

קוראים יקרים,

מערכת העיכול מורכבת מדרכי העיכול, הכבד והלבלב על מנת לפרק את המזון ולאפשר את ספיגתו. מורכבות מערכת העיכול נגזרת מהיותה "חשופה" לחלל החיצון ובשל תפקידה הייחודי בהנעת המזון מהפה ועד לפי הטבעת. מורכבות זו גורמת גם לפתולוגיות ייחודיות למערכת זו ולכן הדיספלינה שלנו מקיפה, ומתאפיינת בכעיות הנמצאות בקצוות כל הקשת הרפואית: הפרעות פונקציונאליות מחד ועד לשימוש בטכנולוגיות קצה מאידך.

בחרנו להתמקד בגליון זה בנושאים המרכזיים ו"החמים" העומדים כיום במרכז העשייה הגסטרואנטרולוגית: הגישה הרפואית המוכחת להפרעות תפקודיות של מערכת העיכול, הגישה החדשה להבנת הרעב והשובע שהבנתה מהווה את הבסיס לטיפולים החדשים בהשמנה, פנינים ועצות בטיפולים הביולוגיים המהווים כיום את הבסיס לטיפול החדש במחלות המעייים הדלקתיות, הגישה לעצירות וצרכת כמודלים להבנת התפקוד וההפרעה בתנועתיות מערכת העיכול ו-2 נושאים מתחום גידולי מערכת העיכול: האם מטפלזיה אינטסטינאלית מהווה גורם סיכון בדומה לוושט ע"ש בארט ו-GIST, כגידול המשלב את מקצועות הכירורגיה, הגסטרואנטרולוגיה והאונקולוגיה.

וכמובן, לא ניתן היה להשלים את הגליון מבלי לסקור את החידושים ביכולות האבחנה וגילויי הפתולוגיה במערכת העיכול.

בשטח מחלות הכבד התרכזנו במהפכה החדשה בטיפול הוויראלי עם הכנסתן של התרופות מהדור החדש כנגד הווירוסים וסקרנו את הנזק לכבד משימוש בתרופות כולל מטיפולים המקובלים כיום ע"י מטפלים וחולים ונחשבים כבטוחים.

אנו מקווים שתיהנו מגליון זה ותפיקו ממנו תועלת.

תגובות, הארות והערות ניתן לשלוח לכתובת

rinat@themecical.co.il

בברכה,

פרופ' זמיר הלפרן

מנהל המכון למחלות דרכי העיכול והכבד,

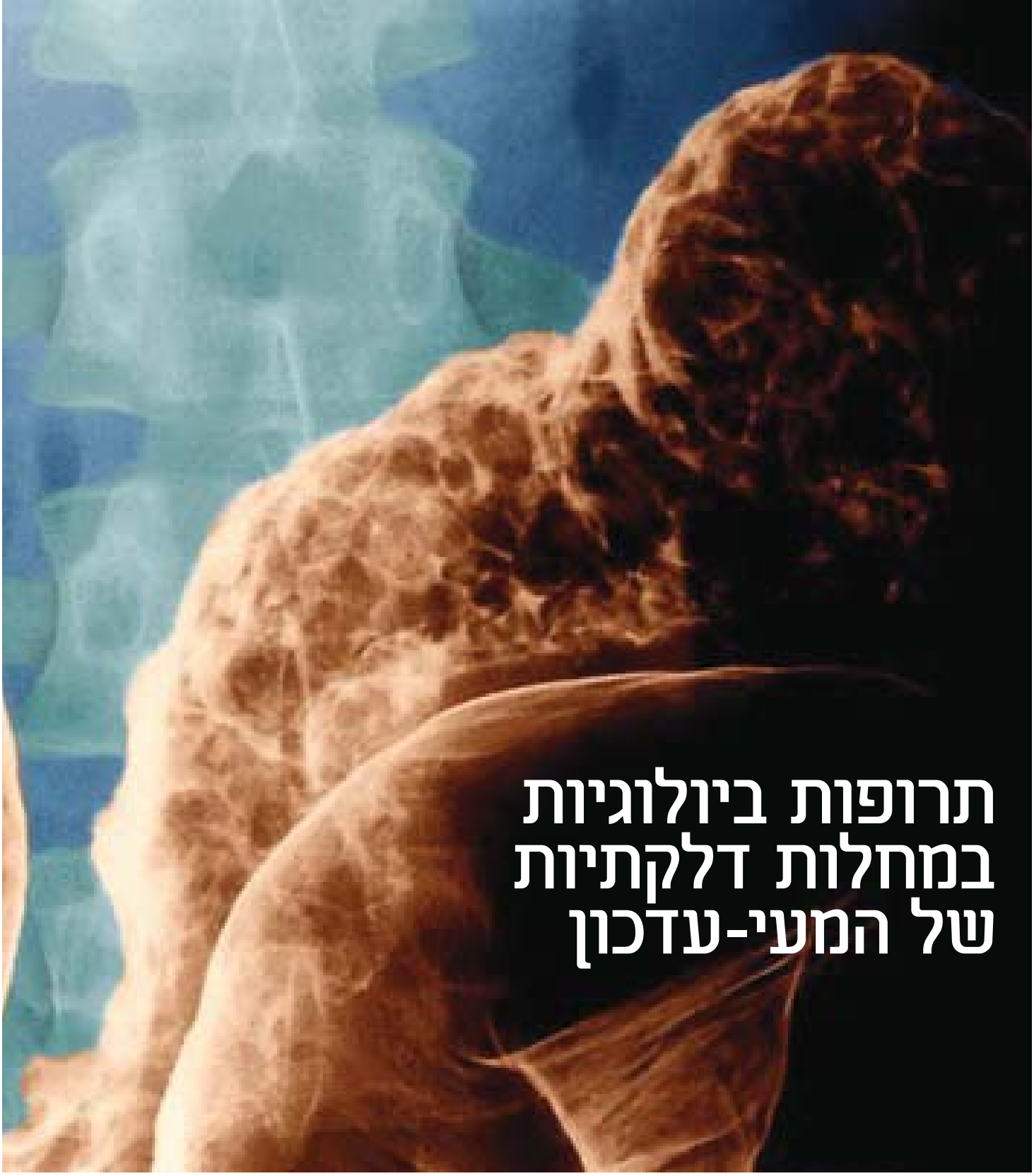
המרכז הרפואי ת"א

עורכת: רינת אלוני **עורך מדעי:** פרופ' זמיר הלפרן **עיצוב גרפי:** הדר שמואלוב **משתתפים:** פרופ' רן אורן, ד"ר ערן איצקוביץ, פרופ' רפאל ברוק, ד"ר איריס דותן, פרופ' זמיר הלפרן, ד"ר חני ישועה, ד"ר גיא להט, ד"ר מנחם מושקוביץ, פרופ' עמי ספרבר, ד"ר סיגל פישמן, פרופ' יוסף קלאוזנר, ד"ר רויטל קריב, ד"ר ישי רון, ד"ר עינת שחם-שמואל, ד"ר אמיר שלומאי, ד"ר מילחם עלאא מנכ"ל: שלמה בואנו **מנהלת שיווק ומכירות:** דנית אור **מנהלת הפקה:** שירה אביסרור **מחלקת כנסים:** תמר בקר, ענת שורץ **מערכת:** פורום מדיה בע"מ, רחוב הברזל 34 ת"א טל. 03-7650500 **פקס:** 03-6493667 **כתובת למשלוח דואר:** מדיקל, ת.ד. 53378 ת"א 61534 **דוא"ל:** info@themecical.co.il

אין המערכת מתחייבת להחזיר כתבי יד כל הזכויות שמורות לפרוור מדיה בע"מ אין להעתיק, לשכפל, לצלם, לתרגם ולאחסן במאגר מידע או להפיץ ממין זה או קטעים ממנו בשום צורה ובשום אמצעי, אלקטרוני, אופטי או מכני ללא אישור בכתב מהמוציא לאור. כל המידע, הנתונים והדעות הכלולים במגזין הנם לאינפורמציה בלבד ואין לראות בהם המלצה או יעוץ לקורא, בין באופן כללי ובין באופן אישי לצורך מתן טיפול רפואי. הכתבות המוגשות מטעם הרופאים מייצגות את דעתם בלבד והן באחריותם המלאה. בכל מקרה יש להוועץ לפני מתן הטיפול. הפרסום במגזין הנם באחריות המפרסמים בלבד ואין המערכת אחראית על תוכן המודעות ועיצובן. **אם ברצונך להסיר את שמך ממאגר ההפצה אנא שלח את פרטיך מול כתובת לפקס: 03-6493667 טל.ח.**

- 06 תרופות ביולוגיות במחלות דלקתיות של המעי** | ד"ר איריס דותן
גישות טיפוליות, תופאות לזואי ותכשירים הנמצאים בפיתוח
- 12 הטיפול ב-GIST** | ד"ר גיא להט, ד"ר ערן איצקוביץ, פרופ' יוסף קלאוזנר
הטיפול הנבחר במחלה נתיחה הוא ניתוח. טיפול המועדף במחלה מקומית שאינה נתיחה, מחלה חוזרת ומחלה גוררתית הוא בתרופה Gleevec
- 16 חידושים בטיפול בסרטן הקיבה מקומי ומתקדם** | ד"ר עינת שחם-שמואלי
בשנים האחרונות נוספו טיפול כימי טרום ניתוחי, שימוש בתרופות כימיות ובעתיד הקרוב גם ביולוגיות
- 20 דלקת כבד נגיפית מסוג A,B,C-עדכונים** | ד"ר אמיר שלומאי, פרופ' רפאל ברוק
אמצעי המניעה ודרכי הטיפול
- 24 האם מטפלזיה אינטסטינלית בקיבה דומה למטפלזיה אינטסטינלית של הושט?**
| פרופ' רפאל ברוק
הבדיקות הנדרשות לאבחון ודרכי מעקב מומלצות
- 28 תרופות וכבד** | ד"ר חני ישועה, פרופ' רן אורן
אבחון וטיפול בפגיעות כבדיות כתוצאה משימוש בתרופות
- 32 עצירות כרונית אידיופאטית** | ד"ר ישי רון
גישא אבחנתית וטיפולית
- 38 ויסות התיאבון, רעב ושובע** | ד"ר סיגל פישמן
הפיזיולוגיה של המערכות המוסטות של משק המזון והאנרגיה
- 42 מנגנונים מולקולאריים בסרטן מערכת העיכול - האם יש לכך משמעות קלינית?**
| ד"ר רויטל קריב
הרקע המולקולרי של גידול, התנהגותו הביולוגית ותגובתו לטיפול תרופתי עשויים להיות קשורים באופן הדוק
- 46 רפלוקס קיבתי ושטי** | ד"ר מנחם מושקוביץ, פרופ' זמיר הלפרן
חידושים באבחון ובטיפול
- 50 הפרעות תפקודיות של מערכת העיכול** | פרופ' עמי ספרבר
מאפיינים, אבחון וטיפול
- 54 גילוי מוקדם, לא רק אבחון** | ד"ר מילחם עלאא
סקירה של שיטות אנדוסקופיות חדשות





תרופות ביולוגיות במחלות דלקתיות של המעי-עדכון

התכשירים היעילים ביותר בהשפעתם על מהלך המחלה ובהשגת שליטה טובה יותר על התהליך הדלקתי ומניעת סיבוכים בקוליטיס כיבית ומחלת קרוהן, הם התרופות הביולוגיות

ד"ר איריס דותן

מחלות מעי דלקתיות - קוליטיס כיבית ומחלת קרוהן - הן מחלות כרוניות דלקתיות הפוגעות במערכת העיכול ומחוצה לה. הביטויים השכיחים הינם שלשול, דמם רקטלי, כאב בטן, ירידה במשקל, חום ומגוון ביטויים מחוץ למערכת העיכול כגון כאב מפרקים, פריחות אופייניות, דלקות עיניים והפרעות מעברתיות שונות. מחלות אלו עשויות לגרום לתחלואה משמעותית ולפגיעה באיכות החיים. הן מהוות נטל בריאותי (פיזי ונפשי) על החולים ומשפחותיהם, המשפיע גם על החברה כולה, במיוחד לאור המספרים הגדולים של חולים בעולם המערבי (מעל 2 מיליון איש בארה"ב ובאירופה).

מטרות הטיפול המסורתיות הינן להשרות רגיעה (Remission Induction) ולשמור על המחלה במצב לא פעיל (Maintenance) אך בעשור האחרון נוספו מטרות חשובות אחרות הכוללות תגובה מהירה לטיפול, הימנעות משימוש בסטרואידים, הפחתת סיבוכים, שינוי מהלך המחלה וריפוי מוחלט של רירית המעי החולה ושיפור איכות החיים. התכשירים היעילים ביותר להשגת מרבית המטרות הנ"ל הידועים כיום הינם התכשירים הביולוגיים, שהם נושא סקירה זו.



מהם תכשירים ביולוגיים?

המושג "תכשירים ביולוגיים" הינו שם שניתן לקבוצת תרופות, בד"כ חלבונים או פפטידים גדולים ומסיבה זו הם ניתנים בדרך פראנטרלית. תכשירים אלה מתבססים על הבנה מעמיקה של התהליכים האימונולוגיים במחלות המעי הדלקתיות ומכוונים בד"כ כנגד מולקולה אחת, תא אחד או תהליך אחד, זאת בניגוד לתכשירים התרופתיים המקובלים לפני התכשירים הביולוגיים, שהינם מולקולות קטנות הניתנות דרך הפה ופועלות על מספר רב של תהליכים ו/או תאים.

התכשיר הביולוגי הראשון הינו הנוגדן כנגד הציטוקין הרלקטי Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α) אינפליקסימאב (רמקייד). תכשירים נוספים באסטרטגיה דומה של חסימת ציטוקין זה הינם אדלימומאב (יומירה) וצרטוליזומאב פגול (צימזיה) שמשווק במספר מועט יחסית של ארצות. התכשירים הביולוגיים כנגד TNF- α (Tumor Necrosis Factor Alpha) שינו בעשור האחרון את פני הטיפול במחלת קרוהן. אינפליקסימאב ובהמשך אדלימומאב נמצאו יעילים בהשראת הפוגה במחלת קרוהן, בשמירה על הפוגה, בטיפול בנצורים (פיסטולות), בהפחתת סיבוכים כגון אשפוזים ובריפוי של רירית המעי. תכונה זו של ריפוי רירית המעי (Mucosal healing) הינה בעלת משמעות רבה במיוחד: לאחרונה דווח על פי מספר מחקרים כי ריפוי של רירית המעי הינו גורם מנבא של הפוגה קלינית ושל פחות סיבוכים במחלת קרוהן. לאור זאת, ריפוי רירית המעי הינה מטרה טיפולית כשלעצמה, במקביל לשיפור בפעילות הקלינית וירידת מודי הדלקת בבדיקות המעבדה. היעילות של התכשירים הביולוגיים לבדם גבוהה משל אימונומודולטורים ובשילוב עם אימונומודולטורים כגון אזאטיפורין/6-מרקפטופורין יעילותם גבוהה אף יותר, כפי שהוכח לאחרונה לגבי אינפליקסימאב על פי מחקר ה-SONIC.

עם הדיווח על היעילות והבטיחות של אינפליקסימאב בטיפול בחולים בקוליטיס כיבית נראה כי גם במחלה זו יש לתכשירים הביולוגיים יעילות בהפחתת תסמינים, מניעת כריתת מעי גס לטווח הקצר והשפעה על ריפוי של הרירית.

כפי שתואר לעיל, התכשירים הביולוגיים כנגד TNF- α מהווים כלי טיפולי יעיל ביותר. עובדה זו הביאה לכך שמדיניות הטיפול בחולים במחלת קרוהן נמצאת בתהליך של שינוי, בדומה לשינוי הגישה הריאומטולוגית בטיפול בחולים עם ארטריטיס ראומטואידית:

עד לאחרונה הגישה הטיפולית במחלת קרוהן הייתה של STEP UP, כלומר שימוש בתכשירי קו ראשון (תכשירי חומצה 5-אמינוסליצילית, בודונוייד) למחלה קלה, תכשירי קו שני-סטרואידים למחלה בינונית עד קשה, תכשירי קו שלישי-אימונומודולטורים כגון אזאטיפורין/6-מרקפטופורין או מטוטרקסט למחלה הדורשת טיפול חוזר בסטרואידים. תכשירים ביולוגיים היוו קו טיפולי אחרון, בשילוב או ללא תכשירי קו שלישי אימונומודולטורים. בשנים האחרונות נערכו והתפרסמו מספר מאמרים שהעידו על חשיבות התכשירים הביולוגיים לשינוי מהלך מחלת קרוהן (אך גם קוליטיס כיבית), הפחתת סיבוכים כגון אשפוז, ניתוח, טיפול בפיסטולות וכן הפחתת ההוצאות על בריאות למרות מחירים הגבוה. כמו כן, נראה שהחולים שמגיבים טוב יותר לטיפול ביולוגי הם אלה עם מחלה חדשה יחסית (פחות משנותיים) וכן אלה בהם המרכיב הרלקטי אצלם בולט יחסית, לעומת חולים עם מרכיב חסימתי או פיסטולרי בולט.

לאור נתונים אלה, נבדקת האפשרות של טיפול בגישת הפירמידה ההפוכה-

בין אם Top Down או גישת ביניים הנקראת Expedited Step כלומר הגעה לשימוש בתכשירים ביולוגיים בשלבים מוקדמים יחסית של הטיפול. בשנים הקרובות צפויים דיווחים נוספים שיבהירו את החשיבות של שימוש בתכשירים ביולוגיים לטווח קצר וארוך בריפוי רירית בשלבים שונים של מחלת קרוהן (מחלה חדשה לעומת מחלה הנמשכת שנים), ההשפעה במיקומי מחלה שונים ובשילובי תרופות שונים וכמובן-התועלת מול תופעות לוואי אפשריות לטווח ארוך.

תופעות לוואי

תופעות הלוואי של התכשירים הביולוגיים המשמשים לחסימת TNF- α מהוות את המגבלה העיקרית בשימוש נרחב אף יותר שלהם, מאשר נעשה כעת.

אינפליקסימאב ניתן בעירוי תוך ורידי. בחולים שעברו מספר עירוים עשויות להיות תופעות לוואי הקשורות לעירוי עצמו-הן מיידיות והן מאוחרות. תגובה מיידית לעירוי קורית בכחמישית מהחולים אך תגובה משמעותית עד כדי הלם אנפילקטי הינה נדירה. במקרה של תגובה מיידית לעירוי ניתן בדרך כלל לטפל בטיפול תומך ובהפסקה זמנית או האטה של העירוי. בעירוים הבאים ניתן להפחית הסיכון לתגובה לעירוי על ידי שימוש באנלגטיקה, אנטיהיסטימיניקה ואף סטרואידים. רק ב-2-3 אחוזים תגובה לעירוי מהווה סיבה להפסקת הטיפול באינפליקסימאב. גורמים מגנים מפני תגובה לעירוי הינם מתן אינפליקסימאב בפרוטוקול השריית הפוגה בשבועות 0, 2 ו-6, טיפול אחזקה מסודר וכן שימוש באימונומודולטורים במקביל.

תגובות מאוחרות לעירוי קורות בפחות מעשרית החולים (במאמר של FIDDER וחבריה המסכם ניסיון ארוך טווח בשימוש באינפליקסימאב בחולים במחלת קרוהן וקוליטיס כיבית דווח על האירעות של 7 אחוזים מהמטופלים באינפליקסימאב). תגובות אלו הינן מסוג תגובת רגישות יתר מאוחרת בדומה ל-Serum Sickness ועשויות להתבטא בפרחה, כאב מפרקים, חום ואף הפרעה כלתית. תגובות מאוחרות לעירוי הינן סיבה להפסקת טיפול באינפליקסימאב ברוב המכריע של המקרים.

תופעת לוואי משמעותית בעת שימוש בתכשירים ביולוגיים היא חשיפה לזיהומים. לחסימת TNF- α השפעה משמעותית על תפקוד מערכת החיסון עם פגיעה משמעותית בייחוד באפשרות ההתגוננות כנגד מזוהמים תוך תאים. ב-2001 דווח על עלייה משמעותית בזיהום בשחפת בחולים שטופלו באינפליקסימאב על רקע מחלות ריאומטולוגיות כגון ארטריטיס ראומטואידית וכן מחלת קרוהן. בהמשך דווחה עלייה בזיהומים פטרייתיים כגון היסטופלזמוזיס, אספרגילוזיס וקוקסידיואידומיקוזיס, המשמעותיים בייחוד באזורים אנדמיים בארה"ב. המודעות לנושא זיהומים במזוהמים תוך תאים כגון שחפת הביאה ליישום בדיקות סקירה לפני התחלת טיפול בחסימת TNF- α . בדיקות אלו, הכוללות מעבר להיסטוריה רפואית ובדיקה פיזיקלית גם תבחין עורי (מנטו) או תבחנים מסוג Interferon Gamma Releasing Assays וטיפול לשחפת לטנטית בחולים שנמצאו מתאימים, הביאו לעצירת העלייה בשכיחות זיהום שחפתי במטופלים בתכשירים אלה. זיהומים אופורטוניסטים נוספים-חייקים ויראליים ופטרייתיים נמצאו בשכיחות גבוהה יותר במטופלים בתכשירים ביולוגיים, בייחוד בשילוב עם אימונומודולטורים. הנחיות לבדיקות סקר, חיסונים במידה וקיימים ובירור מהיר ואגרסיבי במידה של חשד לזיהום חשובים בכל המטופלים בתכשירים אימונומודולטורים וביולוגיים.

1. תכשירים נוספים לחסימת TNF- α .
 2. חסימת/ניטרול ציטוקינים דלקתיים כגון אינטרלאקין 12-יעילותו של נוגדן חד שבטי (מונוקלנאלי) כנגד אינטרלאקין 12 כבר דווחה במחלת קרוהן ובהמשך דווחה יעילות של נוגדן כנגד אינטרלאקין 12/23.
 3. עיכוב/חסימה של גיוס תאי דלקת לרירית המעי:
 נטליומאב: נוגדן חד שבטי כנגד האינטגרין $\alpha 4$. תכשיר זה נמצא יעיל בהשריית הפוגה במחלת קרוהן וכן בשמירה עליה. התכשיר נמצא בשימוש קליני מבוקר לאחר שהשימוש בו הופסק לפרק זמן עקב דיווחים על פגיעה ניורולוגית פטאלית (Progressive Multifocal Leukoencephalopathy) PML. מצב זה דווח עד כה בחולים עם דיכוי חיסוני קשה ובמספר חולים בטרשת נפוצה ומחלת קרוהן שטופלו בשילוב של נטליומאב ותכשירים אימונומודולטורים. MLN 002 הינו תכשיר ספציפי יותר המכוון כנגד האינטגרין $\alpha 4\beta 7$ המתבטא במעי בלבד, בתקווה שביטוי ספציפי זה יאפשר יעילות טובה ללא חשיפה ל-PML.

תכשירים כנגד כימוקינים וקולטנים לכימוקינים כגון נוגדנים לכמוקין IP10 שמתבטא יותר במחלת מעי דלקתית פעילה ונמצא יעיל בטיפול במחלת מעי דלקתית פעילה.

תכשירים אלה ונוספים הנמצאים בשלבי פיתוח מתקדמים, ימשיכו להוות כלים טיפוליים חשובים בחולים במחלות מעי דלקתיות במטרה להשפיע על מהלך המחלה ולאפשר שליטה טובה יותר על התהליך הדלקתי ומניעת סיבוכים. השנים הקרובות תתאפיינה בבדיקה אילו מהתכשירים הביולוגיים יעיל יותר, באילו שילובים יש לתיתם-עם או ללא תכשירים אימונומודולטורים ובעיקר בהערכת התועלת הטיפולית מול נזק אפשרי כתוצאה מתופעות לוואי.

ד"ר איריס דותן, השירות לחולים במחלות מעי דלקתיות, המכון למחלות דרכי העיכול והכבד, המרכז הרפואי ת"א

תופעות לוואי נספות שדווחו בחולים המטופלים בתכשירים ביולוגיים הן פריחת (בעד 20 אחוז מהחולים) יצירת נוגדנים עצמוניים ומחלה דמוית lupus, החמרת מחלה ניורולוגית דהמיאליניטיבית, הפרעות קצב והחמרת אי ספיקת לב ועוד, אך לטווח הארוך השאלה העיקרית מעבר לחשיפה מוגברת לזיהומים היא החשיפה שגורם טיפול ביולוגי להתפתחות תהליכים ממאירים, בייחוד לימפופרוליפרטיבים. דיווחים על שכיחות מוגברת של לימפומות מסוג שאינו הודג'קין קיימים במחלות מעי דלקתיות-בייחוד במחלת קרוהן בחולים שמטופלים בתכשירים אימונומודולטורים כגון אזאטיפרין/פורינטול. בשנים האחרונות הופיעו דיווחים לגבי עלייה בשכיחות לימפומות גם בחולים המטופלים בתכשירים ביולוגיים. לימפומה אגרסיבית במיוחד, מסוג Hepatosplenic T Cell Lymphoma, דווחה בחולים צעירים, בעיקר גברים שטופלו במרבית המקרים בשילוב של אימונומודולטורים וביולוגיים. אי לכך ההפרדה קשה בין השפעת התכשיר האימונומודולטורי כגון אזאטיפרין, והביולוגי כגון אינפליקסימאב או אדלימומאב.

המידע לגבי אפשרות של ממאירויות שאינן לימפומה בדרך כלל אינו תומך בכך שתכשירים ביולוגיים מהווים גורם סיכון משמעותי. במאמרם של Fidler וחבריה הם מציינים, יחד עם זאת, כי ממאירות עורית שאינה מלנומה נצפתה בקרב המטופלים בתכשירים ביולוגיים (בשכיחות שאינה גבוהה משמעותית מקבוצת הביקורת) בגיל צעיר יותר. בשנים הקרובות תובהר חשיבות תצפית זו וכן הצורך בהנחיות למעקב ומניעה.

תכשירים הנמצאים בפיתוח

יעילותם של התכשירים הביולוגיים המיועדים לחסימת TNF- α רבה, אך כ-30 אחוז מהחולים אינם מגיבים לתכשירים אלה ורבים יותר מאבדים את התגובה במהלך טיפול קצר יחסית. בשל כך ובשל הבנת מנגנונים נוספים התורמים להתפתחות והמשך הדלקת במחלות מעי דלקתיות, פותחו תכשירים ביולוגיים נוספים שנמצאים בשימוש קליני או בשלבים אחרונים של מחקר מבוקר.

תכשירים אלה מכוונים כנגד מספר תהליכים/מולקולות:

1. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002;359:1541-9.
 2. Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004;126:402-13.
 3. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999;340:1398-405.
 4. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005;353:2462-76.
 5. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, Lichtiger S, D'Haens G, Diamond RH, Broussard DL, Tang KL, van der Woude CJ, Rutgeerts P; SONIC Study Group. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010;362:1383-95.
 6. D'Haens GR. Top-down therapy for IBD: rationale and requisite evidence. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;7:86-92.

7. Colombel JF, Loftus EV, Tremaine WJ, et al. The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: the Mayo Clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology* 2004;126:19-31.
 8. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, et al. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:621-30.
 9. Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor (alpha)-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001;345:1098-104.
 10. Rosh JR, Gross T, Mamula P, Griffiths A, Hyams J. Hepatosplenic T-cell lymphoma in adolescents and young adults with Crohn's disease: a cautionary tale? *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:1024-30.
 11. Schnitzler F, Fidler H, Ferrante M, Noman M, Arijis I, Van Assche G, Hoffman I, Van Steen K, Vermeire S, Rutgeerts P. Mucosal healing predicts long-term outcome of maintenance therapy with infliximab in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15:1295-301

הטיפול ב-GIST

קו הטיפול הנבחר במחלה המוגדרת נתיחה הוא ניתוח. טיפול המועדף במחלה מקומית שאינה נתיחה, מחלה חוזרת ומחלה גרורתית הוא בתרופה Gleevec

ד"ר גיא להט, ד"ר ערן איצקוביץ, פרופ' יוסף קלאוזנר

הGIST- (Gastrointestinal Stromal Tumor) הינו הגידול המזככמלי השכיח ביותר במערכת העיכול, עם שיעור היארעות של כ-1:100,000 מקרים בשנה¹. מקור הגידול כנראה בתאי Cajal שהינם תאי קרצב אוטונומיים המצויים לאורך מערכת העיכול^{2,3}. הגידול מופיע לאורך כל מערכת העיכול, אך שכיח יותר בקיבה (60 אחוז) ולאורך המעי הדק (30 אחוז), עם אחוז הופעה נמוך יותר בתריסריון (5 אחוזים), המעי הגס והרקטום (5 אחוזים)⁴. מקובל להחשיב את כל ה-GISTs כבעלי פוטנציאל ממאיר, אם כי חלקם ממאירים יותר מאחרים. במהלך העשור האחרון עבר הטיפול בחולי GIST שינויים משמעותיים; עד שנת 2002, ניתוח נחשב לטיפול המרפא היחיד למחלה מקומית ללא כל טיפול משלים, ובהעדר טיפול תרופתי יעיל נחשבו חולים גרורתיים כבלתי ניתנים לריפוי. הופעת המעכב הראשון של האנזים טירוזין קינאז (Imatinib Mesilate) הביאה למהפכה אמיתית בטיפול.

GISTs מתאפיינים באימונוהיסטוכימיה גבוהה לרצפטור טירוזין קינאז KIT ²; כ-85 אחוז מהגידולים נושאים מוטציה בגן KIT וב-5 אחוזים מופיעה מוטציה בגן המקודד לרצפטור PDGFR- α (Platelet-Derived Growth Factor Receptor-Alpha)^{4,5}. מוטציות אלו מביאות לשגשוג תאים מוגבר (Proliferation) ופגיעה במנגנון המוות הפיזיולוגי שלהם (Wpoptosis) ועל ידי כך להתהוות הגידול. Imatinib Mesilate או בשמו המסחרי Gleevec, נחשב כיום לטיפול הבחירה ב-GIST גרורתי או מקומי שאינו ניתן לכריתה מלאה. לאחרונה, אושר בארה"ב, באירופה וב ישראל מתווה טיפולי משלים – אדג'ובנטי לאחר כריתה שלמה של הגידול. מעכב נוסף של הגידול – Malate Sunitinib או Sutent – ניתן כקו טיפול שני לחולים שאינם מגיבים לטיפול ב-Gleevec. מעכבים חדשים נמצאים בשלבי פיתוח ומחקר שונים.

גורמים חנבאים

ניתוח הינו טיפול הבחירה ב-GIST מקומי הניתן לכריתת; יחד עם זאת, כריתה שלמה של הגידול לא תמיד מסתיימת בריפוי. לכן, קביעת גורמי סיכון לחזרה היא חיונית ומאפשרת ניבוי הפרוגנוזה ותפירה של טיפול פרטני בהתאם לנתוני החולה ו/או הגידול. גורמים מנבאים לחזרה מקומית/ גרורתית כפי שהוגדרו בשנת 2002 על ידי ה-NIH (National Institutes of Health) הם קוטר הגידול ומספר מיטוזות⁵. מחקרים עדכניים הראו כי ל-GISTs של הקיבה התנהגות ביולוגית פחות אלימה בהשוואה לגידולים הממוקמים במעי הדק. לאור זאת, הוגשה לאחרונה הצעה לעדכן את הקונצנזוס של ה-NIH, כך שיכלול מיקום, וקריעה בלתי מכוונת של הגידול במהלך ניתוח (טבלה 1). דיווחים אחרים הראו כי גידולים הנושאים מוטציה ב-KIT או ב-PDGR-a אלימים יותר מגידולים שאינם נושאים מוטציה באחד משני הגנים. גידולים הנושאים מוטציה ב-KIT אלימים יותר מגידולים עם מוטציה ב-PDGR-a, בעוד שקיימת מחלוקת לגבי המשמעות הפרוגנוסטית של קביעת האקסון המעורב (11 לעומת 9) בן-KIT⁹. לעומת זאת, לסוג המוטציה ב-KIT קשר הדוק עם התגובה לטיפול ב-Gleevec; חולים הנושאים מוטציה באקסון 11 יגיבו טוב יותר מנשאי מוטציה באקסון 9 ומחולים הנושאים את הגן הנטיבי (Wild Type)⁴. מספר גורמים מנבאים שליליים תוארו בחולים גרורתיים ובחולים עם גידול מקומי ממושט שאינו ניתן לכריתה שלמה: מצב תפקודי ירוד, גרורות ריאתיות בהעדר גרורות בכבד, מיקום מחוץ לקיבה קוטר גדול (של הגידול הראשוני), מוטציה באקסון 9 או העדר מוטציה ב-KIT ספירת נייטרופילים מוגברת, ושימוש במינן ראשוני נמוך של Gleevec^{10,9}.

הטיפול במחלה מקומית

טיפול הבחירה - ניתוח שמטרתו השגת כריתה שלמה עם שוליים מיקרוסקופיים נקיים. למיקום הגידול חשיבות מכרעת על בחירת סוג הניתוח; כך למשל, גידול בקיבה התלוי על גבעול לאורך העקומה הגדולה מאפשר כריתת יתר בגישה פתוחה או זעיר פולשנית (לפרוסקופית) בעוד שגידול גדול המערב את איזור המעבר בין החושט לקיבה (GEJ) יחייב על פי רוב Esophagogastrectomy. במקרה של גידולים נמוכים ברקטום הקטנים מ-3 ס"מ ניתן לבצע כריתה בגישה טרנס אנאלית ואילו גידולים גדולים יותר מחייבים, בדרך כלל, כריתה של הרקטום. בניגוד לגידולים אפיתליאליים, שליחת גרורות לבלוטות לימפה היא נדירה ולכן אין צורך לבצע כריתה פורמלית של הבלוטות האזוריות. השגת שוליים נקיים היא אפשרית במרבית המקרים ומהווה תנאי הכרחי להשגת ריפוי; יחד עם זאת, גם בהעדר מחלה שארית שיעור החזרה המדווח הוא גבוה ועומד על כ-50-60 אחוז בחמש שנים¹¹. התגובה הבלתי רגילה (בהשוואה לטיפולים אונקולוגיים) של GIST גרורתי ל-Gleevec עוררה עניין מיידי במתן התרופה במתאר משלים-אדג'ובנטי לאחר כריתה שלמה של הגידול. במחקר ACOSOG Z9001 שתוצאותיו פורסמו לאחרונה, השוו החוקרים בין מתן פלצבו לטיפול ב-Gleevec במינן נמוך (400 מ"ג ליום) למשך שנה לאחר כריתה שלמה של GIST ראשוני¹². הטיפול ב-Gleevec בהשוואה לפלצבו הביא לשיפור משמעותי בשיעור החזרה של המחלה: שיעור RFS (recurrence free survival) לשנה היה 98 אחוז לעומת 83 אחוז בהתאמה (p<0.0001)¹². יש לציין, כי היתרון שהושג עם הטיפול התרופתי היה מובהק, ללא תלות בדרגת הסיכון של הגידול לחזרה (גודל ו/או מספר מיטוזות), אם כי הידיעה הדרמטית ביותר בשיעור החזרה (50 אחוז!) נצפתה בקבוצת החולים בסיכון גבוה (קוטר < 10 ס"מ)¹². בהתבסס על תוצאות מחקר זה אושר לאחרונה הטיפול האדג'ובנטי ב-Gleevec (כאשר קוטר הגידול גדול מ-3 ס"מ) בארה"ב, באירופה ובישראל. מספר מחקרים הנערכים במקביל באירופה ובארה"ב יקבעו בעתיד מהו משך הזמן המיטבי של הטיפול האדג'ובנטי והאם הטיפול מאריך חיים. כמו כן, מחקרים אחרים עוסקים בהערכת ההשפעה של טיפול תרופתי מקדים-ניאואדג'ובנטי על הארכת חיים והישנות לאחר כריתה שלמה של GIST ראשוני.

הטיפול במחלה מקומית בלתי נתיחה או גרורתית

טרם עידן ה-Gleevec ובהעדר כל טיפול תרופתי יעיל אחר, חולי GIST עם מחלה מקומית ממושטת ו/או גרורתית נחשבו כמועמדים פוטנציאליים לניתוח עם שיעורי מחלה שארית גבוהים; עד 70 אחוז במחלה גרורתית וכ-20 אחוז במחלה מקומית ממושטת¹¹. כיום, מקובל להציע ניתוח במתאר של מחלה גרורתית לצורך פליאציה או כטיפול דפיניטיבי בחולים נבחרים (לאחר תגובה טובה לטיפול תרופתי) במסגרת מחקר.

מתוצאות מספר מחקרים גדולים שנערכו בארה"ב ובאירופה, עולה כי מתן Gleevec לחולים עם GIST גרורתי מעלה באופן משמעותי את תוחלת החיים (Overall Survival), עם חציון הישרדות (Median survival) של 57 לעומת 20 חודשים בסדרות ראשוניות ממושטות שאינה ניתנת לכריתה שלמה הינו Gleevec במינן של 400 מ"ג ליממה. שיעור התגובה לטיפול הוא גבוה ועומד על כ-70 אחוז, ללא יתרון מוכח לטיפול אמפירי במיננים גבוהים יותר-600 או 800 מ"ג ליממה. על פי רוב, סבילות הטיפול ב-Gleevec היא טובה עם אחוז נמוך יחסית של תופעות לוואי משמעותיות, אם כי שיעורן עולה עם העלייה במינן התרופה. טיפול במינן גבוה ניתן לחולים עם מחלה המתקדמת תחת טיפול במינן המקובל של 400 מ"ג ביממה, וזאת על סמך שתי עבודות בהן הוכחה עצירה ואף נסיגה חלקית של הגידול עם העלאת המינן^{13,14}. דיווחים אחרים מצביעים על יתרון מובהק במתן Gleevec במינן התחלתי של 800 מ"ג ליממה לחולים הנושאים מוטציה באקסון 9 (KIT)¹⁵.

ככלל, מרבית החולים מגיבים לטיפול ב-Gleevec, אולם בכ-10 אחוז נצפית תגובה ראשונית לטיפול ובכשני שליש מתפתחת תגובה משנית תחת טיפול ממושך (לפחות 6 חודשים לאחר נסיגה חלקית או התייצבות של המחלה), בד"כ על רקע התפתחות מוטציות משניות¹⁵. במקרים בהם נצפית התקדמות של המחלה תחת טיפול במינן של 800 מ"ג ליממה יש לעבור לטיפול ב-Sunitinib (או בשמה המסחרי של התרופה Sutent) - שהינה התרופה היחידה המאושרת כקו שני לטיפול ב-GIST שלא במסגרת מחקר. התרופה מעכבת מספר רצפטורי טירוזין קינאז: KIT, PDGR-a & -b, VEGFR1-3, CSF-1 ו-RET. מספר עבודות השוו את התגובה לטיפול ב-Sutent לעומת פלצבו בחולים בהם הודגמה התקדמות מחלה תחת טיפול במינן גבוה של Gleevec¹⁸. בכולן הודגם שיפור משמעותי בזמן הישרדות ללא התקדמות מחלה (Progression free survival) תחת Sutent, 27 לעומת שישה שבועות ללא טיפול (p<0.0001)¹⁸. לצד יתרון זה יש לציין כי התרופה עשויה לגרום לתופעות לוואי קשות (חלקן מסכנות חיים) כגון יתר לחץ דם, תת פעילות של

טבלה 1. סיווג חולי GIST לפי דרגת הסיכון לפתח חזרה מקומית או גרורתית⁹

Risk category	Tumor Size (cm)	Mitotic Index (per 50 HPF)	Primary Tumor Site
Very low	<2	≤5	Any
Low	2-5	≤5	Any
Intermediate	2-5	>5	Gastric
	<5	6-10	Any
	5-10	≤5	Gastric
High	Any	Any	Tumor rupture
	>10	Any	Any
	Any	>10	Any
	>5	>5	Any
	2-5	>5	Non-gastric
	5-10	≤5	Non-gastric

הוכח כבלתי יעיל, פותחה מערכת סיווג חדשה על ידי Choi וחבריה המבוססת על הערכת קוטר וצפיפות²⁰. מערכת זו הוכחה כיעילה יותר בהערכת התגובה לטיפול ובעלת התאמה גבוהה יותר עם משך הזמן להישנות. כלי נוסף המשמש להערכת התגובה לטיפול הינו PET. ירידה משמעותית בעוצמת הפעילות המטבולית של תאי הגידולים מצביעה על תגובה ובמקרים רבים השינוי, כפי שמדגם בבדיקה, הינו דרמטי ומופיע זמן קצר לאחר התחלת הטיפול ב-Gleevec. על פי הנחיות ה-NCCN, יש לבצע CT ו-PET (או PET CT) תוך 3 חודשים מהתחלת הטיפול ב-GIST מקומי בלתי נתיח, חוזר או גרורתי מעת התחלת הטיפול. במקרים נבחרים בהם ניתן הטיפול התרופתי במתאר ניאואדג'ובנטי יש לבצע PET CT כ-2-4 שבועות ממועד התחלת מתן התרופה¹⁵.

סיכום

הטיפול ב-GIST התקדם באופן משמעותי עם הופעת ה-Gleevec. הערכת היקף המחלה וגורמי הסיכון להישנות חיונית לצורך קביעת הטיפול ועליה להתבצע על ידי צוות רב תחומי בעל ניסיון בטיפול בסרקומה. ניתוח נשאר קו הטיפול הנבחר במקרים בהם המחלה מוגדרת כנתיחה, כאשר הטיפול התרופתי ב-Gleevec הינו הטיפול המועדף במחלה מקומית שאינה נתיחה, מחלה חוזרת ומחלה גרורתית. לאור שיעורי ההישנות הגבוהים יש מקום לטיפול תרופתי משלים ב-Gleevec בחולים בעלי סיכון מוגבר. במקרים נבחרים טיפול במתאר ניאואדג'ובנטי עשוי לצמצם את היקף המחלה ולהפוך אותה לנתיחה ואף להביא לשיפור בתוצאות ארוכות הטווח. יש צורך במחקרים נוספים על מנת להכריז כי הטיפול ב-Gleevec במתאר זה נושא תועלת באופן מובהק. למרות שיעור התגובה הגבוה ב-GIST גרורתי, רבים מהחולים מפתחים תנגודת משנית לטיפול ובמיעוטם (כ-15 אחוז), נצפית תנגודת ראשונית. במצבים אלה מקובל להעלות במינון התרופה ובהעדר תגובה ניתן לטפל ב-Sutent המאפשרת קו טיפול שני במחלה. תרופות נוספות הנמצאות בשלבי פיתוח שונים יצורפו בעתיד לארסנל העומד לרשות הרופא המטפל ב-GIST, מתוך תקווה כי יביאו להארכת ההישירות ללא העלאת שיעור או חומת תופעות הלוואי.

ד"ר גיא להט, ד"ר ערן איצקוביץ, פרופ' יוסף קלאוזנה, חטיבת כירורגיה ב', המרכז הרפואי ת"א

בלוטת התריס ואי ספיקת לב חדה^{19,18}. כאשר המחלה מתקדמת תחת טיפול ב-Sutent יש לשקול מתן תרופות חדשות שטרם הוכחה יעילותן במסגרת מחקר: לדוגמה, Nilotinib-מעכב טירוזין קינאז עם יעילות מוכחת בתרבויות תאים המשגשגות תחת טיפול ב-Sutent.

כמצוין לעיל, בחולים נבחרים עם מחלה שהוגדרה כבלתי נתיחה ניתן להשיג כריתה שלמה של הגידול לאחר תגובה טובה לטיפול ב-Gleevec. לעיתוי הנתיחה השפעה מכרעת על התוצאה; השאיפה היא לנתח לאחר השגת התגובה המרבית לטיפול, אך לפני הופעת התקדמות. ראוי וחבריו הראו יתרון ברור במשך ההישירות של חולים שנותחו בזמן מחלה יציבה לעומת אלה שנותחו לאחר התקדמות מחלתם¹⁶; די-מתיאו דיווח על שיעור הישרדות של 100 אחוז לאחר שנתיים בחולי GIST גרורתיים שנותחו עם מחלה יציבה לאחר טיפול תרופתי. משך הטיפול החציוני בין הנתיחה להתחלת הטיפול ב-Gleevec היה 15 חודשים¹⁷.

נכון להיום, קיימת הנחיה ברורה לטיפול במחלה מקומית ממושטת שאינה ניתנת לכריתה בשוליים נקיים או כאשר כריתה שכזו נושאת תחלואה נלווית משמעותית; יש להתחיל בטיפול ב-Gleevec תוך ניטור הדוק של התגובה; במקרים בהם נצפית תגובה של הגידול יש להמשיך בטיפול למשך כשלושה עד 12 חודשים ולאחר מכן לנתח את החולה. על פי המלצות ה-NCCN (National Comprehensive Cancer Network) בארה"ב יש להפסיק את הטיפול התרופתי בחולים שאינם מגיבים ולהפנותם לניתוח. בהמשך, ניתן לנסות ולחדש את הטיפול התרופתי.

הערכת התגובה לטיפול

בדיקות הדמיה בחולי GIST הכרחיות להערכת חזרה או תגובה לטיפול בחולים לא מנותחים (עם מחלה מקומית ממושטת או גרורתית). מדרי הדמיה טומוגרפיים (ב-CT) המשמשים להערכת תגובה לטיפול הינם גורל, וצפיפות. ירידה בקוטר הגידול (כפי שמודגמת ברוב המקרים) או בצפיפותו מוגדרת כתגובה. בנוסף, גידול שאינו גורל (מחלה יציבה) במשך מספר חודשים תחת טיפול תרופתי מוגדר כמגיב לטיפול. המדר היחיד המשמש להערכת תגובה לטיפול כימותרפי של גידולים סולידיים הוא קוטר הגידול כפי שמוגדר על ידי ה-RECIST Criteria (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). היות שהשימוש בקריטריונים אלה להערכת התגובה לטיפול במעכבי טירוזין קינאז

(רשימה ביבליוגרפית)

- Mazzola P, Spitale A, Banfi S, et al. Epidemiology and molecular biology of gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a population-based study in the South of Switzerland, 1999-2005. *Histol Histopathol*. 2008;23:1379-86.
- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: Review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130:1466-1478.
- Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998;279:577-580.
- Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD, et al. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol* 2003;21:4342-4349.
- Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol* 2002;33:459-465.
- Joensuu H: Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. *Hum Pathol* 2008;39:1411-1419.
- Taniguchi M, Nishida T, Hirota S, et al. Effect of c-kit mutation on prognosis of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res* 1999;59:4297-4300.
- Rubin BP, Singer S, Tsao C, et al.: KIT activation is a ubiquitous feature of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res* 2001;61:8118-8121.
- Heinrich MC, Owzar K, Corless CL, et al.: Correlation of kinase genotype and clinical outcome in the North American Intergroup Phase III Trial of imatinib mesylate for treatment of advanced gastrointestinal stromal tumor: CALGB 150105 Study by Cancer and Leukemia Group B and Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol* 2008;26:5360-5367.
- Van Glabbeke M, Verweij J, Casali PG, et al.: Initial and late resistance to imatinib in advanced gastrointestinal stromal tumors are predicted by different prognostic factors: A European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Italian Sarcoma Group-Australasian Gastrointestinal Trials Group Study. *J Clin Oncol* 2005;23:5795-5804.
- DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, et al.: Two hundred gastrointestinal stromal

- tumors: Recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 2000;231:51-58.
- DeMatteo RP, Owzar K, Antonescu CR, et al.: Efficacy of adjuvant imatinib mesylate following complete resection of localized, primary gastrointestinal stromal tumor (GIST) at high risk of recurrence: The U.S. Intergroup phase II trial ACOSOG Z9000. *ASCO 2008 Gastrointestinal Cancers Symposium*, 2008;abstract 8.
- Casali PG, Verweij J, Kotasek D, et al.: Imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST): Survival analysis of the intergroup EORTC/ISG/AGITG randomized trial in 946 patients. *Eur J Cancer* 2005;3:201.
- Zalcberg JR, Verweij J, Casali PG, et al.: Outcome of patients with advanced gastro-intestinal stromal tumours crossing over to a daily imatinib dose of 800 mg after progression on 400 mg. *Eur J Cancer* 2005;41:1751-1757.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Soft tissue sarcoma. www.nccn.org; 2009.
- Raut CP, Posner M, Desai J, et al.: Surgical management of advanced gastrointestinal stromal tumors after treatment with targeted systemic therapy using kinase inhibitors. *J Clin Oncol* 2006;24:2325-2331.
- DeMatteo RP, Maki RG, Singer S, et al.: Results of tyrosine kinase inhibitor therapy followed by surgical resection for metastatic gastrointestinal stromal tumor. *Ann Surg* 2007;245: 347-352.
- Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, et al.: Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: A randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368:1329-1338.
- Machiels JP, Bletard N, Pirenne P, et al.: Acute cardiac failure after sunitinib. *Ann Oncol* 2008;19:597-599.
- Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, et al.: Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: Proposal of new computed tomography response criteria. *J Clin Oncol* 2007;25:1753-1759.

חידושים בטיפול בסרטן הקיבה מקומי ומתקדם

בשנים האחרונות חלו תמורות בטיפול בסרטן הקיבה, בשלב מקומי ובשלב מתקדם, ביניהן תוספת של טיפול כימי טרום ניתוחי, שימוש בתרופות כימיות ובעתיד הקרוב גם ביולוגיות

ד"ר עינת שחם-שמואלי



כחות סרטן הקיבה בישראל יורדת בשלושת העשורים האחרונים ועם זאת מדובר באחד מסוגי הסרטן השכיחים בארץ ובאחד מגורמי המוות המובילים מסרטן. בכל שנה מאובחנים בישראל כ-640 מקרים חדשים. מרבית החולים מאובחנים בשלב מקומי מתקדם ובלתי ניתח או בשלב גרדתי. גם במקרים בהם המחלה היא מקומית וניתוח, לאחר הניתוח יסבלו כ-60 אחוז מהחולים מחזרה של מחלתם. עובדות אלו והביולוגיה האגרסיבית של המחלה מביאים לשיעורי שרידות כללית גרועים. בשנים האחרונות היינו עדים למספר התפתחויות בתחום סרטן הקיבה, ובכללן אפשרויות הטיפול במחלה מקומית נתיחה והכנסת תרופות חדשות ותרופות ביולוגיות לטיפול במחלה מתקדמת וגרדית.

התפתחות הגישה הטיפולית במחלה מקומית נתיחה

בסרטן קיבה בשלב מקומי מהווה ניתוח כריתת הגידול והבלוטות המנקות את הבסיס הטיפולי והוא למעשה הטיפול בעל הסיכוי העיקרי לריפוי החולה. עם זאת, שיעורי החזרה לאחר ניתוח כזה מגיעים, כאמור, עד לכדי 60 אחוז. בניסיון להפחית את שיעורי החזרה מקובל להוסיף טיפול כימותרפי/קרינתי לאחר הניתוח. גישה זו מבוססת על מחקר INT0116¹, אשר במסגרתו עברו 556 חולי סרטן קיבה נתיחה רנדומלית לאחר ניתוחם לאחת משתי הזרועות: זרוע של מעקב בלבד מול זרוע של תוספת טיפול כימותרפי המבוסס על 5FU+Leucovorin וקרינה למיטת הגידול. בזרוע אשר קיבלה טיפול כימי-קרינתי הושג יתרון מובהק סטטיסטי בזמן עד לחזרת המחלה ובהשרדות הכללית (27 מול 19 חודשים בהתאמה $P<0.0001$, 35 מול 27 חודשים בהתאמה $P=0.006$). ההישרדות לחמש שנים הייתה 40 אחוז בזרוע שקיבלה טיפול כימי-קרינתי מול 26 אחוז בזרוע המעקב (HR 0.76, CI:0.62-0.93, $P=0.006$). לאור תוצאות מחקר זה הפך הטיפול הכימי-קרינתי האדג'ובנטי לסטנדרטי.

עם פירסומו של מחקר MAGIC² הורחבו אופציות הטיפול לחולי סרטן קיבה בשלב נתיח. במחקר זה, עברו 503 חולי סרטן קיבה נתיח רנדומלית לפני ניתוחם לאחת משתי הזרועות: זרוע של ניתוח בלבד מול זרוע של תוספת טיפול כימותרפי המבוסס על 5FU+ציספלטינום+אפירוביצין לפני הניתוח (46 אחוז מהחולים קיבלו טיפול זהה גם לאחר הניתוח). מחקר זה לא כלל טיפול קרינתי. בזרוע אשר קיבלה טיפול כימי הושג יתרון מובהק סטטיסטי בזמן עד לחזרת המחלה ובהישרדות הכללית לעומת זרוע הניתוח בלבד. ההישרדות לחמש שנים הייתה 36 אחוז בזרוע שקיבלה טיפול כימי מול 23 אחוז בזרוע הניתוח בלבד (HR 0.75, CI:0.6-0.93, $P=0.009$). התוצאות, הדומות מאוד לתוצאות המחקר הקודם אך ללא תוספת של קרינה, הפכו את הטיפול הכימותרפי הטרומי ניתוחי לאופציה חדשה בטיפול בסרטן קיבה בשלב מקומי ונתיח.

במחקר נוסף, ACCORD7³, החזרו על תוצאות מחקר MAGIC, נעשה שימוש בטיפול המכיל 5FU + ציספלטינום בלבד לפני הניתוח ואחריו. שוב הושג יתרון הישרדותי מובהק סטטיסטי לזרוע אשר קיבלה טיפול כימי. ההישרדות לחמש שנים הייתה 38 אחוז בזרוע שקיבלה טיפול כימי מול 24 אחוז בזרוע הניתוח בלבד (HR 0.69, CI:0.5-0.95, $P=0.02$). יש לציין, כי כל המחקרים הנ"ל גייסו חולים אשר לקו בגידול מסוג אדנוקרצינומה של הקיבה או של איזור חיבור ושת-קיבה (Gastroesophageal Junction). כיום למעשה הגישה הטיפולית למקרים אלה זהה.

תרופות חדשות לטיפול במחלה מתקדמת

התשלובת הנפוצה ביותר לטיפול בסרטן קיבה גרדית היא תשלובת המכילה ציספלטינום עם 5FU עם או בלי אפירוביצין. תגובה לתשלובת אלו מושגת בקרב 20-40 אחוז מהמטופלים, אך משך התגובה הוא קצר ולרוב אינו עולה על 4-5 חודשים עד להתקדמות המחלה, וההישרדות הכללית עומדת על 11-11 חודשים בממוצע. כמו-כן, תופעות הלוואי הכרוכות בטיפול הכימותרפי

בכלל, ובמתן ציספלטין כפרט, עלולות להיות משמעותיות. בשל מגבלות אלו של הטיפול הכימותרפי במחלה גרורתית יש מקום לשילוב תרופות כימיות חדשות ותרופות ביולוגיות מונחות מטרה.

דוסטקסל (טקסטר)

במחקר V-325⁴ מחקר פאזה III, הושוותה התשלוּבּת הקלאסית ציספלטין עם 5FU לתשלוּבּת המכילה ציספלטין עם 5FU וגם דוסטקסל בקרב 457 חולים. תשלוּבּת דוסטקסל השיגה יתרון מבחינת הזמן עד לכישלון הטיפול, מבחינת ההישרדות הכללית (חציון 9.2 חודשים מול 8.6 חודשים בהתאמה, $P=0.02$) ומבחינת שיעורי התגובה לטיפול (37 אחוז לעומת 25 אחוז בהתאמה, $P=0.01$). עם זאת, תשלוּבּת דוסטקסל הייתה רעילה יותר מזרוע הביקורת, ובעיקר בלש שיעור יתר של תופעות לוואי הקשורות לדיכוי מח עצם, ירידה בספירה הלבנה וזיהומים וכן שיעור יתר של שלשולים. מאז פרסום מחקר זה למדנו כי אפשר לתת תשלוּבּת ציספלטין עם 5FU ודוסטקסל במנות המחולקות לשבועיות ובכך להשיג שיעורי תגובה דומים ושיעורי רעילות פחותים⁵.

אירינותקאן (קמפטו)

מחקר V-306⁶, מחקר פאזה III בו הושוותה תשלוּבּת ציספלטין עם 5FU לתשלוּבּת המכילה 5FU ואירינותקאן בקרב 337 חולים. נמצא שוויון בהישרדות החצינית בין שתי הזרועות (9 מול 8.7 חודשים בהתאמה) עם נטייה לשיפור בזמן עד להתקדמות המחלה לטובת הזרוע שכללה אירינותקאן (5 מול 4.2 חודשים בהתאמה, $P=0.08$) ושיפור מובהק בשיעור התגובה (32 אחוז מול 26 אחוז, בהתאמה). החולים בזרוע שהכילה אירינותקאן סבלו מרעילות פחותה הן למח העצם, מוקוטיס, והן רעילות כללית. הרעילות היחידה שהייתה מוגברת בזרוע אירינותקאן הייתה שלשולים. במחקרים נוספים מפאזה II השיגו תשלוּבּת אירינותקאן שיעורי תגובה של 40-35 אחוז והישרדות כללית חצינית עד 11.3 חודשים.

אוקסליפלטין וקפציטבין (קסלודה)

תוצאות מחקר חשוב, REAL2⁷ מבססות את מעמדה של אוקסליפלטין

כתחליף לציספלטין הרעילה יותר, במיוחד לכליות. מחקר זה השווה בשיטת 2X2 ארבע זרועות טיפול בקרב 1002 חולים: ECF - כזרוע סטנדרטית, EOF - החלפת ציספלטין לאוקסליפלטין, ECX - החלפת 5FU לקפציטבין פומי ו-EOX - החלפת שתי הנ"ל. למעשה במחקר הושגה הישרדות זהה לזרועות המכילות אוקסליפלטין (EOX, EOF) מול הזרועות המכילות ציספלטין (ECF, ECX) ויתרון הישרדותי בזרועות המכילות קפציטבין פומי (EOX, ECX) מול זרועות פלאורודימידין תוך ורידי (EOF, ECF). כאשר הושוותה זרוע EOX לזרוע ECF נמצא יתרון הישרדותי מובהק (11.2 מול 9.9 חודשים בהתאמה, $P=0.02$). שיעורי התגובה היו למעשה זהים בכל הזרועות (41 אחוז ECF, 42 אחוז EOF, 46 אחוז ECX, 51 אחוז EOX). שיעורי הרעילות למח העצם היו פחותים בזרועות האוקסליפלטין, ושיעורי השלשולים והרעילות הנירופטיות הפריפרית היו פחותים בזרועות הציספלטין. מסקנות המחקרים היו כי אוקסליפלטין יכול להחליף את ציספלטין וכי קפציטבין פומי יכול להחליף את 5FU התוך ורידי בטיפול הסטנדרטי בסרטן קיבה מתקדם.

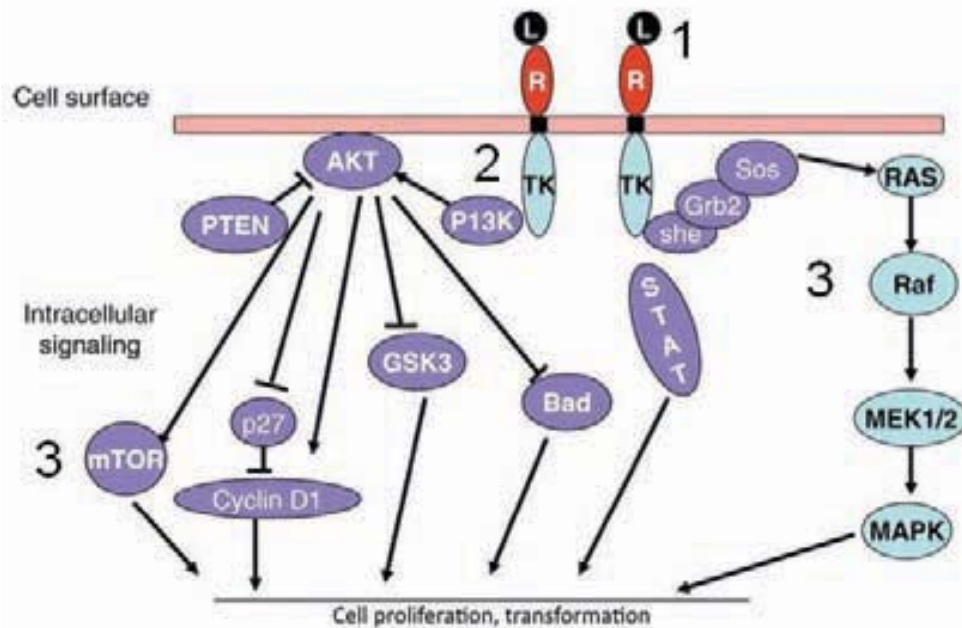
תרופות ביולוגיות ובראשן הסרטן (הרצפטיין)

בשנים האחרונות אנו עדים להתקדמות ניכרת בהבנת המנגנונים המביאים להתרבות והישרדות התא הסרטני ומכאן להופעתן של התרופות הביולוגיות מונחות המטרה. תרופות אלו, בניגוד לתרופות הכימותרפיות המונעות במנגנונים שונים את התחלקות התא הסרטני, פועלות במנגנונים שונים לעיכוב מסלולי העברת סיגלים לתוך התא הסרטני דרך קולטנים שונים שעל גבי התא (ציור 1). קולטנים שונים בעלי פעילות טירוזין קינאז המבטאים על גבי התא הסרטני או על תאי אנדותל כלי הדם נקשרים לליגנדים שונים המעבירים סיגל לתאים לבטא גנים של התרבות, הישרדות, שליחת גרורות ואנטיאפגזה. עיכוב המסלולים הנ"ל ברמות שונות יכול לסייע בעיכוב התהליך בגידולי (ראו טבלה 1). העיכוב יכול להתבצע:

1. ברמה החוץ-תאית ע"י קישור נוגדן לליגנד או קישור נוגדן לקולטן.
2. בחלק התוך תאי של הקולטן ע"י עיכוב פעילות הטיירוזין קינאז.
3. בהמשך מסלול העברת הסיגל בתוך התא.

טבלה 1. מעכבי מסלול העברת הסיגל לתוך התא הנמצאים בשלבי מחקר מתקדמים בעולם

התרופה	המטרה	מנגנון הפעולה
Trastuzumab (Herceptin)	EGFR (Epithelial growth factor receptor HER2)	Monoclonal antibody
Lapatinib (Tykerb)	EGFR (Epithelial growth factor receptor HER-1/HER2)	Monoclonal antibody
Cetuximab (Erbix)	EGFR (Epithelial growth factor receptor HER1)	Monoclonal antibody
Panitumumab (Vectibix)	EGFR (Epithelial growth factor receptor HER1)	Monoclonal antibody
Bevacizumab (Avastin)	VEGF (Vascular endothelial growth factor)	Monoclonal antibody
Sunitinib (Sutent)	Tyrosine Kinase	Multi tyrosine kinase inhibitor
Erlotinib (Tarceva)	Tyrosine Kinase	Multi tyrosine kinase inhibitor
RAD001 (Everolimus)	mTOR	mTOR inhibitor
Apatinib (YN968D1)	VEGFR	tyrosine kinase inhibitor
Tivozanib (AV-951),	VEGFR	tyrosine kinase inhibitor
IMC-1121B	VEGFR	Monoclonal antibody
BIBW 2992	EGFR (Epithelial growth factor receptor HER1)	tyrosine kinase inhibitor



Adapted from Hurer B. Arch Pathol Lab Med. 2008;132(10):1573-1575.

R=Receptor, L=ligand, TK=Tyrosine kinase

סיכום

בשנים האחרונות אנו עדים לתמורות בטיפול בסרטן הקיבה, הן במחלה בשלב מקומי והן במחלה בשלב מתקדם. תוספת של טיפול כימי טרום ניתוחי הפכה לאפשרות טיפולית מקובלת בטיפול בסרטן קיבה נתיח מכיוון שטיפול זה משפר משמעותית את ההישרדות לחמש שנים של החולים המנותחים. גישה טיפולית זו דורשת שיתוף פעולה הדוק בין הגסטרואנטרולוג, האונקולוג והכירורג תוך יצירת סביבת עבודה מולטידיסציפלינרית.

בטיפול בסרטן קיבה מתקדם וגרורתי אנו עדים ליעילות מגוון תרופות כימיות ובעתיד הקרוב גם ביולוגיות, אשר השימוש בהן משפר את השליטה במחלה, את הישרדות החולים ואת איכות חיי החולים.

ד"ר עינת שחם-שמואלי, השירות לגידולי מערכת העיכול, המרכז הרפואי ת"א

בפגישת ASCO האחרונה אשר נערכה במאי 2009 הוצגה עבודה פורצת דרך בטקס ToGa⁸. במסגרת עבודה זו נסרקו מעל 3807 חולי סרטן קיבה ובקרב 22 אחוז מהם נמצא ביטוי יתר של קולטני HER2. חולים עלה חולקו אקראית לשתי זרועות טיפול: האחת מבוססת על ציספלטין עם 5FU והשנייה כוללת גם הרצפטין. התשלוטת שכללה גם הרצפטין השיגה יתרון משמעותי בהישרדות החצינית (13.8 חודשים מול 11.1). לראשונה נפרץ מחסום השנה בהישרדות החצינית. היתרון היה בולט עוד יותר בקרב קבוצת החולים אשר רמת HER2 בגידול שלהם הייתה IHC+++ או IHC++/FISH+ (הכוונה לחולים עם ביטוי יתר מובהק של קולטני HER2). בקרב קבוצה זו ההישרדות החצינית עמדה על 16 חודשים!

המידע לגבי שילובן של התרופות הביולוגיות בטיפול בסרטן הקיבה עדיין הולך ונצבר במחקרים הקליניים השונים המתנהלים כעת בישראל ובעולם.

.....(רשימה ביבליוגרפית)

1. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, Haller DG, Ajani JA, Gunderson LL, Jessup JM, Martenson JA. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. N Engl J Med 2001;345:725-30.
2. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, Scarffe JH, Loftis FJ, Falk SJ, Iveson TJ, Smith DB, Langley RE, Verma M, Weeden S, Chua YJ, MAGIC Trial Participants. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. N Engl J Med 2006;355:11-20.
3. V. Boige, J. Pignon, B. Saint-Aubert, P. Lasser, T. Conroy, O. Bouché, P. Segol, L. Bedenne, P. Rougier, M. Ychou. Final results of a randomized trial comparing preoperative 5-fluorouracil (F)/cisplatin (P) to surgery alone in adenocarcinoma of stomach and lower esophagus (ASLE): FNLCC ACCORD07-FFCD 9703 trial. Journal of Clinical Oncology, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: 4510
4. Jaffer A, Ajani, Vladimir M. Moiseyenko, Sergei Tjulandin, Alejandro Majlis, Manuel Constenla, Corrado Boni, Adriano Rodrigues, Miguel Fodor, Yee Chao, Edouard Voznyi, Cindy Marabotti, and Eric Van Cutsem. Clinical Benefit With Docetaxel Plus Fluorouracil and Cisplatin Compared With Cisplatin and Fluorouracil in a Phase III Trial of Advanced Gastric or Gastroesophageal Cancer Adenocarcinoma: The V-325

5. Roth AD, Maibach R, Falk S, Stupp R, Saletti P, Ka'berle D, et al. Docetaxel-cisplatin-5FU (TCF) versus docetaxel-cisplatin (TC) versus epirubicin-cisplatin-5FU (ECF) as systemic treatment for advanced gastric carcinoma (AGC): a randomized phase II trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). J Clin Oncol 2004;22(14S). [Abstr 4020].
6. Dank M, Zaluski J, Barone C, Valvere V, Peschel C, Wenzl M, et al. Randomized phase 3 trial of irinotecan (CPT-11) + 5FU/folinic acid (FA) vs CDDP + 5FU in 1st-line advanced gastric cancer patients. Proc Am Soc Clin Oncol. [Abstr 4003].
7. Cunningham D, Rao S, Starling N, Iveson T, Nicolson M et al. Randomized multicentre phase III study comparing capecitabine with fluorouracil and oxaliplatin with cisplatin in patients with advanced oesophagogastric cancer: The REAL-2 Trial. Proceedings of ASCO-06 [Abstr 4017].
8. E. Van Cutsem, Y. Kang, H. Chung, L. Shen, A. Sawaki, F. Lordick, J. Hill, M. Lehle, A. Feyereislova, Y. Bang. Efficacy results from the ToGA trial: A phase III study of trastuzumab added to standard chemotherapy (CT) in first-line human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive advanced gastric cancer (GC). J Clin Oncol 27:18s, 2009 (suppl; abstr LBA4509)

דלקת כבד נגיפית מסוג A,B,C - עדכונים

החידושים וההתפתחויות האחרונות בדרכי המניעה ודרכי הטיפול

ד"ר אמיר שלומאי, פרופ' רפאל ברוק

כרוני ב-HBV שנצפתה עד לאחרונה, נעצרה ואף התהפכה. זאת, ככל הנראה עקב טיפול טוב ויעיל יותר בחולים הכרוניים.

טיפול

זיהום חריף

טיפול בזיהום חריף ב-HBV לא הוכח כיעיל ועל-כן איננו מומלץ למעט, לרוב, במקרים של זיהום קשה עם מהלך פולמיניטי/סוב-פולמיניטי או במקרים של מהלך ממושך שאיננו דועך באופן עצמוני.

זיהום כרוני

בנשאי HBV כרוניים, רמת ה-DNA הנגיפי נמצאת בקורלציה ישירה לסיכון להתפתחות שחמת וסרטן הכבד⁵. כיום מקובל לא לטפל ב"נשאים לא-פעילים" המוגדרים כחוביביים ל-HBsAg ואשר אנזימי הכבד שלהם תקינים ועומס הנגיף בדמם קטן מ-2000 IU/ML. אולם, יש לזכור כי עבודות אחרונות הראו שגם בקרב "נשאים בריאים" קיים סיכון מוגבר להתפתחות סרטן הכבד ולתמותה במעקב ארוך טווח⁶. כמו-כן קיים ויכוח בדבר ה"ערך התקין" של רמת ה-ALT בנשאים הכרוניים וייתכן כי בעתיד יוגדרו ערכים נמוכים יותר מהערכים המקובלים כיום, דבר שיגרור את הכללתם של יותר חולים במעגל הטיפול. תרופת הבחירה במרבית החולים הכרוניים הנה אחת מתכשירי האנאלוגים הנוקליאוטידיים/נוקליאוטיים המעכבות את הפולימראז הנגיפי. מכיוון שהטיפול בנשאים כרוניים הנו ממושך וניתן פעמים רבות למשך כל חיי החולה, פותחו בשנים האחרונות תכשירים חדשים שיתרונם העיקרי הנו בפעילות אנטי-ויראלית חזקה יותר ובסיכון נמוך לפיתוח עמידות בהשוואה לתכשיר הראשון שפותח-הלמיבודין (Lamivudine).

הלמיבודין (Lamivudine) הנה תרופה ממשפחת האנאלוגים הנוקליאוטידיים והראשונה ממשפחת מעכבי הפולימראז שהוכנסה לשימוש כטיפול בחולי HBV. תרופה זו היוותה פריצת דרך בטיפול בחולי HBV כרוניים עקב יעילותה הגבוהה בדיכוי הנגיף ומיעוט תופעות הלוואי, אולם מגבלתה העיקרית הנה שיעור גבוה של עמידות המתפתחת בטיפול ממושך (כ-70-80 אחוז עמידות בחמש שנים טיפול). לכן, הלמיבודין איננה משמשת כיום כקו טיפולי ראשון ושימושה העיקרי הנו במקרים בהם דרוש טיפול קצר טווח בנכחות עומס נגיפי לא גבוה, כגון במקרים של מניעה לפני טיפול מרכז חיסון (ראה פרוט בהמשך).

הטלביבודין (Telbivudine) הנה תרופה ממשפחת האנאלוגים הנוקליאוטידיים שהוכחה יעילות גבוהה יותר ביחס ללמיבודין בדיכוי הנגיף (GLOBE study) הן בחולים החוביביים והן בשליליים ל-HBeAg⁷. למרות שהסיכון לעמידות נגיפית קטן יותר במטופלים בטלביבודין ביחס למטופלים בלמיבודין, עדיין קיים שיעור עמידות משמעותי בקרב מטופלי הטלביבודין (10.8 אחוזים ו-25 אחוז עמידות בשנתיים טיפול בשליליים ובחוביביים ל-HBeAg, בהתאמה). יתרון בולט של הטלביבודין הנו בטיחותו הרבה יותר, ביחס למעכבי פולימראז נגיפי אחרים בטיפול בנשים בהריון (Category B).

האדופויר (Adefovir dipivoxil) הנה תרופה שהוכחה כיעילה הן בחולים החוביביים והן בשליליים ל-HBeAg. יתר על כן, הצורך של למיבודין עם

לקת כבד נגיפית מהווה גורם מרכזי למחלות כבד בעולם המערבי ובכלל זאת במדינת ישראל. הנגיפים החשובים האחראיים לדלקת של הכבד בישראל הנם הפטיטיס A הגורם לדלקת חדה של הכבד ללא התפתחות של מחלה כרונית והפטיטיס B ו-C, הגורמים לדלקת חדה שבחלק מהמקרים עלולה להידרדר לדלקת כרונית על תוצאותיה, קרי, שחמת הכבד וסרטן הכבד. בסקירה זו נציג בקצרה את החידושים וההתפתחויות האחרונות באפידמיולוגיה, בטיפול ובמניעה של הפטיטיס מסוגים A,B,C.

הפטיטיס A

אפידמיולוגיה

שכיחות הזיהומים בנגיף הפטיטיס מסוג A ירדה באופן דרמטי במדינות שבהן הוכנס החיסון הפעיל לתוכנית החיסונים הלאומית. חיסון זה, הניתן בדרך-כלל ב-2 מנות בגילאים 18-24 חודש, הוכנס לשימוש בישראל בשנת 1999 והביא ליירידה דרמטית בשיעור ההדבקה לא רק בקרב ילדים אלא גם בקרב קבוצות גיל מבוגרות יותר¹. מגמה דומה נרשמה גם בארה"ב, שם הוכנס החיסון לשימוש רוטיני בשנת 1996 והביא ליירידה ניכרת בשכיחות המחלה (יירידה של כ-92 אחוז בין השנים 1995-2007) כמו גם בשכיחות אשפוזים בשל דלקת חדה של הכבד על רקע הפטיטיס A². אולם, בשל חיסון מאסיבי של התינוקות חלה עלייה יחסית בשיעור המחלה בקרב מבוגרים שלא התחסנו.

קליניקה

מגמת היירידה בשכיחות המחלה בקרב ילדים בד-בבד עם עלייה יחסית בשכיחותה בקרב מבוגרים, הביאה לכך שיותר מקרים של הפטיטיס A הנם סימפטומטיים. חומרת המחלה אינה גבוהה יותר בקרב נשים בהריון, אולם הלקות בה הן בסיכון מוגבר לסיבוכים הריוניים³.

מניעה

עבודה גדולה שפורסמה ב-NEJM (New England Journal of Medicine) הראתה כי מתן חיסון פעיל תוך 14 ימים לאחר חשיפה לנגיף יעיל במניעת הדבקה לא פחות ממתן אימונוגלובולינים. יתר על כן, ייתכן כי מתן החיסון הפעיל עדיף על מתן אימונוגלובולינים במצבים קליניים מסוימים, בעיקר כאשר חשוב להעניק חיסון ארוך טווח⁴.

הפטיטיס B

אפידמיולוגיה

בעולם המערבי חלה ירידה ניכרת בשכיחות זיהום חריף בנגיף ה-HBV הודות לחיסון היעיל שהוכנס לשימוש נרחב באוכלוסייה. בארה"ב, לדוגמא, חלה ירידה של כ-80 אחוז בשכיחות זיהום חריף ב-HBV בין השנים 1987-2004. אולם, היירידה הניכרת בשכיחותו של הזיהום החריף איננה מתורגמת ליירידה דומה בשכיחותה או בעומס הכלכלי והלוגיסטי הכרוך במחלה הכרונית, שעדיין נפוצה למדי ומהווה סיבה שכיחה למחלת כבד כרונית, לשחמת ולסרטן הכבד. יש לציין, כי מגמת העלייה במקרי המוות והצורך בהשתלת כבד כתוצאה מזיהום

בדם. חולים החיוביים ל-HBsAg חייבים לקבל טיפול אנטי ויראלי לפני התחלת הטיפול הכימותרפי ולהמשיך בו עד 6 חודשים לפחות לאחר הפסקת הטיפול הכימותרפי. התרופה שנחקרה ביותר כיעילה בטיפול מניעתי הנה הלמיבודין¹³ אם כי סביר להניח שמעכבי הפולימראז החדשים יותר שבהם אין עדיין ניסיון רב, כגון טלביודין, אנטקוויר וטנופוביר אינם פחות יעילים בהקשר זה. מדיניות הטיפול בחולים להם anti core חיובי בלבד (כלומר, לאחר החלמה) פחות ברורה.

חיסון

החיסון הנפוץ הנו חיסון דור שני המבוסס על חלבוני מעטפת הנגיף רקומביננטיים המופקים מתאי שמר (Engerix[®]). אולם, חיסון דור שלישי המבוסס על חלבוני מעטפת רקומביננטיים המופקים מתאי יונקים הראה אימונוגניות ויעילות גבוהים יותר ביחס לחיסון דור שני, במיוחד בקרב קבוצות של מדוכאי חיסון חולי דיאליזה. לאור זאת טראה כי יש מקום להרחיב את השימוש בחיסון יעיל זה (Sci-B vac[®]) בעיקר בחולים שנבשלו על החיסון דור שני, במדוכאי חיסון או בחולים להם דרושה הגנה מהירה וטובה (כמו לאחר חשיפה פוטנציאלית לנגיף)¹⁴.

הפטיטיס C

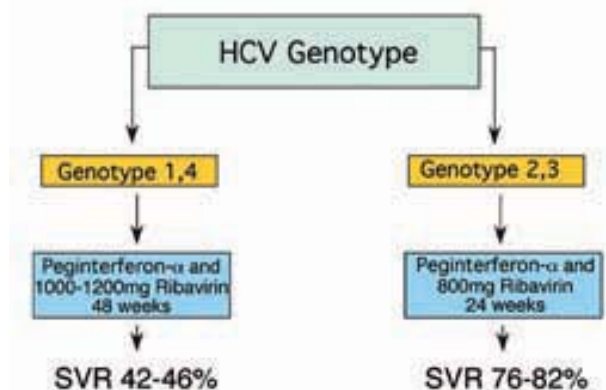
מחקרים ארוכי-טווח הוכיחו כי נשאי HCV שהשיגו דיכוי גניפי ממושך (SVR-Sustained Virologic Response) בתגובה לטיפול אנטי-ויראלי או שהשחמת אצלם נסוגה בסיום הטיפול, הנם בעלי פרוגנוזה טובה יותר. יש לציין כי הסיכון להתפתחות סרטן הכבד (HCC) בחולים אלו עדיין קיים אם כי מופחת משמעותית. הטיפול המקובל כיום ב HCV כרוני הוא שילוב של pegylated interferon+ribavirin למשך 24 שבועות בגנוטיפים 2,3 ולמשך 48 שבועות בגנוטיפים 1, 4 (תרשים 1). טיפול זה הנו יקר, כרוך בתופעות לוואי רבות ופעמים רבות איננו מספק, בעיקר בגנוטיפ הנפוץ בישראל (גנוטיפ 1). לכן, יש להתמקד בשיפור הטיפול הנוכחי, בויהו מוקדם של חולים שסיכויים להגיב לטיפול נמוכים ובתכנון טיפול עתידי בתרופות חדשות כגון מעכבי פולימראז ומעכבי פרוטאז.

גורמי יבוי להצלחת/כישלון טיפול אנטי-ויראלי טרם טיפול

הגורמים הבאים הנם גורמים מנבאים טובים להצלחת טיפול אנטי ויראלי. לכן, יש לשאוף לטפל בחולים אלה שבהם הטיפול הכולל הנו קצר יחסית (24 שבועות):

גנוטיפ גניפי מסוגים 2,3, דרגה נמוכה של פיברוזיס (F2-F1), עומס גניפי נמוך.

תרשים 1. הטיפול ב-HCV וסיכויי התגובה (SVR) על-פי הגנוטיפים השונים



אדפוביר מוריד משמעותית את שכיחות התנגדות הויראלית בהשוואה לטיפול בלמיבודין בלבד. בחולים המפתחים עמידות לטיפול בלמיבודין, מתן מוקדם של אדפוביר בתרופה נוספת יעיל מאוד בדיכוי הנגיף. למרות זאת, יש לציין כי מחקר גדול שנמשך 5 שנים הראה שבועוד אדפוביר יעיל בדיכוי הנגיף בחולים החיוביים ל-HBeAg (העלמות ה-HBeAg בכ-48 אחוז מהחולים), הטיפול בו כרוך בסיכון משמעותי להתפתחות זן נגיף עמיד (כ-20 אחוז) ובעליית קראטינין בכ-8 אחוז מהחולים⁸.

הטנופוביר (Tenofovir) הנה תרופה ממשפחת האנאלוגים הנוקליאוטידיים שהוכחה כיעילה ביותר בדיכוי הנגיף. במחקר השוואתי שבוצע בנשאי הפטיטיס B חיוביים ושליליים ל-HBeAg ואשר להם ניתן טיפול אנטי-ויראלי למשך שנה, הטנופוביר היה יעיל באופן משמעותי בדיכוי הנגיף ביחס לאדפוביר. עם זאת, על אף שהשיפור בהיסטולוגית הכבד שנצפה בקרב מטופלי הטנופוביר היה משמעותי ביותר (כ-75 אחוז מהחולים), הוא לא היה גדול מזה שנצפה בקרב מטופלי האדפוביר בתום שנת טיפול אחת⁹. בעבודה טרנספקטיבית שפורסמה לאחרונה נמצא כי בחולים שפיתחו עמידות ללמיבודין/או לאדפוביר, מתן טנופוביר היה יעיל מאוד בדיכוי הנגיף. אולם, יש לזכור כי קיימת מידת מה של עמידות צולבת בין האדפוביר לטנופוביר, דבר שמוריד את יעילות הטיפול בטנופוביר בחולים שכבר עמידים לאדפוביר¹⁰. בחולים נאיביים הטיפול בטנופוביר כרוך באחוז עמידות אפסי במעקב של כשנתיים בד בבד עם יעילות גבוהה בדיכוי הנגיף.

האנטקוויר (Entecavir) הראתה יעילות מוגברת בדיכוי הנגיף בחולים חיוביים או שליליים ל-HBeAg בטיפול לשנה הן ביחס ללמיבודין והן ביחס לאדפוביר ויעילות דומה לזו שנצפתה בטיפול בטנופוביר או טלביודין. יתרונה העיקרי של התרופה, מלבד יעילותה הטובה בדיכוי הנגיף, הנה שיעור העמידות הנמוך בחולים נאיביים (כ-אחוז עמידות אחד בטיפול ל-5 שנים). אולם, בחולים להם עמידות ללמיבודין שיעור העמידות גבוה בהרבה (כ-50 אחוז עמידות ל-5 שנים). לאור האמור לעיל, בחולה נאיבי מבוגר יש לטפל באנטקוויר במינון של 0.5 מ"ג ליום בעוד בחולה לו וירמיה מתמשכת תחת טיפול בלמיבודין או שלחילופין פיתח עמידות ללמיבודין, יש לטפל במינון של 1 מ"ג ליום. יש להתאים מינון בחולים עם אס"ק כליות שלהם פגיעי קראטינין הנמוך מ-50 מ"ל/דקה.

טיפול באינטרפרון

בעת האחרונה יש מגמה של "חזרה" לטיפול המסורתי של אינטרפרון בחולי HBV כרוניים. היתרונות של טיפול באינטרפרון הנו משך זמן טיפול מוגבל, העדר עמידות גניפית, ואפשרות ויראלית להיעלמות ה-HBsAg מהדם ולמעשה לריפוי¹¹. התכשיר המאושר לשימוש הנו Peginterferon Alpha2a (Pegasys[®]), ומשך הטיפול המקובל הנו 12 חודשים. המועמד האידיאלי לטיפול באינטרפרון הנו חולה צעיר עם מחלה פעילה ועומס גניפי משמעותי אך לא גבוה מדי, רמות טראנסאמינזות מוגברות (2-3X² מהנורמה), וגנוטיפ A. יעילות הטיפול בחולים שאינם בקטגוריה זו, כמו גם משך הטיפול ואפשרות להוספת מעכבי פולימראז גניפי הנם נושאים הנמצאים במחקר עכשווי. ראוי לציין כי מספר עבודות הראו שמעקב כמותי אחר רמת ה-HBsAg בדם הנו כלי יעיל למעקב תוך כדי טיפול ומעניק חיזוי טוב לגבי סיכויי הצלחת הטיפול, כולל תגובה וירולוגית לטווח הארוך ואפשרות לסילוק ה-HBsAg בעתיד¹². לאור זאת, ייתכן כי בדיקה זו תצורף בעתיד למעקב "המסורתי" אחר רמת העומס הגניפי ואנזימי הכבד במטופלי אינטרפרון.

מניעה

טיפול מניעתי במדוכאי חיסון

טיפול מרכזי חיסון, כדוגמת כימותרפיה, טיפול בתכשירים ביולוגיים וכיוצא באלה, מהווה גורם סיכון להתלקחות וירוס ב-HBV ועל כן יש לבצע בדיקת סקר לנוכחות HBV בחולים לפני קבלת טיפול כימותרפי, במיוחד אם הטיפול כולל מתן סטרואידים. הבדיקה המומלצת לסקר הנה HBsAg וכן anti HBV core

הטיפול כיוון שסיכויי ההצלחה בחולים אלה קלושים ביותר. חולים שהשיגו EVR שאינם שלם (כלומר, ירידה של יותר מ-2 לוג בעומס הנגיף אך רמה נמדדת של הנגיף בשבוע 12) מוגדרים כ-Slow Responders ועבודות שונות מצביעות על הצורך בטיפול ממושך של 72 שבועות בחולים אלה. עם זאת, היעילות של הארכת הטיפול בקבוצת חולים זו עדיין נתונה לוויכוח ואינה מוכחת לחלוטין.

תרופות חדשות בעלות השפעה מעכבת ישירה על הנגיף

מחקרים אחרונים מראים כי הוספת תרופות חדשות המעכבות באופן ישיר את הנגיף, כדוגמת מעכבי פרוטאזות או מעכבי פולימראזות, לשילוב הקיים של פג אינטרפרון-ריבוירין, משפרות משמעותית את התגובה לטיפול. לדוגמה, מחקרי ה-PROVE1 וה-PROVE2 הראו כי בחולי HCV גנוטיפ 1, הוספת טלפרביד (Telaprevir) במשך 12 השבועות הראשונים לטיפול הסטנדרטי של 48 שבועות פג אינטרפרון-ריבוירין משפר דרמטית את התגובה לטיפול כפי שמשתקף ב-SVR (67 אחוז לעומת 41 אחוז SVR). אולם, שיפור זה כרוך במחיר של שיעור גבוה יותר של הפסקת טיפול עקב תופעות לוואי (בעיקר פריחה), דבר המונע טיפול ארוך יותר בטלפרביד שעשוי לשפר את אחוז ה-SVR בקרב המטופלים^{17,16}.

ניתן לומר בדרגה גבוהה של ביטחון כי הכנסתן העתידית (קרום לודאי במהלך השנים 2011-2012) של תרופות ממשפחת מעכבי פרוטאזות/פולימראזות יהווה התקדמות גדולה נוספת בטיפול בחולי HCV בעיקר בגנוטיפ 1 הנפוץ בישראל והקשה לטיפול.

טיפול אנטי-ויראלי חוזר לאחר כשלון טיפולי

חולים שנכשלו בטיפול אנטי ויראלי אופטימלי (פגאינטרפרון-ריבוירין) בעבר הנם בעלי סיכוי נמוך להצלחה טיפולית (כלומר, השגת SVR) בטיפול חוזר. מחקר ה-HALT-C גם פסל אפשרות לטיפול ממושך במנה מוחזקת של פג אינטרפרון להאטת התקדמות הפיברוזיס והדה-קומפנסציה הכבדית בחולים שלהם מחלה מתקדמת ואשר נכשלו בהשגת SVR תחת טיפול סטנדרטי¹⁸. מחקר שפורסם לאחרונה ב-NEJM הראה כי הוספת מעכב הפרוטאז Telaprevir לשילוב של פג אינטרפרון-ריבוירין בחולי HCV גנוטיפ 1 שנכשלו על טיפול משולב בעבר, מעלה משמעותית את הסיכוי להשגת SVR¹⁹. עבודה זו פותחת פתח לניסיון טיפולי חוזר המשלב את התרופות האנטי ויראליות החדשות בחולים אשר נכשלו בעבר על הטיפול הסטנדרטי.

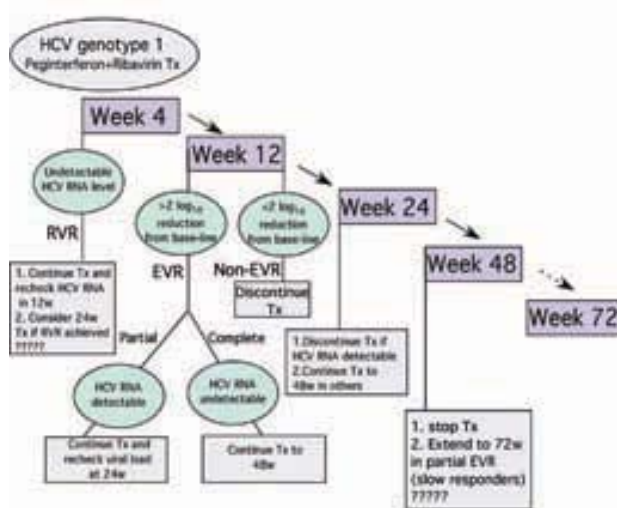
ד"ר אמיר שלומאי, פרופ' רפאל ברוק, המכון לגסטרואנטרולוגיה ולמחלות כבד, המרכז הרפואי ת"א

לאחרונה, נמצא גם כי פולימורפיזם מסוג C/C הנמצא באתר הגן המקודד ל-IL-28B הנו גורם חזק המנבא תגובה טובה לטיפול אנטי-ויראלי¹⁵. נציין כי הגן IL-28B מקודד לאינטרפרון מסוג למבדא שגם לו פעילות אנטי ויראלית מוכחת, וייתכן שפולימורפיזם מסוג C/C קשור לפעילות אנטי-ויראלית מואצת המביאה לתגובה טובה יותר לטיפול כמו גם לסיכויים מוגברים לריפוי ספונטני של הנגיף.

גורמי ניבוי ההצלחת/כישלון טיפול אנטי-ויראלי תוך כדי טיפול

ניסוד העומס הנגיפי בשבועות מוקדמים לטיפול האנטי-ויראלי מנבא את סיכויי הצלחת הטיפול ומשמש ככלי יעיל להחלטה על המשך הטיפול ומשכו. תרשים מסכם את עץ ההחלטות במהלך הטיפול בחולי HCV גנוטיפ 1. משך הטיפול בגנוטיפ זה הנוחש כקשה לטיפול הוא שנה אחת לפחות, למעט חולים שהשיגו RVR (Rapid Virologic Response), שלבניהם יש המצדדים בניסיון טיפולי קצר יותר של חצי שנה (ראה תרשים 2). אולם, עדיין הדעה הרווחת היא שגם בקבוצת חולים אלה יש להשלים טיפול של שנה. בחולים שלא השיגו EVR (Early Virologic Response) או בחולים שהנגיף ניתן לזיהוי בדמם בשבוע 24 לטיפול יש להפסיק את

תרשים 2. סכמת הטיפול ב-HCV גנוטיפ 1 ע"פ התגובה תוך כדי טיפול



(רשימה ביבליוגרפית)

- Dagan R, Leventhal A, Anis E, Slater P, Ashur Y, Shouval D. Incidence of hepatitis A in Israel following universal immunization of toddlers. *Jama*. 2005; 294: 202-10.
- FitzSimons D, Hendrickx G, Vorsters A, Van Damme P. Hepatitis A and E: update on prevention and epidemiology. *Vaccine*. 28: 583-8.
- Elinav E, Ben-Dov IZ, Shapira Y, et al. Acute hepatitis A infection in pregnancy is associated with high rates of gestational complications and preterm labor. *Gastroenterology*. 2006; 130: 1129-34.
- Victor JC, Monto AS, Surdina TY, et al. Hepatitis A vaccine versus immune globulin for postexposure prophylaxis. *N Engl J Med*. 2007; 357: 1685-94.
- Iloeje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Chen CJ. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology*. 2006; 130: 678-86.
- Chen JD, Yang HI, Iloeje UH, et al. Carriers of Inactive Hepatitis B Virus Are Still at Risk for Hepatocellular Carcinoma and Liver-Related Death. *Gastroenterology*. 2010.
- Lai CL, Gane E, Liaw YF, et al. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2007; 357: 2576-88.
- Marcellin P, Chang TT, Lim SG, et al. Long-term efficacy and safety of adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2008; 48: 750-8.
- Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2008; 359: 2442-55.
- van Bommel F, de Man RA, Wedemeyer H, et al. Long-term efficacy of tenofovir monotherapy for hepatitis B virus-monoinfected patients after failure of nucleoside/nucleotide analogues. *Hepatology*. 51: 73-80.

- Perrillo R. Benefits and risks of interferon therapy for hepatitis B. *Hepatology*. 2009; 49: S103-11.
- Moucari R, Mackiewicz V, Lada O, et al. Early serum HBsAg drop: a strong predictor of sustained virologic response to pegylated interferon alpha-2a in HBeAg-negative patients. *Hepatology*. 2009; 49: 1151-7.
- Shibolet O, Ilan Y, Gillis S, Hubert A, Shouval D, Safadi R. Lamivudine therapy for prevention of immunosuppressive-induced hepatitis B virus reactivation in hepatitis B surface antigen carriers. *Blood*. 2002; 100: 391-6.
- Shapira MY, Zeira E, Adler R, Shouval D. Rapid seroprotection against hepatitis B following the first dose of a Pre-S1/Pre-S2/S vaccine. *J Hepatol*. 2001; 34: 123-7.
- Ge D, Fellay J, Thompson AJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature*. 2009; 461: 399-401.
- McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, et al. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2009; 360: 1827-38.
- Hezode C, Forestier N, Dusheiko G, et al. Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. *N Engl J Med*. 2009; 360: 1839-50.
- Di Bisceglie AM, Shiffman ML, Everson GT, et al. Prolonged therapy of advanced chronic hepatitis C with low-dose peginterferon. *N Engl J Med*. 2008; 359: 2429-41.
- McHutchison JG, Manns MP, Muir AJ, et al. Telaprevir for previously treated chronic HCV infection. *N Engl J Med*. 2010; 362: 1292-303.



האם מטפלזיה אינטסטינלית בקיבה דומה למטפלזיה אינטסטינלית של הוושט (BARRETT'S)?

הבדיקות הנדרשות לאבחון ודרכי מעקב מומלצות

פרופ' רפאל ברוק

ובאמצעות התגובה הדלקתית הכרונית מהווה גורם חשוב בהתפתחות סרטן הקיבה⁷. עבודות שכללו מעקב לטווח ארוך הראו שלאנשים עם זיהום כרוני בה"פ יש סיכון של למעלה מפי 10 לפתח סרטן קיבה, יחסית לכאלה שאינם נושאים את החידק, ולאור זאת הוכרז ה"פ כקרצינוגן Class I (רפניטיבי) ע"י ארגון הבריאות העולמי. עם זאת, אין זה סביר שה"פ לבדו הוא הגורם לסרטן קיבה, אך הוא מייצר סביבה "תומכת" לקרצינוגנים בנוכחות גורמי סיכון נוספים הקשורים לסביבה ואורח חיים. יש הוכחות לכך שהתפתחות סרטן קיבה המתווכ על ידי ה"פ כולל גם מ"א כשלב ביניים⁸. למרות מספר לא מועט של מחקרים בנושא, עדיין אין קונצנזוס לגבי השפעת ארדיקציה של ה"פ על המהלך של מ"א בקיבה: מספר מחקרים הראו נסיגה כתוצאה מסילוק החידק⁹ ואחרים הראו חוסר שיפור ואפילו התקדמות הנזק למרות טיפול מוצלח וסילוק של ה"פ¹⁰. ההבדלים במסקנות נובעים, ככל הנראה, מהשוני בין המחקרים השונים מבחינת המשתתפים והגדרת Endpoints. במטה אנליזה שפורסמה ע"י Rokkas לבדיקת ההשפעה לטווח ארוך של הכחדה של ה"פ על הסיכון לפתח סרטן קיבה נמצא יתרון רק לחולים שסבלו מ-Gastric Atrophy אך לא לאלה שכבר היה להם מ"א¹¹, כך שיש ערך לארדיקציה מונעת של ה"פ רק כשזו מבוצעת לפני התפתחות מ"א. יתכן שבחולים מסוימים מ"א מהווה נקודת "אל חזור" שבעקבותיה התפתחות סרטן קיבה תהיה בלתי נמנעת, ואכן באוכלוסיית חולים בסיכון גבוה בסין הודגם שיעור התקדמות של 45 אחוז לסרטן קיבה בחולים שהיו שליליים לה"פ¹², לעומת התקדמות מועטה, אם בכלל, באוכלוסייה מערבית¹³ אם כי זמן המעקב בחולים המערביים היה קצר ואוכלוסיית הנבדקים קטנה. לפי ממצאים אלה נראה שבאוכלוסיות בסיכון גבוה (סין, יפן, דרום אמריקה) מ"א מלווה בסיכון משמעותי להתפתחות סרטן עד כדי הצדקת ביצוע בדיקות סקר של האוכלוסייה ולעומת זאת הסיכון באיזורי Average Risk (אוכלוסייה מערבית) קטן משמעותית. השאלה היא כיצד לזהות באוכלוסיות שאינן נמצאות בסיכון גבוה לסרטן קיבה את החולים עם מ"א שבכל זאת נמצאים בסיכון מוגבר להתפתחות ממאירות. אחת האפשרויות שהועלתה היא מציאת מאפיינים מולקולריים שיגדירו את החולים שנמצאים בסיכון גבוה. בשלב זה אין מספיק מידע לגבי האירועים הגנטיים המובילים לסרטן קיבה ונמצא קשר בין השאר עם חוסר יציבות גנומית (Microsatellite Instability) ו-Telomerase Activation-1, p53, מוטציות של (Loss of Heterozygosity), אך הקשר בין שינויים אלה להתקדמות ממ"א לסרטן קיבה עדיין לא נחקר ברמה שתאפשר הפקת מסקנות קליניות¹⁴.

מה המשמעות הקלינית של מטפלזיה אינטסטינלית בקיבה וכיצד לטפל בה?

העלויות של תכנית סקר ו-Surveillance לגילוי מוקדם של סרטן קיבה לכלל האוכלוסייה גבוהות ביותר ולמרות היותה Cost-Effective בארצות עם High

סרטן קיבה הוא הסרטן הרביעי בשכיחותו בעולם עם כמיליון חולים שמאובחנים בכל שנה ומהווה את הסיבה השנייה בשכיחותה לתמותה מסרטן בעולם: כ-700,000 מקרי מוות לשנה. כשני שליש ממקרי המוות הם בארצות מתפתחות¹. קיימים הבדלים גדולים בתפוצה העולמית של סרטן הקיבה והאיוזורים הנחשבים בסיכון גבוה כוללים את סין, יפן, מרכז ודרום אמריקה. בעולם המערבי, למרות ההיארעות הנמוכה, הנגזרת מכך שהאבחנה נעשית בר"כ בשלב מאוחר של המחלה, שיעור ההישרדות לאחר 5 שנים הוא כ-20 אחוז בלבד¹. כאשר האבחנה והטיפול נעשים בשלב מוקדם, כמו ביפן, שיעור ההישרדות לאחר 5 שנים גבוה הרבה יותר ומגיע עד 90 אחוז². החלוקה של סרטן הקיבה ע"פ הקלסיפיקציה של Lauren מציינת שני סוגים: Intestinal או Diffuse כאשר ה-Intestinal הוא בדיפרנציאציה טובה יותר ועדיין ניתן לזהות בגידול מבנים בלוטיים³. מקור סרטן קיבה מהסוג האינטסטינלי הוא משורה של שלבים טרום ממאירים שמתחילה בזיהום כרוני עם החידק הליקובקטר פילורי (ה"פ). הקסקדה שתוארה ע"י Correa עוד בשנות השבעים כוללת גסטריטיס שטחית כרונית, גסטריטיס אטרופית, מטפלזיה אינטסטינלית (מ"א), דיספלזיה, קרצינומה אינטרא מוקולית ו-Invasive Cancer⁴ (ראו איור מס' 1). הקצב וחומרת ההתקדמות של הנגע הקדם ממאיר מושפע ע"י הווירולנטיות של ה"פ בנוסף לגורמים סביבתיים וגנטיים. מ"א נחשבת, ללא ספק, לגורם סיכון להתפתחות סרטן קיבה, אבל עדיין לא ברור לחלוטין אם מ"א היא כשלעצמה מצב טרום ממאיר שמתקדם לסרטן קיבה או שהיא מהווה רק סמן לסיכון מוגבר להתפתחות סרטן⁴. גורמי סיכון ידועים למ"א הם: זיהום בחידק ה"פ, צריכת מלח גבוהה, עישון, אלכוהול ורפולוקס כרוני של מרה⁴.

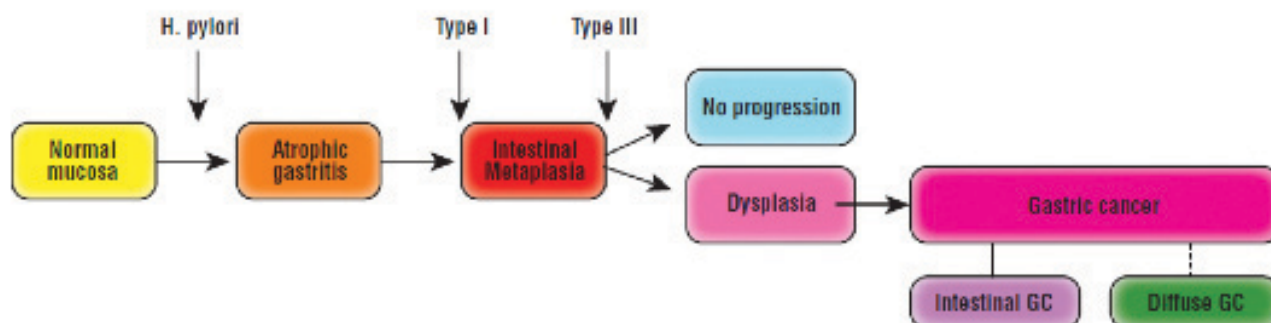
מ"א והקשר עם סרטן קיבה

מ"א נחשבת למצב טרום נאופלסטי של הקיבה שבו רירית נורמלית של קיבה מוחלפת ברירית דמוית מעי. מבחינה מורפולוגית מ"א מאופיינת בנוכחות תאי גביע (Goblet) מפרשי ריר. מ"א מוחלקת למספר תת קבוצות לפי הקלסיפיקציה של Jass & Filepe⁵ שמתבססת בעיקר על תכונות מורפולוגיות וסוג המוצין ומחלקת את המ"א ל-Type I או Complete IM ול-Type II and III או Incomplete IM כאשר ל-Type II פוטנציאל ממאירות בינוני ואילו Type III הוא הסוג המתקדם ביותר. מ"א קשורה עם סרטן קיבה מהסוג האינטסטינלי ביותר מ-80 אחוז של המקרים ובאחוזים נמוכים יותר גם עם ה-Diffuse Type⁶. מ"א בקיבה אינה גורמת לסמפטומים כלשהם והאבחנה נעשית רק על סמך הערכה היסטולוגית של ביופסיות אנדוסקופיות.

מטפלזיה אינטסטינלית והליקובקטר פילורי (ה"פ)

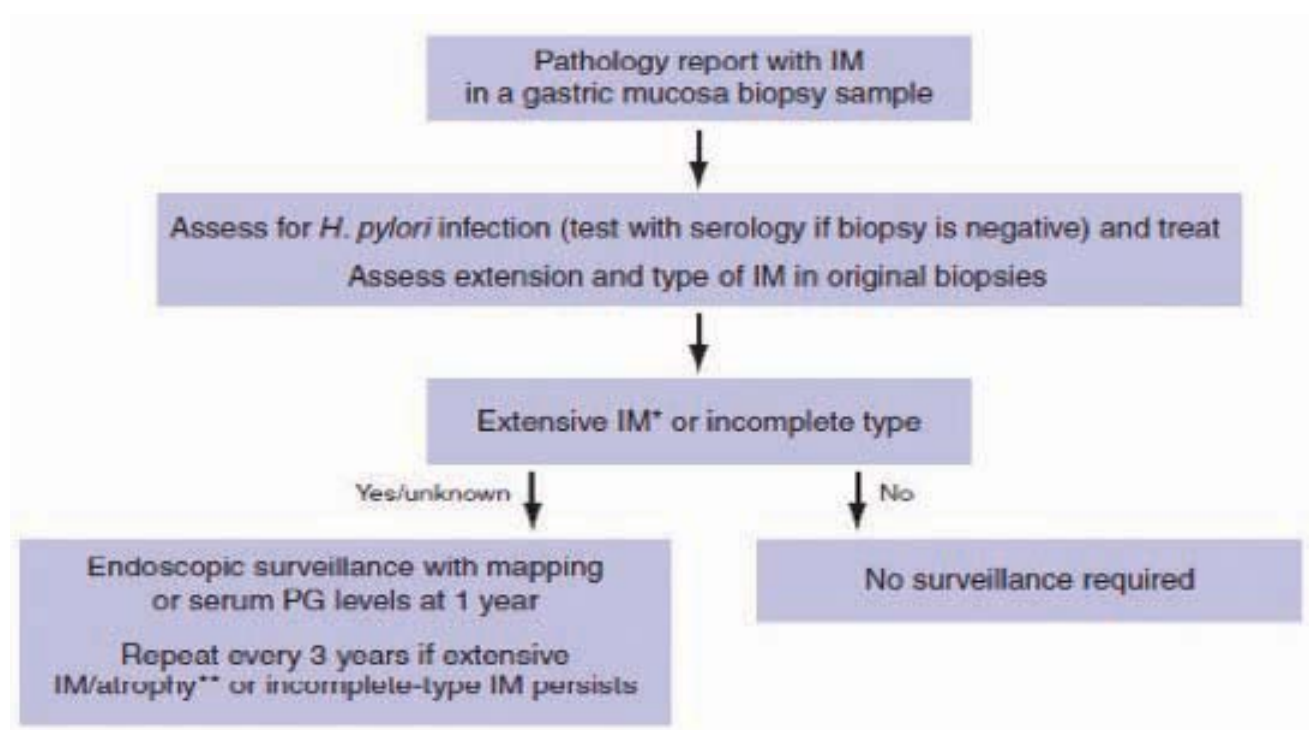
זיהום בה"פ שכיח מאוד באיוזורים עם היארעות גבוהה של סרטן קיבה. לזיהום כרוני בה"פ יש תפקיד חשוב בהתפתחות גסטריטיס אטרופית ו-מ"א

Figure 1. Schematic diagram of premalignant stages of gastric cancer.



Adapted from. Busuttil RA and Boussioutas A. Intestinal metaplasia: A premalignant lesion involved in gastric carcinogenesis. Journal of Gastroenterology and Hepatology 2009; 24:193–201.

Figure 1. Proposed algorithm for the management and surveillance of gastric intestinal metaplasia (IM). *Definition of extensive IM: (i) IM present in at least two gastric locations or (ii) moderate or marked IM in at least two biopsy specimens (see refs. 16 and 36). **Definition of extensive atrophy: serum pepsinogen I (PGI) level <70 µg/l and PGI/PGII ratio <3.



Adapted from. Correa P, Piazuelo MB, and Wilson KT. Pathology of gastric intestinal metaplasia: clinical implications. Am J Gastroenterol 2010;105:493–498.

כלל למעקב. לעומת זאת, באלה עם מ"א חלקית (Incomplete) מומלץ על מעקב אנדוסקופי עם ביופסיות מהקרדיה, גוף ואנטרום הקיבה אחת ל-3 שנים. במקרים אלה חשוב ה"דיאלוג" עם הפתולוג שבודק את הביופסיות כדי לוודא שימוש באותן הגדרות ע"י כל הצוות המטפל¹⁹. המחברים מציינים שלמרות שהחברה האמריקאית לאנדוסקופיה של מערכת העיכול (ASGE) אינה רואה צורך במעקב אחר חולים עם מ"א מאחר שמעקב אנדוסקופי בחולים אלה לא נבדק בצורה יסודית בארה"ב²⁰, הם ממליצים בכל זאת לשקול מעקב אנדוסקופי באנשים הנמצאים בסיכון מוגבר לסרטן קיבה על בסיס מוצא אתני או הגירה מאזורי סיכון גבוה וכן באלו עם סיפור משפחתי של סרטן קיבה. כמו כן, מומלץ לשקול מעקב אנדוסקופי בחולים עם מ"א חלקית או נרחבת (בלפחות שני איזורים של הקיבה או דרגת חומרה בינונית עד קשה ביותר מביופסיה אחת). סמן לא פולשני שהוצע להערכת מידת המעורבות של שינויים הנאופלסטיים בקיבה (אטרופיה או מ"א) הוא רמות פפסינוגן בסרום שמשקפות את המצב המורפולוגי והתיפקודי של רירית הקיבה. נמצא שירידה משמעותית ברמות פפסינוגן I בסרום מעידה על אטרופיה נרחבת של הרירית בגוף הקיבה (מאחר שפפסינוגן זה מופרש ע"י התאים בגוף ופונדוס הקיבה) ואף נמצאה קורלציה ישירה בין רמות פפסינוגן נמוכות לסיכון גבוה לנוכחות סרטן קיבה. באיזורים עם High Risk לסרטן קיבה בדיקת רמות פפסינוגן בסרום מהווה כלי טוב ל-Screening לגילוי החולים עם Gastric Atrophy שיהיו חקוקים למעקב נוסף¹⁹.

סיכום

אבחנה היסטולוגית של מ"א שלימה (Complete) כשלעצמה אינה אינדיקציה למעקב אנדוסקופי לטווח ארוך אלא אם ישנם גורמי סיכון נוספים לסרטן קיבה. חייבים לוודא אם קיים ויהום בה"פ ולטפל בהתאם במידה שנמצא. אבחנה של מ"א חלקית (Incomplete) מחייבת מיפוי טופוגרפי של כל הקיבה (ביופסיות מקרדיה, גוף ואנטרום) להערכת מידת המעורבות של הנגע ולשלוש קיום נגעים נוספים מתקדמים יותר כמו דיספלזיה או קרצינומה מוקדמת ובחולים אלה צריך לשקול מעקב אנדוסקופי כל 3 שנים, רצוי תוך שימוש בטכניקות מתקדמות דוגמת כרומואנדוסקופיה, High Definition, NBI, ו-Confocal Endomicroscopy¹⁴.

פרופ' רפאל ברוק, המכון לדרכי העיכול והכבד, המרכז הרפואי ת"א והפקולטה לרפואה ע"ש טאקל, אוניברסיטת ת"א

Risk (למשל, יפן) אין היא כדאית באיזורים עם שכיחות נמוכה של סרטן קיבה. עם זאת, ויהוי של חולים עם נגעים פרה נאופלסטיים גם בארצות עם Low risk עשוי לאפשר מעקב ממוקד יותר ויתכן שיסייע לגילוי מוקדם של סרטן קיבה ובעקבותיו שיפור בהישרדות של חולים אלה. שתי עבודות מברייניה הראו שמעקב אנדוסקופי אחר חולים עם מ"א תרם לגילוי סרטן קיבה בשלבים מוקדמים ולשיפור ב-Survival¹⁵. מאחר שרק חלק קטן מהחולים עם מ"א יפתחו סרטן קיבה נשאלת השאלה אחר אלו חולים לעקוב וכיצד. השאלה עבור הקלינאים היא מה קצב ההתקדמות של מ"א לסרטן קיבה ואיזה חולים להכליל בתכנית ה-Surveillance. בעבודה של de Vries וחבריו שפורסמה ב-2008 ב-Gastroenterology ניסו לענות על שאלה זו. הם בדקו את קצב ההתקדמות של נגעים טרום סרטניים בקיבה בלמעלה מ-92,000 חולים בהולנד. נכללו 24 אחוז עם גסטריטיס אטרופית, 67 אחוז עם מ"א, 8 אחוזים עם דיספלזיה קלה-בינונית ו-0.6 אחוז עם Severe Dysplasia. נמצא, שה-Annual Incidence של התפתחות סרטן קיבה היא כולקמן: 0.1 אחוז בחולים עם גסטריטיס אטרופית, 0.25 אחוז בחולים עם מ"א, 0.6 אחוז בדיספלזיה קלה-בינונית ו-6 אחוז בדיספלזיה קשה. גורמי סיכון להתפתחות סרטן קיבה בחולים עם הנגעים הטרומים סרטניים היו: חומרת הנגע הראשוני בזמן האבחנה, גיל מתקדם, וגברים. המסקנות מעבודה זו הן שחולים עם נגעים טרום סרטניים בקיבה כולל מ"א נמצאים בסיכון משמעותי לפתח סרטן והיות שהיעדר הנחיות ל-Surveillance של חולים אלה אינו תואם את רמת הסיכון שבו הם נמצאים, צריך לפתח Guidelines ברורים למעקב אחריהם¹⁶. לשם השוואה, בעבודה שפורסמה לאחרונה נמצא שה-Annual Incidence של סרטן הושט בחולים עם וישט ע"ש בארט הוא 0.6-1.0 אחוז¹⁷ ובניגוד למצב בנגוע לנגעים טרום ממאירים בקיבה, לגבי חולים עם וישט ע"ש בארט יש הנחיות מדויקות למעקב קפדני עם אנדוסקופיות וביופסיות אחת ל-2-3 שנים. בעבודה שניסתה לאפיין את החולים עם מ"א שלהם יש כבר מ"א בשלב מתקדם יותר (Extensive or Multifocal) תוך שימוש במדדים לא פולשניים, וזהו מספר פרמטרים המבטאים מי החולים עם מ"א נרחבת שנמצאים בסיכון גבוה יותר לפתח סרטן קיבה: סיפור משפחתי של סרטן קיבה, צריכת אלכוהול מופרזת, מ"א נרחבת בגסטרוסקופיה בעבר ויחס של >3 בין רמות פפסינוגן 1 ל-2 בסרום¹⁸. לפי פרמטרים אלה הוצע Score שלפיו ניתן לקבוע אילו חולים עם מ"א יש להזמין לתכנית מעקב. בסקירה של Correa מ-2010 מדרגשים שהחשוב ביותר הוא להבדיל בין מ"א שלמה לחלקית¹⁹ שניתנת לביצוע בצביעת H&E רוטינית, כאשר הנבדקים עם ה"א שלמה (Complete) לא חקוקים

..... (רשימה ביבליוגרפית)

- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J. Clin. 2005; 55: 74-108.
- Yamamoto H, Kita H. Endoscopic therapy of early gastric cancer. Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol. 2005; 19: 909-26.
- Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. Acta. Pathol. Microbiol. Scand. 1965; 64: 31-49.
- Correa P. A human model of gastric carcinogenesis. Cancer Res. 1988; 48: 3554-60.
- Jass JR, Filipe MI. A variant of intestinal metaplasia associated with gastric carcinoma: a histochemical study. Histopathology 1979; 3: 191-9.
- Boussioutas A, Li H, Liu J et al. Distinctive patterns of gene expression in premalignant gastric mucosa and gastric cancer. Cancer Res. 2003; 63: 2569-77.
- Jaiswal M, LaRusso NF, Gores GJ. Nitric oxide in gastrointestinal epithelial cell carcinogenesis: linking inflammation to oncogenesis. Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2001; 281: G626-34.
- Kandulski A, Selgrad M, Malferrtheiner P. Helicobacter pylori infection: a clinical overview. Dig. Liver Dis. 2008; 40: 619-26.
- Uemura N, Mukai T, Okamoto S et al. Effect of Helicobacter pylori eradication on subsequent development of cancer after endoscopic resection of early gastric cancer. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 1997; 6: 639-42.
- van der Hulst RW, van der Ende A, Dekker FW et al. Effect of Helicobacter pylori eradication on gastritis in relation to cagA: a prospective 1-year follow-up study. Gastroenterology 1997; 113: 25-30.
- Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P, Robotis I, Margantinis G. The long-term impact of Helicobacter pylori eradication on gastric histology: a systematic review and meta-analysis. Helicobacter 2007; 12 (Suppl. 2): 32-8.

- Leung WK, Lin SR, Ching JY et al. Factors predicting progression of gastric intestinal metaplasia: results of a randomised trial on Helicobacter pylori eradication. Gut 2004; 53: 1244-9.
- El-Zimaity HM, Ramchatesingh J, Saeed MA, Graham DY. Gastric intestinal metaplasia: subtypes and natural history. J. Clin. Pathol. 2001; 54: 679-83.
- Busuttill RA and Boussioutas A. Intestinal metaplasia: A premalignant lesion involved in gastric carcinogenesis. Journal of Gastroenterology and Hepatology 2009; 24:193-201.
- Whiting JL, Sigurdsson A, Rowlands DC, Hallissey MT, Fielding JW. The long term results of endoscopic surveillance of premalignant lesions. Gut 2002; 50: 378-81.
- De Vries AC, Van Grieken NCT, Looman CWN, Casparie MK, De Vries E, Meijer GA, And Kuipers EJ. Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: a nationwide cohort study in the Netherlands. Gastroenterology 2008;134:945-952.
- Sikkema M, De Jonge PJF, Steyerberg EW, And Kuipers EJ. Risk of esophageal adenocarcinoma and mortality in patients with Barrett's esophagus: a review and meta-analysis. Clinical Gastroenterology and Hepatology 2010;8:235-244.
- de Vries AC, Haringsma J, de Vries RA, Borg F, Nagtzaam NM, Steyerberg EW, van Dekken H, Kuipers EJ. The use of clinical, histologic, and serologic parameters to predict the intragastric extent of intestinal metaplasia: a recommendation for routine practice. Gastrointest Endosc 2009;70:18-25.
- Correa P, Piazzuelo MB, and Wilson KT. Pathology of gastric intestinal metaplasia: clinical implications. Am J Gastroenterol 2010;105:493-498.
- Hirota WK, Zuckerman MJ, Adler DG et al. ASGE guideline: the role of endoscopy in the surveillance of premalignant conditions of the upper GI tract. Gastrointest Endosc 2006;63:570-80.

תרופות וכבד

אבחון וטיפול בפגיעות כבדיות כתוצאה משימוש בתרופות

ד"ר חני ישועה, פרופ' רן אורן

פגיעה כבדית עקב שימוש בתרופות מאובחנת ב-1 ל-1000 עד 1 ל-100,000 מטופלים. קשה לאמוד את השכיחות האמיתית ויתכן והמספרים גדולים יותר עקב חוסר דיווח וחוסר ניטור מתאים ואבחון מטופלים הנטלים תרופות. בסקר שנערך בצרפת נמצאה שכיחות של נזק כבדי מתרופות ב-14 ל-100,000 אנשים בשנה, מתוכם 12 אחוז אושפזו ו-6 אחוזים נפטרו. כיוון שלרוב ההשפעה המזיקה של תרופה לכבד הינה נדירה, היא אינה באה לידי ביטוי בשלב המחקרים הקליניים שמתבצע בדרך כלל על מספר אלפים בודד של מטופלים. לאחר אישור תרופה והתחלת השימוש בה על ידי מטופלים רבים, צצות תופעות הלוואי הנדירות. פגיעה כבדית על ידי תרופות הינה הסיבה השכיחה למוות מאי ספיקת כבד חריפה ומהווה עד 50 אחוז ממקרי אי ספיקת כבד חריפה בארה"ב. זו גם הסיבה השכיחה ביותר להורדת תרופה מאושרת מהמדפים.

מסיבות לא ברורות, נשים רגישות יותר לפגיעה כבדית עקב תרופות מאשר גברים. שימוש בו-זמני עם אלכוהול, מיץ אשכוליות ותרופות אחרות כמו פניטואין ופנוברביטול יכולים להשפיע על רמת תרופה בדם ולגרום לנזק. בסקר שפורסם ב-2003 בארה"ב נמצא שפגיעה כבדית מתרופות יכולה להיגרם מתרופות רבות, תוספי מזון ושילוב תרופתי. אחרי פרהאצטמול, אנטיביוטיקות היו הקבוצה הרחבה ביותר של תרופות שאחראיות לנזק כבדי.

הגדרה

פגיעה כבדית משמעותית מוגדרת כעלייה של טרנסאמינזות של למעלה מפי 3 מהערך העליון של הנורמה, עלייה של פוספטזא אלקלית של למעלה מפי 2 מהערך העליון של הנורמה או השילוב של עלייה של מעל פי 2 מהערך העליון של הנורמה של בילירובין כללי עם עלייה כלשהי ברמות GPT או פוספטזא אלקלית. בהמשך, הפגיעה מסווגת כהפטוצלולרית, כולסטטית או פגיעה משולבת. עצם העלייה באנזימי כבד לא מובילה בהכרח לפגיעה משמעותית בתפקוד הכבד. סימנים כמו חולשה, חוסר תאבון, בחילה, אי נוחות בבטן ימנית עליונה ושתן כהה יכולים להיות הסימנים הראשוניים המבאים הפרעה משמעותית בתפקוד הכבד. השילוב של עלייה בטרנסאמינזות עם עלייה בבילירובין כמהווה גורם מנבא לנזק חמור פורסם לראשונה עי Hyman Zimmerman ומוכר כ-HY'S LAW. התמונה במקרים אלה עומדת על 10-50 אחוז. 2 מחקרים שפורסמו בשנים האחרונות מחזקים תצפית זו והראו שפגיעה כבדית הפטוצלולרית מתרופות מלווה בצהבת קשורה לאחוזי תמותה גבוהים יותר וצורך בהשתלה מפגיעה כולסטטית או משולבת.

הסתמנות הפגיעה הכבדית

פגיעה בכבד עקב השפעת תרופות יכולה להיות נחזית או לא נחזית. פגיעה נחזית היא בדרך כלל פגיעה תלוית מינון ומופיעה זמן קצר לאחר חשיפה

לתרופה במינון גבוה. הדוגמא הקלאסית היא אצטאמינופן, קרבון טטרהכלוריד ופוספורוס. תגובה לא נחזית (אידיוסינקרטית) - אשר רוב הפגיעות הכבדיות נמנות על קבוצה זו - מופיעה ללא אזהרה מראש, עם תקופת חביון שיכולה להימשך מספר ימים עד חודשים, בד"כ בין 5 ל-59 יום מרגע ההיחשפות לתרופה. למרות שמקובל שתגובה אידיוסינקרטית איננה תלויה במינון התרופה, במחקר שפורסם לאחרונה ב-Hepatology נמצא קשר בין מינון יומי של תרופות לתגובה כבדית אפשרית. ככל שמינון התרופה היה גבוה יותר, כך עלה הסיכון לפגיעה כבדית משמעותית.

לתרופות שונות סוג נזק האופייני להן-הן מבחינה ביוכימית והן מבחינה היסטולוגית. מוכרים סוגים שונים של פגיעה כבדית עקב היחשפות לתרופות, כשלכל תרופה מנגנון אחר הגורם לנזק. נזק הפטוצלולרי פוגע בהפטוציט וגורם לעלייה ניכרת ברמות הטרנסאמינזות בדם, בדרך כלל עלייה זו מקדימה עלייה ברמת בילירובין. תיתכן גם עלייה קלה בפוספטזא אלקלית. דוגמא לנזק כזה היא הפגיעה מאיזוניאיד. נזק כולסטטי פוגע בצינוריות המרה וגורם לשחרור מוגבר של פוספטזא אלקלית. תיתכן גם עלייה ברמות טרנסאמינזות, אך הפוספטזא תהיה הראשונה שתעלה והיא תעלה ברמה הרבה יותר גבוהה משל הטרנסאמינזות. דוגמאות נוספות הן הפגיעה של אוגמנטין וכלורופרומזין. פגיעה נוספת מוכרת היא פגיעה אימונית, המתרחשת בדרך כלל לאחר זמן מהחשיפה ויכולה גם להתרחש רק אחרי חשיפה חוזרת לאותה תרופה. נזק זה יכול להיות מלווה בהופעת חום, פריחה ואונופיליה. מחשיפה לחשיפה, חומרת הפגיעה עולה. לדוגמא: פניטואין, הלותרן וניטרופורדנטין.

קליניקה ואבחנה

מדובר בספקטרום נרחב של פגיעה קלינית שיכולה להתבטא מהפרעה קלה ביוכימית ועד אי ספיקת כבד חריפה. אין בדיקה אחת, כולל ביופסיית כבד, היכולה לאבחן באופן וודאי פגיעה כבדית עקב תרופות. האבחנה היא קלינית, נעשית לרוב על דרך השלילה ובתלות בתזמון לקיחת התרופה והופעת הנזק. התמונה הקלינית הקלאסית במקרה של פגיעה הפטוצלולרית כוללת: כאב בטן, הרגשה כללית רעה וצהבת. מעבדתית נראה: GPT גבוה מאוד, עם עלייה מינימלית, אם בכלל, של פוספטזא אלקלית. שילוב של צהבת עם פגיעה בתפקודים הסינטיטיים של הכבד (המתבטאת בהארכת זמן הקרישה-INR) ואנצפלופתיה מורים על נזק חמור במיוחד. עלייה של בילירובין מעל פי 2 מהנורמה מופיעה ב-0.7 למיליון איש. התמונה במצבים אלה עומדת על 10 אחוזים.

מחלה כולסטטית תבטא בצהבת וגרד, עם עלייה בתחילה של פוספטזא אלקלית שיכולה להיות מלווה יותר מאוחר גם בעלייה של טרנסאמינזות. פגיעה כולסטטית עקב תרופות היא לרוב פחות מסוכנת אך יכולה לארוך זמן רב. במקרים מאוד נדירים הפגיעה הכבדית הכולסטטית גורמת לפגיעה כרונית עקב הרס כבדי עצמי מתמשך-Vanishing Bile Duct Syndrome.

הטיפול

לרוב, אין טיפול אלא הפסקת התרופה והענקת טפול תומך, למעט ב-2 מקרים ספציפיים: מתן אצטילציסטאין במקרה של מינון יתר של אקמול ומתן קרניטין במקרה של הרעלת ולפראט. יש להימנע מניסיון החזרת תרופה חשודה כיוון שפגיעה חוזרת עלולה להיות קשה יותר מהראשונה.

שיפור יתרחש במרבית המקרים בקצב שונה, בהתייחס לחולים ותופעות שונות ולא תמיד מיידית עם הפסקת התרופה. לעיתים עלולה אף להופיע החמרה בשבועות ראשונים ורק לאחר מכן שיפור.

מיניה

הבעיה העיקרית היא שברוב המקרים, היות שמדובר בתגובה נדירה, ההפרעה לא באה לידי ביטוי בשלב המחקרים הקליניים ורק מקץ תקופה מסוימת, עם התחלת השימוש בתרופה ע"י אנשים רבים, מופיעים הדיווחים על הופעת הנזק.

Bromfenac-1 Troglitazone מהווים דוגמא לבעיה שיכולה להתרחש אחרי מתן אישור לתרופה. Bromfenac היא תרופה נוגדת דלקת לא סטרואידית שהוכנסה לשוק ב-1997 והורדה מהמדפים ב-1998 לאחר שהתגלו 50 מקרים של פגיעה כבדית קשה כתוצאה מהשימוש בה. Troglitazone היה הראשון מקבוצת ה-Thiazolidinediones שאושר לשימוש בארה"ב ע"י מינהל המזון והתרופות לחולי סוכרת מסוג 2. בניסויים הקליניים נמצאה עלייה הפיכה באנזימי כבד ללא אי ספיקת כבדית. לאחר אישור התרופה והתחלת השימוש המאסיבי בה, התגלו מעל ל-90 מקרים של פגיעה כבדית משמעותית: 68 מהם פטאליים ועוד 10 נזקקו להשתלה.

ניטור תפקודי כבד ברחת המרפאה

בד"כ פגיעה כבדית איננה צפויה מראש ולא הוכח שניטור קבוע ע"י בדיקות דם חוזרות עוזר למניעת הפגיעה. עיקר המאמץ, לכן, הוא בזיהוי הפגיעה מוקדם ככל האפשר מסמינים קליניים.

הפטוטוקסיות בחולים עם מחלת כבד

בחולים עם מחלת כבד מאוזנת, רוב המערכות האנומליות שמורות ולא אמורה להיות בעיה כמתן תרופות במינונים המקובלים. במחלת כבד קשה, הפעילות של ציטוכרום CYP2C9 ו-p450 איזואנזימים יורדת בעוד הפעילות של 2D6 לא נפגעת. קצב פירוק תרופות בכבד בחולים שחמתיים יכול לרדת עד סביבות ה-50 אחוז. למרות שאין קווים מנחים ברורים לגבי הורדה או הימנעות מתרופות בחולי כבד, עדיף למעט כמתן תרופות עם פוטנציאל גרימת נזק (תרופות נוגדות דלקת, תרופות נגד פטרת אנטיביוטיות מסוימות, מטוטרקסט). קיימים מספר מקרים רפואיים ייחודיים בהם חולים עם מחלת כבד כרונית נמצאים בסיכון גבוה לפגיעה כבדית עקב תרופות, לדוגמא לחולים עם צהבת מסוג C יש סיכון מוגבר לפתח מחלה וירידת חסימתית אחרי טיפול מיאלואבלטיבי כהכנה להשתלת מח עצם. מטופלים עם HIV חיובי המקבלים טפול אנטיטרווירלי במינון גבוה, נמצאים בסיכון מוגבר לפגיעה כבדית עקב הטיפול, במידה והם לוקים בצהבת מסוג B או C. בנוסף, יש לשים לב למינוני אצטאמינופן בחולים עם פגיעה כבדית על רקע אלכוהול.

דוגמאות ספציפיות

אמוקסיצילין-קלבלונאט (augmentin)

דלקת כבד עקב שימוש באמוקסיצילין-קלבלונאט אובחנה ב-1988. השכיחות היא 1.7 ל-10,000 מרשמים (לעומת 0.3 ל-10,000 במטופלים המקבלים רק אמוקסיצילין). הפגיעה ב-75 אחוז מהמקרים היא כולסטטית אך תיתכן גם פגיעה הפטוצולרית או משולבת. הפגיעה שכיחה יותר בגברים ובגיל מבוגר (מעל 60). במספר מחקרים נמצא גם קשר לזמן

הטיפול, כאשר הסיכון לפתח תגובה עלה ככל שאורך הטיפול עלה ועמד על 1-3 ל-1000 באנשים מבוגרים שקיבלו מעל קורס טיפולי אחד. לא נמצא קשר למחלת כבד בסיסית או מתן תרופות אחרות בו זמנית. התגובה הכבדית מתרחשת אחרי 2-3 שבועות מהתחלת טיפול. ההחלמה צפויה אחרי 11 שבועות בממוצע.

תרופות נוגדות דלקת לא סטרואידיות

שימוש ממושך בתרופות נוגדות דלקת יכול לגרום להפרעה בתפקודי כבד, המתבטאת בדרך כלל בעלייה של טרנסאמינזות. ההפרעה נצפית יותר בשימוש ב-Diclofenac מאשר בשאר התרופות ועומדת על כ-3 אחוזים. בפברואר 2009 התפרסם מאמר ב-American Gastroenterology שכלל 34701 חולים עם מחלה ראומטית שקיבלו Diclofenac במינון של 150 מ"ג (מינון גבוה) לעומת חולים שקיבלו Etoricoxib במינון של 90 או 60 מ"ג (מינון בינוני). ב-3 אחוזים מהחולים על Diclofenac נמצאה עליית אנזימים מעל פי 3 מהערך העליון של הנורמה (לעומת 0.7 אחוז בחולים שקיבלו Etoricoxib) וב-0.5 אחוז מהחולים נצפתה עליית טרנסאמינזות מעל פי 10 מהערך העליון של הנורמה. עליית האנזימים התרחשה ב-4-6 חודשים ראשונים לטיפול ב-Diclofenac. אשפוז עקב פגיעה כבדית משמעותית היתה נדירה יחסית (ב-0.023 אחוז מהמקרים) ויכול היה להתרחש גם לאחר 6 חודשי טיפול.

סטטינים

עם השימוש הגובר בסטטינים והכללתו על אוכלוסיות בריאות ובמינונים גבוהים מהעבר, עולה הדאגה מפני פגיעה משמעותית בתפקודי הכבד. עלייה אתסמינית באנזימי כבד עד פי 2-3 ערך עליון של נורמה נצפית במטופלים המקבלים תרופות ממשפחת הסטטינים ולא מחייבת הפסקת טיפול או שינוי תרופתי. עלייה מעל פי 3 מהערך העליון של הנורמה נצפית ב-1-3 אחוזים מהמטופלים ולרוב תלויה מינון. עלייה זו מתרחשת בד"כ בחצי שנה הראשונה של הטיפול, הינה Class Effect, אסימפטומטית, הפיכה עם הורדת המינון, הפסקת הטיפול או מעבר לתרופה אחרת באותה קבוצה. בחלק מהמקרים ההפרעה חולפת למרות המשך טיפול באותו סטטין ובאותו מינון. העלייה היא בד"כ בטרנסאמינזות אם כי יתכנו מקרים נדירים של עלייה בפוספטזא אלקלית. לא נמצאה הוכחה לכך שמתן סטטינים במטופלים עם מחלת כבד קיימת מאוזנת מחמירה מצב בסיסי, להיפך. כיום, הנטייה היא לתת סטטינים בחולים עם מחלה מאוזנת לפי הצורך.

סיכום

פגיעה כבדית עקב שימוש בתרופות יכולה להיגרם ממגוון גדול של תרופות, מוצרים טבעיים ותוספי מזון. בארה"ב, הקבוצה השכיחה ביותר הגורמת לפגיעה בכבד אחרי אצטאמינופן היא האנטיביוטיקה. האבחנה נעשית על פי אנמנזה ושלילת גורמים אחרים. בכל מצב של עלייה באנזימי כבד יש לוודא שלא נגרם נזק משמעותי לתפקוד הכבד וזאת על ידי אנמנזה מכוונת - הופעת תלונות על בחילה, חוסר תאבון, גרד, כאב בטן ימנית עליונה או צהבת ובנוסף יש לבצע בדיקת דם לתפקודים סינטיטיים: רמת אלבומין, בילירובין ו-INR. בכל חשד לפגיעה עקב תרופה יש חשיבות מכרעת לדיווח המייד לרשויות המתאימות.

ד"ר חני ישועה, שרותי בריאות כללית, היחידה לרפואת משפחה, מחוז

תל-אביב יפו

פרופ' רן אורן, מנהל יחידת הכבד, המכון לדרכי העיכול והכבד, המרכז הרפואי ת"א

עצירות כרונית אידיופאטית

גישה אבחנתית וטיפולית



ד"ר ישי רון

עצירות היא תסמין שכיח הפוגע ב-27 אחוז מהאוכלוסייה הכללית במדינת המערב ובממוצע בכ-15 אחוז^{3,1}. ברוב המקרים העצירות הינה קלה והסובלים אינם מגיעים לבידוד או לטיפול אצל רופא אלא נוטלים תכשירים משלשלים ללא מרשם (OTC).

בוועידת רומא III⁴ אשר הגדירה את כל המחלות התפקודיות של מערכת העיכול, הוגדרה עצירות תפקודית כקיום של לפחות שניים מהתסמינים הבאים:

1. פחות מ-3 פעולות מעי בשבוע.
2. מאמץ יציאה.
3. יציאות קשות או גושיות.
4. תחושה של התרוקנות לא שלמה.
5. תחושה של חסימה או סתימה.
6. שימוש באמצעים ידניים להתרוקנות. כל התסמינים הנ"ל קיימים ב-25 אחוז לפחות מהיציאות.

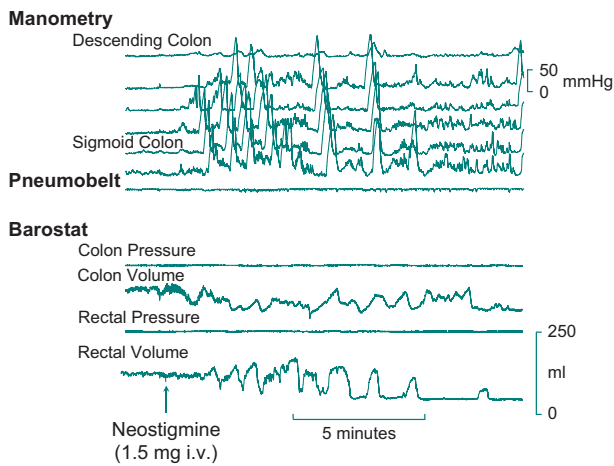
אין יציאות רכות אלא בשימוש במשלשלים ואין מספיק קריטריונים לאבחנת תסמונת המעי הרגיש (תמ"ר). התסמינים חייבים להיות קיימים לפחות 3 חודשים ברציפות, עם התחלה לפני כ-6 חודשים.

ועידת רומא III הפרידה את העצירות התפקודית מתסמונת המעי הרגיש המסתמנת בעצירות וכן הוסיפה פרק נפרד על עצירות המסתמנת בהפרעות בהתרוקנות.

עצירות שכיחה יותר בנשים מגברים, בשחורים בהשוואה ללבנים, בילדים בהשוואה למבוגרים ובקשישים בהשוואה לצעירים. עצירות קשה נצפית כמעט בלעדית בנשים. גורמי "סיכון" לעצירות הנם העדר פעילות גופנית, מצב סוציו-אקונומי נמוך, השכלה נמוכה ותסמיני דיכאון.

הפעילות המוטורית של המעי הגס אינה ברורה. קיימות שעות רבות של העדר פעילות המתחלפות בפעילות מקומית טונית הנמדדת במכשירים כ-Barostat וכן פעילות פאזית הנמדדת ע"י מנומטריה של המעי הגס. במדידת תנועתיות המעי בשילוב מנומטריה עם מעבר במעי נצפה שגלי התכווצות שאינם מתקדמים שכיחים יותר מאלה המתקדמים ואף להם יכולת העברת תוכן מעי. רק שליש מהגלים המתקדמים של המעי מסיעים את תוכנו למרחק רב. בעיקר מדובר בגלים גבוהי אמפליטודה (75-90 מ"מ) HAPC's (High Amplitude Peristaltic Contractions) המופיעים בתדירות ממוצעת של 5 (1-15) ליממה. גלים אלה מופיעים בעיקר לאחר היקיצה בבוקר ולאחר ארוחות והם אלו שמסיעים את תוכן המעי הגס למרחק. גם לגלים נמוכי אמפליטודה (>40 מ"מ) יש פעילות בהיסע של תוכן מעי, ככל הנראה נוזלי וגז⁵⁻⁷. מבחינה תפיסתית, עצירות של זמן מעבר מאורך הנה סינדרום

תמונה 1. HAPCs המושרים ע"י מתן Neostigmine



תמונה 2. צילום בטן סקירה 5 ימים לאחר נטילת 3 סוגי חלקיקים שונים. התמונה אבחנתית לזמן מעבר מאורך



של כשלון הפעילות המוטורית במעי הגס. בחולים עם עצירות כבדות זמן מעבר במעי יש האטה סגמנטרית (מעי ימני, מעי שמאלי או רקטו-סיגמה) או כללית. האטיות נובעת ממיעוט/העדר גלי פריסטלטיקה, תגודת למעבר או הפרעות ברצפת האגן. למעשה, יש להתייחס לחולה ללא קיום של גלי HAPC's במהלך 24 שעות כפתולוגי, למרות שיש עבודות המראות כי ל-43 אחוז מהסובלים מעצירות של זמן מעבר מאורך יש תבנית פריסטלטיקת תקינה בין הארוחות, לאחר האוכל ולאחר מתן Bisacodyl^{9,8} (ראו תמונה 1).

Colon Inertia מוגדרת כתופיזיולוגית כעצירות קשה המתבטאת בזמן מעבר מאורך במעי, העדר תגובה לאוכל וגירוי פרמקולוגי כ-Bisacodyl או Neostigmine. עצירות של זמן מעבר במעי קשורה בחלק מהמקרים להפרעת תנועתיות בחלקים נוספים של צינור העיכול וכן הפרעות דיסאוטונומיות^{14,10}. בדיקות היסטולוגיות וצביעות לנירונים נתגלתה ירידה משמעותית בסיבי עצבים וכן במספר תאי ICC (Interstitial cells of Cajal)^{17,15}. בתאי השריר בבדיקת מיקרוסקופ אלקטרוני נתגלה חסר במיפילאמנטים ב-75 אחוז מהחולים עם עצירות של זמן מעבר מאורך¹⁸.

התרונות נרמאלית כרוכה ביכולת ליצור כוח מניע לצואה והרפיה מתואמת מקבילה של שרירי הפובורקטליס וסוגר פי הטבעת החיצוני. הפרעות בהתרונות מתבטאות בדיסנרגיה של האגן (Anismus) המתבטאת בכיווץ פרדוקסאלי או העדר הרפיה של שרירי הפובורקטליס והסוגר החיצוני או בהפרעות מכאניות - אנטומיות להתרונות כרקטוצלה, סיגמואידוצלה או אנטרוצלה. קיום מקביל של עצירות מסוג זמן מעבר איטי והפרעות בהתרונות יכול להיות מוסבר בהחזורים מעכבים רקטו-קולוניים משנית להרחבה של החלולות עקב מסה צואתית.

הבירור הפיזיולוגי של עצירות מספק לנו את ההבנה של המכניזם שלה ומכון לגבי הטיפול הספציפי לאותו חולה. קיימים 4 סוגים עיקריים של עצירות¹⁹:

1. עצירות של זמן מעבר תקין במעי הגס (59 אחוז).
2. עצירות של זמן מעבר מאורך במעי הגס (13 אחוז).
3. עצירות המתבטאת בהפרעות בהתרונות (25 אחוז).
4. עצירות משולבת (3 אחוזים).

קלינית, על בסיס אנמנזה מהחולה לגבי תדירות יציאות, לא ניתן להבדיל בין עצירות של זמן מעבר תקין ומאורך. שימוש ביומני תסמינים ו-Bristol Stool Form Scale יכול להעלות את המתאם של ההערכה הקלינית²⁰. השימוש הקליני בשאלוני תסמינים, פרופיל פסיכולוגי וזמן מעבר ברקטוסיגמה אינם בעלי רגישות וסגולות מספיק גבוהים ע"מ להבדיל בין עצירות של זמן מעבר מאורך והפרעות בהתרונות ויש לבצע הערכה של תפקוד האגן²¹. בהשוואת חולים עם עצירות של זמן מעבר מאורך (ללא כאב בטן) לחולים עם זמן מעבר תקין (מלווה בכאב בטן), נמצא שלקבוצה האחרונה יותר תלונות על נפחות והתרונות לא שלמה וכן יותר תלונות סומאטיות ותחושה של פגיעה באיכות החיים²².

בדיקות אבחנתיות

זמן מעבר במעי-Radio-Opaque Markers בדיקה זו נותנת באופן אובייקטיבי את זמן המעבר במעי. קיימות מספר צורות של בדיקה. מתן 20 חלקיקים מסומנים וצולם לאחר 3-5 ימים, או מתן 3 סוגי חלקיקים שונים וצילומים עוקבים לאחר 3, 7-10 ימים וקביעת זמן מעבר כולל וסגמנטרי במעי²³ (תמונה 2).

טכניקה נוספת היא שימוש בסמנים רדיואקטיביים כטכנציום⁹⁹ או אינדריום¹¹¹ הנתונים בקפסולה המתפרקת במעבר למעי הגס²⁴. הצילומים נעשים במצלמת גמא לאחר 24-48 שעות.

מנומטריה של המעי הגס ו-Barostat - המנומטריה מודדת לחצים לאורך המעי הגס. הפעילות הנמדדת מחייבת התכווצויות עם חסימה מלאה/כמעט מלאה של החלל. הבארוסטט הנו בלון המתנפח לנפח ולחץ מדודים ורושם עקומות לחץ-נפח. יתרונו על פני המנומטריה הנו שאינו מחייב התכווצויות

החוסמות את החלל ובכך מודד תהליכים כהרפיה, היענות וטונוס של המעי. בדיקות אלו אינן בשימוש יום יומי בהערכת עצירות.

מנומטריה אנורקטלית ותבחין פליטת בלון – בהפרעות בהתרוקנות, טונוס המנוחה של שרירי פי הטבעת יכול להיות גבוה (>90 מ"מ"כ) או שבסימולציית התרוקנות, יש כיווץ פרדוקסלי של שריר הפובורקטליס וסוגר אנאלי חיצוני, אין הרפיה של השרירים או שלא נוצר מדרג לחץ בין החלחולת ופי הטבעת המאפשר התרוקנות (Pelvic floor dysynergia, Anismus). חולים עם דיסנרגיה של רצפת האגן אינם מסוגלים/מתקשים לפלוט בלון הנמצא בחלחולת²⁵. יש לציין שדיסנרגיה של רצפת האגן קיימת ב-20 אחוז מהנבדקים האתסמיניים.

וידאו פרוקטוגרפיה/רפקוגרפיה – כאשר המנומטריה נותנת תשובה לא חדר משמעות או כאשר יש חשד קליני להפרעות נוספות ברצפת האגן ניתן להשתמש בצילום דינאמי של תהליך ההתרוקנות. בבדיקה זו ממלאים את החלחולת בפסטת בריום וכן שותים בריום ע"מ להרמות את המעי הדק. ניתן גם להוסיף בריום מדולל לנרתיק ולמלא את השלפוחית בחומר ניגוד לפי ההתוויות הקליניות. בבדיקה זו ניתן לאבחן אניזמוס, רקטוצלה, אנטרוצלה וציסטוצלה (בטכניקת Four contrast defecography) (תמונה 3).

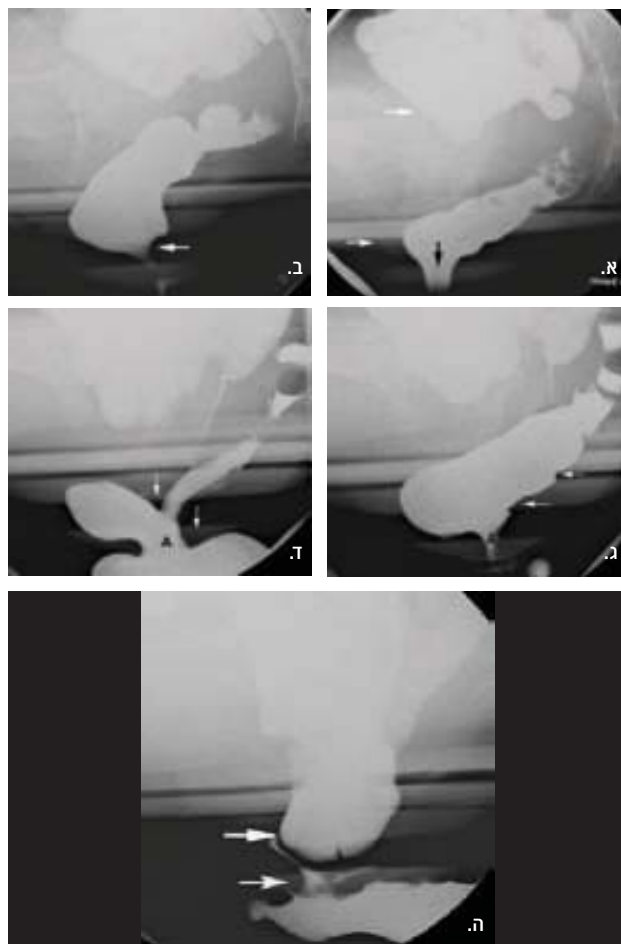
לאחרונה הוכנסה לשימוש תהודה מגנטית דינאמית Dynamic MR Defecography (תמונה 4).

EMG של סוגר פי הטבעת – בבדיקה זו ניתן להעריך את הפעילות המיולקטורית במנוחה, כיווץ והתרוקנות של שרירי פי הטבעת בשימוש באלקטרודות מחט או שטח. הבדיקה נועדה בעיקר לאבחנת דיסנרגיה של רצפת האגן. כמעט ואינה בשימוש בהערכה קלינית של חולי עצירות עקב אי זמינות הציוד ומפעילים מיומנים וכן אי נוחות לחולים בבדיקה.

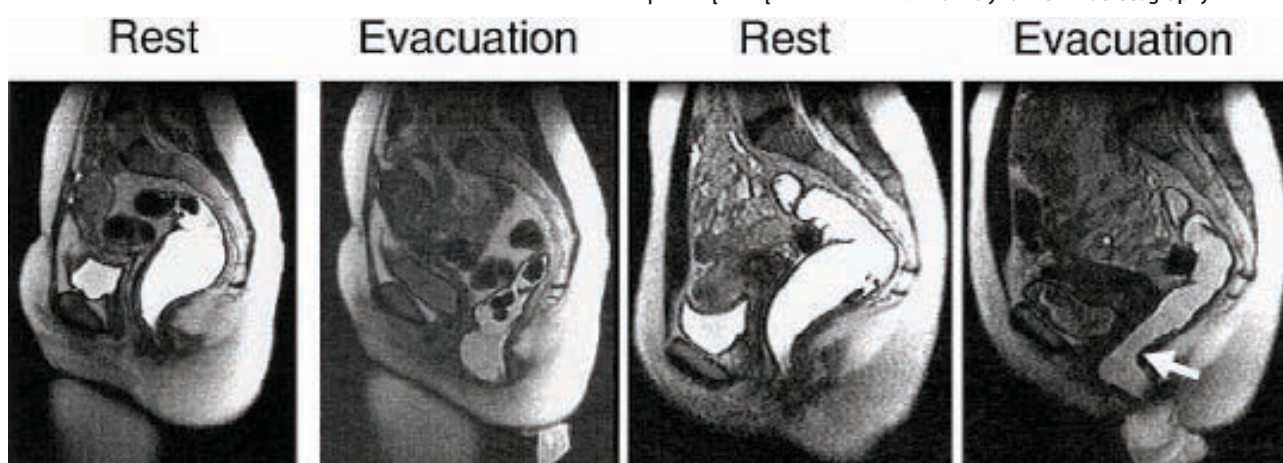
אולטרסאונד דינאמי של האגן – טכניקה ניסיונית זו נותנת תמונה דינאמית של אברי האגן בדומה לוידאו פרוקטוגרפיה אך ללא חשיפה לקרינת רנטגן. עדיין לא נקבע מקומה בהערכת חולי עצירות.

ההערכה הקלינית של חולה עצירות מתבססת רבות על ההיסטוריה הרפואית. בכירורג ראשוני יש לשלול "דגלים אדומים" (Alarming Signs & Symptoms). המטוכוזה, ירידה במשקל של מעל ל-5 ק"ג, סיפור משפחתי של ממאירות המעי הגס או מחלת מעי דלקתית, אנמיה, דם סמוי בצואה והתפתחות מהירה של עצירות בחולה מבוגר מחייבים בירור אבחנתי מקיף. יש לנסות ולחדר את השאלות כדי להבדיל בין עצירות של מעבר מאורך במעי לבין הפרעות ברצפת האגן וכן להבדיל בין עצירות כרונית אידיופאטית לתסמונת המעי הרגיז עקב השונות בטיפול. חולים עם הפרעות ברצפת האגן אינם מגיבים טוב לטיפול במשלים וחוסר מודעות המטפלים לבעיות אלו הוא סיבה שכוחה לכישלון טיפולי. יש לברר את מחלות הרקע והתרופות השונות אותן נוטל החולה.

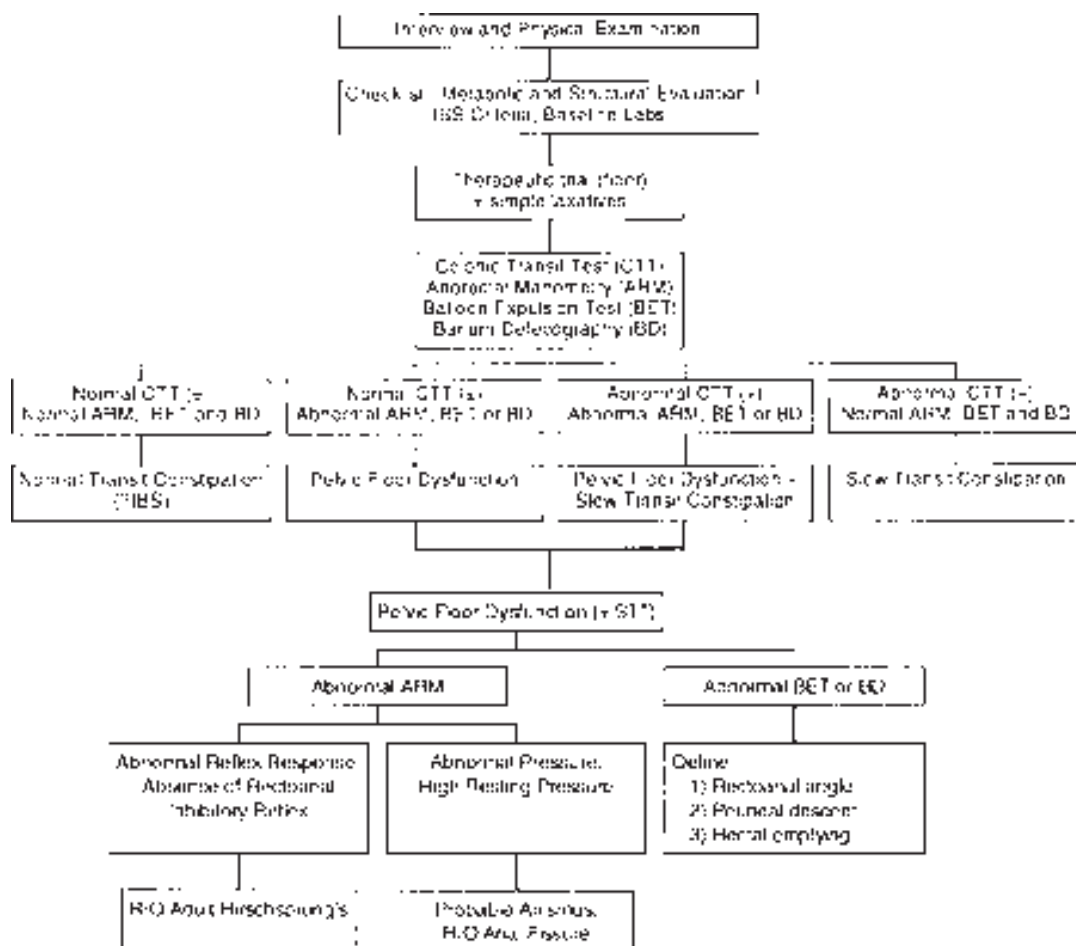
תמונה 3. א. תהליך התרוקנות נורמאלי (פתיחה של פי הטבעת - חץ שחור). ב. אניזמוס (אימפרסיה של הפובורקטליס - חץ לבן). ג. רקטוצלה קדמי. ד. התפשלות (Intussusception) רירית החלחולת אל פי הטבעת (חץ לבן שמאלי). ה. אנטרוצלה (חץ לבן עליון)



תמונה 4. Dynamic MR defecography דיסנרגיה של רצפת האגן תהליך התרוקנות נורמלי



תמונה 5. אלגוריתם אבחנתי לעצירות עמידה לטיפול. המלצות האיגוד האמריקאי לגסטרואנטרולוגיה 2000



יש לטפל במחלות הניתנות לאיזון תרופתי כסוכרת ותת תפקוד בלוטת המגן. תרופות הגורמות לעצירות יש להחליף במידת האפשר. למרות ששתייה מרובה ופעילות גופנית קבועה קשורים לבריאות כללית טובה לא נצפה שיפור בעצירות באמצעים אלה.^{26,27} חשוב לחנך את החולים שאין צורך ביציאה יום יומית כדי "לנקות את הגוף מרעלים". קיימות מספר קבוצות של משלשלים - סיבים (משלשלים יוצרי מסת צואה), משלשלים אוסמוטיים, חומרי סיכה, ממריצים ותרופות פרוקינטיניות²⁹ (טבלה 1).

בסקירות מקיפות על יעילות הטיפולים בעצירות נמצאה הוכחה טובה ליעילות בסינדרום (אשר יצא בינתיים Tegaserod-1 (Polyethylene Glycol) PEG, Lactulose משומש), יעילות בינונית של Psyllium. לא נמצאו מספיק הוכחות ליעילות Bran, Calcium Polycarbophil, Methyl Cellulose, Milk of Magnesia, Senna, Bisacodyl ומרכיבי צואה. משלשלים "טבעיים" לא נתגלו כיעילים יותר מאינברטין^{31,30}. לאחרונה נכנסו לשימוש/ נמצאים עדיין במחקר רפואי מספר חומרים חדשים: Methylnaltrexone, Alvimopan. הנם אנטיגוניסטים לקולטני אופיאטים המיועדים לטיפול בחולים עם עצירות משנית לטיפולים נרקוטיים. Linacotide הנה תרופה חדשה ממשפחת אגוניסטים Guanylate Cyclase Type-C התרופה נבדקת כעת בניסיונות טיפול בעצירות אידיופטית ותמ"ר.

לבריקת הפרזינאום ובדיקה ידנית של פי הטבעת חשיבות רבה בהגדרת מצבים כתנועת רצפת האגן, טונוס מנוחה, כיוון והרפיה של פי הטבעת וכן אבחנת רקטוצלה או התפשלות הרירית בעת ניסיונות התרוקנות. במהלך הבירור יש לאבחן בעיות שניתן לטפל בהם כתת-פעילות של בלוטת המגן, סוכרת וכד'. בדיקות דם מינימאליות שנועדו לסקירה הנן ספירת-דם, הורמון המגרה של בלוטת המגן (TSH), סוכר, קריאטינין וקלציום. על חולים מעל לגיל 50 לעבור קולונוסקופיה/הדמיית המעי הגס לשלול תהליכים בחלל המעי. לאחר הערכה ראשונית של החולה, יש להתחיל בטיפול. יש לברר חולים אשר אינם מגיבים לטיפול המקובל. בנייר עמדה של האיגוד הגסטרואנטרולוגי האמריקאי על עצירות, הומלץ על אלגוריתם אבחנתי²⁶ (תמונה 5).

טיפול

כ-96 אחוז מהחולים המגיעים לרופא עקב עצירות, טיפלו בעצמם ע"י תכשירים ללא מרשם רופא. התכשירים השונים כוללים את רוב קבוצות המשלשלים. למרות הטיפולים, כ-50 אחוז מהחולים אינם מרוצים מתוצאותיהם. בהערכת החולה יש לברר הרגלי אכילה. יש לשלול צורות אופייניות ולא אופייניות של Anorexia Nervosa. האכלה מחדש בחולים אלו מזרזת את המעבר במעי.

טבלה 1. סיווג קבוצות המשלשלים השונות (נתוני האיגוד האמריקאי לגסטרואנטרולוגיה²⁹)

Type ^a	Generic Name	Dosage	Monthly Cost ^b	ACG Grade ^c	Comments ^d
Bulking laxatives					
	Psyllium	Titrate up to 30 g per day in divided doses ³⁸	\$1.71-\$10.26	B	Taken from the ground seed husk of the ispaghula plant; needs to be taken with plenty of water to avoid intestinal obstruction; undergoes bacterial degradation that may contribute to side effects of bloating and flatus; allergic reactions, such as anaphylaxis and asthma, have been reported but are rare
	Methylcellulose	Titrate up to 6 g per day in divided doses ³⁸	\$8.62-\$27.49	B	Semisynthetic cellulose fiber relatively resistant to colonic bacterial degradation; tends to cause less bloating and flatus than psyllium
	Polycarbophil	Titrate up to 4 g per day in divided doses ³⁹	\$7.92-\$31.69	B	Synthetic polymer of acrylic acid that is resistant to bacterial degradation
Osmotic laxatives					
	Magnesium hydroxide	30-60 mL daily ³⁹	\$11.41-\$22.82	B	Small percentage is actively absorbed in the small intestine; remainder draws water into the intestines along an osmotic gradient
	Polyethylene glycol	17 g per day ³⁹	\$25.26	A	Organic polymer that is poorly absorbed and not metabolized by colonic bacteria
	Lactulose	15-30 mL qd-bid ³⁸	\$18.72-\$37.44	A	Synthetic disaccharide consisting of galactose and fructose linked by a bond resistant to lactase and therefore not absorbed by the small intestine; undergoes bacterial fermentation in the colon resulting in formation of short-chain fatty acids; bacteria in the colon can metabolize up to 80 g of lactulose each day; gas and bloating are common side effects
Stimulant laxatives					
Anthraquinones	Sennosides	8.6-30 mg qd-bid ³⁸	\$8.11-\$48.69	B	Anthraquinones are converted by colonic bacteria to their active form, which increase electrolyte transport into the bowel and stimulate intestinal motility; may cause melanosis coli, a benign condition that is usually reversible within 12 months; no definitive association between anthraquinones and colon cancer or myenteric nerve damage has been established
Diphenylmethane derivatives	Bisacodyl	10-15 mg po daily ³⁹ 10-mg rectal suppository daily ³⁹	\$4.74-\$7.10 \$37.48	B	Hydrolyzed by endogenous esterases; stimulates secretion and motility of small intestine and colon
Stool softeners					
	Docusate sodium	50-100 mg qd- bid ³⁹	\$2.93-\$5.87	B	Ionic detergents that soften the stool by allowing water to interact more effectively with solid stool; may have modest effects on fluid absorption and secretion; efficacy in constipation is not well established
	Docusate calcium	240 mg daily ³⁹	\$6.29		
Emollients					
	Mineral oil	5-45 mL po qhs ³⁹	\$ 9.83-\$29.50	B	Alters stool by being emulsified into the stool mass and providing lubrication for passage of the stool; long-term use can cause malabsorption of fat-soluble vitamins, anal seepage, and lipid pneumonia in patients predisposed to aspiration of liquids
Chloride channel activator					
	Lubiprostone	8 mcg bid (IBS-C) 24 mcg bid (chronic constipation) ⁴⁰	\$219.98 ^b \$228.56 ^b	Not graded	Activates CLC-2s in the intestine, causing fluid secretion and possible secondary effects on motility; nausea is common; administer with food and water; approved for use in adults with chronic constipation and in women >18 years of age with IBS-C

זמן מעבר מאורך במעי, הנם מועמדים לניתוח. הפרוצדורה המועדפת הנה כריתה תת-שלמה של המעי הגס והשקה איליו-רקטאלית. כ-80-90 אחוז מהחולים מרוצים מתוצאות הניתוחים בחלק מהסדרות.³⁴ הצלחות אלו אינן אוניברסאליות ויש להקפיד בבחירה מתאימה של חולים לניתוחים אלה.³⁵ לפני החלטה על ניתוח יש לברר שהעצירות אינה חלק מהפרעות תנועתיות לכל אורך מערכת העיכול. חולים עם Chronic Idiopathic Intestinal Pseudo-Obstruction אינם מגיבים טוב לניתוחים אלה. קיום דיסנרגיה של רצפת האגן הוא קונטרה-אינדיקציה לכריתה תת-שלמה של המעי. יש לוודא טיפול מוצלח ברצפת האגן לפני החלטה על ניתוח. התוצאות של כריתות סגמנטריות של המעי אינן טובות. יש לשקול כריתת מעי בחולים עם מגה רקטום/קולון אשר הטיפול השמרני בהם נכשל. ההוריות לניתוח רקטוצולה והטכניקה הרצויה אינם ברורים. גודל הרקטוצולה בלבד אינו הוריה לניתוח ויש לוודא שררוקציה ידנית של הרקטוצולה עוזרת לתהליך ההתרוקנות לפני החלטה על ניתוח.³⁷ יש לשלול קיום מקביל של דיסנרגיה של רצפת האגן לפני הניתוח.

ד"ר ישי רון, מנהל השירות להפרעות בתפקוד ותנועתיות מערכת העיכול, המרכז הרפואי ת"א

תרופה נוספת, פרוקינטיק, הנמצאת בניסויים הינה ה-Prucalopride, שהינה 5-HT₄ Agonist. תרופות אחרות אשר נוסו במהלך השנים אך לא נכנסו לטיפול שגרתי הן Colchicine, Misoprostole, Botulinum Toxin A. אין אלגוריתם מוסכם על צורת הטיפול בעצירות. רוב החוקרים מסכימים שיש להתחיל בשינוי באורח חיים ותרופות ללא מרשם (OTC). קו הטיפול הראשון המועדף הנו בסיבים תזונתיים/מסחריים. במידה ואין שיפור יש לעבור למשלשלים אוסמוטיים, בהמשך למשלשלים ממריצים. תרופות מרשם יש לשמור רק כאמצעי אחרון לחולים אשר אינם מגיבים לשאר המשלשלים. PEG ו-Lubiprostone יעילים בשימוש כרוני עקב מיעוט תופעות לוואי. Lactulose יעיל אף הוא אך תופעות כנפחיות, אי נוחות בטנית ופליטת גז מפחיתות את היענות החולים לשימוש ממושך. טיפול במשלב תרופתי לא נתגלה כיעיל יותר מתרופה בודדת.³¹ הטיפול במשכו ביופיד (Biofeedback) נועד לחולים עם דיסנרגיה של רצפת האגן. בטיפול זה מלמדים את החולה להרפות את שרירי רצפת האגן בעת תהליך ההתרוקנות. ההצלחה הממוצעת של טיפולים אלה הנה כ-70 אחוז.³⁴⁻³²

אופציה ניתוחית שמורה רק לחולים אשר כל הטיפולים התרופתיים בהם כשלו. חולים עם עצירות של זמן מעבר ארוך או Colon Inertia אשר אינם מגיבים לגירוי עם Bisacodyl\Neostigmine או לאחר בדיקות חוזרות של

(רשימה ביבליוגרפית)

- Stewart WF, Liberman JN, Sandler RS, et al. Epidemiology of constipation (EPOC) study in the United States: relation of clinical subtypes to sociodemographic features. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:3530-40
- Sonnenberg A, Koch TR. Physician visits in the United States for constipation: 1958 to 1986. *Dig Dis Sci* 1989;34:606-11
- Pare P, Ferrazzi S, Thompson WG, Irvine EJ, Rance L. An epidemiological survey of constipation in Canada: definitions, rates, demographics, and predictors of health care seeking. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:3130-7
- Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD et al. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006; 130: 1480-1491.
- Bassotti G, Iantorno G, Fiorella S et al. Colonic motility in man: features in normal subjects and in patients with chronic idiopathic constipation. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1760-1770.
- Camilleri M & Ford M. Review article: colonic sensorimotor physiology in health, and its alteration in constipation and diarrhoeal disorders. *Alimentary Pharmacol Ther* 1998; 12: 287-302.
- Cook I, Furukawa Y, Panagopoulos V et al. Relationships between spatial patterns of colonic pressure and individual movements of content. *Am J Physiol* 2000; 278: G329-G341
- Herve S, Savoye G, Behbahani A et al. Results of 24-h manometric recording of colonic motor activity with endoluminal instillation of bisacodyl in patients with severe chronic slow transit constipation. *Neurogastroenterol Motil* 2004; 16: 397-402
- Bassotti G. If it is inert, why does it move? *Neurogastroenterol Motil* 2004; 16: 395-396.
- Mollen RM, Hopman WP, Kuipers HH et al. Abnormalities of upper gut motility in patients with slow transit constipation. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 701-708.
- Spiller RC. Upper gut dysmotility in slow-transit constipation: is it evidence for a pan-enteric neurological deficit in severe slow transit constipation? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 693-696.
- Youle M & Read N. Effect of painless rectal distension on gastrointestinal transit of solid meal. *Dig Dis Sci* 1984; 29: 902-906.
- Kellow J, Gill R & Wingate D. Modulation of human upper gastrointestinal motility by rectal distension. *Gut* 1987; 28: 864-868.
- Law N-M & Bharucha A. Phasic rectal distention induces colonic relaxation in humans. *Gastroenterology* 1998; 114: G3233
- He C-L, Burgart L, Wang L et al. Decreased interstitial cell of cajal volume in patients with slow-transit constipation. *Gastroenterology* 2000; 118: 14-21.
- Lyford GL, He CL, Soffer E et al. Pan-colonic decrease in interstitial cells of Cajal in patients with slow transit constipation. *Gut* 2002; 51: 496-501.
- Wedel T, Spiegler J, Soellner S et al. Enteric nerves and interstitial cells of Cajal are altered in patients with slow-transit constipation and megacolon. *Gastroenterology* 2002; 123: 1459-1467.
- Wedel T, Van Eys GJ, Waltregny D et al. Novel smooth muscle markers reveal abnormalities of the intestinal musculature in severe colorectal motility disorders. *Neurogastroenterol Motil* 2006; 18: 526-538
- Nyam DC, Pemberton JH, Ilstrup DM et al. Long-term results of surgery for chronic constipation. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 273-279

- Degen L & Phillips S. How well does stool form reflect colonic transit? *Gut* 1996; 39: 109-113
- Grotz RL, Pemberton JH, Talley NJ et al. Discriminant value of psychological distress, symptom profiles, and segmental colonic dysfunction in outpatients with severe idiopathic constipation. *Gut* 1994; 35: 798-802
- Bharucha AE, Locke GR, Zinsmeister AR et al. Differences between painless and painful constipation among community women. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 604-612
- Metcalf AM, Phillips SF, Zinsmeister AR et al. Simplified assessment of segmental colonic transit. *Gastroenterology* 1987; 92: 40-47
- Burton DD, Camilleri M, Mullan BP et al. Colonic transit scintigraphy labeled activated charcoal compared with ion exchange pellets. *J Nucl Med* 1997; 38: 1807-1810
- Minguez M, Herreros B, Sanchiz Vet al. Predictive value of the balloon expulsion test for excluding the diagnosis of pelvic floor dyssynergia in constipation. *Gastroenterology* 2004; 126: 57-62.
- Locke GR, Pemberton JH, Phillips SF. American Gastroenterological Association Medical Position Statement: Guidelines on Constipation. *Gastroenterology* 2000;119:1761-1778
- Wald A. Constipation in the primary care setting: current concepts and misconceptions. *Am J Med*. 2006; 119: 736-739.
- Meshkinpour H, Selod S, Movahedi H et al. Effects of regular exercise in management of chronic idiopathic constipation. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 2379-2383.
- Lembo A. Chronic constipation. AGA Web site. Available at: www.gastro.org/user-assets/Documents/08_Publications/06_GIHep_Annual_Review/Articles/Lembo.pdf. Accessed May 5, 2008.
- Ramkumar D & Rao SS. Efficacy and safety of traditional medical therapies for chronic constipation: systematic review. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 936-971
- Brandt LJ, Prather CM, Quigley EM, Schiller LR, Schoenfeld P, Talley NJ. An Evidence-Based Approach to the Management of Chronic Constipation in North America. American College of Gastroenterology Chronic Constipation Task Force. *Am J Gastroenterol*. 2005;100 Suppl 1:S1-S21
- Heymen SM, Jones KR, Scarlett Y, Whitehead WE. Biofeedback treatment of constipation: a critical review. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 1208-17.
- Chiaroni G, Salandini L, Whitehead WE. Biofeedback benefits only patients with outlet dysfunction, not patients with isolated slow transit constipation. *Gastroenterology* 2005; 129: 86-97.
- Chiaroni G, Whitehead WE, Pezzo V, Morelli A, Bassotti G. Biofeedback is superior to laxatives for normal transit constipation due to pelvic floor dyssynergia. *Gastroenterology* 2006; 130: 657-64
- Ho YH, Tan M, Eu KWet al. Laparoscopic-assisted compared with open total colectomy in treating slow transit constipation. *Aust N Z J Surg* 1997; 67: 562-565
- Kamm MA, Hawley PR & Lennard-Jones JE. Outcome of colectomy for severe idiopathic constipation. *Gut* 1988; 29: 969-973
- Cheung O, Wald A. Management of pelvic floor disorders. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 481-95



ויסות התיאבון, רעב ושובע

הפיזיולוגיה של המערכות המווסתות של משק המזון והאנרגיה: האותות הפריפריים המווסתים תאבון ומגיעים מרקמת השומן, מערכת העיכול והבלב והמווסתים במערכת העצבים

ד"ר סיגל פישמן

רמתו בפלסמה היא ביחס הפוך למסת רקמת השומן. אדיפונקטין מסייע בהגברת ההוצאה האנרגטית, משפר תנגודת לאינסולין, מונע עלייה במשקל ויתכן שגם משפיע על התאבון. ההשפעה של אדיפונקטין כנראה מתווכת דרך ההיפותלמוס, אם כי המנגנונים עדיין לא ברורים במלואם. מעניין כיצד תרופות לסוכרת ממשפחת ה-Thiazolidinediones (PPAR-γ Agonist) (Peroxisome Proliferator-Activator) רמות אדיפונקטין ולכן ייתכן שחלק מההשפעה האנטי סוכרתית של תרופות אלו הוא באמצעות העלאת רמת הורמון זה.

הורמונים שמקורם בבלב

אינסולין: הורמון זה הוא הראשון שתואר כאות למצב האנרגטי בגוף ובדומה ללפטין עולה במצב של מאזן אנרגיה חיובי. בנוסף לתפקידיו במשק הגלוקוז בגוף שלא יתוארו בסקירה זו, האינסולין הוא אחד ממוסתי התיאבון ומתפקד כהורמון המפחית את צריכת המזון.

מבחינת מנגנון מדידת האינסולין, כנראה באמצעות הרצפטורים שלו בהיפותלמוס, את מערכת NPY-ב-RCA המופעלת ברעב. יש עדויות המצביעות על כך שאינסולין מדידת תיאבון באמצעות הגברת מע' POMC.

PP (Pancreatic Polypeptide): הורמון זה הוא ממשפחת חלבונים (PP fold) (Proteins) הכוללת גם את ה-PYY שמופרש ממערכת העיכול וה-NPY שנמצא בהיפותלמוס. הרצפטורים לקבוצה זו ממוספרים כ-Y1-Y5 עם אפיונות משתנה לפפטידים הנ"ל.

YY מיוצר בעיקר בבלב בפריפריה של תאי לנגהנס ומופרש בצורה אנדוקרינית. הפרשת PP משתנה במשך היום עם רמת שייא בשעות הערב. בנוסף רמתו עולה לאחר האוכל והוא נשאר ברמה גבוהה כ-6 שעות לאחר מכן. מתן פריפרי באנשים הראה ש-PP מדידת תאבון ומוריד צריכת מזון עד 25 אחוז. PP אינו עובר את מחסום הדם-מוח ויתכן שהוא משפיע באמצעות הרצפטורים שלו בגוד המוח. נראה, כי מרבית האפקט הוא דרך עיכוב של Y5.

הורמונים שמקורם במערכת העיכול

PYY: הורמון זה מופרש מתאי L שבמערכת העיכול ובעיקר בחלקיה הפרוקסימליים. רמת PYY עולה בדם לאחר האוכל בצורה מהירה ביותר, ולכן הפרשתו תלויה גם ברפלקס עצבי, ולא רק במגע ישיר של מזון עם התאים המפרישים במערכת העיכול המתן הפריפרי של PYY מוריד את צריכת מזון עד 30 אחוז וכמו כן מוריד תחושה סובייקטיבית של רעב באנשים בריאים בעלי משקל תקין. השפעות אלו נמשכות עד 12 שעות לאחר סיום הזלפת הפפטיד ולכן נראה כי PYY הינו האות הפיזיולוגי לשובע לאחר האוכל. בניגוד ל-PYY, YY חוצה את מחסום הדם-מוח ומנגנון פעולתו הוא עיכוב מערכת ה-NPY ב-ARC בהיפותלמוס, ע"י עיכוב פרה-סינפטי של רצפטור Y2, המצוי על עצבים השייכים למערכת NPY.

גרלין (Gherlin): גרלין הוא מעורר תיאבון חזק. הוא מיוצר ומופרש בעיקר מהתאים האוקסינטיים בקיבה אך גם מחלקים נוספים ממערכת העיכול. רמות הפלסמה של גרלין מווסתות ע"י מחזור יומי וכן ע"י צריכת המזון, כאשר רמות השיא הן בבוקר ורמות השפל בשעות הלילה. בנוסף, עולה רמת הגרלין בצום ויורדת לאחר ארוחה. הרמות שלאחר ארוחה מווסתות ע"י הצריכה הקלורית וכן ע"י אותות של Nutrients כמו גלוקוז. המצב האנרגטי בגוף מווסת אף הוא את רמות הגרלין, כאשר רמת הגרלין מווסתת ביחס הפוך למסת רקמת השומן.

יסות התיאבון המתבטא ברעב ושובע הינו מורכב מאוד ומתבסס על יכולתו של המוח לעשות אינטגרציה לאותות המתקבלים מרקמת השומן וממערכת העיכול לגבי המצב האנרגטי בגוף. הרחף לאכילה וההוצאה האנרגטית מתאזנים עם הזמן וכך נותר משקל הגוף יציב.

הפרעות במנגנון הומאוסטטי זה מובילות להשמנה, על סיבוכיה השונים. נציין, ששינויים בהשמנה עולה מאד ואיתה שיעורי תחלואה ותמותה משמעותיים. הבנת הפיזיולוגיה של המערכות המווסתות של משק המזון והאנרגיה הינן חיוניות בתכנון טיפולים אפקטיביים באפדיה זו.

בעשור האחרון, התרחב הידע בנוגע למערכות אלו בצורה ניכרת ובעיקר באפיון תפקידים של ההיפותלמוס והנירופפטידים של מערכת העצבים וכן לגבי תפקידם של פפטידים שמגיעים מהפריפריה ומאותתים למוח על המצב האנרגטי בגוף. בסקירה זו נדון: 1. באותות הפריפריים המווסתים תאבון ומגיעים מרקמת השומן, מערכת העיכול והבלב ו-2. במווסתים במערכת העצבים הכוללים בעיקר את האותות ההיפותלמיים.

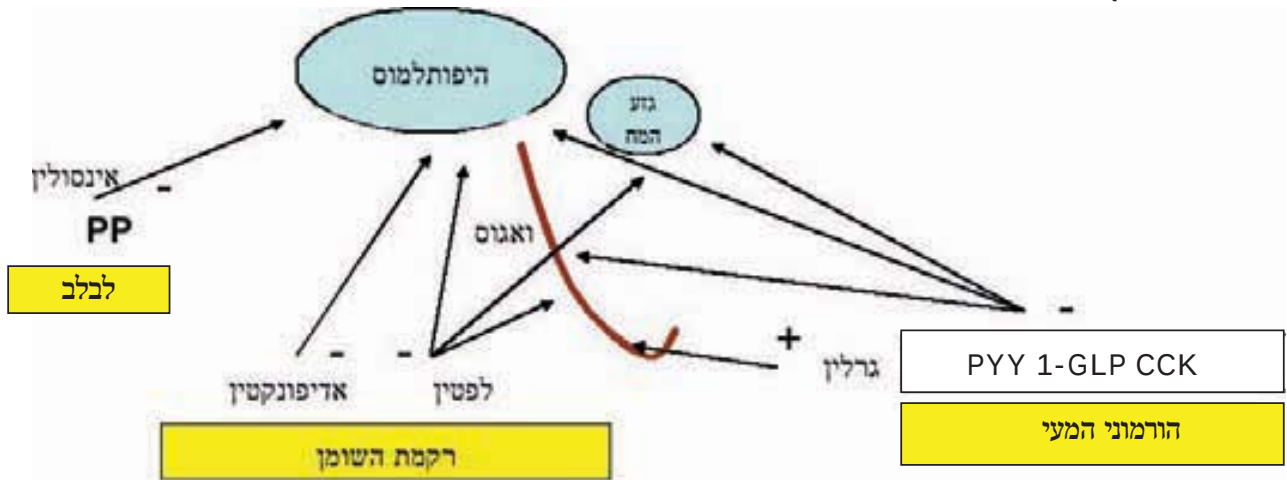
המווסתים הפריפריים של התיאבון (איור 1)

הורמונים שמקורם ברקמת השומן

אם בעבר חשבנו שרקמת השומן נועדה ל"אחסון אנרגטי" בלבד, היום אנו יודעים שרקמה זו היא בעצם איבר אנדוקריני פעיל המפריש הורמונים ומשתתף בוויסות האנרגטי בגוף.

לפטין: פפטיד זה הוא ההורמון החשוב ביותר המופרש מרקמת השומן ומשתתף בהומאוסטזיס האנרגטי, בפעילות ניורואנדרקרינית ואף בוויסות המערכת האוימונית בגוף. הוא מקודד ע"י גן ה-Ob המבוטא בעיקר בתאי שומן. רמת הלפטין בפלסמה נמצאת בהתאמה למסת רקמת השומן אך צום מדידת את רמת הלפטין בעוד שאכילה מעלה אותה. מתן אקוטי של לפטין בפריפריה וגם מתן מרכזי, מדידת אכילה ספונטנית וזו המושרית ע"י רעב. הזלפה כרונית גורמת לאכילה מועטת וירידה במסת השומן ומשקל גוף. הלפטין עובר את מחסום הדם המוחי ונקשר לרצפטור שלו (Ob-Rb) המבוטא בצורה נרחבת בהיפותלמוס על חלקיו השונים. הרצפטור מבוטא גם בגוד המוח במסלולים הקשורים לתיאבון. בהיפותלמוס באזור ה-ARC (Arcuate Nucleus), רצפטור של הלפטין מתבטא בשתי קבוצות עצבים. האחת מפרישה פפטידים מעוררי תאבון, NPY (Neuropeptide Y) ו-AgRP (Agouti Related Peptide) והשנייה מפרישה פפטידים המדידת תאבון: POMC (Proopiomelanocortin) ו-CART (Amphetamine-Regulated Transcript). לפטין שרמתו עולה בזמן של שפע ועודף אנרגטי, מעכב את המערכת מעוררת התאבון NPY/AgRP ומשפיע על המערכת מדידת התאבון POMC/CART. לעומת זאת בזמן רעב, כשרמת הלפטין יורדת, מופעלת המערכת שמעוררת תיאבון. רק מיעוט המקרים של השמנה נובעים מחסר חלקי או מלא של לפטין. לרוב, נובעת ההשמנה מעמידות ללפטין ורמת הלפטין גבוהה באנשים שמנים. ההשמנה עצמה כנראה משרה עמידות ללפטין ואת ע"י הפרעה במעבר הלפטין את מחסום דם-מוח ופגיעה ישירה בתגובת הרצפטורים ללפטין בהיפותלמוס. על כן, למרות שחסר בלפטין הוא בעל השפעה ניכרת על המאזן האנרגטי בגוף ועל התאבון, רמות גבוהות שלו בשמנים כמעט חסרות השפעה, כך שמבחינה אבולוציונית תפקיד הלפטין הוא בעצם "הורמון הרעב" שיורד במצבי חסר ולא הורמון "שובע".

אדיפונקטין: מופרש מרקמת שומן ובעל משקל מולקולרי גבוה במיוחד.



האותות הפריפריים ובוויסות ההוצאה האנרגטית והתיאבון. באופן כללי המבנים המדיאליים (ARC) מהווים את מרכז השובע ופגיעה בהם גורמת לאכילת יתר והשמנה ואילו המבנים הלטרליים מהווים את מרכז האכילה ופגיעה בהם גורמת לרעב ולירידה בצריכת המזון.

האזור ה-ARC (Arcuate nucleus): המבנה המרכזי הגורם אינטגרציה לאותות המווסתים את התיאבון ב-ARC. יש שתי מערכות עצביות עיקריות: 1. מערכת עצבית המבטאת נירופפטידים מעוררי תאבון AgRP ו-NPY (Orexigenic) ויש לה שלוחות למבנים נוספים בהיפותלמוס. 2. מערכת עצבית המפרישה CART ו-POMC שהופכים ל-αMSH (α-Melanocyte Stimulating Hormone). מערכת זו מעכבת את התיאבון. למערכת יש שלוחות נרחבות למבנים נוספים בהיפותלמוס. שוררן וחבריו הציעו מודל בו ה-ARC משמש כמרכז הקולט אותות פריפריים מהורמונים רגולטורים, כתוצאה מכך מפעיל ה-ARC אזורים משניים בהיפותלמוס, בהם נדון בקצרה בהמשך, ואלה ממשיכים לעשות מודולציה לנירופפטידים מעוררי תיאבון ומעכבים, במטרה לשמור על משקל גוף יציב.

האזור ה-PVN (Paraventricular Nucleus): אזור זה מקבל אותות נירופפטידיים ממספר מרכזים כמו הכוללים ARC וגזע המוח ובהתאם לכך ממשיך בוויסות תאבון והוצאה אנרגטית. למשל, שלוחות עצביות מ-ARC שמפרישות POMC מגבירים את מערכת GABA האנהיביטורית ב-PVN ובכך מדכאים תאבון. שלוחות עצביות המבטאות NPY/AgRP מבצעות פעולה הפוכה ומגבירות תיאבון. אותם אותות מ-ARC מווסתים גם מערכות אנדוקריניות, למשל את פעילות בלוטת התריס דרך TRH ב-PVN, כאשר NPY/AgRP מעכבים ביטוי TRH ו-POMC מגביר את ביטוי.

האזור ה-DMH (Dorsomedial nucleus): אזור המשתתף בוויסות התיאבון. הרס אזור זה גורם לאכילת יתר ולהשמנה. הוא מקושר לאזורי היפותלמיים אחרים ומקבל מ-ARC אותות עצביים המבטאים NPY/AgRP וכן αMSH ובהתאם לכך יש הגברה או דיכוי של התיאבון.

האזור ה-LHA/PFA (Lateral Hypothalamic Area and Perifornical Area): אזורי אלה רגישים מאד להשפעת NPY בהשריית אכילה. כמו כן מכילים מערכת עצבית המבטאת את הורמון ה-MCH (Melanin Concentrating Hormone). ביטוי MCH תלוי במצב התזונתי-אנרגטי בגוף ומתן שלו מגביר תיאבון. משערים, ש-MCH מתווך את פעולת POMC ולפטין על התיאבון. נירודורמון שני המבטא באזורים אלה הוא ה-Orexin. הורמון זה משרה ערצת ובמצבי דחק תכונה זו תומכת בהתנהגות המחפשת אכילה.

האזור ה-VMH (Ventromedial nucleus): אזור רגולטורי נוסף של האכילה, מקבל אותות עצביים של NPY/AgRP ושל αMSH מ-ARC ובהמשך שולח אותות

באנשים שמנים יש פגיעה בוויסות רמת הגרלין לאחר ארוחה והם אינם מורידים במהירות את הרמה לאחר הארוחה. מתן גרלין תוך ורידי באנשים בריאים מעלה את צריכת המזון ב-28 אחוז וכמו כן העלאת רמת גרלין לפני הארוחה עומד ביחס ישר לתחושת הרעב.

פעולת הגרלין על התיאבון וצריכת המזון מתווכת כנראה באמצעות רצפטור GHS-R (Growth Hormone Secretagogue Type 1). רצפטור זה מבוטא במספר רקמות: היפותלמוס, יותרת המוח, מיוקרד, קיבה ועוד. ויסות התיאבון ע"י גרלין נעשית ב-ARC שבהיפותלמוס במערכת העצב שמבוטאת ב-NPY אך כנראה שגם באמצעות הפעילות על מרכז התיאבון בגזע המוח.

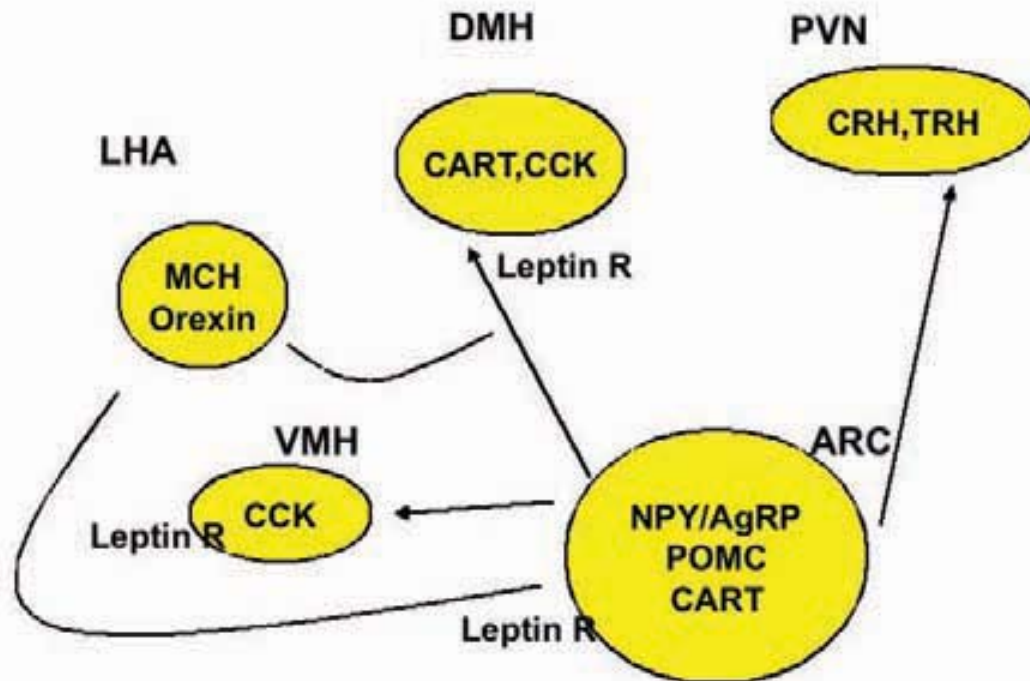
GLP-1 (Glucagon like peptide 1): הורמון ממשפחת האינקרטינים שמקורו בגן הפרולוקטין, מופרש מתאי L באלים הסופי בתגובה לצריכת מזון דרך הפה ומשרה ייצור והפרשת אינסולין מהבלב. בנוסף לתפקידו בוויסות משק הגלוקוז, יש ל-GLP-1 תפקיד בוויסות משק האנרגיה והתיאבון. מתן פריפרי של GLP-1 השרה תחושת שובע וירידה בתצרוכת המזון באנשים בריאים. אפקט זה של GLP-1 נשמר גם באנשים בריאים ולכן נגזרת יציבה של אגוניסט לרצפטור של GLP-1 נבדקת כטיפול חדשני בהשמנה (Exendin-4). מוצעים מספר מנגנונים להשפעה של GLP-1 פריפרי על התאבון: 1. דרך עצבים שמקורם במערכת העיכול והם מסתיימים בהיפותלמוס. 2. כניסה של GLP-1 להיפותלמוס דרך פירצה במחסום הדם-מוח והפעלה עצבית ב-ARC. 3. השפעה דרך גזע המוח. Oxyntomodulin פפטיד נוסף שמקורו בגן הפרולוקטין ומופרש מתאי L באלים הסופי. הוא מדכא תיאבון ובנוסף כנראה גם מעלה את התצרוכת האנרגטית. חלקה מפעולתו מתווכת דרך הרצפטור של GLP-1.

CCK (Cholecystokinin): מופרש בעיקר מהתריסריון והג'ונום לאחר צריכתו. בנוסף לתפקידיו הפיזיולוגיים במערכת העיכול הכוללים השריית שחרור אנזימים מכיס המרה והלבבל, האטה בתנועתיות צינור העיכול ועיכוב התרוקנות קיבה, יש ל-CCK השפעה על מרכז התאבון. CCK פועל בצורה חדה לדיכוי התאבון והקטנת התצרוכת האנרגטית. השפעתו מתווכת ע"י הרצפטורים שלו בהיפותלמוס לדיכוי מערכת NPY, בגזע המוח וכן השפעה מרכזית דרך מערכת העצבים הוואגלית.

המווסתים המרכזיים של התיאבון (איור 2)

המבנים ההיפותלמיים והמסלולים העצביים המשתתפים בוויסות התיאבון

למרות השינויים היומיים בצריכת מזון וההוצאה האנרגטית, משקל הגוף נשאר יציב לאורך זמן ממושך. להיפותלמוס יש תפקיד מרכזי באינטגרציה של



תחושת ה"גמול" (Reward) בוויסות התיאבון

מעבר לאותות המבטאים צורך או עודף אנרגטי, קיימים גורמים נוספים המשפיעים על התיאבון דרך מערכת העצבים המרכזית. בין גורמים אלה ניתן למנות את תחושת הגמול הסובייקטיבי, האם האוכל טעים או מרתיע וגורמים פסיכולוגיים שונים שלא נדון בהם בסקירה זו. חלק מגורמים אלה מתווכים ע"י מערכות עצביות מוזהות: 1. מעי האופייטים - למערכת זו תפקיד חשוב בוויסות התיאבון והיא קשורה בהעדפה למזון ערב לחיך, עשיר בסוכרוז ושומן. 2. מערכת האנדוקנבואידיים-פועלת לעורר תיאבון דרך CB1 (Cannabinoid Receptor Type 1) בהיפותלמוס. מערכות נוספות קשורות באותם אותות "סובייקטיבים" ומשפיעים על התאבון כמו מערכת הסרוטונין והמערכת האדרנרגית.

סיכום

אנו מבינים כיום יותר ויותר את רשת האותות המסועפת, הכוללת רקמות פרפריות (שומן ומעי) עצביות מרכזיות (ההיפותלמוס וגזע המוח) ואת האינטראקציה ביניהן, שנועדה לשמור על משקל יציב. הבנה זו נותנת לנו כלים להתמודד בצורה חכמה יותר עם מגפת ההשמנה שהולכת וגדלה. בעתיד נראה טיפולים ספציפיים למרכיבים השונים של מערכת מסועפת זו, כמו שינוי בהפרשת ההורמונים מהמעי או אולי מודולציה בפפטידים של מערכת העצבים המרכזית.

ד"ר סיגל פישמן, רופאה בכירה, המכון למחלות דרכי העיכול והכבד, המרכז הרפואי ת"א

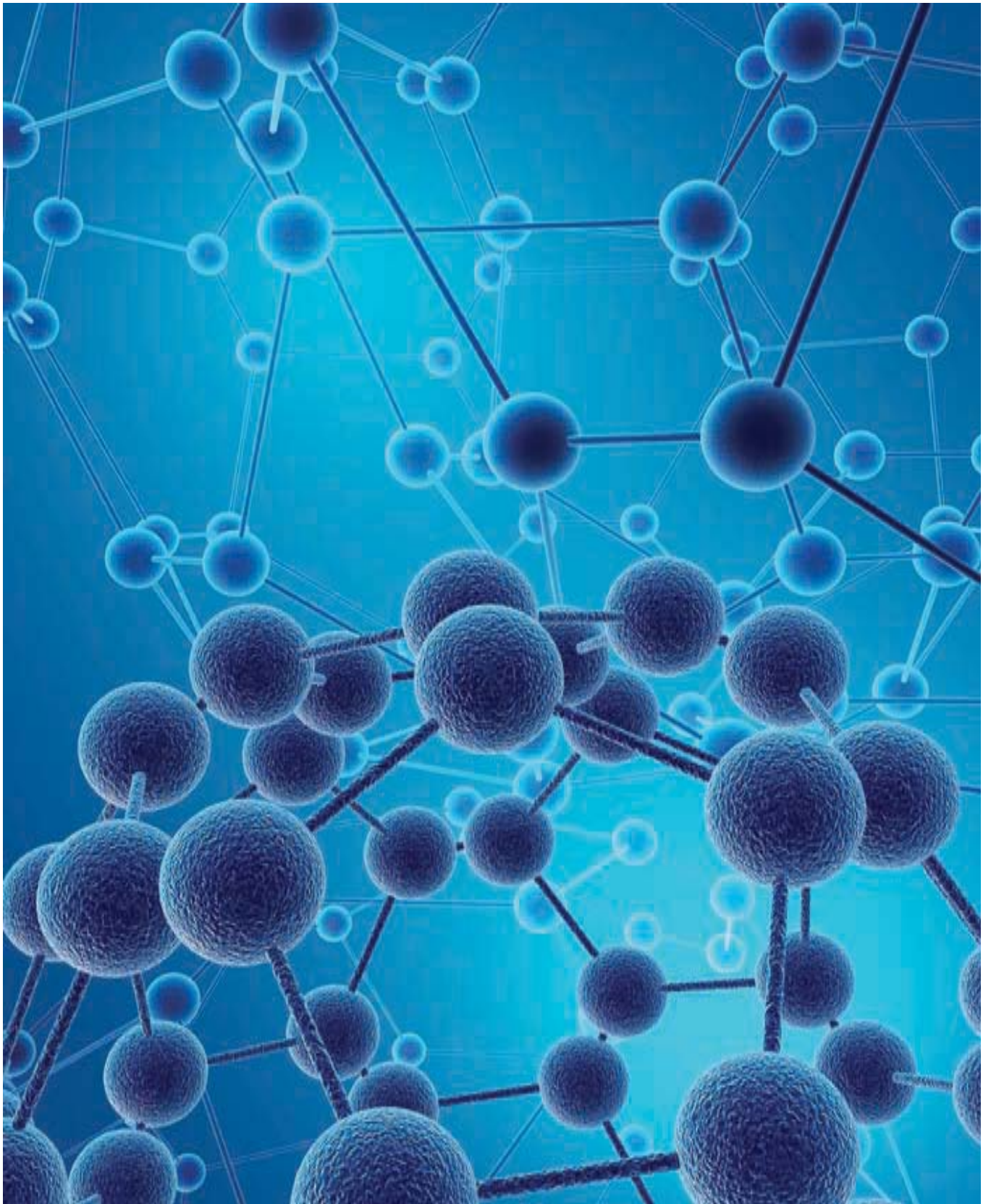
1. Hormonal Regulation of Food Intake: Stanley S, Wynne K, McGowan B, Bloom S. *Physiol Rev.* 2005 Oct;85(4):1131-58.
2. Feeding behavior in mammals including humans: Magni P, Dozio E, Ruscica M, Celotti F, Masini MA, Prato P, Broccoli M, Mambro A, Morè M, Strollo F. *Ann N Y Acad Sci.* 2009 Apr;1163:221-32.
3. The biology of incretin hormones: Drucker DJ. *Cell Metab.* 2006 Mar;3(3):153-65.

לגזע המוח והן לאזורים היפותלמיים אחרים בהתאם למצב האנרגטי בגוף. בנוסף, מבטא את ה-BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor). הורמון זה מדוכא ע"י המערכת המלנוקורטינית וע"י רעב ודיכוי מגביר תיאבון וצריכת מזון.

נירופפטידים בהיפותלמוס המווסתים את התיאבון

NPY: אחד מהנירופפטידים המצויים ביותר במערכת העצבים המרכזית, ומבוטא בעיקר ב-ARC. רמתו מבטאת את המצב התזונתי בגוף וביטויי ושחרורו בהיפותלמוס עולים בצום ויורדים ברעב. NPY הוא מעורר התאבון החזק ביותר. הזרקתו החוזרת למערכת העצבים המרכזית גורמת לתיאבון מוגבר, להשמנה, לידידה בטרמפונגים של שומן חום. הוא מעכב את מערכת העצבים הסימפטטית ואת הציר התיוראלי לשם הורדת ההוצאה האנרגטית בגוף. NPY הוא ממשפחת חלבונים ה-PP (PP-Fold Family) ונקשר לרצפטורים המסומנים כ-Y1-Y5. הרצפטורים מסוג Y1, Y2, Y4, Y5 קשורים כנראה לפעילות המעוררת תיאבון, כאשר Y2 ו-Y4 הם פרסינפטים ומעכבים פעילות של העצבים המפרישים NPY.

המערכת המלנוקורטינית: המערכת המלנוקורטינית מורכבת מתוצרי הפירוק של חלבון ה-POMC, הרצפטורים שלהם והאנטגוניסטים האנדרגנים AgRP ו-Agouti. ביטוי גן ה-POMC עובר ויסות ע"י המצב האנרגטי-תזונתי בגוף: ברעב וצום ביטוי יורד ואכילה ועלייה ברמת הלפטין מעלים אותו. זוהו 5 רצפטורים למערכת זו, הממוספרים כ-MC1R-MC5R כאשר בפועל נמצאו תפקידים ל-MC3R-MC4R במערכת התאבון והאנרגיה. הליגנד האגונסטי העיקרי למערכת זו הוא αMSH, שקישורו לרצפטורים שלו ב-ARC מדכאת תיאבון. בנוסף לדיכוי תיאבון, αMSH מגביר את ההוצאה האנרגטית המתבטאת בעליית תצרוכת החמצן בגוף. AgRP גורם לעלייה בתיאבון לא רק ע"י הגברת התיאבון אלא גם דרך דיכוי מרכזי של ציר התיוראיד.



מנגנונים מולקולאריים בסרטן מערכת העיכול - האם יש משמעות קלינית?

ד"ר רויטל קריב

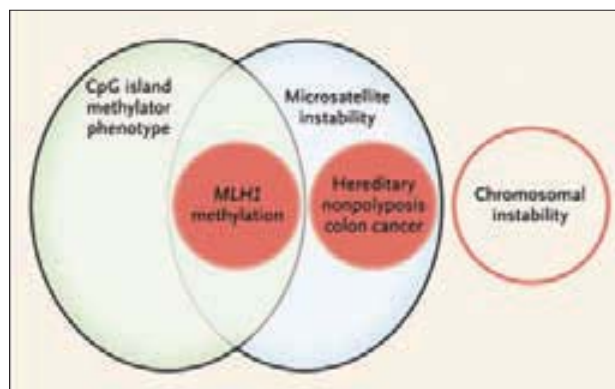
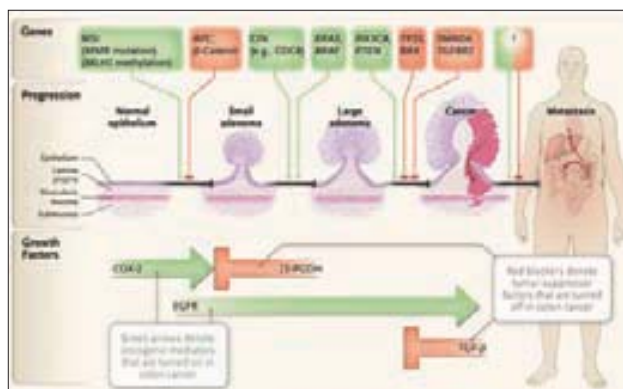
אי יציבות כרומוזומלית (Chromosomal instability) המסלול שאופיין לראשונה כקשור להתפתחות סרטן המעי הגס. מאופיין בהצטברות מוטציות ברקמת הגדול, הגורמות תחילה להתפתחות פוליפ קטן מסוג אדנומה אשר מתפתח לאדנומה מתקדמת שהינה גדולה יותר ובעלת דרגות דיספלזיה מתקדמות יותר והסטולוגיה וילוזית ולא טובולרית. אדנומות מתקדמות מתפתחות בשיעור משמעותי לגידול ממאיר (ראו תרשימים הלקוחים מסקירה ערכנית שפורסמה בנושא ב-New England Journal Of Medicine). המסלול מאופיין במוטציות המופיעות מוקדם בתהליך APC - Adenomatous Polyposis Coli Gene (ומוטציות המופיעות מאוחר כאשר כבר קיים פוליפ אדנומטוטי מתקדם (KRAS). אחת המוטציות החשובות במסלול זה הינה בגן APC, המהווה את אחת המוטציות המוקדמות ביותר בתהליכים נאופלסטיים במעי הגס ומופיעה כבר כשקיימים שינויים דיספלסטיים מיקרוסקופיים. כאשר קיים שינוי בחומר התורשה בגן APC, המורש בתורשה אוטוזומית דומיננטית, נגרמת תסמונת הפוליפוזיס המשפחתית שהינה התסמונת הגנטית השנייה בשכיחותה כגורמת לסרטן המעי הגס. לתסמונת זו קריטריונים קליניים של מעל ל-100 פוליפים מסוג אדנומה במעי הגס ושיעור התפתחות של סרטן המעי הגס הקרוב ל-100 אחוז עד גיל 40 בצורתה הקלסית. בנוסף, התסמונת מאופיינת בהופעת פוליפים בקיבה ובמעי הדק בעיקר בתסריטיו סביב הפפילה, בהתפתחות של דסמואיד שהינו גדול שפיר של תאי רקמת חיבור אך יכול לצמוח מקומית באופן אגרסיבי ולגרום לסיבוכים, וכן יתכנו גדולים מחוץ למעי כגון בבלוטת התריס או במוח. תת קבוצות של התסמונת עשויות להציג סמנים ספציפיים כגון גדולים שפירים של רקמות רכות. ידוע גם על צורה "מתונה" של תסמונת זו, בה מספר הפוליפים במעי הגס קטן מ-100 וגיל התחלואה בסרטן המעי הגס מעט מאוחר יותר מאשר זה שקורה בתסמונת הקלסית. לא ידוע כיום על הבדלים בתגובה לטיפול או במהלך הקליני בין גדולי מעי גס שהינם על רקע ספורדי ומתפתחים במסלול של אי יציבות כרומוזומלית לבין גדולים על רקע של שינויים בחומר התורשה ב-APC. חשיבות האבחנה של תסמונת הפוליפוזיס כאשר נתקלים במטופל עם רבוי פוליפים הינה במניעת סרטן על ידי ניתוח (במרבית המקרים לאור רבוי הפוליפים), בהתאמת פרוטוקול מעקב הכולל מעקב אחר מערכות איברים נוספות בהם קיימת נטייה לפתח גדולים או תסמינים וכן באיתור של בני משפחה נשאים והתאמת מעקב וטיפול נאותים עבורם. אבחון התסמונת מבוצע על ידי בדיקת דם, מיצוי דנ"א וריצוף של הגן למציאת השינוי התורשתי. בשנים האחרונות נתגלה כי רבוי פוליפים אדנומטוטיים עשוי

בשנים האחרונות הופכת הרפואה למונעת מחלות יותר ויותר, בין השאר בתחום הסרטן, זאת עקב הבנה מעמיקה יותר של התהליכים והשלבים המובילים להתפתחות הגידול הסרטני. מערכת העיכול הינה כר נרחב למניעה וגילוי מוקדם של תהליכים סרטניים, בין השאר בשל היותה צינור חלול ברובה ויכולתו לבצע אנדוסקופיות מתקדמות המאפשרות לראות בצורה ובזמן אמיתיים את רירית מערכת העיכול, שם מתפתחים מרבית הגדולים הסרטניים. בצורה זו קל הרבה יותר לגלות נגע טרום סרטני ולהסירו מאשר באיבר פנימי כמו שד או ערמונית. השילוב של הבנת התפתחות התהליכים הסרטניים עם התפתחות טכנולוגית בתחום האנדוסקופיה והמחקר הגנטי מאפשר לנו כיום לאבחן נגעים טרום סרטניים וסרטנים בשלבים מוקדמים, הניתנים לריפוי יעיל לאין ערוך מגידול סרטני מתקדם ולעיתים גם לא צורכים ניתוח.

איפיון מולקולרי של גדולים ורפואה מותאמת אישית

בשנים האחרונות מעמיקה ההבנה לגבי המסלולים המולקולריים הגורמים להתפתחות סוגי סרטן שונים במערכת העיכול, כאשר הקשר בין הרקע המולקולרי של גדול לבין התנהגותו הביולוגית ותגובתו לטיפול תרופתי - כימי או ביולוגי - עשויים להיות קשורים באופן הדוק. המונח "רפואה מותאמת אישית" או Personalized medicine הוגדר באופן הבא על ידי הקונגרס האמריקאי כ"יישום של נתונים גנומיים ומולקולריים לשם התאמה טובה יותר של הטיפול, לפיתוח של תבחינים לגילוי מוקדם ומוצרים חדשים וכן לקביעת הסיכון של אדם ללקות במחלה מסוימת". המידע הגנומי והמולקולרי מתורגם לרפואה מותאמת אישית בנושאים רבים הכוללים טיפול תרופתי, פרוגנוזה וחיזוי התנהגות הגדול ואף קביעה של הטיפול הכירורגי לגדול. למידע יש גם השלכות לגבי בני המשפחה של המטופל כאשר קיים רקע גנטי. הנתונים המולקולריים והגנטיים קובעים את דרגת הסיכון לפתח גדולים בקרב בני המשפחה וכן את מרווחי המעקב לבדיקות אנדוסקופיות ואחרות וסוג המעקב הרפואי של המטופל ובני משפחתו.

מסלולים מולקולריים הקשורים לסרטן המעי הגס - השלכות לגבי דרך הטיפול סרטן המעי הגס הינו אחד הגדולים הנחקרים ביותר ברמה המולקולרית ומאופיין כיום במספר מסלולים עיקריים הקשורים בהתפתחותו. חלק מהמסלולים מקושרים לתסמונות גנטיות ידועות המוכרות לנו שנים והגורמות לסרטן המעי הגס כגון תסמונת הפוליפוזיס המשפחתית ותסמונת לינץ, כמפורט להלן (ראו תרשימים):



להיות הן על רקע תסמונת לינץ' והן כפי שצויין לעיל על רקע ספורדי משנית למתילציה של הגן-MLH1 לא תמיד פשוט להבדיל בין המצבים. הצביעות האימונוהיסטוכימיות תראינה העדר צביעה ל-MLH1 במקרים הספורדיים, בעוד שבמקרים של תסמונת לינץ' העדר הצביעה יהיה בהתאם לגן בו קיים השוני התורשתי. בדיקות המבדילות בין התסמונות התורשתית לשנויים הנרכשים והגורמים לאי יציבות גנומית, הינן בדיקה למתילציה של הגן MLH1 או בדיקה למוטציה ב-BRAF, הקשורה בהופעת יתר של מתילציה. נמצא במספר מחקרים כי גידולים שמאופיינים באי יציבות גנומית מראים התנהגות ביולוגית יחודית, הינם באופן כללי בעלי פרוגרסיה טובה יותר ומגיבים באופן שונה לסוגים שונים של טיפולים כימיים. ההבדל הבולט הינו בתגובה לחומר שנמצא בשימוש נרחב בטיפול לסרטן המעי הגס. גידולים עם אי יציבות גנומית מגיבים פחות טוב לטיפול ב-FU5 בעיקר בשלב 2 של המחלה, בו הטיפול ניתן כמונע. מאידך, נמצא כי גידולים אלה מגיבים טוב יותר לטיפול באירינוטקאן. אבחון של חולים עם תסמונת לינץ' מתבצע בדרך כלל לפי קרטריינים קליניים הכוללים גיל צעיר של התפתחות סרטן המעי, יותר מגדול מעי אחד במהלך החיים, מספר בני משפחה שחלו בסרטן המעי או גידולים נוספים הקשורים לתסמונת הכוללים גידולי רירית הרחם, דרכי השתן, לבלב, שחלות, קיבה מוח, מעי דק ולימפומה. בתסמונת לינץ' קיימת התקדמות מהירה מפוליס אדנומטוטי לסרטן, המצריכה מעקב אנדוסקופי הדוק במרווחים קצרים. אבחנה ופרוטוקול מעקב נאות הוראו כמעלים את היענות החולים וכמורידים תחלואה ותמותה מסרטן בקרב הנשאים. חשיבות האבחנה של התסמונת, אם כן, הינה בהתאמת סוג המעקב למטופל ובני משפחתו תוך דגש על מעקב מערכות איברים נוספות פרט למערכת העיכול, התאמת טיפול כימי במקרים של גידול מעי גס וכן התאמת טיפול ניתוחי לסרטן המעי הגס על רקע התסמונת, שעשוי להיות כרוך בכריתה נרחבת יותר של המעי למניעת גידולים נוספים. הברור לתסמונת לינץ' ולאי יציבות גנומית מבוצע כיום בארץ בשני מרכזים אם כי איננו עדיין כלול בסל הבריאות. רצוי כי המעקב אחר הנשאים לתסמונת לינץ' יתבצע במרפאות יעודיות בבתי חולים תוך כדי מעקב על ידי צוות רב תחומי.

שינויים אפיגנטיים על ידי מתילציה (CIMP-CPG Island) (Methlator Phenotype)

שינויים אפיגנטיים מוגדרים כשינויים מורשים או נרכשים בביטוי החומר הגנטי, שאינם על רקע שינוי ברצף הדנ"א. השינוי האפיגנטי השכיח הינו

להיות מוסבר גם על ידי שינוי בחומר התורשה של גן בשם MYH שקשור למנגנון תיקון הדנ"א. במקרים אלה עדיין לא ברור המסלול המוקולורי המדויק בו מתפתחים גדולי המעי הגס, אך קיימות פחות תופעות מחוץ למעי. תסמונת זו מורשת בצורה אוטוזומלית רצסיבית. כיום גם מטופלים עם מעל 10 פוליפים אדנומטוטים במעי- עוברים ברור גנטי ומעקב מתאים בחשד לצורה המתונה של פוליפוזיס משפחתית, לאור ההשלכות של האבחנה על המעקב ועל בני המשפחה, אך לא תמיד חייבים בניתוח מאחר ולעתים ניתן להסיר את הפוליפים אנדוסקופית ולעקוב. הברורים הגנטיים לשינויים תורשתיים בגנים APC ו-MYH מבוצעים כיום בארץ לאחר יעוץ גנטי מסודר במרפאות יעודיות, ורצוי כי המעקב אחר הנשאים יבוצע במרפאות אלו בבתי חולים תוך כדי מעקב על ידי צוות רב תחומי.

אי יציבות גנומית (Microsatellite Instability)

במסלול זה מופיעה בעיה בתפקוד מערכת אנזימים שתפקידם לתקן שגיאות בשכפול החומר הגנטי, הקרויה Mismatch Repair. חוסר תפקוד נאות של מערכת מורכבת זו גורם להצטברות שינויים בחומר הגנטי והתפתחות גידול סרטני. מסלול זה קשור לשתי תת קבוצות של גדולי המעי הגס, האחת מהווה כ-15 אחוז מכלל גדולי המעי הגס ובה מופיע חוסר תפקוד של מערכת תיקון הדנ"א באופן ספורדי בגיל מבוגר יחסית, על רקע השתקה עקב מתילציה של אחד הגנים (MLH1) החשובים הקשורים בתיקון שגיאות בשכפול הדנ"א. הקבוצה השנייה הינה קבוצה בה הליקוי במערכת תקון הדנ"א נגרם על ידי רקע תורשתי ומורש בצורה אוטוזומלית דומיננטית, התסמונת הנוצרת קרויה תסמונת לינץ' על שם אחד החוקרים שתתמו לגילוייה. התסמונת עשויה להגרם על ידי שני גנטי באחד מארבעה גנים עיקריים שהינם אנזימים הקשורים לתיקון שגיאות בדנ"א: MLH1, MSH2, MSH6 ו-PMS2. זו התסמונת השכיחה ביותר מבין התסמונות הגנטיות הגורמות לסרטן המעי הגס ומסבירה 3-5 אחוזים מכלל מקרי סרטן המעי הגס. נשאים של התסמונת נמצאים בסיכון יתר משמעותי ללקות בסרטן המעי הגס, סרטן הרחם בנשים וסוגי סרטן נוספים וכן הינם בסיכון לפתח מספר גידולים לאורך חייהם. הבסיס הגנטי לאבחנה של נשאות לתסמונת זו מתבסס על בדיקה לאי יציבות גנומית Microsatellite Instability (להלן MSI) ובדיקה אימונוהיסטוכימיה מרקמת הגידול במעי הגס לארבעת האנזימים שצוינו לעיל. במקרים בהם בדיקות אלו נמצאות כלא תקינות, מקובל להמשיך בבדיקת ריצוף בסיסים לגן שלא נצבע באימונוהיסטוכימיה. מאחר וגידולים המראים אי יציבות גנומית עשויים

איפיון מולקולרי של גדולים נוספים במערכת העיכול

האפיון המולקולרי של גדולים נוספים במערכת העיכול לא נחקר עדיין לעומק כמו לגבי גידולי המעי הגס, אולם המחקר בשטח זה נמצא בעיצומו, במטרה לאפיין את המסלולים שצוינו לעיל עבור גידולים אלה וחקר מסלולים נוספים. המטרה הינה התאמה אישית של הטיפול עבור גידולים כגון לבלב ושת, קיבה, מעי דק. חלק מגידולים אלה יכולים להופיע על רקע תסמונות גנטיות המעורבות התפתחות של סרטן מעי גס, כפי שצויין לעיל בתסמונת לינג' (קיבה, לבלב, מעי דק) ותסמונת הפוליפוזיס המשפחתית (קיבה, מעי דק). כמו כן, גידולי מערכת העיכול עשויים להיות קשורים לתסמונות גנטיות נוספות כגון שינוי בחומר התורשתי של הגנים BRCA^{2,4} (סרטן לבלב ומעי גס), תסמונות פוליפוזיס אחרות מ-FAP כגון פרץ יגר ועוד.

רפואה מותאמת אישית בגידולי מערכת העיכול- כיצד?

מהם כיום הישומים המעשיים לרפואה המותאמת אישית בקהילה? עדיין לא מבוצע ברור מולקולרי גורף לכלל מקרי סרטן המעי הגס, למרות שדבר זה מבוצע במספר מרכזים מובילים בעולם. אולם במטופלים עם סיפור משפחתי או גיל צעיר של הופעת סרטן בהחלט מבוצע בירור לתסמונת לינג' והפרדה שלה ממזב של מתילציה על רקע ספורדי לאור ההשלכות הקליניות הנרחבות על המטופל ומשפחתו. חלק מהחולים בסרטן המעי הגס בשלב 2 נשלחים לבירור לאי יציבות גנטית כדי להכתיב מתן או אי מתן של טיפול ב-FU5. במקרים עם רבוי פוליפים מבוצע בירור לתסמונות פוליפוזיס שונות להתאמת מעקב וטיפול. אנו צופים כי בעתיד, יבוצע אפיון מפורט בכל מקרה של סרטן המעי הגס מאחר ותהייה לו השלכות נרחבות על הטיפול בחולה ובמשפחתו וכי רפואה מתואמת אישית תהיה קיימת עבור גידולים נוספים במערכת העיכול ותכתיב מעקב וטיפול נכונים יותר ברמה האישית והכלכלית.

ד"ר רויטל קריב, מנהלת השרות לממאריטיות מערכת העיכול, המכון למחלות דרכי העיכול והכבד, המרכז הרפואי ת"א.

מתילציה של הדנ"א על ידי הוספת קבוצת מתיל בפחמן בעמדה 5 של טבעת הציתוין לפני הבסיס גואנין. המונח CpG Islands מתייחס לאזורי דנ"א העשירים בגואנין וציתוין ומופיעים בעיקר באזורים רגולטורים של הגנים הקרויים פרומוטורים. במצב של סרטן קיימת נטיה להיפומתילציה של הדנ"א בכלל, אך לעומת זאת קיים מצב של היפרמתילציה באזורי הפרומוטורים העשירים ב-CpG Islands. היפרמתילציה גורמת להשתקה של גנים, וכאשר אלו גנים הקשורים לבקרה ודכויה תהליכים נאופלסטיים הרי שיש נטיה להתפתחות גדולים סרטניים. כמו כן המתילציה עשויה גם להשפיע על miRNA שהינו RNA קצר שאיננו מקודד ועשוי להיות קשור בבקרת תהליכים סרטניים ולהשתק אותו, ועל ידי כך גם להטות את הכף לכיוון של תהליכים נאופלסטים. בשנים האחרונות אופיינה תת קבוצה של גידולי מעי גס בהם קיימת היפרמתילציה וקרויה CpG Island Methylator Phenotype. גידולים אלו שכיחים יותר בנשים, במעי גס ימני ומאופיינים בתכונה של אי יציבות גנטית תודות להיפרמתילציה והשתקה של הגן MLH1 כפי שצויין לעיל במסלול אי היציבות הגנטית. כמו כן ניתן לעתים קרובות למצוא בתת קבוצה זו את המוטציה ל-BRAF מסוג V600E. גידולי מעי גס השייכים לקבוצה זו אופיינו עד כה בפרוגנוזה רעה ותגובה רעה יותר לטיפול כימי ויותר מכך - בקשר להופעת יותר מגידול אחד במעי - רדינו גידול סנכרוני. מסלול המתילציה קשור להופעת פוליפיים אדנומטוטים מסוג מיוחד הקרויים Serrated Adenomas, אשר בעבר לא עוררו תשומת לב מיוחדת וכיום קיימת מודעות יתר בקרב הגסטרואנטרולוגים להסרתם בקולונוסקופיה.

יש לציין כי בנוסף, גידולי מעי גס מופיעים בשכיחות יתר במצבים גנטיים או רפואיים ללא קשר חד משמעי לאחד המסלולים שצוינו לעיל. דוגמאות לכך הינן שינויים בחומר של הגנים BRCA^{2,4} הגורם להופעת סרטן שד שחלה אך לעתים גם לבלב ומעי גס (להלן). הגן BRCA קשור אף הוא לחיקון ליקויים בדנ"א אך מוטציות בו אינן גורמות לאי יציבות גנטית. מחלות כגון מחלות מעי דלקתיות מבדירות, לאחר מספר שנות מחלה, את הסיכון לפתח סרטן במסלולים שעדיין לא אופיינו לחלוטין אך קרוב לודאי קשורים גם במתילציה.

..... (רשימה ביבליוגרפית)

1. Burt R, Peterson GM. Familial colorectal cancer: diagnosis and management. In: Young G, Rozen P, Levin B, editors. Prevention and early detection of colorectal cancer. Philadelphia: B. B. Saunders; 1996. p. 171-194.
2. Cannon-Albright L, Skolnick M, Bishop T, et al. Common inheritance of susceptibility to colonic adenomatous polyps and associated colorectal cancers. N. Engl. J. Med. 1988;319:533-537
3. Markowitz SD, Bertagnolli MM. Molecular origins of cancer: Molecular basis of colorectal cancer. N Engl J Med. 2009 Dec 17;361(25):2449-60
4. Tomlinson IP, Dunlop M, Campbell H, et al. COGENT (Colorectal cancer GENETics): an international consortium to study the role of polymorphic variation on the risk of colorectal cancer. Br J Cancer. 2009 Nov 17.
5. Wood LD, Parsons DW, Jones S, et al. The genomic landscapes of human breast and colorectal cancers. Science. 2007 Nov 16;318(5853):1108-13. Epub 2007 Oct 11.
6. Groden J, Thliveris A, Samowitz W, et al. Identification and characterization of the familial adenomatous polyposis coli gene. Cell 1991;66:589-600.
7. Papadopoulos N, Nicolaides N, Wei YF, et al. Mutations of a mutL homolog in hereditary colon cancer. Science 1994;263:1625-1629
8. Bronner C, Baker S, Morrison P, et al. Mutation in the DNA mismatch repair gene homologue hMLH1 is associated with hereditary non-polyposis colon cancer. Nature 1994; 368:258-261.
9. Fishel R, Lescoe M, Rao M, et al. The human mutator gene homolog MSH2 and its association with hereditary nonpolyposis colon cancer. Cell 1993;75:1027-1038.
10. Nicolaides N, Papadopoulos N, Liu B, et al. Mutations in two PMS homologues in hereditary nonpolyposis colon cancer. Nature 1994;371:75-80.
11. Peltomäki P, Aaltonen L, Sistonen P, et al. Genetic mapping of a locus predisposing to human colorectal cancer. Science 1993;260:810-812.
12. Lynch HT, de la Chapelle A. N Engl J Med. 2003 Mar 6;348(10):919-32. Hereditary colorectal cancer.
13. Vasen HF, Möslin G, Alonso A, et al. Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary non-polyposis cancer). J Med Genet. 2007 Jun;44(6):353-62.
14. Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, Lynch HT. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. Gastroenterology 1999;116:1453-6.
15. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, et al. Revised Bethesda Guidelines for heredi-

- tary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. J Natl Cancer Inst 2004;96:261-8
16. Rex DK, Johnson DA, Anderson JC, et al; American College of Gastroenterology guidelines for colorectal cancer screening 2009. American College of Gastroenterology. Am J Gastroenterol. 2009 Mar;104(3):739-50. Epub 2009 Feb 24. Erratum in: Am J Gastroenterol. 2009 Jun;104(6):1613.
17. Umar A. Lynch syndrome (HNPCC) and microsatellite instability analysis guidelines; International Workshop on Diagnostic Guidelines for Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer and Microsatellite Instability. Cancer Biomark. 2006;2(1-2):1-4
18. Jenkins MA, Hayashi S, O'Shea AM, et al; Colon Cancer Family Registry. Pathology features in Bethesda guidelines predict colorectal cancer microsatellite instability: a population-based study. Gastroenterol. 2007 Jul;133(1):48-56
19. Goldberg Y, Porat RM, Kedar I, et al. Mutation spectrum in HNPCC in the Israeli population. Fam Cancer. 2008;7(4):309-17.
20. Goldberg Y, Porat RM, Kedar I, et al. An Ashkenazi founder mutation in the MSH6 gene leading to HNPCC. Fam Cancer. 2009 Oct 23. [Epub ahead of print]
21. Bertagnolli MM, Niedzwiecki D, Compton CC, et al. Microsatellite instability predicts improved response to adjuvant therapy with irinotecan, fluorouracil, and leucovorin in stage III colon cancer: Cancer and Leukemia Group B Protocol 89803. J Clin Oncol. 2009 Apr 10;27(11):1814-21.
22. Watanabe T, Wu TT, Catalano PJ, et al. Molecular predictors of survival after adjuvant chemotherapy for colon cancer. N Engl J Med. 2001 Apr 19;344(16):1196-206.
23. Fallik D, Borriani F, Boige V, et al. Microsatellite instability is a predictive factor of the tumor response to irinotecan in patients with advanced colorectal cancer. Cancer Res. 2003 Sep 15;63(18):5738-44.
24. Koornstra JJ, Mourits MJ, Sijmons RH, et al. Management of extracolonic tumours in patients with Lynch syndrome. Lancet Oncol. 2009 Apr;10(4):400-8.
25. Lindor NM, Rabe K, Petersen GM, et al. Lower cancer incidence in Amsterdam-I criteria families without mismatch repair deficiency: familial colorectal cancer type X. JAMA. 2005 Apr 27;293(16):1979-85.
26. Nosh K, Kure S, Irahara N, Shima K, Baba Y, Spiegelman D, Meyerhardt JA, Giovannucci EL, Fuchs CS, Ogino S. A prospective cohort study shows unique epigenetic, genetic, and prognostic features of synchronous colorectal cancers. Gastroenterology. 2009 Nov;137(5):1609-20.e1-3.

רפלוקס קיבתי ושטי

חידושים באבחון ובטיפול

ד"ר מנחם מושקוביץ, פרופ' זמיר הלפרן

צרכת בקרב חולי כיב פפטי שטופלו כנגד *Helicobacter Pylori*.

אבחון וטיפול ברק"ו

אבחון רק"ו מבוסס ברוב המקרים על תלונות המטופל. כאשר התלונה היחידה או העיקרית היא צרכת המתוארת כתחושת צריבה או בערה מאחורי עצם החזה המוקלת על ידי נטילת סוּתרי חומצה ניתן לקבוע בוודאות גבוהה אבחנה של רק"ו. במידה ולא קיימים תסמיני אזהרה המחשידים לסיבוך של המחלה, כגון קושי או כאב בבליעה, ירידה במשקל, הקאות ממושכות, דימום או אנמיה ובמידה ומשך התסמינים נמוך מ-5 שנים, אין צורך בביצוע אנדוסקופיה וניתן להתחיל בטיפול בתרופות המדכאות הפרשת חומצה בקיבה, בדרך כלל באחת מהתרופות ממשפחת ה-PPI (Proton Pump Inhibitors). ניתן גם להשתמש בטיפול זה בשבועיים הראשונים, כמבחן לאימות האבחנה, ושיפור ניכר או העלמות התלונות לאחר שבועיים של טיפול במינון כפול ליום אכן מאמתים ברמת דיוק גבוהה את האבחנה של רק"ו (PPI Test). חשוב לחזור ולציין כי אנדוסקופיה של דרכי העיכול העליונות אינה מאבחנת רק"ו שכן באנדוסקופיה ניתן לאבחן רק פגיעה ברירית הוושט ובכמצית מן המקרים של צרכת, ללא קשר לחומרתם, לא ניתן למצוא עדות לפגיעה כלשהי ברקמת הוושט. חשיבותה של האנדוסקופיה היא באבחון סיבוכי רק"ו כגון דלקת, היצרות, מטפליה ע"ש בארט או שאת הוושט ומומלץ לבצע במקרים שתוארו לעיל.

למעט במקרים קלים של צרכת שתדירותה נמוכה, אשר מטופלת באמצעות סוּתרי חומצה, הטיפול המקובל ברק"ו משמעותי הוא נטילת תרופות המדכאות את הפרשת החומצה בקיבה ומונעות תסמינים של רק"ו. תרופות הבחירה כיום הן תרופות ממשפחת ה-PPI (Proton Pump Inhibitors). תרופות אלו מעכבות באופן יעיל את הפרשת החומצה מן התאים הפאריטליים בקיבה ומביאות לשיפור סימפטומטי מהיר מאד ומשמעותי ברוב המקרים. המינון המומלץ הוא זה שמביא להעלמות מוחלטת של התסמינים ובדרך כלל די במינון של כדור אחד ליום או אף נמוך מכך, על פי צרכי המטופל (On Demand Therapy). מאז הוכנסו תרופות ממשפחת ה-PPI לשימוש בסוף שנות ה-80, הן נמצאות יעילות מאד במחלות פפטיות הקשורות בחומצה ובעיקר ברק"ו. כיום הן הן התרופות הנפוצות ביותר בעולם ונמכרות מזה שנים במדינות רבות, וישראל בתוכן, גם ללא מרשם רופא. השימוש לטווח ארוך בתרופות אלו מאושר על ידי הרשויות ונחשב לבטוח, אולם בשנים האחרונות פורסמו עבודות המעלות אפשרות כי שימוש ממושך בתרופות אלו עלול לגרום לתופעות לוואי שאינן רצויות, בעיקר בקרב אוכלוסיית הגיל המבוגר. תופעות לוואי אלו כוללות: הפרעה בספיגת קלציום ועלייה בשכיחות שברים בעצמות, ועלייה בשיעור הזיהומים הנגרמים מ-*Clostridium Difficile*. מחקרים נוספים דרושים לאימות הדיווחים, אשר מחייבים בכל מקרה שימוש מושכל בתרופות נפוצות אלו.

אבחון וטיפול ברק"ו עמידה לטיפול

ברוב המקרים, אכן מושגות הקלה מלאה והעלמות תסמיני רק"ו באמצעות טיפול ב-PPI, אולם קיים שיעור לא מבוטל של מטופלים בהם התגובה לטיפול

מחלת ההחזר קיבה-ושט (GERD, רק"ו) היא מחלה שכיחה בקרב האוכלוסייה ומשאבים כלכליים רבים מושקעים באבחון ובטיפול במחלה זו. ברוב המקרים מאובחנת המחלה בקלות ומטופלת באמצעות תרופות המונעות הפרשת חומצה בקיבה ביעילות גבוהה. אולם, קיימים מקרים בהם התסמינים המוצגים על ידי המטופל אינם אופייניים לרק"ו או שאינם מגיבים לטיפול המקובל. בשנים האחרונות פותחו שיטות אבחון חדישות שנועדו לשפר את יכולת האבחון של המחלה. שיטות אלו כוללים ניטור אלחטי של חומציות הוושט באמצעות קפסולה המכונה Bravo, בדיקת עכבה של חלל הוושט - Intraluminal Impedance ובידיקה להערכת רפלוקס מרתי מן התריסריון והקיבה לווושט. מטרת המאמר הנוכחי היא לסקור חידושים אלה בפני הקורא.

חובא ואפידמיולוגיה

רק"ו היא מחלה שכיחה ביותר בקרב אוכלוסיית העולם המערבי. התסמין העיקרי של מחלה זו הוא הצרכת ומחקרים העלו כי יותר מ-60 מיליון אמריקנים בגיל הבגרות ומעלה סובלים מצרכת לפחות פעם בחודש וכ-25 מיליון סובלים מצרכת מדי יום ביומו.

ספרבר וחב' בדקו לאחרונה את שכיחות וחומרת הסימפטומים של רק"ו בקרב ישראלים-יהודים שגילם הממוצע עמד על 45 שנים. המחקר כלל 981 מרואיינים שנשאלו שאלות ספציפיות המתייחסות לסימפטומים של רק"ו. תוצאות המחקר הראו כי תסמיני רק"ו שכיחים בקרב האוכלוסייה היהודית בישראל, בדרך כלל בדרגת חומרה נמוכה עד בינונית, והם מלווים לעתים קרובות בהפרעה תפקודית של מערכת העיכול מסוג תסמונת המעי הרגזי. כ-35 אחוז מהמשיבים דיווחו על סבל כתוצאה מסימפטומים של רק"ו במהלך השנה החולפת. מתוכם, כ-12 אחוז דיווחו על צרכת, כ-12 אחוז על כאבים בחזה שאינם ממקור קרדיאלי, 19 אחוז על טעם חומצי בפה וכ-18 אחוז על חזרת תוכן קיבה לווושט. התסמינים היו חמורים יותר בקרב גברים. נתוני המחקר מלמדים כי כ-20 אחוז מכלל האוכלוסייה סובלים מתסמונת רק"ו. שיעורי שכיחות דומים התקבלו בסקר שוק שנערך לפני 4 שנים בישראל וכלל כ-2000 נשאלים. גם סקר זה העלה כי כ-35 אחוז מהאוכלוסייה סובלת מצרכת בתדירות כלשהי וכי כ-14 אחוז מכלל האוכלוסייה סובלים מצרכת לפחות אחת לשבוע.

הסיבה העיקרית להופעת רק"ו הינה פגיעה בתפקוד הסוגר הוושטי התחתון והסיבה להרפיית פתולוגית זו של הסוגר אינה ברורה כל צרכה. עדיין.

ידועים גורמים שונים המשפיעים על הלחץ בסוגר והם כוללים הרגלי חיים ותזונה. השמנת יתר וצריכת מזון שומני או מתובל, שתיית אלכוהול, עישון וקפה, כל אלה תוארו כמחמירים תלונות של רק"ו והצעד הראשוני בטיפול בתסמיני רק"ו הוא אכן אימוץ הרגלי חיים ותזונה בריאים.

כאן המקום להדגיש כי במחקרים רבים שבוצעו לא נמצא כל קשר סיבתי בין זיהום בחיידק *Helicobacter Pylori* לבין רק"ו. חיידק זה אינו גורם לרק"ו ושכיחותו יורדה באופן משמעותי בקרב חולי רק"ו מאשר בקרב אוכלוסייה בריאה. יתרה מזו, Labnenz וחב' דיווחו בעבר על התפתחות

כנסים מסביב לעולם

5-12 ביוני, דרזדן, גרמניה

21st European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR 2010) Annual Meeting and Postgraduate Course
office@esgar.org

5-4 ביוני, ברנו, צ'כיה

Falk Symposium 173: From Chronic Inflammation to Cancer (IBD)
pdite@fnbrno.cz

12-9 ביוני, איסטנבול, טורקיה

The 43rd Annual Meeting of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN)
espgghan2010@mci-group.com

12-11 ביוני, מיינק, גרמניה

Forum Gastroenterologie 7
katrin.lehmann@cocs.de

14 ביוני, Kosice, סלובקיה

Gastro-intestinal Models in the Research of Probiotics and Prebiotics Scientific Symposium
info@probiotic-conference.net

20-23 ביוני, מנהיים, גרמניה

16th World Congress for Bronchology - WCB; 16th World Congress for Bronchoesophagology - WCB
heike.esmann@cocs.de

25-26 ביוני, פראג, צ'כיה

6th Central European Gastroenterology Meeting (CEURGEM) & Czech and Slovak Endoscopic Days
ceurgem2010@guarant.cz

30 ביוני-3 ביולי, ברצלונה, ספרד

12th World Congress on Gastrointestinal Cancer (WCGI & ESMO)
meetings@imedex.com

27-29 באוגוסט, הונג קונג

World Congress on Gastrointestinal Cancer: Asian Perspectives
meetings@imedex.com

10-12 בספטמבר, מונטריאול, קנדה

International Liver Association's Fourth Annual Conference (ILCA 2010)
info@ilca-online.org

יורדה. במקרים אלה נהוג להעלות את מיטון התרופה הניתנת וגם אז, עדיין קיימים מקרים לא מעטים בהם לא מושגת תגובה נאותה. את העדר התגובה ניתן לייחס למספר גורמים:

1. היענות יורדה של המטופל לטיפול התרופתי.
2. תגובה פיזיולוגית יורדה לטיפול שניתל.
3. למרות דיכוי נאות של ההפרשה החומצית בקיבה, נובעים התסמינים מחזרה של תוכן שאינו חומצי ובעיקר מלחי מרה ופפסין.
4. התלונות אינן נובעות מרק"ו אלא מסיבה אחרת, כגון רגישות יתר - "תסמונת הוושט הרגישה".

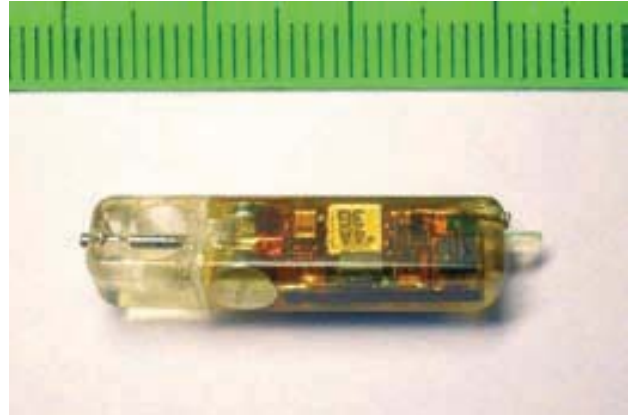
כיצד ניתן אפוא לברר מהי הסיבה לתגובה היורדה לטיפול?
הוויקיה מבין בדיקות העזר אשר באמצעותן ניתן לאשר את האבחנה של רק"ו או לברר האם הטיפול ב-PPI אכן מדכא בצורה נאותה את ההפרשה החומצית בקיבה, היא הבדיקה לניטור אמבולטורי של חומציות הוושט ל-24 שעות. בבדיקה זו ניתן לבדוק את משך חשיפת רירית הוושט לתוכן החומצי של הקיבה, והאם יש קורלציה בין התסמינים מהם סובל המטופל, לבין חשיפת הוושט לתוכן החומצי. הבדיקה מבוצעת באמצעות צנתר המוחדר לוושט ובקצהו לאורכו אלקטרודות המודדות את ה-pH בחלל הוושט. למרות שבדיקה זו כונתה "Gold Standard" נראה כי יש לה מספר מגבלות, ובהן: רגישות וסגוליות המוטלים בספק, סבילות יורדה בקרב שיעור ניכר מהנבדקים עקב הצורך לשהות עם צנתר אפי-קיבתי במשך 24 שעות ובעיקר, העדר היכולת לבדוק חזרה של תוכן שאינו חומצי מן הקיבה לוושט. כאשר לרגישות הבדיקה, נמצא כי בכ-23 אחוז מן המקרים בהם נמצאה בבדיקה האנדוסקופית אוזופגיטיס ארוזיבית, נמדדו ערכים נורמאליים של שיעור חשיפת הוושט לחומצה במשך 24 שעות. הירידה ברגישות אף בולטת יותר במקרים של רק"ו ללא דלקת של הוושט. הרגישות היורדה יחסית של בדיקת ניטור ה-pH נובעת ממספר סיבות ובהן: שונות הנובעת מפעילות גופנית ותזונה משתנים של הנבדק בעת ביצוע הרישום, שונות יומית ועונתית של החשיפה לחומצה ובעיות הקשורות במיקום האלקטרודה המודדת את ה-pH. מחקרים הראו כי שניי התזונה או הפעילות הגופנית בעת ביצוע הבדיקה עלולים לנבוע גם מאי הנחות הכרוכה בהחדרת הצנתר לקיבה למשך 24 שעות. בנוסף, כפי שצוין למעלה, חזרת תוכן מרתי, אנומי לבלב או תוכן קיבה אחר שאינו חומצי, כל אלה לא ניתנים לזיהוי באמצעות הבדיקה לניטור החומציות.

על מנת להתגבר על חסרונות אלה פותחו בשנים האחרונות כלים חדשים שנועדו לשפר את רגישות הבדיקה, למנוע את אי הנחות הכרוכה בביצועה ולזהות אף חזרת תוכן שאינו חומצי מן הקיבה לוושט. כלים אלה כוללים ניטור אלחוטי של חומציות הוושט באמצעות קפסולה המכונה Bravo, בדיקת עכבה של חלל הוושט - Intraluminal Impedance ובדיקה להערכת רפלקס מרתי מן התריסריון והקיבה לוושט, המכונה Bilitic.

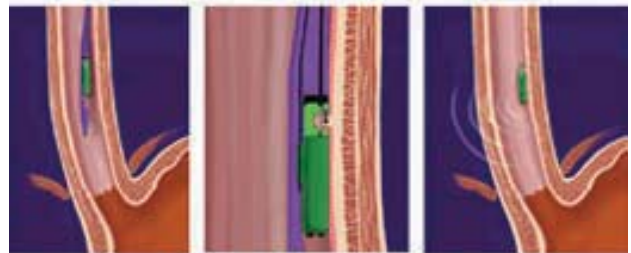
ניטור אלחוטי באמצעות קפסולת Bravo

קפסולת Bravo היא התקן אלחוטי זעיר המכיל אלקטרודה אשר מסוגלת לבדוק את ערכי ה-pH בחלל הוושט. הקפסולה מוחדרת לוושט באמצעות אנדוסקופ, מוצמדת לרירית ומשדרת את ערכי ה-pH למקלט הנמצא מחוץ לגופו של הנבדק (תמונה 1 א-ג). בדומה לבדיקה הרגילה של ניטור חומציות הוושט, גם הקפסולה בודקת רק את חומציות הוושט. אולם, מערכת זו כוללת מספר יתרונות על פני השיטה הישנה ובכללם: מאחר והקפסולה מוצמדת לרירית הוושט, נמנע העיוות האפשרי של המדידה הקשור בתזוזות האלקטרודה ממקומה. העדר צנתר המוחדר דרך האף משפר במידה ניכרת את הסבילות וההיענות לבדיקה ומאפשר את ביצוע הבדיקה בתנאים פיזיולוגיים, היינו פעילות גופנית ותזונה רגילים לאורך חייו של הנבדק. לבסוף, הבדיקה באמצעות הקפסולה מאפשרת מדידת חומציות הוושט במשך יותר מ-48 שעות ומעלה בכך את הדיוק. Clouse וחב' הראו כי הארכת המדידה ל-48 שעות שינתה את האבחנה בכ-20 אחוז מן המקרים. שימוש נוסף בקפסולת Bravo הוא הערכת יעילות הטיפול ב-PPI.

תמונה 1.א. קפסולת Bravo
מבט מקרוב על קפסולת ברבו, ארכה כ-3 ס"מ



תמונה 1.ב. איור המתאר החדרת קפסולת ברבו והצמדתה לרירית הושט



תמונה 1.ג. המקלט החיצוני הנישא על ידי הנבדק אשר קולט ורושם את האותות המשודרים מן הקפסולה



ניטור חומציות הושט, כידוע, ניתן לביצוע ב-2 צורות: ללא טיפול ב-PPI (Off-PPI) - שיטה זו מבוצעת בדרך כלל בעת האיבחון הראשוני, כאשר אבחנת רק"ו מוטלת בספק, או מדידת חומיות תוך כרי טיפול ב-PPI (On-PPI), זו מתבצעת בדרך כלל כאשר למטופל יש תסמינים אופייניים לרק"ו שאינם מגיבים כלל לטיפול ב-PPI. קפסולת Bravo מאפשרת ניטור חומציות הושט יחד עם או ללא טיפול ב-PPI בעת ובעונה אחת. בשיטה זו ניתן לענות על שתי שאלות מרכזיות הקשורות לנבדק: 1. האם הנבדק סובל מרק"ו שביטוייו חשיפת יתר של הושט הרחיקני לחומצה? 2. במידה ורק"ו קיים, עד כמה יעיל הטיפול ב-PPI לדיכוי הפרשת החומצה והפחתת חשיפת הושט הרחיקני לחומצה? מאז פיתוחה של הקפסולה נבדקו יעילותה ודיוקה בהשוואה למערכת הרגילה ונמצא כי הארכת משך הבריקה באמצעות הקפסולה מעלה את רגישות הבריקה ומאפשרת הערכה ממושכת של החשיפה לחומצה עם או ללא טיפול ב-PPI.

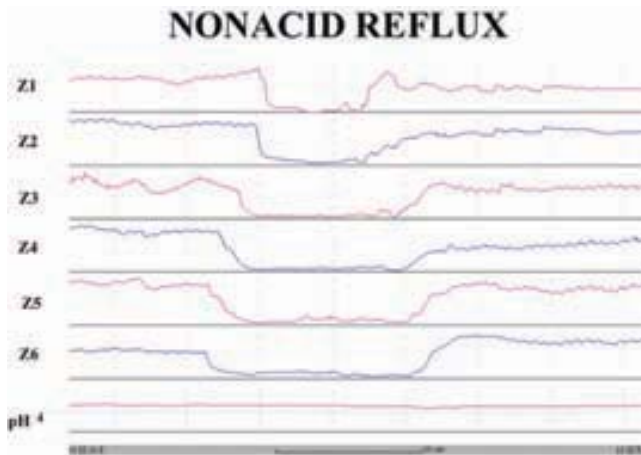
בדיקת עכבה של חלל הושט (Intraluminal Impedance)

בבדיקה זו נמדדת מוליכות חשמלית ועכבה של זרם חילופין בין אלקטרודות המונחות לאורך צנתר המוחדר לושט. העכבה (Impedance) קשורה באופן הפכי למוליכות התווך שבין 2 האלקטרודות. כך, למשל, מוליכות האוויר נמוכה ביותר ולכן כאשר התווך בין האלקטרודות מכיל אוויר, העכבה הנמדדת גבוהה. לחילופין, מוליכות נוזלים היא גבוהה ולכן העכבה במקרה של נוזל היא נמוכה. האלקטרודות באמצעותן נבדקת העכבה ממוקמות בד"כ 3, 5, 7, 9, 15 ו-17 ס"מ מעל הסוגר הושטי התחתון (תמונה 2 א-ג). בדיקת עכבה מאפשרת לרופא הבדוק להעריך את הרכב התוכן החוזר מן הקיבה, עד לאיזה גובה מגיע התוכן החוזר מן הקיבה ומשך שהות התוכן בקיבה עד להתרוקנות הושט מן התוכן החוזר. באמצעות הבריקה ניתן להבדיל בין סוג התוכן החוזר, היינו נוזל, גז או מעורב, ושילוב של ניטור חומצי מאפשר לקבוע האם התוכן חומצי או בסיסי. לבריקה זו יתרון על ניטור חומציות הושט בלבד בכך שהיא מסוגלת להיות תוכן חוזר לושט ללא קשר לדרגת חומציותו, למדוד את משך חשיפת הושט לתוכן החוזר עד לפינוי מן הושט ואת המרחק מן הסוגר הושטי התחתון אליו הגיע התוכן החוזר. בוועידת הסכמה שהתכנסה לפני מספר שנים ב-Porto Porto Consensus) סוכם כי בדיקת עכבה של הושט משולבת בניטור חומציות הושט היא הבריקה היחידה המסוגלת להשיג רגישות גבוהה בהערכת כל סוגי רק"ו. בדיקת העכבה יכולה לשמש לא רק לבדיקת חשד לרק"ו שביטוייה צרבת, אלא גם מקרים של רגורגיטציה מזון או Ruminatio. כמו כן משמשת הבריקה להערכת תלונות של גיהוקים מרובים-Belching. שילוב של בדיקת עכבה עם ניטור חומציות הושט מאפשרים אבחון של כל סוגי רק"ו ביעילות גבוהה ביותר ונותנים בידי הרופא המטפל את הכלים הטובים ביותר להערכת התפקוד של הסוגר הושטי התחתון. הבחירה באיזו בדיקה להשתמש נתונה בידי הרופא המטפל ותלויה במטרת הבריקה. כך, למשל, בבירור ראשוני של מטופל עם תסמינים של רק"ו שאינו נוטל תכשירי PPI יספיק בד"כ לבצע בדיקת ניטור חומציות הושט בתחילה.

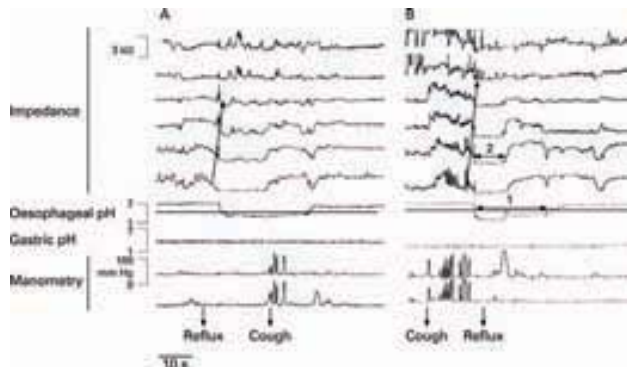
בדיקת Bilitec

כפי שצוין לעיל, יתכן שחלק מהתסמינים בחולי רק"ו נובעים מתוכן שאינו חומצי החוזר מן הקיבה לושט, כגון מלחי מרה. החשד לכך מתעורר בהעדר תגובה נאותה לטיפול בתכשירי PPI. בבדיקת ה-Bilitec, נמדדת רמת הבילירובין בתוכן החוזר בשיטה ספקטרופוטומטרית. תוצאות הבריקה מבטאות כשיעור הזמן (%) שבו ספיגות הבילירובין (Absorbance) $0.14 < \text{Richter-Vaezi}$ בדקו את הקורלציה בין חשיפה לחומצה שהוערכה באמצעות ניטור חומציות הושט ל-24 שעות, לחשיפה למלחי מרה באמצעות Bilitec בקבוצת נבדקים שכללה בריאים ונבדקים עם רק"ו במגוון רחב של חומרה. בעבודתם נמצאה חשיפה מוגברת של הושט לחומצה ב-1.5 אחוז מהבריאים, 7 אחוזים מחולי רק"ו

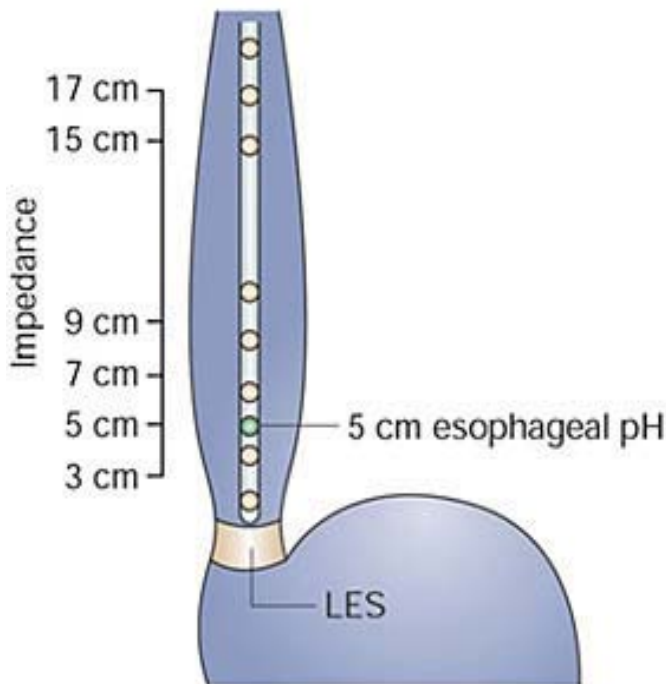
תמונה 2.2. דוגמא לרישום עכבה (Impedance) במקרה של רפלוקס של תוכן שאינו חומצי. ניתן לראות את ירידת עקומת העכבה, ללא כל סטייה של עקומת pH -ה



תמונה 2.א. דוגמא לרישום עכבה (Impedance) במקרה של רפלוקס חומצי. ניתן לראות את ירידת עקומת העכבה, במקביל לירידת עקומת ה-pH הוושטי



תמונה 2.ג. מערכת משולבת לבדיקת impedance וניטור חומציות הוושט

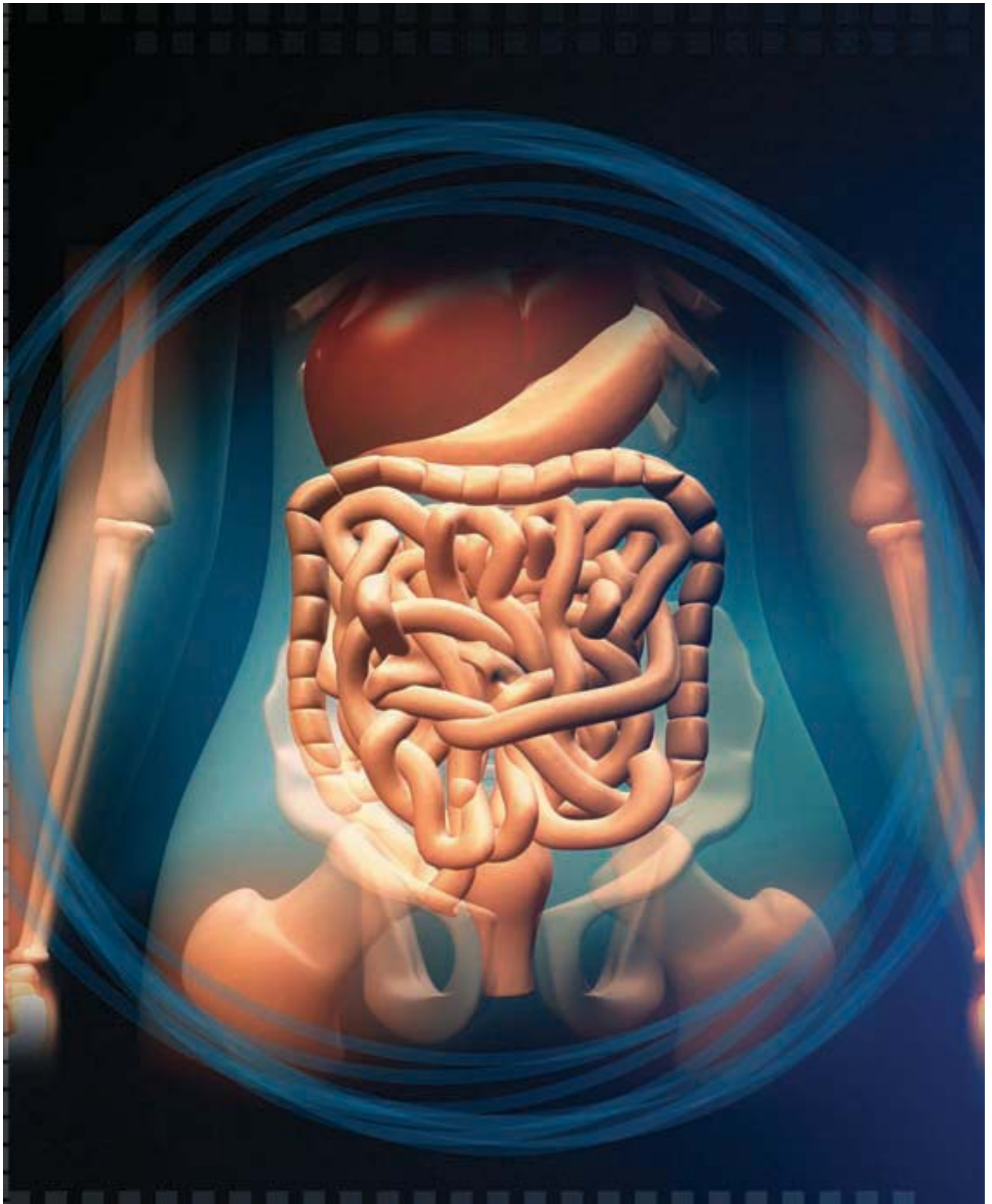


ללא ממצא אנדרוסקופי (NERD), 15.4 אחוז מחולים עם אופגיטיס, 14.7 אחוז מחולים עם בארט ללא סיבוכים ו-22.8 אחוז מחולי בארט מסובכים. גם החשיפה לבילירובין, היינו מלחי מרה, נמצא בהקבלה מלאה לחומרת מחלת הרק"ו: 0.4 אחוז בבריאים, 3.2 אחוזים בחולי רק"ו ללא דלקת, 14.6 אחוז בחולי אופגיטיס, 23 אחוז בחולים עם בארט ו-46 אחוז בחולי בארט מסובכים. מעניין לציין כי מחקרים הראו כי טיפול בתכשירי PPI הפחית לא רק חשיפה חומצית לוושט אלא גם חשיפה מריתית של הוושט. Tack וחב' מבליגה בדקו חולי רק"ו שלא הגיבו לטיפול בתכשירי PPI. 65 חולים כאלה עברו ניטור חומציות הוושט ל-24 שעות ובדיקת Bilitec. ב-11 אחוז מתוכם נמצא רק"ו חומצי, ב-38 אחוז נמצא החזר מרתי וב-26 אחוז נמצא החזר מעורב. כאשר הוערכה הקבלה בין ממצאי החשיפה לדיווח על תסמינים, 7 אחוזים נמצאה הקבלה להחזר חומצי, ב-18 אחוז להחזר מרתי-בסיסי ובכ-10 אחוזים החזר מעורב. מסקנת החוקרים היא כי בחלק מן המקרים בחולים העמידים לטיפול בתכשירי PPI אכן נובעים התסמינים מהחזר של תוכן מרתי או מעורב. אותה קבוצת חוקרים בדקה גם את יעילות הטיפול ב-Baclofen - אגוניסט של הרצפטור GABAB (γ -aminobutyric acidB) בחולים עם תסמיני רק"ו אשר נמצא כהחזר שאינו מכיל חומצה. תוצאות המחקר הראו כי טיפול ב-Baclofen במינון של 5 מ"ג 3 פעמים ביום שהועלה בהדרגה ל-20 מ"ג 3 ביום, הביא לירידת שיעור חשיפת הוושט לתוכן מרתי מ-13.8 אחוז ל-6.1 אחוזים ולהפחתה במדר התסמינים מ-10.3 ל-5.8.

סיכום

נראה, כי תוצאות אלו מראות כי רק"ו שאינו חומצי עלול גם הוא לגרום להופעת תסמיני רק"ו או להעדר תגובה לטיפול בתכשירי PPI. עם זאת, יש לזכור כי ברוב המקרים נובעים התסמינים מרק"ו של תוכן חומצי ולכן יש צורך בשימוש מושכל בכלים החדשים העומדים לרשותנו בבחירת הבריקה הנכונה בהערכת המטופלים הסובלים מתסמינים המחשידים לרק"ו.

ד"ר מנחם מושקוביץ, פרופ' זמיר הלפרן, המכון לגסטרואנטרולוגיה ומחלות כבד, המרכז הרפואי ת"א



הפרעות תפקודיות של מערכת העיכול

הפרעות תפקודיות של מערכת העיכול מערבות את מערכת העיכול לכל אורכה. הטיפול בהן, מטרתו להפחית את חומרת התסמינים ולשפר את התפקוד ואיכות חיים

פרופ' עמי ספרבר

ה

הפרעות התפקודיות של מערכת העיכול (Functional Gastrointestinal Disorders) מאופיינות על ידי תסמינים כרוניים שאינם מוסברים על ידי ליקויים מבניים או הפרעות ביוכימיות. בהעדר סימנים פיזיולוגיים או ביולוגיים ספציפיים, האבחנה מבוססת תסמינים בעיקרה. יחד עם זאת, ראוי לציין שבשנים האחרונות נמצאו עדויות גוברות לליקויים או בייקטיביים אצל חולים בהפרעות אלו בבדיקות שאינן בשגרה הקלינית, כגון בדיקות היסטולוגיות מיוחדות. התפתחות זו מטשטשת במקצת את ההפרדה הנהוגה בין מחלות "אורגניות" או "מבניות" להפרעות "תפקודיות", כפי שידון בהמשך.

הפרעות תפקודיות אלו מערבות את מערכת העיכול לכל אורכה, מהלוע ועד לפי הטבעת. במבוגרים הן מסווגות לפי אזורי גוף על פי החלוקה: א. ושט גסטרו-דואודנלי ג. מעיים ד. תסמונת כאב תפקודי כרוני ה. דרכי המרה, ו. אנטרו-קטאלי. בתוך הקבוצות הללו יש תת-סיווג, לדוגמה בהפרעות תפקודיות של המעי ניתן למצוא הפרעות כגון תסמונת המעי הרגיש (IBS), עצירות תפקודית, שלשול תפקודי ונפיחות בטן תפקודית. ההבדל העיקרי בין תסמונת המעי הרגיש לאחרות היא הקשר שיש בה בין ההפרעה בהרגל היציאה לכאב בטן כרוני, הקיים רק בתסמונת המעי הרגיש. למרות שיש מאפיינים המבחינים בין ההפרעות השונות יש גם חפיפה לא מבוטלת ביניהן, כך שחולים רבים בדיספסיה תפקודית, לדוגמה, סובלים גם מתסמונת המעי הרגיש או מהפרעות תפקודיות אחרות.

תסמונת המעי הרגיש הינה השכיחה מבין ההפרעות התפקודיות של מערכת העיכול ושיעור התחלואה נאמד ב-10-20 אחוז מהאוכלוסייה הבוגרת בעולם¹. השיעור גבוה יותר בקרב נשים (עד 70 אחוז). על כן תסמונת המעי הרגיש, וכמוה מרבית ההפרעות התפקודיות של מערכת העיכול, מהווה בעיה מרכזית בתחום בריאות האיש.

ההפרעות התפקודיות של מערכת העיכול גורמות גם לעומס משמעותי על שירותי הבריאות ועלותם. חולי תסמונת המעי הרגיש, לדוגמה, מבקרים פעמים רבות אצל רופאים. בארה"ב מעריכים שמתקיימים בין 2.4-3.5 ביקורי רופאים בשנה עקב תסמונת זו²⁻⁴, המהווים כ-12 אחוז מהביקורים אצל רופאים ראשוניים ו-28 אחוז מההפניות למכונים לגסטרואנטרולוגיה. כלל ההפרעות התפקודיות של מערכת העיכול מהוות כ-41 אחוז מההפניות למכונים לגסטרואנטרולוגיה⁵. חולים אלה נעדרים מעבודה פי 3 מאחרים² ועולים כסף רב למערכת הבריאות.

פתופיזיולוגיה

הפתופיזיולוגיה של הפרעות אלו שונה במקצת בהתאם לאיבר או לאזור המעורב של מערכת העיכול. משותפת להן ההבנה שדרוש דגם ביו-פסיכו-סוציאלי שמקפל בתוכו את כל הגורמים המשפיעים על התפתחות ההפרעה ועל הפיכתה לבעיה כרונית (הנצחתה). הפרעות אלו משקפות אינטראקציה בין שינויים בפיזיולוגיה של מערכת העיכול לבין גורמים פסיכו-סוציאליים, בתיווך מערכת העצבים המרכזית ("ציר מוח-מעי")⁶. הגורמים המרובים

הקשורים בהתנהויות ההפרעה וחומרת התסמינים כוללים: נטיה גנטית, התנהגות חולי נלמדת בילדות, תנועתיות לקויה, רגישות יתר ויצראלית, שינויים בפלורה של המעי, גורמי דלקת, גורמי סטרס ופסיכופתולוגיה כגון דיכאון, חרדה וסומטיזציה. בחלק מהחולים התרומה ההיקפית גדולה יותר (תנועתיות, רגישות יתר ויצראלית) ובחלק התרומה המרכזית חשובה יותר (סטרס, פסיכופתולוגיה). להבדלים אלה השלכות לגבי הגישה הטיפולית, שתידון בהמשך. כדי להבהיר מושגים אלה נתמקד בפתופיזיולוגיה של תסמונת המעי הרגיש, כפי שהיא מובנת כיום.

מחקרים רבים ניסו לברר את הקשר בין דפוסי תנועתיות במעי הדק ובמעי הגס לבין תסמיני מעי רגיש. נמצאה אצל חולי המעי הרגיש עדות לתנועתיות מוגברת (תסמין עיקרי - שלשול) או תנועתיות מעוכבת (תסמין עיקרי - עצירות), אך אין עדות לתבנית תנועתיות ספציפית או אופיינית ואין מתאם משמעותי בין שינויים בתנועתיות לבין תלונות הנבדקים.

לעומת זאת, קיימות עדויות ההולכות ומתרחבות על רגישות יתר ויצראלית בקרב חולי תמ"ר. חולים אלה מדווחים על תחושת נפיחות וכאב בנפחי ולחצי ניפוח קטנים משמעותית בהשוואה לנבדקים בריאים כאשר מנפחים בלון בחלחולת או בכרכשת⁷. תיאורטית, התופעה יכולה לנבוע מרגישות יתר ברמת המעי עצמו (צפיפות יתר של קולטנים, כמות רגילה של קולטנים עם סף גירוי נמוך), ברמת מערכת העצבים המרכזית בחוט השדרה, בהפרעה ברמת המוח, או כל שילוב ביניהם. לאחרונה רבו עבודות המצביעות על יסודות מרכזי המערב את מערכת העצבים המרכזית ומתווכים נירי-אימונו-אנדוקריניים⁸. חומרים אלה מושפעים גם ממצבי לחץ, מצבי רוח וגורמים פסיכו-סוציאליים שונים^{9,10}, לרבות התעללות מינית ופיזית בעבר¹¹. מסלולי הקשר מוח-מעי הנם דו-סטריים כאשר התרחשויות מוחיות (תחושות, קוגניציה, רגש) משפיעות על פעילות המעי והתרחשויות המעי (תנועתיות יתר, עוויתות וכד') משפיעות על מערכת העצבים המרכזית והמוח.

מתרחבות העדויות גם לגבי מרכיב דלקתי בתסמונת המעי הרגיש. תופעה זו נחקרה בעיקר בחולים שפיתחו את התסמונת בעקבות גסטרואנטריטיס חריף (Post-Infective IBS)¹², אך נמצאה גם אצל חולים במעי רגיש "קלאסי". קיימת, אצל חולי מעי רגיש, דלקת "על אש קטנה" שהיא אי-שם באמצע בין נחקרים נורמאליים לבין חולים במחלות מעי דלקתיות. את עצם קיום הדלקת בחולי מעי רגיש אפשר למצוא בבדיקות לא שגרתיות של ביופסיות מהמעי. גורמי הדלקת תורמים להיווצרות המצב הפיזיולוגי של רגישות יתר ויצראלית.

אבחון

כאמור לעיל, האבחנה מבוססת תסמינים בעיקרה, בהעדר ממצאים אבחנתיים או בייקטיביים ספציפיים בבדיקות מעבדה, הדמייה ובדיקות אנדרוסקופיות. תולדות הקריטריונים האבחנתיים ארוכות שנים, אך בשני העשורים האחרונים הוגדרו הקריטריונים על שם "רומא" שהגלגל האחרון בהם, המכונה רומא "III", פורסם ב-2006¹. יש מגבלות מוכרות לשיטת האבחון המבוססת תסמינים,

סרטן), ובמקרים מסוימים שינויים בתזונה. חולים רבים נרגעים אחרי קבלת הסבר ומסר מרגיע ואינם זקוקים לטיפול נוסף בכלל. חולים עם חומרת תסמינים בינונית מופנים לעיתים קרובות לגסטרואנטרולוג מומחה. בדרך כלל יש להם מרכיב של פסיכופתולוגיה, בעיקר חרדה ומידה של סומטיזציה, ויש פגיעה מסוימת בתפקוד המתבטא בהעדרות מעבודה או בהימנעות מפעילות חברתית. חולים אלה נעזרים בטיפול תסמיני, המכוון לתסמינים המפרעים ביותר. דוגמאות לטיפול כזה הן מתן אימודיום או קל-בטן לחולים עם שלשול, טיפול בחומרים משלשלים, או תרופות ספסמולטיות לכאב בטן¹⁴. חלופות נוספות כוללות ייעוץ תזונתי מסודר ושימוש בפרוביטיקה¹⁵. חולים אלה יכולים גם "ליהנות" מטיפולים לא תרופתיים המוכחים כמועילים במעי רגיש וביניהם היפנוזה רפואית, ביו-פידבק לבטן וטיפול קוגניטיבי-התנהגותי^{16,17}.

החולים עם תסמינים בחומרה קשה מהווים קבוצה מאוד קטנה של סך החולים במעי הרגיש. הם מאופיינים בתפקוד לקוי ופסיכופתולוגיה משמעותית לרבות דיכאון, חרדה וסומטיזציה. לחלק מהם יש הפרעת אישיות והם צורכים משמעותיים של שירותי הבריאות. חלקם עוברים ניתוחים לא מוצדקים עקב חומרת התסמינים וריבוי הפניות לרופאים מומחים וחדרי מיון. במקרים רבים הם נעזרי כישורי התמודדות טובים עם רשת תמיכה חברתית דלה. הגישה לחולים אלה צריכה לכלול רופא מטפל אמפטי ומנוסה המעניק גם תמיכה פסיכולוגית וגם משתף את החולה בתוכנית הטיפולית, לאחר הגדרת יעדי טיפול מציאותיים. לעיתים דרוש טיפול רב-מערכתי של גסטרואנטרולוג ביחד עם מומחה לכאב ו/או פסיכיאטר. בנוסף לטיפולים המצוינים לעיל, אפשר להמליץ לחולים אלה על טיפול בתרופות נוגדות דיכאון עקב השפעתן על הצייר מוח-מעי, ללא קשר עם דיכאון¹⁸. לאחרונה התפתחה הגישה של טיפול משולב (Augmentation Therapy) המבוססת על טיפול בו-זמנית בשתי תרופות נוגדות דיכאון מקבוצות שונות, או טיפול בו-זמנית בתקופה נוגדת דיכאון עם טיפול לא תרופתי מהסוגים המוכחים לעיל¹⁹.

לסיכום: ניתן לטפל בתסמונת המעי הרגיש, ובהשלכה בכל ההפרעות התפקודיות של מערכת העיכול, לאחר תיאום ציפיות עם המטופל והגדרת יעדי טיפול מציאותיים, דהיינו הפחתת חומרת תסמינים ושיפור תפקוד ואיכות חיים. להשגת מטרתו אלו דרושה גישה הוליסטית מצד המטפל ושילוב החולה בהתהוות התוכנית הטיפולית ובמימושה. הטיפול הוא בראש ובראשונה בחולה, לא במחלה.

פרופ' עמי ספרבר, המכון לגסטרואנטרולוגיה, המרכז הרפואי ת"א והפקולטה למדעי הבריאות, אוני' בן-גוריון, באר-שבע

אך לשיטה זו חשיבות רבה הן בתחום העשייה הקלינית והן בתחום המחקר. היתרון הגדול של הקריטריונים הוא בצמצום התהליך האבחנתי שהיה נהוג קודם לכן, דהיינו "על דרך השלילה". חולים רבים עברו (ועוברים גם כיום) ריבוי בדיקות לרבות בדיקות יקרות וכאלה הכרוכות בסיכון פוטנציאלי, בחלקם בגלל לחץ מצד המטופלים למצוא משהו וחלקם בגלל חשש הרופא לפספס מחלה אחרת. כיום ניתן להגביל את הבידור האבחנתי למינימום ובהעדר "דגלים אדומים" כלומר פרטים אנמנסטיים או תוצאות בדיקות המחייבות הרחבת הבידור, לתת אבחנה ברורה למטופל ולגשת לטיפול. לדאבונו, רופאים רבים, וביניהם רופאי משפחה ורופאים ראשוניים אינם מודעים לקריטריוני רומא ומפנים חולים לבדיקות בלתי מוצדקות.

טיפול

היות שהטיפול בהפרעות תפקודיות של מערכת העיכול שונה בהתאם לסוג ההפרעה, קצרה היריעה מלדון בטיפול לכולן. על כן, נתמקד שוב בטיפול בתסמונת המעי הרגיש כמודל. אחד העקרונות החשובים הוא תיאום ציפיות מהטיפול עם החולה. היות שמדובר בהפרעה כרונית, על פניו אין טיפול לריפוי. למרות זאת, חולים רבים באים לרופא בציפייה לריפוי. יעדי הטיפול צריכים להיות מוגדרים היטב ומקובלים על הרופא והחולה, דהיינו הפחתת תסמינים (סבל) ושיפור איכות החיים. יעדים אלה ניתנים להשגה ומקובלים אצל מרבית החולים לאחר הסבר נאות. הדבר מוביל לעיקרון הטיפול המרכזי, דהיינו שהקשר רופא-חולה חשוב יותר מכל סוג טיפול אחר ובלעדי קשר טיפולי זה יורד משמעותית הסיכוי שהטיפול הנוספים שיש לנו להציע לחולים, יועילו.

לאור השילוב של גורמים פיזיולוגיים ופסיכו-סוציאליים, כל תוכנית טיפולית חייבת להתחיל לשני הגורמים וליחסים הגומליניים ביניהם אצל החולה הספציפי. הטיפול מתבסס על חומרת התסמינים, מידת ההפרעה הפיזיולוגית, מידת הפגיעה באיכות חיי החולה וקיום בעיות פסיכו-סוציאליות נפשיות¹³.

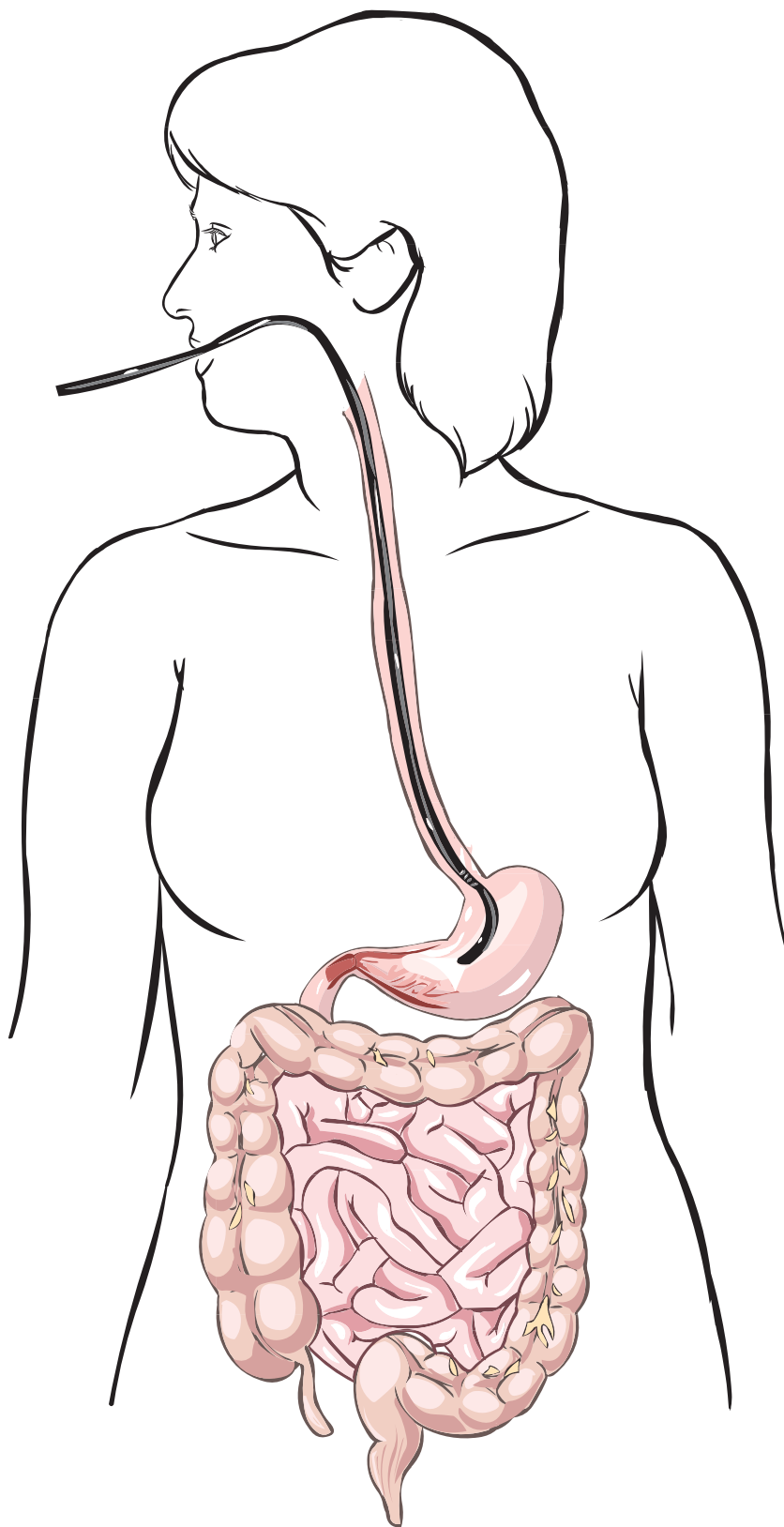
המושג "חומרת המחלה" הוא בעייתי היות שאין מדר אובייקטיבי לחומרה ומדובר במדר סובייקטיבי לחלוטין. יחד עם זאת, ניתן לסווג את מרבית החולים, על פי דיווחם וניסיון הרופא, לחומרה קלה, בינונית וקשה. חלוקה זו די מקבילה לתוצאות של גישות טיפוליות המותאמות לדרגת החומרה המוערכת.

לרוב חולים עם תסמינים קלים מטופלים ברפואה הראשונית ואינם זקוקים להתערבות של גסטרואנטרולוג. בדרך כלל אין פגיעה משמעותית ביכולת התפקודית היומיומית ואין פסיכופתולוגיה משמעותית. הטיפול העיקרי מבוסס על חינוך (הסבר לגבי מהות ההפרעה), הרגעה (למשל אם יש מרכיב של חרדה

.....(רשימה ביבליוגרפית).....

1. Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. In: Drossman DA, Corazziari E, Delvaux M, et al., eds. Rome III: the functional gastrointestinal disorders. 3rd ed. McLean, VA: Degnon, 2006:2-29.
2. Everhart JE, Renault PF. Irritable bowel syndrome in office-based practice in the United States. *Gastroenterology* 1991;100:998-1005.
3. Sandler RS. Epidemiology of irritable bowel syndrome in the United States. *Gastroenterology* 1990;99:409-15.
4. Talley NJ, Gabriel SE, Hamsen WS, Zinsmeister AR, Evans RW. Medical costs in community subjects with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1995;109:1736-1741.
5. Mitchell CM, Drossman DA. Survey of the AGA membership relating to patients with functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterol* 1987;92:1282-1284.
6. Jones MP, Dille, JB, Cromwell MD, Drossman D. The mind-body connection in the GI disorders of function: anatomic and physiologic relationships between the central nervous system and digestive tract. *Neurogastroenterol Motil* 2006;18:91-103.
7. Whitehead WE, Holtkotter B, Enck P, et al. Tolerance for rectosigmoid distention in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1990;98:1187-1192.
8. Mayer EA, Gebhart GF. Basic and clinical aspects of visceral hyperalgesia. *Gastroenterol* 1994;107:271-293.
9. Creed F, Craig T, Farmer RG. Functional abdominal pain, psychiatric illness and life events. *Gut* 1988;29:235-242.
10. Whitehead WE, Cromwell MD, Robinson JC, Heller BR, Schuster MM. Effects of stressful life events on bowel symptoms: subjects with irritable bowel syndrome

- compared to subjects without bowel dysfunction. *Gut* 1992;33:825-830.
11. Drossman SA, Leserman J, Nachman N, et al. Sexual and physical abuse in women with functional or organic gastrointestinal disorders. *Ann Intern Med* 1990;113:828-833.
12. Gwee KA, Graham JC, McKendrick MW, et al. Psychological scores and persistence of irritable bowel syndrome after infectious diarrhea. *Lancet* 1996;347:150-153.
13. Drossman DA, Thompson WG. The irritable bowel syndrome: review and a graded multicomponent treatment approach. *Ann Intern Med* 1992;116:1009-1016.
14. Ford AC, Talley NJ, Spiegel BM, et al. Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008;337:a2313.
15. Moayyedi P, Ford AC, Talley NJ, et al. The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Gut*;59:325-332.
16. Greene B, Blanchard EB. Cognitive therapy for irritable bowel syndrome. *J Consult Clin Psychol* 1994;62:576-582.
17. Whorwell PJ, Prior A, Faragher EB. Controlled trial of hypnotherapy in the treatment of severe refractory irritable bowel syndrome. *Lancet* 1984;2:1232-1234.
18. Ford AC, Talley NJ, Schoenfeld PS, et al. Efficacy of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Gut* 2009;58:367-378.
19. Drossman DA. Beyond tricyclics: new ideas for treating patients with painful and refractory functional gastrointestinal symptoms. *American Journal of Gastroenterology* 2009;104:2897-2902.



גילוי מוקדם, לא רק אבחון

סקירה של שיטות אנדוסקופיות חדשות

ד"ר מילחם עלאא

צבע מסוג Lugol's הינו על בסיס יוד שנספג ונקשר בחוזה לגיליון של תאי אפיתל קשקשי ללא קראטין, לכן השימוש הנרחב בו מתבצע בגילוי דיספלזיה או בתהליך שאתי מוקדם באפיתל קשקשי של הוושט. במהלך הצביעה, תאי אפיתל קשקשי תקינים בוושט נצבעים בצבע ירקרק-חום ומאידך, איזורים שעברו התמרה ממאירה או איזורים עם שינויים של דיספלזיה אינם נצבעים.

Methylene Blue נספג על ידי תאי אפיתל תקינים וצובע אותם בכחול. לעומתם, איזורים של רירית מעי עם שינויים ניאופלסטים (אדנומה, דיספלזיה) או שינויים דלקתיים, לא נצבעים. לכן איזורים מודלקים יכולים לעלות חשוך מוטעה או פירוש לא תקין לממצאים הקיימים. השימוש ב-Methylene Blue בכרומאנדוסקופיה הינו לצורך גילוי נגעים במעי הגס, בעיקר בחולים עם קוליטיס כיבית העלולים לפתח שינויים סרטניים ודיספלזיה ברירית שטוחה. כמו כן משתמשים בו במערכת העיכול העליונה לגילוי של דיספלזיה בוושט בחולים עם Barrett's Esophagus.

Indigo Carmine הינו צבע ניגוד כחול שמשתמשים בו בעיקר במעי הגס, על מנת להגביר ולשפר את יכולת האבחון של נגעים שפירים או ניופלסטים עם דיספלזיה באפיתל של רירית המעי הגס. צבע זה נמצא, בדרך כלל, בשימוש עם הגדלה אופטית באנדוסקופיה שמאפשר סווג של נגעים לפי אי סדירות הרירית ו-Pit Pattern בהתאם לקלסיפיקציה של Kudo^{2,1}.

ישום קליני ויעילות

כרומאנדוסקופיה משפרת את האבחנה של נגעים אפיתליאליים טרום סרטניים בהשוואה לבדיקה אינדוסקופית סטנדרטית, בעזרתה ניתן להבדיל בין נגעים נאופלסטיים לשפירים ברמה גבוהה של רגישות וסגוליות. נגעים ניאופלסטים ממקור קשקשי בוושט: השימוש ב-Lugol's שכיח לגילוי דיספלזיה באפיתל הקשקשי בוושט ולגילוי מוקדם של קרצנומה

בשור האחרון חל שינוי בתפיסה הנוגעת לאבחון אנדוסקופי, ממצב של אבחון מחלות לבדיקות, שמטרתן גילוי שינויים מוקדמים של סרטן, גילוי דיספלזיה וטיפול בנגעים אלה. ההתקדמות הניכרת בשיטות האופטיות תרמה לכך רבות. שיטות אלו כוללות התמקדות בשינויים אנטומיים ופונקציונליים של דיספלזיה. היכולת לראות ולהדגים שינויים על פני שטח הרירית ומראה המערכת הקפילרית במערכת העיכול, הינה מהותית לצורך גילוי מוקדם ודיוק באבחון. המערכות האנדוסקופיות המתקדמות הקיימות כיום מתבססות על הרמיה אנטומית, שבה ניתן לראות את הרקמה גם ברמה התאית ומשתמשות בשיטות של הגדלה וניגוד תוך התמקדות באזורים רלבנטיים כדי להבדיל בין אפיתל דיספלסטי לרקמה שפירה. השיטות האנדוסקופיות החדישות כוללות Chromoendoscopy, Narrow Band Imaging, Confocal Laser Endomicroscopy, High-Resolution and High Magnification Endoscopes. סקירה זו תדון בכל אחת מהשיטות, תוך התמקדות ביתרונות, ביעילות וביישום הקליני.

כרומאנדוסקופיה (Chromoendoscopy)

שיטת הכרומאנדוסקופיה מבוססת על הזלפת חומר צבע על רירית מערכת העיכול בזמן ביצוע הבדיקה האנדוסקופית, במטרה להגביר את יכולת האבחון של פרטים ברירית וחשיפה של שינויים פתולוגיים ברירית שלא ניתן להבחין בהם בעזרת השיטות המקובלות. הצבע שנמצא בשימוש בכרומאנדוסקופיה מתחלק לשלוש קבוצות. הקבוצה הראשונה כוללת צבעים נספגים כגון Lugol's ו-Methylene Blue. הקבוצה השנייה כוללת צבעי ניגוד (Contrast) שרק מצפים את רירית המעי כמו Indigo Carmine והקבוצה השלישית הינה של צבעים מגיבים (Reactive) כמו Congo Red. קבוצה זו של חומרים אינה נמצאת בשימוש קליני שוטף. יש לציין שלפני הזלפה של חומרי הצבע על הרירית, יש צורך בשטיפה של הריר מהדופן ע"י שימוש ב-N-Acetylcysteine.

NBI (Narrow Band Imaging) היא שיטה אופטית חרישה המגבירה את יכולת הראייה של רשת כלי הדם הזעירים של רירית מערכת העיכול, במטרה לשפר את יכולת האפיון, דרגת ההתמיינות והאבחון. שיטה זו נחשבת לבעלת פוטנציאל לשמש כחלופה לשיטת הכרומאנדוסקופיה היות ששתייה מבוססת על עקרון דומה של שימוש בניגוד (Contrast) להעצמת המראה של שטח הרירית.⁷

באנדוסקופיה רגילה משתמשים באור לבן, 400-700nm, מבחינים בחתך עבה יחסית של רקמה בעובי של לפחות 5-10 מ"מ וניתן לראות כלי דם בעומק התת רירית. בשל הדיפוזיה של האור ממספר שכבות חלק ניכר מהמאפיינים של כלי הדם בשכבת הרירית השטחית אינם נצפים. ה-NBI פותח לראשונה במטרה להגדיר שינויים וסקולאריים בשכבת הרירית היכולים לתת אינדיקציה למראה פתולוגי. השיטה מבוססת על שימוש במסנני אור קדמי למקור אור לבן ומייצרים רצועות אור מצומצמות המגדילות את הניגוד בין המראה של רשת כלי הדם והרירית מסביב. בתחילה, פותח NBI עם שלוש רצועות אור, אדום-כחול-ירוק, תוך שימוש בשלושה מסננים עם בחירה של המסנן על ידי סיבוב גלגל, ובחירת המסנן הדרוש לפי מטרת הבדיקה. שימוש ברצועת האור הכחולה שהינה גל אור באורך 415nm, מגביל את עומק החדירה של גלי האור הכחול לרקמה כך שהינו מוגבל לרקמה השטחית על פני הרירית. האור הכחול נבלע על ידי ההמגלוברין ברשת כלי הדם של הרירית, כך שכלי הדם מופיעים בצבע שחור והרקמה מסביב מוארת בכחול. צורה זו מבליטה את יכולת הראיה של כלי הדם ברירית. שינויים ברשת המיקרוסקופית במצבים פתולוגיים כגון דיספלזיה ברירית נצפים באופן שונה בהשוואה למצב תקין. בניגוד למערכת הראשונה של שלושה מסננים כיום, מערכת NBI המשתמשת בשני מסננים של כחול וירוק כך שגל האור הארוך, 540nm, חודר עמוק לרקמה וגל האור הכחול, הקצר, נבלע על ידי הקפילורות ברקמה השטחית של פני הרירית. בצורה זו מתקבלת תמונה של צבע חום של רשת כלי הדם בחלק השטחי של הרירית וצבע תכלת של עומק הרירית ותת הרירית. התמונות המתקבלות נראות כמו כרומאנדוסקופיה ללא שימוש בצבע עם התמקדות במערכת הקפילרית. מערכת NBI מותאמת כיום להתפתחות של ההגדלה האופטית, עם יכולת הגדלה, המשפרת את יכולת האבחון.⁷

יעילות - עבודות השוואתיות שימוש ב-NBI בחולים עם ריפולקט

וחולי Barrett's Esophagus

שימוש ב-NBI עם הגדלה אופטית מגביר את יכולת האבחון של GERD בהשוואה לאנדוסקופיה סטנדרטית. לפי עבודה פרוספקטיבית שהשוותה תוצאות של 80 חולים (50 עם GERD, 30 ביקורת), השינוי במראה הקפילרי בחלק השטחי של הרירית היה המנבא הטוב ביותר לאבחון של GERD. כמו כן, NBI מחדד את הראייה בגבול בין רירית של תאי אפיתל עמודי וקשקשי כך שהוא בעל יכולת לאבחון קיום Barrett's בצורה טובה. בעבודות לא מבוקרות, השינוי התוצאות יכולת רגישות של 94-100 אחוז וסגוליות של 76-99 אחוז לאבחון Barrett's Esophagus עם דיספלזיה או תהליך ממאיר מוקדם (Early Cancer).

בעבודה שהשוותה בין NBI וכרומאנדוסקופיה של Indigo Carmine בשילוב עם רזולוציה גבוהה, לא ניכר הבדל בין שתי השיטות ביכולת גילוי נגעים של דיספלזיה או גידול מוקדם ב-Barrett's Esophagus, עם רגישות של 93 אחוז בשימוש בכרומאנדוסקופיה ו-86 אחוז בשימוש ב-NBI.¹¹

פוליפים במעי הגס

השימוש ב-NBI עם הגדלה אופטית נראה מבטיח. קיימת יכולת להבדיל בין נגעים של אדנומה ונגעים שפירים על בסיס השינויים במראה הווסקולארי על פני השטח ואפיון ה-Pit Pattern על שטח פני הרירית. בשלוש עבודות

מסוג SCC (Squamous Cell) בחולים עם סיכון גבוה, במיוחד בחולים עם גידולי ראש צוואר וחולים הגרים באיזורים אינדימיים למחלה זו. נגעים בתאי האפיתל הקשקשי מתגלים ברגישות של 91-100 אחוז ובסגוליות של 40-95 אחוז לאחר הזלפה של חומר צבע, כמו כן נעשה בו שימוש לצורך הגדרת גבולות הנגע לפני כריתת שכבת הרירית האנדוסקופית EMR (Endoscopic Mucosal Resection) בחולים עם דרגה מוקדמת של SCC או לבדיקה חוזרת של נגע לאחר הכריתה.²

Barrett's Esophagus: רוב העבודות בכרומאנדוסקופיה בחולים עם Esophagus Barrett's מתייחסות לשימוש ב-Methylene Blue. התוצאות של אבחון וגילוי נגעים ניואפלסטים נשארות עד כה עם טווח אבחון רחב מבחינת רגישות וסגוליות (98-32 אחוז ו-100-23 אחוז, בהתאמה). שתיים מתוך שלוש עבודות רנדומליות הראו עלייה ביכולת האבחון של Barrett's Esophagus בהשוואה לכיפוסטית אקראית, כמו כן בחלק מהעבודות דווח על עלייה באחוז האבחון של נגעים עם דיספלזיה או תהליך שאתי של אדנוקארצינומה לאחר צביעה ב-Methylene Blue. יש לציין, שהניסיון הקליני בצביעות אחרות ב-Barrett's Esophagus הינו מוגבל.⁴⁻²

סרטן המעי הגס: צביעת כל רירית המעי הגס או צביעה מקומית ב-Indigo Carmine עם או בלי הגדלה אופטית או שימוש באנדוסקופיה עם High Resolution נשארה השיטה הרווחת והשימושית ביותר בטכניקה של כרומאנדוסקופיה. בעזרתה יכול הבודק להבדיל במידה רבה של ביטחון בין תהליכים ניואפלסטיים (אדנומה, דיספלזיה) לשפירים. בעבודות לא מבוקרות יכולת האבחון של נגעים קטנים, שטוחים ושקועים ברירית המעי הגס עלתה בצביעה ב-Indigo Carmine בהשוואה לקולונוסקופיה רגילה. שלוש עבודות פרוספקטיביות רנדומליות השוו קולונוסקופיה עם צביעת כל רירית המעי הגס לבדיקה של קולונוסקופיה רגילה או צביעה מקומית ב-Indigo Carmine. התוצאות דווחו על עלייה בגילוי פוליפים לא נאופלסטים ופוליפים זעירים או אדנומה שטוחה, אך ככלל, יכולת האבחון של אדנומות לא עלתה באופן מובהק בשתי עבודות מתוך השלוש. בשני חולים עם שלוש אדנומות או יותר הן זוהו באופן מדויק יותר בביצוע כרומאנדוסקופיה עם צביעה של כל רירית המעי הגס בהשוואה לבדיקה רגילה. הרגישות והסגוליות של כרומאנדוסקופיה עם Indigo Carmine באפיון ההסטולוגיה של הפוליפ (אדנומה לעומת היפרפלסטי) הייתה 82-95 אחוז ו-64-95 אחוז, בהתאמה.²

שימוש בכרומאנדוסקופיה במעי הגס עם צביעת Indigo Carmine מלווה בהגדלה אופטית העלתה את הדיוק באבחון של סוג הפוליפ מ-84 אחוז ל-96 אחוז באחת העבודות. במקרים של סיכון מוגבר לגידולים במעי הגס כמו בחולים עם HNPCC (Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrome), השימוש בכרומאנדוסקופיה עם Indigo Carmine מעלה בצורה מובהקת את אחוז הגילוי של אדנומות בעיקר במעי גס פרוקסמלי בהשוואה לקולונוסקופיה רגילה.^{5,2}

קוליטיס כיבית כרונית: עבודות פרוספקטיביות רנדומליות הראו שביצוע כרומאנדוסקופיה עם הזלפת צבע של Indigo Carmine או Methylene Blue מגביר את גילוי האיזורים עם דיספלזיה בקוליטיס כיבית כרונית. באחת העבודות הפרוספקטיביות עם השוואה לקולונוסקופיה רגילה נמצא כי השימוש בכרומאנדוסקופיה מוריד את כמות הביופסיות שנלקחות ומגביר את יכולת האבחון של דיספלזיה לכוון של מובהקות סטטיסטית. כמו כן, בעבודות נוספות יכולת הגילוי של דיספלזיה עלתה פי 3 בהשוואה לקולונוסקופיה רגילה, עם רגישות וסגוליות של 93 אחוז בהבדלה בין תהליכים נאופלסטים לשפירים. שימוש בכרומאנדוסקופיה מהווה התקדמות משמעותית בטיפול בחולים עם מחלת מעי דלקתית העוברים מעקב אנדוסקופי לגילוי שלבים מוקדמים בהתפתחות סרטן.^{6,2}

(Narrow Band Imaging) NBI

רבה בחולים עם דלקת כיבית של המעי הגס וגילוי נגעים טרום סרטניים. בשתי עבודות שפורסמו נמצא שהשילוב של כרומאנדוסקופיה ו-Confocal Endomicroscopy משפר באופן משמעותי את גילוי הנגעים הטרומים סרטניים בחולים עם דלקת כיבית של המעי הגס. העבודה הראשונה כללה 161 חולים עם דלקת כיבית של המעי הגס, אשר עברו באופן אקראי בדיקה לגילוי נגעים טרום סרטניים. השימוש בכרומאנדוסקופיה ו-Confocal Endomicroscopy עלה על בדיקה קולונוסקופיה סטנדרטית בצורה מובהקת בגילוי נגעים טרום סרטניים ובנוסף ממוצע הביופסיות שנלקחו בזמן האנדוסקופיה מכל חולה היה חצי ממספר הביופסיות שנלקחו בקולונוסקופיה סטנדרטית, גם כאן עם מובהקות סטטיסטית. העבודה השנייה כללה 356 חולים עם דלקת כיבית של המעי הגס והשוותה בין שימוש בכרומאנדוסקופיה או שילוב של כרומאנדוסקופיה ו-Confocal Endomicroscopy. התוצאות הדגימו אבחון תהליך נאופלסטי של 23 אחוז בקבוצה עם השילוב בהשוואה ל-9 אחוז בבדיקת כרומאנדוסקופיה²⁶⁻²³.

העבודה הראשונה בהערכת השימוש ב-Confocal Endomicroscopy בחולים עם Barrett's Esophagus פורסמה ב-2006 והציעה מערכת סווג חדשה של היסטופתולוגיה In-Vivo. סווג זה נקרא Confocal Barrett's classification System. סווג זה מבדיל בין רירית קיבה ורירית של Barrett's לתהליך נאופלסטי, תוך שימוש בתבנית כלי הרם ומבנה תאי הרירית. שימוש בסווג זה מאפשר חיזוי של Barrett's Esophagus עם רגישות של 98.1 אחוז, סגוליות של 94.1 אחוז ודיוק של 97.5 אחוז²⁷. בעבודה שהשוותה בין אנדוסקופיה סטנדרטית, לקיחת ביופסיות אקראיות ל-Confocal Endomicroscopy ולקיחת ביופסיות מכוונות מחולים עם חשד לדיספלזיה של High Grade, הגילוי של דיספלזיה מסוג High Grade בחולים עם Barrett's esophagus עלה מ-18 אחוז באנדוסקופיה סטנדרטית ל-34 אחוז בשימוש ב-Confocal Endomicroscopy. בחולים ב-Barrett's Esophagus שעברו בדיקה לצורך גילוי מוקדם, מספר הביופסיות מכל חולה באנדוסקופיה סטנדרטית היה כ-12 ביפסיות רנדומליות בהשוואה ל-1.8 ביפסיות בשיטת ה-Confocal Endomicroscopy. חשוב לציין, כי בכשני שליש מהחולים שעברו גילוי מוקדם לא היה כל נגע חשוד ב-Confocal Endomicroscopy ולכן לא נלקחו ביפסיות²⁸.

High-Resolution and High Magnification Endoscopes

שימוש במכשירי וידאו-אנדוסקופיה מאפשר ראייה של איזורים פתולוגיים ברירית מערכת העיכול וייתכן שגם מאפשר להבדיל בין דרגות שונות של פתולוגיה כגון דיספלזיה וממאירות. איכות הראייה האנדוסקופית כרוכה בכושר ההפרדה (רוזולוציה) והגדלה. הגדרת רוזולוציה הינה היכולת האופטית להבדיל בין שתי נקודות או אובייקטים קרובים והינה פונקציה של צפיפות פיקסלים. הדמיה ברוזולוציה גבוהה משפרת את היכולת להבחין בפריטים ומנגד הגדלה (Magnification) מגדילה דמויות. אנדוסקופ סטנדרטי מבוסס על יכולת שידור כמו טלוויזיה מסורתית עם איתות המציע תמונה עם כושר הפרדה של כ-400 אלף פיקסלים. המערכות החדשות של אנדוסקופ עם רוזולוציה גבוהה (High Resolution/High Definition) מייצרות סיגנלים עם כושר הפרדה של 850,000 עד מעל למיליון פיקסלים. חשוב לציין שעל מנת לספק תמונה אמיתית באיכות של רוזולוציה גבוהה חייב כל רכיב במערכת, כמו מוניטור, מקור אור ואנדוסקופ להיות בטכנולוגיה של High Definition. יש לציין שאנדוסקופ סטנדרטי כמו גם אנדוסקופ עם רוזולוציה גבוהה, מגדילים את התמונה האנדוסקופית בצורה דומה של 30-35 פעמים. אנדוסקופים בעלי יכולת הגדלה מוגדרים ביכולתם לבצע זום אופטי תוך שימוש בעדשה ניידת בקצה האנדוסקופ. הזום האופטי משיג תמונה קרובה יותר עם יכולת הגדלה אופטית עד ל-150 פעם²⁹.

פרוספקטיביות שכללו ביחד 245 חולים עם 333 נגעים במעי הגס והרקטום והשוו בין שימוש ב-NBI, כרומאנדוסקופיה עם Indigo Carmine וקולונוסקופיה סטנדרטית ביכולת להבדיל בנגעים נאופלסטים משפירים, הדיוק באבחון היה 87-93 אחוז ב-NBI ו-91-93 אחוז בכרומאנדוסקופיה בהשוואה ל-67-82 אחוז בקולונוסקופיה סטנדרטית. מנגד, בשתי עבודות רנדומליות שהשוו בין NBI ללא הגדלה אופטית וקולונוסקופיה עם אור לבן ורוזולוציה גבוה, יכולת הגילוי של אדנומה בזמן יציאה מהמעי הגס הייתה ללא הבדל משמעותי בין שתי הקבוצות, למרות שיכולת האבחון של אדנומה באחת העבודות הנ"ל היה גבוהה יותר (23 אחוז) בקבוצת ה-NBI בהשוואה לביקורת (17 אחוז). בעבודה שכללה 62 חולים עם סיכון של תסמונת HNPCC שעברו קולונוסקופיה, השימוש ב-NBI בזמן מעבר שני העלתה משמעותית את יכולת האבחון של נגעים עם אדנומה 25/46, ($P=0.001$), במיוחד אדנומה שטוחה במעי גס פרוקסימלי¹²⁻¹⁸.

קוליטיס כיבית כרונית

הערך המוסף במעקב אחר חולים עם קוליטיס כיבית בעזרת NBI עדיין לא הוכח, הואיל וקיים קושי בבדיקת מערכת מיקרוסקולרית על רקע של מצי עם שינויים דלקתיים. בהשוואה בין NBI לקולונוסקופיה סטנדרטית לגילוי של נגעים נאופלסטים בעבודה רנדומלית פרוספקטיבית שכללה 42 חולים עם קוליטיס כיבית כרונית, NBI הדגים יותר נגעים חשודים בהשוואה לבדיקה סטנדרטית אך יכולת הגילוי של נגעים נאופלסטים ב-4 חולים בשיטת NBI וב-3 חולים בשיטה הסטנדרטית הייתה ללא הבדל סטטיסטי משמעותי^{19,20}.

Confocal laser Endomicroscopy

בדיקה זו מאפשרת את בדיקת השכבות העמוקות יותר של רירית מערכת העיכול In Vivo תוך כדי הבדיקה האנדוסקופית. השיטה מבוססת על הוספה של Confocal Laser Microscope לקצה של אנדוסקופ סטנדרטי. בזמן ביצוע הבדיקה, המכשיר מעביר קרן לייזר באורך גל של 488nm אל פני שטח הרקמה. ניתן לבצע חתכים של הרקמה כאשר עובי כל חתך רקמה 7mμ עד לעומק של 250mμ מתחת לפני השטח. לקבלת תמונות באיכות טובה משתמשים בחומר ניגוד פלורוסנטי, כאשר החומר הנפוץ ביותר לשימוש הוא Fluorescein Sodium בריכוז 1% או 10% שניתן בהורקה לוריד. החומר הפלורוסנטי מבליט את כלי הרם והשטח התוך תאי ובצורה זו מאפשר ראייה של תבנית כלי הרם ומבנה התאים. Fluorescein מספק ניגוד למשך זמן של 30-45 דקות בהתאם לריכוז שניתן. תופעות הלואי מהשימוש בחומר זה הינן נמוכות וכוללות בחילות וירידה בלחץ הדם וכמו כן פריחה עורית במספר קטן של חולים (15/2102), ללא תופעות לוואי משמעותיות כמו תגובה אנאפילקטית²¹.

הבדיקה מתבצעת באופן דומה לקולונוסקופיה רגילה ולאחר מתן חומר הניגוד מצמידים את קצה המכשיר לרירית המעי ומנסים להגיע למיקום אופטימלי מול קטע הרירית החשוד. מכל אזורי העניין ניתן לצלם חתכים היסטולוגיים מפני השטח עד לחלקים העמוקים של הרירית והתמונות נשמרות בזיכרון המחשב, כך שניתן לעיין בהן גם בהמשך. המכשיר מאפשר לקחת ביפסיות מכוונות מכל אזור המציג מראה אנדוסקופי חשוד.

יישום קליני

העבודה הראשונה שפורסמה ב-2004 עסקה באבחון שינויים נאופלסטים תוך תאיים וגילוי מצי גם ופיתחה קריטריונים המבדילים בין רקמה תקינה של מצי גם, התחדשות (Regeneration) וגידולים, תוך שימוש במבנה של כלי הרם והקרפפות. עבודה זו כללה 42 חולים עם סרטן המעי הגס שעברו בדיקה במכשיר Confocal Endomicroscopy עם דיוק בחיזוי של 99.2 אחוז²². חלק נכבד מהעבודות שבוצעו בתחום זה הראו התעניינות

יעילות- עבודות השוואתיות

רוב העבודות משלבות אנדוסקופיות עם רזולוציה והגדלה בשילוב כרומואנדוסקופיה או NBI.

באחת העבודות האקראיות שהשוותה בין שימוש באנדוסקופ סטנדרטי לאנדוסקופ עם הגדלה, השתפרה יכולת הגילוי של Barrett's Esophagus פי 1.4-1.6. שתי עבודות נוספות מציעות שהרמייה באנדוסקופ של רזולוציה גבוהה מספיקה לגילוי Barrett's Esophagus. אחת העבודות הללו השוותה בין אנדוסקופ עם רזולוציה גבוהה עם או בלי NBI, או כרומואנדוסקופיה. התוצאות הראו שלא חל שיפור בגילוי מטפלזיה עם הוספת NBI או כרומואנדוסקופיה לאנדוסקופ עם רזולוציה גבוהה, דבר המעלה שאלה לגבי הערך הנוסף של NBI או כרומואנדוסקופיה באבחון Barrett's.

התפקיד של רזולוציה גבוהה או הגדלה בגילוי דיספלזיה או אדנוקארצנומה בוושט נשאר לא מוכח אך באחת העבודות שהשוותה בין NBI וכרומואנדוסקופיה של Indigo Earmine המשולבים עם רזולוציה גבוהה, נמצא כי שתי השיטות לא הראו הבדל ביכולת גילוי נגעים של דיספלזיה או גידול מוקדם ב-Barrett's Esophagus בהשוואה לשימוש באנדוסקופ עם רזולוציה גבוהה בלבד.

שלוש עבודות הראו שכרומוקולונוסקופיה בשילוב עם הגדלה מדויק יותר מכרומוקולונוסקופיה לבד ביכולתו להבדיל בין פוליפ היפרפלסטי לאדנומה. עבודה פרוספקטיבית שכללה 660 חולים ובדקה כרומואנדוסקופיה עם או בלי הגדלה, הראתה כי יכולת הדיוק להבדיל בין נגע נאופלסטי לנגע שפיר הקטן מ-10 מ"מ הייתה 92 אחוז בשימוש בהגדלה בהשוואה לדיוק של 68 אחוז ללא הגדלה. עבודה פרוספקטיבית נוספת שהשוותה את הדיוק ביכולת להבדיל בין נגעים נאופלסטים לשפירים הדגימה ששילוב

קולונוסקופיה עם הגדלה ו-NBI היה מדויק יותר מקולונוסקופיה רגילה והיה שווה לכרומואנדוסקופיה בשילוב הגדלה. בנוסף, גילוי אדנומה בקולונוסקופיה בשימוש עם רזולוציה גבוה בשילוב NBI היה שווה לבדיקה דומה ללא NBI. השימוש בקולונוסקופיה עם רזולוציה גבוהה בשילוב כרומואנדוסקופיה מעלה את יכולת הגילוי של אדנומה שטוחה או פוליפ שפיר בהשוואה לקולונוסקופיה סטנדרטית אך אין הבדל במספר הכללי של אדנומות שנתגלו, כך ששימוש בשיטה זו אינו מומלץ בצורה שוטפת בגילוי מוקדם²⁹.

סיכום

השיטות האנדוסקופיות החדשות משפרות את יכולת האבחון והאפיון של נגעים ברירית מערכת העיכול ומציגות שיפור משמעותי בעיקר ברמת הרזולוציה וההגדלה ובעת שילוב עם כרומואנדוסקופיה. שיטות אלו משפרות את היכולת בלקיחת ביופסיות מכוונות מנגעים חשודים ללא צורך בנטיילת ביופסיות אקראיות עם סבירות גבוהה לאבחון יותר מדויק בחולים עם Barrett's Esophagus, קוליטיס כיבית ותסמונות שונות המאופיינות בפוליפים שטוחים. הרושם המתקבל הוא ששילוב בין מספר שיטות מהווה את בדיקת הבחירה בעיקר בחולים עם קוליטיס כיבית כפי שצויין, אך קיים צורך בעבודות נוספות בעתיד שישוונו את האינדקסיות בביוצט בדיקות אלו, כולל התייחסות ליכולתן בשיפור תחלואה בהשוואה לבדיקות הסטנדרטיות הקיימות.

ד"ר מילחם עזאז, רופא בכיר, המכון למחלות דרכי העיכול והכבד, המרכז הרפואי ת"א

.....[רשימה ביבליוגרפית].....

1. Ribeiro MD, Soares Chromoendoscopy. J.Endoscopy. 2009 Jan;41(1):93. 2009
2. Wong Kee Song LM, Adler DG, Chand B, Conway JD, Croffie JM, Disario JA, Mishkin DS, Shah RJ, Somogyi L, Tierney WM, Petersen BT. Chromoendoscopy Gastrointest Endosc. 2007 Oct;66(4):639-49.
3. Meining A, Rösch T, Kiesslich R, Muders M, Sax F, Heldwein W Inter- and intra-observer variability of magnification chromoendoscopy for detecting specialized intestinal metaplasia at the gastroesophageal junction. Endoscopy. 2004 Feb;36(2):160-4
4. Canto MI. Chromoendoscopy and magnifying endoscopy for Barrett's esophagus. Clin Gastroenterol Hepatol. 2005 Jul;33 (Suppl 1):S12-5.
5. Lecomte T, Cellier C, Meatchi T, Barbier JP, Cugnenc PH, Jian R, Laurent-Puig P, Landi B. Chromoendoscopic colonoscopy for detecting preneoplastic lesions in hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. Clin Gastroenterol Hepatol. 2005 Sep;3(9):897-902
6. Rutter MD, Saunders BP, Schofield G, Forbes A, Price AB, Talbot IC. Pancolonial indigo carmine dye spraying for the detection of dysplasia in ulcerative colitis. Gut. 2004 Feb;53(2):256-60.
7. Song LM, Adler DG, Conway JD, Diehl DL, Farfay FA, Kantsevov SV, Kwon R, Mamula P, Rodriguez B, Shah RJ, Tierney WM. Gastrointest Endosc. Narrow band imaging and multiband imaging 2008 Apr;67(4):581-9.
8. Lee YC, Lin JT, Chiu HM, et al. Intraobserver and interobserver consistency for grading esophagitis with narrow-band imaging. Gastrointest Endosc 2007;66:230-6.
9. Hamamoto Y, Endo T, Noshio K, et al. Usefulness of narrow-band imaging endoscopy for diagnosis of Barrett's esophagus. J Gastroenterol 2004;39:14-20.
10. Anagnostopoulos GK, Yao K, Kaye P, et al. Novel endoscopic observation in Barrett's esophagus using high resolution magnification endoscopy and narrow band imaging. Aliment Pharmacol Ther 2007;26:501-7.
11. Kara MA, Peters FP, Rosmolen WD, et al. High-resolution endoscopy plus chromoendoscopy or narrow-band imaging in Barrett's esophagus: a prospective randomized crossover study. Endoscopy 2005;37:929-36.
12. Machida H, Sano Y, Hamamoto Y, et al. Narrow-band imaging in the diagnosis of colorectal mucosal lesions: a pilot study. Endoscopy 2004;36:1094-8.
13. Su MY, Hsu CM, Ho YP, et al. Comparative study of conventional colonoscopy, chromoendoscopy, and narrow-band imaging systems in differential diagnosis of neoplastic and nonneoplastic colonic polyps. Am J Gastroenterol 2006;101:2711-6.
14. Chiu HM, Chang CY, Chen CC, et al. A prospective comparative study of narrow-band imaging, chromoendoscopy, and conventional colonoscopy in the diagnosis of colorectal neoplasia. Gut 2007;56: 373-9.
15. Hirata M, Tanaka S, Oka S, et al. Magnifying endoscopy with narrow band imaging for diagnosis of colorectal tumors. Gastrointest Endosc 2007;65:988-95.

15. Rex DK, Helbig CC. High yields of small and flat adenomas with high-definition colonoscopies using either white light or narrow band imaging. Gastroenterology 2007;133:42-7.
16. Adler A, Pohl H, Papanikolaou IS, et al. A prospective randomized study on narrow-band imaging versus conventional colonoscopy for adenoma detection: does NBI induce a learning effect? Gut 2007;
17. East JE, Suzuki N, Stavrinidis M, et al. Narrow band imaging for colonoscopic surveillance in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. Gut 2007
18. Matsumoto T, Kudo T, Jo Y, et al. Magnifying colonoscopy with narrow band imaging system for the diagnosis of dysplasia in ulcerative colitis: a pilot study. Gastrointest Endosc 2007;66:957-65.
19. Dekker E, van den Broek FJ, Reitsma JB, et al. Narrow-band imaging compared with conventional colonoscopy for the detection of dysplasia in patients with longstanding ulcerative colitis. Endoscopy 2007;39:216-21.
20. Dunbar K, Canto M. Confocal endomicroscopy. Curr Opin Gastroenterol. 2008 Sep;24(5):631-7
21. Kiesslich R, Burg J, Vieth M, et al. Confocal laser endoscopy for diagnosing intraepithelial neoplasias and colorectal cancer in vivo. Gastroenterology 2004; 127:706-713.
22. Kiesslich R, Goetz M, Lammersdorf K, et al. Chromoscopy-guided endomicroscopy increases the diagnostic yield of intraepithelial neoplasia in ulcerative colitis. Gastroenterology 2007; 132:874-882.
23. Hurlstone D, Kiesslich R, Thomson M, et al. Confocal chromoscopic endomicroscopy is superior to chromoscopy alone for the detection and characterization of intraepithelial neoplasia in chronic ulcerative colitis. Gut 2008; 57:196-204.
24. Hurlstone D, Thomson M, Brown S, et al. Confocal endomicroscopy in ulcerative colitis: differentiating dysplasia-associated lesion mass and adenoma-like mass. Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5:1235-1241.
25. Hurlstone D, Baraza W, Brown S, et al. In vivo real-time confocal laser scanning endomicroscopic colonoscopy for the detection and characterization of colorectal neoplasia. Br J Surg 2008; 95:636-645.
26. Kiesslich R, Gossner L, Goetz M, et al. In vivo histology of Barrett's esophagus and associated neoplasia by confocal laser endomicroscopy. Clin Gastroenterol Hepatol 2006; 4:979-987.
27. Badreddine R, Wang K, Ganapathy A, et al. Confocal laser microscopy (CLM) guided endoscopic mucosal resection in Barrett's esophagus with high grade dysplasia. Gastrointest Endosc 2008; 67:AB179.
28. Kwon RS, Adler DG, Chand B, Conway JD, Diehl DL, Kantsevov SV, Mamula P, Rodriguez SA, Shah RJ, Wong Kee Song LM, Tierney WM. High-resolution and high-magnification endoscopes. Gastrointest Endosc. 2009 Mar;69(3 Pt 1):399-407