

ενδοσκοπήσεις

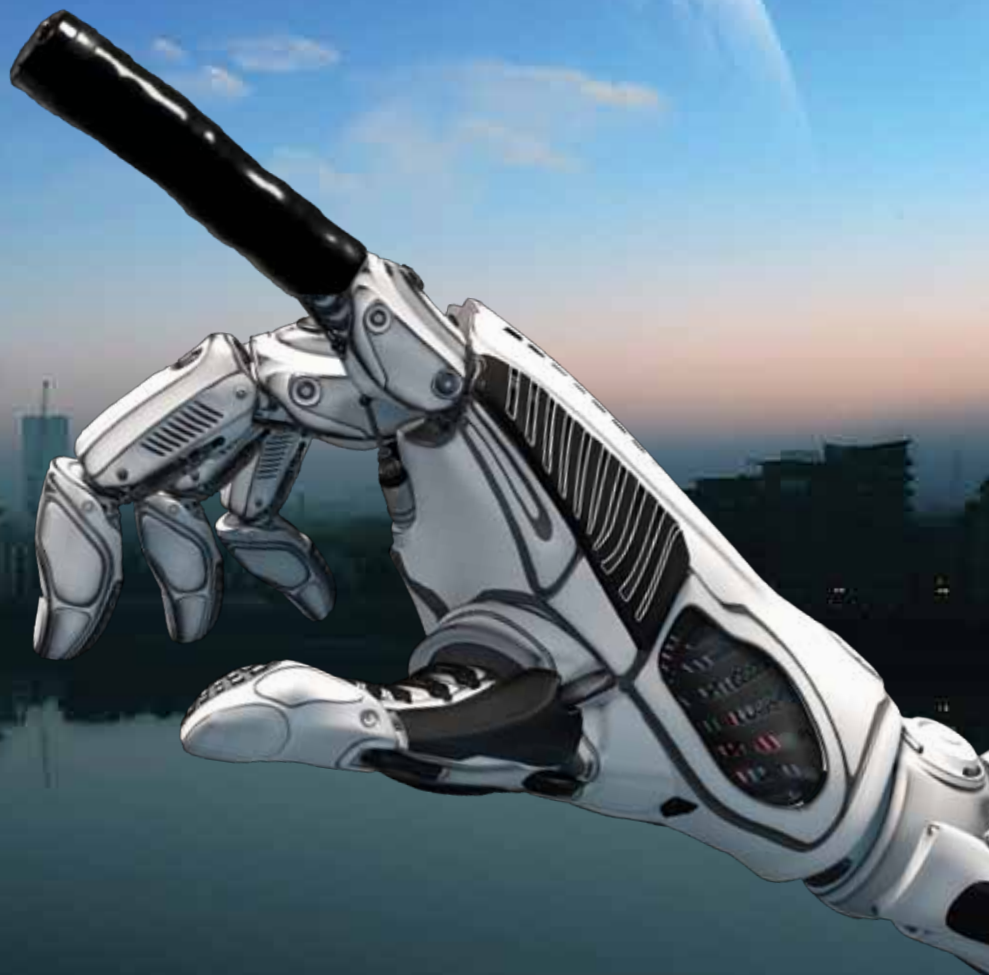
Το περιοδικό της Ένωσης Γαστρεντερολόγων (ΕΠ.Ε.Γ.Ε) | Ιούλιος - Αύγουστος - Σεπτέμβριος 2018 | Τεύχος 49
Λ. Δημοκρατίας 67, 15451, Αθήνα, Τηλ.: 210 6727531-3, Fax: 210 6727535

Το Μέλλον

Συνέντευξη με τον καθηγητή
Γεώργιο Κοηλιό

Οι θεμελιώδεις αρχές της
ογκογένεσης και το πρότυπο της
ορθοκοιτικής καρκινογένεσης

Πολύποδες στομάχου





Inflectra™
infliximab

Pfizer Biosimilars



Για τις πλήρεις συνταγογραφικές πληροφορίες
συμβουλευθείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.

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



Διανέμεται από την:

AENORASIS
Intuition in Healthcare

ΑΘΗΝΑ: Τραπεζούντος 17 & Α. Παπανδρέου,
151 27 Μελίσσια, Τηλ.: 210 6136332, Φαξ: 210 8105298
ΘΕΣ/ΝΙΚΗ: Δελφών 17, 555 35 Πυλαία
Τηλ.: 2310 326136, Φαξ: 2310 306790

Άρθρο Σύνταξης



“Το παρόν βρωμάει μετριότητα”

Η φράση ανήκει στον Ρενέ Μαγκρίτ (1898-1967), Βέλγο σουρεαλιστή ζωγράφο, που συμπληρώνει: “πράγματι δεν είμαστε παρά οι υπήκοοι αυτού του κόσμου, του τάχα πολιτισμένου, όπου η ευφυΐα και η χαμέρπεια, ο ηρωισμός και η βλακεία, βολεύοντάς τα μια χαρά μεταξύ τους, βρίσκονται εναλλάξ στο προσκήνιο”.

Αργά το βράδυ, ψάχνοντας το θέμα αλλά και το περιεχόμενο του editorial για το νέο τεύχος του περιοδικού μας, “έπεσα” πάνω στον Βέλγο ζωγράφο και διάβασα για την προσπάθειά του σε όλη του τη ζωή να σπάει τις φόρμες ενάντια στους λίγο-πολύ αυθαίρετους κανόνες που προσπαθούν να μας επιβάλουν, να αναζητά το μυστήριο και την κρυφή όψη των πραγμάτων, να αμφισβητεί την “κοινή λογική”, να αναζητά πάντοτε αυτό που δεν έχει συμβεί, να μην τον ενδιαφέρουν τα όνειρα του ύπνου του και να αναζητά πάντα να ονειρεύεται ξύπνιος, να μην φοβάται το φως της μέρας μόνο και μόνο επειδή σχεδόν πάντα φωτίζει έναν στενάχωρο κόσμο.

Είναι αλήθεια ότι ζούμε στενάχωρους καιρούς και μέσα σε αυτούς πρέπει να “βολέψουμε” όνειρα προσωπικά και επαγγελματικά. Είναι αλήθεια επίσης ότι μας τέλειωσαν οι οργανωμένες δομές στον χώρο μας που έδιναν λύσεις καθώς στέρεψαν από ιδέες αρχικά και ύστερα από ανθρώπους και τέλος η απογοήτευση από τις ανεκπλήρωτες ελπίδες, μας έσπρωξε σε έναν ιδιότυπο μοναχισμό. Την ίδια στιγμή οι “καθημερινοί” άνθρωποι, αφού πρώτα τρόμαξαν από όσα συμβαίνουν γύρω τους, αποδέχτηκαν έναν παθητικό αρχικά ρόλο που όμως στην συνέχεια fake news, ΜΜΕ και όλος ο ιντερνετικός συρφετός μαζί κατάφεραν τον φόβο να τον μετατρέψουν σε μίσος για κάθε τι διαφορετικό από τον ίδιους, υπηρετώντας έτσι έναν ιδιότυπο και αρρωστημένο συντεχνιασμό που περιείχε μόνο τον εαυτό τους.

Ειλικρινά τρομάζω σκεπτόμενος, τηρώντας τις ιστορικές αναλογίες, ότι όταν μεγάλωνε το τέρας του πολέμου στις σκέψεις των ισχυρών μέσα από την μισάνθρωπη ιδεολογία του ναζι-φασισμού υπήρχαν ανάλογες συνθήκες σε κοινωνικό επίπεδο, τρομάζω στην ιδέα ότι εύκολα και σύντομα όλα αυτά που σήμερα ακόμη φαίνονται μη λογικά μπορεί να συμβούν, μπορεί αύριο να είναι μία οδυνηρή πραγματικότητα για τους πολλούς, για όλους όσους σήμερα είτε σιωπούν είτε ανέχονται τον εκφασισμό της κοινωνίας.

Ξέρω δεν είναι ο χώρος για πολιτική ανάλυση ούτε το περιοδικό ούτε και το editorial του.

Είναι ο χώρος όμως που μπορούμε να θυμίσουμε στους εαυτούς μας ότι είναι καιρός να σπάσουμε τις αλυσίδες που μας δένουν στην καθημερινή μας ρουτίνα, να πάρουμε πρωτοβουλίες και ρίσκα, να ανακατέψουμε την τράπουλα, να ξαναδώσουμε νόημα σε αυτό που είναι η ανθρώπινη φύση μας, να εξερευνήσουμε νέους δρόμους, να επαναπροσδιορίσουμε την ρότα μας, να ξαναβρούμε την “ψυχή” μας. Μέσα από μια τέτοια διαδικασία σε επαγγελματικό και κοινωνικό επίπεδο μπορεί να πάψουμε να είμαστε μόνοι αλλά να γίνουμε πολλοί, να κάνουμε περισσότερα και καλύτερα πράγματα, να γίνουμε ουσιαστικοί και πιο αποτελεσματικοί. Αρκεί να τολμήσουμε.. Να αποδείξουμε ότι δεν γεράσαμε κυρίως στις ιδέες.

Αυτενέργεια, συνέργεια, αλληλεγγύη για να βγούμε στην απέναντι όχθη. Ο φόβος και το μίσος ούτε στην επαγγελματική μας ιδιότητα, ούτε στην ανθρώπινη φύση μας ταιριάζουν.

Με αφορμή ότι άλλη μια χρονιά έκλεισε ας σταθούμε μπροστά στον προσωπικό μας καθρέφτη, ας μετρηθούμε με τα θέλω μας και ας καθορίσουμε καλύτερα τις προτεραιότητές μας... τίποτε δεν θα γίνει από μόνο του εκεί “έξω” .. εμάς περιμένει..

Χάρης Τσιώνης

Αντιπρόεδρος του Δ.Σ της ΕΠΕΓΕ.



Περιεχόμενα

ΑΡΘΡΟ ΣΥΝΤΑΞΗΣ	03
ΝΕΑ & ΕΠΙΚΑΙΡΑ	05
ΠΡΟΣΩΠΟ ΜΕ ΠΡΟΣΩΠΟ	10
ΣΥΝΕΝΤΕΥΞΗ ΜΕ ΤΟΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗ ΓΕΩΡΓΙΟ ΚΟΛΙΟ	
Η ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΑ ΣΤΟ ΔΙΑΔΙΚΤΥΟ.....	15
ΕΠΙΛΕΓΟΝΤΑΣ ΤΟΝ ΕΝΔΕΔΕΙΓΜΕΝΟ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ	
ΑΠΟ ΚΟΙΝΟΥ ΜΕ ΤΟΝ ΑΣΘΕΝΗ	
ΚΛΙΝΙΚΟ ΘΕΜΑ	16
ΟΙ ΘΕΜΕΛΙΩΔΕΙΣ ΑΡΧΕΣ ΤΗΣ ΟΓΚΟΓΕΝΕΣΗΣ ΚΑΙ	
ΤΟ ΠΡΟΤΥΠΟ ΤΗΣ ΟΡΘΟΚΟΛΙΚΗΣ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗΣ	
ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΟ ΘΕΜΑ	24
ΠΟΛΥΠΟΔΕΣ ΣΤΟΜΑΧΟΥ	
ΚΑΛΛΙΤΕΧΝΙΚΑ & ΑΛΛΑ	32
Η ΠΟΛΗ ΚΑΤΩ ΑΠΟ ΤΟ ΜΟΥΣΕΙΟ	
ΤΟ ΕΞΩΦΥΛΛΟ ΑΠΟ ΜΕΣΑ	34

Ιδιοκτήτης:

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

Εκδότης & Υπεύθυνος παρά τη

νόμω:

Πρόεδρος ΕΠ.Ε.Γ.Ε.: Παναγιώτης Κασαπίδης

Έδρα:

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

Διευθύντρια σύνταξης:

Μαρία Μυλωνάκη

Συντακτική Επιτροπή:

Βασιλειάδης Κωνσταντίνος
Γούλας Σπύρος
Ζωγράφος Κωνσταντίνος

Κωνσταντούλας Σπύρος

Μπομπότη Νάγια

Σιούλας Αθανάσιος

Σκλάβος Παντελής

Τσιώνης Χάρης

Δ.Σ. ΕΠΕΓΕ:

Πρόεδρος: Παναγιώτης Κασαπίδης

Αντιπρόεδρος: Θεοχάρης Τσιώνης

Γεν. Γραμματέας: Σπύρος Βρακάς

Ειδ. Γραμματέας: Κωνσταντίνος Ζωγράφος

Ταμίας: Σπύρος Γούλας

Μέλη: Ηλίας Μπουζάκης, Μαρία Μυλωνάκη

Γραμματεία: Γεναδοπούλου Μαρία

Διευθυντής Δημοσιογραφικού:

Σκούρας Μίλτος

Δημοιογραφική Επιμέλεια:

Αλέξανδρος Χατζημιχάλης

Εικονογραφισή Εξωφύλλου:

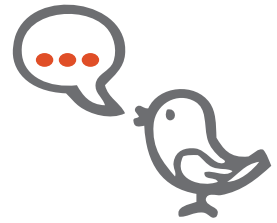
Μ.Σ.

Υπεύθυνος Διαφήμισης:

Σκούρας Μίλτος

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.



Νέα ΔΣ

Ολοκληρώθηκε με επιτυχία η 16η εκπαιδευτική διημερίδα της ΕΠΕΓΕ, παρά τις αντίξοες καιρικές συνθήκες, που έλαβε χώρα στο ξενοδοχείο Caravel στις 28-29 Σεπτεμβρίου 2018. Ο πρόεδρος, Καθηγητής Γαστρεντερολογίας, κ. Ι. Κουτρομπάκης παρουσίασε μέσα από πολλά στρογγυλά τραπέζια και διαλέξεις τις «Παθήσεις Λεπτού και Παχέος εντέρου». Η συμμετοχή ήταν μεγάλη και οι εισηγήσεις που παρουσιάστηκαν από συναδέλφους υψηλού επιπέδου. Η μεγάλη συμμετοχή των συναδέλφων και τις δύο μέρες επιβεβαίωσε την εμπιστοσύνη αλλά και το ενδιαφέρον των Γαστρεντερολόγων για τις εκπαιδευτικές διημερίδες της ΕΠΕΓΕ.

Με μεγάλη επιτυχία πραγματοποιήθηκε το **ανανεωμένο** σεμινάριο Άμεσης Υποστήριξης της Ζωής (Immediate Life Support – ILS), το οποίο ανήκει στα εξειδικευμένα σεμινάρια του ERC (European Resuscitation Council). Ασκήθηκαν συνολικά 50 άτομα (γαστρεντερολόγοι και νοσηλευτές ενδοσκοπικών τμημάτων) σε σταθμούς θεωρητικής και πρακτικής άσκησης. Το σεμινάριο αυτό παρέχει τις απαραίτητες γνώσεις και δεξιότητες που είναι σημαντικές κατά το αρχικό στάδιο αντιμετώπισης ενός βαρέως πάσχοντος ασθενούς, ο οποίος χρειάζεται αναζωογόνηση. Χορηγήθηκε επίσης πιστοποιητικό παρακολούθησης

Κατά τη διάρκεια της διημερίδας έγινε η τακτική ετήσια γενική συνέλευση. Παρουσιάστηκε ο απολογισμός των πεπραγμένων του τελευταίου έτους, καθώς και ο αντίστοιχος οικονομικός απολογισμός. Συζητήθηκε το θέμα της βιωσιμότητας του περιοδικού της ΕΠΕΓΕ, όπως επίσης συζητήθηκε το νέο νομοσχέδιο που κατατέθηκε για την απόκτηση της ειδικότητας της Γαστρεντερολογίας. Επίσης ορίστηκαν αναπληρωματικά μέλη για το ΔΣ της ΕΠΕΓΕ οι κ.κ. Δ. Δανδάκης και Θ. Ερμανουήλ.



Νέα & Επίκαιρα



Χάρη στην δική μας μικρή προσπάθεια και την ανταπόκριση των συναδέλφων γαστρεντερολόγων είναι γεγονός και για το 2018 το Κλινικό Φροντιστήριο Αναζωογόνησης στο ξενοδοχείο Divani Caravel στο πλαίσια της 16ης Πανελλήνιας Επιστημονικής εκδήλωσης της ΕΠΕΓΕ στις 29 & 30 Σεπτεμβρίου 2018. Τα σεμινάρια αυτά έχουν γίνει ένας τακτικός θεσμός που επικαιροποιεί την γνώση μας πάνω σε θέματα υποστήριξης της ζωής, από συμβάντα που μπορεί να διαδραματιστούν στον χώρο εργασίας μας, σαν συνέπεια των ιατρικών πράξεων που εκτελούμε ή σαν επιπλοκή της απαιτούμενης καταστολής σε αυτές.



Είπαμε ότι οι καιροί είναι και ύπουλοι και πονηροί. Ας προστατέψουμε λοιπόν την δουλειά μας (και εδώ δεν φτάνει να έχουμε κάνει ασφάλιση αστικής ευθύνης) από αρνητικά γεγονότα που μπορεί να προκληθούν στον χώρο εργασίας μας και που μπορεί να είναι καταστροφικά ...

Χρειαζόμαστε επάρκεια και χρειαζόμαστε και πιστοποίηση της επάρκειάς μας.

Ο ERC είναι ένας αξιόπιστος οργανισμός που μπορεί να μας διασφαλίσει όλα τα προηγούμενα και είμαστε ευτυχείς που οι εκπαιδευτές του ανταποκρίθηκαν και πάλι άμεσα και αποτελεσματικά στην πρόσκλησή μας να συνδράμουν...

Οι συμμετέχοντες έλαβαν περίπου ένα μήνα νωρίτερα ένα e-Book που περιέχει τα απαραίτητα που πρέπει να γνωρίζει κάθε εκπαιδευόμενος για την αναζωογόνηση ώστε να μπορεί να προσλαμβάνει έννοιες και πρακτικές κατά την εκπαίδευση.



Το σεμινάριο περιείχε ενότητες με διαλέξεις, ομάδες συζητήσεων (κλινικά φροντιστήρια), σταθμούς δεξιοτήτων και πρακτική εξάσκηση στην αντιμετώπιση εικονικών σεναρίων καρδιακής ανακοπής και επικίνδυνων αρρυθμιών. Χρησιμοποιήθηκαν πραγματικοί χειροκίνητοι απινιδωτές και εκπαιδευτικά προπλάσματα για την εξασφάλιση του αεραγωγού και την αντιμετώπιση της καρδιακής ανακοπής.

Στο τέλος συμπληρώθηκε από τους εκπαιδευόμενους μία φόρμα όπου σημειώ-

Νέα & Επίκαιρα



θηκε ο βαθμός ικανοποίησής αλλά και παρατηρήσεις και σχόλια ώστε τα επόμενα μαθήματα να γίνονται καλύτερα.

Κατά γενική ομολογία όλων των εμπλεκομένων αλλά και από τα έντυπα αξιολόγησης όλων, προκύπτει ότι το σεμινάριο ήταν εξαιρετικά υψηλών απαιτήσεων και η ικανοποίηση των εκπαιδευόμενων εξαιρετική (Οι κριτικές που είχαμε στα φύλλα αξιολόγησης ήταν όλες άριστες με πολύ θετικά και ενθαρρυντικά σχόλια με την χαμηλότερη βαθμολογία το νούμερο 4 και ένα μέσο όρο περίπου 4,87 με άριστα το 5).

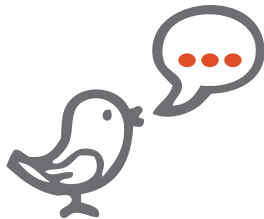
Το Δ.Σ της ΕΠΕΓΕ νοιώθει την ανάγκη:

- Να ευχαριστήσει δημόσια όλους του συναδέλφους γαστρεντερολόγους και νοσηλεύτριες/ες που ανταποκρίθηκαν στην πρόσκληση, μελέτησαν, παρακολούθησαν, κουράστηκαν και στο τέλος αξιολογήθηκαν ώστε να πάρουν την πιστοποίηση ILS provider του Ευρωπαϊκού Συμβουλίου Αναζωογόνησης.
- Να ευχαριστήσει τους συνολικά 7 εκπαιδευτές του διημέρου: **Παναγιώτη Χατζησταυρίδη, Ελένη Δουμάκη από την Θεσ/νίκη. Μάρκο Κούκο, Ευφημία Ευωδία από την Αθήνα. Ελένη Τόλη από τα Ιωάννινα. Αφροδίτη Κουρτέλη από την Εύβοια και Θεόδωρο Τσιώνη από την Χαϊδελβέργη** που με σαφήνεια αλλά και χιούμορ κράτησαν ζωντανό το ενδιαφέρον των εκπαιδευόμενων για 8 ολόκληρες ώρες (από τις 9 π.μ. έως τις 6 μ.μ. με δύο μικρά διαλλείματα για καφέ και πρόχειρο γεύμα) αφήνοντας άριστες εντυπώσεις αλλά κυρίως εκπαιδεύοντάς μας να αναγνωρίζουμε αλλά και να αντιμετωπίζουμε απειλητικές για την ζωή των ασθενών μας καταστάσεις.
- Να ευχαριστήσει τον διευθυντή του σεμιναρίου ERC **Παναγιώτη Χατζησταυρίδη** που ανέλαβε και το δύσκολο έργο επικοινωνίας, οργάνωσης και συντονισμού.
- Να ευχαριστήσει την **Χρυσάνθη Βαρθαλίτη**, υπεύθυνη για το σεμινάριο και την Διημερίδα της ΕΠΕΓΕ εκ μέρους του οργανωτικού γραφείου Congress World Event Travel E.E., για την υπευθυνότητα και την επιμονή της να είναι όλα τέλεια, αντιμετωπίζοντας άμεσα όποια ανάγκη ή πρόβλημα.
- Να ευχαριστήσει τέλος το μέλος του Δ.Σ μας **Κων/νο Ζωγράφο** που για λογαριασμό της ΕΠΕΓΕ είχε την ευθύνη της οργάνωσης του σεμιναρίου καθώς με υπομονή και επιμονή είδε όλες τις λεπτομέρειες βρίσκοντας για κάθε τι την καλύτερη δυνατή λύση.

Και σε άλλα με υγεία.....

Τσιώνης Χάρης

Αντιπρόεδρος Δ.Σ. της ΕΠΕΓΕ



Νέα & Επίκαιρα

ΕΝΔΟΣΚΟΠΗΣΗ: ΤΟ ΜΕΛΛΟΝ ΠΡΟΚΛΗΣΕΙΣ ΚΑΙ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

ΠΡΟΣΚΛΗΣΗ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗΣ

Αγαπητοί συνάδελφοι,

Με ιδιαίτερη χαρά σας προσκαλούμε στην καθιερωμένη Επιστημονική Εκδήλωση της Επαγγελματικής Ένωσης Γαστρεντερολόγων Ελλάδας [ΕΠ.Ε.Γ.Ε.] η οποία θα πραγματοποιηθεί στις 7 και 8 Δεκεμβρίου 2019, στο ξενοδοχείο Divani Caravel, στην Αθήνα.

Η φετινή 17η εκδήλωση έχει ως θεματική ενότητα την **Ενδοσκόπηση**.

Στόχος είναι η βελτίωση της καθημερινής ενδοσκοπικής πρακτικής μέσα από σειρά εκπαιδευτικών διαλέξεων, κλινικών ερωτήσεων και απαντήσεων, αλλά και βίντεο παρουσιάσεων.

Στη Διημερίδα θα παρουσιαστούν οι τελευταίες εξελίξεις τόσο στη διαγνωστική όσο και στη θεραπευτική ενδοσκόπηση, και θα συζητηθούν με επιτάσεως θέματα ασφάλειας και ποιότητας καθώς και θέματα λειτουργίας του ενδοσκοπικού ιατρείου.

Οι προκλήσεις στην εποχή μας είναι πολλές και προκύπτουν από την ανάγκη εξισορρόπησης της καινοτομίας και της ποιότητας με το κόστος της ενδοσκόπησης και των αναλώσιμων, καθώς και την ορθή διαχείριση των ασθενών σύμφωνα με τις πιο πρόσφατες κατευθυντήριες επιστημονικές οδηγίες.

Παράλληλα, θα διενεργηθεί Νοσηλευτική Επιστημονική Ημερίδα για τις Νοσηλεύτριες και τους Νοσηλευτές των Ενδοσκοπικών τμημάτων, με διαλέξεις και κατευθυντήριες οδηγίες πάνω σε θέματα της καθημερινής τους πρακτικής.

Προσβλέπουμε στην ενεργό συμμετοχή σας, στοιχείο εντελώς απαραίτητο για την επιτυχία της Διημερίδας

Με συναδελφικούς χαιρετισμούς

Η πρόεδρος της Οργανωτικής Επιτροπής

Κωνσταντίνα Παρασκευά



ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΝΩΣΗ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΩΝ ΕΛΛΑΔΑΣ
17^η ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΑ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΚΔΗΛΩΣΗ

ΕΝΔΟΣΚΟΠΗΣΗ - ΤΟ ΜΕΛΛΟΝ ΠΡΟΚΛΗΣΕΙΣ ΚΑΙ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

7 - 8 Δεκεμβρίου 2019

ΑΘΗΝΑ, Ξενοδοχείο Divani-Caravel

ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ ΑΜΕΣΗΣ
ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗΣ ΤΗΣ ΖΩΗΣ (ILS)
6 Δεκεμβρίου 2019

ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΗΜΕΡΙΔΑ
7 Δεκεμβρίου 2019

Γραμματεία:

CONGRESS WORLD Μον. ΙΚΕ Οργάνωση Συνεδρίων

Μιχαλακοπούλου 27, 115 28 Αθήνα, Τηλ.: 210-72 100 52, 210-72 10 001, Web site: www.congressworld.gr, e-mail: cv@congressworld.gr



Πρόσωπο με πρόσωπο

ΣΥΝΝΕΤΕΥΞΗ

Σπύρος Γούλας

Στο προηγούμενο τεύχος είχαμε επιλέξει να κινηθούμε... νότια προς Κρήτη και φιλοξενήσαμε στη στήλη αυτή τον καθηγητή Ιωάννη Κουτρομπάκη. Αυτή τη φορά πήραμε απόφαση να κινηθούμε προς το άλλο άκρο της ελληνικής επικράτειας, το Βορρά, και συγκεκριμένα την ακριτική Θράκη. Στην όμορφη Αλεξανδρούπολη λοιπόν ζει και εργάζεται τα τελευταία χρόνια ο Γεώργιος Κολιός Γαστρεντερολόγος Καθηγητής Φαρμακολογίας του Ιατρικού Τμήματος στο Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο που είναι ο νέος καλεσμένος μας ...



Ο Γεώργιος Κολιός είναι απόφοιτος της Ιατρικής Αθηνών, ασκήθηκε στη Γαστρεντερολογία στην Αθήνα στο Ιπποκράτειο Νοσοκομείο (Β' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική και Γαστρεντερολογικό Τμήμα) και είναι Διδάκτωρ του Πανεπιστημίου Αθηνών. Εργάστηκε στο Bath της Μεγάλης Βρετανίας αρχικά κατά τη διάρκεια της ειδικότητας, αλλά και μετά τη λήψη της σαν Senior Registrar, Research Fellow και Consultant Gastroenterologist. Είναι κάτοχος PhD στη Φαρμακολογία και Visiting Professor Φαρμακολογίας στο Πανεπιστήμιο του Bath από το 2001. Το ερευνητικό του ενδιαφέρον εστιάζεται στις Φλεγμονώδεις παθήσεις του Εντέρου και ιδιαίτερα στην παθοφυσιολογία της εντερικής φλεγμονής.

Εργάστηκε αρχικά σαν Επιμελητής ΕΣΥ στη Γαστρεντερολογική Κλινική του Ιπποκρατείου (1991-98) και στη συνέχεια ξανά στο Bath (Consultant and Clinical Research Fellow 1998-2000), και από το 2001 μέχρι το 2008 σαν Επίκουρος Καθηγητής Γαστρεντερολογίας στη Γαστρεντερολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Κρήτης. Το 2008 εξελέγη Τακτικός Καθηγητής Φαρμακολογίας στην Ιατρική Σχολή της Αλεξανδρούπολης και Διευθυντής του ομώνυμου εργαστηρίου όπου εργάζεται μέχρι σήμερα.

Εργάστηκε αρχικά σαν Επιμελητής ΕΣΥ στη Γαστρεντερολογική Κλινική του Ιπποκρατείου (1991-98) και στη συνέχεια ξανά στο Bath (Consultant and Clinical Research Fellow 1998-2000), και από το 2001 μέχρι το 2008 σαν Επίκουρος Καθηγητής Γαστρεντερολογίας στη Γαστρεντερολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Κρήτης. Το 2008 εξελέγη Τακτικός Καθηγητής Φαρμακολογίας στην Ιατρική Σχολή της Αλεξανδρούπολης και Διευθυντής του ομώνυμου εργαστηρίου όπου εργάζεται μέχρι σήμερα.

Είναι μέλος πολλών επιστημονικών εταιρειών ελληνικών και διεθνών και έχει συμμετάσχει σαν ερευνητής σε μεγάλο αριθμό ερευνητικών πρωτοκόλλων. Επίσης συμμετέχει ενεργά στα επιστημονικά δρώμενα με πολλές δημοσιεύσεις άρθρων σε έγκριτα διεθνή περιοδικά και ομιλίες σε συνέδρια.

Τον Καθηγητή Κολιό τον γνώρισα στις αρχές της δεκαετίας του '90 κατά τη διάρκεια της ειδικότητος μου στο Ιπποκράτειο Νοσοκομείο. Ενώ εργαζόμουν ήδη εκεί τον συνάντησα για πρώτη φορά όταν επέστρεψε σαν Επιμελητής του τμήματος από μετεκπαίδευση στη Βρετανία στο αγαπημένο του θέμα... Πνεύμα ανήσυχο και ερευνητικό ήταν φανερό ότι δεν μπορούσε να χωρέσει στην μπλούζα του αμιγώς κλινικού γιατρού και γρήγορα άνοιξε τα φτερά του για το Πανεπιστήμιο. Σκοπός του και οδηγός στη λήψη των επαγγελματικών του αποφάσεων ήταν να έχει τη δυνατότητα να ασχολείται με την έρευνα των ΙΦΝΕ η οποία του είχε ελκύσει το ενδιαφέρον από νωρίς...

Κλείνοντας αυτή την εισαγωγή θα ήθελα να πω ότι αμφιταλαντεύτηκα για λίγο για το αν θα έπρεπε να του απευθυνθώ ή όχι στον ενικό. Τελικά προτίμησα τον πληθυντικό για να αποδώσω τιμή στο πρόσωπο αλλά και στο θεσμό του ακαδημαϊκού δασκάλου που εκπροσωπεί...Ιδού λοιπόν τι απέδωσε αυτή τη φορά η βάσανος των ερωτήσεων...

Γιατί επιλέξατε το Bath για τη μετεκπαίδευσή σας; Δώστε μας σε λίγες γραμμές την εικόνα του Ιδρύματος, του Εργαστηρίου και της πόλης την περίοδο εκείνη.

Κατ' αρχάς θα ήθελα να σας ευχαριστήσω για την μεγάλη τιμή που μου κάνετε δίνοντάς μου την ευκαιρία να επικοινωνήσω με τους συναδέλφους Γαστρεντερολόγους μέσα από τις σελίδες του περιοδικού της ΕΠΕΓΕ. Για να είμαι ειλικρινής με αιφνιδιάζετε ευχάριστα ξεκινώντας την κουβέντα μας από την Αγγλία και το Bath. Ήταν πράγματι σημαντικός σταθμός στην καριέρα μου, αλλά και στη ζωή μου γενικότερα. Ολόκληρη η δεκαετία των '90s. Πήγα στο Royal Hospital Bath αρχές του 1990, αμέσως μετά τις εξετάσεις ειδικότητος και της ολοκλήρωσης του PhD μου στο Ιπποκράτειο Νοσοκομείο στην Αθήνα. Στόχος μου ήταν να μείνω για ένα χρόνο εκεί στο Γαστρεντερολογικό Τμήμα του Νοσοκομείου, ένα αξιόλογο κέντρο επεμβατικής ενδοσκοπικής και ERCP που πρόσφατα είχε αναπτύξει ένα σύγχρονο και οργανωμένο κέντρο αντιμετώπισης αιμορραγιών του πεπτικού, υπό την διεύθυνση του Dr Duncan Robertson. Όμως σύντομα με περίμενε μια ευχάριστη έκπληξη που θα άλλαζε τα



σχέδια μου. Με έφερε κοντά στο νεανικό μου όνειρο, την Βασική Έρευνα. Η έλευση στη Σχολή Φαρμακολογίας του Πανεπιστημίου του Bath του Καθηγητή John Westwick, πρωτοπόρου για την εποχή Ανοσοφαρμακολόγου, και η επιθυμία του να αναπτύξει εργαστήριο μελέτης Ανοσολογίας Βλεννογόνου Πεπτικού, είχε σαν αποτέλεσμα να γίνω ο συνδεδεικός κρίκος μεταξύ Γαστρεντερολογικής Κλινικής και Εργαστηρίου Φαρμακολογίας. Γεγονός που με οδήγησε σε ένα δεύτερο PhD Φαρμακολογίας στην Ανοσοβιολογία του εντερικού βλεννογόνου, μια θέση Consultant Γαστρεντερολογίας στο Νοσοκομείο, μια θέση παράλληλα στη Σχολή της Φαρμακολογίας και μια δεκαετία στην Αγγλία. Εκεί έχτισα το ερευνητικό μου έργο, και ό,τι ακολούθησε στην επιστημονική μου καριέρα έχει την βάση του σε αυτή την περίοδο. Ήταν μια πολύ παραγωγική περίοδος δίπλα σε μια ομάδα που δούλευε στα σύγχρονα και πρωτοποριακά μονοπάτια της Ανοσολογίας και Ανοσοφαρμακολογίας. Ζήσαμε κοντά μια δεκαετία διεθνούς ερευνητικής πρωτοπορίας. Δεν θα πρέπει όμως να παραλείψω ότι η πόλη του Bath, μια πανέμορφη λουτρόπολη διαμάντι της υψηλής κοινωνίας της ανθούσας Βρετανικής Αυτοκρατορίας ήταν μια άλλη έκπληξη για μένα, μια υπέροχη Πανεπιστημιούπολη. Όταν πήγαινα εκεί δεν ήξερα και πολλά για το μέρος και ούτε που φανταζόμουν ότι θα ζούσα για μια δεκαετία σε μια από τις ωραιότερες πόλεις της Αγγλίας, ένα προστατευμένο μουσείο της UNESCO.

Ειδικότητα και σύντομη θητεία στην Αθήνα, στο Ιπποκράτειο, και στη συνέχεια εκλογή σε Πανεπιστημιακή θέση στη Γαστρεντερολογική Κλινική στο Ηράκλειο. Ποιοί λόγοι υπαγόρευσαν αυτή σας την επιλογή; Δώστε μας επιγραμματικά κάποια στοιχεία της δουλειάς σας στην Κρήτη.

Ιπποκράτειο Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών και Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου, δυο μεγάλοι ξεχωριστοί και εξίσου σημαντικοί σταθμοί της σταδιοδρομίας μου. Στο πρώτο έκανα ειδικότητα και τα πρώτα μου βήματα στην Γαστρεντερολογία κοντά σε καταξιωμένους δάσκαλους και συναδέλφους. Δεν θέλω να αδικήσω κανέναν, αλλά δεν μπορώ να μην αναφερθώ στον Διευθυντή μας Αντώνη Νάκο ο οποίος μας μύησε στα μυστικά της Γαστρεντερολογίας. Όμορφα νεανικά χρόνια

γεμάτα ορμή και κέφι για μάθηση σε ένα Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο πραγματικό σχολείο, με ένα τεράστιο όγκο δουλειάς, που σου έδινε την δυνατότητα της καθημερινής τριβής και άσκησης και την σφαιρική γνώση της Γαστρεντερολογίας, τόσο σαν Ενδοσκόπηση όσο και σαν ειδικότητα Παθολογίας. Η Κρήτη ήταν ένας άλλος σταθμός, η επιστροφή στην Ελλάδα σε μια πανεπιστημιακή θέση, σε μια Ιατρική Σχολή με υψηλά στάνταρ και μια πραγματική πρόκληση: δίπλα στην καθημερινή δουλειά στην Γαστρεντερολογική Κλινική να στηθεί μια ερευνητική ομάδα. Μέχρι το απόγευμα δουλειά στην Κλινική και μέχρι αργά το βράδυ δουλειά στο εργαστήριο στην Ιατρική Σχολή χτίζαμε το Ερευνητικό Εργαστήριο της Πανεπιστημιακής Γαστρεντερολογικής Κλινικής, με τον ενθουσιασμό του Καθηγητή Ηλία Κουρούμαλη να μας ξεσηκώνει. Ένα παραγωγικό Εργαστήριο, που έχει δώσει μεγάλο αριθμό Διδακτορικών Διατριβών στο χώρο της Γαστρεντερολογίας και πάνω από 60 δημοσιεύσεις στο Pubmed. Εκεί συνεχίστηκε η ερευνητική μου δουλειά, που άρχισε στην Αγγλία και δημιουργήθηκε μια ομάδα εργασίας, πολύ παραγωγική, που δουλεύουμε μαζί ακόμη μέχρι σήμερα παρά την απόσταση.

Έχετε ασχοληθεί επί μακρόν με τη μελέτη της παθογένειας των ΙΦΝΕ η οποία είναι πολύ σημαντική για την κατανόηση των νοσημάτων αυτών και ιδιαίτερα για τη θεραπευτική τους προσέγγιση. Πως κρίνετε τις υπάρχουσες θεραπείες;

Η κατανόηση πολλών μηχανισμών, που διέπουν τα ανοσολογικά νοσήματα οδήγησαν στην επανάσταση των βιολογικών θεραπειών. Η Ανοσοφαρμακολογία και οι γενετικές θεραπείες έχουν μπει για τα καλά πια στη ζωή μας και θα οδηγούν το θεραπευτικό όχημα μέχρι να βρεθούν οι αιτιολογικοί παράγοντες που σχετίζονται να τα νοσήματα αυτά. Μην ξεχνάμε ότι οι θεραπείες που χρησιμοποιούμε στις ΙΦΝΕ, δεν είναι αποκλειστικές θεραπείες τις νόσου. Τις μοιραζόμαστε και με άλλες ειδικότητες. Ήταν όμως μια επανάσταση, ένα τεράστιο πεδίο γνώσης, που παρά τα όποια προβλήματα, προσέφερε πολλά στην αντιμετώπιση αυτών των νοσημάτων. Επιπλέον σήμερα η χρήση τους φαίνεται να μας αποκαλύπτει, ανάλογα με τις απαντήσεις, φαινοτύπους ασθενών και παθογενετικούς μηχανισμούς. Θεωρώ ότι πρόκειται να δούμε πολ-



Πρόσωπο με πρόσωπο

ΣΥΝΝΕΤΕΥΞΗ

Σπύρος Γούλας

λά νεώτερα τα επόμενα χρόνια, ανάλογα την απάντηση των ασθενών και την πορεία των θεραπειών. Είναι μια πρόκληση και ένας καινούργιος τρόπος θεραπευτικής σκέψης.

Πιστεύετε ότι μπορεί στο μέλλον να υπάρξει ριζική θεραπευτική αντιμετώπιση των ΙΦΝΕ, και αν ναι, αν αυτό θα γίνει εφικτό από ένα φάρμακο ή από διαφορετικά ανάλογα με το προφίλ του ασθενούς (εξατομικευμένη θεραπεία);

Το ερώτημα είναι γιατί τι θεραπεία μιλάμε; Αιτιολογική; Και μιλάμε για μία νόσο με περισσότερες της μιας αιτίες, ή ένα αίτιο με διαφορετικές εκδηλώσεις; Αν μας αποκαλυφθεί η αιτιολογία της νόσου/ων, τότε και η θεραπεία θα είναι μία αιτιολογική και στοχευμένη. Διαφορετικά θα συνεχίσουμε να μαθαίνουμε παθογενετικούς μηχανισμούς και διαφορετικούς φαινότυπους ασθενών, που θα μας οδηγούν σε όλο και περισσότερο εξατομικευμένη διαχείριση των ασθενών μας.

Εργαστήριο Φαρμακολογίας στην Αλεξανδρούπολη, στο Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο, ένας χώρος άγνωστος στο κοινό του περιοδικού μας που είναι συνάδελφοι Γαστρεντερολόγοι με κλινικό στην πλειοψηφία τους προσανατολισμό. Μπορείτε να μας σκιαγραφήσετε το χώρο και τη δική σας ερευνητική δραστηριότητα σε αυτόν;

Επιστροφή από την Αμερική, κοντά δυο χρόνια εκεί, National Institutes of Health (NIH) και Mount Sinai. Και πάλι στην Ελλάδα. Στο Βορρά αυτή τη φορά. Διεύθυνση του Εργαστηρίου Φαρμακολογίας στην Αλεξανδρούπολη, στο Τμήμα Ιατρικής του Δημοκριτείου Πανεπιστημίου Θράκης, ενός πλήρως εξοπλισμένου εργαστηρίου για τη διεξαγωγή ερευνητικού έργου στα πεδία της Σύγχρονης Φαρμακολογίας. Ο τελευταίος σταθμός, η ολοκλήρωση του νεανικού ονείρου, ένα Εργαστήριο Βασικής Έρευνας, δικό μου, όπως το φανταζόμουν με ερευνητική κατεύθυνση Ανοσολογία και Ανοσοφαρμακολογία του εντερικού βλεννογόνου, εστιασμένο στη μελέτη της εντερικής φλεγμονής και ίνωσης. Μαζεμένη η εμπειρία χρόνων, Αγγλία, Κρήτη, Αμερική. Σήμερα το εργαστήριο έχει αναπτυγμένες τεχνικές μοριακής Ιατρικής, Ανοσοφαρμακολογίας και Φαρμακογονιδιωμικής. Επίσης,

προσανατολίζεται σε μοντέρνες τεχνικές Βιοπληροφορικής, ανάλυσης μικροβιώματος, Αναγεννητικής Ιατρικής και Εμβιομηχανικής. Η ερευνητική ομάδα έχει μακρά εμπειρία και μεγάλο αριθμό έγκριτων δημοσιεύσεων σε θέματα και τεχνικές φαρμακολογίας, ανοσολογίας, μοριακής βιολογίας, κυτταροκαλλιέργειών, επανατοποθέτησης φαρμάκων και εφαρμοσμένων τεχνικών ανάπτυξης προβιοτικών. Ένα ευχάριστο ακαδημαϊκό περιβάλλον και μια παραγωγική ομάδα, που έχει χτίσει συνεργασίες με συναδέλφους Γαστρεντερολόγους σε άλλα κέντρα, με ενδιαφέρον για την Βασική Έρευνα στην Γαστρεντερολογία, όπως με τον Γιώργο Μπάμια στην Αθήνα και τον Βασίλη το Βαλάτα στο Ηράκλειο. Και παραμένουμε ανοικτοί στις όποιες συνεργασίες και πρόθυμοι να υποστηρίξουμε εργαστηριακά ερευνητικά πρωτόκολλα συναδέλφων Γαστρεντερολόγων.

Έχετε βιώσει στη δουλειά σας περιορισμούς από την οικονομική κρίση, και αν αυτή έχει επιδράσει αρνητικά στην εκπαιδευτική διαδικασία στην τριτοβάθμια εκπαίδευση.

Σαφώς και η κρίση έχει επηρεάσει την εκπαίδευση και τα Ανώτατα Εκπαιδευτικά Ιδρύματα. Ένα μεγάλο πρόβλημα υπήρξε η οριζόντια μείωση προσωπικού στο Ελληνικό Δημόσιο, που είχε σαν αποτέλεσμα την μείωση ικανού και έμπειρου διδακτικού και ερευνητικού προσωπικού. Επιπλέον η μείωση των λειτουργικών κονδυλίων είχε αντίκτυπο τόσο σε εποπτικά διδακτικά μέσα, όσο και στο επίπεδο της έρευνας. Στο σημείο αυτό το Εργαστήριό μας στάθηκε τυχερό γιατί η άντληση ερευνητικών κονδυλίων από μη κρατικούς φορείς, τόσο εντός όσο και εκτός Ελλάδος, είχε σαν αποτέλεσμα τα ερευνητικά μας προγράμματα να μη σταματήσουν κατά την διάρκεια της κρίσης, αλλά και να προχωρήσουμε στην ανανέωση και περεταίρω ενίσχυση του εργαστηριακού εξοπλισμού. Ελπίζω να έχετε την ευκαιρία κατά την διάρκεια του 39ου Πανελληνίου Γαστρεντερολογικού Συνεδρίου να γνωρίσετε από κοντά τις δραστηριότητές μας. Εξάλλου το εργαστήριό μας, όπως προανέφερα, ήταν και είναι πάντα ανοικτό για την όποια ερευνητική συνεργασία με τα μέλη της Γαστρεντερολογικής Κοινότητας.

Χρειάζονται αλλαγές στην πανεπιστημιακή εκπαί-



δευση σήμερα;

Νομίζω ότι σήμερα η Πανεπιστημιακή εκπαίδευση στη χώρα μας βρίσκεται σε μια σημαντικά κρίσιμη καμπή. Αυτό που ξεχωρίζει το Πανεπιστήμιο από τα εν γένει Ανώτερα και Ανώτατα Εκπαιδευτικά Ιδρύματα είναι ότι παράγει ή πρέπει να παράγει νέα γνώση. Δυστυχώς τα τελευταία χρόνια στη χώρα μας τα Πανεπιστήμια μετατρέπονται σε Διδασκαλεία, Ανώτατα μεν Διδασκαλεία δε, και χάνουν τον Πανεπιστημιακό τους χαρακτήρα. Θα πρέπει να υπάρξει προβληματισμός και αντίδραση πριν είναι αργά. Ανάπτυξη χωρίς την συμμετοχή στις επιστημονικές εξελίξεις δεν είναι δυνατόν να υπάρξει. Όπως γνωρίζετε, στη φύση δεν υπάρχει κενό, και αν δεν φροντίσει κανείς να το καλύψει μεθοδικά η ζωή θα το καλύψει άναρχα, όπως για παράδειγμα στην συγκεκριμένη περίπτωση με την συνεχή απώλεια υψηλού επιπέδου επιστημονικού δυναμικού.

Ποια ήταν κατά τη γνώμη σας τα λάθη των κυβερνήσεων της τελευταίας δεκαετίας στο χώρο της Υγείας;

Ακριβώς τα ίδια με τα λάθη και των προηγούμενων δεκαετιών. Απλά η κρίση των τελευταίων ετών ανέδειξε τα προβλήματα, όπως έγινε και σε άλλους τομείς. Σε μερικά έδωσε και λύσεις, να φανταστούμε ότι έπρεπε να μας επιβληθεί βίαια έξωθεν η δημιουργία ηλεκτρονικής συνταγογράφησης για να αρχίσουμε να έχουμε μια καλύτερα εικόνα της διακίνησης του φαρμάκου στη χώρα μας!!! Κάτι που έπρεπε να γίνει χρόνια πριν. Ουδέποτε υπήρξε κεντρικός σχεδιασμός, ουδέποτε αναπτύχθηκε πρωτοβάθμιο σύστημα περίθαλψης, όπως αυτό νοείται σε εξελιγμένα συστήματα υγείας, ουδέποτε έγινε έλεγχος ετήσιου προϋπολογισμού κρατικών Νοσοκομείων, κόστη και εισπράξεις, απλά μια συνεχής χρηματοδότηση από τον κρατικό κορβανά, παράλληλα με μια πολυδιάσπαση και πολυνομία των ασφαλιστικών Ταμείων. Το ειρωνικό, ονομάσαμε πανηγυρικά Εθνικό Σύστημα Υγείας (ΕΣΥ) ένα νόμο που καθόριζε μόνο τις εργασιακές σχέσεις μιας μερίδας Νοσοκομειακών Γιατρών. Και όλα αυτά τη στιγμή που η χώρα διέθετε και διαθέτει ικανό αριθμό υψηλού επιπέδου επιστημονικό δυναμικό στο χώρο της Υγείας, με μακρόχρονη εμπειρία και περγαμινές σε

μεγάλα κέντρα της αλλοδαπής. Δυστυχώς όμως χάνεται χρόνια τώρα στις συμπληγάδες ενός κακο-οργανωμένου και κακο-διοικούμενου συστήματος.

Νομίζετε ότι διδαχθήκαμε από αυτά;

Δυστυχώς ακόμη δεν έχουμε μάθει από τα λάθη μας και συνεχίζουμε με αποσπασματικές κινήσεις να κάνουμε διαχείριση της καθημερινότητας, ένα micromanagement για την κάλυψη μικρο-αναγκών σε προσωπικό ή τοπικό επίπεδο. Κάποιες προσπάθειες που ξεκίνησαν πελαγοδρομούν στους διαδρόμους της εξουσίας, παράδειγμα ο ηλεκτρονικός φάκελος ασθενούς, που εδώ και καιρό τον περιμένουμε.

Μπορείτε να αποτυπώσετε μέτρα που θα συνέβαλαν στην ανάσχεση της μετανάστευσης στο εξωτερικό των γιατρών μας και ιδιαίτερα των νέων.

Κατ' αρχάς να διευκρινίσω ότι εγώ δεν είμαι αντίθετος με την «μετανάστευση»!!! απλά το κακό είναι ότι γίνεται βίαια. Αν δεν καταλάβουμε ότι στα πλαίσια της Ευρώπης, οι νέοι μας πρέπει να μετακινηθούν, χάνουμε το σήμερα. Δεν είναι μετανάστευση, μια χώρα είμαστε, όπως στην Αμερική γεννιούνται στη Φλόριντα σπουδάζουν στην Πενσυλβάνια, κάνουν διδακτορικό στο Σικάγο και PostDoc στην Καλιφόρνια. Τα τελευταία χρόνια, συμφωνώ, έγινε βίαια και άναρχα, αυτό είναι πρόβλημα!!! Όπως είπα και προηγουμένως ένα μεγάλο πρόβλημα που οδηγεί στην «μετανάστευση» δεν είναι μόνο οι οικονομικοί λόγοι. Είναι κυρίως όπως προανέφερα η επιστημονική έκπτωση που για πολλούς λόγους βιώνουν τα αντίστοιχα κέντρα της χώρας μας (δεν είναι του παρόντος να αναλυθούν οι λόγοι) και αυτό ωθεί πολλούς νέους να φύγουν για να χτίσουν την καριέρα τους και να καλύψουν τις ερευνητικές τους ανησυχίες εκτός Ελλάδος. Νομίζω είναι από τα πρώτα πράγματα που πρέπει να αντιμετωπισθούν αν θέλουμε να κρατήσουμε και/ή να επαναπατρίσουμε υψηλού επιπέδου επιστημονικό δυναμικό. Χρειάζεται να τους προσφέρουμε επιστημονικές δυνατότητες, ανάσα να δημιουργήσουν. Απλά θέσεις εργασίες καλύπτουν το πρόβλημα ποσοτικά και όχι ποιοτικά. Προσωπικά ελπίζω και το εύχομαι ότι κάποια στιγμή θα γυρίσουν στην Ελλάδα και μάλιστα σαν δύσκολοι ανταγωνιστές της ντόπιας αγοράς.



Πρόσωπο με πρόσωπο

ΣΥΝΝΕΤΕΥΞΗ

Σπύρος Γούλας

Πως κρίνετε το επίπεδο εκπαίδευσης στη Γαστρεντερολογία; Τι αλλαγές θα προτείνετε κατά την ειδικότητα;

Αν παραμερίσουμε τα γενικότερα κοινά προβλήματα εκπαίδευσης και λήψης ειδικότητας, που υπάρχουν σε όλες τις ιατρικές ειδικότητες στη χώρα μας, το επίπεδο εκπαίδευσης της Γαστρεντερολογίας είναι πολύ υψηλό στη χώρα μας, τόσο για τους ειδικευόμενους όσο και για τους ειδικούς. Πολλά καλά κέντρα που δίνουν ειδικότητα, και πολύ καλή σειρά εκπαιδευτικών προγραμμάτων, υποτροφιών και χρηματοδότησης πρωτοκόλλων τόσο από την ΕΓΕ όσο και από τις αδελφές Εταιρείες. Αν ήθελα να επισημάνω κάτι θα σταματούσα σε δύο θέματα. Κατανοώ την έφεση των νέων Γαστρεντερολόγων να εκπαιδευτούν στην πληθώρα των διαγνωστικών και επεμβατικών τεχνικών, που έχει σήμερα ο κλάδος μας, αλλά δεν θα πρέπει να ξεχνούν ότι η Γαστρεντερολογία είναι κλάδος της Παθολογίας και χωρίς καλές γνώσεις Παθολογίας ακόμη και ένας "outstanding and skillful endoscopist" μπορεί να εξελιχθεί σε έναν "outstanding and skillful technician". Πρόβλημα που αντιμετωπίζουν όλες οι επεμβατικές ειδικότητες. Το δεύτερο που θα ήθελα να επισημάνω και αφορά σήμερα το σύνολο της Κλινικών Ειδικοτήτων, είναι η ανάγκη για έναν Σύγχρονο Γαστρεντερολόγο η καλή γνώση των λεγόμενων στις Ιατρικές Σχολές «προ-κλινικών μαθημάτων». Οι Βασικές Επιστήμες, έχουν μπει πια για τα καλά στην καθημερινότητά μας. Και μόνο να αναλογιστεί κανείς τις βιολογικές θεραπείες που χρησιμοποιούμε στον κλάδο μας, γίνεται κατανοητή η ανάγκη καλής γνώσης Ανοσολογίας, Ανοσοφαρμακολογίας, Γενετικής και Βιοχημείας, δίπλα στην Φυσιολογία και την κλασσική Φαρμακολογία που μάθαιναν οι προηγούμενες γενιές. Η Molecular Medicine έχει μπει για τα καλά στη ζωή μας.

Μιλήστε μας λίγο για τον εαυτό σας εκτός Ιατρικής και Πανεπιστημίου (ασχολίες, δεξιότητες, χόμπι).

Πολλές εξω-πανεπιστημιακές δραστηριότητες και ασχολίες, αλλά θα σταματήσω σε μια, την πιο αγαπημένη: τα ταξίδια. Από μικρός ονειρευόμουν να ταξιδέψω, να γνωρίσω καινούργια μέρη, ανθρώπους, πολιτισμούς, κουλτούρες, να συναντήσω και να μιλήσω με ανθρώπους να

μάθω γι' αυτούς, για τη ζωή τους, την καθημερινότητά τους. Μέσα από τη δουλειά μου κατάφερα να κάνω το παιδικό μου όνειρο πραγματικότητα. Ταξίδεψα πολύ, συνάντησα ανθρώπους, συνεργάστηκα και δούλεψα μαζί τους, έμαθα γι αυτούς, για τον τρόπο που σκέφτονται, για τον τρόπο που δημιουργούν, για τον πολιτισμό τους. Το σημαντικότερο απ' όλα είναι ότι η δουλειά στον Ακαδημαϊκό και ερευνητικό χώρο σε έχει σε καθημερινή επαφή, όπου κι αν πας με νέους ανθρώπους, δουλεύεις δίπλα τους, αφουγκράζεσαι τις ανησυχίες τους, σε γεμίζουν με την δημιουργικότητά τους. Οι καλλίτεροι εκφραστές της κουλτούρας του τόπου τους. Σου μπολιάζουν την νιότη τους.

Σκιαγραφήστε μας το πορτραίτο της Αλεξανδρούπολης.

Ισως δεν θα έπρεπε να πω τίποτε για να σας αφήσω να την ανακαλύψετε στο επόμενο Συνέδριο. Όπως γνωρίζεται το 39ο Πανελλήνιο Γαστρεντερολογικό Συνέδριο θα διεξαχθεί από 10 έως 13 Οκτωβρίου 2019 στην Αλεξανδρούπολη. Είναι ευκαιρία να γνωρίσετε τα μέρη μας. Εμείς το μόνο που μπορούμε να υποσχεθούμε είναι ότι θα προσπαθήσουμε για ένα υψηλού επιπέδου επιστημονικό πρόγραμμα, αλλά ζητούμε τη δική σας ενεργό συμμετοχή. Από την πλευρά τους η Αλεξανδρούπολη και ο ακριτικός Έβρος με τις πανέμορφες γωνιές τους θα σας περιμένουν να ανακαλύψετε τις μοναδικές ομορφιές που κρύβει αυτή η άγνωστη σε πολλούς περιοχή της πατρίδας μας και θα σας προσφέρουν μια μοναδική διαμονή.

Σας ευχαριστώ πολύ για το χρόνο που διαθέσατε και για να κλείσουμε θα σας απευθύνω την καθιερωμένη γι αυτό ερώτηση...

Η χώρα μας εξακολουθεί να βρίσκεται στη δίνη μιας πολύπλευρης κρίσης. Πως νομίζετε ότι πρέπει να πορευτεί στο μέλλον για να μπορέσει να ανακάμψει από αυτή και να ανακτήσει το χαμένο έδαφος; Υπάρχει ελπίδα;

Είμαι αισιόδοξος, η ελπίδα δεν σβήνει ποτέ, η ζωή πάντα δίνει λύσεις, και η ράτσα μας είναι πολύ δυνατή. Ξέρει να ξεπερνάει τις δυσκολίες και να βγαίνει δυνατότερη. Ας τελειώσουμε με αυτό το μήνυμα. Το μέλλον έρχεται καλλίτερο.



Επιλέγοντας τον ενδεδειγμένο βιολογικό παράγοντα από κοινού με τον ασθενή

Οι ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου (ΙΦΝΕ) αποτελούν χρόνιες παθήσεις που συχνά συνδέονται με σημαντική νοσηρότητα και υποβάθμιση της ποιότητας ζωής των πασχόντων. Μια πλειάδα φαρμακευτικών ουσιών είναι πλέον διαθέσιμες στους γαστρεντερολόγους, προκειμένου να επιτυγχάνεται η μακροχρόνια ύφεση στους ασθενείς τους με αντίστοιχα νοσήματα. Μεταξύ των ουσιών αυτών, κυρίαρχη θέση κατέχουν οι διάφοροι βιολογικοί παράγοντες, που αποτελούν ουσίες με στοχευμένη δράση και αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα στο μακροπρόθεσμο έλεγχο των συμπτωμάτων, την επούλωση του εντερικού βλεννογόνου, τη μείωση των νοσηλείων και τελικά, τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών.

Συχνά στην κλινική πράξη αναδύεται το ερώτημα ποιος είναι ο καταλληλότερος βιολογικός παράγοντας για τον συγκεκριμένο κάθε φορά ασθενή. Αυτό οφείλεται εν μέρει στο ότι δεν υπάρχουν σωστά σχεδιασμένες συγκριτικές μελέτες των διαφόρων ουσιών. Επιπρόσθετα, τα εν λόγω φάρμακα παρουσιάζουν διαφορετικούς μηχανισμούς δράσης, έχουν διαφορετικό προφίλ ασφαλείας και ανεπιθύμητων ενεργειών, διαφορετική συχνότητα και οδό χορήγησης. Τα πράγματα γίνονται ακόμα πιο περίπλοκα αν ληφθεί υπ' όψιν η προοπτική έγκρισης και κυκλοφορίας στο εμπόριο νέων αντίστοιχων ουσιών στο άμεσο μέλλον.

Πέρα, όμως, από τη δυσκολία των ιατρών να επιλέξουν μεταξύ των ποικίλων βιολογικών παραγόντων, εξαιρετικής σημασίας είναι και η συμφωνία των ασθενών στην τελική επιλογή του φαρμάκου. Με τον τρόπο αυτό, αυξάνει η συμμόρφωσή τους στη χορηγούμενη θεραπεία, στοιχείο που βελτιώνει τα κλινικά αποτελέσματα και φαίνεται πως μειώνει το κόστος αναζήτησης υπηρεσιών υγείας.

Με βάση τα ανωτέρω, ερευνητές από τις Η.Π.Α. σχεδίασαν και ανέπτυξαν ένα online εργαλείο το οποίο παρέχει τη δυνατότητα στους πάσχοντες από ΙΦΝΕ να ιεραρχούν

τα χαρακτηριστικά εκείνα που οι ίδιοι θεωρούν σημαντικότερα στην επιλογή του θεραπευτικού παράγοντα. Μεταξύ αυτών περιλαμβάνονται η οδός χορήγησης, ο μηχανισμός δράσης, η αποτελεσματικότητα (άμεση και μακροπρόθεσμη) και οι ανεπιθύμητες ενέργειες. Τα αποτελέσματα από τις απαντήσεις του ασθενούς γνωστοποιούνται στον ιατρό ο οποίος έχει τη δυνατότητα να καταλάβει τις επιθυμίες του ασθενούς και να τις λάβει ως κριτήριο λήψης της τελικής απόφασης. Επιπλέον, ο ιατρός αντιλαμβάνεται ποιες είναι οι πτυχές τις θεραπειάς οι οποίες ανησυχούν περισσότερο τον ασθενή (για παράδειγμα ο κίνδυνος ανάπτυξης λεμφώματος), ώστε να δώσει περαιτέρω έμφαση στη συζήτηση μαζί του. Από τα παράπλευρα αποτελέσματα της μελέτης, προκύπτει πως τόσο τα δημογραφικά στοιχεία του ασθενούς όσο και τα χαρακτηριστικά της νόσου δε σχετίζονται με την επιλογή του βιολογικού παράγοντα, τονίζοντας το γεγονός πως αυτή είναι ισχυρά προσωποποιημένη.

Συμπερασματικά, φαίνεται πως το νέο online εργαλείο βοηθά σημαντικά στην επιλογή του ενδεδειγμένου βιολογικού παράγοντα με βάση τις ιδιαίτερες ιεραρχήσεις από την πλευρά του ασθενούς. Τελικός στόχος είναι η αύξηση της συμμόρφωσης στη θεραπεία με τα παράπλευρα οφέλη που αυτή επιφέρει.

Ενδεικτική βιβλιογραφία

1. Almario CV, Keller MS, Chen M et al. Optimizing Selection of Biologics in Inflammatory Bowel Disease: Development of an Online Patient Decision Aid Using Conjoint Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2018;113:58-71
2. Oshima Lee E, Emanuel EJ. Shared decision making to improve care and reduce costs. *N Engl J Med* 2013;368:6-8.



ΚΛΙΝΙΚΟ ΘΕΜΑ

ΟΙ ΘΕΜΕΛΙΩΔΕΙΣ ΑΡΧΕΣ ΤΗΣ ΟΓΚΟΓΕΝΕΣΗΣ ΚΑΙ
ΤΟ ΠΡΟΤΥΠΟ ΤΗΣ ΟΡΘΟΚΟΛΙΚΗΣ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗΣ

Νικόλαος Γ. Μαργέτης

Ορολογία

Με τον όρο νεοπλασία αναφερόμαστε στην παθολογική αύξηση ενός ιστού. Το νεόπλασμα αποτελεί ανώμαλη μάζα ιστού, αποτέλεσμα παθολογικού κυτταρικού πολλαπλασιασμού, ο οποίος επάγεται από αλληλουχία μεταλλάξεων, που επιδρούν σε ένα κύτταρο και τους απογόνους του. Ο όγκος υποδηλώνει οποιαδήποτε διόγκωση, πρακτικά όμως είναι όρος συνώνυμος με το νεόπλασμα. Η υπερτροφία είναι η αύξηση του μεγέθους των κυττάρων, ενώ η υπερπλασία αναφέρεται στην αύξηση του αριθμού των κυττάρων. Η μεταπλασία δηλώνει την αντικατάσταση ενός τύπου κυττάρου από έναν διαφορετικό. Η δυσπλασία είναι όρος ειδικός για τα επιθήλια, χαρακτηρίζεται από αλλοιώσεις που δεν καλύπτουν όλο το πάχος του επιθηλίου και συνίστανται στην ανομοιομορφία των κυττάρων, στην απώλεια του προσανατολισμού τους και στην αύξηση της σχέσης του μεγέθους του πυρήνα προς το μέγεθος του κυτταροπλάσματος. Ο κλώνος αντιπροσωπεύει πανομοιότυπα κύτταρα, γονιδιακά και φαινοτυπικά, τα οποία είναι απόγονοι ενός και μοναδικού κυττάρου. Οι μικτοί όγκοι ενός ιστού αποτελούνται από κύτταρα του συγκεκριμένου ιστού, τα οποία έχουν υποστεί διαφορετικές κατευθύνσεις διαφοροποίησης.

Καλοήγη και κακοήγη νεοπλάσματα

Τα νεοπλάσματα διακρίνονται σε καλοήγη και κακοήγη. Τα καλοήγη νεοπλάσματα είναι συνήθως αθώα και έχουν βραδύ ρυθμό αύξησης. Τα κύτταρά τους είναι καλώς διαφοροποιημένα και περιβάλλονται από κάψα, η οποία λειτουργεί ως φραγμός, δεν επιτρέπει δηλαδή την επέκταση του νεοπλάσματος σε παρακείμενους ιστούς. Σπανιότατα, εν τούτοις, μπορεί να αποδειχθούν θανατηφόρα. Τα κακοήγη νεοπλάσματα αποτελούνται από κύτταρα ατελώς διαφοροποιημένα, που παρουσιάζουν απροσδόκητες λειτουργίες και ταχύ ρυθμό αύξησης και πολλαπλασιασμού. Βασικό τους χαρακτηριστικό είναι η ικανότητα διήθησης και καταστροφής των παρακείμενων δομών και η επέκταση και η εξακτάστασή τους σε απομακρυσμένες εστίες (μετάσταση), προκαλώντας δυνητικά (αλλά όχι πάντοτε) το θάνατο. Η ονοματολογία τους εξαρτάται από την κυτταρική τους προέλευση: τα

σαρκώματα έχουν μεσεγχυματική προέλευση, τα *καρκινώματα* είναι επιθηλιακής προέλευσης, τα *λεμφώματα* είναι κακοήθεις όγκοι των λεμφοκυττάρων και οι *λευχαιμίες* κακοήθεις όγκοι των λευκών αιμοσφαιρίων.

Όλα τα νεοπλάσματα αποτελούνται από δύο βασικά στοιχεία: το *παρέγχυμα*, το σύνολο δηλαδή των νεοπλασματικών κυττάρων, προϊόν του ανώμαλου πολλαπλασιασμού ενός αρχικού κυττάρου, και το *στρώμα*, που αποτελείται από αγγεία, από ινοβλάστες, από φλεγμονώδη κύτταρα και από ανοσιακά κύτταρα. Το στρώμα αλληλεπιδρά με το παρέγχυμα, επιτελώντας τροφικό και σπληνικό ρόλο σε αυτό. Ο ρόλος του στρώματος στην εξέλιξη του νεοπλάσματος είναι εξίσου σημαντικός με αυτόν του παρεγχύματος.

Κυτταρικός κύκλος και καρκίνος

Ο καρκίνος οφείλεται σε διαταραχή του κυτταρικού κύκλου. Ο φυσιολογικός κυτταρικός κύκλος είναι μία απόλυτα ελεγχόμενη και αυστηρή διαδοχή γεγονότων που ακολουθεί ένα κύτταρο, προκειμένου να αναπαραχθεί: αρχικά διπλασιάζει τα οργάνιδιά του και το DNA του και μετά διαιρείται (εικόνα 2). Χωρίζεται στη μεσόφαση και τη φάση Μ (μίτωση, κυτταροκίνηση). Η μεσόφαση διαρκεί σημαντικά περισσότερο και υποδιαιρείται σε 3 φάσεις: τη φάση G1 (αύξηση της κυτταρικής μάζας), τη φάση S (διπλασιασμός του κεντροσωματίου και σύνθεση του DNA) και τη φάση G2, όπου συνεχίζεται και ολοκληρώνεται η αύξηση της κυτταρικής μάζας. Στη μίτωση διαιρείται ο πυρήνας (αυτό γίνεται σε 5 διάδοχες φάσεις, την πρόφαση, την προμετάφαση, τη μετάφαση, την ανάφαση και την τελόφαση) και ακολουθεί η κυτταροκίνηση, όπου διαιρείται το κυτταρόπλασμα. Στο τέλος της φάσης Μ προκύπτουν δύο πανομοιότυπα κύτταρα, που εισέρχονται εκ νέου στη φάση G1, κλείνοντας τον κύκλο. Στο τέλος της φάσης G1 (ρυθμιστικό σημείο μετάβασης) το κύτταρο έχει τρεις δυνατότητες: (1) να προχωρήσει στη φάση S (2) να αποσυρθεί σε μία ανενεργό κατάσταση (φάση G0), στην οποία δεν πολλαπλασιάζεται και (3) να καθυστερήσει την εξέλιξη του κύκλου, έως ότου διορθώσει πιθανές γενετικές βλάβες· εάν αυτό δεν επιτευχθεί, το κύτταρο είτε οδηγείται στην απόπτωση

ΚΛΙΝΙΚΟ ΘΕΜΑ

ΟΙ ΘΕΜΕΛΙΩΔΕΙΣ ΑΡΧΕΣ ΤΗΣ ΟΓΚΟΓΕΝΕΣΗΣ ΚΑΙ ΤΟ ΠΡΟΤΥΠΟ ΤΗΣ ΟΡΘΟΚΟΛΙΚΗΣ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗΣ



(προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος) είτε προχωρά στη φάση S φέροντας γενετικές αλλοιώσεις, γεγονός που του προσδίδει προκαρκινικές ιδιότητες. Από τη G0 το κύτταρο ενδέχεται να μην επιστρέψει στον κυτταρικό κύκλο· αυτό συμβαίνει όταν ένα κύτταρο γηράσκει (μόνιμη διακοπή του κυτταρικού κύκλου) ή όταν δεν χρειάζεται να πολλαπλασιασθεί περισσότερο, όπως συμβαίνει στα μυϊκά κύτταρα. Το κύτταρο ενδέχεται επίσης να επανέλθει από τη G0 στη G1 σε άλλοτε άλλο χρονικό διάστημα, όπως συμβαίνει στα ηπατοκύτταρα.

Η εξέλιξη του κυτταρικού κύκλου ρυθμίζεται θετικά και αρνητικά από ειδικές πρωτεΐνες, τις κυκλίνες (cyclins), οι οποίες ενεργοποιούνται όταν δημιουργήσουν σύμπλοκο με τις κυκλινοεξαρτώμενες κινάσες (CDKs, Cyclin-Dependent-Kinases). Βασικά χρονικά ορόσημα δράσης του συμπλόκου αυτού είναι τα τρία μείζονα ρυθμιστικά σημεία μετάβασης (checkpoints), η μετάβαση από τη G1 στην S, από τη G2 στη M και από τη μετάφραση στην ανάφαση. Σε αυτά τα σημεία το κύτταρο ελέγχει εάν το κυτταρικό περιβάλλον είναι ευνοϊκό, εάν η αντιγραφή του DNA έχει γίνει πιστά και εάν το κύτταρο έχει την κατάλληλη μάζα. Εφόσον η απάντηση στα ερωτήματα αυτά είναι θετική, το κύτταρο προχωρά στην επόμενη φάση. Μεταλλάξεις στις κυκλίνες και στις CDKs ανευρίσκονται σε πλειάδα καρκίνων, όπως στον καρκίνο του παγκρέατος, στον καρκίνο του πνεύμονα και στα μελανώματα.

Οι αιτιολογικοί παράγοντες του καρκίνου

Τα αίτια του καρκίνου είναι κυρίως περιβαλλοντικά· μόνο το 15% των καρκίνων αποδίδεται σε αμιγή κληρονομική προδιάθεση. Περιβαλλοντικά καρκινογόνα αποτελούν οι διατροφικοί παράγοντες (όπως η συχνή χρήση επεξεργασμένου κόκκινου κρέατος, που σχετίζεται με τον καρκίνο του παχέος εντέρου και του ορθού), τα λοιμώδη αίτια (όπως ο ιός HPV και το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού, που σχετίζονται με τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας/πρωκτού και τον καρκίνο του στομάχου, αντίστοιχα), τα φυσικά αίτια (όπως η ακτινοβολία), το κάπνισμα και η κατάχρηση αλκοόλ (σχετίζονται με τον καρκίνο του πνεύμονα και τον πρωτοπαθή ηπατοκυτταρικό καρκίνο αντίστοιχα), ενώ το αναπαραγωγικό

ιστορικό και η παχυσαρκία σχετίζονται με καρκίνους του γυναικείου μαστού/γεννητικού συστήματος και του πεπτικού συστήματος αντίστοιχα. Επίκτητες προδιαθεσικές προκαρκινικές καταστάσεις

είναι οι χρόνιες φλεγμονές, όπως η ιδιοπαθής φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, η ανοσοανεπάρκεια και οι πρόδρομες καλοήθεις προκαρκινικές καταστάσεις (όπως οι καλοήθεις ορθοκολικοί πολύποδες). Τέλος, η πιθανότητα καρκινογένεσης αυξάνεται με την πάροδο της ηλικίας. Η αξία του περιβαλλοντικού παράγοντα στην ογκογένεση καταδεικνύεται από τη διαφορετική συχνότητα σχεδόν όλων των καρκίνων από χώρα σε χώρα και από τη συσχέτιση της συχνότητας πολλών καρκίνων με το δείκτη ανθρώπινης ανάπτυξης (human development index-HDI) μιας χώρας, ο οποίος καθορίζεται από το προσδόκιμο επιβίωσης, το επίπεδο εκπαίδευσης και το κατά κεφαλήν εισόδημα των πολιτών της χώρας αυτής.

Μεταλλάξεις και καρκίνος

Οι μεταλλάξεις (mutations) αναφέρονται στις αλλαγές στον αριθμό ή την αλληλουχία των βάσεων του DNA (ένθεση, απαλοιφή, μεταστροφή, μετάπτωση, διπλασιασμός). Οι μεταλλάξεις που οδηγούν σε μετάφραση διαφορετικής πρωτεΐνης ονομάζονται μη συνώνυμες. Οι μεταλλάξεις που κληρονομούνται είναι αυτές που υπάρχουν στο γενετικό υλικό ενός οργανισμού, μεταφέρονται στους γαμέτες του (ωάριο ή σπερματοζωάριο), στη συνέχεια με τη διαδικασία της γονιμοποίησης στο ζυγωτό και ακολούθως σε όλα τα σωματικά κύτταρα του αναπτυσσόμενου και του ενήλικα οργανισμού. Κληρονομήσιμες μεταλλάξεις είναι επίσης αυτές της βλαστικής σειράς, δηλαδή αυτές που συμβαίνουν αυθόρμητα στο ωάριο, στο σπερματοζωάριο ή στο ζυγωτό. Στην περίπτωση αυτή, το προσβεβλημένο άτομο, που προκύπτει από τη γονιμοποίηση του ωαρίου, εμφανίζει τη νόσο, όπως και οι απόγονοί του, όχι όμως οι γονείς του. Πιο συχνά οι μεταλλάξεις συμβαίνουν σε ένα κύτταρο κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης ενός συγκεκριμένου ιστού/οργάνου, όπως του μαστού ή του παχέος εντέρου. Αυτές αποκαλούνται σωματικές μεταλλάξεις και δεν κληρονομούνται στους απογόνους.



ΚΛΙΝΙΚΟ ΘΕΜΑ

ΟΙ ΘΕΜΕΛΙΩΔΕΙΣ ΑΡΧΕΣ ΤΗΣ ΟΓΚΟΓΕΝΕΣΗΣ ΚΑΙ
ΤΟ ΠΡΟΤΥΠΟ ΤΗΣ ΟΡΘΟΚΟΛΙΚΗΣ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗΣ

Δεν είναι όλες οι μεταλλάξεις σημαντικές για την καρκινογένεση. Οι καρκινογόνες μεταλλάξεις είναι αυτές που προσφέρουν εκλεκτικό πλεονέκτημα αύξησης και επιβίωσης στα κύτταρα και διακρίνονται σε εναρκτηρίες (gatekeeper mutations) και σε οδηγές (driver mutations): αυτές εκκινούν την καρκινογένεση ή δρουν στα κύτταρα, στα οποία αυτή έχει ήδη ξεκινήσει, αντίστοιχα. Η πλειοψηφία των μεταλλάξεων που απαντώνται στους καρκίνους δεν έχουν αιτιοπαθογενετική σχέση με αυτούς (passenger mutations), διότι είτε δεν είναι επιβλαβείς, είτε δεν οδηγούν στην έκφραση διαφορετικής πρωτεΐνης (συνώνυμες μεταλλάξεις). Επομένως, τα μεταλλαξιγόνα είναι άλλοτε καρκινογόνα και άλλοτε όχι. Οι βασικές κατηγορίες μεταλλαξιογόνων καρκινογόνων είναι τρεις: τα φυσικά αίτια, τα χημικά αίτια και οι ογκογόνοι μικροοργανισμοί.

Τα βασικά χαρακτηριστικά των καρκίνων

Ο καρκίνος είναι νόσος των αρχέγονων (βλαστικών) κυττάρων, δηλαδή των κυττάρων ενός ιστού που έχουν ταυτόχρονα δύο ιδιότητες, αφενός μεν να αυτοαναπαράγονται, αφετέρου δε να διαφοροποιούνται σε πολλούς τύπους ώριμων κυττάρων του ιστού αυτού. Υπάρχουν φυσιολογικά και καρκινικά βλαστικά κύτταρα. Η εναρκτηρία μετάλλαξη μετατρέπει ένα φυσιολογικό βλαστικό σε καρκινικό βλαστικό κύτταρο, του οποίου το γονιδίωμα μετατρέπεται σε ασταθές, γεγονός που το καθιστά επιρρεπές στην απόκτηση των χαρακτηριστικών-σφραγίδων του καρκίνου (hallmarks of cancer). Το βλαστικό κύτταρο με τον τρόπο αυτό εξελίσσεται και μετατρέπεται στο κύτταρο - ιδρυτή του καρκίνου.

Τα βασικά κυτταρικά χαρακτηριστικά-σφραγίδες που απαντώνται σε όλους τους τύπους καρκίνου είναι οκτώ: **1** η αυτονομία στα μηνύματα ανάπτυξης **2** η μη ανταπόκριση στα ανασταλτικά της ανάπτυξης μηνύματα **3** η αποφυγή της απόπτωσης **4** το ανεξάντλητο δυναμικό πολλαπλασιασμού, που οδηγεί στην αθανασία των καρκινικών κυττάρων **5** η συντηρούμενη αγγειογένεση **6** η διαφυγή τους από την ανοσολογική επιτήρηση και την ανοσιακή καταστροφή τους **7** η χρήση από το καρκινικό κύτταρο των μεταβολικών μονοπατιών προς όφελός

του και, τέλος **8** η ικανότητα διήθησης και μετάστασης. Η απόκτηση των ειδικών αυτών χαρακτηριστικών διευκολύνεται αφενός μεν μέσω της γενωμικής αστάθειας, αφετέρου δε μέσω της χρόνιας φλεγμονής.

Καρκινογένεση: πολυσταδιακή νόσος ή συνεχής;

Παρά το γεγονός ότι η καρκινογένεση διαδράμει πολλαπλά συναπτά στάδια, τόσο σε γονιδιακό όσο και σε φαινοτυπικό επίπεδο, η όλη διαδικασία αποτελεί ένα συνεχές. Τα αλληλοδιάδοχα στάδια προκύπτουν, επειδή το κύτταρο αποκτά βαθμιαία τα προαναφερθέντα χαρακτηριστικά. Κάθε χαρακτηριστικό-σφραγίδα αποκτάται σε διαφορετική χρονική αλληλουχία σε σχέση με τα άλλα στην εξέλιξη ενός εκάστου καρκίνου και προκύπτει από το συνδυασμό διαφορετικών γενετικών τροποποιήσεων από καρκίνο σε καρκίνο.

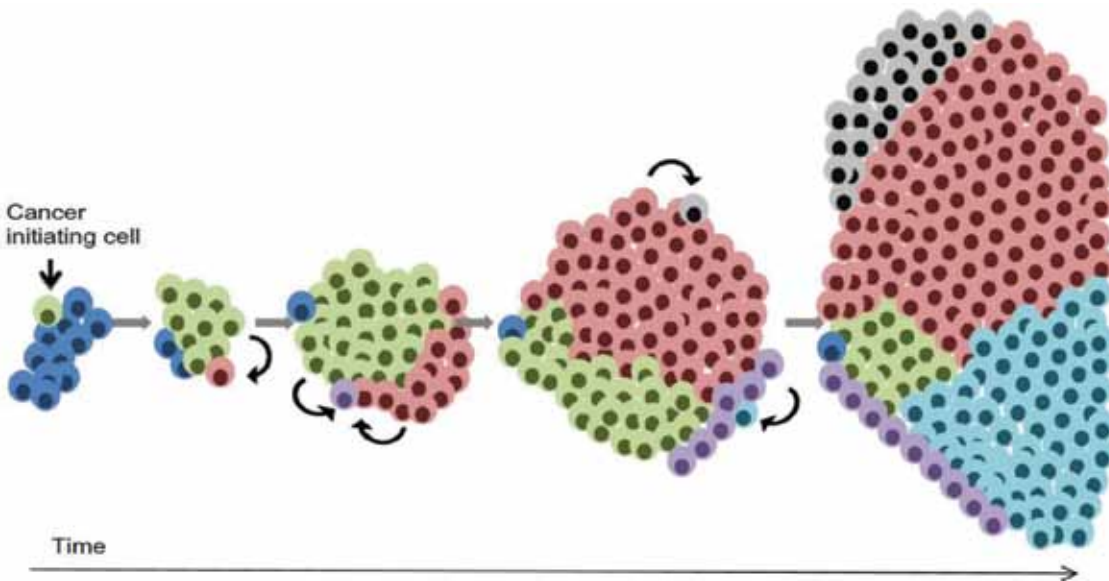
Παρά την πληθώρα των ενδιάμεσων σταδίων, ο κάθε καρκίνος αναπτύσσεται σε 4 διακριτά στάδια. Η έναρξη του (initiation) επάγεται από gatekeeper μεταλλάξεις και οδηγεί σε πρόδρομες μη καρκινικές αλλοιώσεις. Αυτό το στάδιο είναι αντιστρεπτό και δημιουργεί το έδαφος, πάνω στο οποίο θα επιδράσουν άλλες μεταλλάξεις (επαγωγείς του πολλαπλασιασμού), που θα οδηγήσουν τελικά στην προώθηση (promotion) της καρκινογένεσης. Η προώθηση είναι μη αντιστρεπτή διαδικασία και οδηγεί, μετά πάροδο ποικίλλοντος λανθάνοντος χρόνου, στην εξέλιξη ή πρόοδο (progression) του καρκίνου. Στο στάδιο αυτό οι όγκοι έχουν σημαντικά αυξημένο δυναμικό κακοήθειας, το οποίο έχει αποκτηθεί με προσθετικό τρόπο. Αυτό οφείλεται στη διαδοχική εμφάνιση υποπληθυσμών κυττάρων, τα οποία αποκτούν σταδιακά όλο και περισσότερα από τα προαναφερθέντα χαρακτηριστικά του καρκίνου, με αποτέλεσμα τη δημιουργία ενός καρκινικού ιστού, φαινοτυπικά και γονιδιακά ετερογενούς, με επιθετική συμπεριφορά. Τελευταίο διακριτό στάδιο είναι η μεταστατική νόσος.

Η διαδικασία καρκινογένεσης προσομοιάζει στην εξέλιξη των ειδών

Από εξελικτική άποψη, η καρκινογένεση κατευθύνεται με τη δύναμη της φυσικής επιλογής: ο κυτταρικός

ΚΛΙΝΙΚΟ ΘΕΜΑ

ΟΙ ΘΕΜΕΛΙΩΔΕΙΣ ΑΡΧΕΣ ΤΗΣ ΟΓΚΟΓΕΝΕΣΗΣ ΚΑΙ ΤΟ ΠΡΟΤΥΠΟ ΤΗΣ ΟΡΘΟΚΟΛΙΚΗΣ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗΣ



Εικόνα 1: Η φυσική επιλογή και η κλωνική προέλευση των καρκίνων.

κλώνος που επιβιώνει δεν είναι αυτός που αναπτύσσεται γρηγορότερα, αλλά αυτός που προσαρμόζεται στις εχθρικές περιβαλλοντικές συνθήκες (όπως η άμυνα του οργανισμού και η αντικαρκινική θεραπεία) με τέτοιες αλλαγές στο φαινότυπό του, που του εξασφαλίζουν αντοχή και τον καθιστούν ικανό να επιβιώσει. Οι εναρκτήριες μεταλλάξεις, που προσφέρουν εκλεκτικό πλεονέκτημα αύξησης και/ή επιβίωσης στο κύτταρο-ιδρυτή, οδηγούν στον πολλαπλασιασμό του εις βάρος των φυσιολογικών παρακείμενων κυττάρων, ως αποτέλεσμα της φυσικής επιλογής. Με τον τρόπο αυτό δημιουργείται ο αρχικός κλώνος. Τα κύτταρα του κλώνου αυτού έχουν πολλαπλασιασθεί ανεξέλεγκτα, περιφρονώντας τους φυσιολογικούς περιοριστικούς μηχανισμούς ανάπτυξης και πολλαπλασιασμού. Σε κάποιο από τα κύτταρα του κλώνου αυτού προκύπτουν αυθόρμητα επιπρόσθετες μεταλλάξεις, με αποτέλεσμα τη δημιουργία καινούργιου κλώνου, που φέρει περισσότερες μεταλλάξεις και υπερτερεί εις βάρος των υπολοίπων κυττάρων του αρχικού κλώνου. Εν τέλει, ο αρχικός καρκινικός ιστός αποτελείται από κύτταρα δύο κλωνικών πληθυσμών. Διαδοχικά κύματα κλωνικής επέκτασης που καθοδηγούνται από τη φυσική επιλογή οδηγούν τελικά στη δημιουργία καρκινικού ιστού, του οποίου τα κύτταρα είναι ετερογενή, εξαι-

τίας των πολλών διαφορετικών πληθυσμών κυττάρων, οι οποίοι διαφέρουν μεταξύ τους στο σύνολο των μεταλλάξεων που φέρουν στο γονιδίωμά τους (εικόνα 1).

Ογκογονίδια και ογκοκατασταλτικά γονίδια

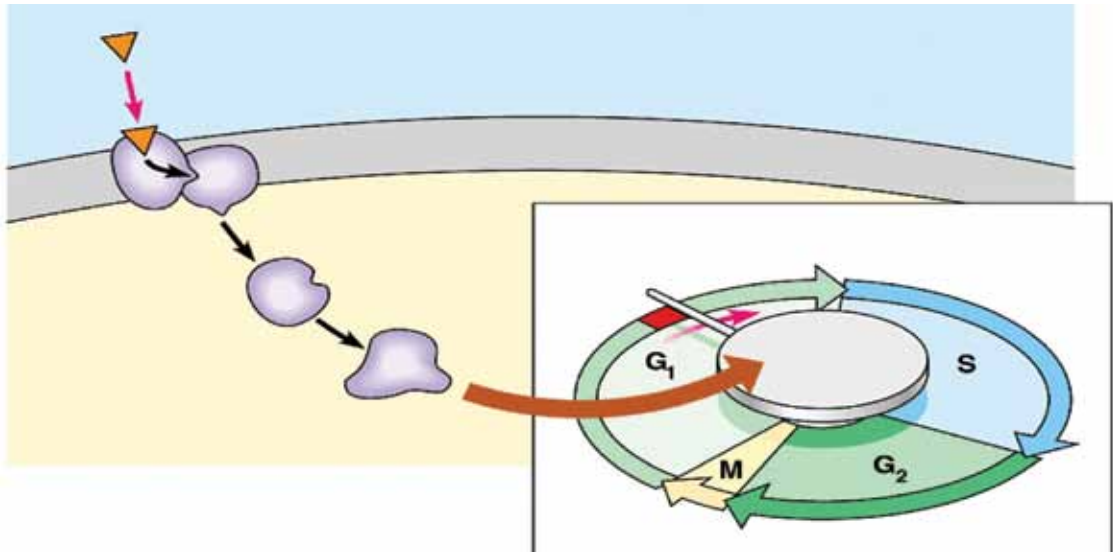
Τα ογκογονίδια είναι μεταλλαγμένα ή υπερεκφρασμένα πρωτοογκογονίδια, φυσιολογικά δηλαδή γονίδια, των οποίων τα πρωτεϊνικά προϊόντα επάγουν τον φυσιολογικό κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Τα ογκογονίδια δρουν αυτόνομα, έχοντας χάσει την εξάρτησή τους από τα σήματα που περιορίζουν τη φυσιολογική κυτταρική αύξηση. Αποτέλεσμα της έκφρασής τους είναι η παραγωγή ογκοπρωτεϊνών. Σε αυτές ανήκουν οι αυξητικοί παράγοντες, οι υποδοχείς των αυξητικών παραγόντων, οι πρωτεΐνες μεταγωγής σήματος, οι πυρηνικοί μεταγραφικοί παράγοντες καθώς και μεταλλαγμένες κυκλίνες ή κυκλινοεξαρτώμενες κινάσες (εικόνα 2).

Κοινό τελικό αποτέλεσμα των δράσεων των ογκοπρωτεϊνών είναι η επιτάχυνση και η αδιάκοπη ροή του κυτταρικού κύκλου με συνέπεια τον ανεξέλεγκτο κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Κλασικό παράδειγμα ογκογονιδίου είναι το Ras, το οποίο βρίσκεται συχνά μεταλλαγμένο στον ορθοκολικό καρκίνο και στον καρκίνο του παγκρέατος.



ΚΛΙΝΙΚΟ ΘΕΜΑ

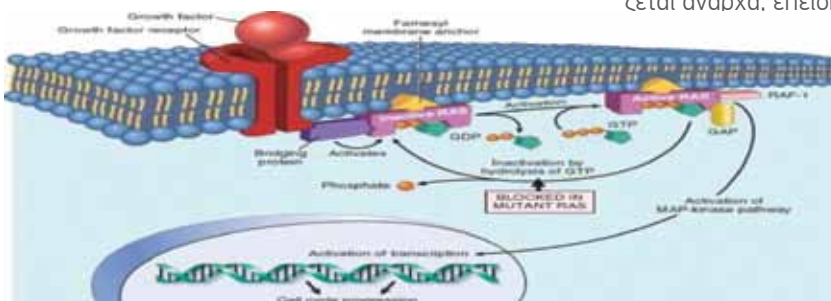
ΟΙ ΘΕΜΕΛΙΩΔΕΙΣ ΑΡΧΕΣ ΤΗΣ ΟΓΚΟΓΕΝΕΣΗΣ ΚΑΙ
ΤΟ ΠΡΟΤΥΠΟ ΤΗΣ ΟΡΘΟΚΟΛΙΚΗΣ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗΣ



Εικόνα 2: Η δράση των ογκοπρωτεϊνών (Copyright 2003© Pearson Education, Inc. Publishing as Benjamin Cummings).

Οι μεταλλάξεις στο K-ras (το βασικότερο μέλος της οικογένειας των ογκογονιδίων Ras) αποτελούν τις συχνότερες γενετικές τροποποιήσεις και, ταυτόχρονα, τις κυρίαρχες οδηγές μεταλλάξεις στον ορθοκολικό καρκίνο. Προϊόν του ογκογονιδίου Ras είναι η πρωτεΐνη RAS, η οποία υπό φυσιολογικές συνθήκες συνδέει τα εξωκυττάρια μηνύματα με τις ενδοκυττάριες λειτουργίες. Στην ενεργοποιημένη της μορφή (ογκοπρωτεΐνη) η RAS είναι σταθερά συνδεδεμένη με GTP και δρα αυτόνομα, ανεξάρτητα από τα εξωκυττάρια μηνύματα · με τον τρόπο αυτό επάγει συνεχώς τον καταρράκτη των αντιδράσεων που οδηγούν στην ενεργοποίηση της μεταγραφής, οδηγώντας στην επιτάχυνση του πολλαπλασιασμού και στην ογκογένεση (εικόνα 3).

Τα ογκοκατασταλτικά γονίδια εκφράζουν πρωτεΐνες, οι οποίες παρέχουν μοριακά φρένα στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Τα σημαντικότερα είναι το γονίδιο του ρετινοβλαστώματος (Rb) και το γονίδιο TP53. Το Rb κυβερνά τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό: όταν είναι ενεργό δρα φυσιολογικά στο χρονικό σημείο μετάβασης G1/S, διακόπτοντας τον κυτταρικό κύκλο. Το TP53 είναι ο φρουρός του γονιδιώματος, διότι έχει την ιδιότητα να ανιχνεύει την κυτταρική ανοξία και την καταστροφή ή την ανώμαλη μεταγραφή του γονιδιώματος · στις συνθήκες αυτές κατευθύνει τα κύτταρα στην προσωρινή αναστολή του κυτταρικού κύκλου ή στην απόπτωση. Η αναστολή αυτή συμβαίνει στα σημεία μετάβασης G1/S και G2/M και προϋποθέτει την φυσιολογική λειτουργία του TP53. Κρίσιμες μεταλλάξεις στα Rb/TP53 παρακάμπτουν τα σημεία ελέγχου και το κύτταρο πολλαπλασιάζεται άναρχα, επειδή δεν «αισθάνεται» τους παράγοντες



Εικόνα 3: Η ενεργοποιημένη μορφή της πρωτεΐνης RAS οδηγεί σε συνεχή ενεργοποίηση της μεταγραφής και στην πρόοδο του κυτταρικού κύκλου, προάγοντας την ογκογένεση.

ΚΛΙΝΙΚΟ ΘΕΜΑ

ΟΙ ΘΕΜΕΛΙΩΔΕΙΣ ΑΡΧΕΣ ΤΗΣ ΟΓΚΟΓΕΝΕΣΗΣ ΚΑΙ ΤΟ ΠΡΟΤΥΠΟ ΤΗΣ ΟΡΘΟΚΟΛΙΚΗΣ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗΣ



που οδηγούν σε προστατευτική αναστολή του κυτταρικού κύκλου και καθίσταται με τον τρόπο αυτό καρκινικό.

Η αθανασία των καρκινικών κυττάρων ως προάγγελος των μεταστάσεων

Ίσως το σημαντικότερο από τα χαρακτηριστικά του καρκίνου είναι το ανεξάντλητο δυναμικό πολλαπλασιασμού των καρκινικών κυττάρων, το οποίο εξασφαλίζει την αθανασία τους. Τα περισσότερα ανθρώπινα κύτταρα διαθέτουν την ικανότητα να διπλασιάζονται μέχρι 60-70

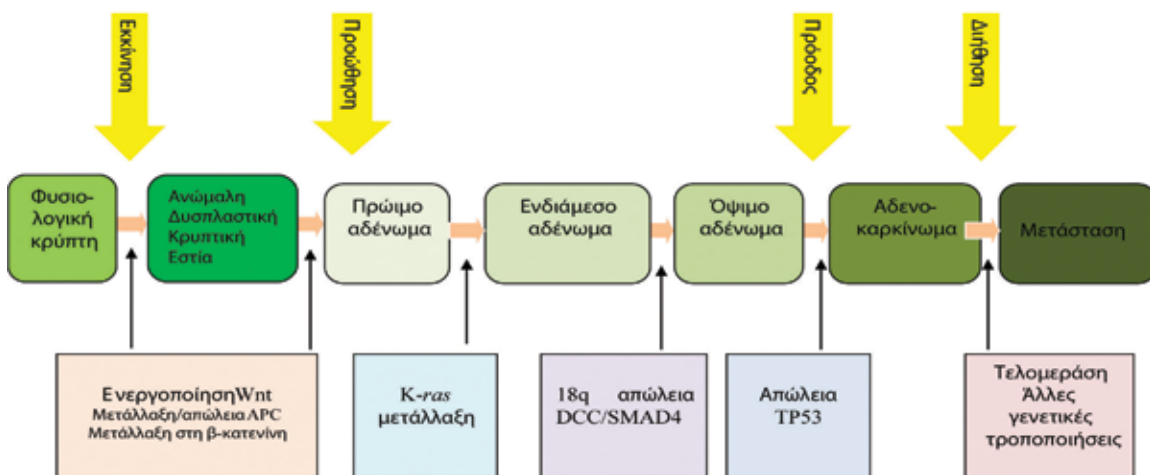
φορές. Φυσιολογικά, σε κάθε κυτταρικό κύκλο τα τελομερίδια (επαναλαμβανόμενες αλληλουχίες νουκλεοτιδίων στα άκρα των χρωμοσωμάτων, με ρόλο να προστατεύουν τα χρωμοσώματα) βραχύνονται. Όταν το μήκος των τελομεριδίων πέσει κάτω από ένα κριτικό όριο, αρχικά τα κύτταρα εισέρχονται σε διαδικασία γήρανσης και ακολούθως υφίστανται μιτωτική κρίση και πεθαίνουν. Αντιθέτως, τα καρκινικά κύτταρα αναπτύσσουν μηχανισμούς αιώνιας νιότης, λόγω διατήρησης του μήκους των τελομεριδίων, γεγονός που στο 85-95% των καρκίνων οφείλεται στην έκφραση του ενζύμου τελομεράση, η οποία προσθέτει αλληλουχίες στα τελομερίδια.

Η μεταστατική διαδικασία ακολουθεί τα εξής βήματα : (1) απώλεια της συνοχής των νεοπλασματικών κυττάρων μεταξύ τους (2) προσκόλληση των καρκινικών κυττάρων

στη βασική μεμβράνη (3) διάσπαση-διήθηση της βασικής μεμβράνης (4) διασπορά και πολλαπλασιασμός των καρκινικών κυττάρων στη συστηματική κυκλοφορία (5) εξαγγείωση των καρκινικών κυττάρων και, τέλος, (6) ανάπτυξη της μεταστατικής εστίας. Μόνο μερικοί κλώνοι από τον ετερογενή πληθυσμό του όγκου κατορθώνουν να ολοκληρώσουν όλες τις φάσεις της διεργασίας· αυτοί τελικά μεθίστανται σε απομακρυσμένες θέσεις. Τα γονίδια που ευνοούν τη μετατροπή των επιθηλιακών κυττάρων σε μεσεγχυματικά (EMT=epithelial-mesenchymal transition, επιθηλιο-μεσεγχυματική μετατροπή) αυξάνουν το μεταστατικό δυναμικό, διότι τα μεσεγχυματικά κύτταρα έχουν την ικανότητα της διαπίδυσης από ιστό σε ιστό. Εκτός από την αιματογενή, άλλοι οδοί μεταστατικής διασποράς των καρκινικών κυττάρων είναι η λεμφογενής (μέσω των επιχώριων λεμφαγγείων) και η κατά συνέχεια ιστού.

Η ορθοκολική καρκινογένεση: το πρότυπο της καρκινογένεσης

Το πρότυπο για την καρκινογένεση θεωρείται η διαδοχή των γεγονότων, που επάγουν τη μετατροπή του φυσιολογικού ορθοκολικού βλεννογόνου σε δυσπλαστικό καλοήγη πολύποδα (αδένωμα) και του τελευταίου σε ορθοκολικό αδενοκαρκίνωμα (αλληλουχία αδενώματος-καρκινώματος, εικόνα 4).



Εικόνα 4: Η ανάπτυξη του ορθοκολικού καρκίνου :



ΚΛΙΝΙΚΟ ΘΕΜΑ

ΟΙ ΘΕΜΕΛΙΩΔΕΙΣ ΑΡΧΕΣ ΤΗΣ ΟΓΚΟΓΕΝΕΣΗΣ ΚΑΙ
ΤΟ ΠΡΟΤΥΠΟ ΤΗΣ ΟΡΘΟΚΟΛΙΚΗΣ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗΣ

Από την ενδελεχή μελέτη των ενδιάμεσων σταδίων της ορθοκολικής καρκινογένεσης προκύπτουν τα ακόλουθα συμπεράσματα, των οποίων η ισχύς είναι οικουμενική, με εφαρμογή στη συντριπτική πλειοψηφία των κακοήθων νεοπλασμάτων :

1. Η διαδικασία της καρκινογένεσης είναι ένα συνεχές.
2. Ο καρκίνος είναι το αποτέλεσμα της βαθμιαίας άθροισης πολλαπλών, επιλεγμένων κλωνικά, σωματικών μεταλλάξεων, οι οποίες εξαναγκάζουν το φυσιολογικό επιθήλιο να μεταμορφωθεί σε δυσπλαστικό και αυτό σε καρκίνωμα.
3. Συγκεκριμένα γενετικά συμβάντα έχουν ως συνέπεια διακριτές μορφολογικές ιστικές αλλαγές (εικόνα 4).
4. Η μεταμόρφωση του φυσιολογικού σε καρκινικό ιστό διέρχεται υποχρεωτικά από ένα ενδιάμεσο καλόηθες προκαρκινικό στάδιο (στο παχύ έντερο : αδένωμα ή καλόηθες πολύποδας).
5. Τα τέσσερα διακριτά στάδια της καρκινογένεσης είναι το αποτέλεσμα διαφορετικών μεταλλάξεων, οι οποίες επάγονται σε συγκεκριμένη χρονική αλληλουχία κατά την εξέλιξη του καρκίνου.
6. Τα χαρακτηριστικά-σφραγίδες του καρκίνου αλληλοεξαρτώνται και αλληλοενισχύονται.
7. Ο καρκίνος είναι γενετική νόσος: αν και στην πλειοψηφία του δεν κληρονομείται, μερικές οικογένειες είναι πιο επιρρεπείς στο να αποκτήσουν συγκεκριμένους καρκίνους. Η κληρονομική προδιάθεση για έναν συγκεκριμένο καρκίνο αναφέρεται στη μεταφορά από γενιά σε γενιά γενετικών τροποποιήσεων : αφενός των διαφορετικών φυσιολογικών παραλλαγών στην αλληλουχία των νουκλεοτιδίων μερικών γονιδίων (πολυμορφισμοί μονήρους νουκλεοτιδίου - SNPs) και αφετέρου των ογκογόνων μεταλλάξεων. Οι μεταλλάξεις αυτές ενδέχεται να αφορούν σε αλλαγές στη νουκλεοτιδική αλληλουχία είτε των ιδίων είτε διαφορετικών γονιδίων από αυτά που είναι φυσιολογικά παραλλαγμένα (κληρονομούμενες SNPs).
8. Ο καρκίνος οφείλεται στην αλληλεπίδραση του γενετικού παράγοντα (κληρονομούμενες γενετικές τροποποιήσεις και σωματικές μεταλλάξεις που επισυμβαίνουν κατά τα ενδιάμεσα στάδια της ογκογένεσης ενός συγκεκριμένου ιστού) με τον περιβαλλοντικό παράγοντα (περιβαλλοντικά καρκινογόνα).
9. Οι επιγενετικές αλλαγές στην έκφραση των γονιδίων, αντιστρεπτές δηλαδή αλλαγές στην έκφρασή τους που δεν οφείλονται σε αλλαγές στην αλληλουχία του DNA (δεν είναι μεταλλάξεις), παίζουν κριτικό ρόλο στη εξέλιξη του καρκίνου. Το αντιπροσωπευτικότερο δείγμα επιγενετικής ρύθμισης του καρκίνου είναι τα microRNAs, μικρά (μήκους 18-25 νουκλεοτιδίων) μόρια RNA, τα οποία μετά τη μεταγραφή τους δεν μεταφράζονται σε πρωτεΐνες, αλλά αναστέλλουν τη μετάφραση άλλων mRNAs, κυρίως αυτών των ογκοκατασταλτικών γονιδίων.
10. Η αστάθεια του γονιδιώματος ή γενωμική αστάθεια (genomic instability) συμβαίνει όταν δυσλειτουργούν οι προστατευτικοί μηχανισμοί επιδιόρθωσης των μεταλλάξεων και των χρωμοσωμικών αλλοιώσεων. Η γενωμική αστάθεια είναι ο καταλύτης της κακοήθειας, καθώς επισπεύδει την απόκτηση των οδηγών μεταλλάξεων και καθιστά το κύτταρο ικανό και επιρρεπές στο να αποκτήσει (δυσνητικά όλα) τα χαρακτηριστικά-σφραγίδες του καρκίνου.

Βιβλιογραφία

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet - Tieulent J and Jemal A: Global cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin 65 (2): 87-108, 2015.
2. Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends--An Update. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2016 Jan; 25(1):16-27.
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D and Bray F: Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer 136 (5): E359-86 2015. doi: 10.1002/ijc.29210. Epub 2014 Oct 9.

ΚΛΙΝΙΚΟ ΘΕΜΑ

ΟΙ ΘΕΜΕΛΙΩΔΕΙΣ ΑΡΧΕΣ ΤΗΣ ΟΓΚΟΓΕΝΕΣΗΣ ΚΑΙ ΤΟ ΠΡΟΤΥΠΟ ΤΗΣ ΟΡΘΟΚΟΛΙΚΗΣ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗΣ



4. Boward B, Wu T, Dalton S: Concise Review: Control of Cell Fate Through Cell Cycle and Pluripotency Networks. *Stem Cells*. 2016 Jun; 34(6):1427-36.
5. You W, Henneberg M. Cancer incidence increasing globally: The role of relaxed natural selection. *Evol Appl*. 2017 Aug 24; 11(2):140-152.
6. Greaves M: Evolutionary determinants of cancer. *Cancer Discov*. 2015 Aug; 5(8):806-20.
7. Hanahan and Weinberg RA: Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011. 144 (5): 646-674.
8. Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, Zhou S, Diaz LA Jr and Kinzler KW: Cancer genome landscapes. *Science* 339: 1546-1558, 2013.
9. Halazonetis TD, Gorgoulis VG and Bartek J: An oncogene-induced DNA damage model for cancer development. *Science* 319: 1352-1355, 2008.
10. Kumar R, Sukumar S and Barbacid M: Activation of ras oncogenes preceding the onset of neoplasia. *Science* 248: 1101-1104, 1990.
11. Le Rolle AF, Chiu TK, Zeng Z, Shia J, Weiser MR, Paty PB and Chiu VK: Oncogenic KRAS activates an embryonic stem cell-like program in human colon cancer initiation. *Oncotarget* 7: 2159-2174, 2016.
12. Velho S, Moutinho C, Cirnes L, Albuquerque C, Hamelin R, Schmitt F, Carneiro F, Oliveira C and Seruca R: BRAF, KRAS and PIK3CA mutations in colorectal serrated polyps and cancer: primary or secondary genetic events in colorectal carcinogenesis? *BMC Cancer* 8: 255, 2008.
13. Grabocka E, Comisso C and Bar-Sagi D: Molecular pathways: targeting the dependence of mutant RAS cancers on the DNA damage response. *Clin Cancer Res* 21: 1243-1247, 2015.
14. Malumbres M and Barbacid M: RAS oncogenes: the first 30 years. *Nat Rev Cancer* 3 (6):459-465, 2003. Doi: 10.1038/nrc1097. Review. Erratum in: *Nat Rev Cancer*. 2003 Sep; 3 (9):708.
15. Karnoub AE and Weinberg RA: Ras oncogenes: split personalities. *Nat Rev Mol Cell Biol* 9: 517-531, 2008.
16. Margetis N, Kouloukoussa M, Pavlou K, Vrakas S, Mariolis-Sapsakos T. K-ras Mutations as the Earliest Driving Force in a Subset of Colorectal Carcinomas. *In Vivo*. 2017, 31(4):527-542.
17. Goh AM, Coffill CR and Lane D: The role of mutant p53 in human cancer. *J Pathol*. 2011 Jan; 223(2):116-26.
18. Ahn DH, Ciombor KK, Mikhail S and Bekaii-Saab T: Genomic diversity of colorectal cancer: Changing landscape and emerging targets. *World J Gastroenterol* 22: 5668-5677, 2016.
19. Gerlinger M, Rowan AJ, Horswell S, Math M, Larkin J, Endesfelder D et al: Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *N Engl J Med*. 2012 Mar 8; 366(10):883-892.
20. Obuch JC and Ahnen DJ: Colorectal Cancer: Genetics is Changing Everything. *Gastroenterol Clin North Am* 45: 459-476, 2016.
21. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger AC, Leppert M et al: Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med* 319: 525-532, 1988.
22. Fearon ER and Vogelstein B: A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 61: 759-767, 1990.
23. Grady WM and Carethers JM: Genomic and epigenetic instability in colorectal cancer pathogenesis. *Gastroenterology* 135 (4):1079-1099, 2008.
24. Leslie A, Carey FA, Pratt NR and Steele RJ: The colorectal adenoma - carcinoma sequence. *Br J Surg* 89 (7):845-860, 2002.
25. Worthley DL, Whitehall VL, Spring KJ, Leggett BA. Colorectal carcinogenesis: road maps to cancer. *World J Gastroenterol*. 2007; 13: 3784-3791.
26. Magee JA, Piskounova E, Morrison SJ. Cancer stem cells: impact, heterogeneity, and uncertainty. *Cancer Cell*. 2012 Mar 20; 21(3):283-96.
27. Zeuner A, Todaro M, Stassi G and De Maria R: Colorectal cancer stem cells: from the crypt to the clinic. *Cell Stem Cell* 15 (6):692-705, 2014.
28. Spano D, Heck C, De Antonellis P, Christofori G and Zollo M: Molecular networks that regulate cancer metastasis. *Semin* 2012 Jun; 22 (3) :234-49.
29. Slaby O, Svoboda M, Michalek J and Vyzula R: MicroRNAs in colorectal cancer: translation of molecular biology into clinical application. *Mol Cancer* 8:102, 2009. Doi: 10.1186/1476-4598-8-102.
30. Macfarlane LA and Murphy PR: MicroRNA: Biogenesis, Function and Role in Cancer. *Curr Genomics* 11 (7):537-561, 2010.



ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΟ ΘΕΜΑ

ΠΟΛΥΠΟΔΕΣ ΣΤΟΜΑΧΟΥ

Αναστάσιος Καρλαύτης, Ζαμπέλη Ευανθία

Αποτελεί κοινή παραδοχή ότι ο Ελληνικός χώρος υπήρξε κοιτίδα του πολιτισμού και της επιστήμης. Εξαίρεση δε θα μπορούσε να είναι ο κλάδος της ιατρικής και μάλιστα ακόμη και ο τομέας της ενδοσκόπησης. Έτσι λοιπόν, πρώτος ο Ιπποκράτης περιέγραψε τη χρήση ενός διαστολέα για τη διάγνωση και θεραπεία των αιμορροΐδων, για να φτάσουμε στο 1868 όπου ο Kussmaul διενήργησε την πρώτη γαστροσκόπηση και στη συνέχεια με την αλματώδη ανάπτυξη της τεχνολογίας οδηγηθήκαμε στα σύγχρονα ενδοσκόπια που τόσο ευρέως χρησιμοποιούνται στην καθ' ημέρα κλινική πράξη.

Συνέπεια της αυξανόμενης συχνότητας διενέργειας των ενδοσκοπήσεων και δη των γαστροσκοπήσεων είναι και η παράλληλη αύξηση της αναγνώρισης νέων παθολογικών οντοτήτων όπως για παράδειγμα οι πολύποδες του στομάχου. Ο όρος γαστρικός πολύποδας περιλαμβάνει μια ευρεία ομάδα βλαβών του στομάχου, η οποία μπορεί να κατηγοριοποιηθεί αναλόγως του στρώματος του γαστρικού τοιχώματος από την οποία προέρχεται. Μια αδρή κατάταξη είναι αυτή μεταξύ των επιθηλιακών πολυπόδων (κυστικοί πολύποδες θόλου, υπερπλαστικοί, αδενωματώδεις, αμαρτωματώδεις) και οι μη βλεννογονικοί ενδοτοιχωματικοί πολύποδες (π.χ GIST, λειομειώματα, ινώματα, ινομυώματα, λιπώματα, έκτοπο πάγκρεας, γαστρικά καρκινοειδή, φλεγμονώδεις ινώδεις πολύποδες). Οι επιθηλιακοί πολύποδες ανευρίσκονται στο 0.5%-23% των ασθενών που υποβάλλονται σε γαστροσκόπηση για οποιοδήποτε σύμπτωμα ενώ υπολογίζεται ότι ο επιπολασμός τους στο γενικό πληθυσμό κυμαίνεται μεταξύ 0.8% και 2,4%. Αντικείμενο ανάπτυξης του παρόντος άρθρου θα αποτελέσει η πρώτη κατηγορία πολυπόδων λόγω της αυξημένης συχνότητας ανεύρεσής τους όπως επίσης και οι φλεγμονώδεις ινώδεις πολύποδες που πολλές φορές συγχέονται με την πρότερη κατηγορία.

Κυστικοί πολύποδες θόλου (fundus gland polyps –FGPs)

Οι FGPs αποτελούν τη συχνότερη μορφή πολυπόδων του στομάχου και δύνανται να παρατηρηθούν στο 0,8%-23% των διενεργηθέντων ενδοσκοπήσεων. Αποτελούν τη συχνότερη μορφή καλοθών επιθηλιακών γαστρικών πολυπόδων (17%-77%). Απαντώνται συχνότερα στις γυναίκες και στον δυτικό κόσμο σε σχέση με τους άντρες και τους κατοίκους ανατολικών χωρών, αντίστοιχα.

Οι FGPs δύνανται να είναι σποραδικοί, να σχετίζονται με τη λήψη αναστολέων αντλίας πρωτονίων (ΑΑΠ) ή να απαντώνται στα πλαίσια του συνδρόμου της οικογενούς αδενωματώδους πολυποδίας.

Οι σποραδικοί πολύποδες συνήθως προκαλούνται από μετάλλαξη στο γονίδιο της β-κατενίνης. Είναι επίπεδοι, μονήρεις ή πολλαπλοί και απαντώνται κυρίως στο θόλο και στο σώμα. Το μέγεθος τους ποικίλει από 1 έως 8 χιλιοστά και συνήθως είναι μικρότεροι του μισού εκατοστού και λιγότεροι από δέκα. Ενδοσκοπικά επικαλύπτονται από φυσιολογικό γαστρικό βλεννογόνο, τυπικά χωρίς να υπάρχει πέριξ ατροφικός βλεννογόνος ή εντερική μετάπλαση (Εικόνα 1). Χρησιμοποιώντας νεότερες ενδοσκοπικές τεχνικές όπως narrow band imaging δίδουν την εικόνα μελισσοκυρήθρας (honeycomb). Ιστολογικά δε χρειάζεται να χρησιμοποιηθούν ειδικές χρώσεις ή μοριακές αναλύσεις για τον ακριβή χαρακτηρισμό τους και συνήθως ανευρίσκονται ένας ή περισσότεροι οξυντικοί αδένες που επενδύονται από αποδιοργανωμένα επίπεδα τοιχωματικά και βλεννώδη κύτταρα. Μερικές φορές όταν η επιφάνεια του πολύποδα έχει διαβρωθεί μπορεί να παραπλανήσει τον παθολογοανατόμο και να δώσει την εντύπωση δυσπλασίας. Η αληθής δυσπλασία είναι εξαιρετικά σπάνια και απαντάται σε λιγότερο από 1% των ασθενών. Σε πρόσφατη μελέτη που ενέταξε 35.000 πολύ-



ποδες, χαμηλόβαθμη δυσπλασία ανευρεθεί στο 0,3% εξ αυτών και σε πολύ μικρότερα ποσοστά υψηλόβαθμη. Συνήθως οι δυσπλαστικές αλλοιώσεις παρατηρούνται σε πολύποδες μεγαλύτερους του 1cm. Δε σχετίζονται με λοίμωξη από ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού και μάλιστα έχει ειπωθεί ότι η ενεργός λοίμωξη μπορεί να δρα προστατευτικά στην εμφάνιση τους, χωρίς όμως αυτή η παρατήρηση να σημαίνει ότι δεν πρέπει να χορηγηθεί η κατάλληλη θεραπευτική αγωγή για το ελικοβακτηρίδιο.

Τέσσερα χρόνια μετά την εισαγωγή των ΑΑΠ στην καθ' ημέρα κλινική πράξη έγινε αντιληπτό ότι η χρήση τους μπορεί να σχετίζεται με την εμφάνιση FGPs. Έκτοτε μεταγενέστερες μελέτες έχουν επιβεβαιώσει αυτή την παρατήρηση. Μάλιστα σε μια πρόσφατη μετανάλυση φάνηκε ότι η χρήση ΑΑΠ διπλασίαζε την πιθανότητα εμφάνισης τους και ότι η δωδεκάμηνη συστηματική κατανάλωσή τους ήταν απαραίτητη προϋπόθεση για την ανάπτυξη τους. Έτερη μελέτη έδειξε ότι η διακοπή των φαρμάκων για 3 μήνες μπορούσε να οδηγήσει σε υποστροφή τους. Εμφανίζονται με την ίδια συχνότητα και στα δυο φύλα και έχουν περιγραφεί ακόμη και σε παιδιά που λαμβάνουν ΑΑΠ. Οι πολύποδες αυτοί συνήθως είναι μικρότεροι του 1cm και εντοπίζονται κυρίως στο εγγύς και μέσο τμήμα του σώματος του στομάχου. Ιστολογικά δε διαφέρουν από τους σποραδικούς αντίστοιχους πολύποδες. Οι ασθενείς συνήθως είναι αρνητικοί για H.pylori ενώ μεταγενέστερη λοίμωξη φαίνεται να οδηγεί σε υποστροφή τους.

Τέλος, FGPs δύναται να εμφανιστούν στο πλαίσιο συνδρόμων όπως της οικογενούς αδενωματώδους πολυποδίασεως (FAP) και των παραλλαγών της (attenuated FAP - AFAP) καθώς και του γαστρικού αδενοκαρκινώματος με εγγύς πολυποδίαση του στομάχου (GAPPS). Οι γαστρικοί πολύποδες ανευρίσκονται στο 23% με 100% των ασθενών με FAP και η κύρια θέση εντόπισης τους είναι ο θόλος και το σώμα. Ενδοσκοπικά είναι πολλαπλοί, μεγέθους 1-10mm και συνήθως επικαλύ-

πτονται από φυσιολογικό γαστρικό βλεννογόνο (Εικόνα 2). Σπάνια προκαλούν συμπτώματα. Η ανεύρεση πολλαπλών πολυπόδων (>20-50) στο στόμαχο και ιδιαίτερα όταν δεν συνυπάρχει χρήση ΑΑΠ, η βιοψία αναδείξει δυσπλασία και ο ασθενής είναι μικρότερος των 40 ετών θα πρέπει πάντα να εγείρει την υποψία συνδρόμου πολυποδίασης και να γίνεται έλεγχος του κατωτέρου πεπτικού. Ιστολογικά εμφανίζουν απλή υπερπλασία των αδενίων του θόλου με μικροκύστεις, ενώ το 50% των ασθενών εμφανίζει εστίες δυσπλασίας σε μερικούς εξ αυτών. Στις περισσότερες περιπτώσεις η δυσπλασία είναι χαμηλόβαθμη και παράγοντες κίνδυνου για την εμφάνιση της αποτελούν το μεγάλο μέγεθος των πολυπόδων και η παρουσία γαστρίτιδας του άντρου. Τέλος στο GAPPS φαίνεται ότι τα ποσοστά εξαλλαγής των πολυπόδων είναι υψηλότερα από την FAP και AFAP.

Υπερπλαστικοί πολύποδες

Αποτελούν τους δεύτερους σε συχνότητα πολύποδες του στομάχου με τα ποσοστά ανεύρεσης τους στις γαστροσκοπήσεις να ποικίλουν στις διάφορες μελέτες μεταξύ 14% και 40%. Η ονομασία τους πολλές φορές είναι παραπλανητική και δε θα πρέπει να συγχέονται με τους υπερπλαστικούς πολύποδες του παχέος εντέρου που δε χρήζουν ενδοσκοπικής επιτηρήσεως, έκτος αν διαγιγνώσκονται στο πλαίσιο κληρονομικού συνδρόμου. Εμφανίζονται με την ίδια συχνότητα και στα δυο φύλα και η μέση ηλικία διάγνωσης τους είναι τα 66 έτη. Μπορεί να είναι επίπεδοι ή έμμοχοι, συνήθως μικρότεροι των 2cm και συχνότερα εντοπίζονται στο άντρο, αν και μπορούν να εμφανιστούν και σε άλλες τοπογραφικές θέσεις του στομάχου. Συνήθως είναι μονήρεις. Η ύπαρξη πολλαπλών πολυπόδων θα πρέπει πάντα να εγείρει την υποψία κάποιου συνδρόμου πολυποδίασης. Ενδοσκοπικά μπορεί να επαλείφονται από φυσιολογικό γαστρικό βλεννογόνο, να παρουσιάζουν διαβρώσεις ή ακόμη και εξελκώσεις (Εικόνα 3). Με τη χρήση NBI εμφανίζουν πυκνό αγγειακό δίκτυο. Είναι



αποτέλεσμα του υπέρμετρου πολλαπλασιασμού των βλεννοπαραγωγών επιθηλιακών κυττάρων και κατά την ιστολογική εξέταση εμφανίζουν επιμήκη, ελικοειδή και διατεταμένα βοθρία του βλεννογόνου με κατάδυση αυτού στις βαθύτερες στιβάδες. Επίσης ανευρίσκονται έντονες αναγεννητικές επιθηλιακές αλλαγές και οίδημα του στρώματος με παράλληλη παρουσία φλεγμονωδών κυττάρων. Σε αρκετές περιπτώσεις στην επιφάνεια τους παρατηρούνται διαβρώσεις και εξελκώσεις. Παραλλαγή τους αποτελεί η πολυποειδής υπερπλασία των βοθρίων, η οποία μάλιστα θεωρείται πρόδρομη βλάβη. Σπάνια είναι συμπτωματικοί και συνήθως αποτελούν τυχαίο εύρημα. Οι μεγάλοι πολύποδες του άντρου δύναται να εξελκωθούν και ο ασθενής να εμφανιστεί με λανθάνουσα ή πιο σπάνια με ενεργό αιμορραγία. Έχει επίσης αναφερθεί και διαλείπουσα απόφραξη της γαστρικής εξόδου από μεγάλους έμισχους πολύποδες του άντρου.

Υπάρχει ισχυρά συσχέτιση μεταξύ των υπερπλαστικών πολυπόδων με την ατροφική γαστρίτιδα, τη γαστρίτιδα από *H. Pylori*, την κακοήγη αναιμία, την αντιδραστική και χυμική γαστρίτιδα ενώ δεν είναι λίγες οι φορές που ανευρίσκονται παρακείμενα γαστρικών αναστομώσεων. Επομένως είναι πολύ σημαντικό να λαμβάνονται και βιοψίες από τον πέριξ βλεννογόνο. Μάλιστα σε πολλές περιπτώσεις η εκκρίωση του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού αρκεί για την πλήρη υποστροφή τους.

Σε αντίθεση με τους FGPs έχουν μικρή αλλά σημαντική πιθανότητα εξαλλαγής (Εικόνα 4) και σχετίζονται με τη σύγχρονη παρουσία καρκίνου σε άλλα σημεία του στομάχου, ιδιαίτερα όταν σχετίζονται με ατροφική γαστρίτιδα. Υπάρχει μεγάλη ετερογένεια στις μελέτες για τα ποσοστά της δυνητικής τους κακοήθειας, η οποία οφείλεται σε Ασιατικές μελέτες όπου τα ποσοστά του καρκίνου του στομάχου είναι υψηλότερα στις εκεί περιοχές. Υπολογίζεται ότι 5%-37% εμπερικλείουν εντε-

ρική μεταπλαση, 2%-20% εστιακή δυσπλασία και 2%-6% φέρουν αδενοκαρκίνωμα. Μεγαλύτερος κίνδυνος για κακοήγη εξαλλαγή υφίσταται όταν ο πολύποδας είναι έμισχος και το μέγεθος του ξεπερνά το 1cm. Πέραν του ίδιου του πολύποδα και ο πέριξ βλεννογόνος έχει υψηλή πιθανότητα να κρύβει κακοήθεια, ίσως μάλιστα και σε μεγαλύτερα ποσοστά, γεγονός που τονίζει την αναγκαιότητα για λήψη βιοψιών και από αυτές τις περιοχές.

Αδενωματώδεις πολύποδες

Τα γαστρικά αδενώματα είναι αληθή νεοπλάσματα και είναι πρόδρομοι του γαστρικού καρκίνου. Είναι συχνότερα σε πληθυσμούς της Ανατολής βαίνοντας παράλληλα με την αυξημένη επίπτωση του γαστρικού καρκίνου σε αυτές τις περιοχές. Η συχνότητα τους σε Δυτικές χώρες είναι αρκετά μικρότερη και αποτελούν το 6%-10% όλων των γαστρικών πολυπόδων. Η διάγνωση τους γίνεται στη 6η με 7η δεκαετία της ζωής και εμφανίζονται με την ίδια συχνότητα και στα δυο φύλα. Αν και μπορεί να εμφανιστούν σε οποιοδήποτε σημείο του στομάχου η συχνότερη εντόπιση τους είναι στο άντρο και συνήθως είναι μονήρης. Σπάνια δίδουν συμπτώματα, όπως σιδηροπενική αναιμία, ενεργός αιμορραγία και διαλείπουσα απόφραξη γαστρικής εξόδου, και κυρίως αυτά παρατηρούνται σε πολύποδες μεγαλύτερους του 1cm. Το μέγεθος τους ποικίλει άλλα σπάνια ξεπερνούν τα 2cm. Ενδοσκοπικά έχουν βελούδινη λοβωτή (velvety lobulated) (εικόνα 5) εμφάνιση ενώ η χρήση NBI δε φαίνεται να βοηθά ιδιαίτερα στη διάκριση τους. Ιστολογικά η κατάταξη τους γίνεται όπως και στα αδενώματα του παχέος εντέρου και έτσι έχουμε τους σωληνωτούς, τους λαχνωτούς και τους σωληνολαχνωτούς πολύποδες. Δε σχετίζονται με το *H. pylori* αλλά αρκετά συχνά στον πέριξ βλεννογόνο ανευρίσκεται ατροφική γαστρίτιδα και εντερική μετάπλαση. Η εξέλιξη τους σε κακοήθεια είναι συχνότερη σε πολύποδες >2cm, με λαχνωτά στοιχεία και δυ-



σπλασία στην ιστολογική εξέταση καθώς και στους επίπεδους. Τέλος, ένα σημαντικό γεγονός που πρέπει να έχουν υπόψη οι ενδοσκόποι είναι ότι στο 8%-59% των περιπτώσεων υπάρχουν σύγχρονες εστίες καρκινώματος και σε άλλα μέρη του στομάχου οπότε και πρέπει να γίνεται ενδελεχής έλεγχος του.

Φλεγμονώδεις ινώδεις πολύποδες

Είναι σπάνιες μεσεγχυματικές βλάβες και αποτελούν το 1-4% των καλόθων βλαβών του στόμαχου. Εμφανίζονται συνήθως στην 5η με 6η δεκαετία της ζωής και δε φαίνεται να υπάρχει συσχέτιση με το φύλο.

Παραδοσιακά, θεωρούνται καλοήθεις βλάβες χωρίς δυνατότητα εξαλλαγής. Εικάζεται ότι είναι αποτέλεσμα έντονης φλεγμονώδους αντίδρασης του οργανισμού, αποτέλεσμα χημικού, μηχανικού, λοιμώδους ή αλλεργικού ερεθίσματος. Επίσης, έχουν συσχετιστεί με κακοήγη αναιμία, ατροφική γαστρίτιδα, σαρκοείδωση, ρευματοειδή αρθρίτιδα και αγκυλοποιητική σπονδυλαρθρίτιδα. Παρόλα αυτά σύγχρονες έρευνες έρχονται να αλλάξουν το σκηνικό. Η αναγνώριση μεταλλάξεων στα εξόνια 12,14 και 18 στον PDGFRA, αρχίζουν να ενισχύουν την άποψη ότι οι βλάβες αυτές έχουν δυνητική κακοήθεια.

Συνήθως αποτελούν τυχαίο εύρημα κατά τη διάρκεια της γαστροσκόπησης. Εντοπίζονται συχνότερα στο άντρο. Ενδοσκοπικά, εμφανίζονται ως μονήρης, σαφώς αφοριζόμενη, έμμορφη ή άμορφη πολυποειδής βλάβη με γκριζωπή εμφάνιση και φυσιολογικό υπερκείμενο βλεννογόνο ενώ δεν είναι λίγες οι φορές που η επιφάνεια του είναι εξελκωμένη (Εικόνα 6). Το μέγεθος τους είναι κατά μέσο όρο 1.5 cm ενώ έχει περιγράψει και πολύποδας 12.5 cm. Ιστολογικά παρουσιάζονται ως υποβλεννογόνιες βλάβες που περιέχουν λίγα ατρακτοειδή κύτταρα με έντονη αγγείωση, λεπτή κοκκιωματούδη χρωματίνη και ηωσινοφιλικό κυτταρόπλασμα. Μορφολογικά το 50% των βλαβών δίδουν την εικόνα δίκην

φλοιού κρομμύου (onion-skin). Στην ανοσοϊστοχημεία είναι θετικοί για CD34, SMA και CD68 και αρνητικοί για CD117, S100 και κυτοκερατίνη AE1/AE3 και θα πρέπει να συμπεριληφθούν στη διαφορική διάγνωση βλαβών που περιχλούν ατρακτοειδή κύτταρα όπως τα GIST, τα σβαννώματα και οι φλεγμονώδεις μυοϊνοβλαστικοί όγκοι. Σπάνια μπορεί να εκδηλωθούν με δυσπεψία, ναυτία, εμέτους, αιμορραγία από το ανώτερο πεπτικό, σιδηροπενική αναιμία, αλλαγές στις συνήθειες του έντερου και απόφραξη της γαστρικής εξόδου.

Αμαρτωματώδεις πολύποδες

Οι αμαρτωματώδεις πολύποδες είναι σπάνιες κλινικές οντότητες και αποτελούν το 1% όλων των πολυπόδων του στομάχου (Εικόνα 7). Μπορεί να είναι σποραδικοί ή να εμφανίζονται στα πλαίσια συνδρόμων και είναι σημαντικό να γίνεται διάκριση μεταξύ των δυο αυτών ομάδων καθώς οι τελευταίοι έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα κακοήθους εξαλλαγής.

Peutz-Jeghers σύνδρομο:

Οφείλεται σε μετάλλαξη στο STK11 γονίδιο και μεταβιβάζεται με τον αυτοσωμικό επικρατούντα χαρακτήρα. Χαρακτηρίζεται από βλεννογονοδερματικές υπερχρωματικές κηλίδες, πολύποδες του γαστρεντερικού καθώς και εξωεντερικούς καρκίνους (πάγκρεας, στήθος, ωοθηκών, όρχεων και τράχηλου μήτρας). Αν και οι πολύποδες είναι συχνότεροι στην εγγύς νήστιδα 15%-30% των ασθενών εμφανίζουν πολύποδες στομάχου οι οποίοι ενδοσκοπικά έχουν βελούδινη ή θηλώδη εμφάνιση και πολλές φορές ομοιάζουν των υπερπλαστικών πολυπόδων. Οι μεγαλύτεροι μπορεί να έχουν πολυλωβωτή εμφάνιση. Το μέγεθος τους κυμαίνεται από 0.1 έως 3cm. Η κλασική παθολογοανατομική μορφολογία είναι αυτή των διακλαδιζομένων λείων μυϊκών ινών επικαλυπτόμενων με υπερπλαστικό επιθήλιο, δίδοντας την εικόνα χριστουγεννιάτικου δένδρου. Αν και ο κίνδυνος για κακοήγη εξαλλαγή είναι μεγαλύτερος στους



ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΟ ΘΕΜΑ

ΠΟΛΥΠΟΔΕΣ ΣΤΟΜΑΧΟΥ

πολύποδες του παχέος έντερου περίπου 20%-30% των ασθενών μπορεί να εμφανίσουν εξαλλαγή στο στόμαχο. Η έναρξη της ενδοσκοπικής παρακολούθησης πρέπει να γίνεται στην ηλικία των 8 ετών και επί θετικών ευρημάτων επανάληψη της γαστροσκόπησης κάθε 3 χρόνια ενώ επί αρνητικής ενδοσκόπησης ο επανέλεγχος γίνεται στην ηλικία των 18 ετών και μετά κάθε 3 έτη. Συστήνεται αφαίρεση κάθε πολύποδα μεγέθους > 0.5 cm.

Η ανεύρεση μονήρων πολυπόδων που ομοιάζουν αυτών του Peutz-Jeghers είναι αρκετά σπάνια. Διαγιγνώσκονται συνήθως σε πιο προχωρημένες ηλικίες και είναι μεγαλύτεροι σε μέγεθος. Έχουν παρόμοια ιστολογική και ενδοσκοπική εικόνα με αυτή των πολυπόδων του συνδρόμου. Η πρόγνωση τους είναι καλή και σπάνια εξαλλάσσονται. Σε κάθε περίπτωση η ανεύρεση μονήρους πολύποδα θα πρέπει να εγείρει την υποψία για την ύπαρξη του αντίστοιχου συνδρόμου και να γίνεται ο αντίστοιχος γενετικός έλεγχος.

Σύνδρομο νεανικής πολυποδίασης

Κληρονομείται με τον αυτοσωμικό επικρατούν χαρακτήρα και οφείλεται σε μεταλλάξεις στα γονίδια SMAD4, BMPRA1 ή στα ENG γονίδια. Στο στόμαχο ανευρίσκονται πολύποδες στο 14 % των ασθενών. Αν και στο παχύ έντερο οι πολύποδες συνήθως είναι μεγάλοι και έμμοιχοι στο στόμαχο συνήθως είναι μικροί και επίπεδοι. Ενδοσκοπικά εμφανίζουν λεία στρογγυλή επιφάνεια, ερυθρότητα ενώ οι μεγαλύτεροι δύναται να είναι πολυλοβωτοί. Συνήθως επικαλύπτονται από λευκωπό εξίδρωμα. Παθολογοανατομικά χαρακτηρίζονται από την παρουσία άφθονου χορίου με επιμυκμένους και διατεταμένους αδένες οι οποίοι πληρούνται από βλέννη. Έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης κακοήθειας που πιστεύεται ότι εξορμάται από αδενωματώδη ιστό που αναπτύσσεται εντός του πολύποδα. Σε αυτούς με μετάλλαξη στο SMAD4 γονίδιο ο κίνδυνος

εμφάνισης γαστρικού καρκίνου αγγίζει το 30% με μέση ηλικία διάγνωσης τα 58 έτη. Η έναρξη της επιτήρησης του στομάχου πρέπει να ξεκινά από την ηλικία των 12 ή νωρίτερα εάν υπάρχουν συμπτώματα και θα πρέπει να επαναλαμβάνεται κάθε 1-3 χρόνια αναλόγως των ευρημάτων. Οι πολύποδες μεγαλύτεροι των 5 mm θα πρέπει να αφαιρούνται. Σε περίπτωση που δεν μπορούν να ελεγχθούν ενδοσκοπικά ή αν ανευρίσκεται υψηλόβαθμη δυσπλασία ή κακοήθεια, μπορεί να χρειαστεί να διενεργηθεί μερική ή ολική γαστρεκτομή.

Οι σποραδικοί νεανικοί πολύποδες του στομάχου είναι σπάνιοι. Ενδοσκοπικά και ιστολογικά δε διαφέρουν από τους αντίστοιχους του συνδρόμου αλλά εν αντιθέσει δε σχετίζονται με κακοήθεια. Πάρα ταύτα η ανεύρεση τους πρέπει να οδηγήσει τον ασθενή στον αντίστοιχο γενετικό έλεγχο.

Σπάνια σύνδρομα αμαρτωματώδων πολυπόδων

Μεταλλάξεις στο γονίδιο PTEN είναι υπεύθυνες για μια φαινοτυπικά ετερογενή ομάδα καταστάσεων η οποία ονομάζεται PTEN σύνδρομο με αμαρτώματα. Αυτές περιλαμβάνουν το σύνδρομο Cowden syndrome, το Bannayan-Riley-Ruvalcaba σύνδρομο, το σύνδρομο του Πρωτέα και το σύνδρομο ομοιάζων του Πρωτέα.

Αλλά πιο σπάνια σύνδρομα που σχετίζονται με την εμφάνιση αμαρτωματώδων πολυπόδων είναι το σύνδρομο της κληρονομικής μικτής πολυποδίασης, το Cronkhite-Canada σύνδρομο, το σύνδρομο Gorlin, η νευροϊνωμάτωση τύπου 1, η πολλαπλή ενδοκρινική νεοπλασία τύπου 2b και το σύνδρομο McCune-Albright.

Ανεστραμμένοι γαστρικοί αμαρτωματώδεις πολύποδες

Αποτελούν ξεχωριστή οντότητα και χαρακτηρίζονται από υποβλεννογόνια ανάπτυξη υπερτροφικών αδέ-



νων με συνοδό κυστική διάταση. Ξεχωρίζουν από τους λοιπούς αμαρτωματώδεις πολύποδες καθότι έχουν ενδοφυτική ανάπτυξη. Στην ενδοσκόπηση εμφανίζονται ως μονήρης υποβλεννογόνιες μάζες και μπορεί από αυτές να εκρέει γαλακτώδης βλέννη. Σε μερικές περιπτώσεις ομοιάζουν ενδοσκοπικά με έκτοπο πάγκρεας. Συστήνεται ενδοσκοπική αφαίρεση των βλαβών ιδίως αυτών που είναι >2cm καθότι ο κίνδυνος κακοήθειας αγγίζει το 20%.

Συστάσεις για τον ενδοσκοπικό χειρισμό των πολύποδων (εξαιρουμένων των συνδρόμων)

Αν και οι ενδοσκόποι έρχονται καθημερινά αντιμέτωποι με την ανεύρεση πολύποδων, οι διεθνείς γαστρεντερολογικές εταιρείες δεν έχουν ασχοληθεί εκτεταμένα με το συγκεκριμένο ζήτημα και οι τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες χρονολογούνται προ οχταετίας και προέρχονται από τη Μεγάλη Βρετανία (Σχήμα 1).

Δεδομένου ότι οι περισσότεροι πολύποδες είναι FGPs, συστήνεται να μη λαμβάνονται βιοψίες από τον πέριξ βλεννογόνο αν η ενδοσκοπική εικόνα είναι συμβατή με FGPs. Αν μάλιστα ληφθούν κατά την αρχική ενδοσκόπηση δε χρειάζονται νέες βιοψίες σε μετέπειτα γαστροσκοπήσεις έκτος αν στην ιστολογική εξέταση φανεί ότι οι πολύποδες είναι υπερπλαστικοί ή αδενωματώδεις.

Αν και παλαιότερα υπήρχε η τάση να λαμβάνονται 6 βιοψίες από τον πολύποδα, οι περισσότεροι πλέον συμφωνούν ότι 1-2 βιοψίες αρκούν για πολύποδες <1cm ενώ μεγαλύτεροι χρήζουν 3-4 βιοψίες, εστί ώστε να αποφευχθεί η δημιουργία υποβλεννογόνιας ίνωσης η οποία μπορεί να επιπλέξει μια μελλοντική ενδοσκοπική εξαίρεση του πολύποδα. Αν και υπάρχει αρκετός σκεπτικισμός ότι με την απλή βιοψία μπορεί να διαλαθεί κάποια εστία κακοήθειας, φάνηκε ότι αυτό συμβαίνει στους πολύποδες >5mm και μόνο στο 2.5% των περιπτώσεων. Βέβαια η πολυπεκτομή με βρόχο και EMR θα έδινε μια πληρέστερη εικόνα της φύσεως του πολύποδα

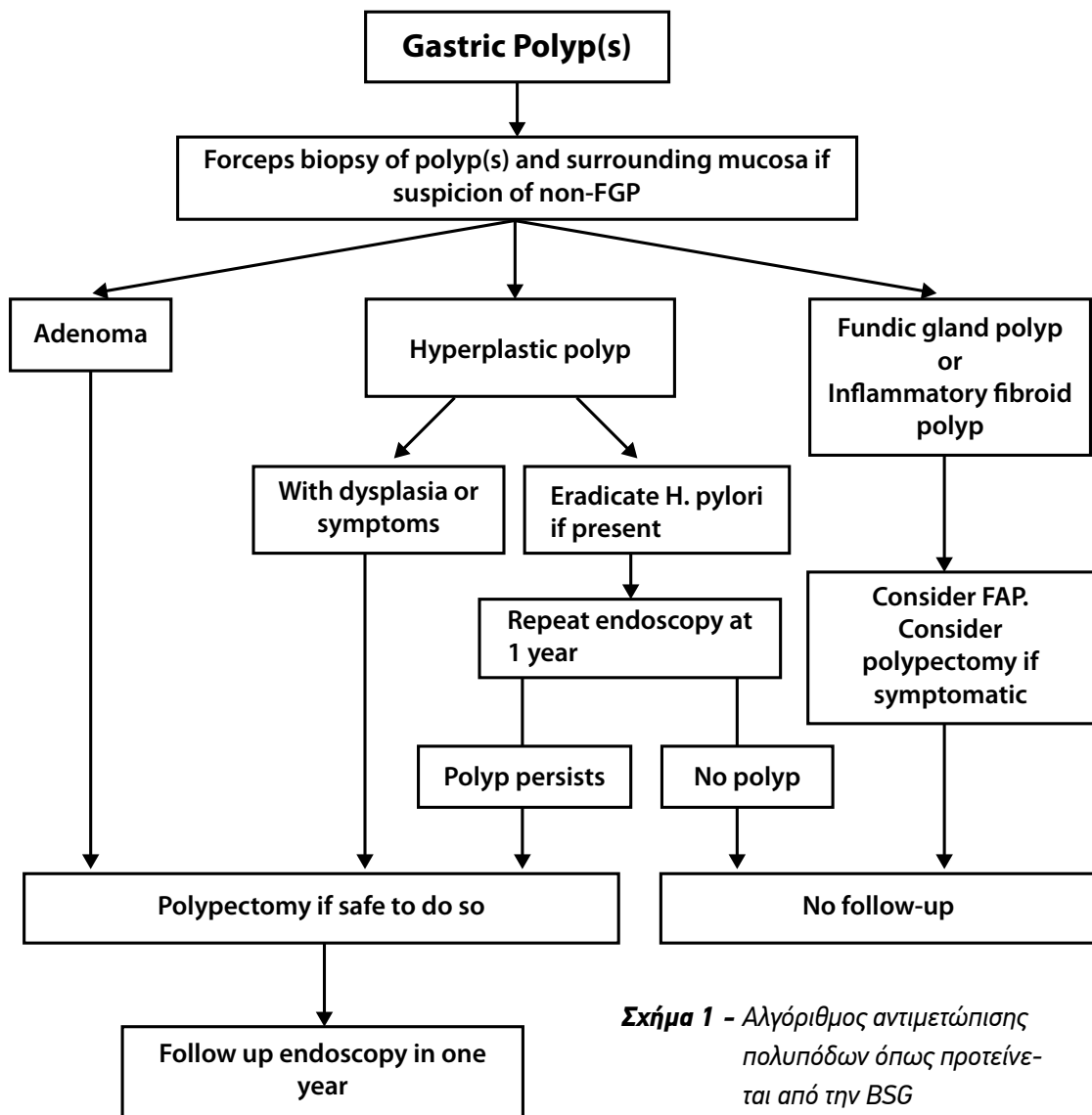
αν και σε αυτό το σενάριο θα πρέπει να ληφθεί υπόψη και ο αυξημένος κίνδυνος για αιμορραγία. Όπως φάνηκε σε μια μεγάλη μελέτη η επιπλοκή της αιμορραγίας αγγίζει το 7% και από αυτούς τους ασθενείς το 80% θα χρειαστεί ενδοσκοπική παρέμβαση. Γι αυτό το λόγο συστήνεται η βιοψία και ιδίως σε μεγαλύτερες ηλικίες και σε εκείνους με παράγοντες κίνδυνου για αιμορραγία.

Όσον αφορά τους FGPs, παρότι έχουν χαρακτηριστική ενδοσκοπική εικόνα, συστήνεται πάντα να λαμβάνονται βιοψίες ώστε να αποκλειστεί το ενδεχόμενο δυσπλασίας, αδενοκαρκινώματος και πιθανής FAP. Αν τελικά φανεί ότι πρόκειται για κλασσικό FGPs δε χρειάζεται ολική αφαίρεσή τους. Στους ασθενείς με αδενωματώδεις πολύποδες κρίνεται σκόπιμη η πλήρης αφαίρεση τους και επιπροσθέτως επιβάλλεται ο πλήρης ο έλεγχος του στομάχου για πιθανή δυσπλασία, κακοήθεια ή ορατή βλάβη και όπου χρειάζεται να λαμβάνονται επιπλέον βιοψίες. Μετά την αφαίρεση του αδενωματώδη πολύποδα συστήνεται νέα ενδοσκόπηση σε 6 μήνες αν η αφαίρεση δεν είναι πλήρης ή επί ανευρέσεως υψηλόβαθμης δυσπλασίας, ειδάλλως συστήνεται επαναληπτική ενδοσκόπηση σε ένα χρόνο από την αρχική αφαίρεση του πολύποδα. Στην περίπτωση των υπερπλαστικών πολύποδων πρέπει να γίνεται εκρίζωση του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού (όταν ανευρίσκεται) και επανάληψη της ενδοσκόπησης σε ένα χρόνο, δεδομένου ότι μπορεί να υποστραφεί. Αν δεν ανευρεθεί πολύποδας δε χρειάζεται επιπλέον παρακολούθηση. Αν εκ νέου παρατηρηθεί τότε διενεργείται πολυπεκτομή. Τέλος, πολυπεκτομή συστήνεται και σε περίπτωση ανεύρεσης δυσπλασίας. Αν προχωρήσουμε σε ενδοσκοπική παρέμβαση οφείλουμε να επαναλάβουμε την γαστροσκόπηση σε ένα χρόνο. Αν μετά τη νέα ενδοσκόπηση δεν έχουμε άλλα ευρήματα δε συστήνεται περαιτέρω παρακολούθηση. Ένας αλγόριθμος για την αντιμετώπιση των πολύποδων όπως προτείνεται από την Βρετανική εταιρεία απεικονίζεται στο σχήμα 1.



ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΟ ΘΕΜΑ

ΠΟΛΥΠΟΔΕΣ ΣΤΟΜΑΧΟΥ



Σχήμα 1 - Αλγόριθμος αντιμετώπισης πολυπόδων όπως προτείνεται από την BSG



Εικόνα 1 - Σποραδικός FGP



Εικόνα 2 - FGPs σε FAP



Εικόνα 3 – Υπερπλαστικός πολύποδας



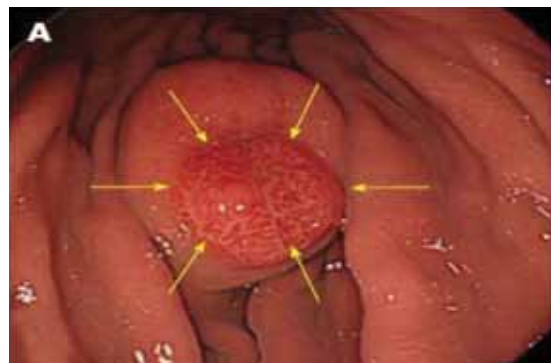
Εικόνα 4 – Υπερπλαστικοί πολύποδες με κακοήγη εξαλλαγή



Εικόνα 5 – Αδενωματώδης πολύποδας



Εικόνα 6 – Φλεγμονώδης ινώδης πολύποδας



Εικόνα 7 – Αμάρτωματώδης πολύποδας

Βιβλιογραφία

1. Goddard AF, Badreldin R, Pritchard DM, Walker MM, Warren B. British Society of Gastroenterology. The management of gastric polyps. Gut. 2010 Sep; 59(9):1270-6.
2. Sapna Syngal, Randall E. Brand, James M. Church, Francis M. Giardiello, Heather L. Hampel, Randall W. Burt. ACG Clinical Guideline: Genetic Testing and Management of Hereditary Gastrointestinal Cancer Syndromes. Am J Gastroenterol. 2015 Feb; 110(2): 223-263.
3. Shaib YH, Rugge M, Graham DY, Genta RM. Management of gastric polyps: an endoscopy-based approach. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013 Nov; 11(11):1374-84.
4. Castro R, Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M. Evaluation and management of gastric epithelial polyps. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2017 Aug; 31(4):381-387.
5. Liu TC, Lin MT, Montgomery EA, Singhi AD. Inflammatory fibroid polyps of the gastrointestinal tract: spectrum of clinical, morphologic, and immunohistochemistry features. Am J Surg Pathol. 2013 Apr; 37(4):586-92.
6. Hirofumi Harima, Tokuhiro Kimura, Kouichi Hamabe, Fusako Hisano, Yuko Matsuzaki, Kazutoshi Sanuki, Tadahiko Itoh, Kohsuke Tada, Isao Sakaida. Invasive inflammatory fibroid polyp of the stomach: a case report and literature review. BMC Gastroenterology 2018 18:74
7. Lee JH, Yoo JS, Jung HY, Kim HM, Ryu H, Cho MY, Kim HS. A case of invasion of Muscularis Propria of gastric inflammatory fibroid polyp. Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res. 2015;15:254-7
8. Daniel Calva, James R. Howe. Hamartomatous polyposis syndromes. Surg Clin North Am. 2008 Aug; 88(4): 779-vii.
9. Jelsig AM, Qvist N, Brusgaard K, Nielsen CB, Hansen TP, Ousager LB. Hamartomatous polyposis syndromes: a review. Orphanet J Rare Dis. 2014 Jul 15;9: 101.



Η πόλη κάτω από το Μουσείο



Η ανασκαφή του οικοπέδου στου Μακρυγιάννη για την ανέγερση του μουσείου της Ακρόπολης έφερε στο φως 4000τμ από την πόλη που αναπτυσσόταν και εξελισσόταν κάτω από τον Ιερό Βράχο! Τα 1400 ευρήματα ανήκουν στην αρχαία, ρωμαϊκή αλλά και νεότερη περίοδο ως τον 13ομΧ. αιώνα μια περίοδο για την οποία δεν έχουμε πολλές πληροφορίες από τα έως τώρα γνωστά εκθέματα. Πρόσφατα λοιπόν δόθηκε το πράσινο φως από το Κεντρικό Αρχαιολογικό Συμβούλιο για την δημιουργία υπαίθριας έκθεσης στο υπόγειο επίπεδο του μουσείου. Ο επισκέπτης θα έχει την ευκαιρία να περιηγηθεί και να κατανοήσει την ιστορία της Αθήνας μέσα από τρεις κύριες θεματικές ενότητες, «Πριν την πόλη», «Στην περιφέρεια της πόλης» και «Η ζωή στην πόλη»

Μεταξύ των εκθεμάτων, ξεχωρίζουν αντικείμενα από εργαστήρια γλυπτικής με ημιτελή έργα και εργαλεία, λατρείες ανατολικών θεοτήτων, πορτραίτα φιλοσό-

φων, καθώς και από υδραυλικά έργα, όπως δεξαμενές και πηγάδια, ενώ χαρακτηριστικές του πλούτου αλλά και της σημασίας των ευρημάτων είναι οι 21 θεματικές ενότητες της έκθεσης.

Μεγάλα τμήματα αυτής της γειτονιάς είναι προς το παρόν μόλις ορατά από το υπαίθριο άνοιγμα στην είσοδο του μουσείου και από τα γυάλινα δάπεδα στο εσωτερικό. Η ανασκαφή προβλέπεται να ανοίξει στο κοινό το καλοκαίρι του 2019 που το Μουσείο Ακρόπολης θα γιορτάσει τα δέκατα γενέθλια του και θα προσθέσει στο μουσείο μια πρωτοποριακή, πιο ολοκληρωμένη και ενιαία εικόνα για την αρχαιότητα. Μια αρχαιότητα που όπως δήλωσε ο πρόεδρος του μουσείου Δημήτρης Παντερμαλής, «δεν αποτελείται μόνο από μεγάλες στιγμές, όπως όταν οι Αθηναίοι αποφάσισαν να χτίσουν την Ακρόπολη, αλλά και από ταπεινές – και συχνά εξίσου συναρπαστικές».



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. Δισκίο 20 mg: 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:** Γαστροανθεκτικά δισκία 20 mg/ TAB: 32473/08.04.2014 **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:** 26 Σεπτεμβρίου 2017. **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	5,48 €	3,45 €
20 mg / TAB	BT x 28	10,40 €	6,57 €

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
PHGR/PAR/1217/0003



Προώθηση και Διανομή από τη:

BIANEX Α.Ε. ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΤΟΥ ΟΜΙΛΟΥ ΓΙΑΝΝΑΚΟΠΟΥΛΟΥ

Γραφεία Επιστημονικής Ενημέρωσης

ΑΘΗΝΑ: Οδός Τατοΐου 146 71 Ν. Ερυθραία, Τηλ.: 210 8009111 • **E-Mail:** mailbox@vianex.gr

• **INTERNET:** <http://www.vianex.gr> • **ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ:** Ακαδημίου 113, Κόμβος Μακρυγιάννη, Εύοσμος Θεσσαλονίκης, ΤΚ 56224, Τηλ: 2310 861683

VE18008PAR/1-1/2018

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

Το εξώφυλλο από μέσα



Το μέλλον

*Che sarà sarà whatever will be will be
the future's not ours to see
che sarà sarà...*

Αυτό τραγουδούσε η Ντόρις Ντέι το 1956 στο φιλμ

«ο άνθρωπος που ήξερε πολλά» του Άλφρεντ Χίτσκοκ με συμπρωταγωνιστή τον Τζέιμς Στιούαρτ.

Όσον αφορά στην επιστήμη θεωρώ ότι αυτό δεν ισχύει. Αντιθέτως, η επιστήμη είναι το μέλλον.

Καλή χρονιά.

Μίλτος Σκούρας

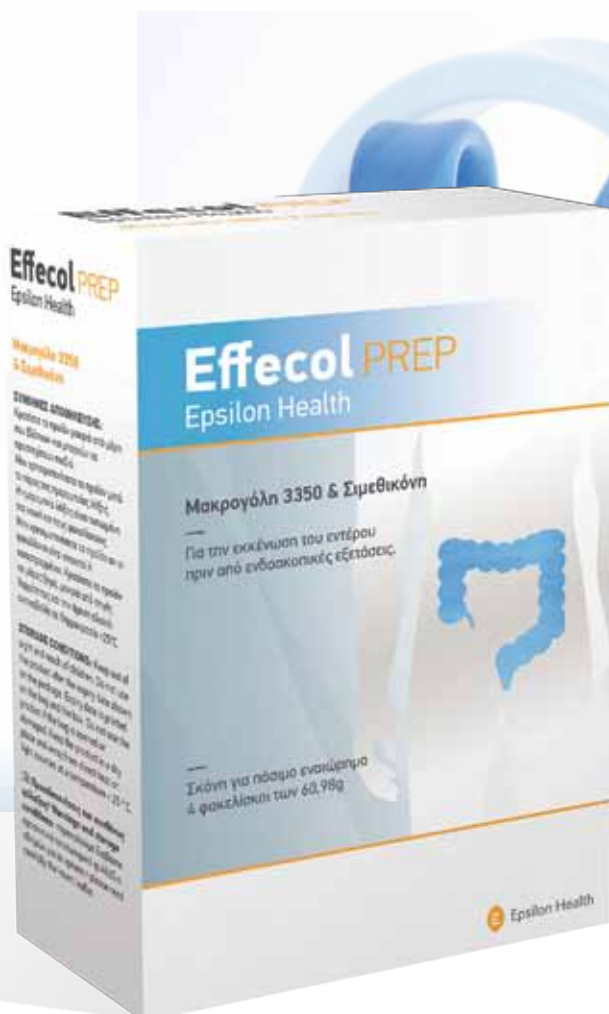
Effecol PREP

Epsilon Health

Μακρογόλη 3350 + Σιμεθικόνη

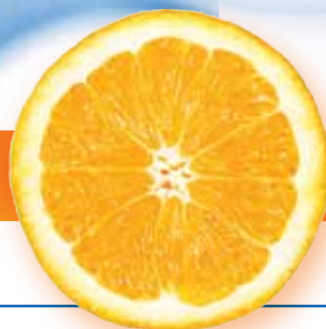
Για την προετοιμασία του εντέρου

πριν από ενδοσκοπικές εξετάσεις



**Με ευχάριστη γεύση
πορτοκάλι**

> Εύκολη συμμόρφωση



Epsilon
Health
έμπνευσή μας
η φροντίδα

Ιατροτεχνολογικό βοήθημα



Αντιπρόσωπος

“EPSILON HEALTH” - ΝΕΣΤΟΡΑΣ ΒΛΑΧΟΣ Ι.Κ.Ε.

Κ. Παλαμά 4 – 555 34, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα

Τηλ. +30 2310 941150, +30 2310 941112, Fax. +30 2310 922553

info@epsilon-health.gr, www.epsilon-health.gr

Medoprel®

Omeprazole

20 & 40mg

Κλασική σύνθεση

Ονσιαστικός έλεγχος



ADV/RAF/MED/01/11.17

ΓΙΑ ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΗΣΤΕ ΣΤΑ ΤΗΛΕΦΩΝΑ ΤΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ.

RAFARM A.E.B.E. ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Κορίνθου 12, 15451 Ν. Ψυχικό, Αθήνα

Τηλ.: 210 67 76 550/1 • Fax: 210 67 76 552 • e-mail: info@rafarm.gr • www.rafarm.gr

