μαγνητική κολονογραφία) παθολογικών ευρημάτων. Η λήψη υλικού γίνεται είτε με βιοψία είτε με ολική εξαίρεση της βλάβης (πολυποδεκτομή). Η παρουσία μεταστάσεων, τεκμηριώνεται με διενέργεια αξονικής τομογραφίας, σπινθηρογράφηματος ή μαγνητικής τομογραφίας, η οποία χρησιμοποιείται ειδικά σε περιπτώσεις καρκίνου ορθού για να καθοριστεί το τοπικό στάδιο υποτροπής και να αποφασισθεί η καταλληλότερη θεραπεία.

Όσον αφορά στην ιστολογική διάγνωση, οι περισσότερες περιπτώσεις ορθοκολικού καρκίνου είναι αδε-

νοκαρκινώματα (95-98%). Λιγότερο συχνά αφορούν σε καρκίνο από πλακώδη κύτταρα ή αδενοπλακώδη κύτταρα ή λέμφωμα. Η βοήθεια της ανοσοϊστοχημείας έχει επίσης θέση σε κάποιες περιπτώσεις. Μετά την τεκμηρίωση της διάγνωσης, το σύστημα TNM (tumor, node, metastasis) χρησιμοποιείται για την ανίχνευση της τοπικής και απομακρυσμένης έκτασης της νόσου, καθορίζοντας και το θεραπευτικό πλάνο.

Και μετά τη διάγνωση τι ;; Οι θεραπευτικές επιλογές...

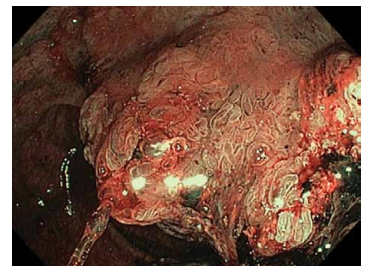
Η θεραπεία εκλογής για εντοπισμένη νόσο αποτελεί η ολική χειρουργική ή ενδοσκοπική αφαίρεση της βλάβης, ακολουθούμενη ενδεχομένως από χημειοθεραπευτικά (capecitabine, fluorouracil, irinotecan, oxaliplatin, UFT, CAPOX, FOLFOX, FOLFOXIRI, FOLFIRI) και/ή ανοσοθεραπευτικά σχήματα (bevacizumab, aflibercept, cetuximab and panitumumab). Η νέο-επικουρική θεραπεία σύμφωνα με μελέτες δε δείχνει πλεονεκτήματα, ενώ για τον καρκίνο ορθού σε περιπτώσεις υψηλού κινδύνου



Φώτο 11. Ενδοσκοπική εικόνα νεοεξεργασίας εγκάρσιου.



Φώτο 12. Ενδοσκοπική εικόνα νεοεξεργασίας κατόντος.



Φώτο 13. Ενδοσκοπική εικόνα νεοεξεργασίας εγκάρσιου (NBI).



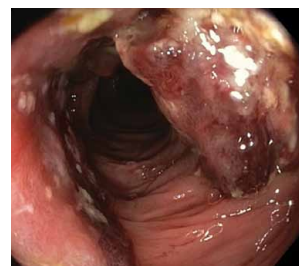
Φώτο 14. Ενδοσκοπική εικόνα νεοεξεργασίας σιγμοειδούς.



Φώτο 15. Ενδοσκοπική εικόνα νεοεξεργασίας σιγμοειδούς.



Φώτο 16. Ενδοσκοπική εικόνα νεοεξεργασίας κατόντος.



Φώτο 17. Ενδοσκοπική εικόνα νεοεξεργασίας εγκάρσιου.

Ειδικευόμενος γαστρεντερολόγος

THE "FRIEND OF THE SCOPE" ERA.
Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΣΤΟΝ ΟΡΘΟΚΟΛΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ



υποτροπής (T4 στάδιο νόσου, θετικά όρια εκτομής, επιπλεγμένη με διάτρηση ή αποστηματοποιό νόσο) μπορεί να έχει θέση η ακτινοθεραπεία.

Ασθενείς με μεταστατική νόσο (20-25% κατά τη διάγνωση) δεν είναι συνήθως υποψήφιοι για χειρουργείο και η παρηγορητική χημειοθεραπεία (συνεπικουρούμενη από διεγχειρητική υπέρθερμη ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία - HIPEC) αποτελεί την επιλογή για τους ασθενείς. Παρόλα αυτά, χειρουργική εξαίρεση περιορισμένης μεταστατικής νόσου (ηπατεκτομή ή πνευμονεκτομή) μπορεί να πραγματοποιηθεί, ενώ η χειρουργική αντιμετώπιση συμπτωμάτων απόφραξης ή αιμορραγίας από τον όγκο είναι σε ορισμένες περιπτώσεις απαραίτητη. Η ανοσοθεραπεία (Pembrolizumab) έχει βρεθεί ότι βοηθά σε περιπτώσεις ορθοκολικού καρκίνου με μικροδορυφορική αστάθεια.

Η 5ετής επιβίωση εξαρτάται τέλος από το στάδιο του καρκίνου κατά τη διάγνωση και συνοψίζεται στον πίνακα 1, ενώ οι θεραπευτική στρατηγική ανάλογα με το στάδιο του ορθοκολικού καρκίνου δίδεται σχηματικά στο σχήμα 3.

Η πρόληψη του ορθοκολικού καρκίνου

1. Πρωτογενής πρόληψη

Ορίζεται ως η πρόληψη της ανάπτυξης τρόπων ζωής, οι οποίοι συνεισφέρουν στην αύξηση του κινδύνου για

κάποια νόσο. Η πρωτογενής πρόληψη εν προκειμένω, αφορά τους περιβαλλοντικούς παράγοντες κινδύνου, που είναι δυνατό να αναστραφούν, και την υιοθέτηση συνηθειών που δρουν προφυλακτικά στην εμφάνιση του καρκίνου παχέος εντέρου. Πλεονεκτήματα της πρωτογενούς πρόληψης θεωρούνται η ριζοσπαστικότητά της, οι μεγάλες δυνατότητές της για τον πληθυσμό και το γεγονός πως είναι συμπεριφορικά κατάλληλη, ενώ μειονεκτήματά της αποτελούν η μικρή κινητοποίηση του ασθενούς και του ιατρού στην εφαρμογή της. Όσον αφορά στην πρωτογενή πρόληψη του ορθοκολικού καρκίνου οι παρακάτω παράγοντες έχουν συσχετισθεί με αυτήν:

1. Αυξημένο σωματικό βάρος και παχυσαρκία:

Υπέρβαροι και παχύσαρκοι ενήλικες έχουν περισσότερες πιθανότητες ανάπτυξης καρκίνου παχέος εντέρου σε σχέση με το γενικό πληθυσμό, μέσω μεταβολικών και φλεγμονωδών μηχανισμών.

Η υπερβολική αύξηση του σωματικού βάρους και η παχυσαρκία, τείνουν να γίνουν παγκόσμια επιδημία, η οποία μάλιστα ξεκινά στην παιδική και εφηβική ηλικία, με αποτέλεσμα την αύξηση των διαγνώσεων πρώιμου καρκίνου του παχέος εντέρου (ΚΠΕ), ακόμα και σε χώρες με γενική μείωση του επιπολασμού του.

Η εξάλειψη της παχυσαρκίας μέσω ενημέρωσης κυρίως του νεαρού πληθυσμού, αλλά και της ατομικής συμμόρφωσης, θα συνεισφέρει αισθητά στον περιορισμό του καρκίνου του παχέος εντέρου.

2. Κάπνισμα:

Μελέτες δείχνουν πως οι πρώην καπνιστές, διατρέχουν περίπου 25% περισσότερο κίνδυνο για ανάπτυξη καρκίνου παχέος εντέρου, συγκριτικά με εκείνους που δεν κάπνισαν ποτέ.

Έχει πλέον τεκμηριωθεί πως η επικράτηση της συνήθειας του καπνίσματος, σχετίζεται άμεσα με την πολιτική της πώλησης καπνού κάθε κράτους. Οι αυστηροί περιορισμοί είναι αντιστρόφως ανάλογοι με τον αριθμό των καπνιστών.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Η επιβίωση ασθενών με ορθοκολικό καρκίνο ανάλογα με το στάδιο.

Στάδιο	% 5ετούς επιβίωσης
I	74%
IIA	66,5%
IIB	58,6%
IIC	37,3%
IIIA	73,1%
IIIB	46,3%
IIIC	28%
IV	5,7%

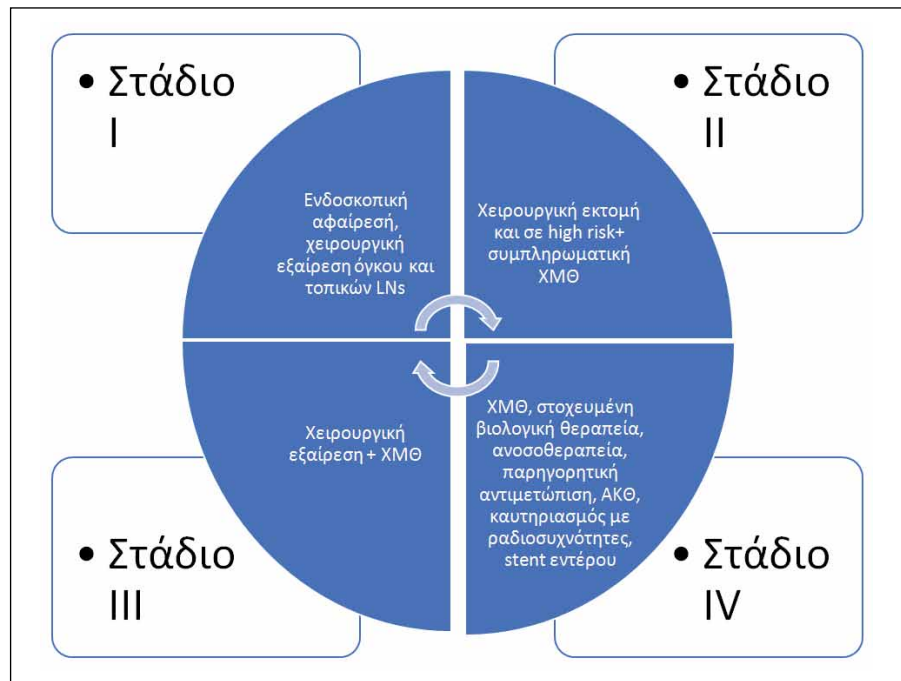


Ειδικευόμενος γαστρεντερολόγος

THE "FRIEND OF THE SCOPE" ERA.

Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΣΤΟΝ ΟΡΘΟΚΟΛΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ

Σχήμα 3. Οι θεραπευτικές επιλογές στον ορθοκολικό καρκίνο



Είναι κατανοητό λοιπόν, πως οποιαδήποτε προσπάθεια ελέγχου του καπνού και ενίσχυσης της εκστρατείας διακοπής καπνίσματος, έχει προοπτικές στη μείωση της επιδημίας του καρκίνου παχέος εντέρου.

3. Αλκοόλ:

Η κατανάλωση αλκοόλ (κρασί, μπίρα, οινοπνευματώδη) σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου παχέος εντέρου με δόσοεξαρτώμενο τρόπο, με μηχανισμούς που φαίνεται να αφορούν στην επίδρασή του στη μικροχλωρίδα του εντέρου. Ωστόσο, η διακοπή του αλκοόλ φαίνεται να επιτρέπει την αποκατάσταση της ακεραιότητας του παχέος εντέρου και τη διακοπή της ογκογόνου δραστηριότητας.

4. Διατροφικές Συνήθειες:

Συνεχείς επιδημιολογικές μελέτες σε διαφορετικές χώρες, δείχνουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου παχέος εντέρου σε άτομα που ακολουθούν διατροφή "Δυτικού τύπου", δηλαδή πλούσια σε κόκκινο και επεξεργασμένο κρέας, αναψυκτικά και ζάχαρη, και πτωχή σε

φρούτα, λαχανικά και προϊόντα ολικής άλεσης. Αντιθέτως, μικρότερος κίνδυνος νόσησης υπάρχει για άτομα που ακολουθούν μια πιο συνετή, χαμηλών λιπαρών δίαιτα, πλούσια σε φρούτα, λαχανικά, προϊόντα ολικής άλεσης, γαλακτοκομικά, ψάρι, ω-3 λιπαρά και πουλερικά. Οι μηχανισμοί που οδηγούν στα παραπάνω, σχετίζονται άμεσα με την επίδραση της προσλαμβανόμενης τροφής κάθε φορά στο μικροβίωμα του εντέρου.

5. Σωματική άσκηση:

Η σωματική άσκηση αποτελεί την κύρια μέθοδο πρόληψης απέναντι στην παχυσαρκία, αλλά και σημαντικό παράγοντα μείωσης του κινδύνου για καρκίνο παχέος εντέρου, στο βαθμό που προάγει υγιεινές διατροφικές συνήθειες.

6. Φάρμακα:

Ασπιρίνη και μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη: Φαίνεται πως μέσω της αντιφλεγμονώδους δράσης τους, η ασπιρίνη και τα NSAIDS παίζουν κάποιο ρόλο στην πρόληψη του καρκίνου του π.εντέρου, κυρίως σε ηλικίες > 50ετών.

Ειδικευόμενος γαστρεντερολόγος

THE “FRIEND OF THE SCOPE” ERA.
Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΣΤΟΝ ΟΡΘΟΚΟΛΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ



Ωστόσο, λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών που τα συνοδεύουν, με κυριότερη εξ' αυτών την αιμορραγία πεπτικού, τα δεδομένα χαρακτηρίζονται ανεπαρκή και η χρήση τους για την πρόληψη του οροκολικού καρκίνου αμφιλεγόμενη.

II. Δευτερογενής Πρόληψη

Η δευτερογενής πρόληψη αποσκοπεί στη μείωση των συνεπειών μίας νόσου, μέσω της έγκαιρης διάγνωσης και θεραπείας. Σε αντίθεση με άλλες κακοήθειες, ο ορθοκολικός καρκίνος αναπτύσσεται πολύ αργά στο βάθος των χρόνων, ίσως και δεκαετιών, ακολουθώντας αρχικά την μετατροπή του φυσιολογικού επιθηλίου σε αδένωμα. Η αργή πρόοδος του αδενώματος σε καρκίνωμα, σε συνδυασμό με τη δυνατότητα εντοπισμού και αφαίρεσης του αδενώματος, δίνουν την ευκαιρία για δευτερογενή πρόληψη του καρκίνου παχέος εντέρου αλλά και για τη μείωση των θανάτων από αυτόν καθώς μπορεί να ανευρεθεί σε πρώιμο και θεραπεύσιμο στάδιο.

1. Εξέταση κοπράνων:

Η διενέργεια ετησίως ή ανά δύο έτη εξέτασης ανίχνευσης αίματος κοπράνων (π.χ. faecal occult blood test – FOBT) με επακόλουθη διενέργεια ενδοσκοπικού ελέγχου στα άτομα με θετικά αποτελέσματα, και αφαίρεση προκαρκινικών βλαβών, εφόσον υπάρχουν, φάνηκε σε πολλές τυχαιοποιημένες μελέτες πως μειώνει την επίπτωση και τη θνητότητα του καρκίνου παχέος εντέρου. Τα πρώτα τεστ ανίχνευσης αίματος κοπράνων, βασίζονταν στη γουαϊάκη (gFOBT), πλέον όμως έχουν αναπτυχθεί νεότερα τεστ βασιζόμενα σε ανοσολογία (iFOBT) και ανοσοχημεία (FITs) τα οποία είναι πιο ειδικά για την ανθρώπινη αιμοσφαιρίνη και δεν απαιτούν διαιτητικές οδηγίες.

Παρότι τα τεστ κοπράνων είναι μη επεμβατικοί και σχεδόν ανέξοδοι μέθοδοι ανίχνευσης υποκείμενης μικροαιμορραγίας, είναι πρακτικά ανίκανοι να ανιχνεύσουν προκαρκινωματώδεις βλάβες και ψευδώς θετικά αποτελέσματα πιθανόν θα οδηγήσουν σε αναίτιες κολοноσκοπήσεις, συνεπώς η χρήση τους είναι περιορισμένη.

2. Απεικονιστικές εξετάσεις:

- **Βαριούχος υποκλυσμός διπλής αντίθεσης (DCBE):** Το παχύ έντερο μπορεί να μελετηθεί μετά από επικάλυψη του βλεννογόνου με βάριο και διάταση του αυλού με αέρα, με χορήγηση μέσω του ορθού. Πρόκειται για μια ασφαλή μέθοδο που χρησιμοποιήθηκε ευρέως στο παρελθόν, αλλά πλέον τείνει να αντικατασταθεί από τις σύγχρονες απεικονιστικές μεθόδους. Η ευαισθησία για μεγάλους πολύποδες (>1εκ) είναι μικρή (~50%), ενώ σε ανεπαρκή εντερική προετοιμασία υπάρχει μεγάλη πιθανότητα ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων.
- **Αξονική ή μαγνητική εντερογραφία:** Πρόκειται για τρισδιάστατες ενδοαυλικές εικόνες του παχέος εντέρου μετά από ανακατασκευή στον αξονικό ή μαγνητικό τομογράφο. Η διαγνωστική τους αξία όσον αφορά στην ανίχνευση καρκίνου παχέος εντέρου σε σχέση με τον ενδοσκοπικό έλεγχο φαίνεται πως είναι παρόμοια, ωστόσο μειώνεται σε προκαρκινωματώδεις βλάβες και μικρότερους πολύποδες. Αν και απαιτείται προετοιμασία του εντέρου (καθαρτικά), φαίνεται πως προτιμάται από τους ασθενείς, καθώς ενέχει ελάχιστο κίνδυνο επιπλοκών και δεν απαιτεί καταστολή. Ωστόσο, μετά από θετικά αποτελέσματα απαιτείται ενδοσκοπικός έλεγχος (αφαίρεση βλάβης/βιοψίες), ενώ εκθέτει τον ασθενή σε ακτινοβολία.

3. Κάψουλα παχέος εντέρου (CCE):

Πρόκειται για μια συσκευή σε μέγεθος κάψουλας που λαμβάνεται από το στόμα, που φωτογραφίζει τον εντερικό αυλό κατά το πέρασμά της. Από το 2012 η CCE δεύτερης γενιάς (CCE-2), είναι αποδεκτή ως εξέταση πρόληψης για τον καρκίνο παχέος εντέρου βάσει των αποτελεσμάτων ευαισθησίας (86%) και ειδικότητας (71%) της. Είναι μια μέθοδος που προτιμάται από τους ασθενείς σε σχέση με την κολοноσκόπηση, ωστόσο είναι πιο ακριβή, δεν διαθέτει δυνατότητα παρέμβασης και απαιτεί ιδιαίτερα καλή προετοιμασία του εντέρου.



Ειδικευόμενος γαστρεντερολόγος

THE "FRIEND OF THE SCOPE" ERA.

Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΣΤΟΝ ΟΡΘΟΚΟΛΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ

4. Ενδοσκοπικός έλεγχος:

Τα άμεσης ορατότητας μέσα προληπτικού ελέγχου (ενδοσκόπια) αποτελούν τα σημαντικότερα όπλα που έχουμε στη φαρέτρα μας για την πρόληψη και την άμεση και έγκαιρη διάγνωση του ορθοκολικού καρκίνου. Η ενδοσκόπηση του παχέος εντέρου (ορθοσιγμοειδοσκόπηση και ειδικότερα η ολική κολονοσκόπηση) αποτελεί την πιο συχνά χρησιμοποιούμενη μέθοδο για την πρώιμη ανίχνευση και πρόληψη ορθοκολικού καρκίνου. Η ενδοσκόπηση αποτελεί μέσον αφαίρεσης προκαρκινικών πολύποδων και έγκαιρης ανίχνευσης καρκινικών βλαβών.

Ως ενδοσκοπική εξέταση, η κολονοσκόπηση έχει παρουσιάσει μέσα στα χρόνια σημαντικές αλλαγές και βελτιώσεις στον τρόπο με τον οποίο πραγματοποιείται. Η υψηλής ποιότητας κολονοσκόπηση είναι καθοριστική για την οπτική ανίχνευση και αφαίρεση προκαρκινωμάτων βλαβών. Πολλαπλά μέτρα ποιότητας έχουν συμπεριληφθεί στον χαρακτηρισμό μιας κολονοσκόπησης ως επαρκούς και αυτά συμπεριλαμβάνουν το ποσοστό ανίχνευσης αδενωμάτων (adenoma detection rate, ADR), το ποσοστό προώθησης του ενδοσκοπίου στο τυφλό και τις σωστές συστάσεις για την επιτήρηση μετά την πρώτη κολονοσκόπηση ανάλογα με τα ευρήματα.

Το ελάχιστο ADR που προτείνεται για άνδρες και γυναίκες είναι 30% και 20% αντίστοιχα. Χαμηλά ποσοστά ADR έχουν συσχετισθεί σημαντικά με αυξημένο κίνδυνο ορθοκολικού καρκίνου ενώ βελτίωση στα ποσοστά ADR έχει συσχετισθεί με μειωμένη θνητότητα από ορθοκολικό καρκίνο. Σημαντικό θεωρείται το γεγονός πως το ADR μπορεί να βελτιωθεί, όσον αφορά τον ενδοσκόπο με σωστό feedback και εκθέσεις απόδοσης, με δυνατότητα αύξησης του σε τάξη του 3% μέσα σε διάστημα 2 ετών.

Σημαντικό μέτρο αποτελεί και το ποσοστό ανίχνευσης οδοντωτών αδενωμάτων (sessile serrated lesion detection rate, SDR) και στόχο αποτελεί ένα ποσοστό $\geq 7\%$.

Η επαρκής εντερική προετοιμασία αποτελεί σημαντικό κριτήριο ποιότητας της ενδοσκόπησης κατά συνέπεια προτείνεται η χρήση του BBPS (Boston bowel preparation score) με επιθυμητό score ≥ 6 και η split-dose (διαιρεμένη σε δύο δόσεις) προετοιμασία.

Ο καθετηριασμός του τυφλού απαιτείται να υπάρχει σε ποσοστό 90-95% με καταγραφή των οδηγιών σημείων του τυφλού στην ενδοσκοπική έκθεση. Μια δεύτερη ματιά στο δεξιό κόλον με ή χωρίς ανάστροφη όραση προτείνεται, ενώ ο χρόνος απόσυρσης έχει καθοριστεί στα ≥ 6 λεπτά.

Επιπρόσθετα είναι σημαντική η χρήση ενδοσκοπίων υψηλής ευκρίνειας ενώ κάποια δεδομένα υποστηρίζουν την χρήση εργαλείων όπως το Endocuff ή EndoRings για την καλύτερη επισκόπηση του βλεννογόνου κατά την κολονοσκόπηση.

Για να μπορεί η γαστρεντερολογική κοινότητα να μιλάει την ίδια γλώσσα για το χαρακτηρισμό βλαβών που ανευρίσκονται σε μια κολονοσκόπηση, η μορφολογική εμφάνιση μιας πολυποειδούς βλάβης του βλεννογόνου γίνεται με την ταξινόμηση κατά Paris, η οποία θεωρείται πλέον μέρος της βασικής ενδοσκοπικής ορολογίας. Η ταξινόμηση κατά Paris είναι η πλέον χρησιμοποιούμενη ταξινόμηση για την περιγραφή των βλαβών.

Και αφού χαρακτηρίσουμε μορφολογικά μια βλάβη, μεγάλη σημασία έχει να μπορούμε να την αξιολογήσουμε ως προς τα χαρακτηριστικά της και να προβλέψουμε την ιστολογική της ταξινόμηση.

Η χρήση της χρωμοενδοσκόπησης (με χρήση χρωστικών ουσιών όπως είναι το indigo carmine, blue de methylene, crystal violet) έχει μελετηθεί δείχνοντας κάποιο σχετικό όφελος η χρήση της, εν τούτοις, δεν έχει συμπεριληφθεί στις κατευθυντήριες οδηγίες για την screening κολονοσκόπηση. Η Αγγλική γαστρεντερολογική κοινότητα για παράδειγμα προτείνει τη χρήση χρωμοενδοσκόπησης για ανίχνευση οδοντωτών αδενωμάτων αλλά με χαμηλή σύσταση και ποιότητα αποδεικτικών στοιχείων.

Ειδικευόμενος γαστρεντερολόγος

THE "FRIEND OF THE SCOPE" ERA.
Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΣΤΟΝ ΟΡΘΟΚΟΛΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ



Πέρα από το λευκό φως (White Light Endoscopy, WLE) και τη χρωμοενδοσκόπηση, χρησιμοποιούμενο μέσον κατά τη διάρκεια μιας ενδοσκόπησης είναι η απεικόνιση στενού φάσματος ή το γνωστό σε όλους Narrow band imaging, το οποίο είναι διαθέσιμο από διάφορες εταιρείες (NBI, FICE, BLI, BLI-bright, LCI, i-scan). Με τη βοήθειά του τονίζεται το επιφανειακό και αγγειακό πρότυπο μιας βλάβης σε σχέση με τον περιβάλλοντα βλεννογόνο, δίνοντας έτσι τη δυνατότητα οπτικής διάγνωσης.

Οι Kudo et al, ήταν οι πρώτοι που περιέγραψαν ότι το πρότυπο επιφανείας (pit pattern) του βλεννογόνου στους πολύποδες είναι άξιο εκτίμησης τόσο in vivo όσο και σαν μέθοδος πρόβλεψης της ιστολογικής εξέτασης. Έτσι

έχει καθιερωθεί η Kudo Classification (I-Vn) βάση της οποίας το επιφανειακό πρότυπο του βλεννογόνου μιας βλάβης σχετίζεται με την ιστοπαθολογία της (εικόνα 1).

Οι Sano et al, χρησιμοποίησαν την παρουσία ανώμαλης εμφάνισης μικρών αγγείων με χρήση NBI για να ξεχωρίζουν νεοπλασματικές και μη βλάβες. Οι Hewet et al, ανέπτυξαν το NBI international colorectal (NICE) σύστημα ταξινόμησης και συνεκτίμησαν το χρώμα, το αγγειακό πρότυπο και το πρότυπο επιφανείας των βλαβών. Έτσι με την ταξινόμηση αυτή έχουμε διαχωρισμό των υπερπλαστικών πολυπόδων (NICE I) από τα αδενώματα (NICE II).

Λόγω της ανεπάρκειας της αναφερθείσας ταξινόμησης να ξεχωρίσει τους υπερπλαστικούς πολύποδες

Εικόνα 1. Η σταδιοποίηση κατά Kudo: Τύπος I (φυσιολογικό), Τύπος II (υπερπλαστικός πολύποδας), Τύπος IIIs (σωληνώδες αδένωμα υψηλόβαθμης δυσπλασίας), Τύπος IIIL (σωληνώδες αδένωμα χαμηλόβαθμης δυσπλασίας), Τύπος IV (σωληνολαχνωτό αδένωμα), Τύπος Vi (ενδοσκοπικά εξαιρεσιμος καρκίνος), Τύπος Vn (μη εξαιρεσιμος ενδοσκοπικά καρκίνος).

I		ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΠΡΟΤΥΠΟ (ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟ)	
II		ΑΣΤΕΡΕΙΔΕΣ ΠΡΟΤΥΠΟ	
III _s		ΣΩΛΗΝΟΕΙΔΕΣ Ή ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΠΡΟΤΥΠΟ ΜΙΚΡΟΤΕΡΟ ΑΠΟ ΤΟ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟ (TYPE I)	
III _L		ΣΩΛΗΝΟΕΙΔΕΣ Ή ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΠΡΟΤΥΠΟ ΜΕΓΑΛΥΤΕΡΟ ΑΠΟ ΤΟ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟ (TYPE I)	
IV		ΔΕΝΔΡΙΤΙΚΟ Ή ΕΛΙΚΟΕΙΔΕΣ ΠΡΟΤΥΠΟ	
V _I		ΑΝΩΜΑΛΗ ΔΙΑΤΑΞΗ ΚΑΙ ΜΕΓΕΘΗ ΤΩΝ ΠΡΟΤΥΠΩΝ III _L , III _s , IV	
V _N		ΑΠΩΛΕΙΑ Ή ΜΕΙΩΣΗ ΤΟΥ ΠΡΟΤΥΠΟΥ ΜΕ ΑΜΟΡΦΗ ΔΟΜΗ	



Ειδικευόμενος γαστρεντερολόγος

THE "FRIEND OF THE SCOPE" ERA.

Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΣΤΟΝ ΟΡΘΟΚΟΛΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ

από τα οδοντωτά αδενώματα, η WASP classification (Workgroup serrated polypS and Polyposis) μπαίνει πλέον στη φαρέτρα μας. Η Ιαπωνική Γαστρεντερολογική ενδοσκοπική κοινότητα Japanese Gastroenterological Endoscopy Society (JNET) ανέπτυξε το δικό της σύστημα ταξινόμησης για να διαχωρίσει κάθε αδένωμα που μπορεί να έχει υψηλόβαθμη δυσπλασία ή επιφανειακό διηθητικό καρκίνο, καθώς κάτι τέτοιο θα καθορίσει την απόφαση να προχωρήσει ο ενδοσκόπος σε τμηματική EMR (endoscopic mucosal resection) ή ESD (endoscopic submucosal dissection). Σε αντίθεση με τη NICE, η JNET ταξινόμηση απαιτεί χρήση μεγέθυνσης, η οποία είναι πιο διαδεδομένη στην Ιαπωνία.

Γενικά μπορούμε να πούμε ότι ο ρόλος της χρωμο-ενδοσκόπησης στους ορθοκολικούς καρκίνους έγκειται στον χαρακτηρισμό μικροσκοπικών ($\leq 5\text{mm}$) πολυπόδων (Υπερπλαστικός Vs Αδένωμα), στην πρόβλεψη υποβλενογονίου διήθησης σε βλάβες $\geq 1\text{εκ}$ με «ύποπτη» μορφολογία (Paris IIc, LST-NGs), στον ακριβέστερο καθορισμό των ορίων σε μεγάλες μη-πολυποειδείς βλάβες, στον έλεγχο της ουλής μετά από τμηματική εκτομή και στην ανίχνευση πολυπόδων σε ασθενείς Lynch/SPS.

Όσον αφορά στα μέτρα ποιότητας στην ενδοσκοπική αφαίρεση βλαβών, η cold snare πολυποδεκτομή (πολυποδεκτομή με χρήση βρόχου χωρίς χρήση διαθερμίας) προτείνεται για άμισχους πολύποδες 3-9mm, ενώ η αφαίρεση πολυποειδών βλαβών με λαβίδα βιοψίας πρέπει να αφορά βλάβες $< 2\text{mm}$. Σε πολύποδες οι οποίοι είναι περίπλοκοι χωρίς όμως στοιχεία ενδοσκοπικά κακοήθειας ή παθολογοανατομικής εξέτασης συμβατής με διηθητικό αδενοκαρκίνωμα, ένας έμπειρος ενδοσκόπος θα πρέπει κατά προτίμηση να επιχειρεί την εξαίρεση τους.

Τέλος αρμόζει να κάνουμε μια μικρή αναφορά στα χρήση συστημάτων τεχνητής νοημοσύνης (artificial intelligence, AI) στην κολονοσκόπηση, συστήματα που βοηθούν τον ενδοσκόπο σε πραγματικό χρόνο να αυξήσει την ανίχνευση πολυπόδων και το χαρακτηρισμό αυτών σε αδενώματα αλλά και SSLs. Η χρήση των συστημάτων αυτών στην κλινική πράξη παραμένει μη

εφαρμόσιμη και περισσότερες μελέτες απαιτούνται για να επιβεβαιώσουν αν όντως βοηθούν στη μείωση της θνητότητας από ορθοκολικό καρκίνο.

- Ο ενδοσκοπικός έλεγχος μπορεί να γίνει με:

A. Ορθοσιγμοειδοσκόπηση: Δίνει την δυνατότητα οπτικού ελέγχου του περιφερικού τμήματος του παχέος εντέρου από το ορθό έως περίπου τη σπληνική καμπή. Χρειάζεται μικρή εντερική προετοιμασία (συνήθως υποκλυσμούς), δεν απαιτεί διαιτητικούς περιορισμούς και αναισθησία ενώ μπορεί να πραγματοποιηθεί από λιγότερο έμπειρους ενδοσκόπους. Προφανώς δεν παρέχει πληροφορίες για το τμήμα του εντέρου που δεν έχει ελεγχθεί, ωστόσο μελέτες δείχνουν πως μειώνει την επίπτωση και τη θνησιμότητα του καρκίνου παχέος εντέρου κατά 32% και 50% αντίστοιχα.

B. Ολική Κολονοσκόπηση: Η παραδοσιακή μέθοδος της κολονοσκόπησης παρέχει οπτικοποίηση ολόκληρου του παχέος εντέρου και του περιφερικού τμήματος του λεπτού εντέρου μέσω του ενδοσκοπίου. Θεωρείται το "gold standard" στην πρόληψη του ορθοκολικού καρκίνου, λόγω της ευαισθησίας και ειδικότητας στην αναγνώριση καρκινικών και προκαρκινικών βλαβών. Παρέχει επίσης τη δυνατότητα διεξαγωγής βιοψιών της εκάστοτε βλάβης κατά τη διάρκεια της ίδιας εξέτασης. Το ποσοστό επιπλοκών, όπως αιμορραγία ή διάτρηση είναι χαμηλό (~0,1 - 0,2%), ωστόσο αυξάνεται σε περίπτωση λήψης βιοψιών και σε συννοσηρότητες, κυρίως σε ηλικιωμένα άτομα.

Τι ισχύει τη χώρα μας

Ο ενδοσκοπικός έλεγχος κατώτερου πεπτικού είναι ο πλέον αξιόπιστος και ασφαλής τρόπος πρόληψης του καρκίνου του παχέος εντέρου, ενώ είναι εύκολα προσβάσιμος και φθηνός σε σχέση με άλλες Δυτικές χώρες. Επιπλέον, το χρονικό εύρος επιτήρησης διευκολύνει τη συνέπεια του ασθενούς. Θα πρέπει λοιπόν να αποτελεί στόχο η στήριξη των προγραμμάτων επιτήρησης με ολική κολονοσκόπηση. Να τονίσουμε σε αυτό το σημείο ότι στη χώρα μας μέχρι στιγμής δεν υπάρχει οργανω-

Ειδικευόμενος γαστρεντερολόγος

THE "FRIEND OF THE SCOPE" ERA.
Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΣΤΟΝ ΟΡΘΟΚΟΛΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ



μένο σύστημα προληπτικού ελέγχου του καρκίνου του παχέος εντέρου και του ορθού που να βασίζεται στην κολonosκόπηση και να βρίσκεται σε κεντρικό έλεγχο από την Πολιτεία.

Κατευθυντήριες οδηγίες για την Ελλάδα (έχουν προταθεί από την Ελληνική Γαστρεντερολογική Εταιρεία)

A. Ασθενείς μέσου κινδύνου για ΚΠΕ:

- Έναρξη ελέγχου στην ηλικία των 50 ετών και για τα δύο φύλα με μια από τις ακόλουθες μεθόδους (πίνακας 2):
- Συνέχιση του ελέγχου έως την ηλικία των 75 ετών.
- Η συνέχιση του ελέγχου στις ηλικίες 76-85 ετών εξατομικεύεται.
- Ο έλεγχος σταματά μετά την ηλικία των 85 ετών.

B. Ασθενείς υψηλού κινδύνου για εμφάνιση ΚΠΕ (πίνακας 3)

Γ. Επιτήρηση ασθενών με κληρονομούμενα σύνδρομα καρκίνου παχέος εντέρου

Η **Οικογενής Αδενωματώδης Πολυποδίαση (ΟΑΠ-FAP)** είναι μια σπάνια κληρονομική νόσος, που χαρακτηρίζεται από την ανάπτυξη μεγάλου αριθμού αδενωματοδών πολυπόδων (>100) στο παχύ έντερο

σε παιδική/νεαρή ηλικία που οδηγεί σε ανάπτυξη ΚΠΕ σε ποσοστό 100% την 4η-5η δεκαετία της ζωής. Εκτός από το παχύ έντερο, πολύποδες και καρκινωματοδείς βλάβες μπορεί να αναπτυχθούν σε όλα τα τμήματα του πεπτικού σωλήνα αλλά και σε όργανα εκτός του γαστρεντερικού. Οι μεταλλάξεις που ενοχοποιούνται για επικρατούντα αυτοσωμικό τύπο, αφορούν στο γονίδιο APC ενώ πρόσφατα, αναγνωρίστηκε και ένα ακόμα γονίδιο πολυποδίασης, το γονίδιο MUTYH, μεταλλάξεις του οποίου οδηγούν σε αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτηρισμό κληρονομικότητας. Αυτή η μορφή πολυποδίασης αναφέρεται ως M(UT)YH-σχετιζόμενη πολυποδίαση (MAP). Οι συστάσεις επιτήρησης σε ασθενείς με οικογενειακό ιστορικό FAP (ΟΑΠ) αναφέρονται στον πίνακα 4.

Το **σύνδρομο Lynch (Κληρονομικό μη-πολυποδισιακό καρκίνωμα του παχέος εντέρου-HNPCC)** είναι ένα αυτοσωμικά κληρονομούμενο σύνδρομο, που χαρακτηρίζεται από υψηλό κίνδυνο εμφάνισης ΚΠΕ σε νεαρή ηλικία αλλά και εξωεντερικούς καρκίνους (ενδομήτριο, ωοθήκες, στόμαχο, λεπτό έντερο, χοληφόρα, ουροποιητικό κ.ά.) πιθανά και σύγχρονους με τον ΚΠΕ. Οι μεταλλάξεις που ενοχοποιούνται αφορούν σε γονίδια επιδιόρθωσης του DNA (MMR) κατά την αντιγραφή του. Οι συστάσεις επιτήρησης σε ασθενείς με οικογενειακό ιστορικό -HNPCC αναφέρονται στον πίνακα 5.

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Μέθοδοι ελέγχου για ασθενείς μέσου κινδύνου για ΚΠΕ.

Μέθοδος Ελέγχου	Συχνότητα
Κολonosκόπηση (προτιμώμενη)	7-10 έτη
Ορθοσιγμοειδοσκόπηση	5 έτη ή μόνη της ή σε συνδυασμό με ετήσιο έλεγχο για ανίχνευση αίματος στα κόπρανα (gFOBT ή FIT)
Αν δεν μπορούν να εκτελεστούν οι παραπάνω προληπτικές μέθοδοι συνιστάται:	
Ανοσοϊστοχημική μέθοδος ανίχνευσης αίματος στα κόπρανα – fecal immunochemical test (FIT)	ετήσιος έλεγχος
Υψηλής ευαισθησίας μέθοδοι ανίχνευσης αίματος στα κόπρανα gFOBT (όπως το Hemoccult)	ετήσιος έλεγχος
DNA test κοπράνων	Δεν υπάρχουν μελέτες που να καθορίζουν το εύρος επανελέγχου, επί αρνητικού αποτελέσματος.
Αν οποιαδήποτε δοκιμασία είναι θετική, θα πρέπει να συσταθεί διενέργεια ολικής κολonosκόπησης.	



Ειδικευόμενος γαστρεντερολόγος

THE "FRIEND OF THE SCOPE" ERA.

Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΣΤΟΝ ΟΡΘΟΚΟΛΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. Συστάσεις ελέγχου για ασθενείς υψηλού κινδύνου για ΚΠΕ.

Παράγοντες Κινδύνου	Σύσταση
<i>Ασθενείς με θετικό οικογενειακό ιστορικό</i>	
α. 1ου βαθμού συγγένεια με ιστορικό διάγνωσης ΚΠΕ ή προχωρημένου αδενωματώδους πολύποδα ($\delta > 1$ εκ με υψηλόβαθμη δυσπλασία ή λαχνωτό στοιχείο, > 60 έτη)	Κολονοσκόπηση στα 40 έτη. Επί αρνητικών αποτελεσμάτων, επανέλεγχος ανά 10 έτη.
β. 1ου βαθμού συγγένεια με ιστορικό ΚΠΕ ή προχωρημένου αδενωματώδους πολύποδα σε ηλικία < 60 ετών ή > 2 συγγενείς 1ου βαθμού με ιστορικό ΚΠΕ ή προχωρημένου αδενωματώδη πολύποδα, σε οποιαδήποτε ηλικία	Κολονοσκόπηση στα 40 έτη ή 10 έτη πριν από την μικρότερη ηλικία διάγνωσης του καρκίνου παχέος εντέρου ή του πολύποδα. Επί αρνητικής κολονοσκόπησης, επιτήρηση ανά 5 έτη.
<i>Ασθενείς με ιστορικό χειρουργηθέντος καρκίνου παχέος εντέρου</i>	
α. Εντόπιση σε παχύ έντερο πλην ορθού	Κολονοσκόπηση 1 χρόνο μετά την χειρουργική αφαίρεση του καρκίνου. -Επί φυσιολογικής κολονοσκόπησης, επανάληψη μετά από 3 έτη. -Επί φυσιολογικής δεύτερης κολονοσκόπησης, επανάληψη μετά από 5 έτη.
β. Χαμηλή πρόσθια εκτομή για καρκίνο ορθού	Ενδοσκοπικός έλεγχος για παρουσία υποτροπής, κάθε 3-6 μήνες για τα πρώτα 2-3 έτη. Επί αρνητικού ελέγχου, οδηγίες ΚΠΕ οποιασδήποτε εντόπισης
<i>Ασθενείς με πολύποδες σε προηγούμενη κολονοσκόπηση</i>	
α. 1 ή 2 μικροί (< 1 εκ.) αδενωματώδεις πολύποδες με χαμηλού βαθμού δυσπλασία.	Κολονοσκόπηση σε χρονικό διάστημα 5-10 ετών.
β. 3-10 αδενωματώδεις πολύποδες ή παρουσία αδενωματώδους πολύποδα $\delta > 1$ εκ. ή παρουσία λαχνωτών στοιχείων ή υψηλόβαθμη δυσπλασία.	Κολονοσκόπηση σε 3 χρόνια. -Επί φυσιολογικής κολονοσκόπησης, ή αν βρεθούν 1-2 μικροί αδενωματώδεις πολύποδες επανέλεγχος μετά από 5 έτη.
γ. > 10 αδενωματώδεις πολύποδες σε μια εξέταση.	Κολονοσκόπηση σε χρονικό διάστημα < 3 ετών.
δ. Επίπεδοι αδενωματώδεις πολύποδες που έχουν αφαιρεθεί τμηματικά.	Κολονοσκόπηση σε σύντομο χρονικό διάστημα (2-6 μήνες) για να επιβεβαιωθεί η πλήρης αφαίρεση του πολύποδα.
ε. Μικροί υπερπλαστικοί πολύποδες ορθού.	Κολονοσκόπηση όπως οι ασθενείς μέσου κινδύνου για ανάπτυξη ΚΠΕ.
στ. Μικροί (< 1 εκ.) επίπεδοι «οδοντωτοί» πολύποδες χωρίς δυσπλασία	Κολονοσκόπηση σε χρονικό διάστημα 5 ετών.
ζ. Μεγάλοι (≥ 1 εκ.) επίπεδοι «οδοντωτοί» πολύποδες ή επίπεδοι «οδοντωτοί» πολύποδες με δυσπλασία.	Κολονοσκόπηση σε χρονικό διάστημα 3 ετών.

Η ανεύρεση των ασθενών με τις υποκείμενες μεταλλάξεις είναι σημαντική για την περαιτέρω παρακολούθηση και αντιμετώπιση τους. Μάλιστα θα πρέπει

να ο κλινικός γιατρός να έχει ταχεία αντανακλαστικά ανίχνευσης υψηλού κινδύνου ασθενών, καθώς η εξαγωγή του φυσιολογικού βλεννογόνου σε καρκινικό ιστό

Ειδικευόμενος γαστρεντερολόγος

THE "FRIEND OF THE SCOPE" ERA.
Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΣΤΟΝ ΟΡΘΟΚΟΛΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ



ΠΙΝΑΚΑΣ 4. Συστάσεις επιτήρησης σε ασθενείς με FAP (ΟΑΠ) ή με οικογενειακό ιστορικό FAP (ΟΑΠ).

Κατηγορία ασθενούς	Συστάσεις
α. Κλασική ΟΑΠ (>100 αδενώματα παχέος εντέρου)	- Χειρουργική αντιμετώπιση - Γενετικός έλεγχος - Συμβουλευτική προσέγγιση
β. Διαπιστωθείσα ΟΑΠ ή Οικογενειακό ιστορικό ΟΑΠ (με αδυναμία γενετικού ελέγχου σε πάσχων συγγενή ή με αρνητικό γενετικό έλεγχο)	- Σιγμοειδοσκόπηση ή κολονοσκόπηση ανά 1-2 έτη, από την ηλικία των 12-15 ετών μέχρι να δύναται να υποβληθεί σε ολική κολεκτομή 12/δακτυλοσκόπηση από την ηλικία των 25-30 ετών, με ενδοσκόπιο πλάγιας όρασης και λήψη βιοψιών ανά 3-5 έτη, αναλόγως αριθμού πολυπόδων
γ. Χειρουργηθείσα οικογενής πολυποδίαση	Σιγμοειδοσκόπηση ανά 6-12 μήνες
δ. Κλασική οικογενής πολυποδίαση και αρνητικό γενετικό έλεγχο για μετάλλαξη στο APC	- Γενετικός έλεγχος για ομόζυγη μετάλλαξη του γονιδίου MSH - Ενδοσκοπική παρακολούθηση κλασικής ΟΑΠ
ε. Ασθενής με 10-100 αδενώματα	- Γενετικός έλεγχος για εξασθενημένη ΟΑΠ και σε αρνητικό αποτέλεσμα έλεγχος για - MSH σχετιζόμενη πολυποδίαση

ΠΙΝΑΚΑΣ 5. Συστάσεις επιτήρησης σε ασθενείς με σύνδρομο Lynch ή με οικογενειακό ιστορικό συνδρόμου Lynch (HNPCC).

Κατηγορία ασθενούς	Συστάσεις
α. Ασθενής, που πληροί τα κριτήρια του συνδρόμου Lynch	Δοκιμασία μικροδορυφορικής αστάθειας (MSI) στον όγκο, ασθενούς ή συγγενούς του, ή/και ανοσοϊστοχημεία του όγκου για τις πρωτεΐνες επιδιόρθωσης του DNA
β. Ασθενής με θετική δοκιμασία MSI	Γενετικός έλεγχος και συμβουλευτική προσέγγιση
γ. Ασθενής με (+) γενετικό έλεγχο (μετάλλαξη MMR), ή ασθενής που πληροί τα κριτήρια Bethesda και ανεπιτυχή γενετικό έλεγχο (αλλά με θετική MSI) ή απώλεια της έκφρασης στον όγκο	- Κολονοσκόπηση ανά 2ετία (από 20-25 ετών έως 40 ετών) και έπειτα ανά έτος - Για τις γυναίκες: ετήσια γυναικολογική εξέταση με τεστ Παπανικολάου και διακολπικό υπερηχογράφημα μήτρας/ωοθηκών ή Pipel βιοψία από 30-35 ετών 12/δακτυλοσκόπηση ανά 1-2 έτη, από 30-35 ετών, σε οικογένειες με Ca στομάχου - U/S ? ουροποικτικού και κυτταρολογική εξέταση ούρων ανά 1-2 έτη, από 30-35 ετών, σε ιστορικό Ca ουροποικτικού
δ. Ασθενής με αρνητική δοκιμασία MSI	- Κολονοσκόπηση ανά 3-5 έτη, αρχίζοντας 5-10 έτη πριν την πρώτη διάγνωση ΚΠΕ ή σε ηλικία >45 ετών - Δεν συνιστάται παρακολούθηση του ενδομητρίου

δε διέρχεται από το στάδιο του καλοήθους πολύποδα. Λόγω αυξημένου κόστους και χρόνου ελέγχου του γενικού πληθυσμού, έχουν θεσπιστεί κάποια κριτήρια

για εκλεκτικό γενετικό έλεγχο. Πρόκειται για τα γνωστά κριτήρια AMSTERDAM II και τα τροποποιημένα κριτήρια BETHESDA.



Ειδικευόμενος γαστρεντερολόγος

THE "FRIEND OF THE SCOPE" ERA.

Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΣΤΟΝ ΟΡΘΟΚΟΛΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ

Δ. Επιτήρηση ασθενών με ΙΦΝΕ

Οι ασθενείς με ΙΦΝΕ αντιμετωπίζουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης δυσπλασίας και τελικά ΚΠΕ σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Οι συστάσεις επιτήρησης για ΚΠΕ σε ασθενείς με ΙΦΝΕ αναγράφονται στον πίνακα 6. Σημειώνεται ότι οι παρακάτω συστάσεις αφορούν μόνο την αναζήτηση δυσπλασίας και όχι τον έλεγχο της νόσου σε σχέση με τη φαρμακευτική αγωγή.

III. Τριτογενής Πρόληψη

Η τριτογενής πρόληψη αποσκοπεί στη μείωση των επιπλοκών μιας νόσου.

Όλο και περισσότερα στοιχεία επιδημιολογικών μελετών, δείχνουν πως οι περιβαλλοντικοί παράγοντες κινδύνου που επιδρούν στην ανάπτυξη ΚΠΕ, σχετίζονται με μικρότερα ποσοστά επιβίωσης των ασθενών με διάγνωση καρκίνου παχέος εντέρου.

Παρότι η υιοθέτηση ενός "υγιεινού" τρόπου ζωής είναι δύσκολο να επιτευχθεί, ίσως η ίδια η νόσηση είναι η "διδασκική" στιγμή που θα οδηγήσει στη συμμόρφωση. Μελέτες δείχνουν πως το κάπνισμα και το αλκοόλ συνδέονται με χαμηλότερα ποσοστά επιβίωσης ασθενών που νοσούν από καρκίνο παχέος εντέρου. Οι

μηχανισμοί δεν είναι σαφείς αλλά πιθανά σχετίζονται με αυξημένες μετεγχειρητικές επιπλοκές, μειωμένη απόκριση σε ακτινοθεραπείες και χημειοθεραπείες καθώς και με τη σχετιζόμενη με νικοτίνη μειωμένη απόπτωση των καρκινικών κυττάρων και την αυξημένη κυτταρική μετανάστευση.

Η σωματική άσκηση φαίνεται πως επιδρά θετικά στην αποθεραπεία του καρκίνου καθώς μειώνει το συνολικό λίπος του οργανισμού, τη μεταβολική δυσλειτουργία, τη χρόνια φλεγμονή και το οξειδωτικό στρες, ενώ ενισχύει το ανοσοποιητικό.

Οι σωστές διατροφικές συνήθειες, δηλ. διατροφή πλούσια σε φρούτα, λαχανικά και δημητριακά σχετίστηκε με αυξημένη επιβίωση σε ασθενείς με καρκίνο παχέος εντέρου Stage III υπό χημειοθεραπεία σε μελέτη που έγινε στις ΗΠΑ.

Αξίζει να σημειωθεί πως ένας από τους παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου παχέος εντέρου που δεν φαίνεται να επηρεάζει τα ποσοστά επιβίωσης μετά τη διάγνωση, είναι το αυξημένο σωματικό βάρος και η παχυσαρκία. Οι ασθενείς που είναι παχύσαρκοι τη στιγμή της διάγνωσης έχουν τα ίδια ποσοστά επιβίωσης (ή ελάχιστα αυξημένα) σε σχέση με τους ασθενείς φυσι-

ΠΙΝΑΚΑΣ 6. Συστάσεις επιτήρησης σε ασθενείς με ΙΦΝΕ.

Κατηγορία ασθενούς	Συστάσεις
Ασθενής με ελκώδη κολίτιδα ή με Νόσο Crohn	Κολονοσκόπηση 8-10 έτη μετά την έναρξη των συμπτωμάτων
Ασθενής με ελκώδη πανκολίτιδα ή εκτεταμένη Crohn κολίτιδα > 50% του παχέος εντέρου, στην κολονοσκόπηση ελέγχου	Κολονοσκόπηση ανά 2ετία μέχρι τα 20 έτη νόσου και μετά ανά έτος
Ασθενής με AP ελκώδη κολίτιδα ή Crohn κολίτιδα με έκταση νόσου >1/3 και <50% του παχέος εντέρου	Κολονοσκόπηση ανά 2ετία, 15 έτη μετά την έναρξη των συμπτωμάτων
Ασθενής με ολική κολεκτομή, ειλεοορθική αναστόμωση και νεολήκυθο	Ενδοσκόπηση ανά 5ετία ή ανά έτος σε ασθενείς με παράγοντες υψηλού κινδύνου
Ασθενής με ελκώδη κολίτιδα ή Νόσο Crohn κολίτιδα με συνυπάρχουσα πρωτοπαθή σκληρυντική χολαγγειίτιδα (ΠΣΧ)	Κολονοσκόπηση ανά έτος, από τη διάγνωση της ΠΣΧ, ανεξαρτήτου διάρκειας και έκτασης νόσου

Ειδικευόμενος γαστρεντερολόγος

THE “FRIEND OF THE SCOPE” ERA.
Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΣΤΟΝ ΟΡΘΟΚΟΛΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ



ολογικού βάρους. Ο μηχανισμός επίσης δεν είναι σαφής, αλλά πιθανόν σχετίζεται με τη δευτερογενή σημαντική απώλεια βάρους σε προχωρημένη νόσο. Δε θα πρέπει λοιπόν η επίτευξη κανονικού φυσιολογικού βάρους να περιλαμβάνεται στην τριτογενή πρόληψη.

Σημαντικό αντικείμενο έρευνας κατά την τρέχουσα περίοδο, αποτελεί η αποσαφήνιση του ρόλου της χημειοπροφύλαξης στην τριτογενή πρόληψη. Τα φάρμακα που μελετώνται είναι μεταξύ άλλων η ασπιρίνη σε χαμηλή δόση, η μετοφορίνη, τα συμπληρώματα βιταμίνης D σε ασθενείς με έλλειψη, καθώς και άλλα φάρμακα που ασθενείς ήδη λαμβάνουν για συννοσηρότητες, όπως οι b-blockers.

Επίλογος

Εν κατακλείδι, στόχος όλων μας για το 2022 είναι να «κάνουμε» φίλο τον ασθενή μας με το ενδοσκόπιο. Η πρόληψη είναι η καλύτερη θεραπεία και είναι αδι-αμφισβήτητο το όφελος της έγκαιρης διάγνωσης του ορθοκολικού καρκίνου. Προτείνουμε στους ασθενείς μας με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες την πραγμα-τοποίηση ολικής κολονοσκόπησης σαν πρώτο μέσο προσυμπτωματικού ελέγχου. Θυμίζουμε ότι στη χώρα μας η εξέταση αυτή είναι εύκολα προσβάσιμη, cost - effective και προσφέρει άμεσα όχι μόνο διάγνωση αλλά και ενδοσκοπική εξαίρεση προνεοπλασματικών/ νεοπλασματικών βλαβών.

Θα δώσουμε βάση βεβαίως και στην πρωτογενή πρό-ληψη προτρέποντας τους ασθενείς μας να βελτιώσουν τον τρόπο ζωής τους, με υιοθέτηση υγιεινών συνηθειών και αποφυγή επιβαρυντικών παραγόντων, που σαφώς θα μειώσουν τον κίνδυνο εμφάνισης ορθοκολικού καρκίνου αλλά και πολλών άλλων νοσημάτων.

Προτεινόμενη βιβλιογραφία

1. Colorectal cancer, screening and primary care: A mini literature review, Athanasios Hadjipetrou, Dimitrios Anyfantakis, Christos G Galanakis, Miltiades Kastanakis,

Serafim Kastanakis. World J Gastroenterol 2017 Sep 7;23(33):6049-6058.

2. The rising tide of early-onset colorectal cancer: a comprehensive review of epidemiology, clinical features, biology, risk factors, prevention, and early detection. Swati G Patel, Jordan J Karlitz, Timothy Yen, Christopher H Lieu, C Richard Boland Lancet Gastroenterol Hepatol, 2022; 7: 262–74.
3. Advances in CRC Prevention: Screening and Surveillance, Evelien Dekker, Douglas K Rex. Gastroenterology 2018 May;154(7):1970-1984.
4. Colon Cancer: A Clinician's Perspective in 2019, Monjur Ahmed 1 Gastroenterology Res. 2020 Feb;13(1):1-10.
5. Polyp characterization at colonoscopy: Clinical implications, James E.AllenPrateekSharma Best Practice & Research Clinical Gastroenterology, Volume 31, Issue 4, August 2017, Pages 435-440.
6. Chromoendoscopy Techniques in Imaging of Colorectal Polyps and Cancer: Overview and Practical Applications for Detection and Characterization, Liseth Rivero-Sanchez, MD, PhD Oswaldo Ortiz, MD,1,2 and Maria Pellise, MD, PhD. Techniques and Innovations in Gastrointestinal Endoscopy 2021; 3041.
7. Genetic alterations during colorectal-tumor develop-ment. B Vogelstein, E R Fearon, S R Hamilton, S E Kern, A C Preisinger, M Leppert, Y Nakamura, R White, A M Smits, J L Bos, New England Journal of Medicine 1988 September 1, 319 (9): 525-32.
8. Molecular Origins of Cancer. Molecular Basis of Colorectal CancerSanford D. Markowitz, M.D., Ph.D. and Monica M. Bertagnolli, M.D. N Engl J Med. 2009 Dec 17; 361(25): 2449–2460.
9. Ubiquitous somatic mutations in simple repeated sequences reveal a new mechanism for colonic carcinogen-esis Yuriy Ionov, Miguel A. Peinado, Sergei Malkhosyan, Darryl Shibata & Manuel Perucho Nature volume 363, pages 558–561 (1993).



Ειδικευόμενος γαστρεντερολόγος

THE “FRIEND OF THE SCOPE” ERA.

Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΣΤΟΝ ΟΡΘΟΚΟΛΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ

10. The colorectal cancer epidemic: challenges and opportunities for primary, secondary and tertiary prevention Hermann Brenner and Chen Chen^{1,4} Br J Cancer. 2018 Oct 2; 119 (7): 785-792.
11. Update on Strategies of Probiotics for the Prevention and Treatment of Colorectal Cancer Gang Tang, Linyu Zhang Nutr Cancer 2022;74(1):27-38.
12. Environmental factors, gut microbiota, and colorectal cancer prevention Mingyang Song, MD, ScD and Andrew T. Chan, MD, MPH Clin Gastroenterol Hepatol. 2019 Jan; 17(2): 275-289.
13. ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ-ΘΕΣΕΙΣ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ
Επιμέλεια κειμένου: Αγγελική Θεοδοροπούλου, Γεώργιος Καραμανώλης, Μαρία Τζουβαλά, Γρηγόριος Αλ. Πασπάτης, Φεβρουάριος 2013.

Φιλοξενούμενη ειδικότητα

ΠΡΟΔΡΟΜΕΣ / ΠΡΟΚΑΡΚΙΝΙΚΕΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ ΤΟΥ ΠΟΡΟΓΕΝΟΥΣ ΑΔΕΝΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ ΤΟΥ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ

Χαριτίνα Σάλλα, Κυτταρολόγος, MD, PhD, MIAC
Διευθύντρια Κυτταρολογικού Εργαστηρίου ΔΘΚΑ «ΥΓΕΙΑ» - «ΜΗΤΕΡΑ», Αθήνα



ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα πρωτοπαθή νεοπλάσματα του παγκρέατος διακρίνονται σε δύο υποομάδες:

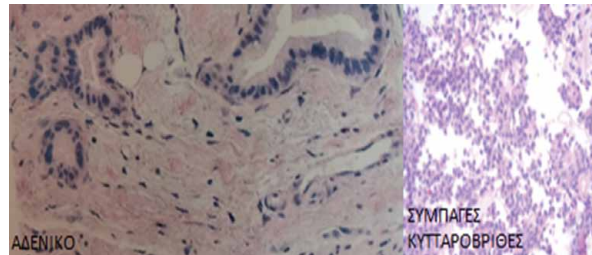
- Συμπαγή
- Κυστικά

Τα **ΣΥΜΠΑΓΗ** νεοπλάσματα διακρίνονται σε εκείνα που έχουν:

A. Αδενικό πρότυπο ανάπτυξης: στο υλικό της μικροβιοψίας (Cell Block) σχηματίζουν σωληνώδεις σχηματισμούς και σε αυτό ανήκουν το πορογενές αδενοκαρκίνωμα (**Pancreatic Ductal Adenocarcinoma – PDA**) και τα μεταστατικά αδενοκαρκινώματα.

B. Συμπαγές κυτταροβριθές αρχιτεκτονικό πρότυπο ανάπτυξης: νεοπλάσματα που χαρακτηρίζονται από έντονη κυτταροβριθεία, αλλά είναι πτωχά σε στρώμα

και σε αυτά συμπεριλαμβάνονται το αδενοκυψελιδικό καρκίνωμα, τα νευροενδοκρινή νεοπλάσματα και το παγκρεατοβλάστωμα.



Από τα συμπαγή νεοπλάσματα, μόνο στο πορογενές αδενοκαρκίνωμα παρατηρούνται πρόδρομες / προ-καρκινικές αλλοιώσεις που χαρακτηρίζονται με τον όρο παγκρεατική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία (**Pancreatic Intraepithelial Neoplasia – PanIN**).

Ταξινόμηση Κυστικών Νεοπλασμάτων Παγκρέατος

ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΕΣ ΚΥΣΤΕΙΣ ΜΕ

ΕΠΙΘΗΛΙΑΚΗ ΕΠΕΝΔΥΣΗ

- *Ορώδες κυστικό νεόπλασμα (SCN)*
- *Βλεννώδες κυστικό νεόπλασμα (MCN)*
- *Ενδοπορικό θηλώδες βλεννώδες νεόπλασμα (IPMN)*
- Κυσταδένωμα εξ' αδενοκυψελών
- Κυστικό τεράτωμα
- Όλα τα πρωτοπαθή και μεταστατικά νεοπλάσματα του παγκρέατος μπορεί να υποστούν κυστική εκφύλιση

ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΕΣ ΚΥΣΤΕΙΣ ΜΕ

ΜΗ ΕΠΙΘΗΛΙΑΚΗ ΕΠΕΝΔΥΣΗ

- Λεμφαγγείωμα
- Αιμαγγείωμα
- Κυστικό Σβάννωμα
- Κυστική εκφύλιση PNET
- Κυστική εκφύλιση λειοσαρκώματος
- Κυστική εκφύλιση GIST
- Κυστική εκφύλιση παραγαγγλίουματος

ΜΗ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΕΣ ΚΥΣΤΕΙΣ ΜΕ ΕΠΙΘΗΛΙΑΚΗ ΕΠΕΝΔΥΣΗ

- Συγγενείς κύστες
- Εκ διπλάσιου του εντέρου
- Κυστικό αμάρτωμα
- Λεμφοεπιθηλιακή κύστη
- Βλεννώδης μη νεοπλασματική κύστη
- Κύστες εκ κατακρατήσεως
- Κύστη παρά το τοίχωμα του 12/λου
- Ενδομητρική κύστη
- Επιδερμοειδής κύστη σε ενδοπαγκρεατικό έκτοπο σπλήνα
- Κύστη χοληφόρων πόρων (choledochal cyst)

ΜΗ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΕΣ ΚΥΣΤΕΙΣ ΜΕ

ΜΗ ΕΠΙΘΗΛΙΑΚΗ ΕΠΕΝΔΥΣΗ

- Ψευδοκύστη
- Παρασιτική κύστη



Φιλοξενούμενη ειδικότητα

ΠΡΟΔΡΟΜΕΣ / ΠΡΟΚΑΡΚΙΝΙΚΕΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ ΤΟΥ ΠΟΡΟΓΕΝΟΥΣ ΑΔΕΝΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ ΤΟΥ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ

Τα **ΚΥΣΤΙΚΑ** νεοπλάσματα διακρίνονται σε τέσσερις υποομάδες:

- **Νεοπλασματικές** κύστες με **επιθηλιακή** επένδυση
- **Νεοπλασματικές** κύστες με **μη επιθηλιακή** επένδυση
- **Μη νεοπλασματικές** κύστες με **επιθηλιακή** επένδυση
- **Μη νεοπλασματικές** κύστες με **μη επιθηλιακή** επένδυση

Από την υποομάδα των νεοπλασματικών κύστεων με επιθηλιακή επένδυση, προκαρκινικές αλλοιώσεις παρατηρούνται στα βλεννοπαραγωγά κυστικά νεοπλάσματα που συμπεριλαμβάνουν τα ενδοπορικά θηλώδη βλεννώδη νεοπλάσματα (**Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms – IPMNs**) και τα βλεννώδη κυστικά νεοπλάσματα (**Mucinous Cystic Neoplasms – MCNs**), τα οποία όταν γίνουν διηθητικά προκύπτει το τυπικό σωληνώδες / συμβατικό πορογενές αδενοκαρκίνωμα (**PDA**).

Επισημαίνεται ότι σύμφωνα με τα νεότερα βιβλιογραφικά δεδομένα από τα IPMNs αποσπάστηκαν τα ενδοπορικά ογκοκυτταρικά θηλώδη νεοπλάσματα (**Intraductal Oncocytic Papillary Neoplasms – IOPNs**) και τα ενδοπορικά σωληνοθηλώδη νεοπλάσματα (**Intraductal Tubulopapillary Neoplasms – ITPNs**), λόγω διαφορετικού παθογενετικού μηχανισμού και στην συντριπτική τους πλειονότητα αμφότερα χαρακτηρίζονται από υψηλόβαθμες δυσπλαστικές / προκαρκινικές αλλοιώσεις.

Κατά συνέπεια, το πορογενές αδενοκαρκίνωμα εξορμάται από μη διηθητικές πρόδρομες αλλοιώσεις που συμπεριλαμβάνουν:

- A.** Παγκρεατική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία (PanIN)
- B.** Βλεννώδη κυστικά νεοπλάσματα (MCNs)
- Γ.** Ενδοπορικά θηλώδη βλεννώδη νεοπλάσματα (IPMNs)
- Δ.** Ενδοπορικά ογκοκυτταρικά θηλώδη νεοπλάσματα (IOPNs) και
- Ε.** Ενδοπορικά σωληνοθηλώδη νεοπλάσματα (ITPNs)

Τα PanINs μπορεί να διαγνωστούν μικροσκοπικά σε χειρουργηθέντα παγκρέατα ή σε βιοψίες, ενώ τα MCNs,

IPMNs, IOPNs και ITPNs, που συνιστούν κυστικές αλλοιώσεις, αναδεικνύονται με απεικονιστικές μεθόδους.

Οι πρόδρομες αλλοιώσεις παλαιότερα (WHO 2010) ταξινομούνταν σε τρεις βαθμούς δυσπλασίας (χαμηλόβαθμη, ενδιάμεση και υψηλόβαθμη), αλλά κλινικές ενδείξεις κατέδειξαν ότι οι αλλοιώσεις με χαμηλόβαθμη και ενδιάμεσου βαθμού δυσπλασία έχουν μικρό κίνδυνο κακοήθους εξαλλαγής και ως εκ τούτου μπορεί να παρακολουθούνται, ενώ αντιθέτως η υψηλόβαθμη δυσπλασία μπορεί να εξελιχθεί σε διηθητικό καρκίνωμα και ως εκ τούτου συνιστάται χειρουργική αντιμετώπιση. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα την δημιουργία συστήματος ταξινόμησης δύο κατηγοριών (χαμηλόβαθμη και υψηλόβαθμη) με στόχο την καλύτερη συσχέτιση των ιστοπαθολογικών ευρημάτων και της κλινικής πρακτικής. Συμπερασματικά, η ενδιάμεσου βαθμού δυσπλασία, στο νέο σύστημα ταξινομείται ως χαμηλόβαθμη.

A. ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΚΗ ΕΝΔΟΕΠΙΘΗΛΙΑΚΗ ΝΕΟΠΛΑΣΙΑ (PanIN)

ΓΕΝΙΚΑ

Η ονοματολογία και το σύστημα ταξινόμησης των προκαρκινικών αλλοιώσεων του PDA προτάθηκε για πρώτη φορά το 1994, τροποποιήθηκε το 1999 και το 2004 και η παρούσα ταξινόμηση αντικατέστησε τουλάχιστον 70 διαφορετικούς διαγνωστικούς όρους που χρησιμοποιήθηκαν κατά καιρούς για να περιγράψουν τις ίδιες οντότητες. Σήμερα είναι προφανές ότι η μορφολογική εξέλιξη των PanINs προς PDA αντικατοπτρίζει τη μοριακή εξέλιξη, που συχνά αναφέρεται ως "PanINgram". Ο μέσος χρόνος που απαιτείται για τη γενετική πρόοδο από μία αρχόμενη μετάλλαξη σε ένα φυσιολογικό επιθηλιακό κύτταρο του πόρου, μέσω της εξέλιξης των PanINs προς διηθητικό πορογενές αδενοκαρκίνωμα εκτιμάται ~ 11,7 έτη. Ο μέσος χρόνος που απαιτείται για την εμφάνιση μετάστασης επί παρουσίας PDA εκτιμάται ~ 6,8 έτη και ο μέσος χρόνος μεταξύ μεταστατικής διασποράς και θανάτου εκτιμάται ~ 2,7 έτη. Αυτό αντιστοιχεί σε ένα μέσο χρόνο 21,2 ετών από την αρχική μετάλλαξη μέχρι το θάνατο του ασθενούς από μεταστατική νόσο. Ατυχώς,

Φιλοξενούμενη ειδικότητα

ΠΡΟΔΡΟΜΕΣ / ΠΡΟΚΑΡΚΙΝΙΚΕΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ ΤΟΥ ΠΟΡΟΓΕΝΟΥΣ ΑΔΕΝΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ ΤΟΥ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ



οι περισσότεροι ασθενείς διαγιγνώσκονται όταν η νόσος είναι ήδη μεταστατική.

ΟΡΙΣΜΟΣ

Ως παγκρεατική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία ορίζεται το μη διηθητικό, μη μακροσκοπικά ορατό / **μικροσκοπικό** επιθηλιακό νεόπλασμα που μπορεί να είναι επίπεδο ή μικροθηλώδες και εντοπίζεται στους πόρους του παγκρέατος.

ΔΙΑΙΡΕΣΗ

Τα PanINs ανάλογα με τον βαθμό δυσπλασίας παλαιότερα διακρίνονταν σε PanIN-1, PanIN-2 και PanIN-3. Το σχήμα βαθμοποίησης τριών τάξεων αντικαταστάθηκε με νέο δύο τάξεων και κατά συνέπεια το PanIN-1 και PanIN-2 τώρα κατηγοριοποιούνται ως χαμηλόβαθμο PanIN, ενώ το PanIN-3 της προηγούμενης κατάταξης, σήμερα κατηγοριοποιείται ως υψηλόβαθμο PanIN. Ιδιαίτερως για το PanIN-3, ο όρος καρκίνωμα *in situ* θεωρείται αποδεκτός.

ΕΝΤΟΠΙΣΗ

Είναι συνηθέστερο στην κεφαλή του παγκρέατος.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Δεδομένου ότι είναι ορατές μόνο μικροσκοπικά, οι αλλοιώσεις PanIN είναι ασυμπτωματικές, δεν είναι δυνατόν να ανιχνευθούν με προεγχειρητικές απεικονιστικές μεθόδους και κατά κύριο λόγο αποτελούν τυχαία ευρήματα σε χειρουργικά παρασκευάσματα παγκρέατος. Εν τούτοις, σε ασθενείς με οικογενή προδιάθεση ανάπτυξης πορογενούς αδενοκαρκινώματος παγκρέατος (ή / και κληρονομική χρονία παγκρεατίτιδα), οι PanIN αλλοιώσεις, ιδιαίτερως οι υψηλόβαθμες, οι σχετιζόμενες με λοβιοκεντρική ατροφία, παρατηρούνται συχνότερα και τείνουν να είναι πολυεστιακές. Η λοβιοκεντρική ατροφία που χαρακτηρίζεται από απώλεια των αδενοκυψελών στο λόβιο που περιβάλλει την αλλοίωση PanIN, αδενοκυψελιδική ή πορογενή μετάπλαση, ίνωση και αθροίσεις νησιδίων Langerhans, είναι δυνατόν να ανιχνευθεί με απεικονιστικές / ενδοσκοπικές μεθόδους, όπως το

EUS, και ενδεχομένως αποτελεί ένα πιθανό εργαλείο πληθυσμιακού ελέγχου για την ταυτοποίηση ατόμων που έχουν υψηλότερο κίνδυνο διηθητικού νεοπλασματος.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Το χαμηλόβαθμο PanIN αποτελεί ένα σύνθετο τυχαίο εύρημα στο γενικό πληθυσμό και μπορεί να ανιχνευθεί σε >50% των ατόμων άνω των 50 ετών μετά από ενδελεχή εξέταση του παγκρέατος. Αντιθέτως, το υψηλόβαθμο PanIN, σπανίως παρατηρείται απουσία πορογενούς αδενοκαρκινώματος.

ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

Όπως ακριβώς και το πορογενές αδενοκαρκίνωμα, τα PanINs σχετίζονται με την ηλικία, την παχυσαρκία, τη λιπώδη διήθηση του παγκρέατος και τον σακχαρώδη διαβήτη. Επίσης, οι αλλοιώσεις PanIN είναι περισσότερες και συνήθως υψηλόβαθμες στο πάγκρεας ασθενών με οικογενή προδιάθεση για πορογενές αδενοκαρκίνωμα.

ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ – ΜΟΡΙΑΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ

Η εξέλιξη ενός PanIN, όπως και ενός IPMN και ενός MCN, σε πορογενές αδενοκαρκίνωμα θεωρείται ότι ακολουθεί παρόμοια βήματα με αυτά της καρκινογένεσης του παχέος εντέρου.

Πολλαπλές κλινικοπαθολογικές μελέτες θεωρούν ότι το υψηλόβαθμο PanIN είναι η κυρίως πρόδρομη αλλοίωση του πορογενούς αδενοκαρκινώματος. Μοριακές μελέτες ενίσχυσαν αυτή την υπόθεση, καταδεικνύοντας ότι οι αλλοιώσεις PanIN έχουν τις ίδιες προεξέχουσες γενετικές ανωμαλίες με το παρακείμενο πορογενές αδενοκαρκίνωμα και η ιστολογική εξέλιξη προς υψηλόβαθμο PanIN είναι ανάλογη της συσσώρευσης γενετικών ανωμαλιών. Η διαδικασία ανάπτυξης ενός διηθητικού καρκινώματος από την στιγμή που θα εμφανιστεί η πρώτη γενετική ανωμαλία φαίνεται να διαρκεί επί μακρόν και η σχετικά συχνή παρουσία χαμηλόβαθμων PanINs, τα περισσότερα από τα οποία ποτέ δεν εξελίσσονται σε πορογενές αδενοκαρκίνωμα, ενισχύει την άποψη ότι αυτή η φάση της καρκινογένεσης διαρκεί πολλά χρόνια.



Φιλοξενούμενη ειδικότητα

ΠΡΟΔΡΟΜΕΣ / ΠΡΟΚΑΡΚΙΝΙΚΕΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ

ΤΟΥ ΠΟΡΟΓΕΝΟΥΣ ΑΔΕΝΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ ΤΟΥ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ

Η ιστολογική εξέλιξη του PanIN προς διηθητικό καρκίνωμα αντικατοπτρίζεται στην αύξηση των γενετικών ανωμαλιών που παρουσιάζονται, είτε ως αυξημένη συχνότητα των μοριακών μεταλλαγών εν συνόλω, είτε ως τάση αύξησης της κλωνικότητας μιας συγκεκριμένης μοριακής μεταλλαγής που εμφανίζεται στα υψηλόβαθμα PanINs. Παραδείγματος χάριν, το 90% των αλλοιώσεων PanIN όλων των βαθμίδων παρουσιάζουν KRAS μεταλλάξεις. Εν τούτοις, η συχνότητα εμφάνισης του μεταλλαγμένου αλληλόμορφου γονιδίου (που αποτελεί ένα μέτρο της κλωνικότητας) είναι σημαντικά υψηλότερη στο υψηλόβαθμο PanIN. Μολονότι η ακριβής αλληλουχία των μεταλλαγών δεν είναι σαφώς καθορισμένη, ορισμένες γενετικές ανωμαλίες, όπως η βράχυνση του τελομερούς, η ενεργοποίηση μεταλλάξεων του ογκογονιδίου KRAS και η υπερέκφραση του HER2 αποτελούν πρώιμες αλλαγές που παρατηρούνται στα χαμηλόβαθμα PanINs και πιθανότατα συνεισφέρουν στην έναρξη της νόσου. Αντιθέτως, αύξηση των κλωνικών αντιγράφων των μεταλλαγών, όπως επίσης και απενεργοποίηση και των δύο αλληλόμορφων του CDKN2A (p16) παρατηρούνται στο υψηλόβαθμο PanIN, γεγονός που ενισχύει την άποψη συσχέτισης μεταξύ αυτών των όψιμων αλλαγών και της προόδου της νόσου. Εν αντιθέσει προς ότι είχε αναφερθεί στο παρελθόν, πρόσφατες μελέτες κατέδειξαν ότι οι μεταλλάξεις του TP53 είναι σπάνιες αν όχι απύσες και δεν υπάρχουν μεταλλάξεις ή ομόζυγες ελλείψεις του SMAD4 σε μεμονωμένα υψηλόβαθμα PanINs, αποδεικνύοντας ότι η απενεργοποίηση αυτών των δύο γονιδίων συμβαίνει σχεδόν κατά αποκλειστικότητα στο διηθητικό καρκίνωμα. Επίσης, ενδείξεις υποδεικνύουν την ύπαρξη ενός μονοπατιού προς διηθητικό καρκίνωμα μέσω δράσης γεγονότων σχετικών με την χρωμοθρυσίνη (chromosomal shattering with chaotic reassembly: χρωμοσωμική θραύση με τυχαία χρωμοσωμική επανασυναρμολόγηση), η οποία προκαλεί αιφνίδια και καταστροφική συσσώρευση μοριακών μεταλλαγών ώστε ένα PanIN να εξελιχθεί σε διηθητικό καρκίνωμα.

Επισημαίνεται ότι το μοριακό προφίλ των αλλοιώσεων PanIN διαφέρει από εκείνο των ενδοπορικών θηλωδών βλεννωδών νεοπλασμάτων (IPMNs) που αποτελούν την

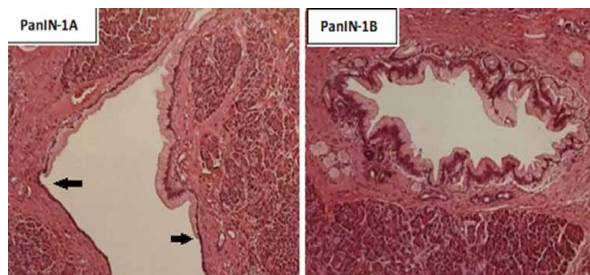
άλλη πλέον συνήθη πρόδρομη αλλοίωση των πορογενών αδενοκαρκινωμάτων. Ειδικότερα, κάποιες γενετικές ανωμαλίες οι οποίες παρατηρούνται συνήθως στα IPMNs, όπως η ενεργοποίηση των μεταλλάξεων του GNAS και η απενεργοποίηση των μεταλλάξεων του RNF43, είναι σπάνιες στις αλλοιώσεις PanIN.

ΜΑΚΡΟΣΚΟΠΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Οι αλλοιώσεις PanIN μολονότι δεν είναι ορατές μακροσκοπικά, ενδεχομένως σχετίζονται με αλλοιώσεις, όπως η λοβιοκεντρική ατροφία και η στένωση του πόρου στο άμεσα γειτνιάζον παγκρεατικό παρέγχυμα.

ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΑ

Μικροσκοπικά οι αλλοιώσεις PanIN αποτελούνται από κυβοειδή ή κυλινδρικά κύτταρα με ποικίλη ποσότητα βλέννης. Οι αλλοιώσεις PanIN βαθμοποιούνται με βάση τον υψηλότερο βαθμό κυτταρικής και αρχιτεκτονικής ατυπίας ως χαμηλόβαθμες ή υψηλόβαθμες. **Οι χαμηλόβαθμες** είναι επίπεδες ή θηλωδείς με πυρήνες εντοπιζόμενους στην βάση του κυττάρου ή με ψευδοστιβάδωση με ελαφρά ως μέτρια κυτταρική ατυπία. Δεν παρατηρείται εκσεσημασμένη αρχιτεκτονική ατυπία (θημοειδές πρότυπο, μικροθηλές και απόσπαση / "budding" μικρών αθροίσεων επιθηλιακών κυττάρων εντός του αυλού του πόρου). Οι μιτώσεις είναι ασυνήθεις. **Οι υψηλόβαθμες** αλλοιώσεις είναι μικροθηλωδείς ή θηλωδείς με εκσεσημασμένη απώλεια της πολικότητας των πυρήνων, ανώμαλη πυρηνική στιβάδωση, απόσπαση επιθηλιακών κυττάρων εντός του αυλού, σημαντική κυτταρική ατυπία και μιτώσεις. Το θημοειδές αρχιτεκτονικό πρότυπο ανάπτυξης είναι ασύνηθες, ενώ ενίοτε μπορεί να παρατηρηθεί ενδοαυλική νέκρωση.



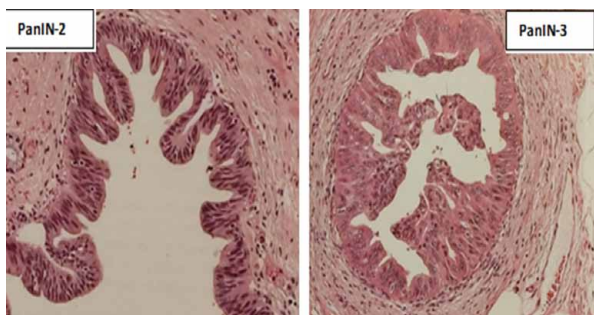
Φιλοξενούμενη ειδικότητα

ΠΡΟΔΡΟΜΕΣ / ΠΡΟΚΑΡΚΙΝΙΚΕΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ ΤΟΥ ΠΟΡΟΓΕΝΟΥΣ ΑΔΕΝΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ ΤΟΥ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ



PanIN-1A: Αντικατάσταση του φυσιολογικού κυβοειδούς ή χαμηλού κυλινδρικού επιθηλίου του πόρου από υψηλά κυλινδρικά βλεννοπαραγωγά κύτταρα. Ευκρινής η απότομη μετάπτωση μεταξύ φυσιολογικού επιθηλίου και βλεννοπαραγωγού, εύρημα που δεν παρατηρείται στα υψηλόβαθμα PanINs.

PanIN-1B: Η βλάβη επενδύεται από υψηλά κυλινδρικά βλεννοπαραγωγά κύτταρα πανομοιότυπα με αυτά του PanIN-1A, τα οποία εν προκειμένω σχηματίζουν ψευδοθηλές ή θηλές.



PanIN-2: Επένδυση από κυλινδρικά κύτταρα χωρίς εμφανή ενδοκυττάρια βλέννη που παρουσιάζουν πυρηνική συσσώρευση, αλληλεπικάλυψη και ψευδοστιβάδωση με ελαφρά προς μέτρια πυρηνική ατυπία, που σχηματίζουν θηλές ή μικροθηλές.

PanIN-3: Περιγράφεται ως υψηλόβαθμη δυσπλασία ή καρκίνωμα in situ. Σύνθετη θηλώδης ή / και μικροθηλώδης (σπανίως μπορεί να είναι και επίπεδη), ενίοτε ηθμοειδής αρχιτεκτονική με απώλεια της πολικότητας των πυρήνων, πυρηνική πολυμορφία και διακριτό πυρήνιο. Ενδεχομένως παρατηρείται νέκρωση καθώς και ολιγοκυτταρικές αθροίσεις επιθηλιακών κυττάρων εντός του αυλού. Παρουσία μτώσεων, ενίοτε ανωμάτων.

Το ανοσοϊστοχημικό προφίλ των PanIN είναι αντίστοιχο του πορογενούς αδενοκαρκινώματος. Δεν εκφράζουν MUC2, αλλά τα περισσότερα εκφράζουν τις MUC1, MUC4 και MUC5AC, ενώ η MUC6 περιορίζεται στις χαμηλόβαθμες αλλοιώσεις με μορφολογία αδενίου του πυλωρού. Εξάλλου, παρατηρείται κυτταροπλασματική έκφραση των γλυκοπρωτεϊνών CEA και B72.3 που

αμφότερες είναι συνθετέστερες στο υψηλόβαθμο PanIN. Ο δείκτης κυτταρικού πολλαπλασιασμού Ki-67 είναι υψηλότερος στις υψηλόβαθμες αλλοιώσεις. Πρόσφατες μελέτες ανέδειξαν ότι η ανώμαλη ανοσοϊστοχημική έκφραση του p53 παρατηρείται σπάνια, ενώ η έκφραση του SMAD4 διατηρείται στις υψηλόβαθμες αλλοιώσεις.

Ποικιλίες του PanIN: Έχει περιγραφεί εντερικός και ογκοκυτταρικός (και ενδεχομένως εξ αφρωδών κυττάρων / foamy type) υπότυπος των PanINs, αλλά απαιτείται γενετική ανάλυση προς επιβεβαίωση της νεοπλασματικής τους φύσης.

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διαφορική διάγνωση μεταξύ PanINs και IPMNs είναι ενδεχομένως δύσκολη. Το μέγεθος του νεοπλασματος αποτελεί το βασικό μορφολογικό κριτήριο για την διάκριση των δύο αυτών αλλοιώσεων: τα PanINs είναι συνήθως μικρότερα του 0.5cm, ενώ τα IPMNs μεγαλύτερα του 1cm σε διάμετρο. Εξάλλου, η κατεύθυνση της διαφοροποίησης των νεοπλασματικών κυττάρων αποτελεί σημαντικό κριτήριο. Τα επιθηλιακά κύτταρα στα PanINs έχουν περισσότερο γαστρική διαφοροποίηση, ενώ των IPMNs μπορεί να έχουν ποικίλη διαφοροποίηση, όπως εντερική (ή ογκοκυτταρική). Ο όρος “αρχόμενο IPMN” μπορεί να χρησιμοποιηθεί για αλλοιώσεις μεγέθους 0.5-1cm σε διάμετρο, με επιμήκεις θηλές «δίκην δακτύλου» και εντερική ή ογκοκυτταρική διαφοροποίηση ή μετάλλαξη GNAS.

Η αγγειακή διήθηση από ένα πορογενές αδενοκαρκίνωμα καθώς και η ενδοπορική επέκταση ενός διηθητικού καρκινώματος (καρκινοποίηση του πόρου ή αποικισμός), που παρατηρείται περίπου στο 70% των χειρουργικά εξαιρεθέντων πορογενών αδενοκαρκινωμάτων, είναι μερικές φορές αδύνατο να διακριθούν από υψηλόβαθμο PanIN και για τη διαφορική διάγνωση ενδεχομένως βοηθήσουν κάποια μορφολογικά και ανοσοϊστοχημικά κριτήρια.

ΚΥΤΤΑΡΟΛΟΓΙΑ

Μολονότι τα PanINs θεωρούνται παθολογοανατο-



Φιλοξενούμενη ειδικότητα

ΠΡΟΔΡΟΜΕΣ / ΠΡΟΚΑΡΚΙΝΙΚΕΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ ΤΟΥ ΠΟΡΟΓΕΝΟΥΣ ΑΔΕΝΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ ΤΟΥ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ

μική οντότητα, η κυτταρολογία μπορεί να συνεισφέρει στην αναγνώρισή τους, καθ'όσον χαρακτηρίζονται από συμπαγείς αθροίσεις κυττάρων των πόρων με ελαφρώς ευμεγέθεις (αυξημένη κυτταροπλασματική αναλογία), αραιοχρωματικούς πυρήνες με πυρηνικές αύλακες και μικρό περιφερικό πυρήνιο. Η πυρηνική μεμβράνη είναι ομαλή ή έχει ήπιες γωνιώσεις. Οι πυρηνικές ανωμαλίες ομοιάζουν με αυτές του θηλώδους καρκινώματος του θυρεοειδούς.

Είναι δυνατόν σε κυτταρολογικά επιχρίσματα να υπάρξουν ενδείξεις παρουσίας αλλοιώσεων υψηλόβαθμου PanIN, ενώ εντοπίζονται και αναγνωρίζονται σε υλικό Cell Block.

ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΠΡΟΒΛΕΨΗ

Τα χαμηλόβαθμα PanINs είναι πολύ συνήθη και δεν έχουν αποδεδειγμένη κλινική σημασία. Αντιθέτως, τα υψηλόβαθμα PanINs και ιδιαίτερα τα μεμονωμένα έχουν ενδεχομένως κλινική σημασία και αποτελούν ισχυρή ένδειξη παρουσίας διηθητικού καρκινώματος εντός του παγκρέατος. Κατά συνέπεια, επί απουσίας διηθητικού καρκινώματος, εάν ένα υψηλόβαθμο PanIN παρατηρηθεί στο χειρουργικό όριο, επιβάλλεται πρόσθετη χειρουργική εκτομή. Αντίθετα, επί παρουσίας διηθητικού καρκινώματος δεν φαίνεται να επηρεάζεται η κλινική πορεία από την παρουσία είτε χαμηλόβαθμου είτε υψηλόβαθμου PanIN ακόμη και στα χειρουργικά όρια.

B. ΒΛΕΝΝΟΠΑΡΑΓΩΓΑ ΚΥΤΙΚΑ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ

B.1. ΕΝΔΟΠΟΡΙΚΑ ΘΗΛΩΔΗ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ (IPMN, IOPN, ITPN)

B.1.A. ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΚΟ ΕΝΔΟΠΟΡΙΚΟ ΘΗΛΩΔΕΣ ΒΛΕΝΝΩΔΕΣ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑ

(PANCREATIC INTRADUCTAL PAPILLARY MUCINOUS
NEOPLASM - IPMN)

ΟΡΙΣΜΟΣ

Πρόκειται για απεικονιστικά ή μακροσκοπικά ορατό (διαμέτρου >5mm), κυστικό ενδοπορικό επιθηλιακό νεόπλασμα επενδυσμένο από βλεννοπαραγωγά κύτταρα,

το οποίο παρατηρείται στον κύριο παγκρεατικό πόρο ή στους παραπλεύρους κλάδους.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Αρκετά συνήθη νεοπλάσματα, ιδιαιτέρως στις μεγαλύτερες ηλικίες (μέση ηλικία 62-67 ετών). Η μέση επίπτωσή τους είναι 1.7% (6.7% στην έκτη δεκαετία της ζωής). Οι ασθενείς με IPMN σχετιζόμενο με διηθητικό καρκίνωμα είναι κατά 3-5 έτη μεγαλύτεροι από εκείνους των οποίων το IPMN δεν σχετίζεται με διηθητικό καρκίνωμα, γεγονός που συνηγορεί υπέρ της άποψης ότι η πρόοδος της νόσου εξελίσσεται με την πάροδο του χρόνου.

Δεν υπάρχουν γεωγραφικές διαφορές ως προς την κατανομή ανά φύλο. (Ιδιαίτέρως στην Ιαπωνία και στην Κορέα, το M:F για τον κύριο πόρο είναι 3:1, ενώ για τους παραπλεύρους κλάδους είναι 1,8:1. Στις Η.Π.Α., είναι 1,1:1 και 0,76:1, αντίστοιχα.)

Δεν υπάρχουν καθορισμένοι περιβαλλοντικοί αιτιολογικοί παράγοντες για τα IPMNs. Έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με σύνδρομο Peutz-Jeghers, οικογενή αδενωματώδη πολυποδίαση και σύνδρομο McCune-Albright. Πληθυσμιακός έλεγχος των ατόμων με οικογενή προδιάθεση για παγκρεατικό καρκίνο ανέδειξε σε πολύ υψηλότερο ποσοστό την παρουσία παγκρεατικών κύστεων, που απεδείχθη ότι επρόκειτο για IPMNs παραπλεύρων κλάδων.

ΥΠΟΤΥΠΟΙ

→ **Γαστρικού τύπου:** μοιάζει με το γαστρικό επιθήλιο του πυλωρού

→ **Εντερικού τύπου:** μοιάζει με το λαχνωτό αδένωμα του παχέος εντέρου με λαγνοειδή κύτταρα

→ **Τύπου παγκρέατος-χοληφόρων:** επενδύεται από κυβοειδή νεοπλασματικά κύτταρα με ελάχιστη βλάννη, ευμέγεθες πυρήνιο και σύνθετη αρχιτεκτονική.

Πολλαπλοί ιστολογικοί υπότυποι μπορεί να παρατηρηθούν σε ένα IPMN, αλλά η κυρίαρχουσα συνιστώσα

Φιλοξενούμενη ειδικότητα

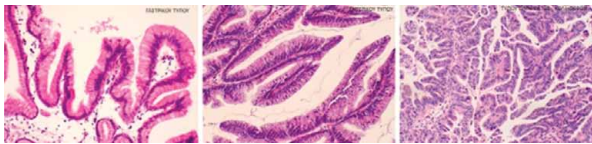
ΠΡΟΔΡΟΜΕΣ / ΠΡΟΚΑΡΚΙΝΙΚΕΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ ΤΟΥ ΠΟΡΟΓΕΝΟΥΣ ΑΔΕΝΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ ΤΟΥ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ



καθορίζει τον υπότυπό του, ενώ περίπου το 25% αυτών δεν έχουν έναν κυριαρχούντα τύπο επιθηλίου, αλλά επενδύονται από επιθήλιο μικτού τύπου.

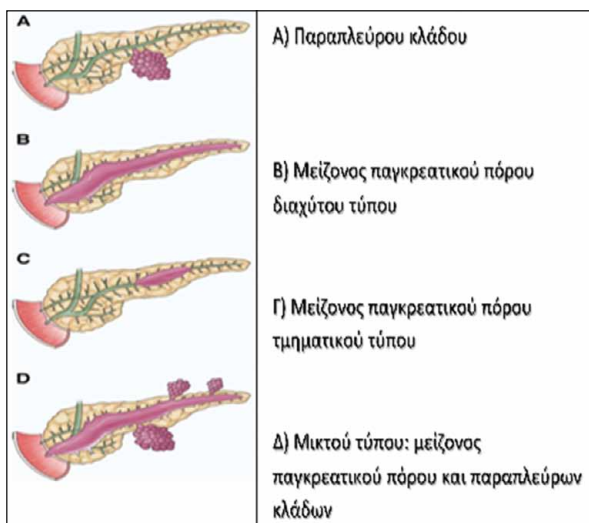
ΔΙΑΙΡΕΣΗ

Οι μορφολογικές αλλοιώσεις που κατατάσσουν την δυσπλασία ενός IPMN σε υψηλόβαθμη ή χαμηλόβαθμη είναι συνάρτηση της παρατηρούμενης κυτταρολογικής και αρχιτεκτονικής ατυπίας. Τα γαστρικού τύπου IPMNs είναι συνήθως χαμηλόβαθμα, τα εντερικού τύπου μπορεί να είναι είτε χαμηλόβαθμα είτε υψηλόβαθμα, ενώ τα IPMNs παγκρέατος-χοληφόρων είναι συνήθως υψηλόβαθμα.



ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΑ

Τα IPMNs αφορούν σε κυστικές αλλοιώσεις με εμπλοκή του συστήματος του παγκρεατικού πόρου, διάταση του κύριου πόρου ή/και των παραπλεύρων κλάδων και ατροφία του περικυστικού παγκρεατικού παρεγχύματος. Το ενδοσκοπικό εύρημα της εκροής βλέννης από το διατεταμένο φύμα του Vater είναι παθογνωμονικό της παρουσίας ενός IPMN. Διακρίνονται σε:



ΕΝΤΟΠΙΣΗ

Τα περισσότερα εντοπίζονται στην κεφαλή του παγκρέατος. Πολυεστιακότητα παρατηρείται στο 40% των περιπτώσεων.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Τα κλινικά συμπτώματα περιλαμβάνουν χρόνια παγκρεατίτιδα, άλγος επιγαστρίου, απώλεια βάρους, σακχαρώδη διαβήτη (αιφνίδια έναρξη ή απορρύθμιση) και ίκτερο. Τα IPMNs παραπλεύρου κλάδου αποτελούν συχνά τυχαίο απεικονιστικό εύρημα.

Οι τιμές των CEA και CA19.9 του ορού συνήθως δεν είναι αξιολογήσιμες, αλλά η ανάλυση των τιμών στο κυστικό υγρό, όπως των επιπέδων του CEA, της αμυλάσης και της γλυκόζης, καθώς και η μοριακή ανάλυση μπορεί να συνεισφέρει στην διάγνωση και στον προσδιορισμό του κινδύνου μιας παγκρεατικής κυστικής αλλοίωσης.

ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ-ΜΟΡΙΑΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ

Η παθογένεση των IPMNs είναι άγνωστη, μολονότι τα IPMNs συχνά αναδύονται σε έδαφος μικρότερων ενδοπορικών νεοπλασματικών αλλοιώσεων που δεν διακρίνονται από PanINs. Θεωρητικά, ένα μακροσκοπικά ενδοπορικό νεόπλασμα οφείλει να έχει εξελιχθεί από μία προγενέστερη μικροσκοπική αλλοίωση και τα μικρά γαστρικού τύπου IPMNs δεν διακρίνονται από χαμηλόβαθμες PanIN αλλοιώσεις. Παρ' όλα αυτά, τα γενετικά γεγονότα που ευνοούν την πρόοδο ενός PanIN προς IPMN απαιτούν πρόσθετη μελέτη.

Η ανάλυση του γονιδιώματος ανέδειξε συχνές μεταλλάξεις στα KRAS, GNAS και RNF43. Μεταλλάξεις του KRAS ανιχνεύθηκαν στα περισσότερα IPMNs (47-81%), ακόμα και στα αρχόμενα IPMNs (0.5-1cm), γεγονός το οποίο είναι συνηγορητικό υπέρ της υπόθεσης ότι το KRAS είναι ένα από τα σημαντικότερα γονίδια κατά την διάρκεια της εξέλιξης ενός IPMN. Το GNAS είναι το δεύτερο συνηθέστερο μεταλλαγμένο γονίδιο (41-66%) και σχεδόν όλα τα εντερικού τύπου IPMNs έχουν την μετάλλαξη GNAS. Το RNF43 είναι ένα εν δυνάμει



Φιλοξενούμενη ειδικότητα

ΠΡΟΔΡΟΜΕΣ / ΠΡΟΚΑΡΚΙΝΙΚΕΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ ΤΟΥ ΠΟΡΟΓΕΝΟΥΣ ΑΔΕΝΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ ΤΟΥ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ

ογκοκατασταλτικό γονίδιο, ένας αρνητικός ρυθμιστής του σηματοδοτικού μονοπατιού του WNT-1. Γενετικές μεταλλαγές των TP53, CDKN2A, STK11, BRAF, SHH και του BRG1 έχουν επίσης αναφερθεί στα IPMNs. Απενεργοποίηση των TP53 και CDKN2A συσχετίζεται με πρόοδο του IPMN προς PDA.

Συσχέτιση έχει παρατηρηθεί επίσης μεταξύ της μετάλλαξης STK11 και του συνδρόμου Peutz-Jeghers. Βαθμιαία απώλεια της έκφρασης του BRG1 σχετίζεται με αυξανόμενο βαθμό δυσπλασίας. Πρόσφατα ανιχνεύθηκε σύντηξη τελομερών στα υψηλόβαθμα IPMNs ή στα IPMNs τα σχετιζόμενα με διηθητικό καρκίνωμα, αλλά όχι στον φυσιολογικό παγκρεατικό πόρο ή στα χαμηλόβαθμα IPMNs.

ΜΑΚΡΟΣΚΟΠΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Εξ ορισμού, τα IPMNs αφορούν στους πόρους του παγκρέατος και παράγουν σημαντική ποσότητα παχύρρευστης βλέννης υψηλού ιξώδους, η οποία πληροί τους πόρους και είναι δυνατόν να ρέει από το φύμα του Vater και ενδεχομένως κάποιες φορές και από το έλασσον φύμα. Εύθρυπτες θηλές δυνατόν να είναι ορατές στον αυλό των εμπλεκόμενων πόρων. Τα IPMNs εντοπίζονται συνηθέστερα στη κεφαλή του παγκρέατος ως μονήρεις αλλοιώσεις, αλλά δυνατόν να είναι και πολυεστιακά. Ενίοτε τα IPMNs μπορεί να σχηματίσουν ένα συρίγγιο προς το δωδεκαδάκτυλο ή τον στόμαχο.

Η εντόπιση ενός IPMN είτε στον μείζονα παγκρεατικό πόρο, είτε στους παραπλεύρους κλάδους πρέπει να καθοριστεί μακροσκοπικά. Η προώθηση μιας μύλης στον μείζονα παγκρεατικό πόρο, μπορεί να είναι αναγκαία για να διαπιστωθεί η επικοινωνία μεταξύ μιας κυστικής διάταξης παραπλεύρου κλάδου και του μείζονος παγκρεατικού πόρου.

IPMN μείζονος παγκρεατικού πόρου: Τα IPMNs του μείζονος παγκρεατικού πόρου συνήθως εντοπίζονται στην κεφαλή του παγκρέατος, ωστόσο η προκαλούμενη απόφραξη του από βλέννη δυνατόν να έχει ως απο-

τέλεσμα τη δευτερογενή, μη νεοπλασματική διάταση του μείζονος παγκρεατικού πόρου ως το σώμα και την ουρά του παγκρέατος, η οποία δυνατόν να υποδύεται διάχυτο IPMN. Το πάγκρεας εντεύθεν του σημείου αποφράξεως, εξαιτίας ενός IPMN, δυνατόν να παρουσιάζει αλλοιώσεις χρονίας, ενεργού αποφρακτικής παγκρεατίτιδος (ατροφία παγκρεατικού παρεγχύματος με ενδεχόμενη παρουσία αποστιτανώσεων) συμπεριλαμβανομένων κύστεων εκ κατακρατήσεως, οι οποίες μπορούν να μιμηθούν IPMN παραπλεύρου κλάδου ή/και IPMN μικτού τύπου. Ο μείζων παγκρεατικός πόρος είναι διατεταμένος και πλήρης παχύρρευστης βλέννης και θηλών ορατών εντός του αυλού του. Το IPMN του μείζονος παγκρεατικού πόρου μπορεί να αφορά στο σύνολο του μήκους του και να επεκτείνεται μέσα στο φύμα του Vater.

IPMN παραπλεύρων κλάδων: Τα παραπλεύρου κλάδου IPMNs σχηματίζουν συχνά μια κυστική μάζα στην αγκιστροειδή απόφυση. Φαίνονται σαν βοτρυοειδούς μορφολογίας διάταση των παραπλεύρων κλάδων και δυνατόν να εμφανίζονται ως μονήρης κύστη, πολύχωρη κύστη ή άθροισμα κύστεων. Οι διατεταμένοι πόροι είναι πλήρεις παχύρρευστης βλέννης και θηλών οι οποίες προέχουν εντός του αυλού. Εν αντιθέσει προς τα IPMNs του μείζονος παγκρεατικού πόρου, το πέριξ παγκρεατικό παρέγχυμα φαίνεται μακροσκοπικά φυσιολογικό.

Μικτού τύπου IPMN: Αφορά στον μείζονα παγκρεατικό πόρο και τους παραπλεύρους κλάδους που είναι διατεταμένοι και πλήρεις παχύρρευστης βλέννης.

Διηθητικό καρκίνωμα σχετιζόμενο με IPMN: Δύναται να είναι ορατό μακροσκοπικά, είτε ως ανώμαλη πάχυνση του τοιχώματος της κύστεως, είτε ως ανώμαλη ακίνητη, συμπαγής ανοιχτόχρωμη περιοχή του παρακείμενου παγκρεατικού παρεγχύματος, είτε ως βλεννώδης μάζα (επί κολλοειδούς καρκινώματος που προέρχεται επί διηθήσεως από το εντερικού τύπου IPMN). Τα μικρά και ελάχιστα διηθητικά καρκινώματα ανιχνεύονται μόνο με μικροσκοπική εξέταση.

Φιλοξενούμενη ειδικότητα

ΠΡΟΔΡΟΜΕΣ / ΠΡΟΚΑΡΚΙΝΙΚΕΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ
ΤΟΥ ΠΟΡΟΓΕΝΟΥΣ ΑΔΕΝΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ ΤΟΥ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ



ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΑ

Τα IPMNs χαρακτηρίζονται συννηθέστερα από υψηλές θηλές εντός των διατεταμένων πόρων, με οιδηματώδεις αγγειοσυνδετικούς άξονες, ωστόσο ενδεχομένως οι θηλές να είναι μικρές χωρίς αγγειοσυνδετικούς άξονες ή η επιθηλιακή επένδυση να είναι επίπεδη. Τα IPMNs συχνά επεκτείνονται πέραν της μακροσκοπικά ορατής αλλοίωσης και το νεοπλασματικό επιθήλιο δυνατόν να εκτείνεται στους γειτονικούς μικροτέρους πόρους μιμούμενο PanIN. Οι πόροι ενός IPMN είναι πιθανόν να διαρραγούν, με αποτέλεσμα την εξαγγείωση της βλέννης στο περιβάλλον στρώμα και την πρόκληση φλεγμονώδους αντίδρασης. Η εξαγγειωμένη βλέννη δεν πρέπει να παρερμηνευθεί ως διηθητικό κολλοειδές καρκίνωμα. Τα IPMNs πρέπει πάντοτε να ταξινομούνται σύμφωνα με τον επικρατούντα τύπο επιθηλιακής επένδυσης και ο βαθμός δυσπλασίας τους να καθορίζεται σύμφωνα με τον υψηλότερο βαθμό.

A. ΣΕ ΣΥΝΑΡΤΗΣΗ ΜΕ ΤΟ ΕΠΕΝΔΥΟΝ ΕΠΙΘΗΛΙΟ

Γαστρικού τύπου IPMN: Αφορά κυρίως στους παραπλεύρους κλάδους, αλλά μπορεί να παρατηρηθεί και στα IPMNs του μείζονος παγκρεατικού πόρου. Χαρακτηρίζεται από υψηλά κυλινδρικά κύτταρα, με βλεννώδες κυτταρόπλασμα που ομοιάζει με το επιθήλιο του πυλωρού και πυρήνες εντοπιζόμενους στη βάση του κυττάρου. Διάσπαρτα λαγννοειδή κύτταρα (goblet) είναι ορατά εντός του επιθηλίου. Το γαστρικού τύπου IPMN είναι δυνατόν να είναι επίπεδο ή θηλώδες με πυλωρικού τύπου βλεννώδη αδένια κάτω από τις θηλές.

Εντερικού τύπου IPMN: Ο συννηθέστερος τύπος επενδύοντος επιθηλίου των IPMNs του μείζονος παγκρεατικού πόρου. Χαρακτηρίζεται από υψηλά κυλινδρικά βλεννοπαραγωγά κύτταρα με βασίφιλο κυτταρόπλασμα και ποικίλη ποσότητα κορυφαίας βλέννης και πυρήνες σχήματος πούρου που εμφανίζουν ψευδοστιβάδωση. Μπορεί να υπάρχουν άφθονα λαγννοειδή κύτταρα, κύτταρα Paneth και νευροενδοκρινή κύτταρα. Οι υψηλές θηλές «δίκην δακτύλου» ομοιάζουν με αυτές ενός λαχνωτού αδενώματος παχέος εντέρου.

IPMN τύπου παγκρέατος-χοληφόρων: Είναι το λιγότερο συχνό και τυπικά παρατηρείται στον μείζονα παγκρεατικό πόρο. Χαρακτηρίζεται από κυβοειδή κύτταρα με αμφίφιλο κυτταρόπλασμα, ευμεγέθεις πυρήνες και προέχον πυρήνιο. Σπανίως παρατηρείται ψευδοστιβάδωση των πυρήνων. Συνήθως παρατηρείται σύνθετη θηλώδης αρχιτεκτονική με σχηματισμό γεφυρών και ηθμοειδές πρότυπο ανάπτυξης.

B. ΣΕ ΣΥΝΑΡΤΗΣΗ ΜΕ ΤΟΝ ΒΑΘΜΟ ΔΥΣΠΛΑΣΙΑΣ

Ελαφρού βαθμού δυσπλασία: Χαρακτηρίζεται από μονήρη στιβάδα ομοιόμορφων κυλινδρικών κυττάρων με βασικό πυρήνα και ελαχίστη ατυπία. Μιτώσεις δεν είναι συνήθως ορατές. Το επιθήλιο δυνατόν να είναι επίπεδο ή θηλώδες με αγγειοσυνδετικούς άξονες.

Ενδιαμέσου/μέτριου βαθμού δυσπλασία: Χαρακτηρίζεται από κύτταρα με κάποιου βαθμού πυρηνική συσσώρευση, απώλεια της πολικότητας των πυρήνων, πυρηνικό πολυμορφισμό και μικρή μιτωτική δραστηριότητα. Θηλές με αγγειοσυνδετικούς άξονες είναι ακόμα ορατές.

Υψηλού βαθμού δυσπλασία: Χαρακτηρίζεται από σύνθετη θηλώδη αρχιτεκτονική με ηθμοειδές πρότυπο ανάπτυξης και απόσπαση των νεοπλασματικών κυττάρων υπό μορφήν ολιγοκυτταρικών αθροίσεων εντός του αυλού των πόρων. Επισημαίνεται, εντούτοις, ότι η υψηλόβαθμη δυσπλασία δυνατόν επίσης να είναι επίπεδη. Τα επιθηλιακά κύτταρα παρουσιάζουν πλήρη απώλεια της πολικότητας των πυρήνων, έντονο πυρηνικό πολυμορφισμό και προέχουσες μιτώσεις, συμπεριλαμβανομένων και ατύπων μορφών.

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Μακροκυστικό ορώδες νεόπλασμα: Δυνατόν να μιμηθεί IPMN παραπλεύρων κλάδων. Δεν περιέχει βλέννη, αλλά η κύστη επενδύεται από διαυγή κυβοειδή κύτταρα χωρίς στοιχεία ατυπίας, που περιέχουν γλυκογόνο.

Βλεννώδες κυστικό νεόπλασμα: Το βλεννώδες



Φιλοξενούμενη ειδικότητα

ΠΡΟΔΡΟΜΕΣ / ΠΡΟΚΑΡΚΙΝΙΚΕΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ
ΤΟΥ ΠΟΡΟΓΕΝΟΥΣ ΑΔΕΝΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ ΤΟΥ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ

κυστικό νεόπλασμα δυνατόν να μιμηθεί IPMN παραπλεύρων κλάδων. Όμως τα MCNs, αφορούν κυρίως σε γυναίκες νεότερης ηλικίας (μέση ηλικία 45 έτη), παρατηρούνται στο σώμα και στην ουρά του παγκρέατος. Τα MCNs είναι μονήρεις κύστεις με παχύ τοίχωμα αποτελούμενο από ωοθηκικού τύπου στρώμα και δεν επικοινωνούν με το σύστημα των παγκρεατικών πόρων.

Βλεννώδης μη νεοπλασματική κύστη: Παρατηρούνται επί απουσίας ορατής απόφραξης και έχουν μέγεθος > 1cm. Οι βλεννώδεις μη νεοπλασματικές κύστεις είναι καλοήθεις, συνήθως μονήρεις (μονόχωρες ή πολύχωρες), επενδύονται από μία στοιβάδα κυβοκυλινδρικού βλεννώδους επιθηλίου χωρίς ατυπία, δεν παρουσιάζουν θηλές, ενώ παρατηρείται μια λεπτή λωρίδα υποεπιθηλιακού στρώματος. Είναι ελαφρώς συνηθέστερες στις γυναίκες και δεν επικοινωνούν με το σύστημα του παγκρεατικού πόρου.

Κύστεις εκ κατακρατήσεως: Οι κύστεις εκ κατακρατήσεως αποτελούν εντοπισμένες διατάσεις των παγκρεατικών πόρων, που οφείλονται σε απόφραξη. Απόφραξη των πόρων δυνατόν να προκαλέσουν τα IPMNs, όπως και άλλα νεοπλάσματα αλλά και μη νεοπλασματικές αλλοιώσεις. Οι κύστεις εκ κατακρατήσεως είναι μονόχωρες, συνήθως μικρότερες από 1-2 cm σε μέγεθος και επενδύονται από μια στοιβάδα φυσιολογικού, συχνά αποπεπλατυσμένου επιθηλίου τύπου παγκρέατος-χοληφόρων. Μακροσκοπικά και μικροσκοπικά (όταν επενδύονται από επιθήλιο με αλλοιώσεις PanIN-1 / ελαφρά ατυπία) δυνατόν να μιμηθούν IPMNs παραπλεύρων κλάδων. Συχνά εντοπίζονται στην περιφέρεια μιας παγκρεατικής μάζας.

Παγκρεατική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία (PanIN): Τα IPMNs έχουν συνήθως μέγεθος μεγαλύτερο από 10mm, είναι ορατά μακροσκοπικά και απεικονιστικά και χαρακτηρίζονται από παρουσία θηλών. Αντιθέτως, τα PanINs δεν είναι ορατά μακροσκοπικά, ούτε σχετίζονται με άφθονη παραγωγή βλέννης και είναι μικρότερη από 5mm σε μέγεθος.

Παρά ταύτα, αφενός μεν τα PanINs δυνατόν να παρατηρηθούν σε μακροσκοπικά ορατούς πόρους ή κύστεις εκ κατακρατήσεως, αφετέρου τα IPMNs μπορεί να επεκταθούν σε μικρούς πόρους και κατά συνέπεια η διάκριση μεταξύ των δύο δεν είναι πάντοτε άμεσα εφικτή. Δεδομένου ότι οι ορισμοί για τα PanINs και IPMNs σχετίζονται με το μέγεθος, είναι προφανές ότι οι αλλοιώσεις με μέγεθος μεταξύ 5-10mm ανήκουν σε «γκρίζα ζώνη».

Αναγνωρίζεται ότι υπάρχει σημαντική αλληλεπικάλυψη μεταξύ χαμηλόβαθμου IPMN γαστρικού τύπου και χαμηλόβαθμης PanIN, καθόσον αμφότερα δυνατόν να παρατηρηθούν σε παραπλεύρους κλάδους και έχουν παρόμοια μορφολογικά χαρακτηριστικά και προφίλ βλέννης. Δυνατόν επίσης αμφότερες οι αλλοιώσεις να συνυπάρχουν στο πάγκρεας ασθενών με οικογενειακό ιστορικό παγκρεατικού καρκινώματος. Επισημαίνεται ότι η σημαντικότερη παράμετρος αυτών των αλλοιώσεων αφορά στο βαθμό της δυσπλασίας.

Επέκταση του IPMN σε μικρότερους πόρους: Τα IPMNs δυνατόν να επεκταθούν σε μικρότερους πόρους και να μιμηθούν PanIN ή να εκληφθούν ως διηθητικό καρκίνωμα.

Εξαγγείωση βλέννης: Πόροι με IPMN δυνατόν να διαρραγούν με επακόλουθη εξαγγείωση βλέννης στο περιτορικό στρώμα. Αυτή η βλέννη δεν περιέχει επιθηλιακά κύτταρα και προκαλεί φλεγμονώδη αντίδραση. Είναι πιθανόν η βλέννη να διαγνωστεί εσφαλμένα ως κολλοειδές καρκίνωμα που προέκυψε από ένα εντερικού τύπου διηθητικό IPMN.

Συνυπάρχον παγκρεατικό πορογενές αδενοκαρκίνωμα (PDA): IPMN και παγκρεατικό πορογενές αδενοκαρκίνωμα δύναται να συνυπάρχουν στο ίδιο πάγκρεας, αλλά το παγκρεατικό πορογενές αδενοκαρκίνωμα είναι δυνατόν να αναπτυχθεί ανεξάρτητα από ένα IPMN, δηλαδή να είναι ένα συνυπάρχον παγκρεατικό πορογενές αδενοκαρκίνωμα μη σχετιζόμενο με το IPMN. Η αναφερόμενη επίπτωση πορογενούς αδενο-

Φιλοξενούμενη ειδικότητα

ΠΡΟΔΡΟΜΕΣ / ΠΡΟΚΑΡΚΙΝΙΚΕΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ ΤΟΥ ΠΟΡΟΓΕΝΟΥΣ ΑΔΕΝΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ ΤΟΥ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ



καρκινώματος συνυπάρχοντος με IPMN είναι 5-10%. Μικροσκοπικά, το αδενοκαρκίνωμα το σχετιζόμενο με IPMN θα παρουσιάζει ιστολογική μετάπτωση από IPMN σε διηθητικό αδενοκαρκίνωμα, εν αντιθέσει προς το συνυπάρχον πορογενές αδενοκαρκίνωμα. Παρ' όλα αυτά, στα μεγάλα πορογενή αδενοκαρκινώματα στα οποία δεν είναι δυνατό να εντοπιστεί αυτή η ιστολογική μετάπτωση, είναι ενδεχόμενο να μην είναι ούτε μικροσκοπικά εφικτό να καθοριστεί αν το αδενοκαρκίνωμα είναι σχετιζόμενο ή συνυπάρχον με IPMN. Επισημαίνεται ότι τα πορογενή αδενοκαρκινώματα τα σχετιζόμενα ή τα συνυπάρχοντα με IPMN είναι δυνατό να ανιχνευθούν σε πρωιμότερο στάδιο από ό,τι το τυπικό παγκρεατικό αδενοκαρκίνωμα, με συνέπεια την καλύτερη πρόγνωση.

Κυστικό θηλώδες πρότυπο ανάπτυξης σε παγκρεατικό πορογενές αδενοκαρκίνωμα: Αποτελεί ποικιλία του παγκρεατικού πορογενούς αδενοκαρκινώματος που δυνατόν να μιμηθεί IPMN. Χαρακτηρίζεται από ευμεγέθεις αδενικούς σχηματισμούς που περιέχουν άφθονη βλέννη και θηλώδεις προσεκβολές. Παρ' όλα αυτά, δεν υπάρχει επικοινωνία με το σύστημα του παγκρεατικού πόρου.

IPMN χοληδόχου πόρου: Ενδοπορικά θηλώδη νεοπλάσματα δυνατόν να παρατηρηθούν και στα χοληφόρα, συμπεριλαμβανομένης της ενδοπαγκρεατικής μοίρας του χοληδόχου πόρου. Τα περισσότερα επενδύονται από επιθήλιο τύπου παγκρέατος-χοληφόρων, αλλά επίσης και από επιθήλιο γαστρικού, εντερικού (και ογκοκυτταρικού) τύπου. Ο προσδιορισμός της θέσης τους εντός του κοινού χοληδόχου πόρου τα διακρίνει από IPMNs παγκρέατος.

Ενδοπορική ανάπτυξη άλλων νεοπλασμάτων: Άλλα πρωτοπαθή παγκρεατικά νεοπλάσματα και ενίοτε δευτεροπαθή νεοπλάσματα του παγκρέατος δυνατόν να αναπτυχθούν εντός και κατά μήκος των μεγάλων παγκρεατικών πόρων και κατά συνέπεια να μιμηθούν IPMN. Πρωτοπαθή νεοπλάσματα στα οποία μπορεί να παρατηρηθεί μακροσκοπικά ενδοπορική ανάπτυξη περιλαμβάνουν το καρκίνωμα εξ' αδενοκυψελών, το

αδιαφοροποίητο καρκίνωμα με γιγαντοκύτταρα τύπου οστεοκλαστών και παγκρεατικά νευροενδοκρινή νεοπλάσματα.

IPMN ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΟ ΜΕ ΔΙΗΘΗΤΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ

Διηθητικό καρκίνωμα παρατηρείται περίπου στο 30% των χειρουργικά εξαιρεθέντων IPMNs. Τα IPMNs τα σχετιζόμενα με διηθητικό καρκίνωμα είναι αυτά που αφορούν στον κύριο παγκρεατικό πόρο, έχουν μέγεθος >3cm, αφορούν σε πολυκυστική βλάβη, έχουν συμπαγή συνιστώσα (τοιχωματικό όζο) και παρουσιάζουν διάταση του παγκρεατικού πόρου στο απώτερο τμήμα του. Τα μικρά IPMNs των παραπλεύρων κλάδων έχουν μικρό κίνδυνο εξαλλαγής και κατά συνέπεια η χειρουργική εξαίρεση καθορίζεται από τον αλγόριθμο της Fukuoka. Όπως ήδη αναφέρθηκε μεταξύ των υποτύπων, τα IPMNs παγκρέατος-χοληφόρων έχουν περισσότερο επιθετική συμπεριφορά, ενώ τα γαστρικού τύπου έχουν τον μικρότερο κίνδυνο να εξελιχθούν προς PDA. Το διηθητικό καρκίνωμα που εξορμάται από ένα IPMN μπορεί να είναι σωληνώδους τύπου ή να έχει κολλοειδή μορφολογία που συνήθως σχετίζεται με το εντερικού τύπου IPMN.

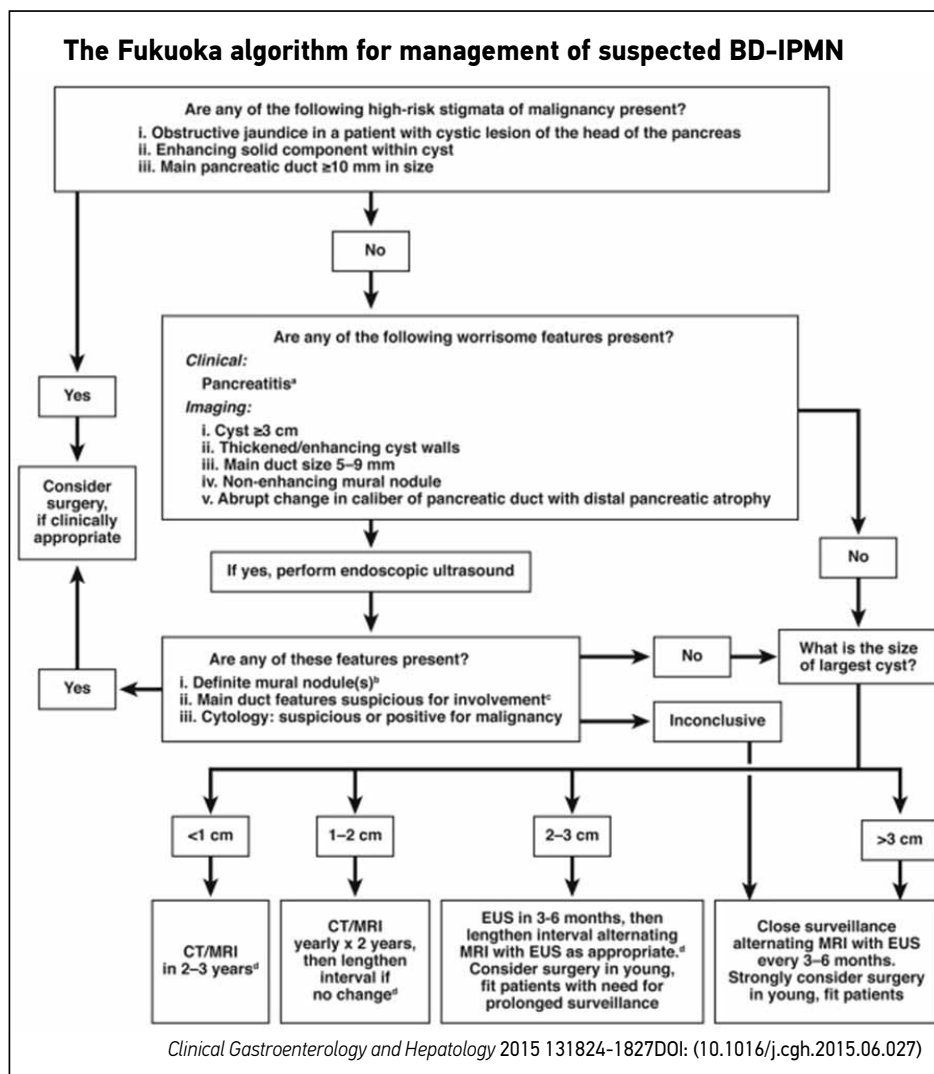
ΠΡΟΓΝΩΣΗ-ΠΡΟΒΛΕΨΗ

Η πενταετής επιβίωση είναι συνάρτηση της παρουσίας διηθητικού καρκινώματος και κυμαίνεται μεταξύ 30-50%, που είναι σαφώς υψηλότερη από αυτήν του PDA του μη σχετιζόμενου με IPMN, αλλά πολύ χαμηλότερη εν σχέσει με εκείνη ενός μη διηθητικού IPMN. Κατά συνέπεια, η συσχέτιση με τα απεικονιστικά ευρήματα, η προσεκτική μακροσκοπική εξέταση και η επαρκής και ενδελεχής δειγματοληψία ενός χειρουργηθέντος IPMN είναι σημαντική για την επιβεβαίωση παρουσίας διηθητικού καρκινώματος. Η συχνότητα υποτροπής ή νέας νόσου στο εναπομείναν πάγκρεας μετά από μερική παγκρεατεκτομή είναι <20%, ποσοστό που αυξάνεται περίπου στο 50% στους ασθενείς που έχουν IPMN σχετιζόμενο με PDA ή επί μεταστατικής νόσου. Κατά συνέπεια, μετά από μερική παγκρεατεκτομή συνιστάται παρακολούθηση των ασθενών για τουλάχιστον 5 έτη.



Φιλοξενούμενη ειδικότητα

ΠΡΟΔΡΟΜΕΣ / ΠΡΟΚΑΡΚΙΝΙΚΕΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ
ΤΟΥ ΠΟΡΟΓΕΝΟΥΣ ΑΔΕΝΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ ΤΟΥ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ



Β.1.Β. ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΚΟ ΕΝΔΟΠΟΡΙΚΟ ΟΓΚΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΘΗΛΩΔΕΣ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑ (Pancreatic Intraductal Oncocytic Papillary Neoplasm – IOPN)

ΟΡΙΣΜΟΣ

Τα IOPNs είναι μακροσκοπικά ορατό κυστικό επιθηλιακό νεόπλασμα αποτελούμενο από εξωφυτικές οζώδεις προσεκβολές επενδυσόμενες από αδενικό επιθήλιο ογκοκυτταρικού τύπου, το οποίο αναπτύσσεται εντός των διατεταμένων παγκρεατικών πόρων.

ΕΝΤΟΠΙΣΗ / ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Παρατηρείται συνήθως στην κεφαλή του παγκρέατος, αφορά στον κύριο παγκρεατικό πόρο και σχετίζεται με υψηλόβαθμη δυσπλασία.

Αποτελούν το 4.5% όλων των ενδοπορικών θηλωδών νεοπλασμάτων και είναι συνθεότερο στα θήλεα άτομα.

ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΑ

Αποτελεί πλέον ξεχωριστή οντότητα, λόγω έλλειψης των μεταλλάξεων που σχετίζονται με τους τρεις άλλους τύπους IPMN και του PDA. Αρχιτεκτονικά σχηματίζει διακλαδιζόμενες θηλές, συμπαγείς φωλεές, που πληρούν τον αυλό του πόρου και καθιστούν πολύ δύσκολο τον καθορισμό της ενδοπορικής φύσης του νεοπλασματος καθώς και ηθμοειδές αρχιτεκτονικό πρότυπο ανάπτυξης και ενδοεπιθηλιακούς αυλούς. Τα κύτταρα τα επενδύοντα

Φιλοξενούμενη ειδικότητα

ΠΡΟΔΡΟΜΕΣ / ΠΡΟΚΑΡΚΙΝΙΚΕΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ ΤΟΥ ΠΟΡΟΓΕΝΟΥΣ ΑΔΕΝΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ ΤΟΥ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ



τις θηλές είναι ηωσινόφιλα, με κοκκιώδες κυτταρόπλασμα, πλούσιο σε μιτοχόνδρια, που έχουν ευμεγέθη στρογγυλό πυρήνα με προέχον πυρήνιο.

Ανοσοϊστοχημικό προφίλ των IOPNs: εκφράζουν κάποιες φορές MUC1 και συνήθως MUC6 και HePAR1 (η έκφραση του HePAR1 είναι ασυνήθης σε άλλους τύπους IPMNs).

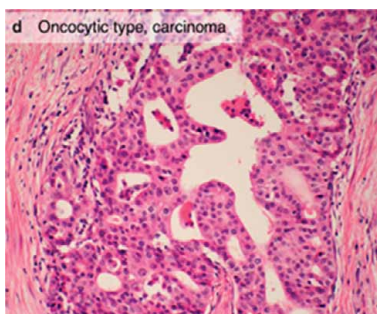
ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ-ΜΟΡΙΑΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ

Εν αντιθέσει προς τα άλλα IPMNs, στα IOPNs δεν παρατηρούνται μεταλλάξεις στα KRAS και GNAS, αλλά στα ακόλουθα γονίδια: ARHGAP26, ASXL1, EPHA8 και ERBB4.

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Επί συμπαγούς αρχιτεκτονικού προτύπου ανάπτυξης απαιτείται διαφορική διάγνωση από:

- α. αδενοκυψελιδικό καρκίνωμα,
- β. ογκοκυτταρικό νευροενδοκρινές νεόπλασμα
- γ. ITPN
- δ. IPMN τύπου παγκρέατος-χοληφόρων



Β.1.Γ. ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΚΟ ΕΝΔΟΠΟΡΙΚΟ ΣΩΛΗΝΟ-ΘΗΛΩΔΕΣ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑ (Pancreatic Intraductal Tubulopapillary Neoplasm – ITPN)

ΟΡΙΣΜΟΣ

Μακροσκοπικά εμφανές ενδοπορικό επιθηλιακό σωληνώδες νεόπλασμα χωρίς την εκσεσημασμένη παραγωγή βλέννης των IPMNs.

ΕΝΤΟΠΙΣΗ - ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Το 50% εντοπίζεται στην κεφαλή του παγκρέατος και στο 30% εμπλέκεται το σύνολό του.

Αποτελεί <1% όλων των παγκρεατικών εξωκρινών νεοπλασμάτων και το 3% των ενδοπορικών θηλωδών νεοπλασμάτων. Εμφανίζεται με την ίδια συχνότητα και στα δύο φύλα και η μέση ηλικία εμφάνισης είναι τα 55 έτη.

ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΑ

Είναι δύσκολο να διαφοροδιαγνωστεί από ένα IPMN μόνο απεικονιστικά, μολονότι ένα συμπαγέστερο αρχιτεκτονικό πρότυπο ανάπτυξης συνηγορεί υπέρ ενός ITPN. Το σημείο του «φελλού μπουκαλιού» που είναι χαρακτηριστικό ενδοπορικής ανάπτυξης παρατηρείται στις MRCP και ERCP. Περίπου το 95% των ITPNs παρατηρούνται στον κύριο παγκρεατικό πόρο και ένα μικρό ποσοστό στους παραπλεύρους κλάδους. Το μέγεθος ενός ITPN κυμαίνεται από 1cm έως 15cm με μέσο μέγεθος τα 3cm.

ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ – ΜΟΡΙΑΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ

Τα γενετικά του χαρακτηριστικά διαφέρουν από αυτά του PDA και των IPMNs. (Παθογένεση υπό διερεύνηση.)

Η μετάλλαξη του KRAS παρατηρείται με χαμηλή συχνότητα στα ITPNs (0-10%), ενώ αντίθετα η μετάλλαξη PIK3CA είναι συνηθέστερη (μέχρι το 27%), γεγονός που υποστηρίζει ότι η ενεργοποίηση του PI3K-AKT σηματοδοτικού μονοπατιού παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεσή τους. Μελέτη με NGS 11 περιπτώσεων ITPNs ανέδειξε μεταλλάξεις στα γονίδια της H3 μεθυλοτρανσφεράσης, MLL2 και MLL3 και ενίσχυση του MCL1 (μέλους της οικογένειας Bcl-2).

ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΑ

Εμφανίζει ηθμοειδές αρχιτεκτονικό πρότυπο ανάπτυξης αποτελούμενο από εν επαφή σωληνώδεις αδενικούς σχηματισμούς (“back to back”). Οι ενδοπορικοί όζοι του νεοπλάσματος αποφράσσουν τον αυλό του πόρου, ενώ είναι ενδεχόμενη και η παρουσία



Φιλοξενούμενη ειδικότητα

ΠΡΟΔΡΟΜΕΣ / ΠΡΟΚΑΡΚΙΝΙΚΕΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ ΤΟΥ ΠΟΡΟΓΕΝΟΥΣ ΑΔΕΝΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ ΤΟΥ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ

θηλών με σύνθετη αρχιτεκτονική (ηθμοειδές πρό-τυπο ανάπτυξης) και καθόλου ως ελάχιστη βλάννη. Τα νεοπλασματικά κύτταρα είναι κυβοειδή ή χαμηλά κυλινδρικά με μέτρια ποσότητα κυτταροπλάσματος και μέτρια ή έντονα άτυπους πυρήνες. Έχει αναφερθεί οστεοποίησης ή χονδρογενής μετάπλαση του στρώματος σε κάποια ITPNs. Οι πυρήνες είναι άτυποι, αλλά ομοιόμορφοι και παρατηρούνται άφθονες μιτώσεις και εστίες νέκρωσης.

Το ανοσοϊστοχημικό προφίλ των ITPNs: θετικά σε CK7, CK19, MUC1 και MUC6 και αρνητικά σε MUC2, MUC5AC, trypsin και β-catenin. Ο ανοσοφαι-νότυπος, όσον αφορά στις βλάννες των ITPNs, παρουσιάζει ομοιότητα με τα IOPNs, κάτι που μπορεί να αποτελέσει ένδειξη ότι τα ITPNs είναι πολύ πιο στενά σχετιζόμενα με τα IOPNs απ' ό,τι με τους άλλους τύπους των IPMNs.

ITPN ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΟ ΜΕ ΔΙΗΘΗΤΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ

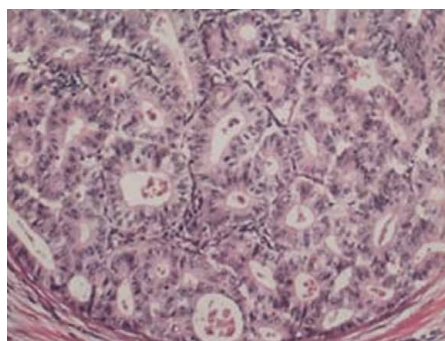
Περίπου το 70% των ITPNs σχετίζονται με διηθητικό καρκίνωμα. Κατά συνέπεια, ενδελεχής δειγματοληψία και προσεκτική μικροσκοπική εξέταση είναι αναγκαίες για την ταυτοποίηση διηθητικής συνιστώσας. Το άρρεν φύλο, το μεγάλο μέγεθος του όγκου και ο υψηλός δείκτης κυτταρικού πολλαπλασιασμού, Ki-67, αποτελούν

παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη διηθητικού καρκινώματος. Μετεγχειρητική υποτροπή και μεταστάσεις στο ήπαρ έχουν παρατηρηθεί σε περιπτώσεις ITPNs. Η πενταετής επιβίωση ασθενών με ITPN σχετιζόμενων με PDA είναι >30%, ευνοϊκότερη εν σχέσει προς το συμβατικό PDA.

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Επί συμπαγούς αρχιτεκτονικού προτύπου ανάπτυξης απαιτείται διαφορική διάγνωση από:

- α. αδενοκυψελιδικό καρκίνωμα
- β. IOPN
- γ. IPMN παγκρέατος – χοληφόρων



ΑΝΟΣΟΪΣΤΟΧΗΜΕΙΑ ΕΝΔΟΠΟΡΙΚΩΝ ΒΛΕΝΝΟΠΑΡΑΓΩΓΩΝ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΩΝ.

ΑΝΟΣΟΦΑΙΝΟΤΥΠΟΣ IPMNS, IOPNS, ITPNS

	CK7/CK8 / CK18/CK19	CK20	EMA (MUC1)	MUC2	MUC5AC	MUC6	CDX2
IPMN							
Γαστρικό	+	-	-	-	+	+/-	-
Παγκρέατος -χοληφόρων	+	-	+	-	+	+	-
Εντερικό	+	+	-	+	+	-	+
IOPN	+	+ στα κύτταρα goblet	+	+ στα κύτταρα goblet	+	+	+ στα κύτταρα goblet
ITPN	+	-	+	-	-	+	-

Φιλοξενούμενη ειδικότητα

ΠΡΟΔΡΟΜΕΣ / ΠΡΟΚΑΡΚΙΝΙΚΕΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ ΤΟΥ ΠΟΡΟΓΕΝΟΥΣ ΑΔΕΝΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ ΤΟΥ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ



ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΟΣ ΜΕ ΤΟΝ ΕΠΙΘΗΛΙΑΚΟ ΦΑΙΝΟΤΥΠΟ ΤΩΝ ΙΡΜΝΣ ΣΕ ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΜΕ ΤΑ ΙΟΡΝΣ ΚΑΙ ΤΑ ΙΤΡΝΣ

	ΙΡΜΝ ΓΑΣΤΡΙΚΟΥ ΤΥΠΟΥ	ΙΡΜΝ ΕΝΤΕΡΙΚΟΥ ΤΥΠΟΥ	ΙΡΜΝ ΤΥΠΟΥ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ – ΧΟΛΗΦΟΡΩΝ	ΙΟΡΝ	ΙΤΡΝ
ΕΝΤΟΠΙΣΗ	Παράπλευρος πόρος > κύριος πόρος	Κύριος πόρος > παράπλευρος πόρος	Παράπλευρος πόρος > κύριος πόρος	Παράπλευρος πόρος > κύριος πόρος	Παράπλευρος πόρος > κύριος πόρος
ΠΡΟΤΥΠΟ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ	Επίπεδη ή θηλώδης	Λάχνες «δίκην δακτύλου»	Σύνθετες θηλές	Συμπαγής	Συμπαγής
ΒΑΘΜΟΣ ΔΥΣΠΛΑΣΙΑΣ	Ελαφρού και ενδιαμέσου	Ενδιαμέσου και υψηλού	Υψηλού	Υψηλού	Υψηλού
ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΟ ΜΕ ΔΙΗΘΗΤΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ	15%	30-60%	60-75%	25%	40%
ΤΥΠΟΣ ΔΙΗΘΗΤΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ	Συμβατικός / σωληνώδης	Κολλοειδής ή συμβατικό / σωληνώδης	Συμβατικό σωληνώδης	Ογκοκυτταρικό ή συμβατικό / σωληνώδης	Συμβατικό / σωληνώδης

B.2. ΒΛΕΝΝΩΔΕΣ ΚΥΣΤΙΚΟ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑ (Mucinous Cystic Neoplasm - MCN)

ΟΡΙΣΜΟΣ

Τα MCNs είναι βλεννοπαραγωγά επιθηλιακά κυστικά νεοπλασμάτα σχετιζόμενα με ωθηκικού τύπου υπο-επιθηλιακό στρώμα. Ανιχνεύονται απεικονιστικά και μακροσκοπικά και διακρίνονται από τα IPMNs, γιατί δεν επικοινωνούν με το σύστημα του παγκρεατικού πόρου. Το τοίχωμά τους αποτελείται από βλεννοπαραγωγό κυλινδρικό επιθήλιο που επικάθεται στο παθολογικό ωθηκικού τύπου ατρακτόμορφο στρώμα.

ΕΝΤΟΠΙΣΗ – ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Συνήθως εντοπίζονται στην ουρά του παγκρέατος, παρατηρούνται αποκλειστικά σε γυναίκες ηλικίας 50 ετών και τις περισσότερες φορές αποτελούν τυχαίο απεικονιστικό εύρημα.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Ενίοτε προκαλούν κοιλιακό άλγος και αίσθημα πληρότητας. Λόγω μη επικοινωνίας με το σύστημα του παγκρεατικού πόρου, οι ασθενείς είναι λιγότερο πιθανό να παρουσιάσουν παγκρεατίτιδα, ίκτερο και αιφνίδια έναρξη σακχαρώδους διαβήτη εν σχέσει προς εκείνους με IPMN.

ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΑ

Μονήρης, μονόχωρη ή πολύχωρη κύστη με παχύ τοίχωμα, εσωτερικά διαφραγμάτια και περιφερική αποτιτάνωση «δίκην κελύφους ωού» (20% των περιπτώσεων). Συχνά πρόκειται για μία ευμεγέθη κύστη μέσα στην οποία εντοπίζονται λεπτοτονωματικές θυγατέρες κύστες. Τα ευρήματα που συνηγορούν υπέρ κακοηθείας συμπεριλαμβάνουν: το μεγάλο μέγεθος, την ανώμαλη πάχυνση του κυστικού τοιχώματος, τα τοιχωματικά οζίδια και τις θηλώδεις προσεκβολές.

ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ-ΜΟΡΙΑΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ

Οι συχνές γενετικές μεταλλάξεις που ανιχνεύονται σε άλλες προκαρκινικές αλλοιώσεις, παρατηρούνται και στα MCN, συμπεριλαμβανομένων των KRAS, TP53, SMAD4 και CDKN2A. Περίπου το 50% των MCNs εμφανίζουν μετάλλαξη του RNF43. Εν αντιθέσει με τα IPMNs, στα MCNs δεν ανιχνεύεται GNAS μετάλλαξη. Δεν υπάρχει συγκεκριμένη γενετική μετάλλαξη στα MCNs και κατά συνέπεια, η προεγχειριστική διάγνωση απαιτεί αποκλεισμό άλλων παγκρεατικών βλεννοπαραγωγών κυστικών αλλοιώσεων.

ΜΑΚΡΟΣΚΟΠΙΚΑ

Μονήρης, συνήθως πολύχωρη κύστη με παχιά ινώδη κάψα. Απαιτείται ενδελεχής δειγματοληψία των συ-



Φιλοξενούμενη ειδικότητα

ΠΡΟΔΡΟΜΕΣ / ΠΡΟΚΑΡΚΙΝΙΚΕΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ
ΤΟΥ ΠΟΡΟΓΕΝΟΥΣ ΑΔΕΝΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ ΤΟΥ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ

μπαγών περιοχών μέσα στην κύστη ή στην κάψα προς αποκλεισμό παρουσίας διηθητικής συνιστώσης.

ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΑ

Οι κύστεις των MCNs επενδύονται από υψηλά κυλινδρικά βλεννοπαραγωγά επιθηλιακά κύτταρα, τα οποία συνήθως ομοιάζουν με το επιθήλιο γαστρικού τύπου, αλλά δυνατόν να παρατηρηθεί και εντερική διαφοροποίηση με κύτταρα λαγννοειδή και κάποια κύτταρα Paneth. Σπανίως δυνατόν να παρατηρηθεί πλακώδης μετάπλαση, ενώ νευροενδοκρινή κύτταρα δυνατόν να εντοπιστούν στο επιθήλιο και σε ιδιαίτερος αυξημένο αριθμό στα υψηλόβαθμα νεοπλάσματα. Στα μεγαλύτερα νεοπλάσματα, σημαντικό ποσοστό του επιθηλίου δυνατόν να είναι απογυμνωμένο, οπότε και απαιτείται εξονυχιστική δειγματοληψία για τον εντοπισμό του. Στο επιθήλιο των MCNs δυνατόν να παρατηρηθούν ποικίλοι βαθμοί δυσπλασίας εντός του ιδίου νεοπλάσματος, αλλά ταξινομείται σύμφωνα με τον υψηλότερο βαθμό δυσπλασίας. Δυνατόν, επίσης, να παρατηρηθεί απότομη μετάπτωση μεταξύ χαμηλόβαθμης και υψηλόβαθμης δυσπλασίας. Ο βαθμός της δυσπλασίας καθορίζεται από την αρχιτεκτονική και κυτταρική ατυπία.

Το ωοθηκικού τύπου στρώμα αποτελείται από συμπαγή ατρακτόμορφα κύτταρα με στρογγύλους ή επιμήκεις πυρήνες και ελάχιστο κυτταρόπλασμα. Είναι δυνατόν να παρατηρηθεί ωχρινοποίηση του στρώματος (με επιθηλιοειδή κύτταρα με άφθονο διαυγές ή ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα), μόνο στις χαμηλόβαθμες αλλοιώσεις. Δεν παρατηρούνται μιτώσεις. Εντός του ωοθηκικού τύπου στρώματος δυνατόν να παρατηρηθούν παγιδευμένα νησίδια Langerhans, πόροι και φυσιολογικές αδενοκυψέλες. Το νεοπλασματικό επιθήλιο δυνατόν επίσης να καταδυθεί στο ωοθηκικού τύπου στρώμα. Στα μεγαλύτερα νεοπλάσματα, σημαντικό μέρος του στρώματος δυνατόν να εκφυλιστεί ή να υποστεί σκληρυντικές αλλοιώσεις, έτσι ώστε να παρατηρούνται μόνο μικρές υπολειμματικές εστίες. Συνήθως, υπάρχει μια παχεία ταινία κολλαγόνου στην οποία δυνατόν να εντοπιστεί εστιακή αποτίτρωση μεταξύ της κύστεως

και του γειτονικού παρεγχύματος που είναι συνήθως ινώδες και ατροφικό.

MCNs με χαμηλόβαθμη δυσπλασία: Τα MCNs με χαμηλόβαθμη δυσπλασία χαρακτηρίζονται από υψηλό κυλινδρικό επιθήλιο με μικρό πυρήνα στη βάση του κυττάρου και ελάχιστη ατυπία. Δεν παρατηρούνται μιτώσεις και θηλές.

MCNs με ενδιάμεσου βαθμού δυσπλασία: Τα MCNs με ενδιάμεσου βαθμού δυσπλασία χαρακτηρίζονται από ελαφρά έως μέτρια αρχιτεκτονική και κυτταρική ατυπία, με θηλώδεις προσεκβολές, καταδύσεις υπό μορφήν κρυπτών, ψευδο-στιβάδωση των πυρήνων και ενίοτε μιτώσεις.

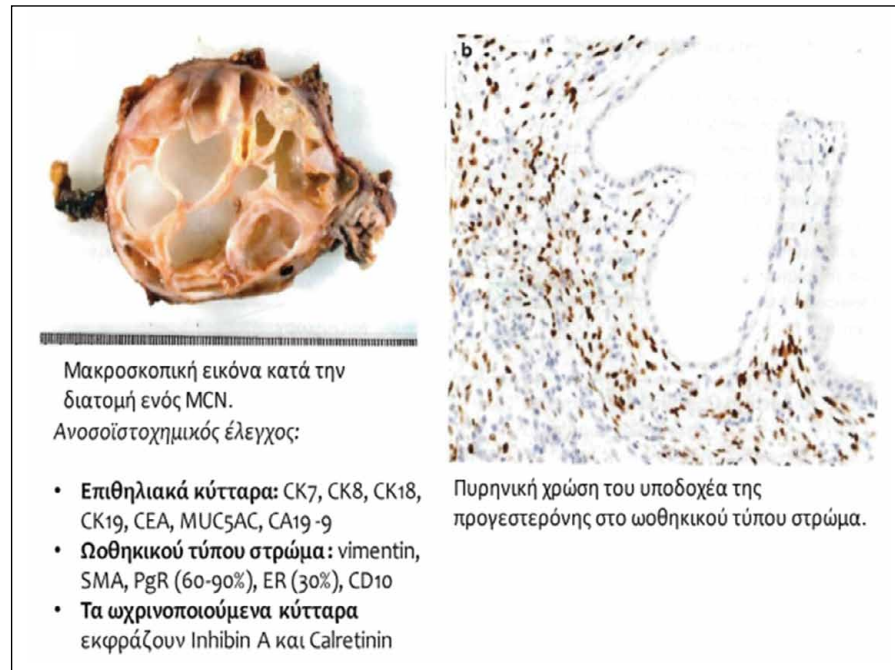
MCNs με υψηλόβαθμη δυσπλασία: Τα MCNs με υψηλόβαθμη δυσπλασία χαρακτηρίζονται από σημαντική αρχιτεκτονική και κυτταρική ατυπία, θηλώδεις προσεκβολές με ανώμαλη διακλάδωση και «εκβλαστήσεις» / «budding», στιβάδωση και πολυμορφία των πυρήνων, προέχον πυρήνιο και συχνές μιτώσεις, συμπεριλαμβανομένων και ατύπων μορφών.

Διηθητικά MCNs: Κατά προσέγγιση 12-20% των MCNs δυνατόν να είναι ελάχιστα (βάθος διήθησης ≥ 5 mm) ή περισσότερο διηθητικά, ενώ ενδεχομένως η διήθηση να είναι εστιακή. Η παρουσία δεσμοπλαστικού στρώματος βοηθά στη διαφορική διάγνωση του διηθητικού καρκινώματος από «παγιδευμένα» μη νεοπλασματικά αδένια στο κυστικό τοίχωμα. Έχει προταθεί να μην χρησιμοποιείται πλέον ο όρος «ελάχιστα διηθητικό», διότι ορίζεται με διαφορετικό τρόπο από διαφορετικούς συγγραφείς. Προτείνεται στο σύστημα TNM το στάδιο T1 να αφορά σε διηθητικά καρκινώματα με μέγεθος μικρότερο από 2cm και να υποδιαιρείται σε T1a για αυτά που είναι ≤ 0.5 cm, T1b για αυτά που είναι μεταξύ 0.5-1cm και T1c για αυτά που είναι μεταξύ 1-2cm.

Η διηθητική συνιστώσα συνήθως ομοιάζει με το συμβατικό PDA, αλλά έχουν περιγραφεί και σπάνιες ποικιλίες του PDA συμπεριλαμβανομένων του αδιαφοροποίητου καρκινώματος, του αδιαφοροποίητου καρκινώματος με

Φιλοξενούμενη ειδικότητα

ΠΡΟΔΡΟΜΕΣ / ΠΡΟΚΑΡΚΙΝΙΚΕΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ ΤΟΥ ΠΟΡΟΓΕΝΟΥΣ ΑΔΕΝΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ ΤΟΥ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ



γίγαντοκύτταρα του τύπου των οστεοκλαστών και του αδενοπλακώδους καρκινώματος.

Το ανοσοϊστοχημικό προφίλ των MCNs: Τα επιθηλιακά κύτταρα εκφράζουν κυττοκερατίνες και δείκτες γλυκοπρωτεϊνών, όπως CEA και CA19-9. Παρατηρείται διάχυτη έκφραση MUC5AC, ενώ ανοσοθετικότητα έναντι της MUC2 παρατηρείται όταν επενδύονται από εντερικού τύπου επιθήλιο. Ανοσοθετικότητα έναντι της MUC1 συνήθως παρατηρείται σε MCN σχετιζόμενο με PDA. Επιπροσθέτως, τα στρωματικά κύτταρα εκφράζουν ER, PgR, Inhibin και CD10.

MCN ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΟ ΜΕ PDA

Το 15-30% των MCNs σχετίζονται με PDA, ωστόσο έχουν καλύτερη πρόγνωση από το συμβατικό PDA. Αντίθετα από ότι συμβαίνει στα IPMNs, οι ασθενείς με μη διηθητικό MCN έχουν πενταετή επιβίωση σχεδόν 100%. Κατά συνέπεια, η μετεγχειρητική παρακολούθηση δεν είναι συνήθως αναγκαία. Σε περίπτωση MCN σχετιζόμενου με ελάχιστα διηθητικό αδενοκαρκίνωμα που ορίζεται ως διήθηση στο ωοθηκικού τύπου στρώ-

μα, αλλά όχι στο παγκρεατικό παρέγχυμα, η πρόγνωση είναι εξίσου καλή με σπάνιες υποτροπές. Η πενταετής επιβίωση ασθενών με MCN με διηθητικό καρκίνωμα κυμαίνεται μεταξύ 25-35%.

ΚΥΤΤΑΡΟΛΟΓΙΑ ΒΛΕΝΝΟΠΑΡΑΓΩΓΩΝ ΚΥΣΤΙΚΩΝ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΩΝ (IPMNs, IOPNs, ITPNs, MCNs)

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΚΥΤΤΑΡΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΞΕΤΑΣΗΣ

Στις νεοπλασματικές κύστες με επιθηλιακή επένδυση, στόχος του κυτταρολόγου είναι:

- Α. να αποκλείσει την παρουσία συμπαγούς νεοπλάσματος με κυστική εκφύλιση και
- Β. να διαγνώσει τα βλεννοπαραγωγά κυστικά νεοπλάσματα δεδομένου ότι έχουν δυναμική κακοήθειας.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι παγκρεατικές κύστες ανιχνεύονται στο 2,4-13% των απεικονίσεων άνω κοιλίας και για την διάγνωσή τους απαιτείται πολυπαραγοντική προσέγγιση που συμπεριλαμβάνει κλινικές και απεικονιστικές πληροφορίες,



Φιλοξενούμενη ειδικότητα

ΠΡΟΔΡΟΜΕΣ / ΠΡΟΚΑΡΚΙΝΙΚΕΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ ΤΟΥ ΠΟΡΟΓΕΝΟΥΣ ΑΔΕΝΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ ΤΟΥ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ

κυτταρολογική εκτίμηση και βοηθητικές τεχνικές (βιοχημικές, ανοσοϊστοχημικές, μοριακές). Οι CT και MRI έχουν δυνατότητα να ταξινομήσουν με ακρίβεια 40-60% τις παγκρεατικές κύστεις, ενώ η EUS-FNA κυτταρολογία προσέθεσε σημαντική αξία στις απεικονιστικές μεθόδους καθορίζοντας τον κίνδυνο κακοηθείας των παγκρεατικών κύστεων.

Για την 3κυτταρολογική εκτίμηση μιας οποιασδήποτε κυστικής αλλοίωσης του παγκρέατος είναι αναγκαίες οι ακόλουθες ενδοϋπερηχογραφικές πληροφορίες:

- Η εντόπιση της κύστεως
- Το μέγεθος
- Το πάχος του τοιχώματος (+/- παρουσία αποτιτρώσεων)
- Μονόχωρη / ολιγόχωρη / πολύχωρη
- Μονήρης κύστη ή πολλαπλές κύστεις
- +/- επικοινωνία με το σύστημα του παγκρεατικού πόρου
- Όρια (σαφή / ασαφή)
- Παρουσία
 - τοιχωματικών όζων
 - θηλωδών προσεκβολών
 - παχέων διαφραγματίων και
 - ελεύθερων κυτταρικών ρακών εντός του υγρού

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΒΛΕΝΝΟΠΑΡΑΓΩΓΩΝ ΚΥΣΤΙΚΩΝ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΩΝ

A. ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ

1. Η παρουσία «βλέννης αλλοίωσης» (παχυρρεύστου τύπου κολλοειδούς / colloid-like ή λεπτορρεύστου με «παγιδευμένα» εκφυλισμένα αδενικά κύτταρα, ιστιοκύτταρα και λοιπά φλεγμονώδη στοιχεία εντός αυτής (απαιτείται διαφορική διάγνωση από την βλέννη την προερχόμενη «εξ επιμολύνσεως» εκ του στομάχου ή του δωδεκαδακτύλου, οργάνων εισόδου της βελόνας βιοψίας) ή

2. Αυξημένο CEA του υγρού της κύστεως (192ng/ml, ακρίβεια ~80%) ή

3. Μεταλλάξεις των ογκογονιδίων KRAS και GNAS ή/και

4. Ανίχνευση και ταυτοποίηση νεοπλασματικών επιθηλιακών κυττάρων

B. ΚΥΤΤΑΡΟΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑ (IPMNs ΚΑΙ MCNs)

Οι δύο πρωτοπαθείς νεοπλασματικές βλεννοπαραγωγοί κύστεις του παγκρέατος, τα IPMNs και τα MCNs, είναι προκαρκινικές κύστεις μέχρι τη στιγμή που θα γίνουν διηθητικές. Από τη στιγμή που θα συμβεί διήθηση, η πρόγνωση θα επιδεινωθεί κατά 50% και κατά συνέπεια ο ιδανικός χρόνος χειρουργικής εκτομής αυτών των νεοπλασμάτων είναι πριν τη διήθηση. Η χειρουργική επέμβαση καθορίζεται από τον ειδικό τύπο του όγκου και τον κίνδυνο κακοηθείας, ο οποίος πρωτίστως βασίζεται σε τομογραφικά απεικονιστικά χαρακτηριστικά. Τόσο τα MCNs όσο και τα IPMNs είναι βλεννοπαραγωγά επιθηλιακά κυστικά νεοπλάσματα, τα οποία ταξινομούνται ανάλογα με τον βαθμό της κυτταρικής και της αρχιτεκτονικής ατυπίας σε προδιηθητικά νεοπλάσματα με ελαφρού, μετρίου/ενδιαμέσου και υψηλού βαθμού δυσπλασία και σε διηθητικά καρκινώματα (στις περισσότερες περιπτώσεις σωληνώδους ή κολλοειδούς τύπου και σπανίως ογκοκυτταρικού).

Η Papanicolaou Society of Cytopathology System for Reporting Pancreaticobiliary Cytology προτείνει ένα σύστημα ταξινόμησης 6 κατηγοριών. Σε ότι αφορά τα βλεννώδη κυστικά νεοπλάσματα τα κυτταρολογικά χαρακτηριστικά του επιχρίσματος που αξιολογούνται είναι η παρουσία βλέννης και ο τύπος αυτής, τα κυτταρικά χαρακτηριστικά, η αρχιτεκτονική διάταξη και η παρουσία/απουσία νέκρωσης.

A. Βλέννη

Η παρουσία «βλέννης αλλοίωσης» επιβεβαιούται από:

Παχύρρευστη εξωκυττάρια βλέννη, τύπου κολλοειδούς (colloid-like)

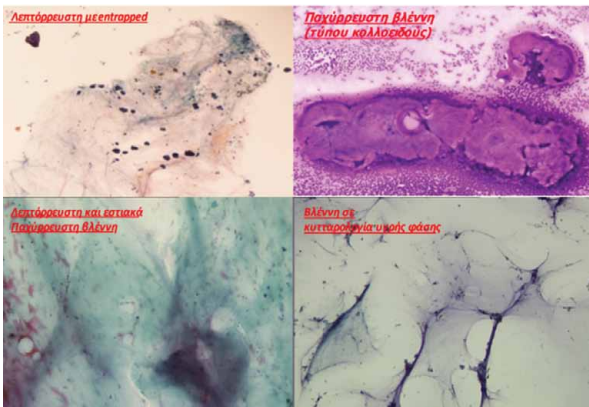
Φιλοξενούμενη ειδικότητα

ΠΡΟΔΡΟΜΕΣ / ΠΡΟΚΑΡΚΙΝΙΚΕΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ ΤΟΥ ΠΟΡΟΓΕΝΟΥΣ ΑΔΕΝΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ ΤΟΥ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ



→ Βλέννη (συνήθως λεπτόρρευστη) με «παγιδευμένα» φλεγμονώδη στοιχεία ή κυτταρικά ράκη

Λεπτόρρευστη βλέννη, που καλύπτει το επίχρισμα (επιβεβαιούται με ειδικές χρώσεις βλέννης, όπως βλενοκαρμίνη ή Alcian Blue pH 2,5, ωστόσο οι αρνητικές χρώσεις βλέννης δεν αποκλείουν τη διάγνωση ενός IPMN ή MCN.



Παχύρρευστη και λεπτόρρευστη Βλέννη

Β. Κυτταρικά χαρακτηριστικά και αρχιτεκτονική διάταξη

Από τη στιγμή που μια κύστη ταξινομηθεί ως βλενοπαραγωγός, η επιθηλιακή συνιστώσα είναι εκείνη που θα καθορίσει το βαθμό της δυσπλασίας, ενώ ο ακριβής καθορισμός του βαθμού της δυσπλασίας του επενδύοντος επιθηλίου αποτελεί πρόκληση για τον κυτταρολόγο. Στους παράγοντες που υπεισέρχονται στην εκτίμηση, συμπεριλαμβάνονται η εκφύλιση, η επιμόλυνση από το γαστρεντερικό σύστημα και η ετερογένεια του επενδύοντος επιθηλίου. Με σκοπό να απλουστευθεί ο καθορισμός της δυσπλασίας της επιθηλιακής συνιστώσας προτάθηκε ένα σύστημα με δύο κατηγοριοποιήσεις:

- Ελαφρού βαθμού ατυπία (χαμηλόβαθμη και ενδιάμεσου βαθμού ατυπία)
- Υψηλού βαθμού ατυπία (υψηλού βαθμού δυσπλασία και αδενοκαρκίνωμα)

Αυτή η προσέγγιση επιχειρεί να διαχωρίσει τις κύστες που πρέπει να παρακολουθούνται συντηρητικά (χαμηλό-

βαθμης ατυπία) από εκείνες που πρέπει να εξαιρεθούν χειρουργικά (υψηλόβαθμης ατυπία). Η ενδιαμέσου βαθμού δυσπλασία αποτελεί πρόκληση, διότι τα κυτταρολογικά χαρακτηριστικά της αλληλεπικαλύπτονται σημαντικά με αυτά της υψηλόβαθμης ατυπίας.

Η παρουσία υψηλόβαθμης ατυπίας στο υγρό μιας βλενοπαραγωγού κύστεως έχει ειδικότητα 85-88% και ευαισθησία 67-72% στην ανίχνευση κακοηθείας. Η FNA ενός IPMN αναρροφά ποικίλη ποσότητα βλέννης και στοιχεία του επενδύοντος επιθηλίου και κατά συνέπεια μπορεί να μην αντανάκλα με ακρίβεια τον ιστολογικό βαθμό της δυσπλασίας. Τα βλενοπαραγωγά κυστικά νεοπλάσματα είναι ετερογενή και κατά συνέπεια ο βαθμός της δυσπλασίας μπορεί να υποτιμηθεί στο κυτταρολογικό δείγμα.

Τα κριτήρια για τη διάκριση μεταξύ χαμηλόβαθμης και υψηλόβαθμης ατυπία συμπεριλαμβάνουν κυρίως τα κυτταρικά χαρακτηριστικά και την αρχιτεκτονική διάταξη:

-Χαμηλόβαθμο βλεννώδες επιθήλιο/
χαμηλόβαθμη ατυπία (χαμηλόβαθμη
ως ενδιαμέσου βαθμού δυσπλασία):

- Χαμηλή κυτταρική πυκνότητα
- Μεμονωμένα κύτταρα, μικρές αθροίσεις, επίπεδα «σεντόνια» από ομαλά αδενικά κύτταρα (μέγεθος κυττάρου $\geq$ του αδενικού κυττάρου του δωδεκαδακτύλου μεγέθους 12 μm)
- Ορατή κυτταροπλασματική βλέννη
- Πυρήνες στρογγύλοι και ομαλοί, με ομαλή κατανομή της χρωματίνης και μη διακριτό, αλλά ενίοτε προέχον πυρήνιο
- Αρχιτεκτονική διάταξη «δίκην μελισσοκορήθρας» ή «on edge» με πυρήνες στη βάση του κυττάρου και κυπελλοειδή κορυφαία κυτταροπλασματική βλέννη
- Ενδεχομένως μη δυνατή διάκριση από επιμόλυνση εκ του γαστρικού βλεννογόνου
- Βλεννοφάγα ιστιοκύτταρα



Φιλοξενούμενη ειδικότητα

ΠΡΟΔΡΟΜΕΣ / ΠΡΟΚΑΡΚΙΝΙΚΕΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ
ΤΟΥ ΠΟΡΟΓΕΝΟΥΣ ΑΔΕΝΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ ΤΟΥ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ

-Υψηλόβαθμο επιθήλιο / υψηλόβαθμη ατυπία (τουλάχιστον υψηλόβαθμη δυσπλασία / καρκίνωμα in situ, αλλά η ποιότητα και η ποσότητα της ατυπίας δεν επαρκούν για την διάγνωση αδενοκαρκινώματος):

- Ελαχίστη ως υψηλή κυτταρικήτητα
- Επιθηλιακά κύτταρα που έχουν χάσει την καλοήγη κυτταρομορφολογία της χαμηλόβαθμης δυσπλασίας
- Μικρές και μεγάλες αθροίσεις από μικρά μεμονωμένα κύτταρα (μεγέθους μικρότερου του αδενικού κυττάρου του δωδεκαδακτύλου μεγέθους 12 μm)
- Συμπαγείς αθροίσεις των 2-4 κυττάρων (εκβλαστήσεις, «budding»)
- Τρισδιάστατη αρχιτεκτονική
- Θηλώδης διαμόρφωση (συνηγορητική υπέρ IPMN)
- Μεμονωμένα κύτταρα
- Υψηλή πυρηνοκυτταροπλασματική αναλογία υπέρ του πυρήνα
- Ποσότητα κυτταροπλάσματος που ποικίλλει, με ή χωρίς ορατή βλέννη ή κενोटόπια
- Ανωμαλίες της πυρηνικής μεμβράνης, ελαφρές ως μέτριες
- Υπο-/υπερχρωμασία
- Διακριτό ή προέχον πυρήνιο
- Ελάχιστα ή μέτρια νεκρωτικό υπόστρωμα

Οι θηλώδεις αθροίσεις πρέπει να διαφοροδιαγνωστούν από δωδεκαδακτυλικές λάχνες προερχόμενες εξ επιμολύνσεως. Η αναγνώριση ενδοεπιθηλιακών λεμφοκυττάρων και διάσπαρτων λαγνοειδών κυττάρων ενισχύει τη δωδεκαδακτυλική προέλευση, ενώ η αναγνώριση μικροσκοπικά ενός βλεννώδους αυλού ενισχύει προέλευση από την αλλοίωση.

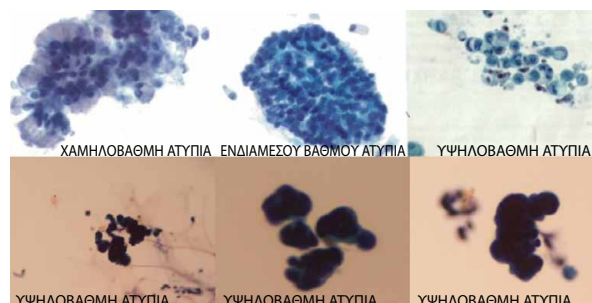
Γ. Υπόστρωμα: νεκρωτικό ή μη

Ικανή παρουσία νεκρωτικού υποστρώματος αποτελεί ένδειξη διήθησης.

Γ. ΕΙΔΙΚΟΤΕΡΟΣ ΣΧΟΛΙΑΣΜΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΚΥΤΤΑΡΟΛΟΓΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΩΝ MCNs

Τα ευρήματα της FNA των MCNs είναι ταυτόσημα με αυτά των IPMNs. Το υποεπιθηλιακό ωοθηκικού τύπου στρώμα καταρχήν δεν παρατηρείται στα κυτταρολογικά επιχρίσματα. Αντίθετα από τα IPMNs, τα οποία έχουν διαφορετικούς τύπους επενδύοντος επιθηλίου, το βλεννώδες επιθήλιο των MCNs αποτελείται συνήθως από μονήρη στοιβάδα ομοιόμορφου κυλινδρικού βλεννώδους επιθηλίου, με πυρηνική ατυπία που αυξάνεται όσο αυξάνεται ο βαθμός ατυπίας του νεοπλάσματος. Τα κύτταρα που επενδύουν την κύστη δυνατόν να αποπλατυνθούν λόγω πίεσεως και έτσι να είναι λιγότερο εμφανής η βλεννώδης μορφολογία τους.

Επιπλέον, το επιθήλιο μερικών MCNs μπορεί να απογυμνωθεί και το αναρροφηθέν υγρό να περιέχει μόνο κυτταρικά ράκη και ιστιοκύτταρα, οπότε λόγω απουσίας «βλέννης αλλοίωσης» και επιθηλιακής συνιστώσης, να δοθεί εσφαλμένη διάγνωση ψευδοκύστεως ή ορώδους κύστεως. Η διαγαστρική EUS-FNA πολύ συχνά καθιστά δύσκολη, αν όχι αδύνατη, τη διαφορική διάγνωση μεταξύ του χωρίς ατυπία βλεννώδους επενδύοντος επιθηλίου και του γαστρικού επιθηλίου. Σε αυτήν την περίπτωση, είναι αναγκαία η ανάλυση του υγρού της κύστεως, συνεπικουρούμενη από το φύλο, την εντόπιση και τα EUS ευρήματα. Η πολυπαραγοντική εκτίμηση επιτρέπει τη διάγνωση. Η βιοχημική ανάλυση του υγρού της κύστεως όπως η μοριακή ανάλυση είναι πανομοιότυπες με αυτές του IPMN.



Φιλοξενούμενη ειδικότητα

ΠΡΟΔΡΟΜΕΣ / ΠΡΟΚΑΡΚΙΝΙΚΕΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ
ΤΟΥ ΠΟΡΟΓΕΝΟΥΣ ΑΔΕΝΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ ΤΟΥ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ



Δ. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ

Διαφορική διάγνωση βλέννης προερχομένης εκ της αλλοίωσης από βλέννη προερχόμενη από επιμόλυνση εκ του γαστρεντερικού σωλήνος: Η βλέννη η προερχόμενη από επιμόλυνση εκ του γαστρεντερικού σωλήνος, είναι λεπτόρρευστη ή παχύρρευστη. Η λεπτόρρευστη βλέννη είναι καθαρή, χωρίς «παγιδευμένα» φλεγμονώδη στοιχεία και εκφυλισμένα αδενικά κύτταρα εντός αυτής, ενώ στην περίπτωση που είναι παχύρρευστη (ιδιαιτέρως η γαστρική βλέννη), δεν ομοιάζει με κολλοειδές. Επιπλέον η βλέννη εξ επιμολύνσεως γειτνιάζει με πολυάριθμες αθροίσεις καλοήθων αδενικών κυττάρων του γαστρεντερικού σωλήνος ή/και γυμνών πυρήνων.

Φολίδες παχύρρευστης βλέννης με «παγιδευμένα» επιθηλιακά στοιχεία αποτελούμενα από κυλινδρικά κύτταρα με κυπελλοειδή κορυφαία βλέννη αντιστοιχούν σε βλέννη προερχόμενη εξ επιμολύνσεως εκ του στομάχου. Σε αποξηραμένα επιχρίσματα, η λεπτόρρευστη βλέννη δυνατόν να κρυσταλλωθεί «δίκην φύλλων πτέρης», στοιχείο που αποτελεί ένδειξη της βλεννώδους φύσεως του υποστρώματος. Στην περίπτωση επεξεργασίας του υλικού δια της μεθόδου κυτταρολογίας υγρής φάσης, η λεπτόρρευστη βλέννη δυνατόν να αναγνωριστεί με τη μορφή πτύχωσης λεπτού υφάσματος (μουσελίνας).

Διαφορική διάγνωση μεταξύ επιθηλίου επενδύοντος την κύστη και επιθηλίου εξ επιμολύνσεως εκ του γαστρεντερικού σωλήνος (δωδεκαδακτύλου ή στομάχου): Η διάκριση των ποικίλων τύπων του επενδύοντος την κύστη επιθηλίου είναι σημαντική για τη διάκρισή του από την επιθηλιακή «επιμόλυνση» εκ του γαστρεντερικού σωλήνος. Για την ως άνω διάκριση, λαμβάνεται υπόψη η εντόπιση της κύστεως, το όργανο εισόδου της βελόνης βιοψίας και λοιπά κλινικά και απεικονιστικά ευρήματα που στις περισσότερες περιπτώσεις την καθιστούν δυνατή. Η επιμόλυνση εκ του γαστρεντερικού, είτε από το δωδεκαδάκτυλο είτε από τον στόμαχο, συνήθως παρουσιάζεται υπό μορφή μονοεπίπεδων αθροίσεων («σεντονιών»), με αρχιτεκτονική διάταξη «δίκην μελισσοκηρήθρας».

Το επιθήλιο του στομάχου παρουσιάζεται συνήθως υπό μορφή μικροτέρων (εν σχέσει προς το δωδεκαδάκτυλο) αθροίσεων αδενικού επιθηλίου, στις οποίες τα επιφανειακά κύτταρα πυλωρικού τύπου παρουσιάζουν βλεννώδες κυτταρόπλασμα που καθιστά πρακτικά αδύνατη τη διαφορική διάγνωση από το επενδύον επιθήλιο των βλεννοπαραγωγών κυστικών νεοπλασμάτων με χαμηλόβαθμη δυσπλασία. Ένα στοιχείο που ενδεχομένως βοηθά είναι η εντόπιση της κυτταροπλασματικής βλέννης, η οποία στο γαστρικό επιθήλιο τείνει να περιορίζεται στο άνω τριτημόριο του κυτταροπλάσματος (κυπελλοειδής κορυφαία βλέννη), σε αντίθεση με την ανομοιόμορφα κατανεμημένη βλέννη, που πληροί το σύνολο του κυτταροπλάσματος του επενδύοντος την κύστη επιθηλίου.

Δεδομένου ότι το γαστρικού τύπου επιθήλιο αποτελεί τον συνηθέστερο τύπο επένδυσης των IPMNs παραπλεύρων κλάδων, που συνήθως εντοπίζονται στην κεφαλή του παγκρέατος, κατά την τυπική διαδωδεκαδακτυλική προσέγγιση δεν είναι δυνατόν να προκύψει επιμόλυνση από επιθήλιο γαστρικού τύπου. Εάν η αλλοίωση εντοπίζεται στον αυχένα, το σώμα ή την ουρά του παγκρέατος, επενδύεται από επιθήλιο πυλωρικού τύπου και επιχειρηθεί διαγαστρική προσέγγιση, δεν είναι δυνατόν να καθοριστεί η προέλευση της επιθηλιακής συνιστώσας.

Το επιθήλιο του δωδεκαδακτύλου συνήθως παρουσιάζεται υπό μορφή μεγάλων επιπέδων αθροίσεων, διάσπαρτων από λαγννοειδή κύτταρα, τα οποία σε επιχρίσματα μονιμοποιημένα σε αλκοόλη παρουσιάζουν εικόνα «δίκην τηγανητού αυγού», όπου ο στρογγύλος κεντρικός πυρήνας περιβάλλεται από διαυγή άλω. Τα αδενικά κύτταρα δυνατόν να σχηματίζουν «όριο αυλού» με ψηκτροειδή παρυφή. Λεμφοκύτταρα σαν «σπόροι σουσαμιού» είναι πιθανόν να παρατηρηθούν στο επιθήλιο. Ενίοτε το επιθήλιο του δωδεκαδακτύλου παρουσιάζεται υπό μορφή θηλωδών αθροίσεων (ακεραίων λαχνών), μικροτέρων αθροίσεων και μεμονωμένων κυττάρων.

Η επιμόλυνση εκ του γαστρεντερικού σωλήνος δυνατόν να οδηγήσει σε υπερεκτίμηση ή υποτίμηση μιας EUS



Φιλοξενούμενη ειδικότητα

ΠΡΟΔΡΟΜΕΣ / ΠΡΟΚΑΡΚΙΝΙΚΕΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ
ΤΟΥ ΠΟΡΟΓΕΝΟΥΣ ΑΔΕΝΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ ΤΟΥ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ

FNA παγκρέατος. Εάν αθροίσεις καλοήθων αδενικών κυττάρων εκ του γαστρεντερικού σωλήνος θεωρηθούν ως αθροίσεις καλοήθων κυττάρων εκ των παγκρεατικών πόρων, αυτό θα οδηγήσει σε αξιολόγηση ενός ανεπαρκούς επιχρίσματος ως επαρκούς, με αποτέλεσμα μια ψευδώς αρνητική εκτίμηση. Αντιθέτως αθροίσεις αδενικών κυττάρων εκ του γαστρεντερικού σωλήνος, αποτελούμενες από κύτταρα με αντιδραστικού τύπου ατυπία δυνατόν να εκτιμηθούν ως καλώς διαφοροποιημένο αδενοκαρκίνωμα και να οδηγήσουν σε ψευδώς θετική εκτίμηση. Τα δύο πλέον αξιόπιστα κριτήρια για την αποφυγή της ψευδώς θετικής διάγνωσης είναι οι ανωμαλίες της πυρηνικής μεμβράνης και η ανισοπυρήνωση, που ορίζεται ως αναλογία του μεγέθους των πυρήνων τουλάχιστον 4:1 εντός της αυτής αθροίσεως. Αμφότερα τα επιμολύνοντα επιθήλια μπορεί να παρουσιαστούν ως σύνθετα και άτυπα λόγω πτυχώσεων/ενδιπλώσεων και διάσπασης ή, στην περίπτωση του δωδεκαδακτύλου, ως ακέραιες λάχνες που δυνατόν να εκτιμηθούν ως αδενοκαρκίνωμα. Οι εν λόγω αθροίσεις των κυττάρων διαφοροδιαγιγνώσκονται από το πορογενές αδενοκαρκίνωμα, διότι αφενός μεν στερούνται των πυρηνικών χαρακτηριστικών της κακοθείας και αφετέρου εντοπίζονται εντός αυτών λαγνοειδή κύτταρα και λεμφοκύτταρα.

Ρόλος των επικουρικών τεχνικών – βιοχημική ανάλυση CEA και αμυλάσης του υγρού της κύστεως: Οι επικουρικές τεχνικές είναι κρίσιμης σημασίας για την ταξινόμηση των εν λόγω κύστεων και είναι σημαντική η διαχείριση του αναρροφηθέντος υγρού για την πραγματοποίηση των επικουρικών τεχνικών, ενώ επισημαίνεται ότι τα κυστικά νεοπλάσματα του παγκρέατος δεν επιδέχονται ROSE (Rapid On-Site Evaluation). Η βιοχημική ανάλυση CEA και αμυλάσης βοηθά στη διάκριση μιας βλεννοπαραγωγού ή μη κύστεως, αλλά δεν δύναται να προσδιορίσει το βαθμό δυσπλασίας. Το CEA του υγρού της κύστεως είναι το πλέον αξιόπιστο για την ταξινόμησή της ως βλεννοπαραγωγού, ενώ η κυτταρολογία είναι η πλέον αξιόπιστη για τον καθορισμό του βαθμού της δυσπλασίας. Πολύ υψηλά επίπεδα

CEA σχετίζονται με κακοήθεια, ενώ η αύξηση της τιμής κατωφλίου του CEA αυξάνει την ειδικότητα, αλλά ελαττώνει την ευαισθησία της δοκιμασίας. Ψευδώς θετικά αποτελέσματα δυνατόν να προκύψουν όσον αφορά στο CEA ως δείκτη βλεννοπαραγωγού κύστεως, αλλά αυτό είναι σπάνιο και ενίοτε συμβαίνει σε ψευδοκύστεις και λεμφοεπιθηλιακές κύστεις. Το CEA πρέπει να προσδιορίζεται, όταν τα βλεννώδη χαρακτηριστικά της κύστεως δεν είναι μακροσκοπικά προφανή, παρ' όλα αυτά η χαμηλή τιμή του CEA δεν αποκλείει ένα βλεννοπαραγωγό νεόπλασμα. Πάντα πρέπει να γίνεται μέτρηση CEA του υγρού της κύστεως, διότι ακόμη και επί παρουσίας χαμηλόβαθμης αλλοίωσης (ιδιαιτέρως σε περιπτώσεις μετρίου/ενδιαμέσου βαθμού δυσπλασίας), εάν το CEA είναι $>192 \text{ ng/mL}$, δυνατόν να εξεταστεί το ενδεχόμενο χειρουργικής αφαίρεσης, ιδιαιτέρως σε νέα άτομα χωρίς συννοσηρότητα.

Τα επίπεδα της αμυλάσης τείνουν να είναι υψηλά στα IPMNs, οφειλόμενα στην επικοινωνία με το σύστημα του παγκρεατικού πόρου, αλλά τα επίπεδά της δυνατόν να είναι υψηλά και στα MCNs και στις ψευδοκύστεις και κατά συνέπεια πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν και άλλες παράμετροι για την τελική εκτίμηση.

Ρόλος των επικουρικών τεχνικών – μοριακή ανάλυση: Η μοριακή ανάλυση του υγρού της κύστεως που θα αναδείξει μεταλλάξεις του KRAS ή απώλεια ετεροζυγωτίας ενισχύει τη διάγνωση μιας βλεννοπαραγωγού κύστεως, ενώ η κακοήθεια σχετίζεται με αυξημένη ποσότητα DNA, με μεταλλάξεις του γονιδίου KRAS ή/και την απώλεια ετεροζυγωτίας. Παρ' όλα αυτά η απουσία μεταλλάξεων KRAS και GNAS δεν αποκλείει ένα βλεννοπαραγωγό νεόπλασμα.

Συνεκτίμηση των διαγνωστικών κριτηρίων βλεννοπαραγωγού νεοπλάσματος για την ορθή κατάταξη του νεοπλάσματος σύμφωνα με την Papanicolaou Society of Cytopathology System for Reporting Pancreaticobiliary Cytology: Αν η επιθηλιακή συνιστώσα που περιέχεται στο αναρροφηθέν υγρό της κύστεως

Φιλοξενούμενη ειδικότητα

ΠΡΟΔΡΟΜΕΣ / ΠΡΟΚΑΡΚΙΝΙΚΕΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ ΤΟΥ ΠΟΡΟΓΕΝΟΥΣ ΑΔΕΝΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ ΤΟΥ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ



παρουσιάσει κυτταρολογικά κριτήρια κακοηθείας, τότε το νεόπλασμα κατατάσσεται στην κατηγορία VI «θετικό για κακοήθεια». Αν παρά ταύτα, η εκτίμηση μιας βλεννοπαραγωγού κύστεως στηρίζεται στην κυτταρολογία ή/και σε βοηθητικές τεχνικές, όπως το καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο (CEA), η ανάλυση μεταλλάξεων KRAS και GNAS και η επιθηλιακή συνιστώσα δεν αποτελείται από κακοήθη κύτταρα, τότε η ενδεδειγμένη κατηγορία ταξινόμησης είναι κατηγορία IV «νεοπλασματικό/άλλο», ταξινόμηση που είναι προτιμότερη από την κατηγορία III/«άτυπο» ή V/«ύποπτο για κακοήθεια». Η κατηγορία αυτή βεβαιώνει ότι το νεόπλασμα υπάρχει και παρέχει ένα ευρύ φάσμα κατηγοριοποίησης της κύστης και παράλληλα τη μεγαλύτερη δυνατή ευελιξία στη διαχείριση του ασθενούς.

Διαγνωστικές προκλήσεις: Η εξειδικευμένη κυτταρολογική διάγνωση ενός IPMN δεν είναι πάντοτε εύκολη και προτιμάται συχνά η γενικότερη διάγνωση της νεοπλασματικής βλεννοπαραγωγού κύστεως. Αυτό κυρίως οφείλεται στη χαμηλή κυτταρική του αναρροφηθέντος βλεννώδους περιεχομένου καθώς και στην έλλειψη ιδιαιτέρων αρχιτεκτονικών δομών του επιθηλίου, όπως π.χ. των θηλωδών αθροίσεων.

Διαγνωστικές προκλήσεις αποτελούν τα κάτωθι:

- Ελάχιστο και μη αντιπροσωπευτικό δείγμα
- Λεπτόρρευση ή μη ανιχνεύσιμη βλέννη
- Στοιχεία φλεγμονής, νέκρωσης και κυτταρικά ράκη που εμποδίζουν την κυτταρολογική εκτίμηση των επιθηλιακών στοιχείων
- Επιμόλυνση εκ του γαστρεντερικού στις παρακεντήσεις υπό ενδοσκοπικό υπέρηχο
- Χαμηλά επίπεδα CEA
- Περιπαγκρεατικές κύστες, όπως οι κύστες εκ διπλασιασμού
- Κυστικές εκφυλισθέντα συμπαγή νεοπλάσματα.

Ευχαριστώ πολύ την χημικό Α. Σωπάκη - Βαλαλάκη για την καθοδήγηση στα μοριακά μονοπάτια.

Προτεινόμενη βιβλιογραφία

1. Campbell F, Verbeke CS. Pathology of the Pancreas. London, UK: Springer 2013.
2. Pitman MB, Layfield LJ. The Papanicolaou Society of Cytopathology System for Reporting Pancreatobiliary Cytology. New York, NY: Springer 2015.
3. World Health Organization. WHO Classification of Tumours. Digestive System Tumours. Fifth Edition 2017.
4. Ren B, Liu X, Suriawinata AA. Pancreatic Ductal Adenocarcinoma and Its Precursor Lesions: Histopathology, Cytopathology, and Molecular Pathology. Am. J. Pathol. 2019 Jan; 189(1):9-21. doi: 10.1016/j.ajpath.2018.10.004.
5. Valsangkar NP, Morales-Oyarvide V, Thayer SP, Ferrone CR, Wargo JA, Warshaw AL, Fernandez-del Castillo C. 851 resected cystic tumors of the pancreas: a 33-year experience at the Massachusetts General Hospital. Surgery. 2012;152: S4-12.
6. Salvia R, Malleo G, Marchegiani G, Pennacchio S, Paiella S, Paini M, Pea A, Butturini G, Pederzoli P, Bassi C. Pancreatic resections for cystic neoplasms: from the surgeon's presumption to the pathologist's reality. Surgery. 2012;152: S135-42.
7. Tanaka M, Chari S, Adsay V, Fernandez-del Castillo C, Falconi M, Shimizu M, Yamaguchi K, Yamao K, Matsuno S, International Association of P. International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas. Pancreatol. 2006;6: 17-32.
8. Tollefson MK, Libsch KD, Sarr MG, Chari ST, DiMaggio EP, Urrutia R, Smyrk TC. Intraductal papillary mucinous neoplasm: did it exist prior to 1980? Pancreas. 2003;26: e55-8.
9. Salvia R, Fernandez-del Castillo C, Bassi C, Thayer SP, Falconi M, Mantovani W, Pederzoli P, Warshaw AL. Main-duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: clinical predictors of malignancy and long-term survival following resection. Ann Surg. 2004;239: 678-85; discussion 85-7.
10. Yamaguchi H, Inoue T, Eguchi T, Miyasaka Y, Ohuchida K, Mizumoto K, Yamada T, Yamaguchi K, Tanaka M & Tsuneyoshi M. Fascin overexpression in intraductal papillary mucinous neoplasms (adenomas, borderline neoplasms, and carcinomas) of the pancreas, correlated with increased histological grade. Modern Pathology 2007; 20: 552-61.



Ιστορία της Ιατρικής

Ο ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ

ΩΣ ΕΝΑΣ ΣΥΓΧΡΟΝΟΣ ΙΠΠΟΚΡΑΤΙΚΟΣ ΙΑΤΡΟΣ¹

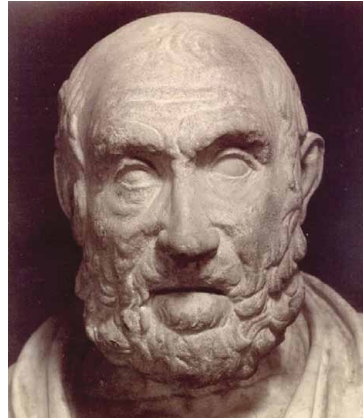
Αριστείδης Γ. Διαμαντής²

«Οι περισσότεροι άνθρωποι λένε ότι η νοημοσύνη είναι αυτό που κάνει μεγάλο έναν επιστήμονα. Κάνουν λάθος: είναι ο χαρακτήρας»

Albert Einstein (1879-1955)

Στο Ασκληπιείο της Κω, πριν από χιλιάδες χρόνια, κάτω από τον αγαπημένο του πλάτανο, ο Ιπποκράτης (460-377 π.Χ.) ψιθυρίζει στους μαθητές του το απόσταγμα της σοφίας του: «Ο βίος βραχύς, ή δέ τέχνη μακρή, ό δε καιρός οξύς, ή δέ πείρα σφαλερή, ή δέ κρίσις χαλεπή...», δηλαδή «η ζωή κρατάει λίγο, η τέχνη μας όμως δεν έχει τέλος. Η κατάλληλη στιγμή περνάει και φεύγει γρήγορα. Η πείρα είναι απατηλή. Η απόφαση είναι δύσκολη...».

Ο Ιπποκράτης ανήκει στις πιο εξέχουσες προσωπικότητες στην Ιστορία της Ιατρικής. Δικαίως θεωρείται ο «πατέρας» της σύγχρονης ιατρικής, αφού είναι ο θεμελιωτής της ορθολογικής ιατρικής. Ο σοφός γιατρός της αρχαιότητας είναι αυτός, που κατόρθωσε να μεταμορφώσει την ιατρική από θεουργική και ιερατική σε αληθινή επιστήμη και να την απαλλάξει από τα μεταφυσικά στοιχεία, τις προλήψεις, τις προκαταλήψεις και τις δεισιδαιμονίες της εποχής, συνδυάζοντας τις δύο πηγές γνώσης, την αίσθηση και τη διάνοηση. Είναι αυτός, που πέτυχε το αρμονικό συνταίριασμα της ανθρωποκεντρικής επιστήμης με την ιατρική τέχνη και τον φιλοσοφικό στοχασμό, ταυτίζοντας την επαγγελματική της άσκηση με τις ηθικοδεοντολογικές αρχές και τις ανθρωπιστικές αξίες. Είναι αυτός, που αξιοποίησε την εμπειρία και τον ορθό λόγο και προσαρμοσε τη θεραπευτική του στον ασθενή, τον οποίο αντιμετώπιζε ως ψυχοσωματική ολότητα.



Ιπποκράτης ο Κώος (460-377 π.Χ., Μουσείο Καπιτωλίου-Ρώμη).

Είναι αυτός, που δημιούργησε το πρότυπο του Ιπποκρατικού γιατρού. Ο Ιπποκρατικός γιατρός είναι ένας άνθρωπος βαθύτατα στοχαστικός, γιατί η επαφή του με την ανθρωπινή φύση βαθιάίνει και οξύνει την σκέψη του.

Ο πολυγραφότατος γιατρός και διακεκριμένος μελετητής της αρχαίας ελληνικής γραμματείας και του Ιπποκράτη Πάνος Δ. Αποστολίδης (γεν. 1940) έχει διατυπώσει την

άποψη ότι: «Ο νους του Ιπποκράτη εκβίασε την άγνοια με την παρατήρηση και την οξύνοια, αλλά και τη γνώση με τη μεγαλοφυΐα και το πάθος του πρωτοπόρου», λόγια που ασφαλώς θα μπορούσαν να ταιριάζουν στην προσωπικότητα του Παπανικολάου. Γιατί, αν ο Ιπποκράτης «Είναι αυτός, που προσδιόρισε τον αιώνα του» και ότι «Πέραν απ' αυτά, μένει μια πλευρά του έργου του, που αρκεί από μόνο του, να αφήσει ανεξίτηλο το πέρασμά του στην ιστορία της ιατρικής κι αυτό δεν είναι άλλο από την ηθική του ιατρικού επαγγέλματος, η οποία ταυτίζεται με



Γεώργιος Ν. Παπανικολάου (1883-1962).

¹Εναρκτήρια ομιλία στο 11ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Κλινικής Κυτταρολογίας (Αθήνα, 17-19 Σεπτεμβρίου 2021).

²Ιατρός-Κυτταρολόγος, Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Ιστορικός της Ιατρικής.



την ηθική του ατόμου», τότε σίγουρα ο Παπανικολάου αποτελεί το πρότυπο του Ιπποκρατικού γιατρού, όχι μόνο στην εποχή που έζησε αλλά και στη σύγχρονη ιατρική και κοινωνική πραγματικότητα.

Ο Γεώργιος Παπανικολάου θεωρείται αναμφίβολα ένας από πιο επιφανείς γιατρούς του 20ού αιώνα, που με το τεράστιο επιστημονικό και ερευνητικό του έργο σφράγισε μια ολόκληρη εποχή και έθεσε τις βάσεις για την εξέλιξη της σύγχρονης Προληπτικής Ιατρικής. Ο χαλκέντερος και ρηξικέλευθος ερευνητής γιατρός από την Κύμη της Εύβοιας υπήρξε αδιαμφισβήτητος πρωτοπόρος, όχι μόνο γιατί πίστεψε και εργάστηκε σκληρά σε όλη του τη ζωή πάνω στη σκέψη, ότι τα κύτταρα που αποφορτίζονται αποτελούν φορείς χρησιμότητας πληροφοριών για την έγκαιρη διάγνωση των κακοηθειών, αλλά και γιατί ανέπτυξε τη μέθοδο, με την οποία μετουσίωσε τη σύλληψη αυτή σε απτή πραγματικότητα. Ο Παπανικολάου όχι μόνον απέδειξε την αξία της πρόληψης και της έγκαιρης διάγνωσης αλλά έπεισε τον επιστημονικό κόσμο για τη σπουδαιότητα του μαζικού προληπτικού ελέγχου. Η συμβολή του ΠΑΠ-ΤΕΣΤ (PAP-TEST) στην έγκαιρη διάγνωση και πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας είναι διαχρονικά κολοσσιαία.

Οι νέοι γιατροί, ζώντας σε μια κοινωνία ανατροπής κανόνων και αρχών, αναζητούν νέους κώδικες και νέα πρότυπα, που να ικανοποιούν και να καλύπτουν τις σύγχρονες ανάγκες τους προς τον πάσχοντα, προς την κοινωνία αλλά και προς τον ίδιο τους τον εαυτό. Σε αυτό λοιπόν το πλαίσιο, ο σημερινός γιατρός καλείται να αντιμετωπίσει ένα γενικευμένο ανταγωνισμό, που προκαλεί τις περισσότερες φορές αναταράξεις στην ισορροπία ανάμεσα στην ηθική και τη δεοντολογία. Οι διαταραχές αυτές, απόρροια των σύγχρονων τεράστιων βιοτεχνολογικών και επιστημονικών εξελίξεων, είναι αυτές που υποχρεώνουν τον γιατρό να αναθεωρήσει τη θέση του μπροστά στα νέα δεδομένα και να αποφασίσει αν θα συνεχίσει να συμπεριφέρεται ως Ιπποκρατικός κατά το ήθος και τα έργα γιατρός ή απλά θα προσαρμοστεί στην άσκηση της υψηλής ιατρικής

τεχνολογίας της εποχής με σκοπό τον εύκολο και γρήγορο πλουτισμό.

Ο Ιπποκρατικός γιατρός δεν αποτελεί απλά ένα ιδεατό άτομο της φαντασίας μας, αλλά ένα πραγματικό υπηρέτη της τέχνης και της επιστήμης του. Ο Ιπποκρατικός γιατρός είναι ο υπηρέτης στην υπηρεσία του άρρωστου συνανθρώπου του, τον οποίο οφείλει να υπηρετεί, εμφορούμενος από πηγαία αισθήματα προσφοράς. Ιπποκρατικός γιατρός μπορεί να γίνει μόνον ένας καλός άνθρωπος με ηθικές αρχές. Όπως πολύ σωστά διατύπωσε ο «πατέρας της ατομικής βόμβας», Αμερικανός φυσικός Ρόμπερτ Οπενχάιμερ (Julius Robert Oppenheimer, 1904-1967): *«Μπορεί η επιστήμη να καθιστά από μόνη της τον άνθρωπο ισχυρότερο, σίγουρα όμως όχι καλύτερο»*. Το κύρος της θέσης του γιατρού δεν του εξασφαλίζει υποχρεωτικά και την ιδιότητα του καλού ανθρώπου, γιατί μόνον όταν ο άνθρωπος κατέχει δύναμη και εξουσία τότε αποκαλύπτεται ο πραγματικός του χαρακτήρας. Η ιατρική πρέπει να ασκείται μέσα από τους κανόνες του Ανθρωπισμού.

Ο Ανθρωπισμός αποτελεί πνευματικό κίνημα της Αναγέννησης, το οποίο στόχευε στην πολιτιστική και εκπαιδευτική μεταρρύθμιση του τρόπου ζωής που επικρατούσε στα σκοτεινά χρόνια του Μεσαίωνα, δίνοντας έμφαση στη μελέτη των κειμένων της κλασικής αρχαιότητας. Η Αναγέννηση και ο Ουμανισμός, όπως επικράτησε να αποκαλείται ο Ανθρωπισμός, οι δυο, δηλαδή, αλληλένδετες πτυχές του ίδιου πνευματικού κινήματος, που σφράγισε μian ολόκληρη εποχή και διήρκησε περισσότερο από δύο αιώνες, σηματοδότησαν αλλαγές, οι οποίες αμφισβήτησαν τους κανόνες και τις αρχές του μεσαιωνικού κόσμου και επηρέασαν σημαντικά την πολιτική, οικονομική, κοινωνική και πολιτιστική εξέλιξη του δυτικού κόσμου. Η έννοια του «ανθρωπισμού» ως φιλοσοφική αντίληψη θεωρεί τον άνθρωπο το κέντρο του κόσμου. Ο Ανθρωπισμός αποτελεί στάση ζωής, που βασίζεται στην ικανότητα του ανθρώπου να παίρνει αποφάσεις για το καλό των συνανθρώπων του και γενικότερα για το καλό της κοινωνίας. Σήμερα, με τον



Ιστορία της Ιατρικής

Ο ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ

ΩΣ ΕΝΑΣ ΣΥΓΧΡΟΝΟΣ ΙΠΠΟΚΡΑΤΙΚΟΣ ΙΑΤΡΟΣ

όρο «ανθρωπισμό» αναφερόμαστε στην ανθρωπιά, στη συμφιλίωση δηλαδή του ανθρώπου με τον συνάνθρωπό του, και στον αλτρουισμό που δείχνει για το καλό του πλησίον του και την υπεράσπιση των συμφερόντων του.

Στον Ιπποκρατικό λόγο βρίσκεται παντού διάσπαρτο το μήνυμα της φιλαλληλίας του γιατρού. Ο Ιπποκράτης ήταν αυτός, που συνόψισε τις ουμανιστικές αρχές της ιατρικής τέχνης μέσα στην περίφημη φράση του: «*ἦν γὰρ παρ'ἡ φιλανθρωπία, πάρεστι και φιλοτεχνία*», δηλαδή «*εκεί όπου υπάρχει αγάπη για τον άνθρωπο υπάρχει και αγάπη για την επιστήμη*». Πολύ ορθά ο αείμνηστος καθηγητής Σπύρος Μαρκέτος (1931-2012) επισήμανε ότι: «*Οι ανθρωπιστικές αξίες και οι ηθικές αρχές είναι άρρηκτα συνδεδεμένες με την του Ιπποκράτους Τέχνη, όσο σε καμιά άλλη επιστήμη*».

Σήμερα, περισσότερο από ποτέ άλλοτε, αποτελεί επιτακτική ανάγκη η επιστροφή στις ηθικές αξίες με επίκεντρο τον άνθρωπο. Υπό αυτή την άποψη, θεωρώ ότι μπορεί να εξεταστεί η ζωή του Παπανικολάου, δηλαδή ως μια από αυτές τις υποδειγματικές ζωές που άλλαξαν την άσκηση της ιατρικής, καθώς μπόρεσε να γεφυρώσει την επιστήμη με τον ανθρωπισμό και να συμφιλίώσει το παρελθόν με το μέλλον της ιατρικής. Ίσως, θα πρέπει να σταματήσουμε να αναρωτιόμαστε, αν πράγματι η διδασκαλία των ανθρωπιστικών επιστημών σε φοιτητές της ιατρικής θα βοηθήσει να δημιουργηθούν καλύτεροι γιατροί, γιατί αυτό θα βοηθήσει να αρχίσουμε ξανά να σκεφτόμαστε ότι η ιατρική δεν είναι μόνο επιστήμη αλλά και τέχνη με βαθύ ενδιαφέρον και ανησυχία για τον άνθρωπο.

Στη δεκαετία του 1970, πολλοί επιστήμονες διατύπωναν τους φόβους τους ότι η ραγδαία επιστημονική και τεχνολογική πρόοδος θα οδηγούσε σταδιακά στην αποστέρση της ιατρικής από το ανθρωπιστικό της στοιχείο. Ο διάσημος Γάλλος βιολόγος και φιλόσοφος Ζαν Ροστάν (Jean Edmond Cyrus Rostand, 1894-1977) είπε κάποτε ότι: «*Η επιστήμη μας έκαμε θεούς, πριν προλάβουμε να γίνουμε άνθρωποι*». Αναμφίβολα, η υψηλή

τεχνολογία σιγά-σιγά εκτοπίζει το ανθρώπινο στοιχείο της επαφής του γιατρού με τον άρρωστο. Ο καθηγητής Γεώργιος Ανδρουλάκης, σε άρθρο του στο *Βήμα*, τον Μάιο του 2011, επισήμανε ότι: «*Η τεχνολογική έκρηξη έχει τραυματίσει σοβαρά την ιπποκρατική σχέση ανάμεσα στο γιατρό και τον ασθενή. Η άσκηση της Ιατρικής, από ανθρωποκεντρική, μεταμορφώνεται, αργά αλλά σταθερά, σε βιοτεχνολογική και ο γιατρός, από κεντρικό πρόσωπο στο χώρο της υγείας, έχει περιθωριοποιηθεί*».

Οι κλασικές σπουδές δεν πρέπει να θεωρούνται πλέον ως ένα πρόσθετο εργαλείο για την πρόκληση και ανάδειξη του ανθρωπισμού στους φοιτητές της ιατρικής αλλά ως αναπόσπαστο μέρος της επαγγελματικής κατάρτισης του γιατρού. Σήμερα, πολλά πανεπιστήμια της Αμερικής, του Καναδά και της Αυστραλίας έχουν εντάξει στο εκπαιδευτικό πρόγραμμα των σπουδών τους μαθήματα φιλοσοφίας, λογοτεχνίας, ιστορίας αλλά και εικαστικών τεχνών, μουσικής και θεάτρου με απώτερο σκοπό την ενίσχυση της επικοινωνίας των μελλοντικών γιατρών με τον άρρωστο καθώς και την αντιμετώπιση ηθικών ζητημάτων συνδεδεμένων με τη λήψη ιατρικών αποφάσεων.

Δεν ήταν λοιπόν τυχαίο, που από μικρό παιδί ο Παπανικολάου έμαθε να αγαπάει τη φύση, τα αριστουργήματα της λογοτεχνίας και τη μουσική, παίζοντας ο ίδιος βιολί! Ούτε τυχαίο ήταν, που οι φιλοσοφικές θεωρίες του Καντ (Immanuel Kant, 1724-1804), του Νίτσε (Friedrich Nietzsche, 1844-1900), του Σοπενχάουερ (Arthur Schopenhauer, 1788-1860), του Μάρξ (Karl Marx, 1818-1883) και του Γκαίτε (Johann Wolfgang von Goethe, 1749-1832) επηρέασαν αποφασιστικά το ανήσυχο πνεύμα του και του άνοιξαν νέους ορίζοντες στις μετέπειτα επιλογές του να στραφεί προς τη βιολογική έρευνα! Πρέπει να τονιστεί ότι την ίδια περίπου χρονική περίοδο των έντονων επιστημονικών και υπαρξιακών του αναζητήσεων, ο Παπανικολάου θα αναπτύξει σχέσεις και θα σφυρηλατήσει φιλίες με τα «ιερά τέρατα» της διανοήσεως εκείνης της εποχής, των πρωτοπόρων του δημοτικισμού Αλέξανδρου Δελμούζου (1880-1956),



Μανόλη Τριανταφυλλίδη (1883-1959), Γιώργου Σκληρού (Γεώργιος Κωνσταντινίδης, προσωνύμιο Σκληρός, 1878-1919), Δημήτρη Γληνού (1882-1943), Κώστα Χατζόπουλου (1868-1920), Ίωνα Δραγούμη (1878-1920) και Γιάννη Ψυχάρη (1854-1929). Οι ριζοσπαστικές και ρηξικέλευθες ιδέες τους θα επιδράσουν καθοριστικά στη διαμόρφωση της προσωπικότητας του νεαρού γιατρού, ο οποίος παράλληλα με τα επιστημονικά του ενδιαφέροντα θα αναπτύξει έντονο ενδιαφέρον για τα κοινωνικά προβλήματα του τόπου, τα εθνικά θέματα και τις πολιτικές εξελίξεις, που θα κρατήσει μέχρι τον θάνατό του.

Είναι αναντίρρητο το γεγονός ότι η Αρχαία Ελλάδα αποτέλεσε πηγή έμπνευσης και καθοδήγησης όχι μόνο για τον δυτικό κόσμο αλλά και για το σύνολο του σύγχρονου κόσμου. Η προσφορά της στη σημερινή ανθρώπινη παρουσία και δραστηριότητα, από την επιστήμη και την τεχνολογία ως την τέχνη και τη λογοτεχνία, παραμένει διαχρονικά ανεκτίμητη. Η προσέγγιση του τρόπου, με τον οποίο ο σύγχρονος γιατρός καλείται να ασκήσει το λειτούργημά του, είτε πρόκειται για ιατρική πρακτική είτε για κλινική και εργαστηριακή έρευνα, φέρει αναπόφευκτα στο νου του τον εμβληματικό Ιπποκράτη. Και αν η Αρχαία Ελλάδα συνεισέφερε στην εξέλιξη της ιατρικής επιστήμης, τότε η σύγχρονη Ελλάδα ευτύχησε να προσφέρει στην παγκόσμια επιστημονική κοινότητα έναν άξιο απόγονο του Ιπποκράτη, τον γιατρό Γεώργιο

Παπανικολάου, τον θεμελιωτή της ιατρικής ειδικότητας της Κυτταρολογίας.

Η διαχρονικότητα του ανθρωποσωτήριου έργου του Παπανικολάου μπορεί εύκολα να ερμηνευτεί μέσα από μια νεανική του εξομολόγηση: «*Ζω διά να υπηρετήσω την ζωήν*». Πρόκειται για γραπτή μαρτυρία, φράση-κλειδί, που όπως αποδείχθηκε τον συνόδευσε μέχρι τα τέλη της ζωής του. Δεν ήταν ένας παροδικός αλτρουιστικός ενθουσιασμός ή μια ρεαλιστική ουτοπία ή κάποιο φυσιολογικό συναίσθημα ή αυταπάτη της νιότης του. Ήταν μια αληθινή αποκάλυψη του ουσιαστικού σκοπού που έταξε στη ζωή του, που αργότερα μετουσιώθηκε σε πράξη με την ηρωική του απόφαση να θέσει τον εαυτό του στην υπηρεσία του συνανθρώπου του· μια απόφαση ενός νέου ανθρώπου που διάθετε ισχυρή θέληση και ακόμη ισχυρότερη αυτοπεποίθηση.

Ο Παπανικολάου, στα χρόνια των μεταπτυχιακών του σπουδών στη Γερμανία, απέκτησε πλατιά ευρωπαϊκή παιδεία. Ακολούθησε τον δρόμο του πνεύματος και της αγάπης προς τον συνάνθρωπο, εμφορούμενος από αισθήματα αλτρουισμού και ανθρωπίνης αλληλεγγύης μακριά από ταξικές ανισότητες, κομματική ασυδοσία και εκμετάλλευση του μόχθου των αδυνάτων, χωρίς όμως να παρασυρθεί από δογματικές ακρότητες και ιδεολογικές ταμπέλες, μετουσιώνοντας αργότερα τους νεανικούς του σοσιαλιστικούς προσανατολισμούς σε πολιτική τοποθέτηση και, κυρίως, χωρίς να καπνλευτεί αυτό, που σήμερα έχει γίνει προφανές από τους νεόκοπους πολιτικούς. Η ουμανιστική αντίληψη, που τον χαρακτήριζε σε όλη του τη ζωή, σφυρηλατήθηκε από τα νεαρά του χρόνια. Η υπεροχή της προσωπικότητας του μεγάλου μας ερευνητή, η παγκοσμιότητα του έργου του και ο ακάματος αγώνας για την υλοποίησή του μέχρι την τελευταία στιγμή της ζωής του οδηγούν στη θεώρηση, ότι εκτός από τις κληρονομικές καταβολές, σημαντική θέση είχε η παιδεία, η οποία επίκτητα του χαρίστηκε.

Τον Οκτώβριο του 1910, ο Παπανικολάου, σε επιστολή προς τους γονείς του, έγραφε: «*Το ιδανικόν μου*



Ιστορία της Ιατρικής

Ο ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ

ΩΣ ΕΝΑΣ ΣΥΓΧΡΟΝΟΣ ΙΠΠΟΚΡΑΤΙΚΟΣ ΙΑΤΡΟΣ

δεν είναι να πλουτίσω ούτε να ζήσω ευτυχής, αλλά να εργασθώ, να δράσω, να δημιουργήσω, να κάμω κάτι τι αντάξιον ενός ανθρώπου ηθικού και δυνατού...Εγώ θέλω να πολεμήσω εμπρός εις την πρώτην γραμμήν και ή να πέσω τίμια ή να φέρω εκ των πρώτων την σημαίαν της προόδου εις τον δρόμον του μέλλοντος. Η ζωή δι' εμέ δεν έχει απόλυτον αξίαν. Ή θα την ζήσω όπως την θέλω εγώ ή θα την απαρνηθώ...». Η ηθική προσωπικότητα του μεγάλου γιατρού, η ακόρεστη δίψα του για μάθηση και ο δημιουργικός του παλμός για ένα καλύτερο κόσμο δεν επηρεάστηκαν από τη ρευστότητα της εποχής του και την αβεβαιότητα για τη μελλοντική πορεία του ανθρώπου. Ο βαθύτατος ανθρωπισμός του, άρρηκτα συνδεδεμένος με τις ιπποκρατικές αρχές, και η σταθερή του προσήλωση στις ηθικές αξίες της ζωής τον οδήγησαν στην ανθρωποσωτήρια ανακάλυψή του. Δεν πούλησε την «πατέντα» της εφευρέσεώς του, τη χάρισε απλόχερα στην ανθρωπότητα χωρίς οικονομικά ή άλλα οφέλη.

Ο Παπανικολάου στάθηκε ένθερμα και έμπρακτα πιστός στις εθνικές ρίζες και πολέμησε για την ελευθερία της πατρίδας μας. Στο κάλεσμα του 1912, ο Παπανικολάου επέστρεψε στην πατρίδα από το Μονακό, όπου εργαζόταν ως φυσιολόγος στο Ωκεανογραφικό Ινστιτούτο του πρίγκιπα Αλβέρτου του Α' (1848-1922), προκειμένου να στρατευτεί και να υπηρετήσει ως ανθυπίατρος, κατά τον πρώτο Βαλκανικό Πόλεμο. Γιατί, όπως πολύ σοφά είπε ο μεγάλος Ρώσος γιατρός-φυσιολόγος και νομπελίστας της Ιατρικής Ιβάν Παβλόφ (Ivan Petrovich Pavlov, 1849-1936): «Μπορεί η επιστήμη να μην έχει πατρίδα, οι επιστήμονες όμως έχουν». Οι επαφές και οι συζητήσεις, που είχε ο Παπανικολάου με τους Ελληνοαμερικανούς εθελοντές, οι οποίοι του μίλησαν για τον Νέο Κόσμο και τις ευκαιρίες που παρέχονταν εκεί για επιστημονική έρευνα, στάθηκαν ο κινητήριο μοχλός στην αμετάκλητη απόφασή του να φύγει στην Αμερική, προκειμένου να ακολουθήσει το όνειρό του. Αλλά και στα χρόνια του Β' Παγκοσμίου Πολέμου, ο Παπανικολάου συμμετείχε ως ειδικός σύμβουλος στην *Ελληνική Πολεμική Περίθαλψη* (Greek War Relief) και συνέβαλε σημαντικά στο έργο

της. Με το κύρος και τις γνωριμίες του πέτυχε μεγάλες δωρεές από γνωστές φαρμακευτικές εταιρείες προς τα νοσοκομεία της Ελλάδας, που εκείνη την περίοδο δοκιμάζονταν σκληρά λόγω της έλλειψης εξοπλισμών, φαρμάκων και εν γένει υγειονομικού υλικού.

Η ζωή του Παπανικολάου βρισκόταν σε πλήρη αρμονία με το έργο και τις επιστημονικές του έρευνες. Ανήκει στους πρωτοπόρους πρωταγωνιστές του πανανθρώπινου αγώνα εναντίον του καρκίνου. Ο επιστήθιος φίλος και στενός του συνεργάτης Τσαρλς Κάμερον (Charles S. Cameron, 1900-1998), επιστημονικός διευθυντής και αντιπρόεδρος της Αμερικανικής Εταιρείας για τον Καρκίνο (American Cancer Society), χαρακτήρισε το έργο του «*ορόσημο που δείχνει τον δρόμο για τη βελτίωση της ανθρώπινης ζωής*» και τον ίδιο με τα εξής: «*...Ήταν ένας ζωοδότης. Ανήκει στη χορεία των μεγάλων. Είναι ένας από τους διαλεχτούς ανθρώπους της οικουμένης, που ορθώνονται στην αιωνιότητα σαν απομονωμένοι πύργοι μπροστά στον δρόμο για τη βελτίωση της ανθρωπίνης ζωής. Του οφείλουμε μεγάλο χρέος. Είμαστε ευτυχείς που μας δόθηκε η ευκαιρία να τον γνωρίσουμε....*».

Με την πλούσια και πολύτιμη προσφορά του στην επιστήμη και την κοινωνία, ο Παπανικολάου κέρδισε την πνευματική αθανασία και καταγράφηκε στις δέλτους της Ιστορίας της Ιατρικής ως το ιδανικό πρότυπο ανθρώπου και γιατρού. Με τον ασκητικό τρόπο της ζωής του και το παράδειγμά του ενέπνευσε συνεργάτες και μαθητές του και άφησε πολύτιμες παρακαταθήκες για τις νεότερες γενιές των γιατρών, που στη σημερινή εποχή της αμφισβήτησης των ανθρωπιστικών αξιών αναζητούν πρότυπα, που θα τους δώσουν δύναμη και πίστη για να σταθούν απέναντι στον άρρωστο συνάνθρωπο, προσφέροντας το ανεκτίμητο επιστημονικό και ανθρωπιστικό τους έργο.

«*Αξιώθηκα να γνωρίσω και να εργαστώ μαζί με τον ξεχωριστό άνθρωπο, τον μοναδικό Έλληνα Ερευνητή και τη γυναίκα του, Dr. Pap και Mrs. Pap, όπως τους αποκαλούσαμε στην 'υιοθετημένη' πατρίδα τους, την Αμερική. Οι*



αναμνήσεις μου παραμένουν στο νου και την καρδιά και η ευγνωμοσύνη μου προσευχή στη μνήμη τους. ...Όλοι εμείς που τον είδαμε σαν ένα φωτεινό άστρο που μας οδήγησε πιο πέρα, του οφείλουμε παντοτινή ευγνωμοσύνη και οι γυναίκες που έχουν βοηθηθεί, του οφείλουν τη ζωή τους» είναι μερικοί από τους στοχασμούς της αγαπημένης του μαθήτριάς Νέδας Βουτσά-Περδίκη (γεν. 1930), όπως η ίδια τους κατέγραψε στο θαυμάσιο αυτοβιογραφικό της πόνημα «Dr. Γεώργιος & Μάχη-Μαίρη Παπανικολάου. Όπως τους έζησα». Ο Γεώργιος Παπανικολάου, με τη χαρισματική, πολύπλευρη και πολυδύναμη προσωπικότητά του, την υπερβατική ανθρωπιά και τη ζεστασιά της ψυχής του αλλά και τη βαθιά του πίστη στις άφθαρτες ανθρωπιστικές αξίες, αποτελεί πρότυπο Ιπποκρατικού γιατρού. Για τον απλό κόσμο, υπήρξε ιδιοφυΐα· για την ιατρική ο ρηξικέλευθος επιστήμονας· για τη χώρα του ο αγνός πατριώτης, που σε κάθε περίπτωση έπραττε το καθήκον του· για την οικογένειά του, τους συνεργάτες και τους μαθητές του ο ευγενικός, ο αγαπητός και ο διακριτικός σύμβουλος και φίλος. Προσπνή, χαμογελαστός, πρόθυμος να ακούσει και να βοηθήσει. Υπηρέτησε την Ιατρική με πάθος και αυταπάρνηση. Η ιατρική επιστήμη για τον Γεώργιο Παπανικολάου δεν αποτελούσε μέσο αλλά σκοπό! Αυτά τα γνωρίσματα του χαρακτήρα του και η αληθινή του αγάπη για τον συνάνθρωπο τον κατέστησαν, χωρίς υπερβολή, έναν ιδανικό γιατρό, ένα πραγματικά σύγχρονο Ιπποκρατικό γιατρό! Το ερευνητικό και συγγραφικό έργο του Παπανικολάου, που κοσμεί την παγκόσμια αλλά και ελληνική βιβλιογραφία με πλήθος αναφορών ακόμη και σήμερα, 60 χρόνια μετά τον θάνατό του, αποτελούν αδιάψευστο μάρτυρα του δημιουργικού του έργου.

Επομένως, τι μαθήματα μπορεί να πάρει ο σύγχρονος γιατρός από τη ζωή και το έργο του Παπανικολάου; Τα γραπτά του μας θυμίζουν ότι η ιατρική πρέπει να βασίζεται στην αρμονική σύζευξη της προσεκτικής κλινικής παρατήρησης και της εργαστηριακής έρευνας. Παρόλο, που η συντριπτική πλειοψηφία των σύγχρονων γιατρών δεν αμφισβητεί τις αρχές της επιστήμης, εντούτοις θα πρέπει όλοι να έχουν στον νου τους πως η ιατρική παραμένει



Γεώργιος και Μάχη Παπανικολάου.

κυρίαρχη για πολύ μικρό χρονικό διάστημα. Σε μια εποχή πολυάριθμων εναλλακτικών θεραπειών, πολλές από τις οποίες έχουν ταπεινά κίνητρα, ο σύγχρονος γιατρός οφείλει να παραμείνει υπερασπιστής των αρχών, με τις οποίες έζησε ο Παπανικολάου. Ο σοφός επιστήμονας του 20ού αιώνα μας διδάσκει ότι η ιατρική οφείλει να παραμείνει συνδεδεμένη με τον άνθρωπο και την κοινωνία. Το πιο σημαντικό μάθημα που μας έχει δώσει ο Παπανικολάου είναι ότι η ιατρική αρχίζει και τελειώνει με τον άνθρωπο. Πάνω από όλα, όμως, ο Παπανικολάου μας θυμίζει πως η πραγματική ουσία της ιατρικής παραμένει ο ανθρωπισμός. Η κληρονομιά που άφησε στην ανθρωπότητα θα μείνει για πάντα, ακόμη και αν οι άνθρωποι ξεχάσουν ποιος ήταν, τι ανακάλυψε και γιατί το ανακάλυψε!

Θα ήμουν αλλιώς χωρίς κάποια αναφορά στην αγαπημένη του σύζυγο και σύντροφο της ζωής του, Μάχη Παπανικολάου (1892-1982), της οποίας ο ρόλος— με τα συναισθήματα της μεγάλης της αγά-



Ιστορία της Ιατρικής

Ο ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ

ΩΣ ΕΝΑΣ ΣΥΓΧΡΟΝΟΣ ΙΠΠΟΚΡΑΤΙΚΟΣ ΙΑΤΡΟΣ

πης, στοργής, συμπαράστασης και κατανόησης των αναγκών του ιπποκρατικού λειτουργήματος— αδιαμφισβήτητα υπήρξε σημαντικός, αν όχι καταλυτικός, στην όλη την πορεία της ζωής του. «Ο βίος της Μάχης Παπανικολάου αναλώθηκε σε μια προσφορά δίχως ανάσα. Η αφοσίωση στο σύζυγό της και η πίστη που εκείνος κατόρθωσε να της εμπνεύσει για την επιστήμη, τη βοήθησαν να φτάσει σε ακραία όρια αντοχής και θυσίας. Ήταν τόση η προσήλωσή της στο καθήκον και η ευσυνειδησία με την οποία εκτελούσε ό,τι ανέλαμβανε, ώστε κανείς δε θα μπορούσε να υποπτευθεί πως η δουλειά της ήταν εθελοντική. Με τέτοια υψηλή αντίληψη του προορισμού της κατόρθωσε επάξια να κρατήσει τη δύσκολη μα προνομιακή θέση όπου την έταξε η Μοίρα. Η δωρεά της αναγνώρισης στάθηκε η ανταμοιβή της» είναι μερικά μόνον από τα λόγια, με τα οποία μνημόνευσε τη σύντροφο στη ζωή και στην επιστήμη του μεγάλου ερευνητή γιατρού, η ανιψιά και βιογράφος του Μαρία Κόκκορη (1918-2012), στο

πόνημά της «Γεώργιος Ν. Παπανικολάου. Μέσα από τη ζωή και το έργο του».

Το 1978, 16 χρόνια μετά τον θάνατό του Παπανικολάου, στο Πανεπιστήμιο του Κορνέλ (*Cornell Medical School*), όπου ο μεγάλος ερευνητής γιατρός διήνυσε το μεγαλύτερο μέρος της επιστημονικής του σταδιοδρομίας, προσωπικότητες της ελληνικής ομογένειας της Αμερικής και σημαίνοντες Αμερικανοί, του επιφύλαξαν ιδιαίτερη τιμή· στον κήπο του Πανεπιστημίου φύτεψαν πλατάνι από το ιστορικό δέντρο του Ιπποκράτη στην Κω.

Κάποτε, ο Γάλλος μυθιστοριογράφος και νομπελίστας της λογοτεχνίας Ανατόλ Φράνς (*Anatole France*, 1844-1924) είχε πει, πως: «ο χρόνος, που ο Ύψιστος δίνει στον καθένα από εμάς, μοιάζει με ένα πολύτιμο ύφασμα που ο καθένας μας το κεντά όσο μπορεί καλύτερα» και, αναμφίβολα ο Γεώργιος Παπανικολάου κέντησε το πολύτιμο ύφασμα της ζωής του όσο μπορούσε καλύτερα!



1. The Burden of Rare Cancers in the United States Carol E. DeSantis, MPH 1*; Joan L. Kramer, MD2; Ahmedin Jemal, DVM, PhD3, May 2017
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21400>

Εικόνα 1.

Εισαγωγή - Ορισμός

Λέγοντας σπάνιους όγκους, αναφερόμαστε σε όγκους που εμφανίζονται με συχνότητα μικρότερη από 6 ανά 100.000 άτομα/έτος. Παγκοσμίως αφορούν το 20-24% όλων των διαγνωσμένων καρκίνων. Στους σπάνιους όγκους περιλαμβάνονται οι σπάνιοι συμπαγείς όγκοι ενηλίκων, όλοι οι καρκίνοι παιδικής ηλικίας καθώς και οι σπάνιοι αιματολογικοί καρκίνοι (εικόνα 1). Αποτελούν ένα δύσκολο πεδίο μελέτης, λόγω της σπανιότητας τους, που τους καθιστά ιστολογικά και διαγνωστικά δυσαναγνώστους. Το γεγονός αυτό βέβαια, έχει και αντίκτυπο στην θεραπευτική επιλογή, δεδομένου του μεγάλου ποσοστού εσφαλμένου ιστολογικά αποτελέσματος, την μειωμένη εξειδίκευση και εμπειρία σε αυτούς τους όγκους καθώς και την ύπαρξη λιγοστών δημοσιευμένων μελετών.

Οι πιο συχνοί από τους σπάνιους όγκους πεπτικού είναι:

Στρωματικοί όγκοι GIST (εικόνα 2). Είναι μεσεγχυματογενείς όγκοι, αποτελούν το 0,2% όλων των κακοηθειών και το 80% των σαρκωμάτων του πεπτικού συστήματος. Συνήθως είναι ασυμπτωματικοί όγκοι με τυχαία ανεύρεση και ανάπτυξη σε όλο το μήκος του γαστρεντερικού σωλήνα. Η θεραπεία αυτών των όγκων έχει βελτιωθεί σημαντικά χάρη στην ανακάλυψη της στοχευμένης θεραπείας με χάπι (glivec) που στοχεύει το μοριακό γενεσιουργό αίτιο της νόσου. Η χειρουργική προσέγγιση είναι πολύ σημαντική σε αυτούς τους όγκους,

αφού η εκτομή πρέπει να γίνει en block, προκειμένου να αποφευχθεί η διασπορά νόσου και η εξαίρεση να επιτευχθεί με ελεύθερα χειρουργικά όρια.

Νευροϊνοσάρκωμα (malignant peripheral nerve sheath tumor, malignant schwannoma), νεόπλασμα που αναπτύσσεται από τον περιβάλλοντα συνδετικό ιστό των νεύρων. Πάνω από το 50% των περιπτώσεων πάσχουν από νευροϊνωμάτωση τύπου 1. Έχουν πτωχή πρόγνωση. Η θεραπεία τους αφορά την χειρουργική εξαίρεση, χημειοθεραπεία και ακτινοβολία.

Σαρκώματα οικογένειας Ewing. Περιλαμβάνουν το τυπικό σάρκωμα Ewing των οστών, το εξω-οστικό, τους PNET όγκους και τους όγκους Askin. Όλοι αυτοί οι όγκοι προέρχονται από το ίδιο αρχέγονο κύτταρο.



Εικόνα 2.



Ελεύθερο Θέμα

ΣΠΑΝΙΟΙ ΟΓΚΟΙ ΠΕΠΤΙΚΟΥ:
ΠΡΟΛΗΨΗ Ή ΕΓΚΑΙΡΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ;

Δύσκολοι όγκοι, αντιμετωπίζονται με χημειο-ακτινο-θεραπεία και χειρουργική εκτομή. Η 5ετής επιβίωση αγγίζει το 70%.

Δεσμοειδείς όγκοι. Είναι νεοπλασίες του ινοβλαστικού ιστού, εντοπίζονται στα άκρα στην σποραδική μορφή τους, στο κοιλιακό τοίχωμα κυρίως σε έγκυες γυναίκες, ή στην ρίζα του μεσεντερίου, όταν συνδυάζονται με οικογενή αδενωματώδη πολυποδίαση. Είναι όγκοι που αναπτύσσονται αργά, δεν δίνουν εύκολα μεταστάσεις αλλά υποτροπιάζουν τοπικά, εύκολα και γρήγορα, ακόμη και αν η εξαίρεση έχει γίνει σε υγιή όρια. Γι' αυτό τον λόγο, οι απόψεις δίστανται ως προς την χορήγηση ή όχι της ακτινοβολίας.

Λειομυοσάρκωμα. Αποτελεί το πιο συχνό ενδοκοιλιακό σάρκωμα μετά τα GISTs. Προέρχονται από τα λεία μυϊκά κύτταρα του γαστρεντερικού σωλήνα, συναντώνται κατά μήκος όλου του ΓΕΣ και συνήθως διαγιγνώσκονται μετά από διερεύνηση ψηλαφητής μάζας ή αιμορραγίας.

VIPωμα (σύνδρομο παγκρεατικής χολέρας ή σύνδρομο Verner - Morrison). Η επίπτωσή του ανέρχεται σε 1/10.000.000 πληθυσμού/έτος. Το VIP (vasoactive intestinal peptide), ανευρίσκεται στο νευρικό σύστημα και ιδίως στο ΚΝΣ. Περιφερικά όμως το συναντάμε στους πεπτιδικούς νευρώνες των αγγείων του σπλαχνικού νευρικού συστήματος του λεπτού και του παχέος εντέρου και της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος. Εντοπίζονται σχεδόν πάντα στο πάγκρεας, ενώ πολύ σπάνια στο 12λο, στο οπίσθιο περιτόναιο, στον οισοφάγο και στο ήπαρ. Έχει χαρακτηριστική κλινική εικόνα, με εκκριτική μεγάλου όγκου διάρροια, υποογκαιμία-αφυδάτωση και υποκαλιαιμία.

Γλυκαγόνωμα, με συχνότητα 1/5.000.000 πληθυσμού/έτος. Οφείλεται σε νεοπλασία των α κυττάρων των νησιδίων του παγκρέατος, που παράγουν κατά βάση γλυκαγόνο αλλά και άλλα πεπτίδια. Ένα ποσοστό 5-15% συνδέονται με το σύνδρομο MEN I. Η διάγνωση κατά βάση αργοπορεί, λόγω των μη ειδικών συμπτωμάτων, με αποτέλεσμα ο όγκος να είναι σε αρκετά μεγάλο μέγεθος

κατά την διάγνωση. Συνήθως ανευρίσκεται μονήρης όγκος παγκρέατος ή παρατηρείται διάχυτη κατάληψη του οργάνου από έναν ενιαίο όγκο. Λόγω της ανεξέλεγκτης νεογλυκογένεσης, συμβαίνει έντονος καταβολισμός των πρωτεϊνών, με αποτέλεσμα ο ασθενής να εμφανίζεται με βαρεία υπολευκαωματιναιμία, καχεξία, αναιμία και το σύνδρομο των 4D (Diabetes, Dermatitis, Deep-vein thrombosis, Depression). Η θεραπεία είναι χειρουργική.

Άλλοι σπάνιοι νευροενδοκρινείς όγκοι (NETs) του πεπτικού

1. **Σωματοστατίνωμα** εμφανίζεται στο πάγκρεας ή στο 12λο. Παρουσιάζεται με σύνδρομο στεατόρροιας, διαβήτη, χολολιθίαση, διάρροια, απώλεια βάρους.
2. **GRF-ωμα,** συνήθως παγκρεατικός όγκος, με κλινική εικόνα ακρομεγαλίας
3. **ACTH-ωμα,** παγκρεατικός όγκος, εμφανίζεται με σύνδρομο Cushing
4. **PP-ωμα,** όγκος που παράγει παγκρεατικό πολυπεπτίδιο
5. Όγκος που παράγει PTH-rP
6. **Νευρωτενσίνωμα**
7. **Καρκινοειδές**

Είναι η έγκαιρη διάγνωση των σπάνιων όγκων του πεπτικού στόχος ρεαλιστικός;

Η έγκαιρη διάγνωση των σπάνιων όγκων του πεπτικού επιτυγχάνεται επιδεικνύοντας τη δέουσα σημασία στα συμπτώματα, γεγονός που αποσκοπεί στη γρήγορη διερεύνηση αυτών. Μια επώδυνος ψηλαφητή μάζα κοιλίας πρέπει να διερευνάται άμεσα με τις ενδεδειγμένες απεικονιστικές και αιματολογικές εξετάσεις. Το ίδιο και η αιμορραγία, η αναιμία και το έντονο άλγος κοιλιακής χώρας. Επίσης οι ασθενείς με γνωστό προδιαθεσικό παράγοντα για ανάπτυξη τέτοιων όγκων (νευροϊνωμάτωση, οικογενή αδενωματώδη πολυποδίαση, γνωστές χρωμοσωμικές ανωμαλίες, προηγηθείσα ακτινοβολία κοιλίας, λοίμωξη με φιλάρια, παρατεταμένη επαφή ή χρήση χημικών ουσιών, όπως διοξίνες και αρσενικό) πρέπει να τυγχάνουν προσεκτικής επιτήρησης.

Η αντιμετώπιση των σπάνιων ενδοκοιλιακών, ενδοπεριτοναϊκών και πυελικών όγκων απαιτεί συνεργασία ιατρών διαφορετικών ειδικοτήτων, έμπειρα χειρουργικά χέρια, σύγχρονο χειρουργικό εξοπλισμό και οργανωμένο ιατρικό κέντρο. Αυτά βέβαια απαιτούν βελτίωση της διαγνωστικής ακρίβειας σε παθολογοανατομικό επίπεδο, έτσι ώστε να αποφεύγονται οι λανθασμένες διαγνώσεις και ο ασθενής να λαμβάνει την θεραπευτική αντιμετώπιση που αρμόζει.

Λόγω της σπανιότητας των όγκων αυτών, δεν διεξάγονται κλινικές δοκιμές, εξαιτίας του δισταγμού των φαρμακευτικών εταιριών να δαπανήσουν για τόσο μικρούς πληθυσμούς. Το 2011 ιδρύθηκε το International Rare Cancers Initiative με στόχο την διευκόλυνση διεθνών κλινικών δοκιμών για σπάνιους όγκους. Αυτό οδήγησε στην ανίχνευση αυτών των όγκων σε αρχικά στάδια, με αποτέλεσμα την καλύτερη έκβαση των ασθενών.

Η εξατομικευμένη αντιμετώπιση γενικά του καρκίνου με την βοήθεια ελέγχου του μοριακού προφίλ του όγκου μέσω του next generation sequencing (NGS), βοήθησε

και στην επιτυχέστερη αντιμετώπιση των σπάνιων όγκων του πεπτικού, αφού ανιχνεύονται μοριακές γενετικές μεταβολές που στοχεύονται θεραπευτικά.

Η έλλειψη όμως εθνικού μητρώου νεοπλασιών στην Ελλάδα, δεν επιτρέπει να γνωρίζουμε τον αριθμό των ασθενών με σπάνιους όγκους, ούτε την συχνότητά τους. Είναι επιτακτική ανάγκη η δημιουργία εθνικού μητρώου καθώς και κέντρων για σπάνιους καρκίνους, στα οποία θα μπορούν να απευθυνθούν όλοι οι ασθενείς της χώρας με σπάνιους όγκους. Η ύπαρξη τέτοιων κέντρων αποκλειστικά μέσα σε πανεπιστημιακά νοσοκομεία δεν επιτρέπει σε όλους τους ασθενείς να έχουν πρόσβαση..... αφού εξυπηρετεί ασθενείς του εκάστοτε νοσοκομείου και του εκάστοτε θεράποντος ιατρού.

Προτεινόμενη βιβλιογραφία

- <https://www.iatronet.gr/article/106036/spanioi-ogkoi>
- Esophagus. 2020 Apr;17(2):100-112. doi: 10.1007/s10388-020-00718-9. Epub 2020 Jan 23.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: STELARA 130 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. **ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** Κάθε φιαλίδιο περιέχει 130 mg ustekinumab σε 26 ml (5 mg/ml). Το ustekinumab είναι ένα πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό IgG1 αντισώμα έναντι της υπερτενικίνης (IL)-12/23 που παράγεται σε μια κυτταρική γραμμή μελώντων ποτινικών με χρήση τεχνολογίας ανασυνδυασμένου DNA. **ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:** Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Το διάλυμα είναι διαυγές, άχρωμο ως ανοιχτό κίτρινο.

ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΣ: Θεραπευτικές ενδείξεις: **Νόσος του Crohn:** Το STELARA ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με μετριώς έως σοβαρά ενεργή νόσο του Crohn, οι οποίοι εμφανίζουν ανεπαρκή ανταπόκριση, απώλεια ανταπόκρισης ή δυσανεγία στη συμβατική θεραπεία ή σε ανταγωνιστή του TNFα ή παρουσιάζουν αντενδείξεις σε αυτές τις θεραπείες. **Εκδόχως κοιλίτιδα:** Το STELARA ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με μετριώς έως σοβαρά ενεργή εκδόχως κοιλίτιδα, οι οποίοι εμφανίζουν ανεπαρκή ανταπόκριση, απώλεια ανταπόκρισης ή δυσανεγία στη συμβατική θεραπεία ή σε θεραπεία με βιολογικό παράγοντα ή παρουσιάζουν αντενδείξεις σε αυτές τις θεραπείες. **Αντενδείξεις:** Υπερευαίσθησια στη δραστηρική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα. Κλινικά σημαντική, ενεργή λοίμωξη (π.χ. ενεργή φυματίωση, βλέπε παράγραφο Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση). **Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:** **Ιχθυλασιμότητα:** Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχθυλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια. **Λοιμώξεις:** Το ustekinumab μπορεί δυνητικά να αυξήσει τον κίνδυνο λοιμώξεων και να ενεργοποιήσει εκ νέου λανθάνουσες λοιμώξεις. Σε κλινικές μελέτες, σοβαρές βακτηριακές, μυκητιασικές και ιογενείς λοιμώξεις έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που λάμβαναν STELARA (βλέπε παράγραφο Ανεπιθύμητες ενέργειες). Έχουν αναφερθεί ευκαιριακές λοιμώξεις σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ustekinumab. Απαιτείται προσοχή όταν εξετάζεται η χρήση του STELARA σε ασθενείς με χρόνια λοίμωξη ή με ιστορικό υποτροπιάζουσας λοίμωξης (βλέπε παράγραφο Αντενδείξεις). Πριν από την έναρξη της θεραπείας με STELARA, οι ασθενείς πρέπει να εξετάζονται για λοίμωξη από φυματίωση. Το STELARA δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ενεργή φυματίωση (βλέπε παράγραφο Αντενδείξεις). Η θεραπεία της λανθάνουσας φυματίωσης πρέπει να ξεκινά πριν από τη χορήγηση του STELARA. Το ενδεχόμενο θεραπείας κατά της φυματίωσης πρέπει επίσης να εξετάζεται πριν από την έναρξη χορήγησης του STELARA σε ασθενείς με ιστορικό λανθάνουσας ή ενεργού φυματίωσης, για τους οποίους δεν μπορεί να επιβεβαιωθεί μια επαρκής προηγουμένη θεραπεία. Ασθενείς που λαμβάνουν STELARA πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ενδείξεις και συμπτώματα ενεργού φυματίωσης κατά τη διάρκεια και μετά το τέλος της θεραπείας. Πρέπει να γίνει υπόδειξη στους ασθενείς να αναζητούν ιατρική συμβουλή εάν εμφανιστούν σημεία ή συμπτώματα που υποδηλώνουν λοίμωξη. Εάν ένας ασθενής αναπτύξει μια σοβαρή λοίμωξη, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται στενά και το STELARA δεν πρέπει να χορηγείται μέχρι να υποχωρήσει η λοίμωξη. **Κακοήθειες:** Τα ανοσοκατασταλτικά όπως το ustekinumab αυξάνουν δυνητικά τον κίνδυνο κακοήθειας. Ορισμένοι ασθενείς που λάμβαναν STELARA στα πλαίσια κλινικών μελετών ανέπτυξαν δερματικές και μη δερματικές κακοήθειες (βλέπε παράγραφο Ανεπιθύμητες ενέργειες). Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες που να περιλαμβάνουν ασθενείς με ιστορικό κακοήθειας ή μελέτες που να συνεχίζουν τη θεραπεία σε ασθενείς που αναπτύσσουν κακοήθεια κατά τη λήψη του STELARA. Συνεπώς, πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά η χρήση του STELARA στους ασθενείς αυτούς. Όλοι οι ασθενείς, ιδίως όσοι είναι ηλικίας μεγαλύτερης των 60 ετών, ασθενείς με ιατρικό ιστορικό μακροχρόνιας λήψης ανοσοκατασταλτικής θεραπείας ή όσοι έχουν ιστορικό φωτοθεραπείας (PUVA), πρέπει να παρακολουθούνται για την εμφάνιση μη μελανοκυτταρικού καρκίνου του δέρματος (βλέπε παράγραφο Ανεπιθύμητες ενέργειες). **Συστηματικές και αναπνευστικές αντιδράσεις υπερευαίσθησιας:** **Συστηματικές:** Έχουν αναφερθεί σοβαρές αντιδράσεις υπερευαίσθησιας κατά την περίοδο μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, σε μερικές περιπτώσεις αρκετές ημέρες μετά τη θεραπεία. Έχουν εμφανιστεί αναφυλαξία και αγγειοοίδημα. Εάν εμφανιστεί αναφυλαξία ή άλλη σοβαρή αντίδραση υπερευαίσθησιας, πρέπει να ξεκινήσει κατάλληλη θεραπεία και να διακοπεί η χορήγηση του STELARA (βλέπε παράγραφο Ανεπιθύμητες ενέργειες). **Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση:** Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση έχουν παρατηρηθεί σε κλινικές δοκιμές (βλέπε παράγραφο Ανεπιθύμητες ενέργειες). **Σοβαρές αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση:** συμπεριλαμβανομένων αναφυλακτικών αντιδράσεων στην έγχυση, έχουν αναφερθεί κατά την περίοδο μετά την κυκλοφορία του προϊόντος. Σε περίπτωση που παρατηρηθεί σοβαρή ή απειλητική για τη ζωή αντίδραση, θα πρέπει να ξεκινά κατάλληλη θεραπεία και το ustekinumab θα πρέπει να διακόπτεται. **Αναπνευστικές:** Έχουν αναφερθεί περιστατικά αλλεργικής κυψελίτιδας, ηωσινοφιλικής πνευμονίας και μη λοιμωδών οργανωτικών πνευμονίας κατά τη χρήση του ustekinumab μετά τη χορήγηση οξείας κυκλοφορίας. Οι κλινικές εκδηλώσεις περιλάμβαναν βήχα, δύσπνοια και διάμεσες διηθήσεις μετά από μια έως τρεις δόσεις. Οι σοβαρές εκδόχως περιλάμβαναν αναπνευστική ανεπάρκεια και παρατεταμένη νοσηλεία. Βελτίωση αναφερόμενη μετά τη διακοπή του ustekinumab και επίσης, σε ορισμένες περιπτώσεις, τη χορήγηση κορτικοστεροειδών. Σε περίπτωση που η πιθανότητα λοίμωξης έχει αποκλειστεί και η διάγνωση είναι επιβεβαιωμένη, διακόψτε το ustekinumab και ξεκινήστε κατάλληλη θεραπεία (βλέπε παράγραφο Ανεπιθύμητες ενέργειες). **Εμβολιασμοί:** Συνιστάται να μη συγχորγούνται εμβόλια ζώντων ιών ή βακτηρίων (όπως ο Βακίλλος των Calmette και Guérin (BCG)) με το STELARA. Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες σε ασθενείς που είχαν πρόσφατα λάβει εμβόλια με ζώντες ιούς ή ζώντα βακτήρια. Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη δευτερογενή μετάδοση λοιμώξεων από ζώντα εμβόλια σε ασθενείς που λάμβαναν STELARA. Πριν από τον εμβολιασμό με ζώντες ιούς ή ζώντα βακτήρια, η θεραπεία με το STELARA πρέπει να διακοπεί για τουλάχιστον 15 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση και μπορεί να εξακολουθεί τουλάχιστον 2 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό. Οι συνταγογραφούμενοι ιατροί πρέπει να συμβουλευτούν την Περιλήψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του συγκεκριμένου εμβολίου για πρόσθετη πληροφόρηση και οδηγίες σχετικά με την παράλληλη χρήση ανοσοκατασταλτικών παραγόντων μετά τον εμβολιασμό. Οι ασθενείς που λαμβάνουν STELARA μπορούν να λάβουν ταυτόχρονα αδρανιστικά εμβόλια ή μη ζώντα εμβόλια. Η μακροχρόνια θεραπεία με STELARA δεν καταστέλλει τη χημική ανοσολογική απόκριση στο πολυακρυλικό εμβόλιο για τον πνευμονιοκόκο ή το εμβόλιο για τον τέτονο. **Παράλληλη ανοσοκατασταλτική θεραπεία:** Σε μελέτες για την ψωρίαση, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του STELARA σε συνδυασμό με ανοσοκατασταλτικά, συμπεριλαμβανομένων των βιολογικών, ή με φωτοθεραπεία, δεν έχουν αξιολογηθεί. Σε μελέτες για την ψωριασική αρθρίτιδα, η παράλληλη χρήση MTX δεν φάνηκε να επηρεάζει την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα του STELARA. Σε μελέτες για τη νόσο του Crohn και την εκδόχως κοιλίτιδα, η ταυτόχρονη χρήση ανοσοκατασταλτικών ή κορτικοστεροειδών δεν φάνηκε να επηρεάζει την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα του STELARA. Απαιτείται προσοχή όταν εξετάζεται η παράλληλη χρήση άλλων ανοσοκατασταλτικών και του STELARA ή κατά τη μετάβαση από άλλα βιολογικά ανοσοκατασταλτικά (βλέπε παράγραφο Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης). **Ανοσοθεραπεία:** Το STELARA δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε ανοσοθεραπεία για αλλεργία. Δεν είναι γνωστό εάν το STELARA μπορεί να επηρεάσει την ανοσοθεραπεία για αλλεργία. **Σοβαρές δερματοπάθειες:** Σε ασθενείς με ψωρίαση, έχει αναφερθεί αποφολιδωτική δερματίτιδα μετά από θεραπεία με ustekinumab (βλέπε παράγραφο Ανεπιθύμητες ενέργειες). Οι ασθενείς με ψωρίαση κατά λάθος ενδέχεται να αναπτύξουν ευρυθερμική ψωρίαση στα πλαίσια της φυσικής πορείας του νοσήματός τους. Τα συμπτώματα της ευρυθερμικής ψωρίασης ενδέχεται να μην διακρίνονται κλινικά από την αποφολιδωτική δερματίτιδα. Κατά την παρακολούθησή της ψωρίασης του ασθενούς, ο ιατρός θα πρέπει να επαγρυπνούν για συμπτώματα ευρυθερμικής ψωρίασης ή αποφολιδωτικής δερματίτιδας. Εάν αυτά τα συμπτώματα εμφανιστούν, θα πρέπει να ακολουθηθεί κατάλληλη θεραπεία. Το STELARA θα πρέπει να διακόπτεται εάν υπάρχει υπόνοια αντίδρασης στο φάρμακο. **Ειδικό πληθυσμό:** **Ηλικιωμένοι (≥ 65 ετών):** Δεν παρατηρήθηκαν συνολικές διαφορές στην αποτελεσματικότητα ή την ασφάλεια σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω που έλαβαν STELARA, σε σύγκριση με νεότερους ασθενείς σε κλινικές μελέτες στις συγκεκριμένες ενδείξεις, ωστόσο ο αριθμός των ασθενών ηλικίας 65 ετών και άνω δεν ήταν επαρκής ώστε να καθορισθεί εάν οι ασθενείς αυτοί ανταποκρίνονται διαφορετικά από τους νεότερους ασθενείς. Λόγω της υψηλότερης επίπτωσης λοιμώξεων γενικά στον ηλικιωμένο πληθυσμό, η θεραπεία πρέπει να γίνεται με προσοχή στους ηλικιωμένους. **Περιοζόμενο σε νεύρα:** Το STELARA περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «εύθερο νατρίου». Ωστόσο, το STELARA αραιώνεται με διάλυμα γλυκώριου νατρίου προς έγχυση 9 mg/ml (0,9%). Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη προκειμένου για ασθενείς που ακολουθούν δίαιτα με ελεγχόμενη πρόσληψη νατρίου. **Ανεπιθύμητες ενέργειες:** **Σύννοση του προφίλ ασφαλείας:** Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (> 5%) στις ελεγχόμενες περιόδους των κλινικών μελετών της ψωρίασης, της ψωριασικής αρθρίτιδας, της νόσου του Crohn και της εκδόχως κοιλίτιδας σε ενήλικες με το ustekinumab ήταν ρινοφαρυγγίτιδα και κεφαλαλγία. Οι περισσότερες από αυτές θεωρήθηκαν ήπιες και δεν επηρέασαν τη διακοπή της θεραπείας της μελέτης. Η πιο σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια που έχει αναφερθεί για το STELARA είναι σοβαρές αντιδράσεις υπερευαίσθησιας συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας (βλέπε παράγραφο Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση). Το συνολικό προφίλ ασφαλείας ήταν παρόμοιο για ασθενείς με ψωρίαση, ψωριασική αρθρίτιδα, νόσο του Crohn και εκδόχως κοιλίτιδα. **Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα:** Τα δεδομένα ασφαλείας που περιγράφονται παρακάτω αντιστοιχούν στην έκθεση ενήλικων που ustekinumab σε 14 μελέτες φάσης 2 και φάσης 3 σε 6.709 ασθενείς (4.135 με ψωρίαση και/ή ψωριασική αρθρίτιδα, 1.749 με νόσο του Crohn και 825 ασθενείς με εκδόχως κοιλίτιδα). Από περιλαμβανόμενων έκθεση στο STELARA στις ελεγχόμενες ή μη ελεγχόμενες περιόδους των κλινικών μελετών για τουλάχιστον 6 μήνες ή 1 έτος (4.577 και 3.253 ασθενείς, αντιστοίχως, με ψωρίαση, ψωριασική αρθρίτιδα, νόσο του Crohn ή εκδόχως κοιλίτιδα) και έκθεση για τουλάχιστον 4 ή 5 έτη (1.482 και 838 ασθενείς με ψωρίαση, αντιστοίχως). Ο Πίνακας 2 παρέχει έναν κατάλογο των ανεπιθύμητων ενεργειών από κλινικές μελέτες για την ψωρίαση, την ψωριασική αρθρίτιδα, τη νόσο του Crohn και την εκδόχως κοιλίτιδα σε ενήλικες, καθώς επίσης και ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομήθηκαν κατά την Κατηγορία Οργάνου Συστήματος και τη συχνότητα εμφάνισης, χρησιμοποιώντας την ακόλουθη συνήλη: Πολύ συχνές (> 1/10), Συχνές (> 1/100 έως < 1/10), Όχι συχνές (> 1/1.000 έως < 1/100), Σπάνιες (> 1/10.000 έως < 1/100), Πολύ σπάνιες (< 1/10.000), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 2 Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών

Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα	Συχνότητα εμφάνισης: Ανεπιθύμητη ενέργεια
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Συχνές: Λοιμώξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, ρινοφαρυγγίτιδα, παρρινοκοιλίτιδα Όχι συχνές: Κυτταρίτιδα, οδοντικές λοιμώξεις, έρπης ζωστήρ, λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος, ιογενής λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, αιδιοκοιλίτιδα μυκητική λοίμωξη
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Όχι συχνές: Αντιδράσεις υπερευαίσθησιας (συμπεριλαμβανομένων εξανθήματος, κνίδωσης) Σπάνιες: Σοβαρές αντιδράσεις υπερευαίσθησιας (συμπεριλαμβανομένων αναφυλαξίας, αγγειοοίδηματος)
Ψυχιατρικές διαταραχές	Όχι συχνές: Κατάθλιψη
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές: Ζάλη, κεφαλαλγία Όχι συχνές: Παράλυση προσωπικού νεύρου
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Συχνές: Στοματοφαρυγγικό άλγος Όχι συχνές: Ρινική συμφόρηση Σπάνιες: Αλλεργική κυψελίτιδα, ηωσινοφιλική πνευμονία Πολύ σπάνιες: Οργανωτική πνευμονία*
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Συχνές: Διάρροια, ναυτία, έμετος
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές: Κνησμός Όχι συχνές: Φλυκταίνουσες ψωρίαση, αποφολιδωση δέρματος, ακμή Σπάνιες: Αποφολιδωτική δερματίτιδα, αγγειίτιδα από υπερευαίσθησια Πολύ σπάνιες: Πομφολυγώδες πεμφιογείδες
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Συχνές: Οσφυαλγία, μυαλγία, αρθραλγία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Συχνές: Κόπωση, ερυθμία στη θέση ένεσης, άλγος της θέσης ένεσης Όχι συχνές: Αντιδράσεις στη θέση ένεσης (συμπεριλαμβανομένων της αιμορραγίας, αιματώματος, σκληρότητας, οίδηματος και κνησμού), εξάσθηση

* Βλέπε παράγραφο Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση. Συστηματικές και αναπνευστικές αντιδράσεις υπερευαίσθησιας.

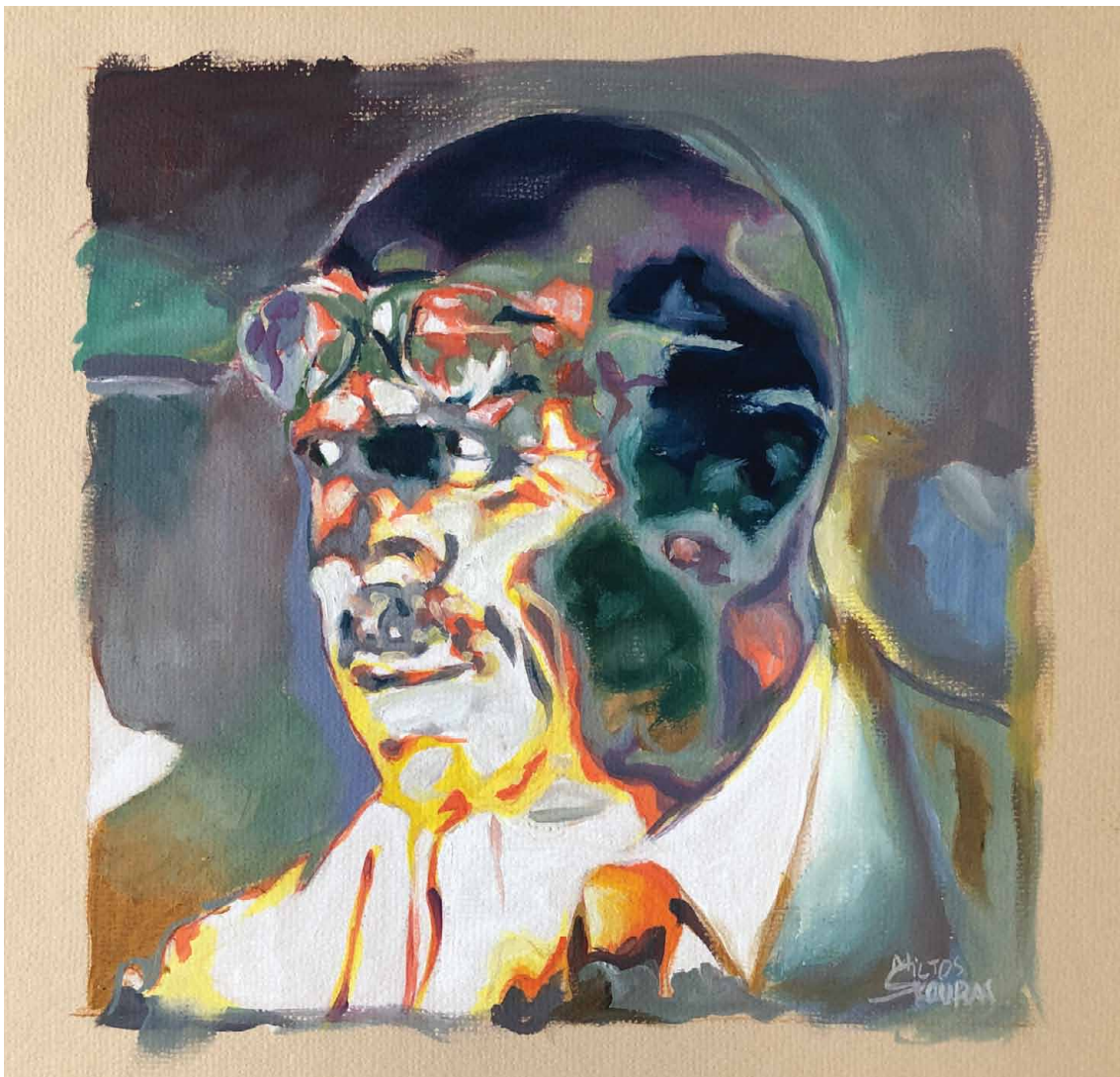
Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών: Λοιμώξεις: Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε ασθενείς με ψωρίαση, ψωριασική αρθρίτιδα, νόσο του Crohn και εκδόχως κοιλίτιδα, τα ποσοστά λοιμώξεων ή σοβαρών λοιμώξεων ήταν παρόμοια μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν ustekinumab και εκείνων που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο περίοδο αυτών των κλινικών μελετών, το ποσοστό λοιμώξεων ήταν 1,36 ανά άνθρωπο-έτος παρακολούθησης για τους ασθενείς που λάμβαναν ustekinumab και 1,34 για τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Σοβαρές λοιμώξεις εμφανίστηκαν σε ποσοστό 0,03 ανά άνθρωπο-έτος παρακολούθησης για τους ασθενείς που λάμβαναν ustekinumab (30 σοβαρές λοιμώξεις σε 930 άνθρωπο-έτος παρακολούθησης) και 0,03 για τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (15 σοβαρές λοιμώξεις σε 434 άνθρωπο-έτος παρακολούθησης) (βλέπε παράγραφο Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση). Στις ελεγχόμενες και μη ελεγχόμενες περιόδους των κλινικών μελετών για την ψωρίαση, την ψωριασική αρθρίτιδα, τη νόσο του Crohn και την εκδόχως κοιλίτιδα, που αντιπροσωπεύουν 11.581 άνθρωπο-έτος έκθεσης σε 6.709 ασθενείς, η διάμεση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 1,0 έτος, 1,1 έτη για τις μελέτες για την ψωριασική νόσο, 0,6 έτη για τις μελέτες για τη νόσο του Crohn και 1,0 έτος για τις μελέτες για την εκδόχως κοιλίτιδα. Το ποσοστό λοιμώξεων ήταν 0,91 ανά άνθρωπο-έτος παρακολούθησης για τους ασθενείς που λάμβαναν ustekinumab και το ποσοστό σοβαρών λοιμώξεων ήταν 0,02 ανά άνθρωπο-έτος παρακολούθησης για τους ασθενείς που λάμβαναν ustekinumab (199 σοβαρές λοιμώξεις σε 11.581 άνθρωπο-έτος παρακολούθησης) και οι σοβαρές λοιμώξεις που αναφέρθηκαν περιλάμβαναν πνευμονία, απόστημα του πρωκτού, κυτταρίτιδα, εκκολπικιτιδίτιδα, γαστρεντερίτιδα και ιογενείς λοιμώξεις. Σε κλινικές μελέτες, ασθενείς με λανθάνουσα φυματίωση που παράλληλα λάμβαναν αγωγή με ισοαζόλ δεν ανέπτυξαν φυματίωση. **Κακοήθειες:** Στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο περίοδο των κλινικών μελετών σε ασθενείς με ψωρίαση, ψωριασική αρθρίτιδα, νόσο του Crohn και εκδόχως κοιλίτιδα, η επίπτωση κακοήθειας, εξαιρουμένου του μη μελανοκυτταρικού καρκίνου του δέρματος, ήταν 0,11 ανά 100 άνθρωπο-έτος παρακολούθησης για τους ασθενείς που λάμβαναν ustekinumab (1 ασθενής σε 929 άνθρωπο-έτος παρακολούθησης) σε σύγκριση με 0,23 για τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (1 ασθενής σε 434 άνθρωπο-έτος παρακολούθησης). Η επίπτωση του μη μελανοκυτταρικού καρκίνου του δέρματος ήταν 0,43 ανά 100 άνθρωπο-έτος παρακολούθησης για τους ασθενείς που λάμβαναν ustekinumab (4 ασθενείς σε 929 άνθρωπο-έτος παρακολούθησης) σε σύγκριση με 0,46 για τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (2 ασθενείς σε 433 άνθρωπο-έτος παρακολούθησης). Στις ελεγχόμενες και μη ελεγχόμενες περιόδους των κλινικών μελετών για την ψωρίαση, την ψωριασική αρθρίτιδα, τη νόσο του Crohn και την εκδόχως κοιλίτιδα, που αντιπροσωπεύουν 11.561 άνθρωπο-έτος έκθεσης σε 6.709 ασθενείς, η διάμεση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 1,0 έτος, 1,1 έτη για τις μελέτες για την ψωριασική νόσο, 0,6 έτη για τις μελέτες για τη νόσο του Crohn και 1,0 έτος για τις μελέτες για την εκδόχως κοιλίτιδα. Αναφέρθηκαν κακοήθειες, εξαιρουμένου του μη μελανοκυτταρικού καρκίνου του δέρματος, σε 62 ασθενείς σε 11.561 άνθρωπο-έτος παρακολούθησης (επίπτωση 0,54 ανά 100 άνθρωπο-έτος παρακολούθησης για τους ασθενείς που έλαβαν ustekinumab). Η επίπτωση κακοήθειας που αναφέρθηκε στους ασθενείς που έλαβαν ustekinumab ήταν συγκρίσιμη με την επίπτωση που αναμένεται στο γενικό πληθυσμό (προτυπώμενο ηπλικο επίπτωσης= 0,93 [διάστημα εμπιστοσύνης 95%: 0,71, 1,20], προσαρμοζόμενο για την ηλικία, το φύλο και τη φυλή). Οι πιο συχνά παρατηρούμενες κακοήθειες, εξαιρουμένου του μη μελανοκυτταρικού καρκίνου του δέρματος, ήταν καρκίνος του προστάτη, ορθοκολικός καρκίνος, μελάνωμα και καρκίνος του μαστού. Η επίπτωση του μη μελανοκυτταρικού καρκίνου του δέρματος ήταν 0,49 ανά 100 άνθρωπο-έτος παρακολούθησης για τους ασθενείς που έλαβαν ustekinumab (56 ασθενείς σε 11.545 άνθρωπο-έτος παρακολούθησης). Η αναλογία των ασθενών με βασικοκυτταρικό έναντι ακανθοκυτταρικού καρκίνου του δέρματος (3:1) είναι συγκρίσιμη με την αναμενόμενη αναλογία στο γενικό πληθυσμό (βλέπε παράγραφο Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση). **Αντιδράσεις υπερευαίσθησιας και αντιδράσεις στην έγχυση:** Στις μελέτες επαγωγής με ενδοφλέβια χορήγηση για τη νόσο του Crohn και την εκδόχως κοιλίτιδα, δεν αναφέρθηκαν επεισόδια αναφυλαξίας ή άλλες σοβαρές αντιδράσεις στην έγχυση μετά από την ερπώδη ενδοφλέβια δόση. Σε αυτές τις μελέτες, 2,2% από τους 785 ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο και 1,9% από τους 790 ασθενείς που έλαβαν τη συνιστώμενη δόση ustekinumab ανέφεραν ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες συνδεόταν στη διάρκεια της έγχυσης ή εντός μίας ώρας από αυτήν. Σοβαρές αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση, συμπεριλαμβανομένων αναφυλακτικών αντιδράσεων στην έγχυση, έχουν αναφερθεί κατά την περίοδο μετά την κυκλοφορία του προϊόντος (βλέπε παράγραφο Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση). **Παιδιατρικός πληθυσμός: Παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας 6 ετών και άνω με ψωρίαση κατά λάθος:** Η ασφάλεια του ustekinumab έχει μελετηθεί σε δύο φάσεις 3 μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση κατά λάθος. Η πρώτη διεξήχθη σε 110 ασθενείς 12-17 ετών που έλαβαν θεραπεία για διάστημα έως 60 εβδομάδες και η δεύτερη μελέτη διεξήχθη σε 44 ασθενείς 6 έως 11 ετών που έλαβαν θεραπεία για διάστημα έως 56 εβδομάδες. Σε γενικές γραμμές, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε αυτές τις δύο μελέτες με δεδομένα για την ασφάλεια έως 1 έτους ήταν παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε προηγούμενες μελέτες σε ενήλικες με ψωρίαση κατά λάθος. **Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών:** Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση οξείας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιπλέον, η συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος, ζήτηται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιαδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων, Μεσογίων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα. Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 2106549585, Ιστοτόπος: <http://www.eof.gr>. **ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΔΕΛΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Βέλγιο. **ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΔΕΛΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** EU/1/08/494/005. **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:** 12 Νοεμβρίου 2021. Λεπτομέρειες πληροφοριών για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>. **ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ:** Με περιορισμένη ιατρική συνταγή. Μόνο για νοσοκομειακή χρήση από ιατρό με κατάλληλη ειδικευση και εμπειρία.

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ / ΤΙΜΗ

Περιεκτικότητα	Μέγεθος συσκευασίας	Νοσοκομειακή Τιμή	Λιανική Τιμή
C/S.SOLIN 130MG/26 ML VIAL (5MG/ML)	BT x 1 VIAL x 26ML	2009,02€	2439,56€

Για περισσότερες πληροφορίες παρακαλούμε επικοινωνήστε με την εταιρεία Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε., Λ. Ειρήνης 56, 151 21 Πεύκη, τηλ. 210 80.90.000.

Το εξώφυλλο από μέσα



Ο νους του Ιπποκράτη εκβίασε την άγνοια με την παρατήρηση και την οξύνοια, αλλά και τη γνώση με τη μεγαλοφυΐα και το πάθος του πρωτοπόρου.

Αν ο Ιπποκράτης είναι αυτός, που προσδιόρισε τον αιώνα του, τότε σίγουρα ο Γεώργιος Παπανικολάου αποτελεί το πρότυπο του Ιπποκρατικού γιατρού, όχι μόνο στην εποχή που έζησε αλλά και στη σύγχρονη ιατρική και κοινωνική πραγματικότητα.

Αριστείδης Γ. Διαμαντής



Pariet[®]
rabeprazole



ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: PARIET 20 mg γαστροανθεκτικό δισκίο. **ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** 20 mg νατριούχου ραβεπραζόλης που αντιστοιχούν σε 18,85 mg ραβεπραζόλης. **ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:** Γαστροανθεκτικό δισκίο. Κίτρινο, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο, αμφίκυρτο δισκίο, που έχει στη μία πλευρά εκτυπωμένη την ένδειξη «E243». **ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** Janssen-Cilag Φαρμακευτική ΑΕΒΕ, Λ. Ειρήνης 56, 151 21 Πεύκη, Αθήνα **ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** 32473/08.04.2014 **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:** 25 Απριλίου 2018 **ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ:** Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ/ΤΙΜΕΣ

Περιεκτικότητα	Μέγεθος συσκευασίας	Λιανική Τιμή	Νοσοκομειακή Τιμή
20 mg / TAB	BT x 14	5,33 €	3,37 €
20 mg / TAB	BT x 28	9,69 €	6,11 €

Πριν τη συνταγογράφηση παρακαλούμε συμβουλευθείτε την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος PARIET[®]



Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας:
JANSSEN-CILAG ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.Β.Ε.
Λεωφόρος Ειρήνης 56, 151 21, Πεύκη, Αθήνα, Τηλ.: 210 8090000
www.janssen.com.gr
CP131922

Βεβαιώστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και
Αναφάνετα
ΟΛΕΣ τις αντιπαραγωγικές ενέργειες για
ΟΛΑ τα φάρμακα
Συμπληρώνοντας την «ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»



Προώθηση και Διανομή από τη:

BIANEX Α.Ε.
ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ
ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΤΟΥ ΟΜΙΛΟΥ ΓΙΑΝΝΑΚΟΠΟΥΛΟΥ

BIANEX Α.Ε. - Έδρα : οδός Τατοΐου, 18^ο χλμ. Ε.Ο. Αθηνών – Λαμίας
146 71 Ν. Ερυθραία Αττικής, Ταχ. Θυρίδα 52894, 146 10 Ν. Ερυθραία
Τηλ. : 210 8009111 • Fax: 210 8071573
E-mail: mailbox@vianex.gr • WEBSITE: www.vianex.gr
ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ: Ακαδήμου 113, 562 24 Εύοσμος Θεσσαλονίκης
Τηλ.: 2310 861683

ΑΡ. Γ.Ε.ΜΗ. 000274201000