

# ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ

ΤΡΙΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ ΤΗΣ ΕΝΩΣΕΩΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΥ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΥ  
ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ»  
ΕΤΟΣ ΙΔΡΥΣΕΩΣ: 1945

ΤΟΜΟΣ 66  
ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΟ ΤΕΥΧΟΣ 1  
2004

ΕΠΑΙΝΟΣ ΑΚΑΔΗΜΙΑΣ ΑΘΗΝΩΝ

VOLUME 66  
SUPPLEMENT NUMBER 1  
2004



## ΠΡΑΚΤΙΚΑ

9ου ΕΤΗΣΙΟΥ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟΥ  
ΣΥΝΕΧΙΖΟΜΕΝΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ  
ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ "Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ"  
ΑΘΗΝΑ 5 - 7 ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΥ 2004

## PROCEEDINGS

9th ANNUAL SEMINAR  
OF CONTINUING MEDICAL EDUCATION  
OF EVANGELISMOS GENERAL HOSPITAL  
ATHENS 5 - 7 FEBRUARY 2004

## NOSOKOMIAKA CHRONIKA

Official publication of the Scientific Society  
of Evangelismos Hospital

Ένωση Επιστημονικού Προσωπικού Νοσοκομείου "Ο Ευαγγελισμός" (ΕΕΠΝΕ)



## 9<sup>ο</sup> ΕΤΗΣΙΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ ΣΥΝΕΧΙΖΟΜΕΝΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ "Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ"

ΑΘΗΝΑ 5 - 7 ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΥ 2004

Δώμα Ευαγγελισμού

### ΟΡΓΑΝΩΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Κ.Γ. ΑΛΕΞΟΠΟΥΛΟΣ: *Πρόεδρος*  
Α. ΑΥΓΕΡΙΝΟΣ: *Αντιπρόεδρος*  
Μ. ΒΑΣΛΑΜΑΤΖΗΣ: *Γεν. Γραμματέας*  
Α. ΓΙΑΛΟΥΡΗΣ: *Μέλη*  
Σ. ΘΕΟΔΩΡΟΠΟΥΛΟΥ  
Δ. ΚΑΡΑΚΑΣΗΣ  
Α. ΟΥΖΟΥΝΙΔΟΥ  
Δ. ΣΤΑΜΑΤΗΣ

### ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Β. ΧΑΤΖΗΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΥ: *Πρόεδρος*  
Κ. Γ. ΑΛΕΞΟΠΟΥΛΟΣ: *Αντιπρόεδρος*  
Π. ΑΓΓΕΛΙΔΑΚΗΣ: *Μέλη*  
Ι. ΑΠΟΣΤΟΛΑΚΗΣ  
Α. ΑΥΓΕΡΙΝΟΣ  
Μ. ΒΑΣΛΑΜΑΤΖΗΣ  
Α. ΓΙΑΛΟΥΡΗΣ  
Μ. ΕΥΦΡΑΙΜΙΔΗΣ  
Σ. ΘΕΟΔΩΡΟΠΟΥΛΟΥ  
Ι. ΚΑΛΟΓΕΡΟΠΟΥΛΟΣ  
Π. ΚΑΛΤΣΑΣ  
Δ. ΚΑΡΑΚΑΣΗΣ  
Ι. ΚΟΥΤΣΟΥΒΕΛΗΣ  
Ν. ΝΙΚΟΛΟΠΟΥΛΟΥ  
Ο. ΠΑΝΑΓΙΩΤΑΚΗΣ  
Χ. ΠΑΠΑΣΤΕΡΙΑΔΗ  
Μ. ΠΑΡΑΡΑ  
Κ. ΣΚΡΕΠΕΤΟΥ  
Δ. ΣΤΑΜΑΤΗΣ  
Χ. ΣΥΡΜΟΣ  
Β. ΦΙΛΑΔΙΤΑΚΗ

### ΕΚΤΕΛΕΣΤΙΚΗ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ

Α. ΓΙΑΛΟΥΡΗΣ: *Πρόεδρος*  
Δ. ΚΑΡΑΚΑΣΗΣ: *Μέλη*  
Γ. ΥΦΑΝΤΗ

### ΕΚΔΟΤΙΚΗ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ

Μ. ΒΑΣΛΑΜΑΤΖΗΣ: *Πρόεδρος*  
Ι. ΚΑΛΟΓΕΡΟΠΟΥΛΟΣ: *Μέλη*  
Ι. ΜΠΑΛΤΑΔΑΚΗΣ  
Μ. ΣΑΜΑΡΚΟΣ  
Μ. ΤΖΑΝΕΛΛΑ

**ΙΔΙΟΚΤΗΤΗΣ - ΕΚΔΟΤΗΣ**

ΕΝΩΣΗ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΥ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΥ ΘΕΡΑΠΕΥΤΗΡΙΟΥ  
«Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ», Υψηλάντου 45, 106 76 Αθήνα

**ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ****ΠΡΟΕΔΡΟΣ**

ΑΛΕΞΟΠΟΥΛΟΣ Κωνσταντίνος

**ΑΝΤΙΠΡΟΕΔΡΟΣ**

ΑΥΓΕΡΙΝΟΣ Αλέξανδρος

**ΓΡΑΜΜΑΤΕΑΣ**

ΒΑΣΛΑΜΑΤΖΗΣ Μιχαήλ

**ΤΑΜΙΑΣ**

ΚΑΡΑΚΑΣΗΣ Δημήτριος

**ΜΕΛΗ**

ΒΑΣΙΛΕΙΑΔΟΥ Δήμητρα

ΓΑΒΛΛΑΣ Νικόλαος

ΠΑΛΟΥΡΗΣ Αθανάσιος

ΘΕΟΔΩΡΟΠΟΥΛΟΥ Σταυρούλα

ΣΤΑΜΑΤΗΣ Δημήτριος

ISSN 0369-5700

**ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ**

ΑΛΕΞΟΠΟΥΛΟΣ Κωνσταντίνος

**ΑΝΑΠΛ. ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ**

ΑΠΟΣΤΟΛΑΚΗΣ Ιωάννης

**ΓΡΑΜΜΑΤΕΑΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ**

ΒΑΣΛΑΜΑΤΖΗΣ Μιχαήλ

**ΜΕΛΗ ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ**

ΑΥΓΕΡΙΝΟΣ Αλέξανδρος

ΠΑΛΟΥΡΗΣ Αθανάσιος

ΘΕΟΔΩΡΟΠΟΥΛΟΥ Σταυρούλα

ΚΑΡΑΚΑΣΗΣ Δημήτριος

ΣΤΑΜΑΤΗΣ Δημήτριος

ΦΙΛΙΠΠΑΤΟΣ Γεράσιμος

ΑΠΟΣΤΟΛΟΥ Θεοφάνης

ΜΑΥΡΟΜΑΤΗΣ Θεόδωρος

ΦΙΛΑΔΙΤΑΚΗ Βασιλική

ΡΟΝΤΟΓΙΑΝΝΗ Δήμητρα

ΥΦΑΝΤΗ Γεωργία

ΠΕΤΡΑΚΗ Κωνσταντίνα

ΓΡΗΓΟΡΙΑΔΟΥ Μαρία

ΔΙΠΛΑΣ Διονύσιος

ΠΑΠΠΑ Βασιλική

ΣΑΡΙΔΑΚΗΣ Στυλιανός

**ΕΚΤΥΠΩΣΗ****ΤΕΧΝΟΓΡΑΜΜΑ**

Μάρκου Αυγέρη 12, Αγία Παρασκευή  
153 43 Αθήνα

Τηλ.: 210.6000.643 - Fax: 210.600.22.95

Ετήσια συνδρομή εσωτερικού: 20 ευρώ

Εταιρείες - Οργανισμοί: 30 ευρώ

Συνδρομές εξωτερικού: 35 ευρώ

Φοιητές: 10 ευρώ

**Διεύθυνση υπεύθυνου σύμφωνα με το νόμο:**

Κ.Γ. Αλεξόπουλος, Θεραπευτήριο "Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ"

**NOSOKOMIACA CHRONIKA**

2004  
VOLUME 66,  
SUPPLEMENT 1

**ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ****ΤΟΜΟΣ Α΄****ΔΙΑΛΕΞΗ****ΣΥΝΔΡΟΜΟ GILBERT**

Α.Γ. Γιαλούρης \_\_\_\_\_ 9

**ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ****ΠΑΡΑΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ****Συντονιστής: Θ. Οικονομόπουλος****Μεταβολικές και ενδοκρινολογικές εκδηλώσεις**

Γ. Δημητριάδης \_\_\_\_\_ 11

**Νευρολογικές εκδηλώσεις**

Δ. Κραβαρίτης \_\_\_\_\_ 12

**Αιματολογικές εκδηλώσεις**

Ε. Παπαγεωργίου \_\_\_\_\_ 20

**Δερματολογικές εκδηλώσεις**

Κ.Β. Νούτσος \_\_\_\_\_ 21

**Ρευματολογικές εκδηλώσεις**

Δ.Γ. Καραμήτσος \_\_\_\_\_ 29

**ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ****ΑΙΦΝΙΔΙΟΣ ΚΑΡΔΙΑΚΟΣ ΘΑΝΑΤΟΣ****Συντονιστής: Α.Μ. Σιδέρης****ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Α.Μ. Σιδέρης \_\_\_\_\_ 37

**Επιδημιολογία και αίτια**

Γ.Κ. Ανδρικόπουλος \_\_\_\_\_ 38

**Κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών που παρουσιάζουν****καρδιακή ανακοπή - Εξωνοσοκομειακή αντιμετώπιση**

Σ.Π. Πατσιλινάκος \_\_\_\_\_ 41

**Εκτίμηση του κινδύνου αιφνιδίου καρδιακού θανάτου****μετά το οξύ μυοκαρδιακό έμφραγμα**

Α.Ι. Κρανίδης \_\_\_\_\_ 49

**Αιφνίδιος θάνατος στη μη ισχαιμική καρδιοπάθεια (σε αθλούμενους)**

Η.Π. Σιώρας \_\_\_\_\_ 53

**Πρόληψη του αιφνιδίου καρδιακού θανάτου**

Μ. Εφραιμίδης \_\_\_\_\_ 63

## ΔΙΑΛΕΞΗ

**Η ΥΠΟΛΙΠΙΔΑΙΜΙΚΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΩΝ ΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΩΝ ΕΠΕΙΣΟΔΙΩΝ**

Θ. Γούναρης \_\_\_\_\_ 67

## ΕΠΙΚΑΙΡΟ ΘΕΜΑ

**ΜΙΚΡΟΑΓΓΕΙΟΠΑΘΗΤΙΚΕΣ ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΕΣ ΑΝΑΙΜΙΕΣ****Συντονιστής: Ε Νικηφοράκης****Αίτια - Κλινικά Σύνδρομα**

Μ. Τσαντεκίδου \_\_\_\_\_ 75

**Παθοφυσιολογία**

Ι. Μπαλταδάκης \_\_\_\_\_ 78

**Διάγνωση – Αντιμετώπιση**

Μ.Ν. Παγώνη \_\_\_\_\_ 83

## ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΑΝΤΙΠΑΡΑΘΕΣΗ

**ΧΡΟΝΙΑ ΡΙΝΙΤΙΣ: ΑΛΛΕΡΓΙΚΗ Ή ΑΓΓΕΙΟΚΙΝΗΤΙΚΗ****Συντονιστής: Ι. Αποστολάκης**

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ι. Αποστολάκης \_\_\_\_\_ 91

**Αλλεργική ρινίτιδα**

Κ. Κόντου-Φίλη \_\_\_\_\_ 93

**Αγγειοκινητική ρινίτιδα**

Σ. Παπασπύρου \_\_\_\_\_ 99

## ΔΙΑΛΕΞΗ

**ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑ ΠΡΟΚΑΛΟΥΜΕΝΗ ΑΠΟ ΗΠΑΡΙΝΗ ΚΑΙ ΘΡΟΜΒΩΣΕΙΣ**

Β. Χριστοπούλου-Κοκκίνου \_\_\_\_\_ 104

## ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ

**Η ΕΚΡΗΞΗ ΤΗΣ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΟΙ ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ ΤΗΣ-ΘΕΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΑΡΝΗΤΙΚΕΣ-ΣΤΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ****Συντονιστής: Γ.Κ. Παπαγεωργίου****Η καταλυτική επίδραση της Τεχνολογίας στην Τέχνη της Χειρουργικής: Κέρδη και απώλειες**

Γ.Κ. Παπαγεωργίου \_\_\_\_\_ 114

**Λαπαροσκοπική (ενδοσκοπική) χειρουργική. Εξελίξεις και προοπτικές**

Δ. Λαπατσάνης \_\_\_\_\_ 122

**Τεχνολογικές διευκολύνσεις στην παρασκευή και διαχωρισμό των ιστών, εντόπιση ή διευκρίνιση παθολογίας, αιμόσταση, συγκόλληση, συρραφή**

Σ. Κλημόπουλος \_\_\_\_\_ 127

**Επεμβατική ενδοσκοπηση, διαγνωστική και θεραπευτική. Συνέπειες στη χειρουργική**

Γ.Ι. Μάντζαρης \_\_\_\_\_ 128

**Νεώτερα και προοπτικές στην επεμβατική ακτινολογία**

Ι. Κασκαρέλης \_\_\_\_\_ 134

## ΕΠΙΚΑΙΡΟ ΘΕΜΑ

**ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΟΡΜΟΝΟΑΝΤΟΧΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΟΥ****Συντονιστής: Μ.Μ. Βασλαματζής**

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Μ.Μ. Βασλαματζής \_\_\_\_\_ 135

**Μηχανισμοί αναπτύξεως του ορμονοάντοχου καρκίνου του προστάτου - Μοριακή και ανοσοϊστολογική μελέτη**

Κ.Δ. Πετράκη, Μ.Μ. Βασλαματζής \_\_\_\_\_ 137

**Ορμονοθεραπεία 2<sup>ης</sup> γραμμής σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνωμα προστάτη (Hormonally sensitive)**

Σ. Ξυνόγαλος \_\_\_\_\_ 149

**Θεραπεία του ορμονοανθεκτικού καρκίνου προστάτου χωρίς ορμονική ευαισθησία (Hormonally insensitive)**

Μ.Μ. Βασλαματζής, Ν.Δ. Αλεβιζόπουλος, Κ.Δ. Πετράκη \_\_\_\_\_ 157

**Νεώτερες θεραπείες στον ορμονοάντοχο καρκίνο του προστάτη. Παρηγορική θεραπεία.**

Ε. Πατήλα \_\_\_\_\_ 170

**ΤΟΜΟΣ Β΄****ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΑΝΤΙΠΑΡΑΘΕΣΗ****ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ - ΜΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΑΡΧΙΚΩΝ ΣΤΑΔΙΩΝ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ**  
**Συντονιστής: Κ.Γ. Αλεξόπουλος****ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Κ.Γ. Αλεξόπουλος \_\_\_\_\_ 7

**Χειρουργική θεραπεία**

Χ. Σύρμος \_\_\_\_\_ 9

**Ακτινοθεραπεία**

Λ. Τάραντο \_\_\_\_\_ 17

**ΔΙΑΛΕΞΗ****ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΑΠΟ ΤΗ ΔΕΚΑΕΤΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΟΥ ΕΘΝΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ (ΕΣΕΑΠ) ΣΤΟΝ "ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟ"**

Ο. Παναγιωτάκης \_\_\_\_\_ 23

**ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ****ΑΛΚΟΟΛΙΣΜΟΣ. ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΚΑΙ ΚΟΙΝΩΝΙΚΕΣ ΠΤΥΧΕΣ ΤΟΥ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΟΣ**  
**Συντονιστής: Σ. Θεοδωροπούλου****ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Σ. Θεοδωροπούλου \_\_\_\_\_ 29

**Παθολογικές επιπτώσεις του αλκοολισμού στον ανθρώπινο οργανισμό**

Ε. Βαϊδάκης \_\_\_\_\_ 31

**Αλκοολική ηπατοπάθεια: παθογένεια-κλινικές εκδηλώσεις-θεραπεία**

Ι. Βλαχογιαννάκος \_\_\_\_\_ 43

**Επιπτώσεις του αλκοολισμού στο κεντρικό και περιφερικό νευρικό σύστημα**

Δ. Καράκαλος \_\_\_\_\_ 52

**Αλκοολισμός. Ψυχιατρικές και κοινωνικές πτυχές του προβλήματος**

Π. Ντάλλη, Σ. Θεοδωροπούλου \_\_\_\_\_ 58

**ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ****ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ ΣΕ ΕΠΕΙΓΟΥΣΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ**  
**Συντονιστές: Α. Ουζουνίδου, Α. Μερκούρης****ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Α. Ουζουνίδου, Α. Μερκούρης \_\_\_\_\_ 63

**Παθοφυσιολογικές διαταραχές της χρόνιας κατάχρησης αλκοόλ. Προβλήματα στην αντιμετώπιση αλκοολικών ασθενών στη νοσοκομειακή καθ' ημέραν πράξη.**

Α.Β. Σωτηροπούλου \_\_\_\_\_ 65

**Αντιμετώπιση ασθενών με shock στο Τ.Ε.Π.**

Λ. Βασταρδής \_\_\_\_\_ 73

**Καρδιοπνευμονική ανοξωογόνηση - Νέες τάσεις**

Ο. Δρόσου \_\_\_\_\_ 78

**Κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις**

Ε. Καμπισιούλη \_\_\_\_\_ 81

**Αντιμετώπιση πολυτραυματία στο Τ.Ε.Π.**

Κ. Βελέτζας \_\_\_\_\_ 89

**Κακώσεις σπονδυλικής στήλης. Νοσηλευτική προσέγγιση**

Δ. Ουζούνης \_\_\_\_\_ 96

**ΕΠΙΚΑΙΡΟ ΘΕΜΑ****Η ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΧΡΟΝΙΟΥ ΠΟΝΟΥ**  
**Συντονιστής: Ε. Πλέσια****ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Ε. Πλέσια \_\_\_\_\_ 108

<b>Οπιοειδή αναλγητικά</b>	
N. Παπαρίζου	110
<b>Μη οπιοειδή αναλγητικά - Φάρμακα συνοδά των αναλγητικών</b>	
A. Ψευδή	119
<b>Επεμβατικές τεχνικές</b>	
Δ. Δίπλας	126

#### ΕΠΙΚΑΙΡΟ ΘΕΜΑ

#### ΝΕΩΤΕΡΕΣ ΑΠΟΨΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΗΣ ΙΔΙΟΠΑΘΟΥΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

##### Συντονιστής: Ι. Κουτσοβέλης

#### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

I. Κουτσοβέλης	133
----------------	-----

#### Γενετική και Υπέρταση

A. Φέρτη, Κ. Γκορίτσας	134
------------------------	-----

#### Η σημασία του νατρίου και ο ρόλος του νεφρού στο χειρισμό του

Θ. Αποστόλου	143
--------------	-----

#### Συμπαθητικό νευρικό σύστημα (ΣΝΣ) και υπέρταση

Σ.Δ. Γκολφινόπουλου	147
---------------------	-----

#### Ο ρόλος του ενδοθηλίου

Μ. Σαμάρκος	151
-------------	-----

#### Ο ρόλος του συστήματος ρενίνης - αγγειοτασίνης

Γ. Τσαούσης, Ι. Κουτσοβέλης, Σ. Τσαούση	159
---	-----

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Αγαπητή/έ συνάδελφε,

Ως πρόεδρος της Οργανωτικής Επιτροπής (Ο.Ε.) του 9ου ετήσιου σεμιναρίου Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαίδευσης (Σ.Ι.Ε.) του νοσοκομείου "Ο Ευαγγελισμός" νοιώθω δικαιολογημένη υπερηφάνεια που βρίσκομαι στην ευχάριστη θέση να προλογίζω τα πρακτικά του σεμιναρίου που σου παραδίδονται κι εφέτος με την έναρξη των εργασιών του. Οπως διαπιστώνεις, τα πρακτικά του εφετινού σεμιναρίου περιλαμβάνονται σε δύο τόμους λόγω της εκτεταμένης ύλης. Επιθυμία της Ο.Ε. ήταν να περιληφθούν τα κείμενα όλων των ομιλιών, συμποσίων, επίκαιρων θεμάτων και επιστημονικών αντιπαραθέσεων και η επιθυμία αυτή έχει υλοποιηθεί στο μέγιστο βαθμό πλην 4 μόνον εισηγήσεων που δεν παραδόθηκαν έγκαιρα παρά τις συνεχείς και μεγάλες προσπάθειες της Εκδοτικής Γραμματείας (Ε.Γ.) που έδωσε και εφέτος μάχη με το χρόνο για να είναι οι τόμοι των πρακτικών έτοιμοι στις ημερομηνίες πραγματοποίησης του σεμιναρίου. Οσοι έχουν εμπειρία από παρόμοια εγχειρήματα θα αναγνωρίσουν ασφαλώς ότι η Ο.Ε και η Ε.Γ. έχουν επιτελέσει πραγματικό άθλο.

Χάρης στη σκληρή δουλειά της Επιστημονικής Επιτροπής (Ε.Ε.), το περιεχόμενο των πρακτικών είναι πράγματι πολυθεματικό, πολύ υψηλού επιστημονικού επιπέδου και απολύτως ανταποκρινόμενο στις ανάγκες ενός προγράμματος συνεχιζόμενης εκπαίδευσης. Ως πρόεδρος της Ο.Ε. νοιώθω την ανάγκη να εκφράσω κι από τη θέση αυτή τις ευχαριστίες και τα συγχαρητήριά μου προς τον πρόεδρο και τα μέλη της Ε.Ε.

Ο κ. Μανώλης Στεφανάκης με το γνωστό του ζήλο και την υπερωριακή δουλειά πέτυχε και εφέτος, εκτός από το άριστο αποτέλεσμα, την έγκαιρη εκτύπωση των δύο τόμων των πρακτικών. Τον ευχαριστώ ειλικρινά.

Αγαπητή/έ συνάδελφε η Οργανωτική Επιτροπή ελπίζει ότι θα εκτιμήσεις τις προσπάθειές της διαβάζοντας τα πρακτικά του σεμιναρίου.

Συναδελφικά  


**ΚΓ Αλεξόπουλος**

Πρόεδρος της Ε.Ε.Π.Ν.Ε.  
και της Ο.Ε. του 9ου σεμιναρίου Σ.Ι.Ε.

## ΣΥΝΔΡΟΜΟ GILBERT

### ΑΓ Γιαλούρης

Με τον όρο σύνδρομο Gilbert περιγράφεται μια οικογενής διαταραχή της μεταβολικής διεργασίας που αποσκοπεί στην απέκκριση της χολερυθρίνης από το ήπαρ. Η πρώτη περιγραφή του συνδρόμου έγινε από τους Gilbert και Lereboullet το 1901 (1). Πρόκειται για μια αρκετά συχνή διαταραχή, ιδιαίτερα στη λευκή φυλή όπου η συχνότητα της υπολογίζεται σε 5-10 % του γενικού πληθυσμού (2).

Το σύνδρομο Gilbert αποτελεί μεταβολικό νόσημα με κύριο χαρακτηριστικό τη μερική ένδεια του ηπατικού ενζύμου “γλυκουρονική τρανσφεράση χολερυθρίνης / 5-διφωσφορικής ουριδίνης” (UGT). Το ενζύμο αυτό καταλύει τη μεταφορά δύο γλυκουρονικών ριζών από το γλυκουρονίδιο της διφωσφορικής ουριδίνης προς το μόριο της χολερυθρίνης. Έτσι η ασύζευκτη (έμμεση) χολερυθρίνη μετατρέπεται σε συζευγμένη (άμεση) η οποία ως υδατοδιαλυτό μόριο μπορεί στη συνέχεια να αποβληθεί από τον οργανισμό μέσω της χολής. Με ανάλογο τρόπο –δηλαδή μέσω γλυκουρονοποίησης- επιτυγχάνεται η αποβολή πολλών φαρμάκων με τη δράση του ίδιου ενζύμου ή ισοενζύμων του. Στους πάσχοντες από σύνδρομο Gilbert διαπιστώνεται περίπου το 30 % της φυσιολογικής δραστηριότητας του ενζύμου (3). Και με αυτό τον περιορισμό όμως η απέκκριση της χολερυθρίνης γίνεται αρκετά ικανοποιητικά εφ’ όσον δεν υπάρχουν ειδικές συνθήκες και γι αυτό ο ίκτερος απουσιάζει ή είναι ηπιότατος.

Η υποκείμενη γενετική διαταραχή είναι μια μετάλλαξη στο γονίδιο του ενζύμου που αποκαλύφθηκε το 1995 (4). Η μετάλλαξη εντοπίζεται στην περιοχή του υποκινητή (promoter region) και συνίσταται στην προσθήκη μιας αλληλουχίας θυμίνης-αδενίνης (TA) πριν από την πολύ σημαντική για το γονίδιο αλληλουχία TATAA. Η μετατροπή της TATA σε TATATAA παρεμποδίζει την προσκόλληση σε αυτήν του παράγοντα μεταγραφής IID με τελικό αποτέλεσμα τη μειωμένη σύνθεση UGT. Η συχνότητα του παθολογικού γονιδίου στο γενικό πληθυσμό και σε άτομα της λευ-

κής φυλής υπολογίζεται σε 35-40 % (5) αλλά κλινική έκφραση του συνδρόμου εμφανίζουν μόνο οι ομοζυγώτες του παθολογικού γονιδίου. Έχουν περιγραφεί και άλλες μεταλλάξεις που μπορεί να ευθύνονται επίσης για μείωση της δραστηριότητας της UGT και άρα για εμφάνιση συνδρόμου Gilbert. Οι μεταλλάξεις αυτές, σπάνιες στη λευκή φυλή είναι αρκετά συχνές στους ασιάτες φορείς του συνδρόμου (6). Διαφορετικές μεταλλάξεις του ίδιου γονιδίου που αφορούν την μεταγραφόμενη περιοχή του οδηγούν σε σοβαρότερη διαταραχή της UGT που περιγράφεται κλινικά ως σύνδρομο Crigler-Najjar.

Σε σημαντικό ποσοστό ατόμων με σύνδρομο Gilbert ανευρίσκεται εκτός από την ένδεια της UGT και μία δεύτερη διαταραχή που επίσης οδηγεί σε άθροιση έμμεσης χολερυθρίνης. Η διαταραχή αυτή είναι είτε ήπια αιμόλυση (7) είτε διαταραχή στην πρόσληψη της χολερυθρίνης από το ηπατοκύτταρο (8), διαδικασία που προηγείται της σύζευξης με γλυκουρονική ρίζα.

Το σύνδρομο Gilbert αποτελεί καλοήγη μεταβολική διαταραχή που δεν επηρεάζει μακροχρόνια ούτε την επιβίωση ούτε τη γενική κατάσταση υγείας του ατόμου. Οι ασθενείς εμφανίζουν ήπιο ίκτερο συνήθως μετά από την εφηβεία. Οι τιμές χολερυθρίνης κυμαίνονται συνήθως στα 1-3 mg/dl ενώ υπό ειδικές συνθήκες (παρατεταμένη νηστεία, εγχείρηση, πυρετός, λοίμωξη, κατάχρηση οινοπνεύματος) αυξάνονται αλλά σπάνια ξεπερνούν τα 5 mg/dl. Με τις συνήθεις εργαστηριακές μεθόδους ποσοστό άνω του 80 % της χολερυθρίνης καταγράφεται ως έμμεση (ασύζευκτη). Με υγρή χρωματογραφία υψηλής πίεσεως όμως ή άλλες ευαίσθητες μεθόδους έχει δείχθει ότι το σύνολο σχεδόν της χολερυθρίνης σε αυτά τα άτομα είναι εμμέσου τύπου. Ο βιοχημικός έλεγχος του ήπατος δεν επηρεάζεται ποτέ ενώ και η βιοψία του οργάνου δίνει απόλυτα φυσιολογική εικόνα. Το ενδεχόμενο να παρεμποδίζεται η απέκκριση ορισμένων φαρμάκων λόγω μειονεκτικής δεσμεύσεως τους με γλυκουρονική ρίζα (κουμαρινικά, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, πατρακεταμόλη) συζητείται αλλά δεν έχει αποδειχθεί μέχρι σήμερα ότι μπορεί να έχει κλινικά



αξιόλογη σημασία (9).

Αρκετός λόγος έχει γίνει για το αν η ύπαρξη του συνδρόμου Gilbert συνεπάγεται κάποιο όφελος για το άτομο. Ειδικότερα –και επειδή η χολερυθρίνη έχει πλέον αναγνωρισθεί ως αξιόλογος αντιοξειδωτικός παράγοντας (10)- συζητείται η πιθανή προστασία που ασκεί η ύπαρξη του συνδρόμου απέναντι στην εμφάνιση στεφανιαίας νόσου ή καρκίνου (11). Υπάρχουν ορισμένα επιδημιολογικά στοιχεία που παρέχουν μία ένδειξη για προστασία έναντι της στεφανιαίας νόσου (12) αλλά ασφαλώς χρειάζονται περισσότερες μελέτες για την επιβεβαίωση μιας τέτοιας υπόθεσης.

Η διάγνωση τίθεται με ασφάλεια με μοριακή ανάλυση του γονιδίου και αποκάλυψη της μεταλλάξεως. Όπου δεν υπάρχει δυνατότητα μοριακής ανάλυσης συνήθως η διάγνωση τίθεται εξ αποκλεισμού άλλων καταστάσεων και κυρίως αιμολυτικών αναιμιών. Σχετική βοήθεια παρέχει και η δοκιμασία νηστείας η οποία συνίσταται σε περιορισμό της πρόσληψης τροφής (300 kcal/day) για δύο ημέρες. Η δοκιμασία θεωρείται θετική για σύνδρομο Gilbert όταν οδηγήσει σε αύξηση της χολερυθρίνης του ορού κατά τουλάχιστον 1,5 mg/dl. Διαγνωστική αξία έχει επίσης και η χορήγηση φαινοβαρβιτάλης που είναι ισχυρός διεγέρτης της UGT και οδηγεί σε μείωση της χολερυθρίνης.

Ειδική θεραπεία του συνδρόμου δεν υπάρχει αλλά ούτε και απαιτείται λόγω της καλοήθους φύσεως του.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Gilbert A, Lereboullet P. La cholemie simple familiale. *Sem Med* 1901; 21 : 241-3.
2. Owens D, Evans J. Population studies on Gilbert's syndrome. *J Med Genet* 1975; 12:152-6.
3. Black M, Biling B. Hepatic bilirubin UDP-glucuronosyl transferase activity in liver disease and Gilbert's syndrome. *N Engl J Med* 1969; 280: 1266-71.
4. Bosma P, Chowdhury J, Bakker C et al. The genetic basis of the reduced expression of bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1 in Gilbert's syndrome. *N Engl J Med* 1995; 333: 1171-5.
5. Monaghan G, Ryan M, Seddon R et al. Genetic variation in bilirubin UDP-glucuronosyltransferase gene promoter and Gilbert's syndrome. *Lancet* 1996; 347: 578-81.
6. Soeda Y, Yamamoto K, Adachi Y et al. Predicted homozygous mis-sense mutation in Gilbert's syndrome. *Lancet* 1995; 346: 1494.
7. Perk P, Blaschke T. Detection of Gilbert's syndrome in patients with hemolysis. *Ann Intern Med* 1972; 77: 527-31.
8. Persico M, Persico E, Bakker C et al. Hepatic uptake of organic anions affects the plasma bilirubin level in subjects with Gilbert's syndrome mutations in UGT<sub>1A1</sub>. *Hepatology* 2001; 33: 627-32.
9. Peters W, Morche R, Roelofs H. Combined polymorphisms in UDP-glucuronosyltransferases 1A1 and 1A6: implications for patients with Gilbert's syndrome. *J Hepatol* 2003; 38: 3-8.
10. Γιαλούρης Α. Χολερυθρίνη και ουρικό οξύ. Βιολογικές ιδιαιτερότητες ή αντιοξειδωτική προστασία; <sup>1</sup> Μετεκπαιδευτική Ημερίδα Ελευθέρων Ριζών Οξυγόνου – Οξειδωτικού Στρες (τόμος Πρακτικών) Αθήνα 2003.
11. Bosma P. Inherited disorders of bilirubin metabolism. *J Hepatol* 2003; 38: 107-17.
12. Mayer M. Association of serum bilirubin concentration with risk of coronary artery disease. *Clin Chem* 2000; 46: 1723-7.

## **ΠΑΡΑΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ**

Συντονιστής: **Θ. Οικονομόπουλος**

### **Μεταβολικές και ενδοκρινολογικές εκδηλώσεις**

**Γ. Δημητριάδης**

Δεν παραδόθηκε κείμενο

# Νευρολογικές εκδηλώσεις

## Δ. Κραβαριτής

Τα παρανεοπλασματικά νευρολογικά κλινικά σύνδρομα (ΠΝΜΣ) αποτελούν “συνοδές διαταραχές του καρκίνου” χωρίς όμως να είναι το άμεσο αποτέλεσμα της μάζας του όγκου ή των μεταστάσεων του. Θεωρούνται αποτέλεσμα έμμεσης ή “απόμακρης”, όπως χαρακτηριστικά αναφέρεται, επίδρασης του καρκίνου στο κεντρικό ή το περιφερικό νευρικό σύστημα.

Οι επιδράσεις του καρκίνου στο νευρικό σύστημα χωρίζονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες: α)τις άμεσες επιδράσεις που εκφράζονται ως μεταστάσεις της νόσου και β)τις έμμεσες επιδράσεις μεταξύ των οποίων περιλαμβάνονται οι αγγειακές διαταραχές, οι ευκαιριακές λοιμώξεις, οι τροφικές διαταραχές, οι ανεπιθύμητες ενέργειες της ακτινοθεραπείας ή της χημειοθεραπείας και οι “απόμακρες” εκδηλώσεις ή παρανεοπλασματικά σύνδρομα (ΠΝΜΣ).

Μολονότι για πολλά χρόνια ως παρανεοπλασματικά σύνδρομα θεωρούνταν όλα τα έμμεσα ή μη μεταστατικά νοσήματα του νευρικού και μυϊκού συστήματος (μη-Μετ-ΝΜΣ) που συνοδεύουν τον καρκίνο, σήμερα ως παρανεοπλασματικά σύνδρομα θεωρούνται μόνο οι “απόμακρες” εκδηλώσεις της νόσου. Οι εκδηλώσεις αυτές αποδίδονται σε αυτοάνοσους αιτιοπαθογενετικούς μηχανισμούς και διαφέρουν από τις υπόλοιπες έμμεσες επιδράσεις του καρκίνου.

### ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ

#### Συχνότητα

Η συχνότητα των ΠΝΜΣ εξαρτάται από το πώς αυτά ορίζονται. Η παρουσία ελαφράς δυσλειτουργίας του νευρικού συστήματος, είτε κλινική είτε ηλεκτροφυσιολογική είναι συνήθης σε ασθενείς με καρκίνο. Η κεντρομελική μυϊκή αδυναμία ή η ήπια περιφερική νευροπάθεια παρουσιάζεται τουλάχιστον στο 6% των ασθενών. Το ποσοστό είναι υψηλότερο όταν στην κλινική εξέταση πρόσθεταν ηλεκτροφυσιολογι-

κοί έλεγχοι, ποσοτικές εργαστηριακές εξετάσεις και βιοψία. Η μεγάλη διακύμανση στη συχνότητα εμφάνισης των παρανεοπλασματικών συνδρόμων αποδίδεται αφ’ ενός μεν στις διαφορετικές μεθοδολογικές προσεγγίσεις αφ’ ετέρου δε στην άτυπη εμφάνιση αυτών των διαταραχών (11).

Τα κλινικώς σημαντικά παρανεοπλασματικά σύνδρομα πιθανόν να παρουσιάζονται σε ποσοστό χαμηλότερο του 3% των ασθενών με μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονος και με καρκίνο των ωθηκών οι οποίοι αποτελούν τους όγκους με την υψηλότερη συχνότητα παρανεοπλασματικών συνδρόμων.

Οι παρανεοπλασματικές νευρολογικές διαταραχές μπορούν να επηρεάσουν οποιοδήποτε τμήμα του νευρικού συστήματος. Ορισμένες από αυτές επηρεάζουν μια μεμονωμένη περιοχή και έναν συγκεκριμένο τύπο κυττάρων. Σε άλλες περιπτώσεις, εμπλέκονται πολλαπλά επίπεδα του νευρικού συστήματος (Πίνακας 1).

#### Διάγνωση

Η διάγνωση των ΠΝΜΣ τίθεται εξ αποκλεισμού άλλων νοσημάτων με ανάλογη συμπτωματολογία, στηρίζεται στην κλινική εξέταση και τεκμηριώνεται με τις εργαστηριακές εξετάσεις.

Οι σημαντικότερες διαφορές που εμφανίζουν οι δυο ομάδες νοσημάτων δηλαδή ΠΝΜΣ και μη-Μετ-ΝΜΣ και οι οποίες θα βοηθήσουν στη διάγνωση είναι οι εξής:

1. Οι νευρολογικές διαταραχές συχνά προηγούνται της εμφάνισης του καρκίνου.
2. Τα περισσότερα ΠΝΜΣ αναπτύσσονται με υποξεία ή προοδευτική μορφή, συχνά εντός ημερών ή εβδομάδων και παραμένουν σταθερά (κατά το χρόνο που ο ασθενής αναζητά τη νευρολογική υποστήριξη).
3. Όταν εκδηλώνεται η ΠΝΜΣ και η κακοήθης νεοπλασία είναι μικρή, εντοπισμένη και αναπτύσσεται βραδέως.
4. Τα παρανεοπλασματικά σύνδρομα συνήθως έχουν προκαλέσει ουσιώδη ανικανότητα κατά τον χρό-

**ΠΙΝΑΚΑΣ 1.** Παρανεοπλασματικά Σύνδρομα που επηρεάζουν το ΝΣ

1. Εγκέφαλος και κρανιακά νεύρα
  - A. Υποξεία εκφύλιση παρεγκεφαλίδος
  - B. Οψόκλονος – Μυόκλονος
  - Γ. Μεταιχμιακή εγκεφαλίτις
  - Δ. Εγκεφαλίτιδα του στελέχους
  - Ε. Εκφύλιση των φωτοϋποδοχέων
2. Γάγγλια του νωτιαίου μυελού και οπισθίων δεσμών
  - A. Νεκρωτική μυελοπάθεια
  - B. Υποξεία κινητική νευρωνοπάθεια
  - Γ. Νόσος κινητικού νευρώνα
  - Δ. Μυελίτις
  - Ε. Αισθητική νευρωνοπάθεια
3. Υποξεία νόσος περιφερικών νεύρων
  - A. Υποξεία ή χρόνια αισθητικοκινητική περιφερική νευροπάθεια
  - B. Οξεία πολυριζονευροπάθεια (Σ. Guillain – Barre)
  - Γ. Πολλαπλή μονονευρίτιδα και Μικροαγγειίτιδα περιφερικών νεύρων
  - Δ. Βραχιόνιος πλεξίτιδα
  - Ε. Νευροπάθεια του αυτονόμου

ΣΤ. Περιφερική νευροπάθεια

Ζ. Περιφερική νευροπάθεια σε παραπρωτεΐναιμία
4. Νευρομυϊκή σύναψη και μυϊκό σύστημα
  - A. Σύνδρομο Lambert- Eaton
  - B. Βαρεία μυασθένεια
  - Γ. Δερματομυοσίτις, Πολυμυοσίτις
  - Δ. Οξεία νεκρωτική μυοπάθεια
  - Ε. Καρκινοειδής μυοπάθειες

ΣΤ. Μυοτονία

Ζ. Καχεκτική μυοπάθεια

Η. Σύνδρομο “Stiff – man”

νο της πρώτης νευρολογικής εκτίμησης. Συμπτώματα ήπια ή συμπτώματα που αυξομειώνονται δεν χαρακτηρίζουν τα ΠΝΜΣ.

Η εξέταση του ΕΝΥ αποκαλύπτει:

1. Μια ήπια αύξηση κυττάρων (30-40κκx)
2. Ήπια αύξηση λευκωμάτων (50-100 mg/dl)
3. Αύξηση των IgG.

Η αύξηση των κυττάρων συνήθως είναι εμφανής μόνον στην αρχή της πορείας της νόσου και εξαφανίζεται έπειτα από μερικές εβδομάδες ή μήνες. Τα αυξημένα επίπεδα IgG ωστόσο ενδέχεται να παραμείνουν. Η ανάλυση των κυττάρων του ΕΝΥ μέσω ανοσοφθορισμού αποκάλυψε ότι ο κυτταρικός τύπος που κυριαρχεί (υπερβαίνει το 75%) είναι Τ λεμφοκύτταρα, με ένα μικρό μέρος Β λεμφοκυττάρων (>10%) και natural killer cells.

**Παθογένεια**

Η αιτιολογία των ΠΝΜΣ παραμένει μέχρι σήμερα

άγνωστη. Την τελευταία όμως δεκαετία η ανίχνευση αντισωμάτων σε ορό και ΕΝΥ ασθενών με ΠΝΜΣ ενίσχυσε σημαντικά την άποψη της συμμετοχής αυτοάνοσων μηχανισμών στην παθογένεια των νοσημάτων αυτών (2).

Φαίνεται ότι οι αυτοάνοσοι μηχανισμοί κινητοποιούνται, όταν το ανοσοποιητικό σύστημα αναγνωρίζει το αντιγόνο του όγκου ως “ξένο”, οπότε ενεργοποιεί μηχανισμούς για την περιχαρακωση του όγκου, οι οποίοι όμως στρέφονται ταυτόχρονα και κατά των κοινών αντιγόνων του νευρικού κυττάρου (“μοριακή μίμηση”).

Τα κύτταρα του όγκου περιέχουν διάφορα αντιγόνα (ογκοαντιγόνα), που εκφράζουν κοινούς αντιγονικούς επιτόπους (δηλαδή με κοινή αλληλουχία αμινοοξέων) με αντιγόνα του νευρικού κυττάρου. Τα κοινά αντιγόνα όγκου και νευρικού ιστού ονομάζονται “ογκονευρωνικά αντιγόνα” και αποτελούν συστατικά της κυτταρικής μεμβράνης, του κυτταροπλάσματος ή του πυρήνα.

Θεωρείται ότι, η εμφάνιση ΠΝΜΣ είναι αποτέλεσμα της ενεργοποίησης ανοσοποιητικών μηχανισμών, που αρχίζει όταν όγκοι -εκτός του ΚΝΣ- εμφανίσουν στην επιφάνειά τους διάφορα ογκονευρωνικά αντιγόνα που αποτελούν φυσιολογικά συστατικά των νευρώνων. Τα αντιγόνα αυτά, υπό φυσιολογικές συνθήκες δεν αναγνωρίζονται ως “ξένα” επειδή ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός (ΑΕΦ) παρέχει στον εγκέφαλο “ανοσολογική προστασία”.

Έτσι στην αρχή δημιουργείται μία ήπια ανοσιακή αντίδραση με στόχο τον περιορισμό του όγκου. Στη συνέχεια όμως, εφ’ όσον ο όγκος εξελίσσεται, οι ανοσολογικοί μηχανισμοί που αναπτύσσει ο ξενιστής έναντι του όγκου αναγνωρίζουν τα ογκονευρωνικά αντιγόνα που εκφράζονται στους νευρώνες ως “ξένα”, αναπτύσσονται δηλαδή διάφοροι αυτοάνοσοι μηχανισμοί. Η αναγνώριση επιτυγχάνεται είτε λόγω της ρήξεως του ΑΕΦ, μέσω των ιντερλευκινών που παράγει ο όγκος, είτε λόγω τροποποίησης της δομής των ίδιων των ανοσιακών κυττάρων.

Ακολουθεί η επαγωγή μιας πολύπλοκης ανοσιακής απόκρισης του ξενιστή με τελικό αποτέλεσμα την παραγωγή αντισωμάτων και την ενεργοποίηση Τ κυττάρων. Από την αντίδραση αντιγόνου- αντισώματος αρχίζει σειρά αλυσωτών διεργασιών που οδηγεί στην καταστροφή του κυττάρου και την εμφάνιση παρανεοπλασματικού νοσήματος. Βέβαια πολλές φορές η ανοσολογική αυτή αντίδραση επιτυγχάνει να περιορίσει τον όγκο, με αποτέλεσμα πολλοί όγκοι που συνοδεύονται από παρανεοπλασματικά σύνδρομα, όταν η διάγνωσή τους γίνεται έγκαιρα, να είναι περιορισμένοι.

Μέχρι σήμερα στους ασθενείς με ΠΝΜΣ έχουν αναγνωρισθεί δύο κατηγορίες αυτοαντισωμάτων, α) τα αντινευρωνικά αντισώματα και β) τα αντισώματα έναντι της νευρομυϊκής σύναψης (Πίνακας 2).

α) Τα αντισώματα που ανιχνεύονται πολυκλωνικά IgG ισότύπου, στρέφονται έναντι διαφόρων συστατικών του νευρώνα, είναι δηλαδή αντινευρωνικά αντισώματα και συγκεκριμένα ενδοκυττάρια πρωτεΐνες. Ονομάζονται “anti-Hu”, “anti-Yo”, και “anti-Ri” από τα δύο πρώτα γράμματα των ονομάτων των ασθενών που ανιχνεύθηκαν για πρώτη φορά. Η ανίχνευσή τους είναι ενδεικτική κακοήθειας, χωρίς ακόμα να έχει αποδειχθεί η ενεργός συμμετοχή τους στην παθογένεση των ΠΝΜΣ. Πρέπει να σημειωθεί ότι σύμφωνα με διάφορους ερευνητές, η ανίχνευση των αντισωμάτων αυτών πρέπει να γίνεται με μεθόδους ανοσοϊστοχημείας και Western- Blot προς αποφυγή ποικίλων μεθοδολογικών σφαλμάτων.

Τα anti-Hu αντισώματα αναγνωρίζουν πρωτεΐνες MB 35-40 KD, εντοπίζονται περισσότερο στον πυρήνα παρά στο κυτταρόπλασμα κυττάρων του όγκου ή του νευρικού κυττάρου. Ανιχνεύονται σε πάσχοντες από μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονος και σπανιότερα σε ασθενείς με καρκίνο προστάτη ή νευροβλάστωμα. Τα κλινικά ΠΝΜΣ με τα οποία συνήθως συνδέονται είναι η αισθητική νευροπάθεια, η εγκεφαλομυελίτις και η συναισθητικοκινητική περιφερική νευροπάθεια (υποξεία ή χρόνια) χωρίς να αποκλείεται η ανίχνευσή τους και σε άλλα ΠΝΜΣ.

Τα anti-Yo αντισώματα αντιδρούν με πρωτεΐνες MB 62 KD που υπάρχουν στο κυτταρόπλασμα των κυττάρων Purkinje της παρεγκεφαλίδας και

των κυττάρων του υποκείμενου όγκου. Η παρουσία τους έχει αναφερθεί σε ασθενείς με γυναικολογικούς καρκίνους (ωοθηκών ή μαστού) που λόγω παρεγκεφαλιδικής βλάβης, εμφανίζουν βαριά κλινική νευρολογική συνδρομή, που ονομάζεται υποξεία παρεγκεφαλιδική εκφύλιση (ΥΠΕ).

Τα anti-Ri αντισώματα συνδέονται με πρωτεΐνες του πυρήνα νεοπλασματικού ή νευρικού κυττάρου MB 55-60 KD και θεωρείται ότι μοιάζουν με τα anti-Hu αντισώματα. Ανιχνεύονται σε ασθενείς με βαρύτατη διαταραχή οφθαλμοκινητικότητας (χαστικές κινήσεις οφθαλμών) και αταξία, ένα σύνδρομο που ονομάζεται οψόκλονος- μύοκλονος. Το σύνδρομο αυτό εμφανίζεται σε παιδιά με νευροβλάστωμα και σπανιότερα σε ενήλικες με καρκίνο πνεύμονος ή μαστού.

β) Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι τα αντισώματα έναντι της νευρομυϊκής σύναψης μετέχουν ενεργά σε αυτοάνοσες διεργασίες πρόκλησης ΠΝΜΣ. Οι ενδείξεις είναι: 1) Η πειραματική μεταβίβαση της νόσου μετά ένεση πλάσματος ή κεκα-θερμμένης IgG ανοσοσφαιρίνης ασθενών με ΠΝΜΣ. 2) Ασθενείς με μυασθένεια ή μυασθενικό σύνδρομο Lambert-Eaton ανταποκρίνονται σε πλασμαφαίρεση ή ανοσοκατασταλτική θεραπεία.

### Αντιμετώπιση

Τα περισσότερα παρανεοπλασματικά σύνδρομα δεν αντιμετωπίζονται και η πορεία τους εξαρτάται από την πορεία του όγκου. Η επιτυχής θεραπεία του υποκείμενου καρκίνου σπάνια οδηγεί στην εξάλειψη των νευρολογικών συμπτωμάτων, ενώ επιφέρει βελτίωση. Οι διάφορες θεραπευτικές προσπάθειες

**ΠΙΝΑΚΑΣ 2.** Παρανεοπλασματικά αντισώματα, οι Συνυπάρχοντες με αυτά. Όγκοι και νευρολογικά ευρήματα.

Αντίσωμα	Συνυπάρχων καρκίνος	Σύνδρομο
Anti-Hu	Μικροκυτταρικός κ. πνεύμονος Νευροβλάστωμα	Εγκεφαλομυελίτις Αισθητική νευροπάθεια
Anti-Yo	Μαστού, ωοθηκών	Παρανεοπλασματική εκφύλιση παρεγκεφαλίδος
Anti-Ri	Μαστού, ωοθηκών	Παρεγκεφαλιδική αταξία
Anti-amphiphysin	Μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονος	Οψόκλονος
Anti-VGCC	Μαστού	Σύνδρομο Stiff-man
Anti-Mysb	Μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονος	Σύνδρομο Lambert-Eaton
Anti-Ma	πολλαπλός	Δυσλειτουργία παρεγκεφαλίδας και στελέχους
Anti-Ta	όρχεος	Μεταιχμιακή εγκεφαλίτις
Anti-Tr	λ. Hodgkin	Παρανεοπλ. εκφύλιση παρεγκεφαλίδος
Anti-CAR	Μικροκυτταρικός καρκίνος	Εκφύλιση φωτούποπνεύμονος, κ.α. δοχέων
Anti-VGKC	Θύμωμα, κ.α.	Νευρομυοτονία (Σ. Isaac)
Anti-CV2	Μικροκυτταρικός καρκίνος	Εγκεφαλομυελίτις πνεύμονος παρανεοπλ. εκφύλιση παρεγκεφαλίδος

με χορήγηση κορτικοειδών, ανοσοκατασταλτικών, γ-σφαιρίνης και η εφαρμογή της πλασμαφαίρεσης, ενώ έχουν δώσει ικανοποιητικά αποτελέσματα σε ασθενείς με Σύνδρομο Lambert-Eaton, σε άλλους ασθενείς η ανταπόκριση είναι ελάχιστη ή ανύπαρκτη (5).

## ΕΙΔΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ

Τα πλέον χαρακτηριστικά από αυτά τα σύνδρομα είναι τα εξής:

### Παρανεοπλασματική εκφύλιση παρεγκεφαλίδος (PCD)

Η παρανεοπλασματική εκφύλιση της παρεγκεφαλίδος μπορεί να είναι επιπλοκή σε οποιοδήποτε κακοήγη όγκο, είναι όμως συνηθέστερη στο μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονος, στους γυναικολογικούς καρκίνους και στη νόσο Hodgkin. Άνδρες και γυναίκες προσβάλλονται εξίσου και η συχνότητα ανά ηλικία έχει άμεση σχέση με την ηλικία εμφάνισης του καρκίνου. Οι νευρολογικές εκδηλώσεις προηγούνται των συμπτωμάτων του καρκίνου σε περισσότερους από τους μισούς ασθενείς. Το μεσοδιάστημα μεταξύ των νευρολογικών συμπτωμάτων και εκείνων του καρκίνου μπορεί να φθάσει τα τέσσερα έτη, ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις ο όγκος δεν θα ανευρεθεί παρά μόνο κατά τη νεκροψία (9, 10).

Το αρχικό σημείο είναι συνήθως η αταξική βάδιση. Αυτή παρουσιάζει προοδευτική επιδείνωση σε διάστημα εβδομάδων ή μηνών με αποτέλεσμα την παρουσία αταξίας τόσο στον κορμό όσο και στα άκρα.

Η δυσαρθρία, ο νυσταγμός και συχνά η καταβολή δυνάμεων είναι επίσης κοινά. Ο ίλιγγος είναι σύνηθες σύμπτωμα καθώς και η διπλωπία. Η εναλλακτική παρουσία των συμπτωμάτων μπορεί να είναι η αιφνίδια έναρξη ή μια αργή επιδείνωση. Η κλινική εικόνα σταθεροποιείται σε στιγμή που ο ασθενής έχει φθάσει σε σοβαρό βαθμό αναπηρίας. Η αυτόματη βελτίωση είναι σπάνια.

Μερικοί ασθενείς παρουσιάζουν ήπιας μορφής άνοια, αλλά η άνοια δεν συσχετίζεται με παθολογικές αλλοιώσεις στον εγκεφαλικό φλοιό. Άλλα λιγότερο κοινά συμπτώματα είναι η δυσφαγία και διαταραχές αισθητικότητας. Η PCD και το σύνδρομο Lambert-Eaton, συχνά συνυπάρχουν σε ασθενείς με μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονος. Η εξέταση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού πιθανόν να είναι φυσιολογική ή να παρουσιάζει μερική λευκοκυττάρωση, ήπια αύξηση λευκωμάτων, αύξηση IgG και ολιγοκλωνικές ζώνες. Η CT και η MRI είναι συνήθως φυσιολογικές κατά τα πρώιμα στάδια της νόσου, όμως αργότερα θα δείξουν παρεγκεφαλιδική ατροφία και διάταση της τέταρτης κοιλίας.

Πολλοί ασθενείς παρουσιάζουν στον ορό και στο ENY αντισώματα κατά των κυττάρων Purkinje. Το πλέον χαρακτηριστικό αντίσωμα είναι το anti-Yo, το οποίο αντιδρά με τα κύτταρα Purkinje του ασθενούς και τον καρκίνο, που είναι συνήθως ο καρκίνος των ωοθηκών (12). (Τα γονίδια που κωδικοποιούν το κυτταρικό αντιγόνο του Purkinje και ανιχνεύθηκαν στον ορό έχουν κλωνοποιηθεί).

Η χαρακτηριστική νευρολογική εικόνα είναι η μεγάλη απώλεια των κυττάρων Purkinje σε όλα τα μέρη της παρεγκεφαλίδας.

Η μερική ή σχεδόν πλήρης ύφεση της PCD μπορεί να γίνει μετά από αντιμετώπιση του πρωτοπαθούς όγκου. Η παρουσία οψόκλονου ως μέρους του παρανεοπλασματικού συνδρόμου αυξάνει την πιθανότητα βελτίωσης μετά από εξαίρεση του πρωτοπαθούς καρκίνου. Τα κορτικοστεροειδή δεν επηρεάζουν την πορεία της νόσου και η πλασμαφαίρεση ή η ενδοφλέβια χορήγηση ανοσοσφαιρίνης σπάνια ωφελούν. Θεωρητικά η ανοσοκατασταλτική θεραπεία θα ωφέλουσε πριν από την μη αναστρέψιμη καταστροφή των κυττάρων Purkinje.

### Σύνδρομο Οψόκλονου- Μυόκλονου

Ο οψόκλονος είναι διαταραχή κίνησης των οφθαλμών που χαρακτηρίζεται από σχεδόν συνεχείς, μη ρυθμικές, με πολλαπλή κατεύθυνση, ακούσιες ταχείες εκκρομοειδείς κινήσεις και οι οποίες μπορεί να συνοδεύονται από ταχεία σύγκλιση και διάνοιξη των βλεφάρων (4). Πρόκειται για χαρακτηριστικό του νευροβλαστώματος στα παιδιά και ορισμένων όγκων στους ενήλικες. Οι κινήσεις επιμένουν όταν τα μάτια είναι κλειστά και κατά τη διάρκεια του ύπνου. Μπορεί να είναι μονήρες εύρημα, συχνά όμως συνοδεύεται από μυόκλονο του κορμού, των άκρων, της κεφαλής, του διαφράγματος, του λάρυγγα, του φάρυγγα και της υπερώας.

Νευροβλάστωμα μπορεί να ανιχνευθεί σε περισσότερο του 50% των παιδιών με οψόκλονο-μυόκλονο, όμως μεταξύ των παιδιών με νευροβλάστωμα, μόνο το 2% αναπτύσσει οψόκλονο-μυόκλονο. Το νευρολογικό σύνδρομο προηγείται της ανίχνευσης του όγκου στους μισούς περίπου ασθενείς. Η θέση του όγκου είναι πολύ πιθανή είτε στον θώρακα είτε στην κοιλιά και η αξιολόγηση πρέπει να περιλαμβάνει προσεκτική ψηλάφηση της κοιλιάς, απεικόνιση με MRI του θώρακα και της κοιλιάς και μέτρηση στην έκκριση ούρων του ομοβαλινικού οξέος και vanillylmandelic acid.

Στα περισσότερα παιδιά η πορεία της νόσου παρουσιάζει έξαρση και ύφεση της νευρολογικής συνδρομής. Η ACTH ή τα p.os χορηγούμενα κορτικο-

στεροειδή, παρέχουν μερική ή πλήρη εξάλειψη των συμπτωμάτων στο 80% των ασθενών μετά από θεραπεία 1-4 εβδομάδων. Οι υποτροπές παρουσιάζονται όταν διακόπτεται η θεραπεία.

Ο οψόκλονος- μυόκλονος μπορεί επίσης να παρουσιασθεί και σε ενήλικες. Περίπου το 20% έχουν υποκείμενο καρκίνο, συνήθως του πνεύμονος. Ένα αντίσωμα το οποίο έχει ορισθεί ως anti-Ri, βρέθηκε στον ορό και σε σχετικά υψηλότερες συγκεντρώσεις στο ENY ενηλίκων. Έχει αναγνωρισθεί μόνο μικρός αριθμός ασθενών με το σύνδρομο anti-Ri. Τα νευροϊστολογικά ευρήματα σε οψόκλονο- μυόκλονο του ενήλικα ποικίλουν. Ορισμένα παρουσιάζουν μη ειδικές ανωμαλίες, ενώ άλλα μοιάζουν με εκείνα της PCD.

Η πρόγνωση για νευρολογική ίαση ή μερική ύφεση είναι καλλίτερη απ' ό,τι είναι στην PCD. Η βελτίωση μπορεί να παρουσιαστεί μετά από αντιμετώπιση του υποκείμενου όγκου και μπορεί να επέλθει αυτόματα. Η κλοναζεπάμη σε μερικές περιπτώσεις παρέχει ύφεση των συμπτωμάτων καθώς και η βιταμίνη Α.

#### **Εγκεφαλομυελίτιδα- αισθητική νευροπάθεια**

Τα κλινικά στοιχεία (χαρακτηριστικά) του συνδρόμου είναι είτε η αισθητική νευροπάθεια είτε η εγκεφαλομυελίτιδα ή και οι δύο (Πίνακας 3).

Όταν συνυπάρχει με τον μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, ένα αυτοαντίσωμα ονομαζόμενο anti-Hu, ανιχνεύεται στο αίμα και το σύνδρομο καλείται σύνδρομο anti-Hu (7).

#### **Παρανεοπλασματική αισθητική νευροπάθεια (PSN)**

Πιθανόν ποσοστό μικρότερο του 20% των ασθενών με υποξεία αισθητική νευροπάθεια έχουν υποκείμενο καρκίνο. Δύο τρίτα των ασθενών με PSN έχουν καρκίνο του πνεύμονος, ιδίως μικροκυτταρικό. Τα αρχικά χαρακτηριστικά είναι το συμμετρικό άλγος, παραισθησίες, δυσαισθησίες και αιμωδία των άκρων. Η απώλεια της αισθητικότητας μπορεί να αρχίσει στους βραχίονες, τα κάτω άκρα και το πρόσωπο. Δυνατόν να παρουσιασθεί ταχεία εξέλιξη των

συμπτωμάτων εντός ωρών ή ημερών. Η απώλεια αισθησίας της θέσης των μελών στο χώρο έχει ως αποτέλεσμα την σοβαρή αισθητική αταξία και την ψευδοαθέτωση των χειρών. Τα τενόντια αντανακλαστικά είναι μειωμένα ή κατηρηγμένα. Η κινητικότητα είναι φυσιολογική ή μόνον ελαφρώς ελαττωμένη. Η μυϊκή αδυναμία και ατροφία, εάν υπάρχει, προκαλείται από προσβολή των κυττάρων των προσθίων κεράτων από συνοδό μυελίτιδα.

Ο ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος δείχνει ότι τα αισθητικά προκλητά δυναμικά είναι απόντα ή ελάχιστα παράγονται, οι κινητικές ταχύτητες αγωγής είναι φυσιολογικές ή ήπια μειωμένες και το ΗΜΓ δεν δείχνει απονεύρωση. Το ENY δείχνει αύξηση λευκώματος, ήπια λεμφοκυττάρωση και ολιγοκλωνικές ζώνες.

Οι παθολογοανατομικές αλλοιώσεις περιορίζονται κυρίως στα γάγγλια των οπισθίων ριζών τα οποία παρουσιάζουν νευρωνική εκφύλιση και διήθηση από λεμφοκύτταρα και μακροφάγα. Οι σκελετικοί μύς παρουσιάζουν αλλοιώσεις ήπιας νευρογενούς ατροφίας.

Η πορεία της νευρολογικής διαταραχής είναι ανεξάρτητη της πορείας του συνυπάρχοντος νεοπλασματος. Η πορεία είναι καμιά φορά αργή. Η αντιμετώπιση του πρωτοπαθούς όγκου, κορτικοστεροειδή, ανοσοκατασταλτικά φάρμακα και η πλασμαφαίρεση δεν ωφελούν στην αντιμετώπιση της PSN (8).

#### **Μεταιχμιακή εγκεφαλίτις**

Η μεταιχμιακή εγκεφαλίτιδα είναι σπάνια επιπλοκή του καρκίνου. Προσβάλλει στον ίδιο βαθμό μεσήλικες άνδρες και γυναίκες. Συνυπάρχει με όγκους των πνευμόνων, ιδιαίτερα τον μικροκυτταρικό καρκίνο, σε τουλάχιστον 70% των περιπτώσεων. Άλλα καρκινώματα και η ν. Hodgkin συνυπάρχουν από καιρού εις καιρόν, όμως η κλινική και ιστολογική εικόνα της μεταιχμιακής εγκεφαλίτιδας είναι σπάνια όταν δεν υπάρχει κάποιος υποκείμενος καρκίνος.

Τα νευρολογικά συμπτώματα μπορεί να προηγηθούν της διάγνωσης του όγκου έως και 2 έτη, μερικές φορές ο καρκίνος δεν ανιχνεύεται παρά μόνο τη στιγμή της νεκροψίας. Τα συμπτώματα συνήθως εξελίσσονται εντός μερικών εβδομάδων, όμως η πορεία μπορεί να είναι πιο αργή. Το άγχος και η κατάθλιψη είναι τα κοινά πρώιμα συμπτώματα, αλλά η σοβαρή απώλεια της πρόσφατης μνήμης είναι το πλέον έντονο χαρακτηριστικό. Άλλες εκδηλώσεις περιλαμβάνουν διέγερση, σύγχυση, παραισθησίες, εστιακές και γενικευμένες κρίσεις και υπνηλία. Η προοδευτική άνοια αποτελεί τον κανόνα, μπορεί όμως να παρουσιασθούν αυτόματες υφέσεις. Στο ENY παρατηρείται

**ΠΙΝΑΚΑΣ 3.** Εγκεφαλομυελίτις- αισθητική νευροπάθεια

<b>Σύνδρομο</b>	<b>Συμπτώματα</b>
Μεταιχμιακή εγκεφαλοπάθεια	Ανοϊκή συνδρομή
Εγκεφαλίτιδα στελέχους	Δυσφαγία, αναπνευστική δυσχέρεια
Παρεγκεφαλιδική εγκεφαλίτις	Αταξία
Μυελίτις	Μυϊκή αδυναμία
Νευροπάθεια του αυτονόμου	Ορθοστατική υπόταση
Αισθητική νευροπάθεια	Απώλεια όλων των ειδών αισθητικότητας

αύξηση του λευκάματος και λεμφοκυττάρωση. Το ΗΕΓφημα μπορεί να είναι α) φυσιολογικό, β) να έχει γενικευμένες βραδυρρυθμίες, γ) ετερόπλευρες ή αμφοτερόπλευρες εστίες κροταφικών βραδέων κυμάτων και αιχμών. Η CT και η MRI είναι συνήθως φυσιολογικά, όμως συχνά περιγράφονται ευρήματα στον κρόταφο.

Οι ιστολογικές αλλοιώσεις ανευρίσκονται στη φαιά ουσία του ιπποκάμπου, στην έλικα του προσαγωγίου, στους μετωπιαίους λοβούς και στους αμυγδαλοειδής πυρήνες. Μερικές φορές προσβάλλονται: ο κερκοφόρος πυρήνας, το κέλυφος του φακοειδούς πυρήνα, η ωχρά σφαίρα, ο θάλαμος, ο υποθάλαμος και οι υποθαλάμιοι πυρήνες. Οι παθολογοανατομικές αλλοιώσεις αφορούν 1) εκτεταμένη απώλεια νευρώνων 2) αντιδραστική γλοίωση και 3) περιαγγειακή διήθηση εκ' λεμφοκυττάρων. Ορισμένοι ασθενείς με κλινικά συμπτώματα μεταιχμιακής εγκεφαλίτιδας δεν παρουσιάζουν ιστολογικές αλλοιώσεις στον εγκέφαλο.

Καμιά δεν είναι απόλυτα ικανοποιητική. Περιστασιακά μπορεί να παρατηρηθούν αυτόματες υφέσεις ή και βελτίωση μετά από αντιμετώπιση του υποκείμενου όγκου.

#### **Εγκεφαλίτιδα του στελέχους (ή προμηκική εγκεφαλίτιδα)**

Συνήθως συνυπάρχει με κλινική και ιστολογική εικόνα εγκεφαλομυελίτιδας. Συχνά συνυπάρχει με μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονος, μπορεί όμως να εμφανισθεί και χωρίς την ύπαρξη κακοήθειας (1).

Τα νευρολογικά συμπτώματα πιθανόν να προηγηθούν ή να ακολουθήσουν την ανακάλυψη της κακοήθειας και πιθανόν να παρουσιασθούν όταν ο όγκος βρίσκεται σε ύφεση. Η κλινική εικόνα χαρακτηριστικά ποικίλλει ανάλογα με τα τμήματα του στελέχους που έχουν προσβληθεί. Τα πλέον συνήθη χαρακτηριστικά είναι ο ίλιγγος, η αταξία, ο νυσταγμός, οι έμετοι, η προμηκική παράλυση, οι οφθαλμοκινητικές διαταραχές και η πυραμιδική συνδρομή. Λιγότερο συνήθη είναι η κώφωση, μυοκλονίες άνω άκρων, υποαερισμός και κινητικές διαταραχές περιλαμβανομένου και του παρκινσονισμού (11).

Οι ιστολογικές αλλοιώσεις είναι παρόμοιες με εκείνες που παρατηρούνται σε άλλες μορφές παρανεοπλασματικής εγκεφαλομυελίτιδος. Καμιά αντιμετώπιση δεν ωφελεί, συμπεριλαμβανομένης και της αντιμετώπισης του υποκείμενου όγκου.

#### **Μυελίτις**

Αποτελεί συνήθως μέρος του συνδρόμου της εγκεφαλομυελίτιδος. Η φλεγμονώδης διήθηση είναι επίσης παρούσα στον εγκέφαλο και στα νωτιαία γάγ-

γλια.

Κύριο κλινικό στοιχείο είναι η κατά τόπους μυϊκή ατροφία και αδυναμία, ενίοτε συνδυασμένη με δεσμιώσεις. Η προσβολή επικρατεί στα άνω άκρα επειδή προεξέχει η προσβολή του αυχενικού μυελού. Σοβαρή αδυναμία του αυχένος και των μεσοπλευριών μυών πιθανόν να προκαλέσει αναπνευστική ανεπάρκεια. Πυραμιδική συνδρομή μπορεί να εμφανισθεί συνεπεία βλάβης της πυραμιδικής οδού ή του στελέχους, ενώ μπορεί να συνυπάρχουν και εκδηλώσεις από το αυτόνομο νευρικό σύστημα.

#### **Εκφύλιση του αμφιβληστροειδούς**

Συνήθως συνυπάρχει με μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονος. Τα συμπτώματα πιθανόν να αρχίσουν στον ένα οφθαλμό. Επεισοδιακές εμφανίσεις οπτικών σκοτωμάτων και νυκταλωπία ακολουθούνται από ταχύτατα προοδευτική, ανώδυνη απώλεια της οπτικής οξύτητας. Στην αρχή της πορείας, η εξέταση δείχνει δακτυλιοειδή σκοτώματα, στένωση των αρτηριών του αμφιβληστροειδούς και σχετική διατήρηση της οπτικής οξύτητας. Αργότερα, τα μεγάλα κεντρικά σκοτώματα και η απώλεια της οπτικής οξύτητας είναι σαφή. Το ENY είναι φυσιολογικό. Το ηλεκτρο-αμφιβληστροειδογράφημα είναι παθολογικό ενώ τα οπτικά προκλητά δυναμικά είναι φυσιολογικά.

Τα ιστολογικά ευρήματα είναι: 1) Εκτεταμένη εκφύλιση και απώλεια κυττάρων υποδοχέων των φωτεινών ερεθισμάτων, 2) Απώλεια πυρήνων της εξωτερικής πυρηνικής στοιβάδας, 3) Μακροφάγα που περιέχουν κοκκία μελανίνης στις έξω αμφιβληστροειδικές στοιβάδες και το χρωστικό επιθήλιο του αμφιβληστροειδούς.

Έχουν ανιχνευθεί αντισώματα στον ορό ορισμένων ασθενών με παρανεοπλασματική εκφύλιση του αμφιβληστροειδούς. Ο υποκείμενος όγκος είναι συνήθως μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονος, όμως και άλλοι όγκοι προκαλούν παρόμοια αντισώματα.

#### **Υποξεία κινητική νευρωνοπάθεια (SMN)**

Συνυπάρχει με νόσο του Hodgkin και άλλα κακοήθη λεμφώματα. Τα νευρολογικά συμπτώματα αρχίζουν οποτεδήποτε κατά την πορεία της κακοήθειας, συνήθως όμως μετά από τη διάγνωση του όγκου, σε χρόνο κατά τον οποίο ο όγκος βρίσκεται σε ύφεση και συχνά μετά από ακτινοθεραπεία του εγκεφάλου ή παρα-αορτική ακτινοθεραπεία. Οι ασθενείς παρουσιάζουν υποξεία, προοδευτική, ανώδυνη και συχνά κατά τόπους προσβολή του κατώτερου κινητικού νευρώνα. Συχνότερα πλήττει τα κάτω άκρα από ότι τα άνω. Η βλάβη περιορίζεται στους κατώτερους



κινητικούς νευρώνες του νωτιαίου μυελού και δεν συμπεριλαμβάνει τον προμήκη. Η διαταραχή αισθητικότητας εάν υπάρχει, είναι ήπια. Οι ταχύτητες αγωγής των νευρών είναι φυσιολογικές ή ελαφρώς μειωμένες, όμως το ΗΜΓφημμα παρουσιάζει απονεύρωση. Το ENY είναι χωρίς κύτταρα με μικρή αύξηση λευκώματος. Η MRI του νωτιαίου μυελού είναι συνήθως φυσιολογική. Η πορεία της νευροπάθειας είναι ανεξάρτητη από τη δραστηριότητα της υποκείμενης νεοπλασίας. Γενικά η αδυναμία δεν προκαλεί αναπηρία και σταθεροποιείται ή βελτιώνεται αυτόματα μετά από μήνες ή έτη. Καμιά θεραπεία δεν είναι αποτελεσματική (5).

Η ιστολογική εξέταση παρουσιάζει: 1) Εκφύλιση των κυττάρων των προσθίων κεράτων, 2) Απομυελίνωση και πιθανόν αξονική βλάβη των προσθίων ριζών, 3) Νευρογενή μυϊκή ατροφία. Επίσης μπορεί να εμφανισθούν αλλοιώσεις των πλαγίων δεσμών, τυπικές πλαγίας μυατροφικής σκλήρυνσης. Η SMN πιθανόν να προκαλείται από ευκαιριακή ιογενή λοίμωξη των προσθίων κεράτων. Η συνύπαρξη με λεμφώματα – όγκοι που συνυπάρχουν με ανοσοκαταστολή – συνηγορεί υπέρ της υπόθεσης της ευκαιριακής ιογενούς λοίμωξης.

### **Νόσος κινητικού νευρώνα (Πλαγία μυατροφική σκλήρυνση)**

Η υπόθεση που θεωρεί την παρανεοπλασματική μορφή πλαγίας μυατροφικής σκλήρυνσης δεν έχει αποδειχθεί. Η συχνότητα συνύπαρξης των δύο νόσων είναι περισσότερο από συμπτωματική. Περιγράφονται ασθενείς με αργά προοδευτική νόσο του κινητικού νευρώνα με όγκους σε διάφορα σημεία του σώματος. Η νευρολογική νόσος αναπτύσσεται προτού αναγνωρισθεί ο καρκίνος στους μισούς περίπου ασθενείς (5, 6).

### **Περιφερική νευροπάθεια (PN)**

Μία ήπια αισθητικοκινητική περιφερική νευροπάθεια είναι συνήθης σε ασθενείς με καρκίνο. Πολλοί καρκινοπαθείς έχουν μεταβολικές και τροφικές διαταραχές που προκαλούν την νευροπάθεια και η ύπαρξη μιας πραγματικά παρανεοπλασματικής PN τίθεται υπό αμφισβήτηση. Μεταξύ των ασθενών με μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονος η συχνότητα της PN δεν αυξάνεται κατά τα πρώτα στάδια της νόσου είναι όμως παρούσα σε όλους τους ασθενείς όταν έχουν χάσει 15% ή περισσότερο από το σωματικό τους βάρος. Η κακή διατροφή πιθανόν προκαλεί ή επιδεινώνει τη PN στους περισσότερους ασθενείς με καρκίνο. Μια βαριά παρανεοπλασματική PN μπορεί να παρουσιασθεί αλλά είναι πιο σπάνια. Πε-

ρίπου 5-10% των ασθενών που παρουσιάζονται στον νευρολόγο για PN και που δεν είναι γνωστό ότι έχουν καρκίνο ή άλλη συστηματική νόσο, αποδεικνύεται ότι έχουν καρκίνο εάν η αρχική αξιολόγηση δεν αποκάλυψει άλλο αίτιο (π.χ. έλλειψη βιταμινών ή σακχαρώδη διαβήτη) (5, 6).

### **Μυασθενικό σύνδρομο Lambert- Eaton (LEMS)**

Το LEMS είναι προσυναπτική διαταραχή της νευρομυϊκής σύναψης η οποία εξ' αρχής περιγράφηκε με συνυπάρχουσα κακοήθεια, συνήθως μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονος. Ο πιθανός παθογενετικός μηχανισμός στους περισσότερους ασθενείς είναι αυτοάνοση διαδικασία που κατευθύνεται εναντίον των διαύλων ασβεστίου στις τελικές νευρικές απολήξεις. Παρουσιάζεται συνήθως σε ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 40 ετών και προσβάλλει στον ίδιο βαθμό άνδρες και γυναίκες. Το ήμισυ των ασθενών με LEMS έχουν κάποια κακοήθεια και εξ' αυτών το 80% έχουν μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονος (10, 11).

Ο καρκίνος πιθανόν να ανακαλυφθεί αρκετά χρόνια πριν ή μετά την έναρξη των συμπτωμάτων. Η κεντρομελική αδυναμία, κυρίως των κάτω άκρων, είναι το κύριο σύμπτωμα. Οι προσβεβλημένοι μύες μπορεί να έχουν άλγος ή και ευαισθησία κατά την ψηλάφηση. Οι στοματοφαρυγγικοί και οι οφθαλμικοί μύες επηρεάζονται σε μικρό βαθμό. Η μυϊκή ισχύς αρχικά μπορεί να βελτιωθεί μετά από άσκηση ενώ επιδεινώνεται αργότερα. Το "tensilon test" δεν παρουσιάζει βελτίωση των συμπτωμάτων, σε αντίθεση με τη βαρεία μυασθένεια. Τα τενόντια αντανακλαστικά είναι μειωμένα ή κατηρημένα, συχνά όμως παρουσιάζουν αύξηση με τη συνεχή πλήξη του τένοντα ή τη συνεχή μυϊκή σύσπαση. Η ξηροστομία αποτελεί σύνηθες σύμπτωμα δυσλειτουργίας του αυτόνομου ν. συστήματος, αλλά χαρακτηριστική είναι η σεξουαλική ανικανότητα και η ορθοστατική υπόταση.

Η διάγνωση του LEMS επιβεβαιώνεται με το ΗΜΓφημμα. Το χαρακτηριστικό εύρημα είναι το αρχικά χαμηλό ύψος των μυϊκών δυναμικών και η περαιτέρω μείωσή του μετά από επαναληπτικά ερεθίσματα συχνότητας 1-5 /sec. Αύξηση του ύψους των μυϊκών δυναμικών παρατηρείται με επαναληπτικά ερεθίσματα συχνότητας 20-40 /sec ή μετά από βραχείας διάρκειας μυϊκή σύσπαση.

Μόλις τεθεί η διάγνωση, επιβάλλεται μια ενδελεχής έρευνα για την υποκείμενη κακοήθεια, κυρίως για μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα. Οι αδυναμικές εκδηλώσεις μπορεί να βελτιωθούν μετά την αποτελεσματική αντιμετώπιση του καρκίνου.

Η αγωγή με υδροχλωρική γουανιδίνη προκαλεί αύξηση της απελευθέρωσης Ach και προσωρινή βελτίωση της δύναμης σε αρκετούς ασθενείς (5-10 mg/kg σε 2-4 δόσεις). Το αποτέλεσμα ενισχύεται με την προσθήκη πυριδοστιγμίνης (30-60 mg/ 4ωρο). Οι παρενέργειες είναι σημαντικές (αρρυθμίες, ηπατική βλάβη, παγκρεατική δυσλειτουργία, αταξία, σύγχυση, αιματολογικές διαταραχές). Επίσης δίνεται διαμιννοπυριδίνη 5-25mg x 3 με βελτίωση κυρίως των συμπτωμάτων από το αυτόνομο Ν.Σ. Αν αποτύχει η θεραπεία και η αδυναμία είναι σημαντικού βαθμού δίνεται ανοσοκατασταλτική θεραπεία με πρεδνιζόνη ή αζαθειοπρίνη ή κυκλοσπορίνη, όπως και στη βαρεία μασθενία.

### **Πολυμυοσίτις ή Δερματομυοσίτις με συνυπάρχουσα Νεοπλασία**

Από παλαιά έχει τεθεί η υποψία συνύπαρξης κακοήθειας και πολυμυοσίτιδος, ιδιαίτερα δε δερματομυοσίτιδος. Αρχικά θεωρείτο ότι η συχνότητα αυτής της συνύπαρξης ήταν περίπου 50%, όμως σύγχρονες μελέτες έδειξαν ότι ήταν πολύ χαμηλότερη, περίπου 10-20%. Σε ηλικιωμένους ασθενείς, ιδίως σε εκείνους με δερματομυοσίτιδα, η συχνότητα της συνυπάρχουσας νεοπλασίας είναι υψηλότερη, φθάνοντας το 100%. Ο τύπος της νεοπλασίας είναι συνήθως καρκίνωμα (μαστού, πνεύμονος, ωθηκών και στομάχου). Από πρακτικής άποψης, σωστό είναι να διενεργείται ενδελεχής έλεγχος για κακοήθεια σε κάθε ενήλικα ασθενή με προσβολή πλουμυοσίτιδας ή δερματομυοσίτιδας.

Ως προς τη θεραπεία υπάρχει ομόφωνη αποδοχή της αγωγής με κορτικοειδή ή άλλου τύπου ανοσοκαταστολή ή συνδυασμό των δύο (11).

### **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Alamowitch S, Graus F, Uchuya M, et al. Limbic

encephalitis and small cell lung cancer- clinical and immunological features. *Brain* 1997; 120:923-928.

2. Βουμβουράκης Κων/νος. Παρανεοπλασματικά σύνδρομα του νευρικού και του μυϊκού συστήματος: Κλινική σημασία και αιτιοπαθογενετικές προσεγγίσεις. *Νευρολογία* 1999; 8:22-31.

3. Cher LM, Hochberg FH, Teruya J, et al. Therapy for paraneoplastic neurologic syndromes in six patients with protein A column immunoadsorption. *Cancer* 1995; 75:1678-1683.

4. Connolly AM, Pestronk A, Mehta S, et al. Serum autoantibodies in childhood opsoclonus- myoclonus syndrome: an analysis of antigenic targets in neural tissues. *J. Pediatr.* 1997; 130:878-884.

5. Forsyth PA, Dalmau J, Graus F, et al. Motor neuron syndromes in cancer patients. *Ann Neurol* 1997; 41:722-730.

6. Gordon PH, Rowland LP, Younger DS, et al. Lymphoproliferative disorders and motor neuron disease: an update. *Neurology* 1997; 48:1671-1678.

7. Graus F, Bonaventura I, Uchuya M, et al. Indolent anti-Hu-associated paraneoplastic sensory neuropathy. *Neurology*. 1994; 44:2258-2261.

8. Graus F, Dalmau J, Rene R, et al. Anti-Hu antibodies in patients with small-cell lung cancer: association with complete response to therapy and improved survival. *J Clin Oncol* 1997a;15:2866-2872.

9. Graus F, Dalmau J, Valldeoriola F, et al. Immunological characterization of a neuronal antibody (anti-Tr) associated with paraneoplastic cerebellar degeneration and Hodgkin's disease. *J Neuroimmunol* 1997b;74:55-61.

10. Mason WP, Graus F, Lang B, et al. Small-cell lung cancer, paraneoplastic cerebellar degeneration and the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Brain* 1997;120:1279-1300.

11. Posner JB. *Neurologic Complications of Cancer*. Philadelphia: Davis, 1995.

12. Verschuuren J, Chuang L, Rosenblum MK, et al. Inflammatory infiltrates and complete absence of Purkinje cells in anti-Yo associated paraneoplastic cerebellar degeneration. *Acta Neuropathol* 1996;91:519-525.

# Αιματολογικές εκδηλώσεις

Ε. Παπαγεωργίου

Δεν παραδόθηκε κείμενο

# Δερματολογικές εκδηλώσεις

## Κ.Β. Νούτσης

Δερματολογικές εκδηλώσεις δυνατόν να αποτελούν δείκτη εν τω βάθει κακοήθους νεοπλασίας. Η συσχέτιση του καρκίνου προς το δερματικό δείκτη είναι ποικίλη. Π.χ. η επίκτητη χνοώδης υπερτρίχωση αποτελεί δείκτη για πολλά κακοήθη νεοπλασμάτα, ενώ το νεκρολυτικό μεταναστευτικό ερύθημα είναι πολύ ειδικό για τον όγκο του παγκρέατος, που παράγει γλυκαγόνο. Έγινε μια προσπάθεια για ομαδοποίηση των παρανεοπλασματικών δερματοπαθειών με βάση την κλινική εικόνα. Η έλλειψη γνώσεων για τη βιοχημική συσχέτιση προς τη νεοπλασία δεν επιτρέπει την ταξινόμηση με βάση την παθοφυσιολογική προσέγγιση (1).

**ΟΡΙΣΜΟΣ:** Τι αποτελεί ένα αληθές παρανεοπλασματικό σύνδρομο;

Υπάρχουν δύο απαραίτητα κριτήρια: 1) η δερματοπάθεια θα πρέπει να εμφανίζεται μετά τη γένεση του κακοήθους όγκου και 2) η δερματοπάθεια και ο κακοήθης όγκος θα πρέπει να ακολουθούν παράλληλη πορεία (2). Το δεύτερο κριτήριο σημαίνει ότι η αφαίρεση του όγκου προκαλεί υποχώρηση της δερματοπάθειας, ενώ η υποτροπή του όγκου επιφέρει επανεμφάνιση της δερματοπάθειας. Οι παρανεοπλασματικές δερματοπάθειες θα πρέπει να έχουν αποδεδειγμένη συσχέτιση δερματικού εξανθήματος και όγκου. Αυτό είναι εύκολο, όταν η δερματοπάθεια και ο καρκίνος είναι σπάνια. Αποτελεί όμως σημαντικό πρόβλημα, όταν η δερματοπάθεια είναι πολύ συχνή, όπως οι σηγγατορροϊκές υπερκερατώσεις στο σημείο Leser Trelat και η πιθανή συσχέτιση με ευρύ φάσμα συχνών νεοπλασιών.

### ΜΕΛΑΝΙΖΟΥΣΑ ΑΚΑΝΘΩΣΗ (M.A.–Acanthosis nigricans)

Η M.A. αποτελεί δερματικό δείκτη κυρίως ινσουλινοαντοχής (insulin resistance) και σπανίως εν τω βάθει νεοπλασίας.

Η M.A. διαιρείται σε καλοήθη-συχνότερη και κακοήθη-σπανιότερη (3). Η καλοήθης M.A. δυνατόν να είναι ιδιοπαθής ή δευτεροπαθής, οφειλόμενη σε παχυσαρκία, ενδοκρινοπάθειες, όπως: διαβήτης, σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (stein-Leventhal) νόσο Addison, όγκους υποφύσεως, επιφυσίωμα ή σε φάρμακα, όπως: τεστοστερόνη, νικοτινικό οξύ, γλυκοκορτικοειδή, αντισυλληπτικά, διαιθυλστυλβεστόλη. Κλινικά η καλοήθης και κακοήθης M.A. μοιάζουν και εκδηλώνονται με γκριζωπή, συμμετρική, βελούδινη πάχυνση του δέρματος και επίταση των πτυχών. Οι βλάβες εντοπίζονται στις μασχάλες, λαιμό, βουβωνικές περιοχές, ομφαλό, περιεδρική χώρα, περιοχές έμπροσθεν των αγκώνων και όπισθεν των γονάτων και σπανιότερα στο στόμα, οισοφάγο, φάρυγγα, λάρυγγα, βλεννογόνους πρωκτογεννητικής περιοχής. Αντίθετα προς την καλοήθη M.A., η κακοήθης M.A. έχει ξαφνική έναρξη, ταχεία επέκταση, εντονότερο κνησμό, διάχυτη υπερκεράτωση, παλαμών – πελμάτων και δυνατόν να συνυπάρχει με εξανθηματικές πολυάριθμες σηγγατορροϊκές υπερκερατώσεις. Η κακοήθης M.A. συνήθως οφείλεται σε ενδοκοιλιακό όγκο, συχνότερα αδενοκαρκίνωμα στομάχου και σπανιότερα καρκίνο χοληδόχου κύστεως, ήπατος, πνευμόνων, λέμφωμα Hodgkin, σπογγοειδή μυκητίαση (4-6). Η καλοήθης και κακοήθης M.A. έχουν όμοια ιστολογική εικόνα με υπερκεράτωση, μικρή ακάνθωση και θηλωμάτωση χορίου. Η βελούδινη υφή του δέρματος οφείλεται στη θηλωμάτωση και η υπέρχρωση κυρίως στην υπερκεράτωση.

Η κακοήθης M.A. συνδέεται με αυξημένη έκκριση από τα καρκινικά κύτταρα transforming growth factor (1).

### ΥΠΕΡΑΚΑΝΘΩΣΗ ΠΑΛΑΜΩΝ

#### (Acanthosis palmaris, tripe palms, pachydermatoglyphy)

Χαρακτηρίζεται από έντονα ρυτιδωμένο, πεπαχυμένο με βελούδινη υφή, δέρμα των παλαμών και πελμάτων, με επίταση των δερματικών ακρολοφιών. Δυνατόν να συνυπάρχει με μελανίζουσα ακάνθωση

και πιο συχνά συσχετίζεται με καρκίνο στομάχου και πνευμόνων και σπανιότερα με καρκίνους άλλων συμπαγών οργάνων, και ερυθροδερμική ψωρίαση (7,8).

## ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΚΟΛΛΑΓΟΝΟΥ

### ΔΕΡΜΑΤΟΜΥΟΣΙΤΙΔΑ

Στους ενήλικες η δερματομυοσίτιδα συχνότερα και η πολυμυοσίτιδα σπανιότερα μπορεί να συσχετίζονται με εν τω βάθει κακοήθεια με συχνότητα που ποικίλλει από 6-50% ανάλογα με τις ομάδες ηλικιών (9). Σπάνια αναφέρονται στη βιβλιογραφία περιπτώσεις δερματομυοσίτιδος στην παιδική ηλικία, σχετιζόμενες με νεοπλασία (10). Η δερματομυοσίτιδα συνδέεται συχνότερα με καρκίνο των πνευμόνων στους άνδρες και καρκίνο του μαστού και των ωοθηκών στις γυναίκες. Οι κλινικές εκδηλώσεις δερματομυοσίτιδος είναι ίδιες σε ασθενείς με ή χωρίς συνυπάρχουσα νεοπλασία, αν και μερικοί συγγραφείς θεωρούν την εμφάνιση δερματικών νεκρωτικών βλαβών και την αυξημένη ΤΚΕ ως ένδειξη νεοπλασίας σε ασθενείς με δερματομυοσίτιδα (11).

### ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟΣ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΗΣ ΛΥΚΟΣ

Σπάνια σχετίζεται με κακοήγη νεοπλασία και πιο συχνά με λέμφωμα ή θύμωμα. Αναφέρεται συσχέτιση ερυθρηματώδους πέμφιγος (ερυθηματώδης λύκος, σημηματορροϊκή δερματίτιδα, πέμφιγα) με κακοήθες θύμωμα και μυασθένεια gravis (1).

### ΣΚΛΗΡΟΔΕΡΜΙΑ

Η συστηματική σκληροδερμία πολύ σπάνια συσχετίζεται με εσωτερική κακοήθεια. Μόνον ο καρκίνος των πνευμόνων έχει σταθερή συσχέτιση με χρόνια πνευμονική ίνωση σε ασθενείς με συστηματική σκληροδερμία (1).

### ΙΣΧΑΙΜΙΑ ΤΩΝ ΔΑΚΤΥΛΩΝ

#### (Digital ischaemia, Cutaneous ischaemia, peripheral ischaemia)

Επίμονη, επώδυνη ισχαιμία των δακτύλων με κλινική εικόνα ασυνήθους συνδρόμου Raynaud, εξελισσόμενη σε γάγγραινα έχει συσχετισθεί με ποικίλους όγκους, όπως καρκίνωμα παγκρέατος, στομάχου, λεπτού εντέρου, ωοθηκών, νεφρών καθώς και με λέμφωμα και λευχαιμία (12,13). Ιστολογικά υπάρχουν στοιχεία αγγειίτιδος.

Στην αληθή πολυκυτταραιμία η περιφερική δερ-

ματική ισχαιμία οφείλεται στην αυξημένη γλοιότητα του αίματος, που μπορεί να προκαλέσει φλεβική θρόμβωση. Σε ασθενείς με λευχαιμία ο αυξημένος αριθμός λευκοκυττάρων προκαλεί λευκόσταση (leukostasis). Η ισχαιμία η παρατηρούμενη, στην κρουσφαιριναιμία οφείλεται στην αυξημένη γλοιότητα του αίματος. Η κρουσφαιριναιμία δυνατόν να συσχετίζεται με πολλαπλόν μυέλωμα ή λέμφωμα (14).

### ΠΟΡΦΥΡΙΚΟ ΕΞΑΝΘΗΜΑ (Purpura)

Πορφυρικό εξάνθημα ως παρανεοπλασματική εκδήλωση δυνατόν να προκληθεί με ποικίλους μηχανισμούς, όπως θρομβοπενία, consumption coagulopathy, υπερ-γ-σφαιριναιμία, ευθραυστότητα αγγείων, αγγειίτιδα. Η αυτοάνοσος θρομβοπενική πορφύρα πιο συχνά συσχετίζεται με το λέμφωμα και τη νόσο Hodgkin. Η διάσπαρτη ενδαγγειακή πήξη (disseminated intravascular coagulation) σχετικά συχνά συνδέεται με οξεία λεμφογενή και μυελογενή λευχαιμία. Οι καρκινοπαθείς συχνά εμφανίζουν βιοχημικά ευρήματα διάχυτης ενδαγγειακής πήξεως, σπάνια όμως πλήρη κλινική εικόνα. Το πορφυρικό εξάνθημα δυνατόν να συσχετίζεται με υπερ-γ-σφαιριναιμία και πολλαπλόν μυέλωμα ή λέμφωμα. Πορφυρικό εξάνθημα των άκρων συνδυαζόμενο με φαινόμενο Raynaud, δυνατόν να οφείλεται στην παρουσία κρουσφαιρινών. Η ψηλαφητή πορφύρα (λευκοκυττοκλαστική αγγειίτις) σπάνια δυνατόν να οφείλεται σε ακανθοκυτταρικό καρκίνο των βρόγχων, καρκίνο νεφρών, λευχαιμία, λέμφωμα (15). Η αγγειίτιδα η σχετιζόμενη με κακοήθεις νεοπλασίες, δεν διαφέρει κλινικά από την αγγειίτιδα την οφειλόμενη σε μή νεοπλασματικά αίτια. Η οζώδης περιαρτηρίτιδα έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με λευχαιμία εκ τριχωτών κυττάρων, οξεία λεμφογενή λευχαιμία και πολλαπλόν μυέλωμα (17,18).

### ΜΕΤΑΝΑΣΤΕΥΤΙΚΑ ΕΡΥΘΗΜΑΤΑ (Migratory erythemas)

Υπάρχουν τρεις κύριες ποικιλίες μεταναστευτικών ερυθρημάτων, σχετιζομένων με εν τω βάθει νεοπλασίες.

#### α) ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΝ ΓΥΡΟΕΙΔΕΣ ΕΡΥΘΗΜΑ (Erythema gyratum repens)

Σπάνιο, παράξενο, δερματικό εξάνθημα με κινούμενες συγκεντρικές, ψηλαφητές, ερυθρηματώδεις, κυματοειδείς, ταινιοειδείς βλάβες που μοιάζουν με τα "νερά" κορμού δένδρου. Οι ταινιοειδείς αυτές βλάβες κινούνται με ταχύτητα 1cm την ημέρα. Το εξάνθημα συχνά καταλαμβάνει ολόκληρο τον κορμό. Το

erythema gyratum repens είναι εξαιρετικά σπάνιο και σχετίζεται σχεδόν πάντοτε με εσωτερική κακοήθεια, όπως: καρκίνο μαστού, πνευμόνων, ουροδόχου κύστεως, προστάτου, τραχήλου μήτρας, στομάχου, οισοφάγου καθώς και με πολλαπλόν μυέλωμα. Η αφαίρεση του όγκου επιφέρει υποχώρηση του εξανθήματος (19).

### β) ΝΕΚΡΟΛΥΤΙΚΟ ΜΕΤΑΝΑΣΤΕΥΤΙΚΟ ΕΡΥΘΗΜΑ (Necrolytic migratory erythema, glucagonoma syndrome)

Χαρακτηριστικό εξάνθημα, αποτελεί δείκτη σχετιζόμενο με όγκο των α-κυττάρων του παγκρέατος (20,21). Αρχίζει με ερύθημα και επιπολής διαβρώσεις. Ακολουθεί η εμφάνιση φυσαλίδων και πομφολύγων που σχηματίζουν πολυκυκλικές εφελκιδώδεις βλάβες στο πρόσωπο και τις παρατριμματικές περιοχές. Το εξάνθημα επεκτείνεται στις κνήμες, άκρους πόδες, άκρες χείρες και συχνά συνυπάρχουν στοματίτις, γλωσσίτις, δυστροφία ονύχων, αλωπεκία, απώλεια βάρους, αναιμία, διαβήτης. Οι ασθενείς παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα γλυκαγόνου, μειωμένη ανοχή γλυκόζης, ελαττωμένα επίπεδα αμινοξέων στο αίμα. Η αφαίρεση του όγκου επιφέρει υποχώρηση του εξανθήματος μέσα σε 48 ώρες (22). Η ιστολογική εικόνα με ψωριασιοειδή υπερπλασία της επιδερμίδος και νέκρωση των ακανθωτών κυττάρων στις ανώτερες στιβάδες ομοιάζει με την παρατηρούμενη σε δερματοπάθειες οφειλόμενες σε τοξική επίδραση επί των κερατινοκυττάρων, λόγω ελλείψεως αμινοξέων, όπως στην εντεροπαθητική δερματίτιδα και την πελλάγρα. Η βιοψία θέτει την υποψία. Η διάγνωση επιβεβαιώνεται με προσδιορισμό του επιπέδου του γλυκαγόνου στο πλάσμα. Η εντόπιση του όγκου στην ουρά του παγκρέατος γίνεται με μαγνητική τομογραφία και αρτηριογραφία (1,2,4).

### γ) ΦΥΓΟΚΕΝΤΡΟ ΔΑΚΤΥΛΙΟΕΙΔΕΣ ΕΡΥΘΗΜΑ (Erythema annulare centrifugum)

Τα περισσότερα δακτυλιοειδή ερυθήματα δεν συνδέονται με νεοπλασίες. Σπάνια συσχετίζονται με μυελοϊπερπλαστικά νοσήματα (23).

### ΠΑΡΑΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΗ ΑΚΡΟΚΕΡΑΤΩΣΗ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΒΑΖΕΧ, Paraneoplastic acrokeratosis

Σπάνια δερματοπάθεια συνδυαζόμενη με ακανθοκυτταρικό καρκίνο του ανωτέρου αναπνευστικού και γαστρεντερικού συστήματος, γλώσσης, φάρυγγα, οισοφάγου και ιδιαίτερα, όταν υπάρχουν μεταστάσεις

στους τραχηλικούς λεμφαδένες. Σπανιότερα η δερματοπάθεια αυτή συσχετίζεται με μεταστατικό αδενοκαρκίνωμα του προστάτου και της ουροδόχου κύστεως (1,2,4,24). Οι δερματικές βλάβες εμφανίζονται βαθμιαία και κατά φάσεις. Αρχικά ερυθρηματοειδείς βλάβες με ιώδη απόχρωση εμφανίζονται στα πτερύγια των ώτων, τη μύτη, τα χέρια και τα πόδια. Βαθμιαία το εξάνθημα επεκτείνεται στις παρειές, αγκώνες, γόνατα, κορμό και γίνεται περισσότερο υπερκερατωσικό με κερατοδερμία παλαμών και πελμάτων, δυστροφία ονύχων, παρονυχία. Οι βλάβες στο πρόσωπο ομοιάζουν προς εκείνες του ερυθρηματοειδούς λύκου ενώ στα άκρα είναι ψωριασιοειδείς. Η πορεία των δερματικών βλαβών είναι παράλληλη εκείνης της εν τω βάθει νεοπλασίας. Η αφαίρεση του όγκου επιφέρει υποχώρηση της δερματοπάθειας και η υποτροπή του όγκου συνεπάγεται επανεμφάνιση των δερματικών βλαβών. Σε ασθενείς με ανεγχείρητο όγκο, η χορήγηση etretinate (Tigason) βελτιώνει τις δερματικές βλάβες. Η ιστολογική εικόνα δεν είναι διαγνωστική και εμφανίζει υπερκεράτωση, παρακεράτωση, εστιακή σπογγίωση και διήθηση εκ φλεγμονωδών κυττάρων.

### ΕΠΙΚΤΗΤΗ ΙΧΘΥΑΣΗ (Acquired ichthyosis)

Ξαφνική έναρξη στην ενήλικη ζωή ιχθύσεως, η οποία ομοιάζει προς την κοινή ιχθύαση, συσχετίζεται με εσωτερική κακοήθεια. Η επίκτητη ιχθύαση εμφανίζει υπερκεράτωση και διαφοροδιαγιγνώσκεται κλινικά και ιστολογικά από την απλή ξηρότητα του δέρματος (dry skin, xerosis, asteatosis) που αποτελεί συχνό πρόβλημα στα ηλικιωμένα άτομα. Συνήθως η επίκτητη ιχθύαση αποτελεί όψιμη εκδήλωση λεμφώματος, σπανιότερα δυνατόν να προηγείται της διάγνωσης του λεμφώματος κατά μερικά έτη. Εκτός από τα λεμφώματα (Hodgkin's, non-Hodgkin's και σπογγοειδής μυκητίαση) και το μυέλωμα, η επίκτητη ιχθύαση δυνατόν να συσχετίζεται με καρκίνο μαστού, τραχήλου μήτρας, πνευμόνων, σάρκωμα Kaposi, λειομυοσάρκωμα, ραβδομυοσάρκωμα (25-28).

### ΚΝΗΣΜΟΣ (Pruritus)

Ο κνησμός συχνά συνοδεύεται από εκδορές, δυνατόν να είναι μη ειδικός δείκτης εσωτερικής κακοήθειας. Ο παρανεοπλασματικός κνησμός δυνατόν να παρατηρηθεί σε ασθενείς με κανονικό ή ξηρό δέρμα. Συνήθως είναι γενικευμένος και αντίθετα προς τον καλοήγη κνησμό, είναι συχνά παροξυσμικός και συνοδεύεται από αίσθημα καύσου. Ο παρανεοπλασματικός κνησμός αποτελεί συνήθως όψιμο σύμπτω-

μα και μία από τις συχνότερες εκδηλώσεις σε ασθενείς με λευχαιμία και λέμφωμα. Η ένταση του κνησμού είναι παράλληλη προς την πορεία της νόσου στη λευχαιμία και το λέμφωμα και ο έντονος κνησμός αποτελεί ένδειξη κακής προγνώσεως (29). Έντονος παροξυσμικός κνησμός μετά το μπάνιο αποτελεί ειδικό δείκτη για την αληθή πολυκυτταραιμία. Πάντως οι ασθενείς με αληθή πολυκυτταραιμία μπορεί να εμφανίζουν έντονο συνεχή κνησμό, μη σχετιζόμενο με το μπάνιο (30). Από τις νεοπλασίες των σπλάγχων οι καρκίνος του στομάχου και του παγκρέατος πιο συχνά συνοδεύονται από κνησμό. Η επανεμφάνιση εντόνου κνησμού μετά θεραπεία πρωτοπαθούς όγκου αποτελεί ένδειξη υποτροπής του όγκου. Πρωτοπαθείς και μεταστατικοί καρκίνοι στους νεφρούς και το ήπαρ δυνατόν να προκαλέσουν κνησμό, λόγω συσσωρεύσεως κνησιογόνων μεταβολικών προϊόντων στο δέρμα. Οι νεοπλασίες εσωτερικών οργάνων αποτελούν μη ειδική αιτία κνησμού μέσω γνωστών και μη γνωστών μηχανισμών (ουραιμία, χολόσταση, σιδηροπενική αναιμία, επίκτητη ιχθύαση, ξηρότης δέρματος). Ατυχώς στα ηλικιωμένα άτομα τα οποία έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν κακοήθειες ο κνησμός και η ξηρότητα του δέρματος είναι συχνά και μας δυσκολεύουν στην απόφαση να κάνουμε λεπτομερή έλεγχο για υποκείμενη νεοπλασία.

#### **ΠΟΜΦΟΛΥΓΩΔΕΣ ΠΕΜΦΙΓΟΙΔΕΣ (Bullous Pemphigoid)**

Δεν υπάρχει μεγαλύτερος κίνδυνος νεοπλασιών σε ασθενείς με πομφολυγώδες πεμφιγοειδές, εκτός από τη συσχέτιση μεγάλης ηλικίας και καρκίνου. Σε ομάδα ασθενών στην Ιαπωνία βρέθηκε αυξημένος επιπολασμός νεοπλασιών σε ασθενείς με πομφολυγώδες πεμφιγοειδές (1,2). Το θέμα παραμένει αμφιλεγόμενο και πιο επιλεκτικές μελέτες δείχνουν ότι υπάρχει συσχέτιση, όταν τα ευρήματα του ανοσοφθορισμού είναι αρνητικά, υπάρχει προσβολή βλεννογόνων, ιδιαίτερα σε νέα άτομα και σε εκείνα, που δεν απαντούν επαρκώς στη θεραπεία (42).

#### **ΠΕΜΦΙΓΑ (Pemphigus)**

Η κοινή πέμφιγα (Pemphigus Vulgaris) δυνατόν να συσχετίζεται με θύμωμα με ή χωρίς κλινική εικόνα μυασθένειες gravis. Δυνατόν επίσης να συνδέεται με νόσο Hodgkin και σπανιότερα με καρκίνο πνευμόνων (1,2,32). Τα τελευταία χρόνια έχει περιγραφεί η παρανεοπλασματική πέμφιγα με ξεχωριστή κλινική, ιστολογική, ανοσοπαθολογική εικόνα και χαρακτηριστικά πολυμόρφου ερυθήματος. Η παρανεοπλασματική πέμφιγα συσχετίζεται με λέμφωμα, χρόνια λεμ-

φογενή λευχαιμία, θύμωμα, σάρκωμα, μακροσφαιριναιμία Waldenstrom και έχει κακή πρόγνωση (1).

#### **ΕΡΠΗΤΟΕΙΔΗΣ ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΣ (Νόσος Duhring, Dermatitis herpetiformis)**

Η ερπητοειδής δερματίτις μερικές φορές συσχετίζεται με non-Hodgkin λέμφωμα του λεπτού εντέρου. Ασθενείς με ερπητοειδή δερματίτιδα έχουν ευαισθησία στη γλουτένη και ο χρόνιος αντιγονικός ερεθισμός αποτελεί την πιθανή αιτιολογία του λεμφώματος (1,2,4).

#### **ΕΠΙΚΤΗΤΗ ΠΟΜΦΟΛΥΓΩΔΗΣ ΕΠΙΔΕΡΜΟΛΥΣΗ (Epidermolysis bullosa acquisita)**

Είναι πολύ σπάνια και έχει περιγραφεί συσχέτιση με καρκίνο βρόγχων και πολλαπλούν μυέλωμα. Οι περισσότερες περιπτώσεις της νόσου δεν συσχετίζονται με νεοπλασίες (1,2,4).

#### **ΟΨΙΜΟΣ ΔΕΡΜΑΤΙΚΗ ΠΟΡΦΥΡΙΑ (Porphyria Cutanea tarda)**

Έχει συσχετισθεί συχνότερα με ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα και σπανιότερα με μυέλωμα και άλλους καρκίνους (33). Σπάνια συσχετίζεται με λέμφωμα, χρόνια λεμφογενή λευχαιμία, μυέλωμα, καρκίνο ουροδόχου κύστεως και οισοφάγου (42).

#### **ΜΕΤΑΝΑΣΤΕΥΤΙΚΗ ΘΡΟΜΒΟΦΛΕΒΙΤΙΣ (Migratory thrombophlebitis, Trousseau's sign)**

Θρομβοφλεβίτιδα μιας φλεβός σπάνια συσχετίζεται με εν τω βάθει κακοήθεια. "Μεταναστευτική" θρομβοφλεβίτιδα πολλών επιπολής φλεβών συχνά συνδέεται με καρκίνους του στομάχου, παγκρέατος, προστάτου, πνευμόνων, ήπατος, εντέρου, χοληδόχου κύστεως, ωθηκών καθώς και με λευχαιμία, λέμφωμα (4). Η συσχέτιση περιφερικής θρομβοφλεβίτιδος με γαστρικό καρκίνο παρατηρήθηκε από τον Trousseau τον 19<sup>ο</sup> αιώνα. Η μεταναστευτική φύση της θρομβοφλεβίτιδος σχετίζεται με την υπερπηκτικότητα του αίματος. Η νόσος Mondor αποτελεί θρομβοφλεβίτιδα προσθίου θωρακικού τοιχώματος και εμφανίζεται ως σχοινοειδής βλάβη. Συνήθως είναι καλοήθης, μπορεί όμως να συνδέεται με πρωτοπαθή ή μεταστατικό καρκίνο μαστού (34). Ασθενείς με εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση ηλικίας μικρότερης των 50 ετών συχνά παρουσιάζουν εσωτερική κακοήθεια και συχνότερα οι ασθενείς με χαμηλή αιμοσφαιρίνη και ηωσινοφιλία (35).

### **ΓΑΓΓΡΑΙΝΩΔΕΣ ΠΥΟΔΕΡΜΑ (Pyoderma gangrenosum)**

Η δερματοπάθεια αυτή και ιδιαίτερα η επιπολής και η πομφολυγώδης μορφή συσχετίζεται με μυελοϋπερπλαστικά νοσήματα, οξεία και χρόνια μυελογενή λευχαιμία, οξεία λεμφογενή λευχαιμία, αληθή πολυκυτταραιμία, μύελωμα, λέμφωμα και σπανιότερα καρκινοειδές, καρκίνο παχέος εντέρου, ουροδόχου κύστεως, προστάτου, μαστού, βρόγχων, ωοθηκών, καρκίνωμα φλοιού επινεφριδίων (36).

### **ΟΞΕΙΑ ΕΜΠΥΡΕΤΟΣ ΟΥΔΕΤΕΡΟΦΙΛΙΚΗ ΔΕΡΜΑΤΟΠΑΘΕΙΑ**

#### **ΣΥΝΔΡΟΜΟ SWEET (Acute febrile neutrophilic dermatosis)**

Χαρακτηρίζεται από ερυθματώδεις και οιδηματώδεις πλάκες και οζίδια, με τάση για επέκταση περιφερικά και υποχώρηση στο κέντρο, με εντόπιση κυρίως στο πρόσωπο και τα άκρα. Όταν οι βλάβες ελκωθούν, ομοιάζουν με γαγγραινώδες πυόδερμα. Συχνά οι ασθενείς εμφανίζουν πυρετό, ουδετεροφιλία, αρθρίτιδα, επιπεφυκίτιδα. Το σύνδρομο Sweet ως παρανεοπλασματική εκδήλωση συσχετίζεται συχνότερα με μυελογενή, αλλά και άλλες λευχαιμίες και λεμφώματα και σπανιότερα με όγκους συμπαγών οργάνων, όπως: καρκίνο όρχεων, ωοθηκών, στομάχου, προστάτου, ορθού, Το σύνδρομο Sweet και το γαγγραινώδες πυόδερμα έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς υποβαλλομένους σε θεραπεία με leukocyte colony stimulation factor (40).

### **ΕΡΥΘΡΟΔΕΡΜΙΑ (Erythroderma)**

Η ερυθροδερμία είναι το διάχυτο και γενικευμένο ερύθημα με απολέπιση ολόκληρης της επιφανείας του δέρματος και συνήθως δεν συνδυάζεται με κακοήθεια.

Η ερυθροδερμία, όχι σπάνια, εμφανίζεται σε αιματολογικά νοσήματα, λευχαιμία, σπογγοειδή μυκητίαση, σύνδρομο Sezary, στα οποία υπάρχει διήθηση του δέρματος από κακοήθη T-λεμφοκύτταρα (1,2,4). Αληθής "παρανεοπλασματική" ερυθροδερμία (μη σχετιζόμενη με άμεση διήθηση του δέρματος από νεοπλασματικά κύτταρα) παρατηρείται σε καρκίνο πνευμόνων, ήπατος, προστάτου, θυρεοειδούς, παχέος εντέρου, παγκρέατος, στομάχου. Η ερυθροδερμία αυτή, η σχετιζόμενη με όγκους συμπαγών οργάνων αποτελεί όψιμη εκδήλωση και υποχωρεί μετά την αφαίρεση του όγκου.

### **ΠΟΛΛΑΠΛΕΣ ΕΞΑΝΘΗΜΑΤΙΚΕΣ ΣΜΗΓΜΑΤΟΡΡΟΪΚΕΣ ΥΠΕΡΚΕΡΑΤΩΣΕΙΣ (Multiple Eruptive Seborrheic keratoses, Σημείο Leser Trelat)**

Νεοπλασία εσωτερικών οργάνων συνδυαζόμενη με ξαφνική εμφάνιση πολυάριθμων σμηγματορροϊκών υπερκερατώσεων με ή χωρίς κνησμό χαρακτηρίζεται ως σημείο Leser – Trelat. Οι πολλαπλές εξανθηματικές σμηγματορροϊκές υπερκερατώσεις έχουν αναφερθεί σε συσχέτιση με πολλές εσωτερικές κοκοήθειες, όπως του στομάχου, μαστού, προστάτου, πνευμόνων, παχέος εντέρου, καθώς και με κακοήθες μελάνωμα, λέμφωμα, σπογγοειδή μυκητίαση. Μερικές φορές η δερματοπάθεια αυτή συνυπάρχει με υπερκεράτωση παλαμών – πελμάτων και μελανίζουσα ακάνθωση (1,41,42). Ατυχώς οι πολλαπλές σμηγματορροϊκές υπερκερατώσεις αποτελούν πολύ συχνή κλινική εκδήλωση ιδιαίτερα σε ηλικιωμένα άτομα. Ακόμη και η ταχεία εμφάνιση πολλαπλών εξανθηματικών σμηγματορροϊκών υπερκερατώσεων θεωρείται αναξιόπιστη ένδειξη εν τω βάθει κακοήθειας.<sup>41</sup> Το σημείο Leser-Trelat θα πρέπει να θεωρείται ισχυρή ένδειξη εν τω βάθει νεοπλασίας, όταν όμως συνυπάρχει με μελανίζουσα ακάνθωση προσλαμβάνει σημαντική κλινική σπουδαιότητα (42).

### **ΣΤΙΚΤΕΣ ΥΠΕΡΚΕΡΑΤΩΣΕΙΣ ΠΑΛΑΜΩΝ ΚΑΙ ΠΕΛΜΑΤΩΝ (Seed-like keratoses of the palms and soles)**

Επίκτητες στικτές υπερκερατώσεις των παλαμών και πελμάτων δυνατόν να συσχετίζονται με εν τω βάσει νεοπλασία. Οι στικτές αυτές υπερκερατώσεις αποτελούν συχνό εύρημα σε υγιή άτομα ηλικίας μεγαλύτερης των 50 ετών, αλλά είναι πολύ συχνότερες σε ασθενείς με καρκίνωμα ουροδόχου κύστεως και βρόγχων.Δ.Δ. γίνεται με την κληρονομική στικτή υπερκεράτωση των παλαμών, που συσχετίζεται με καρκίνο παχέος εντέρου καθώς και τη στικτή υπερκεράτωση από χρόνια λήψη αρσενικού (42, 43).

### **ΕΡΥΘΗΜΑ ΠΡΟΣΩΠΟΥ (Flushing)**

Αποτελεί φυσιολογική απάντηση, αλλά και ενοχλητικό σύμπτωμα κατά την εμμηνόπαυση.Επίκτητο έντονο ερύθημα κεντρικής περιοχής του προσώπου και άνω κορμού δυνατόν να αποτελεί εκδήλωση καρκινοειδούς συνδρόμου των βρόγχων, στομάχου, παγκρέατος, θυρεοειδούς, λεπτού εντέρου, σκωληκοειδούς. Το ερύθημα του προσώπου, όπως και η διάρροια, ο κοιλιακός πόνος και η δύσπνοια παρουσιάζονται μετά την εμφάνιση μεταστάσεων στο ήπαρ. Το ερύθημα αυτό αρχικά είναι παροδικό, αργότερα



καθίσταται επίμονο με ή χωρίς ευρυαγγείες, βλάβες ομοιάζουσες με σκληροδερμία και πελλαγοειδή δερματίτιδα.

### ΕΤΕΡΟΠΛΕΥΡΟ ΛΕΜΦΟΙΔΗΜΑ

Επίκτητο ετερόπλευρο λεμφοίδημα, με απότομη έναρξη σε άτομα ηλικίας μεγαλύτερης των 40 ετών αποτελεί ένδειξη απόφραξης εγγύς κειμένου λεμφαγγείου, λόγω διηθήσεως από νεοπλασματικά κύτταρα ή συμπίεσως από τον επεκτεινόμενο όγκο.

### ΠΟΛΥΜΟΡΦΟ ΕΡΥΘΗΜΑ, ΟΖΩΔΕΣ ΕΡΥΘΗΜΑ, ΝΕΚΡΩΣΗ ΥΠΟΔΟΡΙΟΥ ΛΙΠΩΔΟΥΣ ΙΣΤΟΥ (Erythema multiforme, Erythema Nodosum, Subcutaneous fat necrosis)

Ερυθρήματα ομοιάζοντα προς το πολύμορφο ερύθημα εμφανίζονται συχνά σε ασθενείς με καρκινώματα, λεμφώματα, λευχαιμίες.

### ΝΕΚΡΩΣΗ ΥΠΟΔΟΡΙΟΥ ΛΙΠΩΔΟΥΣ ΙΣΤΟΥ (Subcutaneous fat necrosis)

Σε ασθενείς με καρκίνωμα των λοβιδιών κυττάρων (acinar cell) του παγκρέατος εμφανίζεται σχετικά συχνά ένα σύνδρομο με υποδερματίτιδα, πολυαρθρίτιδα, πυρετό, ηωσινοφιλία. Η μορφή αυτή της υποδερματίτιδος ομοιάζει προς τη νόσο Weber – Christian. Εντοπίζεται στις κνήμες, γλουτούς, κορμό με τη μορφή επώδυνων κλυδαζόντων οζιδίων είτε με ελκωτικές βλάβες (41). Όμοιες βλάβες δυνατόν να εμφανισθούν σε ασθενείς με παγκρεατίτιδα και ψευδοκύστεις του παγκρέατος και οφείλονται σε αύξηση της λιπάσης, της αμυλάσης και της τρυψίνης.44 Οι αρθραλγίες οφείλονται σε νέκρωση του περιαρθρικού λίπους.

### ΕΠΙΚΤΗΤΗ ΧΝΟΩΔΗΣ ΥΠΕΡΤΡΙΧΩΣΗ (Acquired hypertrichosis lanuginosa)

Χαρακτηρίζεται από υπερβολική ανάπτυξη μαλακού χνοώδους τριχώματος, αρχικά στο πρόσωπο και τα πτερύγια των ώτων και αργότερα σε όλες τις τριχοφόρες περιοχές του σώματος. Συχνά συνοδεύεται από γλωσσίτιδα. Είναι εξαιρετικά σπάνια και αποτελεί αξιόπιστη ένδειξη εσωτερικής κακοήθειας. Επίκτητη χνοώδης υπερτρίχωση μπορεί επίσης να προκληθεί από anorexia nervosa και φάρμακα όπως στεροειδή, φενυτοΐνη, diazoxide, στρεπτομυκίνη, πενικιλλαμίνη, κυκλοσπορίνη, μινοξιδίλη. Η επίκτητη χνοώδης υπερτρίχωση, η σχετιζόμενη με εσωτερική κα-

κοήθεια έχει απότομη έναρξη και ταχεία εξέλιξη και σχετίζεται συνήθως με καρκινοειδές, καρκίνο του παχέος εντέρου, ορθού, ουροδόχου κύστεως, πνευμόνων παγκρέατος, χοληδόχου κύστεως, μήτρας, μαστών, λέμφωμα (45-47).

### ΓΕΝΙΚΕΥΜΕΝΗ ΥΠΕΡΙΔΡΩΣΙΑ (Generalized hyperhidrosis)

Είναι σπάνια και δυνατόν να συσχετίζεται με εν τω βάθει κακοήθεια (42).

### ΠΛΗΚΤΡΟΔΑΧΤΥΛΙΑ (clubbing)

Πληκτροδακτυλία είναι η μεγέθυνση και διόγκωση των μαλακών ιστών του άκρου των δακτύλων των χεριών και ποδιών. Πιο συχνά συνδέεται με χρόνια πνευμονοπάθεια και σπανιότερα με βρογχογενές καρκίνωμα. Η πληκτροδακτυλία, όταν συνοδεύεται από υποπερισστικό νεοσχηματισμό οστού ονομάζεται υπερτροφική οστεοαρθροπάθεια. Ακραία εκδήλωση υπερτροφικής οστεοαρθροπάθειας με χαρακτηριστικά ακρομεγαλίας ονομάζεται παχυδερμοπεριόστωση. Η παχυδερμοπεριόστωση συνήθως είναι ιδιοπαθής και σπανιότερα οφείλεται σε καρκίνο των πνευμόνων. Η εμφάνιση πληκτροδακτυλίας μπορεί να είναι απότομη ή βαθμιαία. Η πιο συχνή νεοπλασία σχετιζόμενη με πληκτροδακτυλία είναι ο βρογχογενής καρκίνος. 5-10% των ασθενών με βρογχογενή καρκίνο εμφανίζουν πληκτροδακτυλία. Η πληκτροδακτυλία μπορεί επίσης να προκληθεί από μεσοθηλίωμα αλλά και μεταστατικούς καρκίνους στο θώρακα. Μερικοί ασθενείς με πληκτροδακτυλία και χρόνια πνευμονοπάθεια εμφανίζουν πάχυνση και κίτρινη απόχρωση των ονύχων (σύνδρομο κιτρίνου ονύχου, Yellow nail Syndrome) (1).

### ΕΡΠΗΣ ΖΩΣΤΗΡ

Σε ασθενείς με λευχαιμία και λέμφωμα, ο έρπητας ζωστήρας εμφανίζεται με μεγαλύτερη συχνότητα, βαρύτερη κλινική εικόνα και είναι διάσπαρτος. Πάντως στα ηλικιωμένα άτομα ο εντοπισμένος έρπητας ζωστήρας δεν παρουσιάζει επιπλοκές και δεν απαιτεί περαιτέρω έρευνα (48). Η επίπτωση έρπητα ζωστήρα σε ασθενείς με λέμφωμα είναι 10%. Σε καρκίνο μαστού η κατανομή του έρπητα ζωστήρα δυνατόν να είναι ενδεικτική προσβολής της νευρικής ρίζας από μεταστατικό όγκο. Μετά ακτινοθεραπεία η εμφάνιση έρπητα ζωστήρα δυνατόν να οφείλεται σε βλάβη του νεύρου και επακόλουθη ενεργοποίηση του ιού. Ο διάσπαρτος έρπητας ζωστήρας συχνά συνδέεται με υποκείμενη κακοήθεια και πιο συχνά

λέμφωμα, λευχαιμία. Η εμφάνιση έρπητα ζωστήρα σε ασθενείς μετά θεραπεία λεμφώματος δυνατόν να υποδηλώνει υποτροπή του λεμφώματος.

### ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

Ποικίλες ιογενείς, βακτηριακές και μυκητιασικές λοιμώξεις παρατηρούνται σε ασθενείς με νεοπλασίες ιδιαίτερα όταν έχουν βαρεία ανοσολογική ανεπάρκεια εξ' αιτίας της νεοπλασίας είτε της θεραπευτικής αγωγής (42).

### ΚΝΙΔΩΣΗ

Με εξαίρεση την κνίδωση εκ ψύχους και την περιφερική γάγγραινα λόγω των κυκλοφορικών κρυσφαιρινών, όπου υπάρχει πιθανή, αν και σπάνια συσχέτιση, με το μυέλωμα και το λέμφωμα ή κνίδωση δεν θεωρείται παρανεοπλασματική δερματοπάθεια (42,49).

### ΑΠΛΟΥΣ ΕΡΠΗΣ (Herpes Simplex)

Ο συνήθης εντοπισμένος απλούς έρπης σπάνια αποτελεί δείκτη κακοήθειας. Ο εκτεταμένος χρόνιος απλούς έρπης με μεγάλες ελκώσεις και καταστροφή ιστών, καθώς και ο γενικευμένος δερματικός απλούς έρπης και ο διάσπαρτος συστηματικός απλούς έρπης συσχετίζονται με κακοήθες νόσημα σε τελικά στάδια. Η συσχέτιση είναι πιο συχνή με λευχαιμία και λέμφωμα και σπανιότερη με άλλα κακοήθη νοσήματα (1).

### ΟΜΑΛΟΣ ΛΕΙΧΗΝΑΣ

Ασθενείς με ομαλό λειχήνα του στόματος έχουν αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν ακανθοκυτταρικό καρκίνο, λόγω συνδυασμένης αμέσου δράσεως του λειχήνος και συμπαραγόντων, όπως το κάπνισμα (50).

### ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Οι δερματικοί δείκτες υποκείμενης νεοπλασίας εμφανίζουν ποικίλου βαθμού αξιοπιστία. Η αξία εκτεταμένου εργαστηριακού ελέγχου για τη διαπίστωση τυχόν υπάρχουσας νεοπλασίας αμφισβητείται (1, 42, 51). Έμφαση θα δοθεί στη λήψη ενός καλού ιστορικού, την προσεκτική κλινική εξέταση και τις απλές εργαστηριακές εξετάσεις (ακτινογραφία θώρακος, γενική αίματος, γενική ούρων, έλεγχος κοπράνων για παρουσία αίματος) και, εάν υπάρχει ένδειξη, γίνεται περαιτέρω έρευνα (42,51). Τα παρανεοπλασματικά

σύνδρομα μας λένε κάτι βαθύτερο για το δέρμα και τον καρκίνο.

Ο όγκος παράγει βιολογικά δραστικά προϊόντα, τα οποία προκαλούν χαρακτηριστική δερματική αντίδραση. Το δέρμα με τη σειρά του αντιδρά κατά μοναδικό τρόπο απέναντι στα βιολογικά προϊόντα του όγκου, με αποτέλεσμα ένα ξεχωριστό δερματικό εξάνθημα. Οι παρανεοπλασματικές δερματοπάθειες μας επιτρέπουν να διαγνώσουμε εν τω βάθει νεοπλασίες σε πρωιμότερα και ευκολότερα ιάσιμα στάδια (51).

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- McLean DI, Haynes HA. Cutaneous manifestations of internal malignant disease. In: Fitzpatrick's Dermatology in Internal Medicine. 5<sup>th</sup> ed. edited by I.M. Freedberg, A.Z. Eisen, K. Wolff, K.F. Austen, L.A. Goldsmith, S.I. Katz, T.B. Fitzpatrick. New York, McGraw Hill 1999, 2106-2120.
- McLean D. Cutaneous paraneoplastic Syndromes. Arch dermatol 1986;122:765-767.
- Schwartz RA. Acanthosis nigricans. J Am Acad Dermatol 1994;31:1-19.
- Callen JP, Jorizzo JL, eds. Dermatological signs of Internal Disease, 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia, WB Saunders, 1995.
- Janier M, Blanchet-Bardon C, Bonvalet D, et al. Malignant acanthosis nigricans associated with non-Hodgkin's lymphoma. Dermatologica 1988;176:133-7.
- Poole S, Fenske NA. Cutaneous markers of internal malignancy. II Paraneoplastic dermatosis and environmental carcinogens. J Am Acad Dermatol 1993;28:147-64.
- Cohen PR. Tripe palms and malignancy. J Clin Oncol 1989;7:669-78.
- Breathnach SM, Wells GC. Acanthosis palmaris: tripe palms. A distinctive pattern of palmar keratoderma frequently associated with internal malignancy. Clin Exp Dermatol 1980;5:181-9.
- Vesterager L, Worm AM, Thomsen K. Dermatomyositis and malignancy. Clin Exp Dermatol 1980;5:31-5.
- Kalmanti M, Athanassio A. Neuroblastoma occurring in a child with dermatomyositis. Am J Pediatr Hematol Oncol 1985;7:387-8.
- Basset-Sequin N, et al. Prognostic factors and predictive signs of malignancy in adult dermatomyositis. Arch Dermatol 1990;126:633.
- Hawley PR, Johnston AW, Rankin JT. Association between digital ischaemia and malignant disease. Br Med J 1967;111:208-12.
- Palmer HM. Digital vascular disease and malignant disease. Br J Dermatol 1974;91:476-7.
- Forbes AM, Woodrow JC, Verbov JL, et al. carcinoma of the breast and scleroderma: four further cases and literature review. Br J Rheumatol 1989;28:65-9.
- Selly WB, Zolin WD. Disseminated intradermal bacterial colonization presenting as palpable purpura in lymphoblastic leukemia. J Am Acad Dermatol 1983; 8:714-717.

16. Lacour JP et al. Cutaneous vasculitis and renal cancer : Two cases. *Am J Med* 1993;94:104.
17. Hughes GRV, et al. Polyarteritis nodosa and hairy-cell leukemia. *Lancet* 1979;1:678.
18. Gerber MA, et al. Periarteritis nodosa. Australia antigen and lymphatic leukemia. *N Engl J Med* 1972;286:14.
19. Juhlin L, Lacour JP, Larrouy JC, et al. Episodic erythema gyratum repens with ichthyosis and palmoplantar hyperkeratoris without signs of internal malignancy. *Clin Exp Dermatol* 1989;14:223-6.
20. Hashizume T, Kiryu H, Noda K, et al. Glucagonoma syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1988;19:377-83.
21. Kasper CS. Necrolytic migratory erythema. Unresolved problems in diagnosis and pathogenesis. A case report and review of the literature. *Cutis* 1992;49:120-8.
22. Van Der Loos TL, Lambrecht ER, Lanbers JC. Successful treatment of glucagonoma related necrolytic migratory erythema with dacarbazine. *J Am Acad Dermatol* 1987;16:468-72.
23. Mahood JM. Erythema annulare centrifugum: a review of 24 cases with special reference to its association with underlying disease. *Clin Exp Dermatol* 1983;8:383-7.
24. Bazex A, Griffiths A. Acrokeratosis paraneoplastica: a new cutaneous marker of malignancy. *Br J Dermatol* 1980;102:301-6.
25. Polisky RB, Bronson DM. Acquired ichthyosis in a patient with adenocarcinoma of the breast. *Cutis* 1986;38:359-60.
26. Majekodunmi AB, Femi-Pearse D. Ichthyosis : Early manifestations of intestinal leiomyosarcoma. *Br J Med J* 1974;3:734.
27. Flint GL, Flam M, Soter NA. Acquired ichthyosis. *Arch Dermatol* 1975;111:1446-1447.
28. Young, Steinman HK. Acquired ichthyosis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome and Kaposi's sarcoma. *J Am Acad Dermatol* 1987;395-396.
29. Feiner AS, Mahmood T, Wallner SF. Prognostic importance of pruritus in Hodgkin's disease. *J Am A* 1978;240:2738-40.
30. Jackson N, Burt D, Crocker J, et al. Skin mast cells in polycythaemia vera: relationship to the pathogenesis and treatment of pruritus. *Br J Dermatol* 1987;116:21-9.
31. Paul R, Jansen CT. Itch and malignancy prognosis in generalized pruritus: A 6-year follow-up of 125 patients. *J Am Acad Dermatol* 1987;16:1179-82.
32. Gibson LE, Muller SA. Dermatologic disorders in patients with thymoma. *Acta Dem Venereol (Stoch)* 1987; 67:351-6.
33. Tidman MJ, Higgins EM, Elder GH, et al. Variegated porphyria associated with hepatocellular carcinoma. *Br J Dermatol* 1989;121:503-5.
34. Miller DR, Cesario TC, Slater LM. Mondor's disease associated with metastatic axillary nodes. *Cancer* 1985;56:903-904.
35. Goldberg RJ, Seneff M, Gore JM, et al. Occult malignant neoplasm in patients with deep venous thrombosis. *Arch Intern Med* 1987;147:251-253.
36. Powell FC, Daniel Su WP, Perry HO. Pyoderma gangrenosum: Classification and management. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:395-409.
37. Burton JL. Sweet's syndrome, pyoderma gangrenosum and acute leukemia. *Br J Dermatol* 1980;102:239.
38. Spector JJ, Zimble H, Levine R, et al. Sweet's syndrome. *JAMA* 1980;244:1131-1132.
39. Berth-Jones J, Hutchinson PE. Sweet's syndrome and malignancy. *Br J Dermatol* 1989;121:123-127.
40. Johnson ML, Grimwood RE. Leukocyte colony stimulating factors: A review of associated neutrophilic dermatoses and vasculitides. *Arch Dermatol* 1994; 130:77-81.
41. Rampen HJ, Schwengle LE. The sign of Leser Trelat, does it exist? *J Am Acad Dermatol* 1989;21:50-55.
42. Weismann K, Graham RM. Systemic Disease and the Skin. In: Rook-Wilkinson-Ebling. *Textbook of Dermatology*. 6<sup>th</sup> ed., edited by R.H. Champion, J.L. Burton, D.A. Burns and S.M. Breathnach. Blackwell Science 1998: 2703-2721.
43. Cuzick J, Harris R, Mortimer PS. Palmar keratoses and cancers of the bladder and lung. *Lancet* 1984;1:530-3.
44. Hughes PSH, Apisarnthanarax P, Mullins JF. Subcutaneous fat necrosis associated with pancreatic disease. *Arch Dermatol* 1975;111:506-510.
45. Hegedus SI, Schorr WF. Acquired hypertrichosis lanuginosa and malignancy. *Arch Dermatol* 1972;106:84-88.
46. McLean DI, MacAulay JC. Hypertrichosis lanuginosa acquisita associated with pancreatic carcinoma. *Br J Dermatol* 1977;96:313-316.
47. Jemec GBE. Hypertrichosis lanuginosa acquisita. *Arch Dermatol* 1986 ;122 (7) :805-808.
48. Shanbrom E, Miller S, Haar H. Herpes zoster in hematologic neoplasias : some unusual manifestations. *Ann Intern Med* 1960 ;53 :523-33.
49. Neittaanmaki H. Cold urticaria, clinical findings in 220 patients. *J Am Acad Dermatol* 1985;13:634-44.
50. Sigurgeirsson B, Lindelof B. Lichen planus and malignancy. *Arch Dermatol* 1991;127:1684-8.
51. McLean DI, Lui H. Paraneoplastic syndromes. In : *Cutaneous Medicine and Surgery*. K.A. Arndt, P.E. Leboit, J.K. Robinson, B.U. Wintroub. WB Saunders W, Philadelphia, 1996, 1843-1852.

# Ρευματολογικές εκδηλώσεις

## Δ.Γ. Καραμήτσος

Η σχέση κακοήθων νόσων και μυοσκελετικών συνδρόμων έχει διαπιστωθεί από έναν αιώνα. Παρ'όλα αυτά ακόμη και σήμερα η απόδειξη ενός εμφανούς μηχανισμού μεταξύ αιτίας και αποτελέσματος σε πολλές περιπτώσεις είναι ασαφής. Η γνώση ότι ορισμένα μυοσκελετικά σύνδρομα μπορεί να οφείλονται σε υποκείμενη κακοήθεια είναι δυνατόν να οδηγήσει στην πρώιμη διάγνωση και αντιμετώπισή της. Τα μυοσκελετικά σύνδρομα, που σχετίζονται με κακοήθειες νόσους, μπορεί να οφείλονται σε άμεση επίδραση του όγκου ή σε έμμεση, απομεμακρυσμένη επίδραση, οπότε και χαρακτηρίζονται παρανεοπλασματικά σύνδρομα (1).

Στους μηχανισμούς πρόκλησης των παρανεοπλασματικών συνδρόμων εμπλέκονται μεσολαβητές σχετικοί με, τη λειτουργία των κακοήθων κυττάρων, τη δημιουργία και την κυκλοφορία ανοσοσυμπλεγμάτων και τη δράση των κυτταροτοξικών λεμφοκυττάρων. Συγκεκριμένα τα παρανεοπλασματικά σύνδρομα μπορεί ν'αποδοθούν:

- Στην παραγωγή παρακρινικού ή αυτοκρινικού τύπου παραγών από τα κακοήθη κύτταρα.
- Στην απόπτωση, θάνατο, των κακοήθων κυττάρων, που πιθανόν προκαλεί απελευθέρωση αυτοαντιγόνων εναντίον των οποίων αντιδρά το ανοσολογικό σύστημα, με αποτέλεσμα:
  - α) τη δημιουργία αντισωμάτων και ανοσοσυμπλεγμάτων, που ενδεχόμενα στρέφονται και κατά φυσιολογικών στόχων ή καθηλώνονται σε διάφορους ιστούς, όπως το αγγειακό τοίχωμα και ο αρθρικός υμένας, και
  - β) την παραγωγή κυτταροτοξικών λεμφοκυττάρων, τα οποία μπορεί να στραφούν κατά επιθηλιακών κυττάρων του αρθρικού υμένας, ενδοθηλιακών κυττάρων αγγείων και άλλων κυττάρων στόχων διαφόρων ιστών (2).

Προκειμένου οι εκδηλώσεις από το μυοσκελετικό σύστημα να χαρακτηρισθούν ως αληθή παρανεοπλα-

σματικά σύνδρομα θα πρέπει:

- να αποκλεισθεί το ενδεχόμενο της εμφάνισης και ανάπτυξης μιας κακοήθειας επί εδάφους προϋπάρχουσας ρευματικής νόσου ή να αποδοθεί στη χορηγούμενη αντιρευματική φαρμακευτική αγωγή,
- να αποκλεισθεί η πιθανότητα ότι πρόκειται για εκδηλώσεις που οφείλονται σε άμεση διήθηση ιστών (αρθρικού υμένα-οστών) από την κακοήθεια ή σε πιθανές μεταστάσεις αυτής, και
- να υπάρχει σαφής χρονική συσχέτιση μεταξύ της εμφάνισης των συμπτωμάτων από το μυοσκελετικό και της αποκάλυψης της υποκείμενης κακοήθειας και η επιτυχής αντιμετώπιση αυτής να οδηγεί σε υποχώρηση των μυοσκελετικών εκδηλώσεων (3).

## ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΜΥΟΠΑΘΕΙΕΣ

Σε αυτές περιλαμβάνονται η πολυμυοσίτις (ΠΜ), η δερματομυοσίτις (ΔΜ) και η μυοσίτιδα εξ εγκλείστων. Είναι νόσοι ανοσολογικής αιτιολογίας με χαρακτηριστική κλινική και ιστοπαθολογική εικόνα στη βιοψία μυός. Σε σημαντικό αριθμό εργασιών με ασθενείς με ΠΜ/ΔΜ έχει διαπιστωθεί η αυξημένη συχνότητα ύπαρξης κακοηθειών, η οποία ανέρχεται σε ποσοστό 7-30% (4-7). Ιδιαίτερα η κλασική δερματομυοσίτιδα (ΔΜ) έχει συσχετισθεί με λανθάνουσες κακοήθειες και ο σχετικός κίνδυνος εκτιμάται σε 2,4-4,4 (8). Σε μια ιδιαίτερη μορφή της νόσου, την αμυοπαθητική δερματομυοσίτιδα, η σχέση αυτή είναι λιγότερο σαφής. Τέλος στην πολυμυοσίτιδα ο σχετικός κίνδυνος εκτιμήθηκε σε 1,7-2,1 (8-9).

Οι όγκοι που συνυπάρχουν πιο συχνά με δερματομυοσίτιδα (ΔΜ) είναι: του μαστού, των ωοθηκών, του πνεύμονος και του πεπτικού στους Ευρωπαίους και του ρινοφάρυγγα στους Ασιάτες, ενώ σπανιότερα ανευρίσκονται καρκίνος της ουροδόχου κύστεως, των όρχεων και κακοήθες μελάνωμα (10-14). Η εμφάνιση της ΔΜ/ΠΜ είναι δυνατόν να προηγηθεί, να είναι σύγχρονη ή να ακολουθήσει τη διάγνωση του όγκου. Συνήθως αφορά άτομα ηλικίας μεγαλύτερης των 50 ετών, εξίσου άνδρες και γυναίκες, υποχωρεί

με την επιτυχή αντιμετώπιση του όγκου και επανεμφανίζεται με την υποτροπή αυτού (5,7,9,15-17). Διάφορες μελέτες επιβεβαιώνουν τη σχέση ΔΜ/ΠΜ με κακοήθειες. Οι Hill και συν. σε δείγμα 618 ασθενών από τη Δανία, Σουηδία και Φιλανδία, με δερματομυοσίτιδα, διαπίστωσαν 198 περιπτώσεις καρκίνου και ο σχετικός κίνδυνος υπολογίστηκε στο 3 18. Παρόμοια αποτελέσματα υπήρξαν σε μελέτη 286 ασθενών με ΔΜ από τη Σκωτία, από τους οποίους 77 είχαν υποκείμενη κακοήθεια 19 και σχετικό κίνδυνο 3,3-7,7. Οι Buchbinder και συν. (20) σε 85 ασθενείς με διαγνωσμένη ΔΜ από την Αυστραλία, βρήκαν 36 ασθενείς με καρκίνο και σχετικό κίνδυνο 4,3-6,2.

Οι συχνότερα σχετιζόμενοι με τη ΔΜ καρκίνοι στις μελέτες αυτές ήταν των ωοθηκών, του πνεύμονα, του παχέος εντέρου καθώς και τα λεμφώματα. Η συνύπαρξη με τη ΔΜ λευκοκυτταροκλαστικής αγγειίτιδας αυξάνει τον κίνδυνο ύπαρξης υποκείμενης κακοήθειας (21). Στην αμυοπαθητική μορφή της ΔΜ, η οποία χαρακτηρίζεται από υποκλινική προσβολή των μυών, η συσχέτιση με υποκείμενη κακοήθεια παραμένει ασαφής, δεδομένου ότι οι αναφορές περιορίζονται σε μικρές ομάδες ασθενών (22-25). Στην πολυμυοσίτιδα ο κίνδυνος συνύπαρξης με κακοήθεια φαίνεται να είναι χαμηλότερος από τη ΔΜ, αλλά σαφώς υψηλότερος από τον αναμενόμενο στο γενικό πληθυσμό.

Σε πρόσφατες μελέτες 18,20 η συχνότητα καρκίνου σε ασθενείς με ΠΜ υπολογίστηκε σε ποσοστό 14-30% και ο σχετικός κίνδυνος σε 1,2-2,1.

Στη μυοσίτιδα εξ εγκλειστών η συσχέτιση με υποκείμενη κακοήθεια είναι λιγότερο εμφανής. Στη μελέτη του Buchbinder και συν. 52 ασθενείς είχαν μυοσίτιδα εξ εγκλειστών, σε 12 από τους οποίους διαπιστώθηκε συνύπαρξη καρκίνου διαφόρων τύπων. Ο σχετικός κίνδυνος υπολογίστηκε σε 2,4.

Σε μελέτη ανασκόπησης 6 εκτιμήθηκε ότι η αποκάλυψη της κακοήθειας στο 1/3 των περιπτώσεων προηγήθηκε, στο 1/3 ταυτίστηκε και στο 1/3 ακολούθησε τη διάγνωση της ΔΜ. Αν και παραμένει ένας αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης κακοήθειας μέχρι και 5 χρόνια μετά την εμφάνιση ΠΜ/ΔΜ, οι συγγραφείς συμφωνούν ότι οι περισσότερες περιπτώσεις συνύπαρξης αποκαλύπτονται τον πρώτο χρόνο, με την ΠΜ/ΔΜ να διαγιγνώσκεται συνήθως πρώτη.

Η λήψη πλήρους ιστορικού, η κλινική εξέταση και ο βασικός αιματολογικός, βιοχημικός και ακτινολογικός έλεγχος επιβάλλεται σε κάθε ασθενή με ΠΜ/ΔΜ. Ανάλογα με τα ιδιαίτερα στοιχεία κάθε περίπτωσης, πολλές φορές επιβάλλεται λεπτομερής έλεγχος διαφόρων οργάνων, όπως του προστάτη στους άνδρες, των μαστών και των ωοθηκών στις γυναίκες. Ο έλεγ-

χος των καρκινικών δεικτών συμβάλλει πολλές φορές στην αποκάλυψη υποκείμενου νεοπλασματος, αν και θα πρέπει να αναφερθεί ότι στους ρευματοπαθείς ορισμένες φορές έχουν διαπιστωθεί σε αυξημένους τίτλους (26).

## ΑΓΓΕΙΪΤΙΔΕΣ

Η αγγειίτιδα είναι δυνατόν να προηγείται, να εμφανιστεί συγχρόνως ή να ακολουθήσει τη διάγνωση της κακοήθειας. Η συχνότητά της φαίνεται ότι ανέρχεται σε ποσοστό 8% των ασθενών που πάσχουν από κακοήθεια (27).

Οι συχνότεροι τύποι αγγειίτιδας στους ασθενείς αυτούς είναι η λευκοκυτταροκλασματική αγγειίτις και η οξώδης πολυαρτηρίτις με δερματική συμμετοχή, λιγότερο συχνά εμφανίζονται η πορφύρα Henoch-Schonlein και η κοκκιομάτωση Wegener.

Μηχανισμοί που φαίνονται να εμπλέκονται στην πρόκληση αγγειίτιδας και στην εμφάνισή της ως παρανεοπλασματικό σύνδρομο, περιλαμβάνουν το σχηματισμό ανοσοσυμπλεγμάτων από σχετιζόμενα με τον όγκο αντιγόνα/αντισώματα, των άμεση βλάβη των ενδοθηλιακών κυττάρων των αγγείων από αντισώματα, πιθανόν λόγω διασταυρούμενης αντίδρασης με λευκωματικά κύτταρα και την άμεση διήθηση και βλάβη του τοιχώματος των αγγείων από καρκινικά κύτταρα (42).

Η αγγειίτιδα του δέρματος και κυρίως η λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτις έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με κακοήθεις νόσους του αίματος και του λεμφικού ιστού, κυρίως σε non Hodgkin λεμφώματα (7,11,15,28) τα οποία χαρακτηρίζονται από πρόωμη εμφάνιση πορφυρικού εξανθήματος (29-30). Λιγότερο συχνά έχει παρατηρηθεί σε μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα, με χαρακτηριστική ανθεκτική αναιμία 31, IgA πολλαπλούν μύελωμα 11,32 και πλασματοκυτταρική δυσκρασία με μικτή κρουοσφαιριναιμία 16,33. Τέλος υπάρχουν αναφορές που τη συσχετίζουν με όγκους διαφόρων οργάνων όπως: του προστάτη, των νεφρών, του ενδομητρίου και των πνευμόνων (34-37).

Η πορφύρα Henoch-Schonlein στους ενήλικες σχετίζεται τόσο με κακοήθειες του αίματος όσο και με συμπαγείς όγκους (38,39). Οι ασθενείς εκτός από το τυπικό δερματικό εξάνθημα είχαν κοιλιακά άλγη, αιματοουρία, αρθρίτιδα και παρουσίαζαν σε μικρότερη συχνότητα ενδείξεις προηγηθείσας λοίμωξης, από τους ασθενείς με πορφύρα που δεν είχαν κακοήθεια (39).

Η συστηματική αγγειίτις σχετίζεται λιγότερο συχνά με υποκείμενη κακοήθεια. Έχουν αναφερθεί πε-

ριπτώσεις σε ασθενείς με κακοήθειες του αίματος και του λεμφικού ιστού, που είχαν φτωχή έκβαση (40). Σε ασθενείς με κοκκιωμάτωση του Wegener έχουν αναγνωρισθεί 3-4 τύποι κακοήθειας. Σε μελέτη με 477 ασθενείς με κοκκιωμάτωση Wegener, σε 23 διαγνώστηκε πριν ή συγχρόνως με την αγγειίτιδα κακοήθεια. Σε 7 από τους 23 ασθενείς διαγνώστηκε καρκίνος του νεφρού (41). Σε άλλη ομάδα ασθενών από τη Σουηδία με κοκκιωμάτωση Wegener, διαπιστώθηκε σε αυξημένη συχνότητα λευχαιμία, λεμφώματα και καρκίνος της ουροδόχου κύστεως. Γι'αυτούς τους ασθενείς, δεδομένου ότι οι περισσότεροι είχαν πάρει κυκλοφωσφαμίδη για την αντιμετώπιση της αγγειίτιδας, παραμένει ασαφής η αιτιολογία της κακοήθειας (42). Η συνύπαρξη της αγγειίτιδας με κακοήθεια, διαπιστώνεται συνήθως εντός 3-4 μηνών από τη διάγνωση της μιας ή της άλλης. Ασθενείς με αγγειίτιδα που δεν αποδίδεται σε λοίμωξη, υποκείμενη αυτοάνοση νόσο και φάρμακα, που δεν ανταποκρίνεται στη θεραπεία με κορτικοειδή και ανοσοκατασταλτικά και χαρακτηρίζεται από υποτροπιάζοντα επεισόδια ψηλαφητής πορφύρας, παρατεινόμενο πυρετό, λεμφαδενοπάθεια, ηπατοσπληνομεγαλία, παθολογική ακτινογραφία θώρακος, ανθεκτική αναιμία με μορφολογικές διαταραχές των κυττάρων του αίματος και μονοκλωνική ανοσοσφαιρίνη πρέπει να ελέγχονται σχολαστικά για την παρουσία υποκείμενης κακοήθειας (27).

### **ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΩΔΗΣ ΠΟΛΥΑΡΘΡΙΤΙΔΑ**

Πρόκειται συνήθως για ασύμμετρη πολυαρθρίτιδα, που αφορά κυρίως τις αρθρώσεις των κάτω και σπάνια των άνω άκρων.

Αν και παρουσιάζει ορισμένες κλινικές ομοιότητες με τη Ρευματοειδή Αρθρίτιδα, η απουσία του Ρευματοειδή Παράγοντα και των χαρακτηριστικών για την P.A. διαβρώσεων στις ακτινογραφίες, βοηθά στη μεταξύ τους διαφορική διάγνωση. Εμφανίζεται σε μεγάλης και σπάνια σε μέσης ηλικίας άτομα και έχει συσχετισθεί με διάφορους τύπους κακοηθειών αν και το 80% των γυναικών με καρκινωμάτωση πολυαρθρίτιδα έπασχαν από καρκίνο του μαστού 1. Άλλες κακοήθειες που έχουν αναφερθεί είναι του στομάχου (43), των ωοθηκών (44,45), του εντέρου (46), του πνεύμονα (46-48), του λάρυγγα (49), του παγκρέατος (50), καθώς επίσης η οξεία λεμφοκυτταρική λευχαιμία (51) και το μη Hodgkin λέμφωμα (52). Η εμφάνιση της καρκινωμάτωσης πολυαρθρίτιδας και της υποκείμενης κακοήθειας σχετίζονται χρονικά και το μεσοδιάστημα της μιας από την άλλη δεν υπερβαίνει το ένα έτος. Γενικές εκδηλώσεις όπως απώλεια

βάρους, πυρετός και αδυναμία μπορεί να υπάρχουν.

Φαίνεται ότι πρόκειται για αντιδραστική αρθρίτιδα που οφείλεται σε διασταυρούμενη αντίδραση μεταξύ αντισώματος και αντιγόνων του αρθρικού υμένα παρομοίων προς αντιγονικά στοιχεία του νεοπλασματικού ιστού (44,48). Υποχωρεί μετά την επιτυχή αντιμετώπιση της κακοήθειας και είναι ανθεκτική στα αντιρευματικά φάρμακα.

Μια άλλη ιδιαίτερη μορφή αρθροπάθειας, που μπορεί να συνοδεύει κακοήθεια είναι η αρθροπάθεια τύπου Jaccoud που είναι παραμορφωτική, ανώδυνη και με συχνή συμμετρική συμμετοχή των μικρών αρθρώσεων των άνω άκρων, στοιχεία που βοηθούν στη διαφοροδιάγνωση από την κλασική καρκινωμάτωση πολυαρθρίτιδα. Η κατάσταση αυτή έχει αναφερθεί σε σχέση με καρκίνο του πνεύμονα (38).

Τέλος, σε ηλικιωμένους ασθενείς, που προσέρχονται με κλινική εικόνα της νόσου του Still για πρώτη φορά, θα πρέπει η παρανεοπλασματική νόσος να συμπεριλαμβάνεται στη διαφορική διάγνωση και να αποκλείεται.

### **ΡΕΥΜΑΤΙΚΗ ΠΟΛΥΜΥΑΛΓΙΑ – ΚΡΟΤΑΦΙΚΗ ΑΡΤΗΡΙΤΙΣ**

Το ποσοστό εμφάνισης κακοήθειας σε ασθενείς που πάσχουν από ρευματική πολυμυαλγία φαίνεται να είναι το ίδιο με εκείνο του γενικού πληθυσμού, αν και σε ασθενείς με κροταφική αρτηρίτιδα, με θετική βιοψία κροταφικής, διαπιστώθηκε αυξημένη συχνότητα όγκων (51).

Η ρευματική πολυμυαλγία έχει συσχετισθεί με διάφορους όγκους και αιματολογικές κακοήθειες και στις περιπτώσεις αυτές είναι δυνατόν, σε αντίθεση με την ιδιοπαθή ρευματική πολυμυαλγία, να αφορά άτομα ηλικίας μικρότερης των 50 ετών, να έχει ασύμμετρη προσβολή ή συμπτώματα από μια μόνο περιοχή του κορμού και τέλος η ανταπόκρισή της στη συνήθη δοσολογία των κορτικοειδών (10-15 mg πρεδνιζολόνη) να είναι φτωχή.

Παρά το γεγονός ότι δύναται να προηγηθεί της εμφάνισης του όγκου για μερικούς μήνες 54, στις περισσότερες περιπτώσεις η διάγνωση του όγκου καθυστέρησε από την αντίστοιχη της ρευματικής πολυμυαλγίας ή της κροταφικής αρτηρίτιδας κατά μέσο όρο 6,5 έτη, ενισχύοντας την άποψη ότι στην ουσία οι καταστάσεις αυτές δεν είναι παρανεοπλασματικά σύνδρομα αλλά πρόκειται για απλή συνύπαρξη.

### **ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΝΤΑΝΑΚΛΑΣΤΙΚΗΣ ΣΥΜΠΑΘΗΤΙΚΗΣ ΔΥΣΤΡΟΦΙΑΣ**

Δύο μορφές του συνδρόμου αυτού, το σύνδρομο

ώμου-χειρός και το σύνδρομο φλεγμονής της παλαμιαίας απονεύρωσης με αρθρίτιδα έχουν συσχετισθεί με διάφορες κακοήθειες. Συχνότερα έχει αναφερθεί ο καρκίνος των ωσθηκών 55 και σπάνια άλλων οργάνων, όπως του στομάχου (56).

Η φλεγμονή της απονεύρωσης είναι σοβαρή, αμφοτερόπλευρη, με ερύθημα, πόνο, αύξηση της θερμοκρασίας και οίδημα. Συνοδεύεται συνήθως από αρθρίτιδα των εγγύς μεσοφαλαγγικών και των μετακαρπιοφαλαγγικών αρθρώσεων και σπανιότερα των καρπών, των αγκώνων και των ποδοκνημικών (57).

Μπορεί να προηγηθεί της διάγνωσης της κακοήθειας 5-25 μήνες, αλλά πολλές φορές εμφανίζεται αφού έχουν προηγηθεί μεταστάσεις, με αποτέλεσμα η πρόγνωση να είναι φτωχή. Αν και η φλεγμονή της παλαμιαίας απονεύρωσης χαρακτηρίζεται ως μια ιδιαίτερη μορφή παρανεοπλασματικού συνδρόμου, η ανεύρεση εναποθέσεων ανοσοσφαιρίνης IgG στην παλαμιαία περιτονία υποδηλώνει την πιθανή ύπαρξη ενός ανοσολογικού μηχανισμού.

Επίσης, ο άμεσος ερεθισμός από το νεόπλασμα του νευρικού ιστού ενός άκρου μπορεί να προκαλέσει σύνδρομο αντανακλαστικής συμπαθητικής δυστροφίας σε αυτό. Η εμφάνιση των ανωτέρω συνδρόμων και η αποτυχία της συντηρητικής αντιμετώπισης θέτουν την υποψία ότι πιθανόν να οφείλονται στην ύπαρξη κακοήθειας, η πρόωμη διάγνωση και αντιμετώπιση της οποίας συνοδεύεται συνήθως από ταχεία υποχώρηση των συμπτωμάτων (58).

#### **ΦΑΙΝΟΜΕΝΟ RAYNAUD (ΟΨΙΜΟΥ ΕΝΑΡΞΗΣ) – ΔΑΚΤΥΛΙΚΗ ΝΕΚΡΩΣΗ**

Σε ασθενείς μέσης ή μεγαλύτερης ηλικίας με αποφρακτική νόσο της δακτυλικής αρτηρίας, οι οποίοι εμφάνισαν βραχείας διάρκειας, ασύμμετρο φαινόμενο Raynaud, μπορεί να συνυπάρχει κακοήθεια (59). Κρυσσοσφαιρίνες, ανοσοσυμπλέγματα και μηχανισμοί υπερπηκτικότητας μπορεί να συμμετέχουν στην εμφάνιση νεκρωτικής αγγειίτιδας και αποφρακτικής αρτηριοπάθειας, που μπορεί να εξελιχθεί σε κεραυνοβόλο γάγγραινα. Η έγκαιρη και επιτυχής αντιμετώπιση της κακοήθειας μπορεί να οδηγήσει σε υποχώρηση των συμπτωμάτων (60).

#### **ΕΡΥΘΡΟΜΕΛΑΛΓΙΑ**

Χαρακτηρίζεται από σοβαρά επεισόδια καυστικού άλγους, θερμότητας και ερυθρήματος των άκρων χειρών, συχνότερα όμως των άκρων ποδών. Υπάρχει η πρωτοπαθής μορφή της νόσου ανερχόμενη στο 60% και η δευτεροπαθής στο 40% των περιπτώσεων.

Στο 20% των δευτεροπαθών συνυπάρχει μυελοϊπερπλαστικό σύνδρομο. Τα επεισόδια ερυθρομελαλγίας οξύνονται σε θερμό περιβάλλον και υποχωρούν μετά από έκθεση στο ψύχος. Μπορεί να προηγούνται της μυελοϊπερπλαστικής διαταραχής 2,5 έτη και γι'αυτό οι ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται περιοδικά σε αιματολογικό έλεγχο για την αποκάλυψη πιθανής σοβαρής υποκείμενης νόσου (61). Η καθημερινή λήψη μιας ασπιρίνης μπορεί να οδηγήσει σε ύφεση των συμπτωμάτων της ερυθρομελαλγίας (57).

#### **ΦΛΕΓΜΟΝΗ ΥΠΟΔΟΡΙΟΥ ΛΙΠΟΥΣ – ΧΡΟΝΙΟ ΟΖΩΔΕΣ ΕΡΥΘΗΜΑ**

Η φλεγμονή του υποδορίου λίπους χαρακτηρίζεται από την ύπαρξη υποδορίων οζιδίων, που μοιάζουν με οζώδες ερύθημα, ερυθρών, επώδυνων, που εμφανίζονται στους μηρούς, τους γλουτούς, το τριχωτό της κεφαλής και στις κνήμες (57,62). Οφείλονται σε νέκρωση του υποδορίου λίπους από την τοπική δράση της θρυψίνης και της λιπάσης (63).

Είναι δυνατόν να συνοδεύεται από μονο- ή πολυαρθρίτιδα που οφείλεται σε νέκρωση του παραρθρικού υποδορίου λίπους, καθώς και από ηωσινοφιλία σε ποσοστό 5-20%, η οποία είναι τριπλάσια στους ασθενείς με υποκείμενη νόσο καρκίνου του παγκρέατος από εκείνους με παγκρεατίτιδα.

Η φλεγμονή του υποδορίου λίπους έχει συσχετισθεί με καρκίνο, οξεία ή χρόνια φλεγμονή του παγκρέατος και μπορεί να προηγείται του κοιλιακού άλγους ή άλλων ενδείξεων παγκρεατικής νόσου.

Η πιθανότητα συνύπαρξης ιδιαίτερα σε μεσήλικες ή ηλικιωμένους άνδρες της λιπώδους νέκρωσης με καρκίνο του παγκρέατος πρέπει να ελέγχεται μεταξύ των άλλων με βιοψία του οζιδίου και προσδιορισμό της λιπάσης του ορού.

Το αποτέλεσμα της θεραπείας με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη και κορτικοειδή είναι φτωχό, ενώ καλύτερη ανταπόκριση υπάρχει στην αφαίρεση του όγκου (64).

Το χρόνιο οζώδες ερύθημα με διάρκεια μεγαλύτερη των 6 μηνών έχει συσχετισθεί με λευχαιμία, Hodgkin και συνηθέστερα μη Hodgkin λέμφωμα, της διάγνωσης των οποίων είναι δυνατόν να προηγηθεί αρκετούς μήνες (65).

#### **ΣΚΛΗΡΟΔΕΡΜΑ – ΗΩΣΙΝΟΦΙΛΙΚΗ ΠΕΡΙΤΟΝΙΪΤΙΔΑ**

Αλλοιώσεις σκληροδέρματος έχουν παρατηρηθεί με αναλογία μεταξύ ανδρών: γυναικών 1:3 σε ασθενείς που αργότερα παρουσίασαν δύο κυρίως μορφές νεοπλασμάτων, αδενοκαρκινώματα και καρκινοει-

δείς όγκους. Σε ασθενείς με καρκινοειδές οι μεταβολές αυτές ενδέχεται να είναι αποτέλεσμα της διέγερσης και του πολλαπλασιασμού των κυττάρων του ινώδους συνδετικού ιστού από τη σεροτονίνη (66).

Μια ιδιαίτερη κλινική οντότητα με ανάλογη εικόνα από το δέρμα, που χαρακτηρίζεται από πολυνευροπάθεια, οργανομεγαλία, ενδοκρινοπάθεια, μονοκλωνική παραπρωτεΐνη και σκληροδερματικές αλλοιώσεις είναι το σύνδρομο POEMS που οφείλεται σε αιματολογική δυσκρασία (67).

Η ηωσινοφιλική περιτονίτιδα δύναται να εμφανισθεί έως και ένα χρόνο ενωρίτερα της κακοήθειας. Σχετίζεται κυρίως με κακοήθεις νόσους του αίματος και του λεμφικού ιστού. Δύναται δε να υποχωρήσει μετά από επιτυχή αντιμετώπιση της υποκείμενης κακοήθειας.

### ΥΠΕΡΤΡΟΦΙΚΗ ΟΣΤΕΟΑΡΘΡΟΠΑΘΕΙΑ

Είναι το συχνότερα διαπιστούμενο ρευματικό σύνδρομο, που σχετίζεται με κακοήθεια, κυρίως με τον καρκίνο του πνεύμονα, του οισοφάγου, του ήπατος, το θύμωμα και το μεσοθηλίωμα. Συνήθως το μέγεθος του όγκου των πνευμόνων, σε ασθενείς που εμφανίζουν υπερτροφική οστεοαρθροπάθεια είναι μεγαλύτερο σε σχέση με αυτούς χωρίς υπερτροφική οστεοαρθροπάθεια και πολλές φορές παρουσιάζει κεντρική νέκρωση (69,70). Θεωρείται ότι μπορεί να οφείλεται σε είσοδο στην κυκλοφορία των πνευμόνων μεγακαρυοκυττάρων, που απελευθερώνουν αυξητικούς παράγοντες, όπως FGF'S (Fibroblast Growth Factors) υπευθύνων για την εμφάνιση των εκδηλώσεων της υπερτροφικής οστεοαρθροπάθειας-πληκτροδακτυλίας (71).

Σε μελέτη 1.657 ασθενών με καρκίνο των πνευμόνων παρατηρήθηκε σε ποσοστό 10% αυτών, προηγούμενη του όγκου από 2 χρόνια έως λίγους μήνες (70). Σε άλλες ομάδες ασθενών παρατηρήθηκε σε ποσοστό 0,8-4% (71).

Συνήθως η νόσος ανταποκρίνεται ικανοποιητικά στην επιτυχή αντιμετώπιση της υποκείμενης κακοήθειας (72).

### ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΩΔΗΣ ΝΕΥΡΟΜΥΟΠΑΘΕΙΑ

Παρατηρείται συνήθως σε ηλικιωμένα άτομα και χαρακτηρίζεται από μυϊκή αδυναμία, ατροφία και μείωση των τενοντίων αντανακλαστικών. Εμφανίζεται στο 15% των ανδρών και στο 11,6% των γυναικών που πάσχουν από μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα και σπάνια από άλλο ιστολογικό τύπο, με καρκίνο του στομάχου σε ποσοστό 7,4% και 12,5% αντίστοιχα, και στο 16,4% των γυναικών με καρκίνο

των ωοθηκών (73).

Στη βιοψία μυός υπάρχουν ευρήματα μυοπαθητικής μόνο ή σε συνδυασμό με ενδείξεις νευροπαθητικής βλάβης, αν και σε ορισμένες επιθετικές περιπτώσεις με ταχεία εγκατάσταση μυϊκής αδυναμίας, διαπιστώνεται η έντονη νέκρωση μυϊκών ινών και των ενδομυϊκών νευρικών ινών χωρίς την παρουσία φλεγμονής (74).

Από το ηλεκτρομυογράφημα υπάρχουν ευρήματα όπως ανωμαλίες στο διάγραμμα και ελάττωση της ταχύτητας αγωγής των περιφερικών νευρών, τα οποία είναι ενδεχόμενο να προηγηθούν των κλινικών εκδηλώσεων της καρκινοματώδους νευρομυοπάθειας (75). Συχνά η αφαίρεση του όγκου συνοδεύεται από ύφεση των εκδηλώσεων από τους μυς.

### ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΠΡΟΣΜΟΙΑΖΟΝ ΜΕ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΗ ΛΥΚΟ (Σ.Ε.Λ.) – ΘΕΤΙΚΑ ΑΝΤΙΠΥΡΗΝΙΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ

Νόσος που μοιάζει με ΣΕΛ μπορεί να εμφανιστεί σε διάφορες κακοήθειες, όπως στη νόσο Hodgkin, στο μύελωμα, στον καρκίνο του παχέος εντέρου, του μαστού και του πνεύμονα (76). Το αδενοκαρκίνωμα των ωοθηκών έχει συσχετισθεί με ανάλογη κατάσταση, που χαρακτηρίζεται από ορογονίτιδα, φαινόμενο Raynaud και παρουσία αντιπυρηνικών αντισωμάτων με σπικτό φθορισμό. Την υποτροπή του όγκου είναι δυνατόν να συνοδεύει μη παραμορφωτική πολυαρθρίτιδα, πνευμονίτιδα, υπεζωκοτική συλλογή, καθώς και εμφάνιση αντιπυρηνικών αντισωμάτων.

Σε διάφορες μελέτες που αναζητήθηκαν αντιπυρηνικά αντισώματα σε ασθενείς με συμπαγείς όγκους και λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές, τα αποτελέσματα ήταν αντικρουόμενα. Σε δύο μελέτες δεν αποδείχθηκε αυξημένη συχνότητα αντιπυρηνικών αντισωμάτων σε πάσχοντες από καρκίνο σε σχέση με υγιείς μάρτυρες (81,82). Αντίθετα σε άλλη μελέτη σε ασθενείς με μη Hodgkin λέμφωμα διαπιστώθηκαν θετικά αντιπυρηνικά αντισώματα σε ποσοστό 21% έναντι 0% των υγιών μαρτύρων (83).

### ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΝΤΙΦΩΣΦΟΛΙΠΙΔΙΚΩΝ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ

Διάφορες παθολογικές καταστάσεις, μεταξύ των οποίων και κακοήθεις νόσοι έχουν συσχετισθεί με το σύνδρομο αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων. Μελέτες έχουν αποδείξει την παρουσία των αντισωμάτων αυτών σε ασθενείς με συμπαγείς όγκους και λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές, σε υψηλότερη συχνότητα από την απαντώμενη 1-5% στο γενικό πληθυσμό (79).



Σε έρευνα μεταξύ 216 ασθενών με καρκίνο ανευρέθησαν θετικά αντισώματα έναντι καρδιολιπίνης σε ποσοστό 22% έναντι ποσοστού 3,4% των υγιών μαρτύρων, καθώς και διπλάσια συχνότητα θρομβοεμβολικών επεισοδίων στους θετικούς, και μάλιστα με αυξημένο τίτλο αντισωμάτων, ασθενείς έναντι των αρνητικών 80. Η υποχώρηση των αντισωμάτων αυτών, καθώς και των θρομβοεμβολικών επεισοδίων μετά την αφαίρεση του όγκου επιβεβαιώνει την παρανεοπλασματική φύση του συνδρόμου στις περιπτώσεις αυτές (77).

### ΟΣΤΕΟΜΑΛΑΚΙΑ

Σχετίζεται συνήθως με συμπαγείς όγκους. Η δευτεροπαθής, οφειλόμενη σε νεοπλασία, ή ογκογενής οστεομαλακία έχει το μοναδικό χαρακτηριστικό να υποχωρεί μετά την πλήρη αφαίρεση του όγκου. Οι υπεύθυνοι όγκοι κυρίως είναι καλοήθεις αλλά έχουν αναφερθεί και κακοήθεις (78).

### ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΥΣΑ ΟΡΟΑΡΝΗΤΙΚΗ ΣΥΜΜΕΤΡΙΚΗ ΥΜΕΝΙΤΙΔΑ ΜΕ ΠΙΣΤΙΚΟ ΕΝΤΥΠΩΜΑ (RS3PE: Remitting Seronegative Symmetrical Synovitis with Pitting Edema)

Χαρακτηρίζεται από αιφνίδια έναρξη συμμετρικής αρθρίτιδας, εντοπιζόμενης κυρίως στους καρπούς, στις μετακαρποφαλαγγικές (ΜΚΦ) και στις εγγύς μεσοφαλαγγικές (ΕΜΦ) αρθρώσεις, που συνοδεύεται από έντονο οίδημα των άκρων χειρών, στο οποίο ελαφρά πίεση αφήνει εντύπωμα. Συνυπάρχει συνήθως τενοντοελυτρίτις των εκτεινόντων και καμπτήρων στους δακτύλους τενόντων και σπανιότερα πόνος και ευασθησία στην περιοχή της ωμικής και πυελικής ζώνης, καθώς επίσης και μικρού βαθμού αρθρίτιδα των γονάτων και των ποδοκνημικών. Σε μικρό αριθμό περιπτώσεων διαπιστώνεται προσβολή των άκρων ποδών.

Εμφανίζεται κυρίως σε άτομα μεγάλης ηλικίας, συνήθως μεγαλύτερης των 70 ετών και σε αναλογία μεταξύ ανδρών και γυναικών 3:1 (84).

Εργαστηριακά ανευρίσκονται ήπια αναιμία, αύξηση της ΤΚΕ, της CRP και υπολευκωματιναιμία χωρίς την παρουσία διαβρωτικών αλλοιώσεων στον ακτινολογικό έλεγχο. Οι ρευματοειδείς παράγοντες και τα αντιπυρηνικά αντισώματα είναι αρνητικά, ενώ το HLA<sub>B27</sub> αντιγόνο ιστοσυμβατότητας είναι συχνά παρόν, με ποσοστό ανερχόμενο έως 59% (85).

Η νόσος έχει συσχετισθεί με συμπαγείς όγκους, όπως ο καρκίνος του προστάτη, του παγκρέατος, του στομάχου, του παχέος εντέρου και του ήπατος,

και σπανιότερα με λεμφογενή λευχαιμία, μη Hodgkin λέμφωμα και μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (86,87).

Η χορήγηση 10-15 mg πρεδνιζολόνης με προοδευτική μείωση οδηγεί συνήθως σε σταδιακή υποχώρηση των συμπτωμάτων σε χρονικό διάστημα ενός έτους.

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Caldwell DS. Musculoskeletal syndromes associated with malignancy. Chapter 98, Textbook of Rheumatology, Kelley et al (5th edition).
2. Nashitz J, Rosner J. Rheumatic Syndromes: clues to occult neoplasia. *Semin Arth Rheum* 1999; 29:43-55.
3. Galanopoulos NG et al. Rheumatic manifestations of paraneoplastic syndromes. *Helliniki Rheumatologia* 2002; 13(2):85-106.
4. Chakravarty E. Rheumatic syndromes associated with malignancy. *Current Opinion in Rheumatology* 2003; 15:35-43.
5. Leonardo MJ. Rheumatic diseases and malignancy. *Scand J Rheumatol* 2001; 30:185-188.
6. Callen JP. Myositis and malignancy. *Clin Rheumat Dis* 1982; 8:369-381.
7. Maoz CR et al. High incidences of malignancy in patients with dermatomyositis and polymyositis: an 11 year analysis. *Semin Arth Rheum* 1998; 27:319-324.
8. Sigurgeirsson B. Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis. *N Engl J Med* 1992; 326:363-367.
9. Callen P. Myositis and malignancy. *Curr Opin Rheum* 1994; 6:590-594.
10. Whitmore SE, Rosensheim NB. Ovarian cancer in patients with DM. *Medicine* 1994; 73:153-160.
11. Peng JH. Nasopharyngeal carcinoma with DM. Analysis of 12 cases. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 121:1298-1301.
12. Talanin NY et al. DM with the features of inclusion body myositis associated with carcinoma of the bladder. *Br J Dermatol* 1999; 141:926-930.
13. Di Stasi SM et al. DM associated with testicular germ cell cancer. *J Urol* 2000; 163:240-245.
14. Raschilas F et al. Concomittant PM and myasthenia gravis reveal malignant thymoma. *Ann Med Intern* 1999; 150:370-373.
15. Zantos D. This overall and temporal association of cancer with PM and DM. *J Rheumatol* 1994; 21:1855-1859.
16. Oddis ChV. Idiopathic inflammatory myopathies. In: *Diseases of Skeletal Muscle*, p. 63, Wortmann RL (ed), Lipincott Williams and Wilkins, 2000.
17. Hidano A et al. Survey of the prognosis for DM with special reference to its association with malignancy and pulmonary fibrosis. *J Dermatol* 1986; 13:233-241c.
18. Hill CL et al. Frequency of specific cancer types in DM and PM: a population based study. *Lancet* 2001; 358:96-100.
19. Stockton D et al. Risk of cancer in patients with DM

- or PM, and follow-up implications: a Scottish population-based cohort study. *Br J Cancer* 2001; 85:41-45.
20. Buchbinder F et al. Incidence of malignant disease in biopsy-proven inflammatory myopathy. *Ann Intern Med* 2001; 134:1087-1095.
  21. Hunger RE et al. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis in DM suggests malignancy. *Dermatology* 2001; 2002:123-126.
  22. Ang P et al. Classical and amyopathic DM seen at the National Skin Center of Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 2000; 29:219-223.
  23. Jorizzo JL. Dermatomyositis: practical aspects. *Arch Derm* 2002, 138:114-116.
  24. Caproni M et al. Amyopathic DM: a review by the Italian Group of Immunodermatology. *Arch Dermatol* 2002; 138:23-27.
  25. El-Azhari RA, Pakzad SY. Amyopathic DM: retrospective review of 37 cases. *J Am Acad Dermatol* 2003; 46:560-565.
  26. Yamamoto S et al. CA 19-9 levels in rheumatic diseases with interstitial pneumonia. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai-shi* 1996; 19:128-135.
  27. Gonzalez-Gay MA et al. Cutaneous vasculitis and cancer: a clinical approach. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18:305-307.
  28. Lambert CM, Nuki G. Multicentric reticulohistiocytosis with arthritis and cardiac infiltrations: regression following treatment for underlying malignancy. *Ann Rheum Dis* 1992; 51:815-817.
  29. Gonzalez-Gay MA et al. Systemic vasculitis in adults in Northwestern Spain, 1988-1997: clinical and epidemiologic aspects. *Med (Baltimore)* 1999; 78:292-308.
  30. Fernandez AM et al. Recurrent leukocytoclastic vasculitis as the initial manifestation of acute myelomonocytic leukemia. *J Rheum* 1994; 21:1972-1974.
  31. Castro M et al. Rheumatic manifestation myelodysplastic syndromes. *J Rheum* 1991; 18:721-727.
  32. Nevin M et al. Cutaneous T-cell lymphoma in association with leukocytoclastic vasculitis. *Int J Derm* 1991; 30:443-444.
  33. Gorevic PD et al. Mixed cryoglobulinemia: clinical aspects and long-term follow-up of 40 patients. *Am J Med* 1980; 69:287-308.
  34. Garcia-Porrúa C et al. Cutaneous vasculitis and solid tumors. *Rev Rheum* 1999; 66:185-186.
  35. Fortin PR. Vasculitides associated with malignancy. *Curr Opin Rheum* 1996; 8:30-33.
  36. Lacour JP et al. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis and renal cancer: two cases. *Am J Med* 1993; 94:104-108.
  37. Kurzrock R et al. Clinical manifestations of vasculitis in patients with solid tumors. *Arch Intern Med* 1994; 154:334-340.
  38. Johnson JJ et al. Jaccoud's-type arthropathy: an association with malignancy. *J Rheum* 1989; 16:1278.
  39. Pertuiset E et al. Adult Henoch-Schonlein purpura associated with malignancy. *Semin Arthritis Rheum* 2000, 29:360-367.
  40. Hamidou MA et al. Systemic antineutrophil cytoplasmic antibody vasculitis associated with lymphoid neoplasia. *Ann Rheum Dis* 2001; 60:293-295.
  41. Tassis E et al. Wegener's granulomatosis associated with renal cell carcinoma. *Arthritis Rheum* 1999; 42:751-756.
  42. Knight AM et al. Cancer risk in a population based cohort of patients with Wegener's granulomatosis (abstract 1677). *Arthritis Rheum* 2001; 44:S332.
  43. Chaun H et al. Polyarthritis associated with gastric carcinoma. *Can Med Assoc J* 1984; 131:909-911.
  44. Bennett RM. Carcinomatous polyarthritis. *Arthritis Rheum* 1976; 19:953-958.
  45. Medsger TA et al. Palmar fasciitis and polyarthritis associated with ovarian carcinoma. *Ann Intern Med* 1982; 96:424-431.
  46. Pines A et al. Rheumatoid arthritis-like syndrome: a presenting syndrome of malignancy. *Eur J Rheum Inflamm* 1984; 7:51-55.
  47. Litwin SD et al. Disappearance of the clinical and serological manifestations of rheumatoid arthritis following a thoracotomy for a lung tumor. *Arthritis Rheum* 1966; 9:865-868.
  48. Bradley JD, Pinals RS. Carcinoma polyarthritis. *J Rheum* 1983; 10:826-828.
  49. Eggemeijer F. Polyarthritis as the presenting symptom. *Ann Rheum Dis* 1992; 51:556-557.
  50. Hegler C. Fettgewebsnekrosen in subkutis und knochenmark durch metastasen eines karzinoms des pankreaschwanzes. *Virchows Arch Pathol Anat* 1930; 274:784-802.
  51. Gur H et al. Rheumatic manifestations preceding adult acute leukemia. *Acta Hematol* 1999; 101:1-6.
  52. Goldberg A et al. Multiple myeloma with paramyloidosis presenting as rheumatoid disease. *Am J Med* 1964; 37:653-658.
  53. Caldwell DS. Musculoskeletal syndromes associated with malignancy. In: *Textbook of Rheumatology*, p. 1521, 1997.
  54. Nashitz JE et al. Atypical polymyalgia rheumatica as a presentation of metastatic cancer. *Arch Intern Med* 1997; 157:2381-2385.
  55. Irigoyen-Uyarzabal et al. The fasciitis-polyarthritis syndrome. *Rev Clin Esp* 1992; 191:27-29.
  56. Enomoto M et al. Palmar fasciitis and polyarthritis associated with gastric carcinoma. *Intern Med* 2000; 39:685-686.
  57. Genovese M. Musculoskeletal syndromes in malignancy. In: *Textbook of Rheumatology*, p. 1595, Philadelphia 2001.
  58. Bachmann et al. Methotrexate-associated lymphoma in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumat* 1996; 39:325-329.
  59. DeGross AJ. Paraneoplastic Raynaud's phenomenon. *Am J Med* 1992; 92:570-572.
  60. Nashitz JE. Arterial occlusive disease in occult cancer. *Am Heart J* 1992; 124:738-745.
  61. Kraus A. Erythremalgia, erythromelalgia, or both?

- Conditions neglected by rheumatologist. *J Rheum* 1993; 20:1-8.
62. Virshup AM. Polyarthritis and subcutaneous nodules associated with carcinoma of the pancreas. *Arthritis Rheum* 1973; 16:388-392.
63. Simkin PA et al. Free fatty acids in the pancreatic arthritis syndrome. *Arthritis Rheum* 1983; 26:127-132.
64. Youinou P et al. CD5-expressing B-lymphocytes in the blood and salivary glands of patients with primary Sjögren's syndrome. *J Autoimmunity* 1988; 1:185-194.
65. Bohn S. Erythema nodosum: 112 cases. *Schweiz Med Wochenschr* 1997; 127:1168-1176.
66. Basten A, Bonnin M. Scleroderma in carcinoma. *Med J Aust* 1966; 1:452.
67. Soubrier MJ et al. POEMS syndrome: a study of 25 cases. *Am J Med* 1994; 97:543.
68. LaKhanpal S et al. Eosinophilic fasciitis: clinical spectrum and therapeutic response in 52 cases. *Semin Arthritis Rheum* 1988; 17:221-231.
69. Le Roux BT. Bronchial carcinoma with hypertrophic pulmonary osteoarthropathy. *South Afr Med Journal* 1968; 42:1074-1075.
70. Stenseth JE et al. Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy. *Dis Chest* 1967; 52:62-68.
71. Pedersen NT. Occurrence of megakaryocytes in various vessels and their retention in the pulmonary capillaries in man. *Scand J Haematol* 1978; 21:369-376.
72. Schumacher HR. Articular manifestations of hypertrophic osteoarthropathy in bronchogenic carcinoma. *Arthritis Rheum* 1976; 19:629-636.
73. Gomm SA et al. A clinicopathological study of the paraneoplastic neuromuscular syndromes associated with lung cancer. *Quar J Med* 1990; 75:577-595.
74. Shultz H. Oligoarthritis mediated by tumor-specific T-lymphocytes in renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1999; 341:290-291.
75. Hawley RJ et al. The carcinomatous neuromyopathy of oat cell cancer. *Ann Neurol* 1980; 6:65-72.
76. Freundlich B et al. A novel antinuclear antibody associated with a lupus-like paraneoplastic syndrome. *Ann Intern Med* 1988; 15:295.
77. Ruffatti A et al. Antiphospholipid antibody syndrome associated with ovarian cancer. *J Rheum* 1994; 21:2162.
78. Ioakimidis DE et al. Tumor induced osteomalacia. *J Rheumatol* 1994; 21:1162.
79. Petri M. Epidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. *J Autoimmunity* 2000; 15:145-151.
80. Zuckerman E et al. Increased thromboembolic incidence in anti-cardiolipin-positive patients with malignancy. *Br J Cancer* 1995; 72:447-451.
81. Armas JB et al. Anticardiolipin and antinuclear antibodies in cancer patients – a case control study. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18:227-232.
82. Stasi R et al. Antiphospholipid antibodies: prevalence, clinical significance and correlation to cytokine levels in acute myeloid leukemia and non-Hodgkin's lymphoma. *Thromb Haemost* 1993; 70:568-572.
83. Timuragaoglu A et al. The significance of autoantibodies in non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2000; 40:119-122.
84. McCarty DJ. Clinical picture in rheumatoid arthritis. In: *Arthritis and Allied Conditions*, Philadelphia, 1993.
85. Olivieri I et al. Remitting distal extremity swelling with pitting edema. *J Rheum* 1997; 24:249-252.
86. Sibia J et al. Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema (PS3PE). *J Rheum* 1999; 26:115-120.
87. Pittau E et al. Edema intermittent, asymetrique et prenant le godet au cours du lupus erythemateux dissemine. *Rev Rhum* 2000; 67:921-927.

## **ΑΙΦΝΙΔΙΟΣ ΚΑΡΔΙΑΚΟΣ ΘΑΝΑΤΟΣ**

ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΗΣ: **A.M. Σιδέρης**

### **ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Παρά τη σημαντική πρόοδο στη πρόληψη και θεραπεία των καρδιαγγειακών παθήσεων τη τελευταία εικοσαετία, ο αιφνίδιος καρδιακός θάνατος (ΑΚΘ) παραμένει ένα σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας. Ο ΑΚΘ αφαιρεί 300.000 ζωές κάθε χρόνο στις Η.Π.Α. (1). Ο αριθμός αυτός αντιπροσωπεύει το 50% των θανάτων από καρδιαγγειακά αίτια (2).

Οι θάνατοι από στεφανιαία καρδιοπάθεια έχουν ελαττωθεί στις νεώτερες ηλικιακές ομάδες, αποτέλεσμα της προόδου τόσο της φαρμακευτικής όσο και της χειρουργικής θεραπείας καθώς και της συστηματικότερης αντιμετώπισης των παραγόντων κινδύνου. Ωστόσο, υπάρχουν ενδείξεις ότι η θνησιμότητα απλώς μετακινείται σε μεγαλύτερες ηλικίες. Επί πλέον, παρά την ελάττωση της βαρύτητας της δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας από στεφανιαία νόσο, η μη ισχαιμική συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια αυξάνεται. Τέλος, παρά τη σημαντική προπαγάνδα κατά του καπνίσματος παρατηρείται αύξηση του καπνίσματος στις νεαρές ηλικίες. Οι δημογραφικοί παράγοντες που αναφέρθηκαν, δημιουργούν τη πεποίθηση, ότι ο ΑΚΘ θα συνεχίσει να αποτελεί ένα μέγιστο πρόβλημα δημόσιας υγείας.

Σήμερα, ο ΑΚΘ ορίζεται σαν ο θάνατος από μη αναμενόμενο κυκλοφορικό arrest, που οφείλεται συνήθως σε καρδιακή αρρυθμία, και επισυμβαίνει μέσα σε μία ώρα από την έναρξη των συμπτωμάτων (4).

Η πλέον τραγική ίσως έκφραση του ΑΚΘ είναι αυτή που αφορά νεαρές ηλικιακές ομάδες, και αποτελεί πεδίο εκτεταμένης έρευνας παγκοσμίως (5).

Η ισχαιμική καρδιοπάθεια αποτελεί βεβαίως τη συχνότερη αιτία στο γενικό πληθυσμό (6).

Σημαντική παράλειψη των υπηρεσιών υγείας στη χώρα μας αποτελεί η ανυπαρξία ειδικών ομάδων ταχείας αντιμετώπισης του ΑΚΘ (7).

### **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Myerburg R, Kessler KM, Castellanos A. Sudden cardiac death: epidemiology, transient risk, and intervention assessment. *Ann Intern Med.* 1993;119:1187-1197.
2. Myerburg R, Castellanos A. Cardiac arrest and sudden cardiac death. In: Braunwald E, ed. *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine.* Philadelphia, Pa: WB Saunders; 1996.
3. Poole J, Burdy G. Sudden Cardiac death. In: Zipes DP, Jalife J, eds. *Cardiac Electrophysiology: from cell to bedside.* Philadelphia, WB Saunders; 2000.
4. Domanski MJ, Zipes DP, Schron E. Treatment of sudden cardiac death: Current Understandings From Randomized Trials and Future Research Directions. *Circulation* 1997;95:2694-2699
5. Myerburg R, Castellanos A. Cardiac arrest and sudden cardiac death. In: Braunwald E, ed. *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine.* Philadelphia, Pa: WB Saunders; 2001.
6. Thomas A, Knapman P, Krikler D, et al. Community study of the causes of "natural" sudden death. *Br Med J* 1988;297:1453-1456.
7. Cobb LA, Weaver WD, Fahrenbruch CE, et al. Community based-based interventions for sudden cardiac death: Impact, limitations, and changes. *Circulation* 1992;85: I-98-I92.

# Επιδημιολογία και αίτια

Γ.Κ. Ανδρικόπουλος

Παρά το γεγονός ότι έκτοτε έχουν προταθεί αρκετές τροποποιήσεις, ο κλασικός ορισμός των Myebug και συν (1) που προτάθηκε το 1997 καλύπτει με ικανοποιητική σαφήνεια τον αιφνίδιο καρδιακό θάνατο (ΑΚΘ). Σύμφωνα μ' αυτόν, ΑΚΘ είναι "Φυσικός θάνατος καρδιακής αιτιολογίας που συμβαίνει εντός μιας ώρας από την έναρξη των συμπτωμάτων και χαρακτηρίζεται από ξαφνική απώλεια των αισθήσεων". Το σημαντικότερο πρόβλημα στον καθορισμό ενός θανάτου ως ΑΚΘ δεν είναι η συμμόρφωση με, αμφισβητηθέντες παλαιότερα, περιορισμούς όπως του χρονικού ορίου της μιας ώρας, αλλά κυρίως η ταξινόμηση θανάτων που συνέβησαν χωρίς την παρουσία μαρτύρων και παρουσιάζουν ιδιαίτερα υψηλή πιθανότητα να πληρούν τους όρους του ορισμού. Οι περισσότεροι συγγραφείς τείνουν να συμπεριλάβουν στον ορισμό του ΑΚΘ τους θανάτους αυτούς ακόμα και αν δεν είναι γνωστές οι ακριβείς συνθήκες θανάτου. Επιπλέον, υπάρχει η τάση στο Δυτικό κόσμο να αποδίδονται σε καρδιακά αίτια το σύνολο των μη τραυματικής αιτιολογίας, αιφνιδίων θανάτων αν και υπάρχουν αποδείξεις ότι τελικά μόνο τα 2/3 αυτών εμπίπτουν σ' αυτά (2).

Ο ΑΚΘ έχει από μακρού απασχολήσει την ιατρική βιβλιογραφία. Από τα τέλη του 19<sup>ου</sup> αιώνα, ο John Mac William (3) πρώτος συνέδεσε τον ΑΚΘ με κοιλιακές αρρυθμίες και δη με την κοιλιακή μαρμαρυγή. Βέβαια, οι πρωτοπόροι ερευνητές των αρχών του 20<sup>ου</sup> αιώνα όπως ο Thomas Lewis υπέπεσαν στο, εύλογο για την εποχή, ατόπημα να θεωρήσουν την κοιλιακή μαρμαρυγή και τον ΑΚΘ ζητήματα ήσσονος σημασίας λόγω της αδυναμίας αντιμετώπισής του κι επικεντρώθηκαν στην κολπική μαρμαρυγή ως αντικείμενο με μεγαλύτερη κλινική σημασία (4).

Σήμερα η κατάσταση είναι σαφώς διαφορετική, αφού ο ΑΚΘ σε έδαφος στεφανιαίας νόσου είναι η συχνότερη αιτία θανάτου των ενηλίκων στο βιομηχανοποιημένο κόσμο. Η επίπτωσή του σε καλά τεκμηριωμένες κλινικές μελέτες κυμαίνεται από 0,36-1,28

περιστατικά κατ' έτος ανά 1000 άτομα (5,6) Μάλιστα, στην ηλικιακή ομάδα 60-69 ετών αυτή φτάνει το 8%, παρατήρηση με προφανή σημασία αν αναλογιστούμε τις δημογραφικές μεταβολές των πληθυσμών του Δυτικού κόσμου (7). Σε μια πρόσφατη αναφορά από την Ολλανδία ποσοστό 20% των συνολικών θανάτων ενηλίκων στους άντρες και 14,5% στις γυναίκες, οφείλεται σε ΑΚΘ. Στην ίδια μελέτη διαπιστώθηκε ότι το 80% των περιστατικών συμβαίνει στο σπίτι και 15% σε δημόσιους χώρους (8). Ο Mayeburg και οι συνεργάτες του βασισμένοι στην ρεαλιστική υπόθεση ότι στις ΗΠΑ συμβαίνουν 300.000 ΑΚΘ/έτος υπολόγισαν ότι η επίπτωσή του στο γενικό πληθυσμό είναι 1/1000 άτομα/έτος οπότε οποιαδήποτε παρέμβαση έχει προσανατολισμό την αντιμετώπιση του προβλήματος στο σύνολο του πληθυσμού θα πρέπει να υιοθετείται γνωρίζοντας ότι για κάθε 1 άτομο που ορθά θεραπεύεται υπάρχουν 999 άτομα που εκτίθενται αναίτια στην ίδια αγωγή (9). Η συλλογιστική αυτή, μολονότι αφοριστική και ισοπεδωτική αφού παραλείπει την αναφορά στην έννοια της διαστρωμάτωσης κινδύνου, είναι γενικά παραδεκτή και πρέπει να καθίσταται γνωστή στους κλινικούς ιατρούς, διότι αποτελεί τη βάση των προβληματισμών γύρω από το κατά πόσο είναι δόκιμες και αποτελεσματικές οι παρεμβάσεις μας, προκειμένου να μειωθεί στο σύνολο του πληθυσμού η επίπτωση του ΑΚΘ. Λαμβάνοντας υπ' όψη τα παραπάνω στοιχεία, είναι εύκολο να εντοπισθεί ο πιο αποτελεσματικός στόχος για την πρόληψη του ΑΚΘ στο γενικό πληθυσμό, που δεν είναι άλλος από τη μείωση του επιπολασμού της στεφανιαίας νόσου (10).

Οι κυριότεροι παράγοντες κινδύνου για ΑΚΘ στο γενικό πληθυσμό αναφέρονται στον Πίνακα 1. Όπως είναι προφανές οι παράγοντες αυτοί παρουσιάζουν σημαντικές αναλογίες, αν όχι ταύτιση, με τους κυριότερους παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο. Από επιδημιολογική άποψη κάτι τέτοιο είναι εύλογο δεδομένης της στενής σχέσης των δύο νοσολογικών οντοτήτων στο γενικό πληθυσμό, όπως αυτό έχει καταδειχθεί από πλήθος σχετικών μελετών (11,12). Πέραν όμως των ανωτέρω περιγραφέντων ομοιοτή-

**ΠΙΝΑΚΑΣ 1.** Παράγοντες κινδύνου για αιφνίδιο καρδιακό θάνατο στο γενικό πληθυσμό

- Ηλικία
- Άρρεν φύλο
- Οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου
- Αυξημένη LDL χοληστερόλη
- Υπέρταση
- Κάπνισμα
- Σακχαρώδης διαβήτης
- Υπερβολική σωματική κόπωση ή πλήρης απουσία άσκησης
- Αυξημένη μέση καρδιακή συχνότητα
- Υπερκατανάλωση αλκοόλ

των υπάρχουν και σημαντικές διαφορές. Η υπέρταση, για παράδειγμα, παίζει πολύ σημαντικότερο ρόλο στο αιτιοπαθογενετικό σύμπλεγμα των κοιλιακών αρρυθμιών και του ΑΚΘ σε σχέση με αυτό της ισχαιμικής καρδιοπάθειας. Ο κίνδυνος για ΑΚΘ αυξάνει έτι περαιτέρω με την παρουσία ηλεκτροκαρδιογραφικής ή ηχοκαρδιογραφικής υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας (13). Η μέση καρδιακή συχνότητα έχει μια ήπια συσχέτιση με τη γενική καρδιαγγειακή νοσηρότητα στους άντρες αλλά όχι στις γυναίκες. Παρουσιάζει όμως ισχυρή ανεξάρτητη συσχέτιση με τον κίνδυνο ΑΚΘ (14). Ισχυρό προγνωστικό ρόλο φαίνεται ότι έχει και η μέση μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας, τόσο στο γενικό πληθυσμό όσο και κυριότερα σε ασθενείς μετά από οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου.

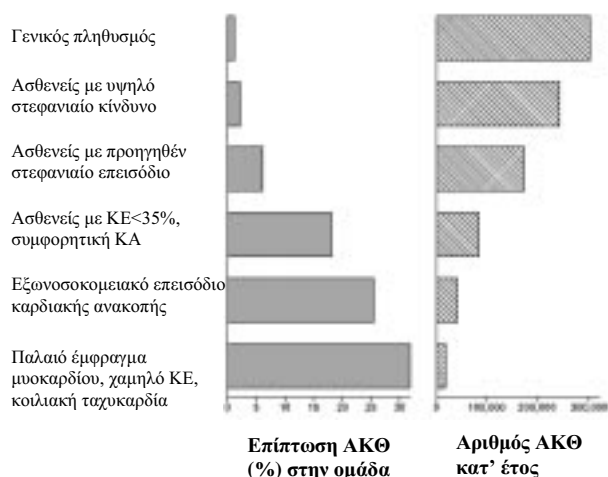
Πέραν της ισχαιμικής καρδιοπάθειας που αποτελεί την υποκείμενη νόσο στη σημαντική πλειοψηφία των περιπτώσεων ΑΚΘ υπάρχει μια πλειάδα άλλων νοσημάτων ή καταστάσεων που συμπληρώνουν το αιτιοπαθογενετικό σύμπλεγμα της νόσου. Οι κυριότερες από αυτές αναφέρονται συνοπτικά στον Πίνακα 2. Η σειρά παρουσίασής τους είναι αυτή που υιοθετήθηκε στις σχετικές οδηγίες για την πρόληψη του ΑΚΘ της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (15). Η ανάπτυξη της μοριακής βιολογίας κατά τα τελευταία χρόνια, η βελτίωση των απεικονιστικών τεχνικών και η υψηλότερη ευαισθητοποίηση των καρδιολόγων απέναντι στα γενετικά προκαθοριζόμενα σύνδρομα ΑΚΘ έχει οδηγήσει σε μια αύξηση του επιπολασμού τους μεταξύ των ανιχνεύσιμων αιτίων ΑΚΘ σε ασθενείς χωρίς εμφανή οργανική καρδιοπάθεια. Έτσι διαπιστώθηκε ότι το σύνδρομο Brugada δεν είναι τόσο σπάνιο όσο πιστεύετο μεταξύ των πληθυσμών του Δυτικού κόσμου, ενώ διαπιστώθηκε η ύπαρξη πολλών φαινοτύπων του συνδρόμου μακρού QT, μερικοί εκ των οποίων παρουσιάζουν δυναμικά μεταβαλλόμενο και δυσδιάγνωστο ηλεκτροκαρδιογράφημα και ποικίλης διεισδυτικότητας γενετικό υπόστρωμα. Πάντως, τουλάχιστον όσον αφορά το γενικό πλη-

θυσμό θα πρέπει να καταστεί σαφές ότι ο μεγαλύτερος αριθμός περιστατικών ΑΚΘ συμβαίνει στη μεγάλη, αριθμητικά, ομάδα των ασθενών χαμηλού κινδύνου. Η ανάλυση του Myerburg (16) που παρουσιάζεται στο Γράφημα 1 αποδίδει την πραγματικότητα στον βιομηχανοποιημένο κόσμο και εξηγεί το βαθμό δυσκολίας όσον αφορά την αποτελεσματική πρόληψη του ΑΚΘ στο γενικό πληθυσμό.

Αντίθετα όμως από το γενικό πληθυσμό, σε ειδικούς πληθυσμούς τα δεδομένα αξιολογούνται διαφορετικά. Ειδικά στους νέους που αθλούνται, ένα τμήμα του πληθυσμού με ιδιαίτερη σημασία, όπου η ανάγκη για αξιόπιστη στρατηγική πρόληψης είναι επιτακτική, το αιτιολογικό σύμπλεγμα και η δυνατότητα για πρόληψη είναι διαφορετικά. Σύμφωνα με τα στοιχεία του Minneapolis Heart Institute Foundation, (17) που συμπεριέλαβε 387 θανάτους νέων αθλητών, η αιτία του ΑΚΘ σε νέους που αθλούνται έχει ως εξής: υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια 26%, πλήξη στο θωρακικό τοίχωμα (commotio cordis) 20%, ανωμαλίες των στεφανιαίων αγγείων 14%, υπερτροφία χωρίς σαφή κριτήρια υπερτροφικής μυοκαρδιοπάθειας 7.5%, μυοκαρδίτιδα 5.2%, ρήξη ανευρύσματος επί συνδρόμου Marfan 3.1%, αρρυθμιόγonos δυσπλασία της αριστερής κοιλίας 2.8% και όλα τα υπόλοιπα αίτια σε χαμηλότερο ποσοστό. Είναι προφανές ότι η έγκαιρη διάγνωση θα μπορούσε να αποτρέψει το δραματικό αυτό συμβάν στην πλειοψηφία των περιπτώσεων με την εξαίρεση δυσδιάγνωστων υποκλινικών

**ΠΙΝΑΚΑΣ 2.** Κύρια νοσήματα και καταστάσεις που σχετίζονται με την εκδήλωση αιφνίδιου καρδιακού θανάτου στο γενικό πληθυσμό

- Ισχαιμική καρδιοπάθεια
- Υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια
- Αρρυθμιόγonos δυσπλασία της δεξιάς κοιλίας
- Διατακτική μυοκαρδιοπάθεια
- Σύνδρομο μακρού QT
- Σύνδρομο Brugada
- Κατεχολινεργική πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία
- Στένωση αορτής
- Πρόπτωση μιτροειδούς
- Ανώμαλη έκφυση στεφανιαίων αγγείων
- Μυοκαρδιακή γέφυρα
- Σύνδρομο Wolf-Parkinson-White
- Ανώμαλη παραγωγή ή μετάδοση του ερεθίσματος στο ερεθισματοαγωγό σύστημα
- Αθλητική καρδιά
- Ιδιοπαθή κοιλιακή μαρμαρυγή
- Μυοκαρδίτιδα
- Πλήξη στο θωρακικό τοίχωμα
- Πολύμορφη ριπιδιοειδής κοιλιακή ταχυκαρδία από λήψη φαρμάκων



**Γράφημα 1.** Επίπτωση του αιφνιδίου καρδιακού θανάτου σε ειδικούς πληθυσμούς και απόλυτος αριθμός ετησίων θανάτων στους πληθυσμούς αυτούς. Είναι εμφανής ο μεγάλος, απόλυτος αριθμός θανάτων στις ευρείες αριθμητικά ομάδες ατόμων που βρίσκονται σε μικρό σχετικό κίνδυνο. (Προσαρμογή από βιβλιογραφική αναφορά 16).

ΚΕ=κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας, ΚΑ=καρδιακή ανεπάρκεια, ΑΚΘ=αιφνίδιος καρδιακός θάνατος

μορφών των παραπάνω περιγραφέντων νοσημάτων.

Είναι φανερό ότι η πρόληψη του ΑΚΘ θα είναι για αρκετό καιρό ακόμα έργο των κλινικών καρδιολόγων. Η πραγματική αλλαγή όμως στην αντιμετώπιση του ΑΚΘ θα έρθει με την περαιτέρω ανάπτυξη της Γενετικής και της Προληπτικής Ιατρικής. Αφενός με την περαιτέρω ανάπτυξη της Λειτουργικής Γενωμικής αναμένεται να αποσαφηνιστεί το πολύπλοκο, πολυγονιδιακό υπόστρωμα, που συντελεί στην εκδήλωση του ΑΚΘ και καθορίζει ποιοι, μεταξύ ασθενών με παρόμοια κλινικά χαρακτηριστικά, είναι ευάλωτοι σε απειλητικές για τη ζωή διαταραχές του ρυθμού. Αφετέρου, με την ευρύτερη διάδοση των στρατηγικών πρωτογενούς και δευτερογενούς πρόληψης αναμένεται να μειωθεί αποτελεσματικά ο επιπολασμός των ευρισκομένων σε υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο, που αποτελούν τη μεγάλη, δύσκολα προσπελάσιμη με τα τρέχοντα διαγνωστικά μέσα, δεξαμενή ασθενών. Η μείωση της μεγάλης δεξαμενής, ασθενών χαμηλού κινδύνου που τροφοδοτεί την περιγραφική επιδημιολογία με τη μεγάλη πλειοψηφία των θυμάτων ΑΚΘ δείχνει την κατεύθυνση της ερευνητικής προσπάθειας για τα προσεχή χρόνια.

## REFERENCES

1. Myerburg RJ, Castellanos A. Cardiac arrest and sudden

cardiac death. In: Braunwald E, ed., Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. New York: WB Saunders Publishing Co, 1997: 742–79.

- Leach IH, Blundell JW, Rowley JM, Turner DR. Acute ischaemic lesions in death due to ischaemic heart disease. An autopsy study of 333 cases of out-of-hospital death. Eur Heart J 1995; 16: 1181–5.
- John Mac William JA. Cardiac failure and sudden cardiac death. Br Med J 1889;1:6-11.
- Lewis T. Lectures on the heart. New York, Paul B. Hoeber, 1915.
- Bachman JW, McDonald GS, O'Brien PC. A study of out-of-hospital cardiac arrests in northeastern Minnesota. JAMA 1986; 256: 477–83.
- Becker LB, Smith DW, Rhodes KV. Incidence of cardiac arrest: a neglected factor in evaluating survival rates. Ann Emerg Med 1993; 22: 86–91.
- Sans S, Kesteloot H, Kromhout D. The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe. Task Force of the European Society of Cardiology on Cardiovascular Mortality and Morbidity Statistics in Europe. Eur Heart J 1997; 18: 1231–48.
- Vreede-Swagemakers JJ, Gorgels AP, Dubois-Arbouw WI et al. Out-of-hospital cardiac arrest in the 1990's: a population-based study in the Maastricht area on incidence, characteristics and survival. J Am Coll Cardiol 1997; 30:1500–5.
- Myerburg RJ, Kessler KM, Castellanos A. Sudden cardiac death. Structure, function, and time-dependence of risk. Circulation 1992; 85: 12–10.
- Gillum RF. Sudden coronary death in the United States: 1980–1985. Circulation 1989; 79: 756–65.
- Wannamethee G, Shaper AG, Macfarlane PW, Walker M. Risk factors for sudden cardiac death in middle-aged British men. Circulation 1995; 91: 1749–56.
- Jouven X, Desnos M, Guerot C, Ducimetiere P. Predicting sudden death in the population: the Paris Prospective Study I. Circulation 1999; 99: 1978–83.
- Haidar AW, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Increased left ventricular mass and hypertrophy are associated with increased risk for sudden death. J Am Coll Cardiol 1998; 32:1454–9.
- Algra A, Tijssen JG, Roelandt JR, Pool J, Lubsen J. Heart rate variability from 24-hour electrocardiography and the 2-year risk for sudden death. Circulation 1993; 88: 180–85.
- S. G. Priori, E. Aliot, C. Blomstrom-Lundqvist, et al. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2001; 22: 1374–1450.
- Myerburg RJ, Mitrani R, Interian A Jr, Castellanos A. Interpretation of outcomes of antiarrhythmic clinical trials: design features and population impact. Circulation 1998;97:1514-21.
- Maron BJ, Shirani J, Poliac LC, Mathenge R, Roberts WC, Mueller FO. Sudden death in young competitive athletes: clinical, demographic, and pathological profiles. JAMA 1996;276:199-204.

# Κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών που παρουσιάζουν καρδιακή ανακοπή - Εξωνοσοκομειακή αντιμετώπιση

Σ.Π. Πατσιλινάκος

## Α. ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΠΟΥ ΠΑΡΟΥΣΙΑΖΟΥΝ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΑΚΟΠΗ

Η καρδιακή ανακοπή και ο αιφνίδιος καρδιακός θάνατος περιγράφονται καλύτερα με τέσσερις φάσεις:

Πρόδρομα συμπτώματα, έναρξη τελικού σταδίου, καρδιακή ανακοπή, και εξέλιξη προς βιολογικό θάνατο ή επιβίωση.

### 1. Πρόδρομα συμπτώματα

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι μπορεί να υπάρχουν συμπτώματα που να προηγουμένως οξεία στεφανιαία επεισόδια και να έχουν ως αποτέλεσμα την επαφή του θύματος με κάποιο γιατρό εβδομάδες ή μήνες πριν από το συμβάν. Τα συμπτώματα αυτά είναι συνήθως θωρακικός πόνος, δύσπνοια, αδυναμία ή κόπωση, αίσθημα παλμών και τέλος, διάφορες μη ειδικού τύπου αιτιάσεις. Μια προοπτική μελέτη έδειξε ότι το 46% των θυμάτων αιφνίδιου καρδιακού θανάτου (ΑΚΘ) είχε πράγματι επισκεφθεί γιατρό τις προηγούμενες 4 εβδομάδες πριν από το θάνατο, αλλά το εντυπωσιακό είναι ότι τα  $\frac{3}{4}$  αυτών ανέφεραν προβλήματα φαινομενικά άσχετα με τη καρδιά. Σε μια άλλη μελέτη παρατηρήθηκε ότι το 28% των ασθενών που ανατάχθηκαν επιτυχώς από μια εξωνοσοκομειακή καρδιακή ανακοπή, είχαν πρωτοεμφανιζόμενη ή επιδεινούμενη στηθάγχη ή δύσπνοια τις προηγούμενες 4 εβδομάδες πριν το επεισόδιο και ότι το 31% αυτών είχε επισκεφθεί γιατρό το προηγούμενο διάστημα αλλά μόνο το 12% λόγω αυτών των συμπτωμάτων.

Οι νεκροτομικές πάντως μελέτες έχουν δείξει ότι όταν το θωρακικός άλγος είναι πρόδρομο σύμπτωμα αιφνίδιου καρδιακού θανάτου, τότε συνήθως το

συμβάν οφείλετε σε οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Πρέπει όμως να τονισθεί ότι δεν υπάρχει κάποιο ειδικό πρόδρομο σύμπτωμα που να μπορεί να κάνει αναγνωρίσιμο τον ασθενή που βρίσκεται σε κίνδυνο για αιφνίδιο καρδιακό θάνατο. Τα συμπτώματα πάντως που εμφανίζονται τις τελευταίες ώρες ή λεπτά πριν από την καρδιακή ανακοπή είναι πιο ειδικά για καρδιακή πάθηση και περιλαμβάνουν συνήθως συμπτώματα ισχαιμίας ή καρδιακής ανεπάρκειας ή αρρυθμιών.

### 2. Έναρξη του τελικού συμβάματος

Ως έναρξη του τελικού συμβάματος ορίζετε το διάστημα της 1 ώρας ή λιγότερο μεταξύ των οξειών μεταβολών της καρδιαγγειακής κατάστασης και της καρδιακής ανακοπής. Όπως είναι προφανές οι πληροφορίες γι' αυτή τη περίοδο είναι πολύ περιορισμένες και προέρχονται κυρίως από καταγραφές Holter του καρδιακού ρυθμού που κατά τύχη γινόταν κατά τη διάρκεια της ανακοπής. Αυτές οι καταγραφές δείχνουν, κατά τη διάρκεια των τελευταίων ωρών ή λεπτών πριν την έναρξη της καρδιακής ανακοπής, μεταβολές της ηλεκτρικής δραστηριότητας της καρδιάς του τύπου της αυξανόμενης καρδιακής συχνότητας και της έντονης κοιλιακής εκτοπίας που είναι συχνοί προάγγελοι κοιλιακής μαρμαρυγής. Όταν ο θάνατος οφείλετε σε αρρυθμίες, αυτές τις περισσότερες φορές προκαλούνται από ισχαιμία, ενώ όταν ο θάνατος οφείλετε σε καρδιακή ανεπάρκεια συνδέεται με καταστάσεις χαμηλής καρδιακής παροχής. Η πλειονότητα πάντως των συμπτωμάτων που οδηγούν σε αιφνίδιο καρδιακό θάνατο είναι αρρυθμικής προέλευσης. Αυτό έχει επιβεβαιωθεί και από αρκετές μελέτες που δείχνουν ότι περίπου το 90% των θανάτων που οφείλονται σε καρδιοπάθειες άρχισαν με αρρυθμικά συμβάματα και όχι με κυκλοφορική ανεπάρκεια.



### 3. Κλινικά χαρακτηριστικά καρδιακής ανακοπής

Η καρδιακή ανακοπή χαρακτηρίζεται από αιφνίδια απώλεια της συνείδησης λόγω έλλειψης επαρκούς εγκεφαλικής αιμάτωσης και οδηγεί πάντοτε στο θάνατο αν δεν υπάρξει δραστική παρέμβαση. Αυτή ακριβώς είναι και η διαφορά της από το συγκοπτικό επεισόδιο στο οποίο κατά κανόνα υπάρχει αυτόματη ανάνηψη. Η ηλεκτροκαρδιογραφική εικόνα κατά την ανακοπή μπορεί να είναι κοιλιακή μαρμαρυγή, εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία, ασυστολία και άσφυγη ηλεκτρική δραστηριότητα (ηλεκτρομηχανικός διαχωρισμός). Η δυνατότητα επιτυχούς ανάνηψης από το μηχανισμό της ανακοπής, εξαρτάται από την υποκείμενη κλινική κατάσταση του θύματος και από την έγκαιρη και ορθή εφαρμογή της καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης. Η πρόγνωση πάντως των ασθενών που επιβιώνουν από μια καρδιακή ανακοπή δεν είναι ικανοποιητική, καθώς μόνο το 30% αυτών θα επιβιώσουν μέσα στο επόμενο χρόνο. Έχουν αναγνωρισθεί κάποιοι αρνητικοί προγνωστικοί παράγοντες θνητότητας μετά από καρδιοπνευμονική ανάνηψη και αυτοί είναι, η διάρκεια της ανακοπής > από 15 λεπτά, η υπόταση (συστολική αρτηριακή πίεση < 100mm Hg), η ανάγκη για διασωλήνωση και η πνευμονία.

### 4. Εξέλιξη προς βιολογικό θάνατο

Η εξέλιξη της καρδιακής ανακοπής προς το βιολογικό θάνατο σχετίζεται απόλυτα με το μηχανισμό της καρδιακής ανακοπής, τη φύση της υποκείμενης νόσου και το χρόνο έναρξης της προσπάθειας για ανάνηψη. Η κοιλιακή μαρμαρυγή χωρίς προσπάθεια ανάνηψης οδηγεί σε κατάσταση μη ανατάξιμης εγκεφαλικής βλάβης μετά από 4 έως 6 λεπτά. Ωστόσο σε μια μεγάλη σειρά ασθενών αποδείχθηκε ότι ελάχιστος αριθμός θυμάτων παραμένουν ζωντανοί για μεγαλύτερη χρονική περίοδο και είναι δυνατόν να αναταχθούν ακόμα και αν η βασική καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση ξεκινήσει 8 λεπτά μετά το συμβάν και η προχωρημένη καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση 16 λεπτά μετά το συμβάν. Μετά από 10 πάντως λεπτά ο εγκεφαλικός θάνατος είναι βέβαιος. Είναι προφανές ότι η πιθανότητα επιτυχούς έκβασης της ανάνηψης έχει άμεση σχέση με το χρόνο έναρξης της καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης. Η μη αναστρέψιμη βλάβη του ΚΝΣ ακολουθείται από το βιολογικό θάνατο. Όταν η καρδιακή ανακοπή οφείλεται σε εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία μπορεί να υπάρχει οριακά επαρκής για τη διατήρηση της βιω-

σιμότητας καρδιακή παροχή. Αυτό παρατείνει τη περίοδο μεταξύ της καρδιακής ανακοπής και του βιολογικού θανάτου. Η ζωή των ασθενών αυτών συνήθως τερματίζει με κοιλιακή μαρμαρυγή ή ασυστολία.

Η εξέλιξη των ασθενών που σαν εναρκτήρια ηλεκτροκαρδιογραφική εικόνα έχουν την ασυστολία είναι ταχύτερη. Οι ασθενείς αυτοί έχουν κατά πολύ χειρότερη πρόγνωση σε σχέση με αυτούς που έχουν κοιλιακή μαρμαρυγή. Συνήθως ανταποκρίνονται ελάχιστα σε θεραπευτικές παρεμβάσεις. Η καρδιακή ανακοπή τέλος, που παρουσιάζεται με εικόνα άσφυγης ηλεκτρικής δραστηριότητας είναι δυνατόν να έχει καλύτερη έκβαση αν αναγνωρισθεί και αντιμετωπισθεί επιτυχώς η γενεσιουργός αιτία (πχ επιπωματισμός, πνευμοθώρακας κλπ), ειδάλως έχει ζοφερή πρόγνωση που είναι παρόμοια με αυτήν της καρδιακής ασυστολίας.

### Κλινικοί προδιαθεσικοί παράγοντες αιφνίδιου καρδιακού θανάτου

Με βάση κάποια κλινικά στοιχεία μπορεί τις περισσότερες φορές να καθορισθεί με σημαντική ακρίβεια η κατηγορία των ασθενών που βρίσκεται σε αυξημένο κίνδυνο για ΑΚΘ:

**Προηγούμενο επεισόδιο Α.Κ.Θ.** Είναι ο ισχυρότερος προδιαθεσικός παράγοντας. Η αυξημένη επίπτωση Α.Κ.Θ. σε επιβιώσαντες ενός επεισοδίου Α.Κ.Θ. έχει διαπιστωθεί από παλιά και υπολογίζεται ότι μέχρι και το 50% από αυτούς θα έχουν ένα νέο επεισόδιο από επόμενο έτος.

Οι μελέτες δευτερογενούς πρόληψης CASH, CIDS και AVID επιβεβαίωσαν τη σημαντική θέση που έχει η εμφύτευση καρδιοανατάκτη -απινιδωτή (AVID) στη βελτίωση της τόσο δυσμενούς γι' αυτούς τους ασθενείς πρόγνωσης. Παρ' όλα αυτά όμως, επειδή οι πιθανότητες επιβίωσης ενός επεισοδίου Α.Κ.Θ. εκτός νοσοκομείου είναι μόλις 1-20%, το βάρος των ερευνών έχει πέσει στην πρωτογενή πρόληψη και στην αναγνώριση άλλων προδιαθεσικών παραγόντων.

**Στεφανιαία νόσος.** Τα ευρήματα των νεκροτομών μετά από επεισόδια Α.Κ.Θ. αποκάλυψαν ότι το 90% των ασθενών είχαν στεφανιαία νόσο. Περισσότεροι από το 50% των ασθενών που υφίστανται Α.Κ.Θ. δεν είχαν κλινικές εκδηλώσεις της στεφανιαίας νόσου πριν από το επεισόδιο Α.Κ.Θ. Εκτιμάται ότι ο Α.Κ.Θ. αποτελεί την πρώτη εκδήλωση στεφανιαίας νόσου σε 20-50% των πασχόντων.

**Προηγούμενο έμφραγμα μυοκαρδίου.** Παρ' όλων ότι ο Α.Κ.Θ. αποτελεί την πρώτη κλινική εκδήλωση στεφανιαίας νόσου σε ποσοστό μέχρι και 50% των ασθενών, έχει βρεθεί ότι 75% των ασθενών που υφί-

στανται Α.Κ.Θ. έχουν υποστεί κάποια στιγμή γνωστό ή σιωπηρό έμφραγμα μυοκαρδίου. Η ύπαρξη ιστορικού εμφράγματος μυοκαρδίου αυξάνει τον κίνδυνο Α.Κ.Θ. κατά 5%, ενώ αν συνδυαστεί με χαμηλό κλάσμα εξώθησης ή σύμπλοκες μορφές κοιλιακής αρρυθμίας, ο κίνδυνος αυξάνει κατά 10-15%. Είναι απαραίτητο λοιπόν σε μετεμφραγματικούς ασθενείς να ψάχνουμε για δείκτες αυξημένου κίνδυνου, όπως το κλάσμα εξώθησης ως δείκτη μυοκαρδιακής λειτουργικότητας, την ύπαρξη κοιλιακών εκτακτοσυστολών ή κοιλιακών ταχυκαρδιών.

**Αρρυθμίες κοιλιακής προέλευσης σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο.** Στους μετεμφραγματικούς ασθενείς η ύπαρξη συχνών έκτακτων κοιλιακών συστολών (περισσότερες από 10 Ε.Κ.Σ. ανά ώρα στο Holter) ή/και σύμπλοκων μορφών κοιλιακής αρρυθμίας, αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα Α.Κ.Θ. Σε μια μελέτη αναφέρεται ότι η θνητότητα λόγω Α.Κ.Θ. αυξάνει από 6% σε 25% όταν εμφανίζονται κοιλιακές αρρυθμίες, σε μια περίοδο παρακολούθησης 5 ετών. Η μελέτη CAST ερεύνησε αν η καταστολή ήπια συμπτωματικών ή ασυμπτωματικών κοιλιακών αρρυθμιών σε μετεμφραγματικούς ασθενείς, θα ελάττωνε την αρρυθμική θνητότητα. Όπως φάνηκε, αυτό δεν συμβαίνει και παρά τη μείωση των αρρυθμιών η θνητότητα παρέμεινε 6% στους 10 μήνες παρακολούθησης, όπου το 66% των θανάτων ήταν αρρυθμικοί.

**Επεισόδια κοιλιακής ταχυκαρδίας.** Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι η ύπαρξη στο ιστορικό επεισοδίου κοιλιακής ταχυκαρδίας σε συνδυασμό με χαμηλό κλάσμα εξώθησης ή προηγούμενο έμφραγμα αποτελεί δείκτη αυξημένου κίνδυνου Α.Κ.Θ. Ο κίνδυνος κυμαίνεται μεταξύ 20-50% ανάλογα με τους συνυπάρχοντες προδιαθεσιακούς παράγοντες. Οι ασθενείς που επιβίωσαν ενός επεισοδίου κοιλιακής ταχυκαρδίας, έχουν υψηλά ποσοστά υποτροπής και αυξημένο κίνδυνο Α.Κ.Θ. επί υποτροπής, ακόμα και αν βρίσκονται σε αντιαρρυθμική αγωγή.

**Χαμηλό κλάσμα εξώθησης.** Η σοβαρή μείωση του κλάσματος εξώθησης (δηλ. EF=30-40%) είναι ο πιο ισχυρός προγνωστικός παράγων Α.Κ.Θ., ανεξαρτήτως της αιτίας μείωσης του EF. Το ποσοστό Α.Κ.Θ. σε ασθενείς με EF≥25% σε διετή περίοδο παρακολούθησης ήταν σε μια μελέτη 15% γι αυτούς ασθενείς που έπαιρναν αμιωδαρόνη και 19% για τους ασθενείς με placebo. Σε άλλες μελέτες ο Α.Κ.Θ. συνέβη κατά μέσον όρο στο 13-19% των ασθενών για μέση περίοδο παρακολούθησης 2,4 ετών.

**Υπερτροφία τοιχωμάτων αριστεράς κοιλίας.** Η υπερτροφία των τοιχωμάτων της αρ. κοιλίας, ανεξαρτήτως αιτίας (π.χ. υπέρταση, βαλβιδοπάθειες αορτικής βαλβίδος κλπ) αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα

κινδύνου Α.Κ.Θ. Η μελέτη Framingham έδειξε ότι η υπερτροφία της αρ. κοιλίας υπήρχε στο 19% των θυμάτων Α.Κ.Θ.

**Μυοκαρδιοπάθειες. 1) Υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια.** Ο Α.Κ.Θ. είναι η πιο συχνή αιτία θανάτου στους πάσχοντες από υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια. Σε πληθυσμό 254 ασθενών οι οποίοι παρακολούθηθηκαν για 6 χρόνια κατά μέσον όρο, ο Goodwin παρατήρησε θνητότητα 14% οφειλόμενη σε Α.Κ.Θ. Σε μια άλλη μελέτη αναφέρεται 15% συχνότητα Α.Κ.Θ. σε ένα πληθυσμό 190 πασχόντων από υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια. Παρ' όλον ότι δεν υπάρχουν ακόμη ασφαλείς δείκτες αυξημένου κίνδυνου σε αυτούς τους ασθενείς, η πρώιμη έναρξη συμπτωμάτων, η επιδείνωση συμπτωμάτων και το θετικό οικογενειακό ιστορικό σημαίνουν αυξημένο κίνδυνο. Επίσης φαίνεται ότι η ανίχνευση μη εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας στο Holter δεν προβλέπει μελλοντικά συμβάματα, ενώ η πρόκληση εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας στην ηλεκτροφυσιολογική μελέτη, μπορεί να ξεχωρίσει ασθενείς που έχουν αυξημένο κίνδυνο Α.Κ.Θ. Η υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια είναι η συχνότερη αιτία αιφνίδιου θανάτου σε νέους αθλητές μικρότερους των 35 ετών, ενώ η στεφανιαία νόσος είναι η συχνότερη αιτία σε αθλητές μεγαλύτερους από αυτή την ηλικία.

**2) Διατακτική μυοκαρδιοπάθεια.** Παρά τη βελτίωση της πρόγνωσης των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια με την εφαρμογή νέων θεραπευτικών σχημάτων (ΑΜΕΑ, β-αναστολείς, αμιωδαρόνη) το 47% των θανάτων σε αυτούς τους ασθενείς οφείλεται σε Α.Κ.Θ. και ο κίνδυνος αυξάνει με την επιδείνωση της καρδιακής λειτουργίας. Εκτός από το κλάσμα εξώθησης που είναι ο πιο ισχυρός ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας, έχει φανεί ότι οι ασθενείς κλάσης II έως IV κατά NYHA, με ανεξήγητα συγκοπτικά επεισόδια, αποτελούν μια ομάδα ιδιαίτερα αυξημένου κινδύνου.

**3) Αρρυθμογόνος δεξιά κοιλία.** Αυτή είναι μια μορφή μυοκαρδιοπάθειας κατά την οποία το μυοκάρδιο της δεξιάς κοιλίας αντικαθίσταται από ινώδη ιστό. Η πιο συχνή κλινική της εκδήλωση είναι οι κοιλιακές αρρυθμίες και ο Α.Κ.Θ. Πολλές φορές οι ασθενείς είναι τελείως ασυμπτωματικοί πριν από το επεισόδιο Α.Κ.Θ. και η διάγνωση τίθεται μόνο με τη νεκροψία. Παρ' όλο που η πάθηση μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε ηλικία, συνήθως αφορά νέα, υγιή άτομα όπου μπορεί να υπάρχει κληρονομική επιβάρυνση. Σε μια μελέτη, ο Α.Κ.Θ. ήταν η πρώτη κλινική εκδήλωση της πάθησης σε ποσοστό 29%. Ακόμη ένα ποσοστό 71 % είχαν αίσθημα παλμών και ένα ποσοστό 26% είχαν ένα συγκοπτικό επεισόδιο

πριν από το επεισόδιο Α.Κ.Θ. Είναι απαραίτητο να ερευνηθούν οι οικογένειες των πασχόντων ώστε να εκτιμηθεί ο κίνδυνος ΑΚΘ και στα άλλα μέλη.

**Μακρό QT διάστημα.** Το πρωτοπαθές ή ιδιοπαθές σύνδρομο μακρού QT είναι μια κληρονομική πάθηση με γονιδιακό υπόστρωμα (το οποίο έχει ανακαλυφθεί). Και στις δύο μορφές της (με ή χωρίς κώφωση) οι ασθενείς μπορεί να είναι τελείως ασυμπτωματικοί, να έχουν προσυγκοπτικά ή συγκοπτικά επεισόδια και να έχουν επεισόδια κοιλιακής ταχυκαρδίας (torsade de pointes) που μπορούν να οδηγήσουν σε αιφνίδιο θάνατο. Άλλοι ασθενείς μέσα στην ίδια οικογένεια μπορούν να υπάρχουν στο 39% των περιπτώσεων, ενώ θετικό οικογενειακό ιστορικό Α.Κ.Θ. υπάρχει στο 60% των περιπτώσεων. Είναι απαραίτητο να ερευνηθούν οι οικογένειες των πασχόντων ώστε να εκτιμηθεί ο κίνδυνος ΑΚΘ και στα άλλα μέλη.

Το δευτεροπαθές μακρό QT, μπορεί να οφείλεται σε φάρμακα (κυρίως αντιαρρυθμικά και τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά), ηλεκτρολυτικές διαταραχές, παθήσεις του Κ.Ν.Σ., υποθερμία, κ.λπ. Ο κίνδυνος Α.Κ.Θ. εξαφανίζεται μόλις αποκατασταθούν οι αιτίες που προκαλούν την παράταση του QT.

Οι καταστάσεις που συνδέονται με υψηλή και μέτρια επικινδυνότητα, ανάλογα με την ετήσια επίπτωση Α.Κ.Θ φαίνονται στον πίνακα 1.

### Ενδονοσοκομειακή πορεία των επιβιωσάντων αιφνίδιου καρδιακού θανάτου

Η ενδονοσοκομειακή πορεία των επιβιωσάντων καρδιακής ανακοπής εξαρτάται απόλυτα από το υπόστρωμα πάνω στο οποίο εκδηλώθηκε ο αιφνίδιος καρδιακός θάνατος και από το πόσο έγκαιρα έγινε η αντιμετώπιση του. Έτσι είναι γνωστό ότι ασθενείς που υπέστησαν κοιλιακή μαρμαρυγή κατά την οξεία φάση ενός εμφράγματος μυοκαρδίου και αντιμετωπίστηκαν έγκαιρα, συνήθως σταθεροποιού-

νται εύκολα και δεν απαιτείτε γι' αυτούς ειδική αντιμετώπιση μετά την πρώιμη φάση του εμφράγματος. Αντίθετα οι ασθενείς με έμφραγμα μυοκαρδίου που θα υποστούν καρδιακή ανακοπή μετά την οξεία φάση (μετά τις πρώτες 48 ώρες), έχουν σαφώς χειρότερη πρόγνωση η οποία καθορίζεται από την αιμοδυναμική τους κατάσταση, ενώ συνήθως η ανάταξη ακολουθείται από μια περίοδο ηλεκτρικής αστάθειας που χρήζει ειδικής αντιαρρυθμικής αγωγής.

Στους επιβιώσαντες εξωνοσοκομειακής καρδιακής ανακοπής οι πρώτες 24 έως 48 ώρες χαρακτηρίζονται από τάση για κοιλιακές αρρυθμίες οι οποίες πάντως ανταποκρίνονται καλά τις περισσότερες φορές στην αντιαρρυθμική αγωγή. Η καρδιακή ανακοπή υποτροπιάζει σε ποσοστό 10-20%, αλλά η θνητότητα των ασθενών που υποτροπιάζουν είναι περίπου 50%. Οι συχνότερες αιτίες θανάτου σ' αυτούς που επέζησαν εξωνοσοκομειακής καρδιακής ανακοπής είναι εξωκαρδιακά συμβάματα που σχετίζονται με βλάβη του ΚΝΣ κατά τη φάση της ανακοπής. Η κυριότερη αιτία είναι η εγκεφαλοπάθεια που προκαλείται από τη παρατεταμένη εγκεφαλική υποξυγοναιμία κατά τη διάρκεια της ανακοπής και των προσπαθειών ανάνηψης. Το 40% περίπου των ασθενών που βρίσκονται σε κώμα μετά από μια καρδιοαναπνευστική ανάνηψη δεν θα ξυπνήσει ποτέ και τελικά θα πεθάνει μετά από μέση επιβίωση 3,5 ημερών. Στις περισσότερες περιπτώσεις που ο ασθενής θα ξυπνήσει αυτό θα συμβεί συνήθως μέχρι την 3<sup>η</sup> ημέρα. Μικρός μόνο αριθμός ασθενών (< 10%) θα ξυπνήσει μετά από παρατεταμένη νοσηλεία. Δεν πρέπει επίσης να υποτιμηθεί και η σηψαιμία που συμβαίνει λόγω της παρατεταμένης διασωλήνωσης και των γραμμών αιμοδυναμικής παρακολούθησης κατά τη νοσηλεία των ασθενών, που συχνά επίσης μπορεί να οδηγήσει στο θάνατο. Το 55% γενικά των θανάτων κατά τη διάρκεια της πρώτης νοσηλείας μετά από προνοσοκομειακή ανάνηψη έχει ανακοινωθεί ότι οφείλεται σε

**ΠΙΝΑΚΑΣ 1.** Οι καταστάσεις που συνδέονται με υψηλή και μέτρια επικινδυνότητα και η αντίστοιχη ετήσια επίπτωση Α.Κ.Θ.

Προδιαθεσικοί παράγοντες	Ποσοστό ετήσιας θνητότητας
Επιβίωση από προηγούμενο επεισόδιο Α.Κ.Θ.	30%-50%
Εμμένουσα VT με αιμοδυναμική επιβάρυνση ή Εμμένουσα VT + EF≤40%	30%-50%
Εμμένουσα VT σε ήπια συμπτώματα	20%-30%
Προηγούμενο έμφραγμα + μη εμμένουσα, εισαγόμενη VT +EF≤35%	20%
Προηγούμενο έμφραγμα + EF≤40% + σύμπλοκες μορφές PVC	15%
Προηγούμενο έμφραγμα +EF≤40% ή	
Προηγούμενο έμφραγμα + σύμπλοκες μορφές PVC ή	10%
EF≤40% + συμπλοκές μορφές PVC	
Προηγούμενο έμφραγμα ή EF≤40%	5%

μη καρδιακές αιτίες.

Οι καρδιακές αιτίες του όψιμου θανάτου μετά από την επιτυχή ανάνηψη του ασθενούς αφορούν περίπου το 30% των ενδοκομειακών θανάτων αυτών των ασθενών. Αυτοί οι θάνατοι συμβαίνουν συνήθως μέσα στις πρώτες 48 ώρες νοσηλείας και συχνά οφείλονται σε αιμοδυναμική επιδείνωση ή σοβαρές αρρυθμίες και είναι ανεξάρτητες από τη νευρολογική κατάσταση του ασθενούς.

Τα πιο αξιόπιστα κλινικά χαρακτηριστικά του ασθενούς που είναι περισσότερο προβλεπτικά μετέπειτα αφύπνισης ήταν η αντίδραση της κόρης στο φως, οι αυτόματες κινήσεις των οφθαλμών, οι κινητικές αντιδράσεις και το ζάχαρο αίματος κάτω από 400 mg/dl.

Κλινικά χαρακτηριστικά των επιβιωσάντων εξωνοσοκομειακής καρδιακής ανακοπής:

Η κυριότερη αιτία εξωνοσοκομειακής καρδιακής ανακοπής είναι, όπως ήδη αναφέρθηκε, η στεφανιαία νόσος που ευθύνεται για το 80% περίπου των περιπτώσεων και συνήθως είναι εκτεταμένη. Για ένα ακόμα 10-15% ευθύνονται οι μυοκαρδιοπάθειες ενώ για το υπόλοιπο ποσοστό ευθύνονται όλες οι άλλες οργανικές καρδιοπάθειες καθώς και λειτουργικές ή, τοξικές και περιβαλλοντολογικές αιτίες.

Οι περισσότεροι από τους ασθενείς αυτούς που επιβιώνουν μετά από μια εξωνοσοκομειακή ανακοπή εμφανίζουν σύνθετη εκτακτοσυστολική κοιλιακή αρρυθμία που έχει καταγραφεί με τη μέθοδο Holter μετά το συμβάν. Οι αρρυθμίες αυτές δεν είναι συχνά εύκολα αντιμετωπίσιμες με τη φαρμακευτική αγωγή και τις περισσότερες φορές συνδέονται στενά με ιστορικό συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας ή προηγούμενου εμφράγματος. Η εμμένουσα και η μη εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία ιδίως όταν έχουν σαν υπόστρωμα την σοβαρή έκπτωση της συστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας ή κάποιας μορφής μυοκαρδιοπάθεια συνήθως δεν αντιμετωπίζονται επαρκώς με τη φαρμακευτική αγωγή και χρήζουν επεμβατικής αντιμετώπισης (τοποθέτηση εμφυτεύσιμου μόνιμου απινιδωτή).

Ο κίνδυνος υποτροπής καρδιακής ανακοπής στο πρώτο χρόνο μετά την επιβίωση από το αρχικό επεισόδιο είναι περίπου 30% ενώ το ποσοστό αυτό για τα 2 χρόνια ανεβαίνει στο 45%. Η συνολική θνητότητα στα 2 χρόνια είναι περίπου 60%. Οι αριθμοί αυτοί έχουν προκύψει από μελέτες παλαιότερες στις οποίες δεν ελάμβαναν όλοι οι ασθενείς ειδική θεραπεία (ιδίως β-αναστολείς), ενώ και άλλα ειδικά φάρμακα δεν ήταν ακόμη ευρέως διαθέσιμα. Έτσι μπορεί κανείς να υποθέσει ότι αυτοί οι αριθμοί προσεγγίζουν μάλλον τους αριθμούς της φυσικής ιστορίας της νόσου. Σε σχετικά πρόσφατη ανακοίνωση αναφέρε-

ται ότι συχνότητα υποτροπής καρδιακής ανακοπής με την εφαρμογή της σύγχρονης φαρμακευτικής ή / και χειρουργικής παρέμβασης ήταν για τον 1 χρόνο 14,5% και η αθροιστική συχνότητα για τα 2 χρόνια ήταν 21,1%. Τα περισσότερα δε συμβάματα συνέβαιναν στους πρώτους 6 με 12μήνες (χρονοεξάρτηση του κινδύνου). Οι αριθμοί αυτοί πιθανώς είναι μικρότεροι μετά την ευρεία χρήση των μόνιμων εμφυτεύσιμων απινιδωτών.

## **B. ΕΞΩΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΑΝΑΚΟΠΗΣ**

Από τα τέλη της δεκαετίας του '60 άρχισε να καλλιεργείται η αντίληψη ανάπτυξης βασισμένων στην κοινότητα συστημάτων παρέμβασης που να μπορούν να ανταποκριθούν στις περιπτώσεις εξωνοσοκομειακής καρδιακής ανακοπής. Πριν την δημιουργία αυτών των συστημάτων δεν υπάρχουν στη πραγματικότητα στοιχεία για την αντιμετώπιση των ασθενών με εξωνοσοκομειακή ανακοπή. Αυτά τα συστήματα δημιουργήθηκαν αρχικά στις ΗΠΑ, και αργότερα και σε άλλες χώρες, είναι συνεχώς εξελισσόμενα και από ότι φαίνεται προσφέρουν πολλά στην αντιμετώπιση της ανακοπής. Το σημαντικότερο στοιχείο που αύξησε την αποδοτικότητα αυτών των συστημάτων είναι η καθιέρωση των αυτόματων εξωτερικών απινιδωτών όπως θα δούμε και πιο κάτω. Μια μελέτη στο Σικάγο έδειξε ότι το 9% των θυμάτων εξωνοσοκομειακής ανακοπής επιζούν για να εισαχθούν στο νοσοκομείο και μόνο το 2% εξέρχονται από αυτό ζωντανοί. Αντίστοιχη μελέτη της Νέας Υόρκης έδειξε ποσοστό επιβίωσης και εξόδου από το νοσοκομείο 1,4%. Στα θύματα που έτυχαν άμεσης καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης (ΚΑΡΠΑ) από τους παρευρισκόμενους η συχνότητα αυξήθηκε στο 2,9% και στα θύματα που έτυχαν ΚΑΡΠΑ από τους παρευρισκόμενους και είχαν κοιλιακή μαρμαρυγή στην αρχική καταγραφή του ρυθμού η συχνότητα αυξήθηκε περαιτέρω στο 5,3%. Τέλος στους ασθενείς στους οποίους η ανακοπή συνέβη μετά τη άφιξη της ομάδας άμεσης βοήθειας, η συχνότητα επιτυχίας αυξήθηκε στο 8,5%. Σημαντικό προγνωστικό στοιχείο στην έκβαση των εξωνοσοκομειακών καρδιακών ανακοπών είναι ο ηλεκτρικός μηχανισμός της καρδιακής ανακοπής. Όπως αναφέρθηκε και πιο πάνω οι ασθενείς που τη στιγμή που γίνετε προσπάθεια αντιμετώπισης τους έχουν εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία ή κοιλιακή μαρμαρυγή έχουν πολύ καλύτερη έκβαση σε σχέση με αυτούς που έχουν ασυστολία ή άσφυγη ηλεκτρική δραστηριότητα. Το 85-90% των ασθενών που υπέστησαν καρδιακή ανακοπή οφειλόμενη

σε κοιλιακή ταχυκαρδία ανένηψαν επιτυχώς, εισήχθησαν στο νοσοκομείο και το 67% από αυτούς τελικά εξήλθαν από αυτό ζωντανοί. Όμως, αυτή η υποομάδα αντιπροσωπεύει μόνο το 7 έως 10% των συνολικών περιπτώσεων κοιλιακής ανακοπής. Εξαιτίας του χρονικού κενού μεταξύ της εκδήλωσης της ανακοπής και της αρχικής καταγραφής, είναι πιθανό ότι οι περισσότερες περιπτώσεις ανακοπής αρχίζουν ως ταχεία εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία η οποία εκφυλίζεται σε κοιλιακή μαρμαρυγή πριν από την άφιξη της ομάδας διάσωσης. Συγκριτικά, από τους ασθενείς με ασυστολία στην αρχική επαφή μόνο το 9% αυτών εισήχθη στο νοσοκομείο και τελικά κανείς δεν εξήλθε ζωντανός. Σε άλλες πάντως μελέτες αναφέρεται κάποια μικρή βελτίωση αυτής της ζοφερής έκβασης.

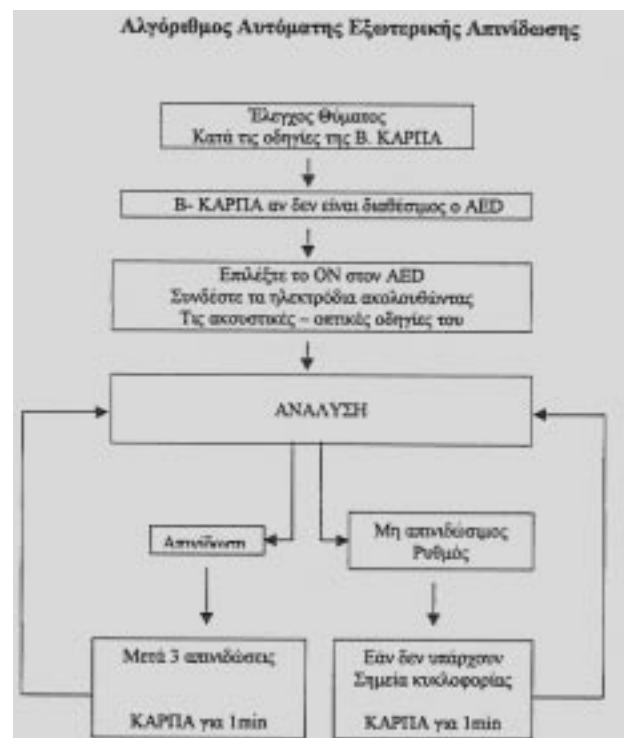
Η αντιμετώπιση του θύματος καρδιακής ανακοπής βασίζεται στη κλασική αλυσίδα της επιβίωσης η οποία περιλαμβάνει τέσσερις κρίκους:

1. ταχεία πρόσβαση στο θύμα,
2. ταχεία έναρξη βασικής ΚΑΡΠΑ,
3. ταχεία απινίδωση,
4. ταχεία έναρξη εξειδικευμένης ΚΑΡΠΑ

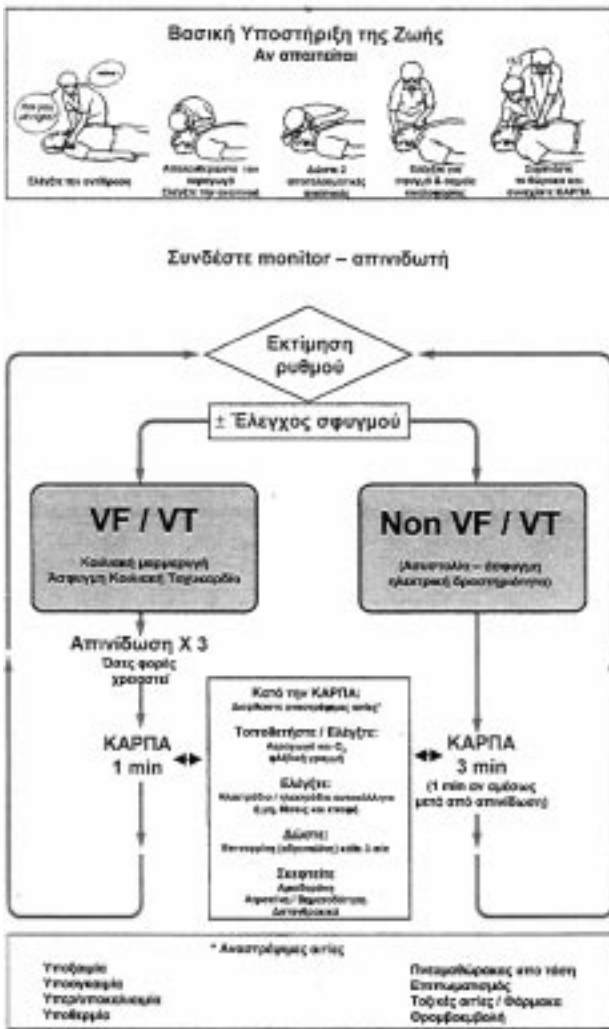
Η αλυσίδα αυτή είναι τόσο ισχυρή (άρα και αποτελεσματική) όσο δυνατότερος είναι ο πιο αδύναμος κρίκος της. Αυτό σημαίνει ότι και τα 4 αυτά στάδια πρέπει να εφαρμόζονται έγκαιρα και σωστά. Αυτός ακριβώς είναι και ο στόχος της ανάπτυξης των συστημάτων παρέμβασης που βασίζονται στη κοινότητα. Μετά την όσο δυνατόν ταχύτερη πρόσβαση στο θύμα, ακολουθεί η κλήση για βοήθεια και κατόπιν αρχίζουν οι προσπάθειες εφαρμογής της βασικής υποστήριξης της ζωής. Η βασική ΚΑΡΠΑ γίνεται με τις κλασικές αρχές του έλεγχου του αεραγωγού της αναπνοής και της κυκλοφορίας και με την εφαρμογή του συνδυασμού θωρακικές συμπίεσεις – αναπνοές σε αναλογία 15:2. Εδώ στη διαδικασία για την επιτυχή ανάνηψη του ασθενούς μπαίνει η χρήση του αυτόματου εξωτερικού απινιδωτή, η χρήση του οποίου αποτελεί πλέον αναπόσπαστο στοιχείο της βασικής ΚΑΡΠΑ και είναι ο σημαντικότερος παράγοντας που μπορεί να οδηγήσει στην επιτυχή ανάνηψη. Η επανάσταση που έχει φέρει ο αυτόματος εξωτερικός απινιδωτής έγκειται στο ότι η χρήση του δεν απαιτεί καμία ιατρική γνώση. Η λειτουργία του είναι απόλυτα αυτοματοποιημένη και συμπληρώνεται από σύστημα οπτικοακουστικής συνεργασία με το διασώστη, έτσι ώστε τελικά αυτός που εκτελεί την βασική ΚΑΡΠΑ να μην έχει παρά να ακολουθήσει τις οδηγίες που του δίνει το ίδιο το μηχάνημα. Ο τρόπος χρήσης του εξωτερικού απινιδωτή μέσα στη διαδικασία της βασικής ΚΑΡΠΑ καθορίζεται από έναν απλό αλ-

γόριθμο όπως φαίνεται στη εικόνα 1. Το 4ο βήμα της αλυσίδας επιβίωσης είναι η όσο το δυνατόν ταχύτερη εφαρμογή της εξειδικευμένης ΚΑΡΠΑ. Αυτή γίνεται τις περισσότερες φορές μετά τη μεταφορά τους ασθενούς στο νοσοκομείο και ακολουθεί ειδικούς κανόνες που διαφοροποιούνται ανάλογα με το είδος της διαταραχής της ηλεκτρικής δραστηριότητας της καρδιάς που ανευρίσκεται. (εικόνα 2) Η εξειδικευμένη ΚΑΡΠΑ ουσιαστικά μπορεί να εφαρμοστεί κυρίως από ειδικό προσωπικό καθώς περιλαμβάνει εξειδικευμένες πράξεις (καθετηριασμός φλεβών, διασωλήνωση) και χρήση ειδικών φαρμάκων (αδρεναλίνη, ατροπίνη, αμιωδαρόνη και κλπ). Ο τρόπος με τον οποίο αυτή εφαρμόζεται φαίνεται στο αλγόριθμο της εικόνας 2.

Είναι προφανές από όλα τα παραπάνω ότι πολύ σημαντικό ρόλο εκτός από τη σωστή εφαρμογή των 4 αυτών βημάτων, παίζει και η έγκαιρη έναρξη της εφαρμογής τους. Είναι γνωστό ότι η εγκεφαλική βλάβη αρχίζει 4 μόλις λεπτά μετά την ανακοπή, ενώ μετά από 10 λεπτά ο εγκεφαλικός θάνατος είναι βέβαιος. Έτσι τα οργανωμένα κρατικά συστήματα υγείας προσπαθούν να εξασφαλίσουν τις 2 αυτές βασικές προϋποθέσεις, δηλαδή την ύπαρξη υποδομής για την ταχεία πρόσβαση και την όσο δυνατόν ευρύτερη



**Εικόνα 1.** Αλγόριθμος αυτόματης εξωτερικής απινίδωσης



Εικόνα 2. Αλγόριθμος βασικής και εξειδικευμένης ΚΑΡΠΑ

εκπαίδευση του γενικού πληθυσμού τουλάχιστον στη βασική ΚΑΡΠΑ. Με βάση τα διεθνή δεδομένα, βασική ΚΑΡΠΑ πρέπει να γνωρίζουν το 100% των γιατρών, το 100% των νοσηλευτών ανεξαρτήτως τμήματος εργασίας, το 100% ορισμένων επαγγελματικών ομάδων (πυροσβεστών, αεροσυνοδών πληρωμάτων σκαφών) και το 25-30% του γενικού πληθυσμού. Η αναγκαιότητα της ύπαρξης του αυτόματου εξωτερικού απινιδωτή για την αποτελεσματική εφαρμογή της βασικής ΚΑΡΠΑ έχει οδηγήσει πολλά κράτη στη δημιουργία προγραμμάτων που προβλέπουν την τοποθέτηση τέτοιων μηχανημάτων ιδίως σε χώρους που συχνάζει μεγάλο μέρος του πληθυσμού. Τέτοιες προσπάθειες έχουν ειδή γίνει κυρίως σε αεροδρόμια αλλά και άλλους χώρους από τους οποίους περνάει σημαντικός αριθμός ανθρώπων. Το πιο χαρακτηριστικό

τέτοιο παράδειγμα αφορά το αεροδρόμιο του Σικάγο, που το επισκέπτονται κατά μέσο όρο 100.000.000 επιβάτες το χρόνο. Σε αυτό το αεροδρόμιο τοποθετήθηκαν σε όλη του την έκταση αυτόματοι εξωτερικοί απινιδωτές σε απόσταση ο ένας από τον άλλο που αντιστοιχεί σε περπάτημα 60 έως 90 δευτερολέπτων. Σε δύο έτη έγιναν στο αεροδρόμιο 21 ανακοπές. Οι 18 από αυτές οφείλονταν σε κοιλιακή μαρμαρυγή. Σε 4 ο αυτόματος εξωτερικός απινιδωτής έφτασε σε χρόνο μεγαλύτερο των 5 λεπτών και όλοι αυτοί οι ασθενείς απεβίωσαν. Τρεις ασθενείς παρέμειναν σε κοιλιακή μαρμαρυγή παρά την έγκαιρη άφιξη του αυτόματου εξωτερικού απινιδωτή και επίσης απεβίωσαν. Έντεκα ασθενείς συνολικά τελικά διασώθηκαν οι 10 εκ των οποίων απεβίωσαν και 1 χρόνο μετά. Σε άλλες 4 περιπτώσεις με υποψία ανακοπής ο αυτόματος εξωτερικός απινιδωτής βρήκε ότι οι ασθενείς δεν έρχονταν απινιδώσης. Με 2 μόνο εξαιρέσεις οι απινιδώσεις έγιναν από εθελοντές. Το εντυπωσιακό είναι ότι οι 6 διασώστες (από τους 11 που διέσωσαν επιτυχώς τους ασθενείς) ήταν χωρίς εκπαίδευση, αν και 3 από αυτούς είχαν πτυχίο ιατρικής. Παρόμοια δεδομένα υπάρχουν και από αρκετές αντίστοιχες οργανωμένες προσπάθειες, η οποίες έχουν δείξει ότι ο αυτόματος εξωτερικός απινιδωτής είναι απόλυτα ασφαλής καθώς η ειδικότητα του στη διάγνωση ενός απινιδώσιμου ρυθμού είναι κοντά στο 100%. Η ευαισθησία του είναι ελαφρώς χαμηλότερη καθώς μπορεί να μην καταφέρει να αναγνωρίσει τη λεπτή κοιλιακή μαρμαρυγή. Κάτω από ιδανικές συνθήκες ενός σωστά οργανωμένου προγράμματος, ο αυτόματος εξωτερικός απινιδωτής θα πρέπει να τοποθετείται σε δημόσιους χώρους στις εξής περιπτώσεις:

- A. όταν η συχνότητα καρδιακής ανακοπής είναι τέτοια ώστε να υπάρχει ικανή πιθανότητα χρήσης του απινιδωτή μία φορά στα 5 χρόνια (υπολογιζόμενος ρυθμός ανακοπών περίπου 1 ανά 1000 άτομα - έτη).
  - B. όταν η κλήση βοήθειας και η εφαρμογή απινιδώσης από ειδικό προσωπικό καθυστερεί για χρόνο μεγαλύτερο από 5 λεπτά από τη στιγμή της ανακοπής.
- Συμπερασματικά, πρέπει να τονισθεί ότι το A και το B της επιτυχούς εξωνοσοκομειακής αντιμετώπισης της καρδιακής ανακοπής, είναι ή έγκαιρη και σωστή εφαρμογή της βασικής ΚΑΡΠΑ, κυρίως με τη χρήση του αυτόματου εξωτερικού απινιδωτή. Μετά την εφαρμογή των παραπάνω και τη επιτυχή ανάνηψη του θύματος, σημαντικό επίσης ρόλο παίζει η ενδονοσοκομειακή πλέον σταθεροποίηση του ασθενούς και η εξασφάλιση των παραγόντων εκείνων που θα

αποτρέψουν μια πιθανή υποτροπή της ανακοπής.

### ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Futterman LG, Lemberg L. Sudden cardiac death preventable-reversible. *Am J Crit Care*. 1997;6:472-482.
2. Myerburg RJ, Kessler KM, Castellanos A. Sudden cardiac death: Epidemiology, transient risk, and intervention assessment. *Ann Intern Med*. 1993;119:1187-1197.
3. WHO Scientific Group Report: Sudden cardiac death. WHO J Tech Report Series 726, 1985.
4. Demirovic J, Myerburg RJ. Epidemiology of sudden coronary death: an overview. *Progr Cardiovasc Dis*. 1994;37:39-48.
5. de Vreede-Swagemakers JJ, Gorgels AP, Dubois-Arbouw WL, et al. Out-of-hospital cardiac arrest in the 1990's: A population-based study in the Maastricht area on incidence, characteristics and survival. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:1500-1505.
6. Cobb LA., Baum RS., Alvarez H III. Schaffer WA. Resuscitation from out-of-hospital ventricular fibrillation: 4 years follow-up. *Circulation*. 1975;52 (suppl 6): II1223-111235.
7. Goldstein S, Landis JR., Leighton R., et al. Predictive survival models for resuscitated victims of out-of-hospital cardiac arrest with coronary heart disease. *Circulation*. 1985 ;71:873-880.
8. Becker LB, Ostrander MP, Barret, et al. Outcome of CPR in a large metropolitan area- Where are the survivors? *Ann Emerg Med*. 1991;20:355-361 .
9. Shen WK, Hammill SC. Survivors of acute myocardial Infarction: who is at risk for sudden cardiac death? *Mayo Clin Proc*. 1991;66:950-962.
10. Moss AJ., Hall WJ., Cannom DS., et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. *N Engl J Med*. 1996;335:1933-1940
11. Singh SN., Fletcher RD., Fisher SO, et al. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure. *N Engl J Med*. 1995;333:77-82
12. Doval HC, Nul. DR, Granicelli HO, et at. Nonsustained ventricular tachycardia in severe heart failure. Independent marker of increased mortality due to sudden death. *Circulation*. 1996;94:3198-3203.
13. Stevenson WE., Stevenson LW, Middlekauff HR, et al. Sudden death presentation in patients with advanced ventricular dysfunction. *Circulation*. 1993;88:2953-2961
14. The Prevention of Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial. Washington, DC: NIH Physician Pamphlet; 1997. National Institutes of Health.
15. Schwartz PJ. The long QT syndrome. *Cur Prowl Cardio*. 1997;22:297-351
16. The Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med*. 1997;337:1576-1583.

# Εκτίμηση του κινδύνου αιφνιδίου καρδιακού θανάτου μετά το οξύ μυοκαρδιακό έμφραγμα

## A.I. Κρανίδης

Είναι γεγονός αναμφισβήτητο, ότι πολλές προσπάθειες έχουν γίνει για την διαστρωμάτωση των ασθενών μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου. Οι προσπάθειες αυτές αποσκοπούν στο διαχωρισμό των ασθενών που διατρέχουν κίνδυνο αιφνιδίου θανάτου. Το σοβαρό αυτό ζήτημα έχει αποτελέσει αντικείμενο μελέτης τα τελευταία χρόνια. Ενώ οι κοιλιακές έκτακτες συστολές και η μη εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία πιθανώς σχετίζονται με τον κίνδυνο επακόλουθου αιφνιδίου θανάτου, έχουν χαμηλή προβλεπτική σημασία όσον αφορά τον αιφνίδιο θάνατο. Τα αποτελέσματα της μελέτης CAST υποδηλώνουν ότι η ποδηγέτηση των εκτάκτων κοιλιακών συστολών δεν συνοδεύεται με ουσιαστική παρεμπόδιση του αιφνιδίου θανάτου και στην πραγματικότητα η προαρρυθμική δράση ορισμένων φαρμάκων (επί παραδείγματι της φλεκαινίδης) αντισταθμίζει το οιαδήποτε δυνητικό τους όφελος. Έτσι αναπτύχθηκαν και άλλοι μέθοδοι διάκρισης των ασθενών που διατρέχουν κίνδυνο αιφνιδίου θανάτου (1,2). Η δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας είναι μεν ο κυριότερος από τους δείκτες που μπορεί να προβλέψουν τον αιφνίδιο θάνατο δεν είναι όμως ειδικός. Ο ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος με προγραμματισμένη κοιλιακή διέγερση έχει εφαρμοσθεί σαν μέθοδος πρόβλεψης αιφνιδίου θανάτου. Περίπου 20 έως 40% των ασθενών πιθανώς να παρουσιάσουν εμμένουσα μονόμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία κατά την προγραμματισμένη κοιλιακή διέγερση. Όμως οι γνώμες δίστανται σχετικά με την προβλεπτική αξία τέτοιων εμμενουσων αρρυθμιών στην περίπτωση που προκληθούν στην περιεμφραγματική περίοδο. Ωρισμένοι υποστηρίζουν ότι η πρόκληση μονόμορφης κοιλιακής ταχυκαρδίας είναι ένα γεγονός το οποίο έχει υψηλή ευαισθησία για εκείνους που θα αναπτύξουν εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία και/ ή αιφνίδιο θάνατο. Άλλοι έχουν αντίθετη άποψη. Όμως και οι οπαδοί της πρώτης άποψης έχουν

βρει 20 έως 40% προβλεπτική ακρίβεια όσον αφορά την εμφάνιση εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας και/ ή αιφνιδίου θανάτου. Πάντως δεν πρέπει να παραγνωρίζεται το γεγονός ότι η απουσία προκλητής κοιλιακής ταχυκαρδίας συνδέεται μάλλον με χαμηλό κίνδυνο εμφάνισης αιφνιδίου θανάτου (3,4).

Το ηλεκτροκαρδιογράφημα συγκερασμού (5-7) αποτελεί ως γνωστόν μία απλή και ασφαλή ηλεκτροκαρδιογραφική τεχνική που αποσκοπεί στην αναζήτηση ηλεκτροκαρδιογραφικών σημάτων εξαιρετικά χαμηλού εύρους, τέτοιων που καλυπτόμενα από την τυχαία κατανομή του θορύβου, δεν είναι δυνατόν να ανιχνευθούν στο κοινό ηλεκτροκαρδιογράφημα 12 απαγωγών. Πράγματι ηλεκτροκαρδιογραφικά σήματα με εύρος μικρότερο των 20 mV, που είναι το σύνηθες επίπεδο θορύβου στο κοινό ΗΚΓ, είναι δυνατόν να ανιχνευθούν στο ηλεκτροκαρδιογράφημα συγκερασμού μετά ανάλυση πολλαπλών κύκλων, διαδικασία κατά την οποία διατηρούνται μόνο σήματα με χρονική περιοδικότητα ενώ απορρίπτονται εκείνα με τυχαία κατανομή. Έτσι απομονώνοντας ή ακριβέστερα συμπιέζοντας το θόρυβο σε επίπεδα χαμηλότερα των 0.5-1.0 mV αποκαλύπτονται σήματα χαμηλού εύρους που προέρχονται από παθολογικές περιοχές του κολπικού ή του κοιλιακού μυοκαρδίου και όταν καθίστανται ορατά στο τέλος P ή QRS συμπλέγματος αναπαριστάνοντας καθυστερημένες ζώνες κολπικής ή κοιλιακής ενεργοποίησης, αποκαλούνται κολπικά ή κοιλιακά όψιμα δυναμικά. Τα κοιλιακά όψιμα δυναμικά έχουν συσχετισθεί με την παρουσία ανάλογων χαμηλού εύρους και καθυστερημένης εμφάνισης δυναμικών που ανιχνεύονται μέσω καθετήρων σε περιοχές που περιβάλλουν την μυοκαρδιακή ουλή μετεμφραγματικών ασθενών. Υποστηρίζεται ότι αυτά τα όψιμα δυναμικά αναπαριστάνοντας ζώνες επιβραδυνομένης και καθυστερημένης αγωγιμότητας με δυναμική συμπεριφορά αποτελούν την απαραίτητη συνθήκη για την εμφάνιση κυκλικής κοιλιακής ταχυκαρδίας από επανείσοδο. Η παρουσία των όψιμων δυναμικών από μόνη της δεν χαρα-



κτηρίζεται από υψηλή προβλεπτική ακρίβεια για την μελλοντική εμφάνιση ενός μείζονος αρρυθμιολογικού συμβάματος στην βραχυχρόνια παρακολούθηση μετεμφραγματικών ασθενών. Αντίθετα η πιθανότητα εμφάνισης εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας στη διετή παρακολούθηση πολλαπλασιάζεται γεωμετρικά όταν αυτοί οι δείκτες ανομοιογενούς και βραδείς κοιλιακής εκπόλωσης συνυπάρχουν με άλλους δυνητικά εκλυτικούς παράγοντες όπως η παρουσία σύμπλοκης κοιλιακής εκτακτοσυστολικής ταχυκαρδίας ή χαμηλής μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας σε μετεμφραγματικούς ασθενείς με σημαντική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας. Ειδικά η συνύπαρξη όψιμων δυναμικών με ριπές μη εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας είναι πιθανόν να υποδηλώνουν την ολοκλήρωση κυκλωμάτων επανεισόδου στο κοιλιακό μυοκάρδιο με υψηλή την πιθανότητα πρόκλησης εμμένουσας μονόμορφης κοιλιακής ταχυκαρδίας στην προγραμματιζόμενη κοιλιακή βηματοδότηση. Εάν κάποιος συνδυάσει την παρουσία όψιμων δυναμικών με ένα χαμηλό κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας (< 40%) επιτυγχάνει προβλεπτική ακρίβεια της τάξης των 35% στην εμφάνιση εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας και / ή αιφνιδίου θανάτου. Ο συνδυασμός ύπαρξης όψιμων μεταδυναμικών, προκλητής κοιλιακής ταχυκαρδίας στο ηλεκτροφυσιολογικό εργαστήριο και χαμηλού κλάσματος εξώθησης μπορεί να έχει 40% προβλεπτική ικανότητα όσον αφορά την εμφάνιση εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας και/ ή αιφνιδίου θανάτου. Τέτοιες παρατηρήσεις είναι δυνητικά σημαντικής κλινικής σημασίας για την επιλογή των αρρώστων οι οποίοι μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου πρόκειται να αποκομίσουν τα μέγιστα από την τοποθέτηση ενός εμφυτεύσιμου βηματοδότη απινιδιστή σα πλαίσια της πρωτογενούς πρόληψης του αιφνιδίου καρδιακού θανάτου. Πάντως είναι γεγονός αναμφισβήτητο ότι η χορήγηση θρομβολυτικών παραγόντων και αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων έχει ελαττώσει την επίπτωση εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας ή αιφνιδίου θανάτου μετεμφραγματικά. Όμως το γεγονός αυτό επιβάλλει την ακριβή διαστρωμάτωση των ασθενών όσον αφορά την επέλευση του αιφνιδίου θανάτου.

Σχετικά με τους δείκτες του αυτόνομου νευρικού συστήματος (8-11) η ευασθησία του αντανακλαστικού των τασευποδοχέων -BRS (Baroreflex Sensitivity) και η μεταβλητότητα του καρδιακού ρυθμού HRV (Heart Rate Variability) χρησιμοποιούνται στην εκτίμηση των αλλαγών του. Ο μεν πρώτος δείκτης (BRS) ουσιαστικά είναι η μέτρηση της μείωσης της καρδιακής συχνότητας ως αντανακλαστική απάντηση στην αύξηση της αρτηριακής πίεσης και ως εκ τούτου

αποτελεί ένα αδρό δείκτη της ικανότητας αύξησης του παρασυμπαθητικού τόνου επί της καρδιάς λόγω ενεργοποίησης του αντανακλαστικού των αρτηριακών τασευποδοχέων. Να σημειωθεί ότι διαφορετικές ποσοτικές προσεγγίσεις έχουν αναπτυχθεί για την εκτίμηση της BRS όπως οι φαρμακολογικές αυξομειώσεις της αρτηριακής πίεσης, η μηχανική μάλαξη του αυχένα, καθώς και η ανάλυση των αυτόματων διακυμάνσεων των R-R διαστημάτων σε σχέση με τις αντίστοιχες διακυμάνσεις της αρτηριακής πίεσης.

Η HRV μπορεί να αναλυθεί με μετρήσεις χρόνου (time domain) ή συχνότητας (frequency domain). Από μια σειρά διαδοχικών RR διαστημάτων δύο τύποι στατιστικών μετρήσεων μπορεί να γίνουν: αυτές που προέρχονται απευθείας από τα RR διαστήματα και εκείνες που προέρχονται από τις διαφορές των RR διαστημάτων. Η μέση απόκλιση των RR διαστημάτων (SDNN) αποτελεί την πιο απλή και ευρέως εφαρμοσμένη παράμετρο διότι αντιπροσωπεύει όλα τα στοιχεία τα ενδεικτικά της μεταβλητότητας για τον αντίστοιχο χρόνο μέτρησης. Ο υπολογισμός της εϊθισται να γίνεται από 24ωρη ανάλυση καταγραφής του ρυθμού. Σε 24ωρη ανάλυση του ρυθμού η κικκαδιανή διακύμανση της SDNN στον χρόνο είναι ανάλογος με την αντίστοιχη διακύμανση των RR διαστημάτων με υψηλότερες τιμές κατά την διάρκεια της νύκτας όπου επικρατεί ο τόνος του παρασυμπαθητικού επί του φλεβόκομβου.

Η φασματική ανάλυση της HRV παρέχει πληροφορίες που αφορούν την κατανομή της μεταβλητότητας σε σχέση με την συχνότητα. Η φασματική ανάλυση της HRV σε ένα άτομο που είναι φυσιολογικό αποτελείται από στοιχεία που αντιστοιχούν στο φάσμα των πολύ χαμηλών VLF (0-0.03), στο φάσμα των χαμηλών συχνοτήτων LF (0.04-0.15) και στο φάσμα των υψηλών συχνοτήτων HF (0.15-0.45). Το φάσμα HF αντιπροσωπεύει τις επιδράσεις του παρασυμπαθητικού τόνου επί του φλεβόκομβου, ενώ το φάσμα LF εκφράζει την επίδραση της πυροδότησης του συμπαθητικού τόνου. Δεν υπάρχει μέχρι σήμερα κάποια δόκιμη ερμηνεία για το φάσμα των VLF. Το κλάσμα LF/HF χρησιμοποιείται ευρέα ως απλός και αποτελεσματικός δείκτης της επίδρασης συμπαθητικού – παρασυμπαθητικού στο επίπεδο του φλεβόκομβου.

Είναι γεγονός αναμφισβήτητο ότι ο ρόλος των δεικτών του αυτόνομου νευρικού συστήματος στην πρόβλεψη του αιφνιδίου θανάτου σε μετεμφραγματικούς ασθενείς απετέλεσε την βάση της πολυκεντρικής μελέτης που ονομάστηκε συνοπτικά ως ATRAMI και η οποία σχεδιάστηκε με σκοπό: α) να εκτιμήσει την ανεξάρτητη προγνωστική αξία της BRS στην πρόληψη της καρδιακής συχνότητας β) να επανεκτι-

μήσει την αξία της HRV γ) να εκτιμήσει την προγνωστική αξία του συσχετισμού των δύο παραμέτρων δ) να αξιολογήσει τον ρόλο τους στην ομάδα ασθενών υψηλού κινδύνου όπως αυτή προκαθορίζεται από άλλες κλινικές παραμέτρους ως το κλάσμα εξώθησης και η ύπαρξη εκτακτοσυστολικής αρρυθμίας ή ριπών μη εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας. Η μελέτη κατέγραψε 1284 ασθενείς με πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου. Το κλάσμα εξώθησης, η HRV και η BRS μετρήθηκαν σε όλους τους ασθενείς. Για την μέτρηση της HRV επιλέχθηκε η SDNN από την 24ωρη καταγραφή του ρυθμού ενώ η BRS καθορίστηκε με την μέθοδο της φαινολεφρίνης. Κατά την διάρκεια της μακροχρόνιας παρακολούθησης (21±8 μήνες), 44 ασθενείς απεβίωσαν από καρδιακό θάνατο ενώ 5 ασθενείς είχαν επεισόδια εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας μη θανατηφόρα. Ο πληθυσμός των αρρώστων χαρακτηρίστηκε ως χαμηλού κινδύνου (το 63% των ασθενών υποβλήθηκε σε θρομβόλυση στην οξεία φάση, με καλή διατήρηση το κλάσμα εξώθησης). Η θνητότητα στο πρώτο έτος ήταν εντυπωσιακά υψηλότερη για τους ασθενείς με αμφότερους τους δείκτες παθολογικά επηρεασμένους αποδεικνύοντας ότι οι δείκτες HRV και BRS δεν είναι αλληλοεξαρτώμενοι και παρέχουν ο καθένας από μόνος του συμπληρωματικά στοιχεία διότι ερευνούν διαφορετικούς όψεις της δραστηριότητας του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Μάλιστα η BRS είναι ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης ο οποίος συμπληρώνει στατιστικά σημαντικά την προγνωστική αξία της HRV σε μετεμφραγματικούς ασθενείς. Το γεγονός αυτό δείχνει ότι η επίγνωση του αυτόνομου τόνου στους μετεμφραγματικούς ασθενείς βελτιώνει την διαστρωμάτωση κινδύνου πέραν των προβλεπομένων δυνατοτήτων που καθορίζουν στατιστικά οι ήδη γνωστές κλινικές παράμετροι όπως το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας και η παρουσία εκτακτοσυστολικής αρρυθμίας. Τα αποτελέσματα της MADIT επικεντρώθηκαν στο χαμηλό κλάσμα εξώθησης και στην παρουσία NSVT για τον σχεδιασμό συγκριτικών μελετών μεταξύ των απινιδιστών και των αντιαρρυθμικών φαρμάκων. Ο βασικός περιορισμός αυτής της προσέγγισης είναι ότι η παρουσία NSVT υπάρχει υπέρ της μειοψηφίας του συνόλου των μετεμφραγματικών ασθενών. Όμως η μελέτη ATRAMI βελτιώνει την διαστρωμάτωση κινδύνου αποδεικνύοντας ότι 1) στους μετεμφραγματικούς ασθενείς η NSVT και η επηρεασμένη HRV αυξάνουν τον σχετικό κίνδυνο καρδιακής θνητότητας 2) στην πλειοψηφία των ασθενών με χαμηλό κλάσμα εξώθησης χωρίς την παρουσία NSVT είναι δυνατόν να ανιχνευθούν ασθενείς υψηλού κινδύνου ανάλογα με την τιμή της BRS. Βασι-

ζόμενοι στα αποτελέσματα της MADIT πολλοί θεώρησαν ότι οι ενδείξεις των απινιδιστών θα πρέπει να διερευνηθούν στην προφυλακτική τους εμφύτευση στους ασθενείς εκείνους που έχουν σύμφωνα με τα κριτήρια της μελέτης το προφίλ για θανατηφόρες κοιλιακές αρρυθμίες. Η προφυλακτική θεραπεία των εμφυτεύσιμων απινιδιστών θέτει ένα σοβαρό διαχωρισμού ασθενών που πράγματι διατρέχουν αυτόν τον κίνδυνο στο μέλλον. Στην μετεμφραγματική περίοδο όπως αυτή έχει ήδη διαμορφωθεί από την θρομβόλυση και την προηγμένη θεραπευτική αγωγή ο μόνος δείκτης διαστρωμάτωσης που δεν έχει χάσει την προγνωστική αξία είναι το κλάσμα εξώθησης. Οι πρόσφατες πολυκεντρικές μελέτες πρωτογενούς πρόληψης για αιφνίδιο θάνατο έδειξαν ότι το μεγαλύτερο όφελος από την θεραπεία των απινιδιστών έναντι των αντιαρρυθμικών φαρμάκων επικεντρώνεται στους ασθενείς με συστολική δυσλειτουργία. Από την άλλη πλευρά επειδή το ποσοστό της καρδιακής θνητότητας στους μετεμφραγματικούς ασθενείς με χαμηλό κλάσμα εξώθησης δεν ξεπερνά στο χρόνο το 15%, ένα μεγάλο ποσοστό αυτών των ασθενών θα ελάμβανε απινιδιστή (με μοναδικό κριτήριο ένδειξης το κλάσμα εξώθησης) χωρίς να είναι απαραίτητη θεραπεία. Η ανάλυση της ATPAMI έδειξε ότι το ποσοστό της καρδιακής θνητότητας στα δύο έτη στους ασθενείς που είχαν κλάσμα εξώθησης < 35% ήταν μόλις 11.4%. Επιλέγοντας όμως από την ομάδα αυτή ασθενείς βάσει του συνδυασμού χαμηλής BRS και μη εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας η θετική προγνωστική αξία του δείγματος ανήρχετο στο 20% και η αρνητική προγνωστική αξία στο 95%. Ο λογικός αυτός συνδυασμός ευαισθησίας και ειδικότητας συνεπάγεται μία μείωση 55% στον αριθμό των απινιδιστών που θα πρέπει να εμφυτευθούν προληπτικά στην ομάδα των μετεμφραγματικών ασθενών.

Όσον αφορά (11,12) την διασπορά του διαστήματος QT, η οποία ορίζεται ως η διαφορά του μεγίστου από το ελάχιστο διάστημα QT στις απαγωγές του ΗΚΓ επιφανείας, υπήρξε τα τελευταία χρόνια ένας ιδιαίτερος δημοφιλής δείκτης για την αναίμακτη εκτίμηση του κινδύνου καρδιακών συμβαμάτων, τόσο σε ασθενείς με υποκείμενη καρδιακή νόσο και στον γενικό πληθυσμό. Σχετικά όμως με τους μετεμφραγματικούς ασθενείς η διασπορά του QT διαστήματος φαίνεται να έχει περιορισμένη προγνωστική αξία στην ομάδα ασθενών με ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου βασικά λόγω της μεγάλης επικάλυψης τιμών μεταξύ ασθενών με ή χωρίς συμβάματα.

Η εναλλαγή κύματος T ή εναλλαγή επαναπόλωσης αναφέρεται στη μεταβλητότητα της μορφολογίας της επανοπόλωσης σε εναλλασσόμενες συστο-

λές του ηλεκτροκαρδιογραφήματος επιφανείας. Ο όρος εναλλαγή της επαναπόλωσης προτιμάται από πολλούς συγγραφείς διότι συμπεριλαμβάνει το διάστημα ST και το κύμα U. Αν και έχει βρεθεί προγνωστική σημασία της παραμέτρου αυτής στους μετεμφραγματικούς ασθενείς, γεγονός που αναφέρθηκε και στην μελέτη MADIT II, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για τον καθορισμό της προγνωστικής αξίας και της πιο κατάλληλης χρονικής μέτρησης της εναλλαγής του κύματος T στην ομάδα αυτή ασθενών.

Συμπερασματικά η διαστρωμάτωση των ασθενών μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου είναι μια διαδικασία που έχει ιδιαίτερη αξία αφού οι ασθενείς που είναι σε υψηλό κίνδυνο για αιφνίδιο θάνατο θα πρέπει να λάβουν απινιδιστή, ο οποίος είναι μια ακριβή θεραπευτική μέθοδος, η χρήση της οποίας πρέπει να γίνεται με προσοχή (13). Στην διαδικασία της διαστρωμάτωσης συμβάλλουν οι παράγοντες που αναφέρθηκαν πιο πάνω. Πάντως είναι γεγονός ότι η μείωση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας, η παρουσία μη εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας, η ύπαρξη κοιλιακής μαρμαρυγής, η αύξηση της διάρκειας του QRS συμπλέγματος, η παρουσία εναλλαγής του κύματος T, η θετικότητα των δεικτών του αυτονόμου νευρικού συστήματος και η πρόκληση κοιλιακής ταχυκαρδίας στον ηλεκτροφυσιολογικό έλεγχο είναι παράγοντες που συνδέονται με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης αιφνιδίου θανάτου.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Waspe L.E., Seinfeld D, Ferrick A. et al. Prediction of sudden death and spontaneous ventricular tachycardia in survivors of complicated myocardial infarction: Value of the response to programmed stimulation using a maximum of the three ventricular extrastimuli. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:1292
2. Hamer A, Vohra J, Hunt D, Sloman G. Prediction of sudden death by electrophysiologic study in high risk patients surviving acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1982; 50: 223
3. Dennis AR, Ritsards AD, Cody DV et al. Prognostic significance of ventricular tachycardia and fibrillation induced at programmed stimulation and delayed potentials detected on the signal averaged electrocardiograms of survivors of acute myocardial infarction *Circulation* 1986; 74:731
4. Roy D, Marchand E, Theroux P et al. Long term reproducibility and significance of revocable ventricular arrhythmias after myocardial infarction *J Am Coll Cardiol* 1986 ; 89:32
5. Bukinham TA, Thessen CM, Herweck D et al. Signal averaged electrocardiography in the time and frequency domains. *Am J Cardiol* 1989;63:820
6. Haberl R, Jelpel G, Rulter D et al. Spectral mapping of the electrocardiogram with Fourier transform for identification of patients with sustained ventricular tachycardia and coronary artery disease. *Eur Heart J* 1989 ;10: 316
7. Farrel TG, Bashir Y, Cripps T et al. Risk stratification for arrhythmic events based on heart rate variability, ambulatory, electrocardiographic variables and the signal – averaged electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18:687
8. Moss AJ, Hall WJ, Cannon DS et al. for the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary artery disease at high risk for ventricular arrhythmia *N Engl J Med* 1996 ; 335: 1933
9. Klein H, Auricchio A, Reek S et al. New primary prevention trials of sudden death in patients with left ventricular dysfunction: SCD – HEFT and MADIT- II. *Am J Cardiol* 1999 ; 83: 91D-97D.
10. La Rovere MT, Bigerr JT, Marcus FI et al. for the Atrami Investigators. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. *Lancet* 1998; 351: 487
11. Ikeda T, Sakata T, Takami M et al. Combined assessment of T wave alternans and late potentials used to predict arrhythmic events after myocardial infarction. A prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2000 ; 35: 722
12. Barr CS, Naas A, Freeman M et al. Q-T dispersion and sudden death in chronic heart failure. *Lancet* 1994;74: 550.
13. Church TR, Hodges M, Bailey JJ, Mongin SJ. Risk stratification applied to CAST registry data: combining predictors. *Cardiac arrhythmia suppression trial. J Electrocardiol* 2002 ;35 Suppl: 117

# Αιφνίδιος θάνατος στη μη ισχαιμική καρδιοπάθεια (σε αθλούμενους)

Η.Π. Σιώρας

*The time you won your town the race  
We chaired you through the market-place;  
Man and boy stood cheering by,  
And home we brought you shoulder-high.*

*To day, the road all runners come,  
Shoulder-high we bring you home,  
And set you at your threshold down,  
Townsmen of a stiller town.*

A.E. Housman, "To an Athlete Dying Young" (1895)

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η πλειοψηφία των αιφνίδιων θανάτων σε νέους αθλητές συμβαίνει σε έδαφος υποκείμενης κληρονομούμενης ή γενετικής καρδιακής διαταραχής. Η εκτίμηση κάθε νόσου ξεχωριστά έχει την αξία της, η στόχευση όμως πρέπει να γίνεται πρώτα σ' αυτές τις παθήσεις που εμφανίζονται με τη μεγαλύτερη συχνότητα, όπως η υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια, η έκτοπη έκφυση της στεφανιαίας αρτηρίας, και κατόπιν στις σπανιότερες, όπως η αρρυθμιογόνος δεξιά κοιλία, το σύνδρομο Brugada και το μακρό Q-T. Ειδική προσοχή πρέπει να δοθεί στη διάσχιση της καρδιάς (commotio cordis) και στη διαφορική διάγνωση μεταξύ αθλητικής καρδιάς και παθολογικών καταστάσεων. Ο προαθλητικός έλεγχος με λήψη καλού ιστορικού, ΗΚΓ, Echo και καλής κλινικής εξέτασης αποτελούν τη λυδία λίθο για τη συμμετοχή του νέου σε αθλητικές δραστηριότητες, ιδίως σε ανταγωνιστικές. Η ευαισθητοποίησή μας δεν πρέπει να αφορά μόνο τους αθλητές αλλά όλους τους νέους ανθρώπους, με οργάνωση από την πολιτεία προγραμμάτων πρόληψης σε μαθητές, σπουδαστές, νέους εργαζόμενους, ανά τακτά διαστήματα μέχρι την ενηλικίωσή τους, αφού είναι πλέον γνωστό ότι πολλές συγγενείς και κληρονομούμενες παθήσεις εμφανίζουν συμπτώματα και σημεία μετά την εφηβεία.

**Λέξεις ευρητηρίου:** Αιφνίδιος καρδιακός θάνατος – νέοι αθλητές.

Από την εποχή του Φειδιππίδη (490π.Χ.) όταν ο δρομέας ανήγγειλε στους Αθηναίους τη νίκη στο Μαραθώνα και έπεσε νεκρός, μέχρι σήμερα, που η εμπορευματοποίηση έχει διεισδύσει στον αθλητισμό και κυρίως στον πρωταθλητισμό, ο παγκόσμιος πολιτισμός θεωρεί ως ειδική αξία τη νέα γενιά ανθρώπων και ακόμα περισσότερο τους αθλητές. Αυτό οφείλεται στον ιδιαίτερο τρόπο ζωής τους και στην ευρέως διαδεδομένη άποψη ότι προσπαθούν να συνδυάσουν την υγεία με το "άτρωτο" και να γίνουν

αντικείμενο θαυμασμού λόγω των φυσικών τους επιδόσεων (1).

Γι' αυτό το λόγο θεωρείται έξω από κάθε λογική σκέψη το ενδεχόμενο κάποιος νέος αθλητής του γυμνασίου, του λυκείου, ή ακόμα και επαγγελματίας αθλητής, να πεθάνει αιφνίδια ή να κινδυνεύσει ή λόγω της πάθησης που διαπιστώθηκε να είναι σε δυνητικό κίνδυνο. Παρ' όλα αυτά, αιφνίδιοι καρδιακοί θάνατοι εξακολουθούν να συμβαίνουν συνήθως χωρίς να υπάρχουν πρόδρομα συμπτώματα και προκαλούν μεγάλο συναισθηματικό και κοινωνικό φορτίο.

Προσπάθειες να κατανοηθούν οι αιτίες του προ-

βλήματος έχουν γίνει πολλές, καθώς επίσης και μέθοδοι διαφορικής διάγνωσης της αθλητικής καρδιάς, που είναι μια φυσιολογική καρδιά με άλλες καρδιοπάθειες. Έχουν αναπτυχθεί στρατηγικές που θέτουν τα κριτήρια συμμετοχής ή αποκλεισμού από αθλητικές δραστηριότητες, με σκοπό την πρόληψη του αιφνίδιου θανάτου σε νέους αθλητές.

(Α.Θ. =Αιφνίδιος θάνατος)

**ΟΡΙΣΜΟΙ:** Ως αιφνίδιος θάνατος ορίζεται αυτός που επέρχεται σε χρονικό διάστημα μικρότερο από μια ώρα από την έναρξη των συμπτωμάτων.

Ως ανταγωνιστικός αθλητής ορίζεται ο αθλητής που συμμετέχει σε οργανωμένη ομάδα ή ατομικό άθλημα που απαιτεί τακτικό ανταγωνισμό έναντι άλλων και έντονη προπόνηση/άσκηση (2).

### ΤΟ ΜΕΓΕΘΟΣ ΤΟΥ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΟΣ

Η ακριβής συχνότητα Α.Θ. σε νέους αθλητές ηλικίας κάτω των 35 ετών παραμένει αδιευκρίνιστη. Η ετήσια επίπτωση Α.Θ. οφειλόμενη σε μη διαγνωσμένες εκ των προτέρων καρδιαγγειακές παθήσεις είναι περίπου 1=200.000 αθλητές. Οπωσδήποτε τα δεδομένα υποεκτιμούν τον πραγματικό αριθμό, γιατί αφορούν οργανωμένες ομάδες αθλητών αγνοώντας πολλούς άλλους (3).

Στη χώρα μας από το πρόγραμμα Φειδιππίδης έχουν καταγραφεί 33 περιπτώσεις Α.Θ. και δύο περιπτώσεις καρδιακής ανακοπής, με επιτυχή ανάνηψη (aborted sudden death) σε νεανικό πληθυσμό 2 εκ. σε διάστημα 22 μηνών (1/80.000 άτομα νεανικού πληθυσμού) (4).

Σε μεγαλύτερους αθλητές (>35 ετών) η επίπτωση αυξάνει (1:15.000-50.000).

Οι περισσότεροι θάνατοι συμβαίνουν στο ποδόσφαιρο, στο μπάσκετ μπόλ, σε άρρενες 90%, περισσότερο τις απογευματινές ή βραδινές ώρες, δηλαδή στην κορύφωση της άσκησης.

### ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΑΙΤΙΑ Α.Θ.

Αν και ο συνολικός πληθυσμός των αθλητών είναι γενικά χαμηλού κινδύνου για Α.Θ. ένας αριθμός κυρίως συγγενών, αλλά κλινικά "αθόρυβων" καρδιαγγειακών παθήσεων, έχουν συνδεθεί αιτιολογικά μ' αυτόν (Πίνακας 1).

### ΥΠΕΡΤΡΟΦΙΚΗ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΑ

Μελέτες βασισμένες σε παθολογοανατομικά δεδομένα θεωρούν ότι η υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια (H.C.M.), που χαρακτηρίζεται από ασύμμετρη

υπερτροφία των τοιχωμάτων της αριστεράς κοιλίας σε συνδυασμό με μικρή κοιλότητα, είναι η πιο συχνή αιτία Α.Θ. Η επίπτωση της H.C.M. είναι 1:500 στο γενικό πληθυσμό και εμφανίζει ετερογένεια στα κλινικά, μορφολογικά και γενετικά χαρακτηριστικά. Ο Α.Θ. επέρχεται λόγω ηλεκτρικής αστάθειας και κοιλιακών ταχυρρυθμιών πάνω σε παθολογικό μυοκαρδιακό υπόστρωμα.

Οι περισσότερες περιπτώσεις (70%) H.C.M. οφείλονται σε μεταλλάξεις γονιδίων και αφορούν κυρίως αυτά που κωδικοποιούν τη β μυοσίνη (14q) την τροπονίνη – T (1q3) την πρωτεΐνη C που συνδέεται με την καρδιακή μυοσίνη. Η νόσος κληρονομείται με τον αυτόσωμο επικρατούντα τρόπο, αλλά έχει μεταβαλλόμενη διεισδυτικότητα. Υπάρχουν και σποραδικές μορφές (10%) με γενετικά και κλινικά υγιείς γονείς.

Ο Α.Θ. επέρχεται σε ηλικίες 13-30 ετών, συνήθως χωρίς να προηγηθούν στο παρελθόν προειδοποιητικά συμπτώματα και συνήθως κατά την έντονη φυσική δραστηριότητα ή άσκηση. Εκτός από τον "ηλεκτρικό" θάνατο έχει ενοχοποιηθεί και ο αιμοδυναμικός θάνατος όταν η H.C.M. συνοδεύεται από από-

**ΠΙΝΑΚΑΣ 1.** Αιτίες αιφνίδιου θανάτου σε 387 νέους αθλητές

Αιτία	Αριθμός αθλητών	Ποσοστό
Υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια	102	26,4
Commotio cordis	77	19,9
Ανώμαλη έκφυση στεφανιαίων	53	13,7
Ενδιάμεση μορφή υστετρ. μυοκαρδιοπάθ.	29	7,5
Μυοκαρδίτις	20	5,2
Σύνδρομο Marfan (ρήξη ανευρύσματος)	12	3,1
Αρρυθμιόγonos δεξιά κοιλία	11	2,8
Μυοκαρδιακή γέφυρα	11	2,8
Στένωση Αο βαλβίδας	10	2,6
Αθηροσκλήρωση στεφανιαίων αγγείων	10	2,6
Διατατική μυοκαρδιοπάθεια	9	2,3
Μυξωματώδης εκφύλιση μιτροειδούς	9	2,3
Άσθμα	8	2,1
Θερμοπληξία	6	1,6
Ναρκοτικά	4	1,0
Μακρό Q-T (γνωστό από πριν)	3	0,8

Από BJ Maron: Sudden Death in Athletes, N Eng J Med 2003; 349 σελ. 1065

φραξη του χώρου εξόδου, οπότε στην άσκηση δημιουργούνται συνθήκες χαμηλής παροχής.

Η αποδιοργάνωση των μυϊκών ινών (disarray), η διαταραχή της αρχιτεκτονικής των μυοϊνιδίων μέσα σε κάθε μυοκαρδιακό κύτταρο, η ίνωση του διάμεσου ιστού και οι διαταραχές των αγγείων του στεφανιαίου δικτύου είναι τα κύρια χαρακτηριστικά της νόσου σε μικροσκοπικό επίπεδο (5).

Τα ηχοκαρδιογραφικά, ΗΚΓικά κλινικά και άλλα σημεία δεν αναφέρονται στο παρόν άρθρο, αφού τα τελευταία χρόνια όλα τα συγγράμματα ασχολούνται εκτενώς με τη νόσο.

### ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ ΤΩΝ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΩΝ ΑΡΤΗΡΙΩΝ

Η δεύτερη πιο συχνή καρδιαγγειακή αιτία Α.Θ. στους αθλητές είναι οι συγγενείς ανωμαλίες των στεφανιαίων αρτηριών, όπου η αρτηρία εκφύεται από λανθασμένο αορτικό κόλπο. Πιο συχνή είναι η έκφυση της αριστερής στεφανιαίας από το δεξιό κόλπο του Valsalva (6).

Οι περισσότεροι θάνατοι επέρχονται πριν από την ηλικία των 20 ετών κατά τη διάρκεια ή αμέσως μετά την άσκηση. Στο μεγαλύτερο ποσοστό έχουν προηγηθεί συμπτώματα στηθάγχης ή συγκοπής. Αυτές οι ανωμαλίες οι οποίες δε συνοδεύονται συνήθως από αθηροσκλήρωση, μπορεί να είναι περισσότερο συνήθεις από ό,τι μέχρι τώρα νομίζεται (7). Η διάγνωση τους απαιτεί υψηλό δείκτη υποψίας, μια και χειρουργική διόρθωση είναι προσιτή. Η πιθανότητα μιας τέτοιας ανωμαλίας πρέπει να τίθεται όταν υπάρχει ιστορικό πόνου ή συγκοπής, ειδικότερα αν τα επεισόδια πυροδοτούνται από την άσκηση. Ο μηχανισμός του Α.Θ. σχετίζεται με την υπό οξεία γωνία έκφυση της αριστ. στεφ., με αποτέλεσμα να δημιουργείται σχισμοειδής στένωση του στεφ. στομίου. Με τον αυξημένο όγκο παλμού κατά την άσκηση, η ανιούσα αορτή διατείνεται και η οξεία γωνία επιτείνεται, με αποτέλεσμα η στένωση του στομίου να μεγαλώνει και να προκαλείται ισχαιμία. Επιπλέον, η αριστ. στεφ. αρτηρία μπορεί να συμπιέζεται από τη ρίζα του πνευμονικού κορμού κατά την άσκηση. (Εικόνα 1.)

### ΜΥΟΚΑΡΔΙΑΚΗ ΓΕΦΥΡΑ

Συναντάται στο 3% των θυμάτων Α.Θ. που συμβαίνει στους αθλητές. Ο μηχανισμός Α.Θ. είναι παρόμοιος με τις ανωμαλίες έκφυσης των στεφανιαίων αρτηριών. Σπάνια απαιτείται χειρουργική διόρθωση, και μόνο όταν η στένωση είναι σημαντική και κεντρική.

### ΡΗΞΗ ΑΟΡΤΗΣ – ΣΥΝΔΡΟΜΟ MARFAN

Πρόκειται για αυτόσωμη επικρατούσα νόσο του συνδετικού ιστού που χαρακτηρίζεται από καρδιακές, οφθαλμικές και σκελετικές ανωμαλίες (αορτικό ανεύρυσμα, βαλβιδική ανεπάρκεια).

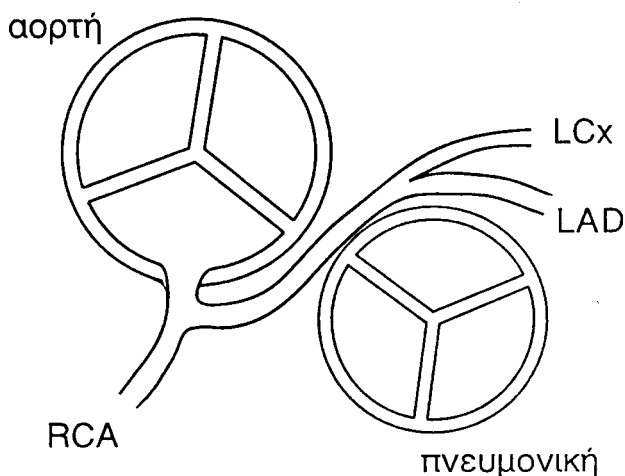
Υπεύθυνο θεωρείται το γονίδιο της φιμπριλλίνης η οποία βρίσκεται σε μειωμένο ποσοστό στα μικροϊνίδια των πασχόντων και κυρίως στον αγγειακό χιτώνα. Όταν υπάρχουν τα κλασικά σωματικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου Marfan, η διάγνωση είναι εύκολη. Όταν όμως είναι σε λανθάνουσα μορφή, μόνο ο γενετικός έλεγχος μπορεί να θέσει τη διάγνωση.

### ΜΥΟΚΑΡΔΙΤΙΔΑ/ΔΙΑΤΑΤΙΚΗ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΑ

Πυροδοτείται συνήθως από ιογενείς λοιμώξεις, ενώ μπορεί να είναι αποτέλεσμα χρόνιας χρήσης κοκαΐνης. Σε νέα άτομα που συγχρωτίζονται για πολλές ώρες σε ενιαίους χώρους (στρατιώτες, νέοι σε κέντρα διασκέδασης), ειδικά τους χειμερινούς μήνες, η μυοκαρδίτιδα ως αίτιο Α.Θ. σε νέους συναντάται σε υψηλότερο ποσοστό του 5,2%. Η διάγνωση θα βασιστεί κυρίως στα συμπτώματα, σε ΗΚΓ ευρήματα (αποκλεισμός και κοιλιακές αρρυθμίες) και σε ηχοκαρδιογραφικά ευρήματα. Η μεταθανάτια βιοψία είναι δύσκολο να αποδείξει τη μυοκαρδίτιδα ως αιτία θανάτου. Υπάρχουν μέθοδοι προσδιορισμού του ιικού γονιδιώματος από μυοκαρδιακή βιοψία που μπορούν να βοηθήσουν στη διάγνωση (8).

### ΠΡΟΠΤΩΣΗ ΜΙΤΡΟΕΙΔΟΥΣ (M.V.P)

Υπάρχει στο 5% του γενικού πληθυσμού και έχει



Εικόνα 1.

σημασία μόνο όταν συνδυάζεται με σύνδρομο Marfan, με κοιλιακές ταχυαρρυθμίες, βραδυαρρυθμίες ή νόσο φλεβοκόμβου, μακρό QT και μέτρια ή σοβαρή ανεπάρκεια μιτροειδούς. Αυτοί που εμφανίζουν M-V.P. αναφέρουν συχνά νυγμώδη προκάρδια άλγη, αίσθημα παλμών, και εμφανίζουν μη ειδικές αλλοιώσεις του ST-T στο ΗΚΓ που δεν αξιολογούνται. Ο κίνδυνος Α.Θ. είναι ελάχιστος. Υπάρχει κυρίως σ' αυτούς που έχουν αιμοδυναμική επιβάρυνση από σοβαρή ανεπάρκεια μιτροειδούς.

### ΑΡΡΥΘΜΙΟΓΟΝΟΣ ΔΥΣΠΛΑΣΙΑ ΤΗΣ ΔΕΞΙΑΣ ΚΟΙΛΙΑΣ (ARVC)

Η νόσος μορφολογικά χαρακτηρίζεται από αντικατάσταση των μυϊκών κυττάρων του ελεύθερου τοιχώματος της δ. κοιλίας από λιπώδη και ινώδη ιστό. Η συσσώρευση λιπώδους ιστού εντοπίζεται κυρίως στην κορυφή, στο χώρο εξόδου και στη βάση του ελεύθερου τοιχώματος. Παρατηρείται διάταση και μειωμένη συσταλτικότητα της δ. κοιλίας. Πρόκειται για εξελικτική μυοκαρδιοπάθεια και μπορεί σε απώτερα στάδια να επηρεάζει και την α. κοιλία. Αποτελεί τη συχνότερη αιτία θανάτου σε νέους αθλητές στην περιοχή Veneto της Ιταλίας, καθώς και σε νέους των νησιών του Αιγαίου, π.χ. Νάξος. Στις Κυκλάδες η συχνότητα ανέρχεται στο 1/600 κατοίκους (φαινόμενο κλειστών κοινωνιών). Η νόσος είναι οικογενής και μεταβιβάζεται με αυτοσωματικό επικρατούντα τύπο, ενώ η νόσος Νάξος μεταβιβάζεται με αυτοσωματικό υπολειπόμενο τύπο, εμφανίζεται με υπερκεράτωση στις παλάμες και στα πέλματα, καθώς και βοστρυχοειδές στο τριχωτό της κεφαλής.

Η ARVC εμφανίζεται με αίσθημα παλμών, συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας, συγκοπτικά επεισόδια και Α.Θ. ο οποίος, δυστυχώς, μπορεί να είναι και το μοναδικό σύμπτωμα της νόσου. Η διάγνωση τίθεται από το ιστορικό, το ΗΚΓ που είναι παθολογικό στο 90% των περιπτώσεων και εμφανίζει:

- Διεύρυνση του QRS (πάνω από 110msec. στις απαγωγές V1-V3).
- Παρουσία κύματος ε στις V1-V3 που εκφράζει την καθυστερημένη διέγερση του μυοκαρδίου της δ. κοιλίας.
- Ανεστραμμένο T στις V1-V3.
- Απόκλιση ηλεκτρικού άξονα.
- Αρρυθμίες από τη δ. κοιλία. (Εικόνα 2.)

Στη διάγνωση βοηθούν σημαντικά το υπερηχογράφημα και η μαγνητική τομογραφία.

Σε ασθενείς με ιστορικό αναταχθείσας καρδιακής ανακοπής ή εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας, καθώς και σε ασθενείς με κλινικούς δείκτες υψηλού κιν-

δύνου και προκαλούμενης κατά τον ΗΦΕ κοιλιακής ταχυκαρδίας, συστήνεται η εμφύτευση απινιδωτή (9).

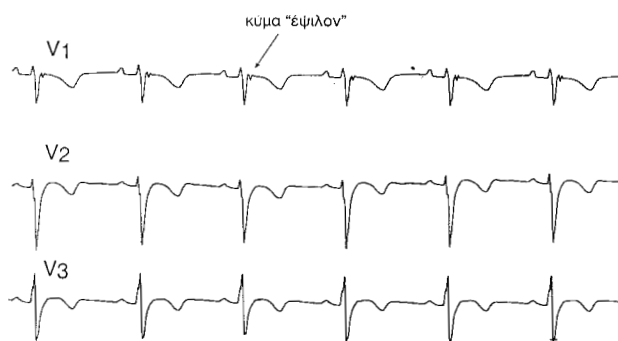
### ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΣΗ ΤΩΝ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΩΝ ΑΡΤΗΡΙΩΝ

Είναι σπάνια στους νέους κυρίως σ' αυτούς που έχουν παράγοντες κινδύνου για στεφ. νόσο. Αυξάνει σε συχνότητα ως αιτία Α.Θ. σε αθλούμενους άνω των 35 ετών.

### ΑΙΤΙΑ Α.Θ. ΣΕ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΡΔΙΕΣ

Ένα μικρό ποσοστό νέων αθλητών που πεθαίνουν ξαφνικά έχουν φυσιολογική καρδιακή δομή κατά τη νεκροτομή και δεν μπορεί να τεκμηριωθεί συγκεκριμένη αιτία θανάτου (10). Τέτοιοι θάνατοι οφείλονται συνήθως σε ναρκωτικά, σύνδρομο W.P.W., σύνδρομο μακρού QT, σύνδρομο Brugada, ιδιοπαθή κοιλιακή μαρμαρυγή και σε σπασμό των στεφ. αρτηριών. Επιγραμματικά: ο θάνατος από ναρκωτικά θεωρείται ότι οφείλεται σε αυξημένη διαπερατότητα της τριχοειδοκυψελιδικής μεμβράνης ή στο ΚΝΣ. Το σύνδρομο W.P.W. απαντάται με συχνότητα 0,1% στο γενικό πληθυσμό και θεωρείται απειλητικό για τη ζωή, όταν η ανερέθιστη περίοδος του δεματίου είναι μικρότερη από 250 msec., ή όταν η προς τα κάτω αγωγή γίνεται από το παραπληρωματικό δεμάτιο και συνοδεύεται από κολπική μαρμαρυγή.

Το σύνδρομο μακρού QT είναι κληρονομικό νόσημα που χαρακτηρίζεται από παράταση του QT διαστήματος στο ΗΚΓ και προκαλεί συγκοπτικά επεισόδια και αιφνίδιο θάνατο σε υγιείς νέους με δομικά φυσιολογική καρδιά. Η κυριαρχούσα αρρυθμία είναι εμμένουσα πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία του τύπου Torsade de pointes. Ο συχνότερος τύπος κληρονομείται με αυτοσωματικό επικρατούντα τρόπο και εκδηλώνεται αμιγώς με εκδηλώσεις από την καρδιά, ενώ ο λιγότερο συχνός τύπος μεταβιβάζεται με



Εικόνα 2.

αυτοσωματικό υπολειπόμενο τρόπο και συνοδεύεται από συγγενή κώφωση. Στο ΗΚΓ παρατηρείται παράταση του διαστήματος QT καθώς και του διορθωμένου QT σε σχέση με την καρδιακή συχνότητα. (QTc). Η απαγωγή II θεωρείται η πιο κατάλληλη για τη μέτρηση του QT, ενώ τιμή QTc>450msec. θεωρείται παθολογική. Στις γυναίκες θεωρούνται φυσιολογικές οι τιμές μέχρι 450msec. Ανάλογα με το γονιδιακό τύπο παρατηρούνται αντίστοιχες ΗΚΓ αλλοιώσεις. Στον τύπο Long QT1 παρατηρούνται τα πιο ευρέα T, στο Long QT2 τα πιο χαμηλά, ενώ στο Long QT3 η μεγίστη κλίση εμφανίζεται πιο καθυστερημένα (11). Το QTc μπορεί να ξεπερνάει τα προβλεπόμενα όρια κατά την άσκηση ή με έγχυση ισοπροτερενόλης, όχι όμως και στο Long QT3 που μάλλον είναι βραδυεξαρτώμενο. Η συγκοπή από πολύμορφες κοιλιακές ταχυκαρδίες συνήθως ακολουθεί μια έντονη αδρενεργική διέγερση (π.χ. αιφνίδιος έντονος φόβος). Υπάρχει ειδικός αλγόριθμος για να τεθεί διάγνωση. Βλ. Πίνακα 2.

Ως θεραπεία χορηγούνται β αναστολείς (LQT1, LQT2), ενώ η DDDR βηματοδότηση ενισχύει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας, ειδικά στο LQT3. Έχει δοκιμαστεί με επιτυχία η χειρουργική εκτομή του αριστερού αστεροειδούς γαγγλίου, ενώ οι αυτόματοι απινιδωτές αποτελούν την κύρια θεραπεία γι' αυτούς που επέζησαν από καρδιακή ανακοπή.

Το σύνδρομο Brugada περιέγραψαν το 1992 οι αδελφοί Joseph και Petro12 σε ασθενείς με συγκοπή και οικογενειακό ιστορικό αιφνίδιου θανάτου. Οι ασθενείς αυτοί είχαν φυσιολογική καρδιά μορφολογικά, ενώ στο ΗΚΓ παρατηρείται αποκλεισμός δεξιού σκέλους και ανάσπαση του ST στις απαγωγές V1-V3

(Εικόνα 3). Θεωρείται ως μία πρωτοπαθής ηλεκτρική νόσος με πολύ κακή πρόγνωση. Το ΗΚΓ πολλές φορές δείχνει ελάχιστες αλλοιώσεις, αλλά οι προαναφερθείσες σ' ένα ποσοστό 30% αποκαλύπτονται με έγχυση προκαϊναμίδης. Η συχνότητα του συνδρόμου είναι πολύ μικρή (1-5/10.000 στο γενικό πληθυσμό), όμως, σε ορισμένες περιοχές της Ασίας, όπως η Ταϊλάνδη, είναι συχνότερη. Στα άτομα με σύνδρομο Brugada, που επέζησαν καρδιακής ανακοπής, πρέπει να εμφυτεύεται απινιδωτής, αλλά και σε άτομα με οικογενειακό ιστορικό αιφνίδιου θανάτου, τυπική ΗΚΓ εικόνα, ακόμα κι αν ο ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος είναι φυσιολογικός, προτείνεται απινιδωτής.

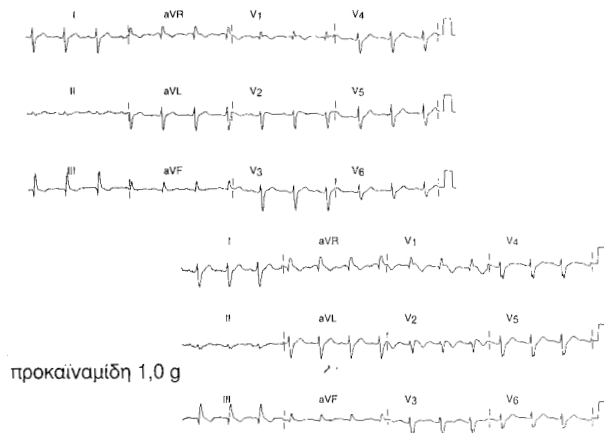
Η ιδιοπαθής κοιλιακή μαρμαρυγή σε άτομα χωρίς οργανική καρδιοπάθεια ευθύνεται για το 5% των θανάτων από καρδιακή ανακοπή εκτός νοσοκομείου. Πιθανώς να οφείλεται σε μια ενδογενή διαταραχή της επαναπόλωσης χωρίς αλλοιώσεις στο ΗΚΓ επιφανείας. Σε ένα μεγάλο ποσοστό η διάγνωση της ιδιοπαθούς κοιλιακής μαρμαρυγής τίθεται διά του αποκλεισμού άλλων αρρυθμιολογικών αιτιών. Η εμφύτευση απινιδωτή θεωρείται ως θεραπεία πρώτης επιλογής. Παρά το γεγονός ότι στο ηλεκτροφυσιολογικό εργαστήριο η IVF δεν αναπαράγεται στην πλειοψηφία των πασχόντων, αυτό δεν είναι καθόλου καθησυχαστικό.

Ο αιφνίδιος θάνατος στους νέους αθλητές σε ποσοστό 90% επέρχεται κατά τη διάρκεια της έντονης άσκησης ή του ανταγωνιστικού αθλήματος (13). Αυτή η παρατήρηση μας πείθει ότι η έντονη φυσική άσκηση πυροδοτεί θανατηφόρες αρρυθμίες στο αθλητικό πεδίο, προκαλούμενες από τις αιτίες που αναφέρθηκαν. Βεβαίως, ο αιφνίδιος θάνατος δεν περιορίζεται σε ανταγωνιστικούς αθλητές και μπορεί να συμβεί σε μη αθλούμενα νέα άτομα κατά τη διάρκεια διά-

**ΠΙΝΑΚΑΣ 2.** Διαγνωστικά κριτήρια μάκρου QT

ΗΚΓ	Βαθμοί
QTc>480msec.	3
460-470msec.	2
450 σε άνδρα	1
Torsade de pointes	2
Ηλεκτρ. Εναλλασσόμενο T	1
Κόμβωση T σε τρεις απαγωγές	1
Βραδυκαρδία μη αναμενόμενη	0,5
<b>Κλινικό Ιστορικό</b>	
Συγκοπή στην έντονη άσκηση	2
Χωρίς έντονη άσκηση	1
Συγγενής κώφωση	0,5
<b>Οικογενειακό Ιστορικό</b>	
Μέλη οικογένειας με LQTS	1
A.Θ. σε 1 <sup>ου</sup> βαθμού <30 ετών	0,5

Πιθανότητα LQTS: χαμηλή <1, ενδιάμεση 2-3, υψηλή >4 βαθμοί. (Από Ξεν. Κωστέας, Καρδιολογικά Θέματα, 1999, σελ. 649.)



**Εικόνα 3.**



φορων δραστηριοτήτων (14). Η αυξανόμενη έρευνα και βιβλιογραφική αναφορά του αιφνίδιου θανάτου σε νέους αθλητές εκτιμάται ότι οφείλεται σε μεγάλο βαθμό και στην εμπορευματοποίηση της άθλησης και στην απαίτηση των ιδιωτικών ασφαλιστικών εταιρειών να ασφαλίζουν με ακριβή συμβόλαια τους αθλητές. Αν η ίδια ευαισθησία απέναντι στους αθλητές υπήρχε και απέναντι σ' όλους τους νέους με προγράμματα πρωτοβάθμιας ΠΦΥ, τα κρούσματα αιφνίδιου θανάτου θα ήταν πολύ λιγότερα στη νέα γενιά.

### ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΔΙΑΣΕΙΣΗ (Commotio cordis)

Αξιοσημείωτες περιπτώσεις Α.Θ. σε υγιείς αθλητές συμβαίνουν λόγω αμβλέων μη διεισδυτικών και επιφανειακά αθών χτυπημάτων στο στήθος, τα οποία προκαλούν κοιλιακή μαρμαρυγή η οποία δε συνδέεται με κακώσεις πλευρών, στέρνου ή και της ίδιας της καρδιάς. Η καρδιακή διάσειση είναι περισσότερο συνήθης σε παιδιά και εφήβους (μέση ηλικία 13 ετών), επειδή αυτές οι ηλικίες χαρακτηρίζονται από ευένδοτο και ελαστικό θωρακικό τοίχωμα, το οποίο διευκολύνει τη μεταβίβαση της ενέργειας από το στήθος προς το μυοκάρδιο. Χτυπήματα από μπάλες, ράβδους του χόκεϊ ή μικρές μπάλες του μπίτζ μπολ που τρέχουν με ταχύτητα 40-50 χιλ. την ώρα, μπορούν να προκαλέσουν καρδιακή διάσειση και αιφνίδιο θάνατο, εφόσον προκληθούν στην περιοχή του στέρνου.

Κατά τη σύγκρουση αθλητών σε αθλήματα όπως το καράτε ή το κικ μπόξινγκ, αλλά και σε μη αθλητές κατά τις καθημερινές δραστηριότητες που δε σχετίζονται με σπορ, όπως π.χ. χτύπημα στο στήθος για να ανακουφιστούν από το λόξιγκα, μπορούν να προκαλέσουν καρδιακή διάσειση. Δυστυχώς, στο δικαστήριο μερικοί απ' αυτούς τους θανάτους μπορεί να χαρακτηριστούν και ως εγκλήματα. Η επιβίωση μετά από καρδιακή διάσειση είναι πολύ μικρή (15%) και εξαρτάται από το πόσο "υποψιασμένο" είναι το περιβάλλον και από το εάν είναι διαθέσιμος εξωτερικός απινιδωτής (15).

Πειραματικά ευρήματα σε χοίρους έδειξαν ότι όταν προκαλούνταν χτυπήματα με μικρές μπάλες στην περιοχή της καρδιάς 15-30 m/sec., πριν από την κορυφή του Τ κύματος, στο ΗΚΓ προκαλούνταν κοιλιακή μαρμαρυγή. Κάποιος παρόμοιος μηχανισμός προφανώς (R on T) συμβαίνει και στον άνθρωπο.

Διάφορα μέτρα έχουν προταθεί για την πρόληψη του Commotio Cordis, όπως καινοτομίες στον αθλητικό εξοπλισμό, ειδικοί εύκαμπτοι θώρακες, πιο μαλακές μπάλες, εκπαίδευση προσωπικού και παρουσία εξωτερικών απινιδωτών σε χώρους άθλησης.

### ΜΗ ΚΑΡΔΙΑΚΑ ΑΙΤΙΑ ΑΙΦΝΙΔΙΟΥ ΘΑΝΑΤΟΥ

Αυτά είναι υπεύθυνα για ένα πολύ μικρό ποσοστό Α.Θ. σε αθλητές. Η έκθεση σε υψηλή θερμοκρασία κατά την άσκηση οδηγεί σε υπερθερμία και δυσλειτουργία του Κ.Ν.Σ (θερμοπληξία). Μη ελεγχόμενο βρογχικό άσθμα, ρήξη εγκεφαλικού ανeurύσματος, μη διατηρητικά χτυπήματα στο λαιμό από ράβδους χόκεϊ (που προκαλούν υπαραχνοειδή αιμορραγία) μπορούν να είναι αίτια Α.Θ. σε αθλητές. Η χρήση κοκαΐνης, αναβολικών, στεροειδών και διαιτητικών συμπληρωμάτων μπορεί να είναι αίτια Α.Θ. Διαιτητικά συμπληρώματα και βότανα που περιέχουν εφεδρίνη, η οποία είναι αρρυθμογόνος, χρησιμοποιούνται συχνά για να βελτιώσουν την αθλητική κατάσταση ή για να καλύψουν την παρουσία άλλων ουσιών κατά τη διάρκεια του τεστ.<sup>16</sup> Ο συνδυασμός λήψης διαιτητικών συμπληρωμάτων και καρδιακών συμβαμάτων είναι υπό ζήτηση για το πόσο ωφελεί ή πόσο μπορεί να βλάψει, γιατί πρόκειται για κατανάλωση ειδικά επεξεργασμένων ουσιών από υγιείς ανθρώπους.

### ΑΘΛΗΤΙΚΗ ΚΑΡΔΙΑ

Η συστηματική άσκηση (ισοτονική, όπως στο τρέξιμο ή ισομετρική, όπως σε άρση βαρών)<sup>17</sup> πυροδοτεί αναδιαμόρφωση του καρδιακού μυός στους αθλητές. Αυτή η φυσιολογική υπερτροφία στα τοιχώματα, ή η ελαφρά διάταση ή και τα δύο θεωρείται μια καλοήθης απάντηση στη συστηματική άσκηση, ονομάζεται αθλητική καρδιά και δεν έχει καμιά αρνητική συνέπεια στον αθλητή. Η όποια μεταβολή (αυξημένος τελοδιαστολικός όγκος ή πάχος της LV, αυξημένος αρ. κόλπος) δεν επηρεάζει καθόλου τη συστολική και διαστολική λειτουργία.

Σε έντονη ισομετρική άσκηση (π.χ. άρση βαρών) παρατηρείται πάχυνση τοιχωμάτων LV που μπορεί να μην ξεπερνάει τα απόλυτα όρια (12mm), αλλά το αυξάνει δυσανάλογα με το μέγεθος της κοιλότητας. Το γονίδιο του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης έχει συνδεθεί με το μέγεθος της προκαλούμενης από άσκηση υπερτροφίας σε αθλητές αντοχής. Οι έρευνες υποδηλώνουν ότι και γενετικοί παράγοντες μπορεί να παίζουν κάποιο ρόλο σ' αυτή τη διαδικασία. Οι αυξημένες καρδιακές διαστάσεις λόγω άσκησης σχετίζονται με την επιφάνεια του σώματος ή τη μάζα των γραμμωτών μυών, συνεπώς οι μεταβολές είναι λιγότερο έκδηλες στις αθλήτριες.

Στο ΗΚΓ των αθλητών και σε ποσοστό 40% παρατηρούνται μεταβολές που μπορεί να μοιάζουν με αυτές των καρδιακών παθήσεων (πολύ αυξημένα

δυναμικά, κύματα Q, αλλοιώσεις αναπόλωσης). Ο αυξημένος τόνος του παρασυμπαθητικού που συνοδεύει τη φυσική άθληση, μπορεί να προκαλέσει αρρυθμίες ή διαταραχές αγωγής που δε χρειάζονται ειδική μελέτη ούτε αγωγή.

Πρώιμες κολπικές και κοιλιακές, φλεβοκομβική ταχυκαρδία ή βραδυκαρδία, κομβικός ρυθμός, 1<sup>ο</sup> βαθμού ΚΚΑ ή wenckebach μπορεί να παρατηρηθούν. Σε σπάνιες περιπτώσεις, όταν αθλητές κάνουν χρόνια χρήση κοκαΐνης ή πάσχουν από μυοκαρδίτιδα, μπορεί να παρατηρηθούν στο Holter κοιλιακές σύμπλοκες συστολές ή μη εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία (NSVT) και αυτό να αποδοθεί στην άσκηση.

**Η ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ** μεταξύ αθλητικής καρδιάς και Η.С.М. είναι πολύ ουσιώδης διότι υπάρχει μια μικρή περιοχή αλληλοεπικάλυψης των δύο οντοτήτων, ειδικά της ενδιάμεσης μορφής Η.С.М., όπου η υπερτροφία δεν είναι τόσο έκδηλη. Πρόχειρη εκτίμηση μπορεί να οδηγήσει σε υπερεκτίμηση και αποκλεισμό υγιών αθλητών ή υποεκτίμηση και έκθεση πασχόντων σε κίνδυνο.

Σπανιότερα θα χρειαστεί να διαφοροδιαγνώσουμε την αθλητική καρδιά από διατακτική μυοκαρδιοπάθεια ή αρρυθμογόνο δεξιά κοιλία.

Τέτοια διαγνωστικά διλήμματα εγείρονται όταν σε αθλητές το πάχος των τοιχωμάτων της LV είναι άνω των 12mm και η τελοδιαστολική διάμετρος άνω των 60mm (18).

Περίπου το 2% των ενήλικων αθλητών έχουν ήπια αύξηση του πάχους (13-15mm). Ηπιότερη αύξηση έχουν οι γυναίκες και οι έφηβοι. (Πίνακας 3).

**ΠΙΝΑΚΑΣ 3.** ΔΔ αθλητικής καρδιάς και Η.С.М.

Η.С.М.		Αθλητική καρδιά
(+)	ασύμμετρη υπερτροφία	(-)
(+)	ΤΔΔ αρ. κοιλίας <45	(-)
(-)	ΤΔΔ αρ. κοιλίας >55	(+)
(+)	αύξηση αρ. κόλπου	(-)
(+)	ανάμало ΗΚΓ	(-)
(+)	διαστολική δυσλειτουργ. αρ. κοιλ.	(-)
(+)	οικογεν. ιστορικό μυοκαρδιοπάθ.	(-)

Από Καρδιολογικά Θέματα, 2001, σελ. 310.

Αν και με αυτά τα κριτήρια δεν τίθεται σαφής διάγνωση, τότε συμβουλεύουμε τον αθλητή να απέχει από την άσκηση για τρεις μήνες, οπότε οι μεταβολές της αθλητικής καρδιάς αρχίζουν να υποστρέφουν. Ο γονιδιακός έλεγχος για τη ΔΔ δεν έχει ακόμα καθιερωθεί ως μέθοδος ρουτίνας.

Στη βιβλιογραφία υπάρχουν αναφορές ότι σε πολύ

έντονα ασκούμενους αθλητές (15%), η τελαδιαστολική διάμετρος μπορεί να ξεπεράσει τα 60mm και η εικόνα να μοιάζει με διατακτική μυοκαρδιοπάθεια. Η διαδοχική ηχοκαρδιογραφική παρακολούθηση έδειξε ότι σ' αυτές τις καρδιές και σε ποσοστό 20/% οι διαστάσεις δεν υποχώρησαν, παρά τη διακοπή της άσκησης. Αν και δεν υπάρχει σαφής ένδειξη, δεν μπορεί να αποκλειστεί και η πιθανότητα υπερβολικής καρδιακής αναδιαμόρφωσης κατά την πολύ εντατική άσκηση με απώτερες αρνητικές συνέπειες (19).

**ΤΟ ΠΑΡΑΔΟΞΟ ΤΗΣ ΑΣΚΗΣΗΣ**

Σε μια πολύ σημαντική μελέτη που συμμετείχαν 21.481 γιατροί, χωρίς καρδιαγγειακή νόσο και που κράτησε δώδεκα χρόνια, παρατηρήθηκαν 122 Α.Θ. (20). Ο σχετικός κίνδυνος Α.Θ. κατά τη διάρκεια και μέχρι 30min. μετά την έντονη άσκηση ήταν περίπου 17πλάσιος. Διαπιστώθηκε ότι η τακτική άσκηση μείωσε το σχετικό κίνδυνο Α.Θ. που σχετιζόταν με ένα επεισόδιο έντονης άσκησης.

Η έντονη άσκηση μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο του Α.Θ. κυρίως λόγω στεφανιαίας νόσου, λόγω ενεργοποίησης του συμπαθητικού και ρήξης αθηρωματικής πλάκας ή πυροδότησης κοιλιακής ταχυρρυθμίας. Όμως η επαναλαμβανόμενη άσκηση αυξάνει την ηλεκτρική σταθερότητα του μυοκαρδίου, λόγω αύξησης του τόνου του παρασυμπαθητικού με τα συνακόλουθα ευεργετικά αποτελέσματα (2).

**ΠΡΟΑΘΛΗΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ**

Καλείται συχνά ο ιατρός να χορηγήσει πιστοποιητικά σε νέους αθλητές, προκειμένου να συμμετέχουν σε ομαδικά ή ατομικά αθλήματα ή, ακόμα πιο συχνά, να βεβαιώσουμε ότι ο μαθητής γυμνασίου ή λυκείου μπορεί να γυμνάζεται στο σχολείο. Υπάρχει σημαντική προχειρότητα στο όλο θέμα. Οι κυριότεροι λόγοι είναι ότι δεν έχει εμπεδωθεί στο γενικό πληθυσμό και σε τμήμα των γιατρών η έννοια της ουσιαστικής πρόληψης και το γεγονός ότι οι κρατικές δομές της Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας είναι λίγες και μη επαρκώς χρηματοδοτούμενες. Έτσι, το βάρος πέφτει στα νοσοκομεία να λύσουν εκ των ενόντων, και πολλές φορές πρόχειρα, ένα τεράστιο θέμα πρόληψης που αφορά όχι μόνο τους αθλητές, αλλά όλη τη νέα γενιά.

Οι επισημάνσεις αυτές δεν απαλλάσσουν την ιατρική κοινότητα από την ευθύνη να καθορίσει τα αυστηρά επιστημονικά κριτήρια συμμετοχής ή αποκλεισμού σε αθλήματα, αξιοποιώντας και τη διεθνή εμπειρία.

Σε όλες τις χώρες λυδία λίθο για την πρόληψη αποτελούν το πλήρες και προσεκτικό ιστορικό, ατομικό και οικογενειακό, και η λεπτομερής φυσική εξέταση.

Ερωτάται ο αθλητής αν έχει συμπτώματα κατά τη διάρκεια της άσκησης όπως αίσθημα παλμών, δύσπνοια, πόνο στο στήθος, λιποθυμία ή τάση προς λιποθυμία ή συγκοπή. Επίσης, αν υπάρχουν συγγενείς με κληρονομούμενη καρδιακή νόσο ή συγγενείς με ιστορικό ανεξήγητου Α.Θ. Ακολουθεί η φυσική εξέταση που περιλαμβάνει ακρόαση καρδιάς-πνευμόνων, ψηλάφηση μεγάλων αρτηριών, έλεγχο αρτηριακής πίεσης και στα δύο άκρα, έλεγχο μορφολογικών σημείων Marfan.

Κατά τη διάρκεια του γυμνασίου-λυκείου η εξέταση πρέπει να γίνεται κάθε δύο χρόνια και να επαναλαμβάνεται ανά τακτά διαστήματα στη συνέχεια. Ο λόγος είναι ότι αρκετά από τα συμπτώματα πολλών νόσων εμφανίζονται ή μεταβιβάζονται στο τέλος της εφηβικής ηλικίας ή στα πρώτα χρόνια της ενηλικίωσης. Κλασικό παράδειγμα αποτελεί η υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια που μπορεί να εμφανίζεται με ενδιάμεση μορφή και στη συνέχεια να γίνεται πλήρης, με ή χωρίς απόφραξη (21).

Για περισσότερα από είκοσι χρόνια στην Ιταλία έχουν καθιερωθεί προγράμματα πρόληψης που στον παραπάνω έλεγχο προστίθεται και το ΗΚΓ, το οποίο στο 95% των πασχόντων από Η.Σ.Μ. είναι παθολογικό. Συνολικά στις ευρωπαϊκές χώρες κρίνεται απαραίτητη και η διενέργεια συνοπτικού διαθωρακικού υπερηχογραφήματος.

Το ΗΚΓ, εκτός από τις αλλοιώσεις της Η.Σ.Μ., μπορεί να αποκαλύψει μεταβολές συμβατές με μακρό QT, αρρυθμογόνο δεξιά κοιλία, σύνδρομο Brugada, σύνδρομο W.P.W., ενώ αν προστεθεί και το υπερηχογράφημα η διάγνωση της Η.Σ.Μ. ξεπερνά το 95% και αυξάνει η ευαισθησία στις περιπτώσεις πρόπτωσης μιτροειδούς, αρρυθμογόνου δεξιάς κοιλίας, συνδρόμου Marfan με καρδιακές ανωμαλίες, δίπτυχης Αο βαλβίδας.

Στις ΗΠΑ, αντίθετα, αποφεύγεται η σύσταση για ΗΚΓ και υπερηχογράφημα λόγω κόστους σε σχέση με το όφελος και λόγω πιθανότητας ψευδώς θετικών ή αρνητικών αποτελεσμάτων, κάτι που θα γέμιζε άγχος τους νέους.

Η ιταλική εμπειρία, όπου μειώθηκαν σημαντικά οι Α.Θ. σε νέους, μάλλον θα πρέπει να ακολουθηθεί κι εδώ. Αν με αφορμή τους αθλητές ο προληπτικός έλεγχος επεκταθεί σ' όλους τους νέους έως 35 ετών, ο κίνδυνος νόσησης ή Α.Θ. από καρδιαγγειακά αίτια θα μειωθεί σημαντικά σ' όλες τις ευαίσθητες ηλικίες.

Σε μεγαλύτερες ηλικίες η κυριότερη αιτία Α.Θ. εί-

ναι η στεφανιαία νόσος, θέμα που δεν μπορεί να αναλυθεί στα πλαίσια του παρόντος άρθρου.

Τέλος, για τις περιπτώσεις νέων αθλητών με συχνά συγκοπτικά επεισόδια θα πρέπει να γίνεται προσεκτικός έλεγχος, ώστε να γίνεται διάκριση μεταξύ αυτών που οφείλονται σε αμιγώς καρδιαγγειακά αίτια ή σε νευροκαρδιογενή συγκοπή καρδιοκατασταλτικού, αγγειοκατασταλτικού ή μεικτού τύπου.

Το tilt test μπορεί να βοηθήσει στη Δ.Δ., καθώς και η ΗΚΓ καταγραφή κατά τη διάρκεια και αμέσως μετά την άσκηση.

#### **ΤΙ ΘΑ ΣΥΣΤΗΣΟΥΜΕ ΣΤΟΥΣ ΝΕΟΥΣ ΜΕ ΔΙΑΓΝΩΣΜΕΝΗ ΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΑ; ΜΕΧΡΙ ΠΟΙΟΥ ΣΗΜΕΙΟΥ ΘΑ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΥΝ ΟΙ ΑΘΛΗΤΕΣ ΣΤΙΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΕΣ;**

Όταν μια καρδιαγγειακή ανωμαλία ταυτοποιείται σ' έναν ανταγωνιστικό αθλητή, προκύπτουν ερωτήματα. Ποιος είναι ο κίνδυνος Α.Θ. αν συνεχίσει να συμμετέχει σε οργανωμένα αθλήματα; Μειώνεται ο κίνδυνος αν σταματήσει την έντονη άσκηση;

Τα ερωτήματα μεγαλώνουν όταν πρέπει να αποφασισθεί τι θα συστηθεί στο νεαρό γενικά πληθυσμό που πάσχει. Πόσο θα εργάζεται; Μέχρι ποιου σημείου θα περιορίζει τις στοιχειώδεις δραστηριότητες; Μήπως με τα διάφορα "μη" κατασκευάζονται νέες παθήσεις; Πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι προσωπικές επιθυμίες των νέων, τη δυνατότητα βοήθειας από το οικογενειακό, σχολικό και κοινωνικό περιβάλλον;

Οι συστάσεις της 26<sup>ης</sup> συνάντησης της Bethesda (22) τον Ιανουάριο του 1994 αποτελούν βασικές κατευθυντήριες γραμμές για το θέμα και καθορίζουν δραστηριότητες ανάλογα με την πάθηση. Ασθενείς με σαφή Η.Σ.Μ. δεν πρέπει να συμμετέχουν στα περισσότερα αγωνιστικά σπορ, με πιθανή εξαίρεση αυτά με χαμηλό βαθμό έντασης (π. χ. μπόουλινγκ). Η σύσταση είναι ανεξάρτητη από την παρουσία συμπτωμάτων, το μέγεθος της υπερτροφίας της αρ. κοιλίας ή το μέγεθος της απόφραξης.

Σε μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς (>40 ετών)23 μπορεί να γίνει ατομική εκτίμηση. Όταν απουσιάζουν: α) μη εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία στο Holter β) ιστορικό οικογενειακού Α.Θ. λόγω Η.Σ.Μ. γ) ιστορικό ανεξήγητης συγκοπής, ανώμαλη απάντηση της αρτηριακής πίεσης στην άσκηση δ) σοβαρή υπερτροφία L.V. (πάχος I.V.S>30mm) και ε) gradient στο χώρο εξόδου>100mmHg, τότε μπορεί σε ορισμένους να επιτραπεί κάπως αυξημένη αθλητική δραστηριότητα, όχι όμως ανταγωνιστική. Για όσους διαπιστωθεί ότι υπάρχει μόνο γονότυπος Η.Σ.Μ. αλλά φαινομενικά είναι υγιείς, υπάρχει μικρή μόνο ένδειξη να

αποκλείονται από ανταγωνιστικά σπορ. Όταν υπάρχουν συμπτώματα ή ιστορικό Α.Θ. υπάρχει σαφής αντένδειξη.

Στην πρόπτωση μιτροειδούς μπορούν να συμμετέχουν σε αθλήματα όταν απουσιάζουν: συγκοπή αρρυθμολογικής αιτιολογίας, οικογενειακό ιστορικό Α.Θ., υπερκοιλιακές ή κοιλιακές ριπές που επιδεινώνονται στην κόπωση, μέτρια ή σημαντική ανεπάρκεια μιτροειδούς, εμβολικό επεισόδιο.

Στην αρτηριακή υπέρταση σε στάδιο 3 ή 4 οι ασθενείς αποκλείονται από άσκηση. Σε στάδια 1 και 2 χωρίς βλάβη οργάνων στόχων και χωρίς σημεία υπερτασικής καρδιοπάθειας, δεν υπάρχει περιορισμός στην

άσκηση. Αντίθετα, εδώ υπάρχουν ενδείξεις ότι οι ασθενείς αυτοί ωφελούνται, αφού η άσκηση συμβάλει στη ρύθμιση της υπέρτασης και στη μείωση του κινδύνου για στεφανιαία νόσο.

Σε διαγνωσμένη στεφανιαία νόσο σε αθλητές πρέπει να γίνεται διαστρωμάτωση του κινδύνου. Σε αυξημένο κίνδυνο (μειωμένο Κ.Ε., θετική κόπωση, στένωση αρτηρίας >50%) δεν επιτρέπεται η συμμετοχή σε ανταγωνιστικά αθλήματα. Σε ήπιο κίνδυνο (ικανοποιητικό Κ.Ε., απουσία ισχαιμίας στην κόπωση, στένωση αρτηρίας <50%) επιτρέπεται με επιφύλαξη να συμμετέχουν σε χαμηλής έντασης αθλήματα, υπό τακτική παρακολούθηση.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 4.**

Διάγνωση	Σύσταση
H.C.M.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Να μη συμμετέχουν σε κανένα ανταγωνιστικό σπορ, με πιθανή εξαίρεση τα σπορ χαμηλής έντασης.</li> <li>2. Αθλητές μεγαλύτερης ηλικίας μπορεί να συμμετέχουν μετά από διαστρωμάτωση των παραγόντων κινδύνου.</li> </ol>
ARVC Ανωμαλίες στεφ. αρτηριών	<p>Όχι συμμετοχή σε ανταγωνιστικά σπορ.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Να αποκλείονται από ανταγωνιστικά σπορ.</li> <li>2. Αθλητές χωρίς ισχαιμία στο τεστ κοπώσεως μπορούν να συμμετέχουν σε σπορ &gt;6 μήνες μετά τη χειρουργική θεραπεία.</li> </ol>
W.P.W.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Αθλητές χωρίς δομική καρδιακή ανωμαλία, αίσθημα παλμών ή ταχυκαρδία μπορούν να συμμετέχουν σε όλα τα ανταγωνιστικά σπορ.</li> <li>2. Αθλητές με ταχυκαρδία από επανείσοδο θα πρέπει να θεραπεύονται με ablation.</li> <li>3. Αθλητές με παροξυσμική κοιλιακή μαρμαρυγή ή πτερυγισμό με παραπληρωματικό δεμάτιο βραδείας αγωγής, χωρίς συγκοπτικά, μπορούν ελεύθερα να συμμετέχουν. Αυτοί με συγκοπτικά και δεμάτιο ταχείας αγωγής θα πρέπει να θεραπεύονται με ablation.</li> <li>4. Αθλητές με επιτυχές ablation που είναι ασυμπτωματικοί, έχουν φυσιολογική Κ.Κ. αγωγή στον ΗΦΕ και δεν εμφανίζουν υποτροπή ταχυκαρδίας για 3-6 μήνες μπορούν να συμμετέχουν σε όλα τα σπορ.</li> </ol>
Μακρό QT Σύνδρομο Brugada Διατακτική μυοκαρδιοπάθεια Πρώιμη ισχαιμική καρδιοπάθεια	<p>Δεν πρέπει να συμμετέχουν σε ανταγωνιστικά σπορ.</p> <p>Δεν πρέπει να συμμετέχουν σε ανταγωνιστικά σπορ.</p> <p>Οι ασθενείς χαμηλού κινδύνου μπορούν να συμμετέχουν σε ήπιας ή μέτριας έντασης σπορ. Να επανακτιμώνται. Οι υψηλού κινδύνου μπορούν ίσως να συμμετέχουν σε ήπιας έντασης σπορ. Συχνότερη επανεκτίμηση.</p>
Σύνδρομο Marfan	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Αθλητές χωρίς ιστορικό πρώιμου καρδιακού Α.Θ. και χωρίς διάταση Αο ρίζας μπορούν να συμμετέχουν σε χαμηλής και μέτριας έντασης σπορ. Επανεκτίμηση διαμέτρου Αο ρίζας ανά 6μηνο.</li> <li>2. Αθλητές με διάταση Αο ρίζας μπορούν να συμμετέχουν μόνο σε ήπιας έντασης σπορ.</li> </ol>
Μυοκαρδίτις	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Να αποσύρονται από ανταγωνιστικά σπορ για περίπου 6 μήνες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων, για ανάρρωση.</li> <li>2. Μπορούν ίσως να επιστρέψουν σε ανταγωνιστικά σπορ μετά τη φυσιολογικοποίηση της κοιλιακής λειτουργίας και την απουσία αρρυθμιών στο Holter.</li> </ol>
Στένωση αορτής	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Με gradient &lt;20mm συμμετοχή σε όλα τα σπορ.</li> <li>2. Με gradient 21-40mm συμμετοχή σε όλα και ήπιας έντασης σπορ. Μετά από τεστ κοπώσεως και σε μέτριας έντασης.</li> <li>3. Με gradient &gt;40mm όχι σε ανταγωνιστικά σπορ.</li> <li>4. Σε δίπτυχη Αο βαλβίδα χωρίς στένωση, αλλά με διάταση ρίζας σε ήπιας έντασης σπορ. Παρακολούθηση ανά 6μηνο.</li> </ol>

Στο συνοπτικό πίνακα που ακολουθεί, δίνονται επιγραμματικά οδηγίες για συμμετοχή σε σπορ αθλητών με καρδιαγγειακά νοσήματα που προκαλούν Α.Θ. σε νέους (Πίνακας 4).

## ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Το θέμα δεν εξαντλείται με τις έρευνες που έχουν γίνει. Ποσοστό 25% των αιφνίδιων θανάτων σε νέους αθλητές δεν έχει αποδοθεί σε συγκεκριμένα αίτια.

Ο προαθλητικός έλεγχος με καλό ιστορικό και προσεκτική κλινική εξέταση με ΗΚΓ και διαθωρακικό υπερηχογράφημα πρέπει να γίνεται σ' όλους τους αθλητές και ανά τακτά διαστήματα μέχρι την πλήρη ενηλικίωσή τους. Μείζον θέμα, που πρέπει να απασχολήσει τη συνολική στρατηγική της πολιτείας, αποτελεί ο προληπτικός έλεγχος σ' όλες τις νεαρές ηλικίες.

Στους χώρους όπου γίνονται μαζικές αθλητικές δραστηριότητες είναι πρώτιστο ζήτημα η εκπαίδευση των παραγόντων του χώρου στην καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση και η ύπαρξη εξωτερικού απινιδωτή.

Οι β-αναστολείς και οι διαφλέβιοι απινιδιστές έχουν προσφέρει ισχυρά όπλα στην πρόληψη του Α.Θ. στους νέους πάσχοντες.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. B. J. Maron, Cardiovascular risks to young persons on the athletic field. *Ann Int Med* 1998, 129.
2. Α. Σ. Μανώλης, Αιφνίδιος Θάνατος στους αθλητές, *Καρδιολογικά Θέματα*, 2001.
3. B. J. Maron, Sudden death in young athletes, *Review Article NEJ Med* 2003, 349.
4. Α.Ν. Αναστασάκης, Κληρονομικά καρδιαγγειακά νοσήματα και αιφνίδιος θάνατος των νέων, *Καρδιολογικά Θέματα*, 2001, 298-354.
5. Davies M. J McKenna WJ, HCM, Pathology and pathogenesis, *Histopathology* 1995, 26.
6. Basso C, Maron BJ, Corrado u.c, Clinical profile of congenital coronary artery anomalies, *JACC* 2000, 35.
7. Davis JA et al, Major coronary artery anomalies in pediatric population, *JACC* 2001, 37.
8. Puschinger M., etal Detection of adenoviral genome in the myocardium of adult patients with idiopathic L.V. dysfunction, *Circulation* 1999, 99.
9. Priori etal., Task force on sudden cardiac death of the Sur. S of card., *Eur. Heart J* 2001, 22.
10. Maron etal. Sudden death in young competitive athletes, *JAMA*, 1996, 276.
11. Roden D.M. etal, *Circulation* 1996, 94.
12. Brugada et al, RBBB and ST segment elevation in leads V1-V3. A marker for S.D. in patients without demonstrable structural heart disease. *Circulation* 1998, 97.
13. Maron et al, Prevalence of SD during competitive sports activities in Minnesota high school athletes, *JACC* 1998, 32.
14. Dory et al. Sudden unexpected death in persons <40 years of age, *MJ Cardiol* 1991, 68.
15. Link MS, Maron BJ et al, *JACC* 2001, 37.
16. Valli G. etal, Benefits, adverse effects and drug interactions of herbal therapies with cardiovascular effects, *J Am Coll Card* 2002, 39.
17. Pelliccia A, Maron BJ et al, Physiologic L.V. cavity dilatation in elite athletes, *Ann Int Med* 1999, 130.
18. Pelliccia A, Maron B.J. etal, The up limit of physiologic cardiac hypertrophy in highly trained elite athletes, *N Eng Med* 1991, 324.
- 19.
20. Albert CM etal, Triggering of S.D from cardiac causes by vigorous exertion, *NEJM* 2000, 343.
21. Maron BJ et al, Cardiovascular preparticipation screening of competitive athletes, *Am H Ass Circulation* 1996, 94.
22. The 26<sup>th</sup> Bethesda conference, *J.A.C.C.* 1994, 24: 845-99.
23. S. Firoozi, S. Sharma, W.J. McKenna, Risk of competitive sport in young athletes with heart disease, REVIEW ART, *Heart* 2003, 89: 710-714.

# Πρόληψη του αιφνιδίου καρδιακού θανάτου

## Μ. Εφραιμίδης

Ο αιφνίδιος καρδιακός θάνατος αποτελεί μείζον πρόβλημα της δημόσιας υγείας, είναι υπεύθυνος για 400000 θανάτους ετησίως στη Βόρεια Αμερική. Τα επεισόδια αιφνιδίου θανάτου οφείλονται κατά κύριο λόγο σε κοιλιακές αρρυθμίες, ενώ και οι βραδυαρρυθμίες συμβάλλουν σε ορισμένες κατηγορίες ασθενών, ειδικά σε εκείνους με βαρεία καρδιακή ανεπάρκεια.

Το πλέον σημαντικό πρόβλημα στη παρέμβαση μείωσης του αιφνιδίου καρδιακού θανάτου είναι η απουσία αξιόπιστων μεθόδων αναγνώρισης των ασθενών που βρίσκονται στον υψηλότερο κίνδυνο.

Οι παρεμβάσεις για τη πρόληψη του αιφνιδίου καρδιακού θανάτου διακρίνονται σε δύο γενικές κατηγορίες: την πρωτοπαθή πρόληψη και τη δευτεροπαθή πρόληψη. Η πρωτοπαθής, αναφέρεται στη πρόληψη του πρώτου επικίνδυνου για τη ζωή αρρυθμολογικού συμβάματος, όπως είναι η εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία, η κοιλική μαρμαρυγή ή η καρδιακή ανακοπή. Η δευτεροπαθής, αναφέρεται στη πρόληψη υποτροπής μιας εν δυνάμει θανατηφόρας αρρυθμίας ή καρδιακής ανακοπής. Οι πλέον σημαντικές στρατηγικές οι οποίες εφαρμόζονται σήμερα είναι η αντιαρρυθμική αγωγή καθώς και η χρήση των εμφυτεύσιμων καρδιομετατροπέων-απινιδιστών. Βοηθητικά μέτρα όπως η κατάλυση ή η επαναιμάτωση του μυοκαρδίου δεν έχουν καλά μελετηθεί.

Οι πρωιμότερες πρωτοπαθείς μελέτες πρόληψης ήταν σχετικά με τη θεραπεία με β-αποκλειστές ασθενών με έμφραγμα μυοκαρδίου. Οι μελέτες αυτές αν και δεν σχεδιάστηκαν ειδικά για την εκτίμηση του κινδύνου αιφνιδίου θανάτου οι περισσότερες από τις αυτές έδειξαν ότι οι β-αποκλειστές μειώνουν τον κίνδυνο αιφνιδίου καρδιακού θανάτου ειδικά στους ασθενείς με χαμηλό κλάσμα εξώθησης (1). Η πλέον σημαντική μελέτη σχετικά με την αποτελεσματικότητα των αντιαρρυθμικών φαρμάκων ήταν η CAST η οποία ήλεγξε την υπόθεση ότι οι ασθενείς με έμφραγμα μυοκαρδίου και φαρμακευτικά κατασταλαμμένη εκτακτοσυστολική αρρυθμία θα παρουσίαζαν μείωση της

θνητότητας (2). Η ομάδα των ασθενών που ελάμβανε την αντιαρρυθμική αγωγή εμφάνισε αυξημένο κίνδυνο θανάτου, ειδικά, οι ασθενείς που ελάμβαναν φάρμακα της κατηγορίας IC. Άλλη μελέτη, η Survival with Oral d-Sotalol Trial, έδειξε επίσης αυξημένη θνητότητα στην ομάδα των ασθενών που ελάμβαναν d-sotalol. Δύο μεγάλες μελέτες με την Αμιοδαρόνη σε ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου, η EMIAT και η CAMIAT δεν έδειξαν όφελος στην επιβίωση (3). Άλλη ανάλυση έδειξε ότι η συνχορήγηση β-αποκλειστών και αμιοδαρόνης βελτιώνει την επιβίωση (4). Η υπόθεση αυτή όμως θα πρέπει να ελεχθεί σε προοπτική μελέτη. Η συμβολή φαρμάκων όπως η ασπιρίνη, οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου, και οι στατίνες, είναι δύσκολο να εκτιμηθούν σχετικά με την πρόληψη του αιφνιδίου καρδιακού θανάτου. Οι αντίστοιχες μελέτες δεν ήταν ικανές να εκτιμήσουν το ενδεχόμενο μείωσης του αιφνιδίου θανάτου, ενώ αντίθετα ήταν ισχυρές στο να δείξουν μείωση της καρδιοαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας σε ασθενείς με προϋπάρχουσα καρδιακή νόσο (5).

### ΠΡΟΛΗΨΗ ΑΙΦΝΙΔΙΟΥ ΚΑΡΔΙΑΚΟΥ ΘΑΝΑΤΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΑΜΦΡΑΓΜΑΤΟΣ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

#### Δευτεροπαθής πρόληψη

Δύο σχετικά μεγάλες και μία μικρότερη τυχαιοποιημένη μελέτη έδειξαν ότι ο κοιλιακός απινιδιστής υπερέρχει της αγωγής με φάρμακα της κατηγορίας III ή και των β-αποκλειστών στη μείωση της θνητότητας σε ασθενείς με αυτόματη επικίνδυνη για τη ζωή αρρυθμία. Οι μελέτες αυτές περιέλαβαν κυρίως ασθενείς οι οποίοι είχαν επιβιώσει καρδιακής ανακοπής προκληθείσας από κοιλιακή μαρμαρυγή ή κοιλιακή ταχυκαρδία.

#### Antiarrhythmic Versus Implantable Defibrillators Trial (AVID)

Η μελέτη AVID (6) τερματίστηκε νωρίς, όταν οι ασθενείς στην ομάδα του απινιδιστή είχαν 31% μειω-

μήνη θνητότητα σε σχέση με τους ασθενείς της ομάδας της αντιαρρυθμικής αγωγής (κυρίως αμιοδαρόνη) γεγονός το οποίο συσχετίζεται με παράταση του μέσου όρου ζωής κατά 2 (7) μήνες. Επομένως 88 ασθενείς απαιτούνται να ενταχθούν στην ομάδα του απινιδιστή για τρία χρόνια έτσι ώστε να προληφθούν 10 θάνατοι (11.3% απόλυτη μείωση). Η AVID επίσης έδειξε ότι οι ασθενείς με κλάσμα εξώθησης μικρότερο του 35% επωφελούνται από την εμφύτευση του ICD (40% μείωση του σχετικού κινδύνου θανάτου) σε σχέση με την αντιαρρυθμική αγωγή.

#### **Canadian Implantable Defibrillator Study**

Η μελέτη CIDS (7) έδειξε τάση μείωσης της θνητότητας στους ασθενείς με ICD (20% σχετική μείωση) σε σχέση με εκείνους που ελάμβαναν αμιοδαρόνη σε παρακολούθηση 36 μηνών. Η CIDS επίσης έδειξε ότι οι ασθενείς με κλάσμα εξώθησης μικρότερο του 35% είναι εκείνοι οι οποίοι επωφελούνται από την εμφύτευση του ICD (40% μείωση του σχετικού κινδύνου θανάτου) σε σχέση με την αντιαρρυθμική αγωγή.

#### **Cardiac Arrest Study Hamburg**

Η μελέτη CASH (8) συνέκρινε την θεραπεία με ICD σε σχέση με την φαρμακευτική αγωγή (αμιοδαρόνη ή μετοπρολόλη) και διαπιστώθηκε η τάση μείωσης του κινδύνου θανάτου στην ομάδα του ICD (23% σχετική μείωση).

### **Πρωτοπαθείς πρόληψη**

#### **Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT)**

Στη μελέτη MADIT (9) συνεκρίθη η ICD θεραπεία με τη συμβατική θεραπεία, κυρίως την αμιοδαρόνη σε ασθενείς με ισχαιμικής αιτιολογίας δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας (EF<35%), ασυμπτωματική μη εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία και προκληθείσα με κοιλιακή βηματοδότηση εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία. Η μελέτη έδειξε ότι η ICD θεραπεία μείωνε το σχετικό κίνδυνο θνητότητας κατά 54% σε σχέση με την συμβατική αγωγή. Η παράταση του μέσου όρου ζωής στη MADIT ήταν 10 μήνες. Ομοίως με τη CIDS και την AVID οι ασθενείς με το χαμηλότερο κλάσμα εξώθησης εμφάνιζαν και το μεγαλύτερο όφελος από τη θεραπεία με απινιδιστή.

#### **CoronaryArtery Bypass Graft Patch Trial (CABG)**

Στη μελέτη αυτή συνεκρίθη η ICD θεραπεία με τη συνηθισμένη θεραπεία σε 900 ασθενείς με κλάσμα εξώθησης < 36% και παθολογικά όψιμα δυναμικά που υποβλήθησαν σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη. Δεν

παρατηρήθηκε μείωση της θνητότητας στην ομάδα του απινιδιστή σε χρονικό διάστημα 32 μηνών παρακολούθησης. Στη CABG μελέτη οι περισσότεροι θάνατοι οφείλονταν σε μη αρρυθμιολογικά αίτια, γεγονός που πιθανώς να εξηγεί την απουσία οφέλους από τη θεραπεία με απινιδιστή (10).

#### **Multicenter Unsustained Tachycardia Trial (MUSTT)**

Η μελέτη αυτή συνέκρινε την αντιαρρυθμική θεραπεία με την φαρμακευτική αγωγή σε 704 ασθενείς με στεφανιαία νόσο, κλάσμα εξώθησης <40%, μη εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία και προκληθείσα εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία κατά τη διάρκεια κοιλιακής βηματοδότησης. Οι 351 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στην ηλεκτροφυσιολογικά κατευθυνόμενη αντιαρρυθμική αγωγή. Η ICD θεραπεία συστήνεται μόνο μετά από τουλάχιστον μία αποτυχία αντιαρρυθμικού φαρμάκου, ενώ για την αμιοδαρόνη μετά από δύο αποτυχημένες προσπάθειες αντιαρρυθμικής αγωγής. Στο χρονικό διάστημα παρακολούθησης των 39 μηνών ο κίνδυνος καρδιακής ανακοπής ή θανάτου ήταν σημαντικά μικρότερος στην ομάδα της ηλεκτροφυσιολογικά κατευθυνόμενης αντιαρρυθμικής αγωγής σε σχέση με τη συμβατική αγωγή. Εντούτοις η μείωση αυτή περιοριζόταν μόνο στους ασθενείς της ομάδας οι οποίοι είχαν λάβει ICD. Οι ασθενείς με ICD εμφάνισαν μείωση του θανάτου κατά 24% σε σχέση με τους ασθενείς της ομάδας της αντιαρρυθμικής αγωγής. Η ομάδα της αντιαρρυθμικής αγωγής δεν εμφάνιζε μείωση της θνητότητας σε σχέση με την ομάδα της άριστης φαρμακευτικής αγωγής (11).

#### **Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II (MADIT II)**

Η μελέτη αυτή σχεδιάστηκε για να διερευνήσει το κατά πόσο η θεραπεία με ICD είναι ικανή στο να προλαμβάνει το θάνατο σε ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου και χαμηλό κλάσμα εξώθησης (<30%). Τυχαιοποίηση σε αναλογία 3:2 έγινε μεταξύ της ICD θεραπείας και της συμβατικής φαρμακευτικής αγωγής. Η μελέτη τερματίστηκε νωρίς, μετά από συμμετοχή 1232 ασθενών, αφού παρατηρήθηκε μείωση της θνητότητας κατά 31% στην ομάδα του ICD. Η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Καρδιολογίας με βάση την MADIT II ταξινόμησε ως Class IIa την ένδειξη για εμφύτευση απινιδιστή σε ασθενείς με χαρακτηριστικά όμοια των ασθενών της μελέτης MADIT II (12).

#### **Cardiomyopathy Trial (CAT)**

Η μελέτη αυτή έδειξε ότι σε ασθενείς με συμπτωματική διατακτική μυοκαρδιοπάθεια (NYHA II, NYHA

III) πρόσφατης έναρξης (<9 μήνες) με κλάσμα εξώθησης <30% και χωρίς συμπτωματική κοιλιακή ταχυκαρδία δεν ενδείκνυται η εμφύτευση απινιδιστή για την πρωτοπαθή πρόληψη του αιφνίδιου θανάτου (13).

### Πρόληψη αιφνίδιου καρδιακού θανάτου σε άλλα καρδιακά νοσήματα

#### Υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια

Η υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια είναι μία σχετικά συνηθισμένη καρδιακή νόσος (1:500 στους ενήλικες) στην οποία ο αιφνίδιος καρδιακός θάνατος είναι η πλέον καταστροφική εκδήλωση, συμβαίνουσα συνήθως στους νέους και συχνά ασυμπτωματικούς ασθενείς. Η εμφύτευση απινιδιστή συστήνεται ως Class I στους ασθενείς με ιστορικό καρδιακής ανακοπής και Class IIa στη πρωτοπαθή πρόληψη επί παρουσίας δύο ή περισσότερων παραγόντων κινδύνου.

#### Αρρυθμογόνος Δυσπλασία της Δεξιάς Κοιλίας

Η αρρυθμογόνος δυσπλασία της δεξιάς κοιλίας αποτελεί μία από τις σημαντικότερες αιτίες αιφνίδιου καρδιακού θανάτου στην προ-στεφανιαία ηλικιακή ομάδα των ασθενών. Ο αιφνίδιος καρδιακός θάνατος συμβαίνει συχνότερα σε ασθενείς με εκτεταμένη νόσο στη δεξιά κοιλία αλλά και την επέκτασή της στην αριστερή κοιλία. Η ένδειξη Class I για την εμφύτευση απινιδιστή είναι για τους ασθενείς μετά από καρδιακή ανακοπή. Η ένδειξη Class IIa αφορά τους ασθενείς με εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία παρά την αντιαρρυθμική αγωγή όπως επίσης και σε εκείνους τους ασθενείς οι οποίοι θεωρούνται ότι ανήκουν στην ομάδα υψηλού κινδύνου.

#### Long QT Syndrome

Το Long QT Syndrome συσχετίζεται με υψηλό κίνδυνο αιφνίδιου καρδιακού θανάτου. Στη πρωτοπαθή πρόληψη περιλαμβάνονται η αποφυγή φαρμάκων που παρατείνουν το QT διάστημα, η αποφυγή των αθλημάτων καθώς και η χορήγηση β-αποκλειστών. Η δευτεροπαθής πρόληψη περιλαμβάνει την εμφύτευση απινιδιστή.

#### Σύνδρομο Brugada

Στο σύνδρομο Brugada η πρωτοπαθής πρόληψη αφορά την εμφύτευση απινιδιστή σε ασθενείς με συγκοπτικά επεισόδια ή κοιλιακή ταχυκαρδία ενώ η δευτεροπαθής πρόληψη συνίσταται στην εμφύτευση απινιδιστή σε ασθενείς με καρδιακή ανακοπή.

#### Wolff-Parkinson-White Syndrome

Σε ασθενείς με WPW σύνδρομο η επίπτωση του

αιφνίδιου καρδιακού θανάτου είναι 0.15%/έτος και οφείλεται σε εκφύλιση του φλεβοκομβικού ρυθμού σε κολπική μαρμαρυγή με ταχεία κοιλιακή απάντηση με συνέπεια την κοιλιακή μαρμαρυγή. Η πρωτοπαθής πρόληψη συνίσταται σε κατάλυση του δεματίου σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και ταχεία κοιλιακή απάντηση. Η δευτεροπαθής πρόληψη συνίσταται στην κατάλυση του δεματίου σε ασθενείς με ιστορικό κοιλιακής μαρμαρυγής.

### BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Yusuf S, Peto R, Lewis J, et al. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1985;27:335-71.
2. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo: the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med* 1991;324:781-8.
3. Cairns JA, Connolly SJ, Roberts R, et al. Randomised trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarisations: CAMIAT. *Lancet* 1997;349:675-82.
4. Boutitie F, Boissel JP, Connolly SJ, et al. Amiodarone interaction with beta-blockers: analysis of the merged EMIAT and CAMIAT databases. *Circulation* 1999; 99:2268-75.
5. Myerburg RJ, Mitrani R, Interian A, et al. Interpretation of outcomes of antiarrhythmic clinical trials: design features and population impact. *Circulation* 1998; 97:1514-21.
6. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. *N Engl J Med*. 1997;337:1576-1583.
7. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, et al. Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation* 2000;101:1297-1302.
8. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, et al. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation* 2000;102:748-754.
9. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia: Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1933-1940.
10. Bigger JT. Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary artery bypass graft surgery: Coronary Artery Bypass Graft (CABG) Patch Trial Investigators. *N Engl J Med* 1997;337:1569-1575.



11. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, et al. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease: Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J Med.* 1999;341:1882-1890.
12. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346:877-83.
13. Bansch D, Antz M, Boczor S, et al. Primary prevention of sudden cardiac death in idiopathic dilated cardiomyopathy: the Cardiomyopathy Trial (CAT). *Circulation* 2002;105:1453-8.

## Η ΥΠΟΛΙΠΙΔΑΙΜΙΚΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΩΝ ΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΩΝ ΕΠΕΙΣΟΔΙΩΝ

Θ. Γούναρης

Τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, (ΑΕΕ) παραμένουν ως η τρίτη αιτία θνησιμότητας διεθνώς, αλλά και μια από τις κύριες αιτίες αναπηριών με ανάλογες κοινωνικές και οικονομικές επιπτώσεις (1). Παρά την εισαγωγή της θρομβολυτικής αγωγής στην θεραπεία του οξέως θρομβωτικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και τις άλλες εμπειρικές θεραπείες, η αποτελεσματικότερη και καλύτερη μέθοδος μείωσης των (ΑΕΕ) παραμένει η πρόληψη (3,4).

Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει πέραν κάθε αμφιβολίας ότι υπάρχουν παράγοντες επικινδυνότητας που αυξάνουν τον κίνδυνο πρόκλησης ΑΕΕ σε μεμονωμένα άτομα, οι οποίοι χωρίζονται σε τρεις κατηγορίες:

- α) μη τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου
- β) τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου
- γ) και μερικώς τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου (4).

### ΜΗ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΙΜΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

**Ηλικία:** Είναι γνωστό ότι ο κίνδυνος για ΑΕΕ αυξάνει με την ηλικία. Χαρακτηριστικά ο κίνδυνος αυτός διπλασιάζεται ανά δεκαετία μετά την ηλικία των 55 ετών (5,7).

**Φύλο:** Γενικά το ΑΕΕ είναι συχνότερο στους άνδρες από τις γυναίκες εκτός από τις ηλικίες 35-44 ετών και πάνω από 85 ετών όπου το ΑΕΕ είναι συχνότερο στις γυναίκες. Οι θάνατοι όμως οι οφειλόμενοι σε ΑΕΕ είναι συχνότεροι στις γυναίκες από τους άνδρες (8).

**Φυλή και εθνικότητα:** Φαίνεται ότι στους μαύρους είναι συχνότερο το ΑΕΕ από ότι στους λευκούς. (ARIC study) (11). Η μεγαλύτερη συχνότητα υπέρτασης, σακχαρώδους διαβήτη και παχυσαρκίας φαίνεται ότι είναι το αίτιο. Στους Κινέζους και Ιάπωνες επίσης είναι συχνό το ΑΕΕ.

**Οικογενειακό ιστορικό:** Προηγούμενο ιστορικό ΑΕΕ στους γονείς, αποτελεί παράγοντα κινδύνου (12,13). Φαίνεται ότι γενετικοί παράγοντες κινδύνου για ΑΕΕ και ευαισθησία σε τέτοιους παράγοντες, ευθύνονται για αυτό. Μελέτες σε διδύμους απέδειξαν τα ανωτέρω (14).

### ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΙΜΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

**Υπέρταση:** Η υπέρταση είναι μείζων παράγων κινδύνου για ΑΕΕ, αποφρακτικό ή αιμορραγικό (15). Η συχνότητα του ΑΕΕ αυξάνει με την αύξηση τόσο της συστολικής, όσο και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης. Σοβαρά στοιχεία της τελευταίας 30ετίας αποδεικνύουν, ότι ο έλεγχος της αρτηριακής υπέρτασης οδηγεί στην πρόληψη του ΑΕΕ, αλλά και την πρόληψη ή την μείωση του κινδύνου της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας και της νεφρικής ανεπάρκειας.

Ειδικότερα την τελευταία 10ετία, κλινικές μελέτες έδειξαν ότι ο έλεγχος της αρτηριακής υπέρτασης στους ηλικιωμένους προλαμβάνει το ΑΕΕ.

Ενδεικτικά αναφέρεται ότι στην Syst-Eur Trial που περιελάμβανε 4695 ασθενείς, η ομάδα που ελάμβανε ενεργό θεραπεία, είχε μείωση των ΑΕΕ κατά 42%, συγκριτικά με αυτήν που ελάμβανε Placebo (19). Στην μελέτη SHEP (Systolic Hypertension in the elderly Program) υπήρχε παρόμοιο αποτέλεσμα (36% μείωση ΑΕΕ στην ομάδα που ελάμβανε ενεργό θεραπεία) (20).

**Κάπνισμα:** Το ενεργό αλλά και το παθητικό κάπνισμα έχει αναγνωριστεί ως μείζων παράγων κινδύνου. Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός του καπνίσματος είναι πολυπαραγοντικός επιδρώντας στα αγγεία και την γλοιότητα του αίματος. Έχει αποδειχθεί ότι το κάπνισμα αυξάνει το ινοδωγόνο, αυξάνει την συσσώρευση των αιμοπεταλίων, μειώνει τα επίπεδα της υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (HDL) και αυξάνει τον αιματοκρίτη (29,23).

Στοιχεία από πολλές πληθυσμιακές μελέτες αποδεικνύουν ότι το ήμισι περίπου των ΑΕΕ οφείλονται στο ενεργό ή παθητικό κάπνισμα (σχετικός κίνδυνος

18% στους ενεργούς καπνιστές και 12% στους παθητικούς καπνιστές) (24,25).

**Διαβήτης, Υπερινσοουλιναιμία και Αντίσταση στην Ινσουλίνη:** Οι ινσουλινοεξαρτώμενοι διαβητικοί έχουν ηυξημένη ευαισθησία στην αθηροσκλήρωση και ηυξημένη επίπτωση αθηρογόνων παραγόντων κινδύνου, όπως υπέρταση, παχυσαρκία και δυσλιπιδαιμίες (30,31).

**Ασυμπτωματική στένωση καροτίδων:** Η στένωση των καροτίδων είναι αρκετά συχνή, είναι χαρακτηριστικό ότι στην Cardiovascular Health Study στένωση καροτίδων ανω του 50% είχαν οι 7% των ανδρών και οι 5% των γυναικών ηλικίας ανω των 65 ετών (33). Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι ο κίνδυνος για ΑΕΕ αλλά και στεφανιαία νόσο αυξάνει όσο η στένωση των καρωτίδων είναι μεγαλύτερη. Είναι χαρακτηριστικό ότι ο ετήσιος κίνδυνος για ΑΕΕ είναι 3,2% σε ασθενείς με 60% στένωση καρωτίδων (35,36).

**Μαρμαρυγή των κόλπων:** Ο ετήσιος κίνδυνος ΑΕΕ σε ασθενείς με μαρμαρυγή των κόλπων κυμαίνεται από 3% έως 5% και ευθύνεται για το 50% των θρομβοεμβολικών ΑΕΕ (37). Ανάλυση πέντε μελετών (AF-ASAK, BAATAF, SPAFI, SPINAF και CAFA), έδειξε ότι ο σχετικός κίνδυνος για θρομβοεμβολικά επεισόδια μειώθηκε στους ασθενείς με μαρμαρυγή των κόλπων που λάμβαναν warfarin κατά 68%. (38).

**Αλλά καρδιαγγειακά νοσήματα:** Σε αυτά περιλαμβάνονται η διατακτική καρδιομυοπάθεια, βαλβιδικά νοσήματα και συγγενή καρδιακά νοσήματα. Είναι γνωστό επίσης ότι το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, αλλά και καρδιαγγειακή χειρουργική επέμβαση συχνά συνοδεύεται από ΑΕΕ (43).

**Δρεπανοκυτταρική αναιμία:** Η επίπτωση του ΑΕΕ σε ασθενείς με ομόζυγο δρεπανοκυτταρική αναιμία ηλικίας ανω των 20 ετών είναι ανω του 11% (48).

## ΥΠΕΡΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ

Παραδοσιακά, οι δυσλιπιδαιμίες οι ανωμαλίες δηλαδή στα επιθυμητά επίπεδα των τριγλυκεριδίων (TG), της ολικής χοληστερόλης (CH), των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (LDL) και της (HDL), είχαν ενοχοποιηθεί ως παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο αλλά όχι για εγκεφαλικά επεισόδια. Πρόσφατες όμως μελέτες δείχνουν ότι υπάρχει σχέση μεταξύ δυσλιπιδαιμιών και ΑΕΕ όπως επίσης έδειξαν, ότι ο κίνδυνος για ΑΕΕ αλλά και ο βαθμός στένωσης των καρωτίδων μπορεί να μειωθεί με χρήση υπολιπιδαιμικών φαρμάκων.

Μεγάλη μετανάλυση 45 μελετών που περιελάμβανε 450.000 ασθενείς και δημοσιεύτηκε το 1995, καμιά συσχέτιση δεν απέδειξε μεταξύ επιπέδων χολη-

στερόλης και ΑΕΕ (49).

Και το θέμα περιπλέκεται περισσότερο από μελέτες που δείχνουν αντιστρόφως ανάλογη συσχέτιση μεταξύ ολικής χοληστερόλης και αιμορραγικού εγκεφαλικού επεισοδίου με μεγαλύτερη συχνότητα θανατηφόρων αιμορραγικών εγκεφαλικών επεισοδίων σε αυτούς που τα επίπεδα χοληστερόλης είναι < 160mg/dl (50,51). Στις μελέτες όμως που συμπεριλήφθησαν στην ανωτέρω μετανάλυση τα περισσότερα των ΑΕΕ ήταν θανατηφόρα και δεν υπήρχε καταμερισμός ισχαιμικών και αιμορραγικών επεισοδίων. Άλλες όμως μελέτες έδειξαν θετική συσχέτιση μεταξύ ηυξημένων επιπέδων χοληστερόλης και ισχαιμικών ΑΕΕ. Η μελέτη Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) απέδειξε αύξηση των θανάτων μεταξύ ανδρών με υψηλά επίπεδα χοληστερόλης (52). Η σχετική επικινδυνότητα ήταν 1,8 για αυτούς που τα επίπεδα χοληστερόλης ήταν μεταξύ 240-279 mg/dL και 2,6 για αυτούς  $\geq$  280mg/dL. Στην μελέτη Honolulu Heart Program υπήρχε μια συνεχής προοδευτική αύξηση της στεφανιαίας νόσου και των θρομβοεμβολικών εγκεφαλικών επεισοδίων με την αύξηση των επιπέδων της ολικής χοληστερόλης. Από ετέρου μια αντιστρόφως ανάλογη συσχέτιση μεταξύ επιπέδων HDL και ΑΕΕ απέδειχθη στην Oxfordshire Community και στη Northern Manhattan Stroke Study (53-55). Μελέτες με υπερήχους έχουν αποδείξει συσχέτιση μεταξύ δυσλιπιδαιμιών και αθηροσκλήρωσης καρωτίδων και σκλήρυνση του μέσου χιτώνα των αγγείων (33,34).

Μελέτες "θεραπευτικής παρέμβασης" που έγιναν στο παρελθόν με χρήση υπολιπιδαιμικών φαρμάκων δεν έδειξαν μείωση του κινδύνου για ΑΕΕ (56). Πρόσφατες σχετικά μελέτες με χρήση υπερηχογραφικών μετρήσεων έδειξαν ότι μείωση των επιπέδων της LDL με χρήση b-hydroxy-b-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors (στατίνες) αναστέλουν την πρόοδο της ασυμπτωματικής αθηροσκλήρωσης (34,56-60).

Μελέτες με χρησιμοποίηση στατινών έχουν δείξει μείωση του κινδύνου για ΑΕΕ σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο και ηυξημένα επίπεδα χοληστερόλης αλλά και σε ασθενείς με μικρή η ορακή αύξηση επιπέδων χοληστερόλης (61-66). Στη μεγάλη μελέτη Scandinavian Simvastatin Survival Study (45) που συμπεριέλαβε 4444 ασθενείς με ηυξημένα επίπεδα χοληστερόλης και στεφανιαία νόσο, η ομάδα των ασθενών που λάμβανε σιμβαστατίνη είχε μείωση των μη εμβολικών ΑΕΕ κατά 51% και των παροδικών ΑΕΕ κατά 35% (61). Στηριζόμενο στη μελέτη αυτή το FDA (Food and Drug Administration) ενέκρινε ως ένδειξη στη σιμβαστατίνη, τη μείωση του κινδύνου για πρώτο ΑΕΕ ή παροδικό ΑΕΕ σε ασθενείς με υψηλά επίπεδα ολικής

κοληστερόλης και στεφανιαία νόσο. Μεταγενέστερη μελέτη η West of Scotland Primary Prevention study (WOSCOPS) έδειξε μείωση κατά 11% των ΑΕΕ σε άνδρες με στεφανιαία νόσο και υπερκοληστερολαιμία που πήραν θεραπεία με πραβαστατίνη (67).

Η μελέτη Cholesterol And Recurrent Events (CARE), εξήτασε την αποτελεσματικότητα της προβαστατίνης στην μείωση των επιπέδων της χοληστερόλης σε 4159 ασθενείς που υπέστησαν ένα καρδιακό επεισόδιο τα δυο προηγούμενα χρόνια και έδειξε μείωση των ΑΕΕ ή των παροδικών ΑΕΕ κατά 32% (68). Κατόπιν αυτών η πραβαστατίνη έχει ένδειξη από το FDA για χρήση προς μείωση του κινδύνου για ΑΕΕ ή παροδικά ΑΕΕ σε ασθενείς που είχαν καρδιακό επεισόδιο και έχουν φυσιολογικά επίπεδα χοληστερόλης.

Πολλές μεταanalύσεις απέδειξαν το όφελος για την πρόληψη των ΑΕΕ με χρήση στατινών σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο (66,69,70). Ο μηχανισμός με τον οποίο οι στατίνες μειώνουν τον κίνδυνο για ΑΕΕ δεν είναι πλήρως εξακριβωμένος. Φαίνεται ότι εκτός των μετατροπών και τη μείωση των λιποπρωτεϊνών, οι στατίνες μειώνουν τα ΑΕΕ με μηχανισμούς άλλους που δεν έχουν σχέση με την υπολιπιδαιμική τους δράση, αλλά δια βελτίωσης της λειτουργίας του ενδοθηλίου, της σταθεροποίησης της αθηροσκληρωτικής πλάκας και δια αντιθρομβωτικής, νευροπροστατευτικής και αντιφλεγμονώδους, ενέργειας (71-75). Ειδικότερα για την αντιφλεγμονώδη ενέργεια της πραβαστατίνης η μελέτη CARE έδειξε, ότι πλην της μείωσης των αγγειακών επεισοδίων και των ΑΕΕ με την χρήση της πραβαστατίνης, έχουμε και μια σημαντική μείωση των επιπέδων CRP σε διάρκεια 5 ετών, ενώ είχαμε αύξηση της CRP στους ασθενείς που ελάμβαναν Placebo.

Η λιποπρωτεΐνη (α) [Lp(α)], μια λιποπρωτεΐνη ομόλογος του πλασμινογόνου, (76) έχει αναγνωρισθεί ως παράγων κινδύνου για στεφανιαία νόσο, οι μελέτες όμως που υπάρχουν για το ρόλο της Lp(α) ως παράγων κινδύνου για ΑΕΕ είναι αντικρουόμενες. Μελέτη που έγινε στην Ιαπωνία συμπεραίνει ότι η Lp(α) είναι παράγων κινδύνου για ΑΕΕ σε νέους άνδρες (78). Άλλη πληθυσμιακή μελέτη προοπτικής στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής δεν αναγνώρισε την Lp(α) ως παράγοντα κινδύνου για ΑΕΕ (77).

Συμπερασματικά ασθενείς με ηυξημένα επίπεδα χοληστερόλης πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία όπως αυτή προβλέπεται στο National Cholesterol Education Program II (79). Στους ασθενείς με εγκατεστημένη στεφανιαία νόσο και ηυξημένα επίπεδα LDL χοληστερόλης πρέπει να συστήνεται θεραπεία με στατίνη. Χρειάζονται όμως περισσότερες μελέτες, για να θεμελιώσουν το ρόλο της Lp(α) ως ανεξάρτητου

παράγοντα κινδύνου.

Θεωρούμε σκόπιμο για την σφαιρική παρουσίαση και αντιμετώπιση του θέματος να αναφέρουμε μερικά στοιχεία για τους μερικώς τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου.

## ΜΕΡΙΚΩΣ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΙΜΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

### Παχυσαρκία

Η παχυσαρκία (body mass index [BMI] = 30 kg/m<sup>2</sup>) προδιαθέτει γενικά για καρδιαγγειακά νοσήματα αλλά και για ΑΕΕ, δεδομένου ότι σχετίζεται με ηυξημένη αρτηριακή πίεση, σακχαρώδη διαβήτη και δυσλιπιδαιμίες, που είναι παράγοντες κινδύνου για ΑΕΕ. Πολλές μελέτες συμπεραίνουν ότι η κεντρική παχυσαρκία, περισσότερο του ηυξημένου BMI σχετίζεται με επικινδυνότητα για ΑΕΕ. Ο σχετιζόμενος και με την ηλικία κίνδυνος είναι στους άνδρες 2,33 (79). Στις γυναίκες, ο σχετικός κίνδυνος με την αύξηση του BMI για ισχαιμικό ΑΕΕ κυμαίνεται από 1,75 μέχρι 2,37 με BMI ≥ 32.

Δια τους λόγους αυτούς τελευταίες μελέτες αναγνωρίζουν ότι η κεντρική παχυσαρκία στους άνδρες, και η αύξηση του βάρους στις γυναίκες αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για ΑΕΕ.

### Σωματική άσκηση

Η τακτική σωματική άσκηση μειώνει τον κίνδυνο για καρδιαγγειακά νοσήματα και πρώιμο θάνατο. Έχει όμως αποδειχθεί ότι η σωματική άσκηση μειώνει και τον κίνδυνο για ΑΕΕ. (The Framingham Heart Study Program και Oslo Study για τους άνδρες, και Nurses' Health Study και Copenhagen City Heart Study για τις γυναίκες) (80-84). Η προστατευτική επίδραση της σωματικής άσκησης για ΑΕΕ μπορεί μερικώς να αποδοθεί στην σχέση που έχει με άλλους παράγοντες κινδύνου για ΑΕΕ, όπως η υπέρταση, τα καρδιαγγειακά νοσήματα (84), ο σακχαρώδης διαβήτης, (85) και το βάρος του σώματος. Αλλά και άλλοι βιολογικοί μηχανισμοί συνδέονται με την σωματική άσκηση, όπως η μείωση του ινοδογόνου και της συσσωρευτικότητας των αιμοπεταλίων, η αύξηση της δράσης του ιστικού πλασμινογόνου (tPA) και η αύξηση της HDL (86-89).

Γενικά είναι παραδεκτό και αυτό πρέπει να συνιστάται ότι είναι αναγκαία καθημερινή σωματική άσκηση διάρκειας ≥ των 30 λεπτών της ώρας (90).

### Δίαιτα

Δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι οι βιταμίνες E και C η

τα καρότινοειδή μειώνουν τον κίνδυνο για ΑΕΕ (91). Ενδεχομένως δίαιτα πλούσια σε φρούτα και λαχανικά να είναι προστατευτική για ΑΕΕ (92).

### Οινοπνευματώδη ποτά

Τα δεδομένα για την σχέση οινοπνευματωδών με τα ΑΕΕ είναι αντικρουόμενα αλλά φαίνεται ότι εξαρτώνται από την ποσότητα. Για τα αιμορραγικά επεισόδια μελέτες έχουν δείξει ότι η κατάχρηση οινοπνευματωδών ποτών έχει άμεση σχέση. (93-95) Για τα ισχαιμικά εγκεφαλικά έμφρακτα, η χρόνια κατάχρηση οινοπνευματωδών αλλά και η οξεία μέθη συνοδεύονται με ηυξημένο κίνδυνο στους νέους ενήλικες (96). Στην μέση ηλικία ο κίνδυνος αυξάνει στους άνδρες, που κάνουν κατάχρηση οινοπνευματωδών.

Μερικές μελέτες έχουν δείξει μια J μορφής δοσοεξαρτώμενη σχέση μεταξύ χρήσης οινοπνευματωδών και κινδύνου για ισχαιμικού ΑΕΕ, με μια προστατευτική επίδραση γι' αυτούς που καταναλίσκουν μέχρι 2 ποτά ημερησίως όταν συγκρίνονται με αυτούς που δεν κάνουν χρήση οινοπνευματωδών ποτών (97-99). Ο μηχανισμός που τα οινοπνευματώδη ποτά αυξάνουν τον κίνδυνο για ΑΕΕ αποδίδεται στην αύξηση της αρτηριακής πίεσης, την υπερπηκτικότητα, τις καρδιακές αρρυθμίες και την μείωση της εγκεφαλικής ροής.

Υπάρχουν όμως ενδείξεις ότι η μέτρια κατανάλωση οινοπνευματωδών ποτών μειώνει τον κίνδυνο για στεφανιαία νόσο, αυξάνει την HDL χοληστερόλη, και αυξάνει τον ενδογενή tPA.

Γενικά πρέπει να συνιστάται ο περιορισμός της κατανάλωσης οινοπνευματωδών ποτών στα 2 ποτά ημερησίως για τους άνδρες και στο 1 ποτό για τις γυναίκες (100).

### Υπερομοκυστεϊναιμία

Υπάρχουν αρκετές μελέτες που δείχνουν τη συσχέτιση της υπερομοκυστεϊναιμίας και του ΑΕΕ.

Το φολικό οξύ μαζί με βιταμίνες Β6 και Β12 φαίνεται ότι μειώνουν τα επίπεδα της ομοκυστεϊνης του πλάσματος, αλλά δεν υπάρχουν μελέτες που να αποδεικνύουν ότι η μείωση αυτή μειώνει και τον κίνδυνο για ΑΕΕ (102).

### Τοξικές ουσίες

Η χρήση τοξικών ουσιών αυξάνει τον κίνδυνο για ΑΕΕ σύμφωνα με ορισμένες μελέτες μέχρι και 7 φορές (103,104).

### Υπερπηκτικότητας

Η σχέση συνδρόμων υπερπηκτικότητας και φλεβικών θρομβώσεων είναι βεβαία, δεν έχει όμως πλήρως βεβαιωθεί παρόμοια σχέση με θρομβώσεις σε εγκεφαλικές αρτηρίες.

Σε μερικές μελέτες έχει αποδειχθεί συσχέτιση των αντιφωσφολιπιδαιμικών αντισωμάτων (α) PL και των ισχαιμικών ΑΕΕ.

Οι παράγοντες πηκτικότητας, [παράγων V Leiden, θρομβίνη (mutation 20210), έλλειψη πρωτεΐνης C, S η αντιθρομβίνης III], είναι επίσης παράγοντες κινδύνου.

### Θεραπείες ορμονικής υποκατάστασης

Τα αποτελέσματα μελετών που αφορούν στη σχέση της μετεμηνόπαυσιακής ορμονικής υποκατάστασης και του κινδύνου για ΑΕΕ είναι ουδέτερα η αντικρουόμενα δεδομένου, ότι η Framingham Heart Study δείχνει 2,60 φορές αύξηση του σχετικού κινδύνου για ΑΕΕ μεταξύ των γυναικών που ελάμβαναν ορμονική υποκατάσταση (106).

### Φλεγμονώδης Αντίδραση

Η αθηροσκλήρωση που είναι η συχνότερη αιτία του ΑΕΕ πιστεύεται τώρα ότι οφείλεται σε χρόνια φλεγμονώδη αντίδραση (107-109).

Ο τραυματισμός του ενδοθηλίου προκαλεί έναρξη φλεγμονώδους αντίδρασης που τελικά οδηγεί στην αθηροσκλήρωση. Χρόνιες μικροβιακές φλεγμονές όπως Chlamydia Pneumoniae, ενδεχομένως ευθύνονται για την έναρξη φλεγμονώδους αντίδρασης που τελικά οδηγεί σε αθηροσκλήρωση, επέκταση αθηροσκλήρωσης ή σε αστάθεια της αθηροσκληρωτικής πλάκας (110-113). Πολλές μελέτες συμπεραίνουν σχέση οξείας φλεγμονής και ΑΕΕ και είναι γνωστό ότι η CRP αυξάνει στους καπνιστές.

Δεδομένα από τυχαιοποιημένες μελέτες προοπτικής, συμπεραίνουν ότι μέρος της αποτελεσματικότητας των στατινών και της ασπιρίνης στην πρόληψη των ΑΕΕ οφείλεται στην αντιφλεγμονώδη δράση τους (114,74).

Συμπερασματικά θα λέγαμε ότι η υπολιπιδαιμική θεραπεία αποτελεί σημαντικό παραγοντα πρόληψης των ΑΕΕ, χρειάζονται, όμως πολλές ακόμη μελέτες για να κατανοήσουμε την διαφορετικότητα των παραγόντων κινδύνου, μεταξύ διαφορετικών εθνικών ομάδων πληθυσμού, η τις διαφορές που υπάρχουν μεταξύ ανδρών και γυναικών για ΑΕΕ. Παρά την μεγάλη πρόοδο που έχει συντελεσθεί στην θεραπεία του οξέως ΑΕΕ αλλά και στην αποκατάσταση του

ασθενούς, η πρόληψη αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο στην θεραπεία των νοσημάτων φθοράς.

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Broderick J, Kothari R, et al. The Greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study: preliminary first ever and total incidence rates of stroke among blacks. *Stroke*. 1998;29:414-421.
2. American Heart Association. *Economic Cost of Cardiovascular Diseases*. Available at: <http://www.americanheart.org/statistics/10econom.html>. Accessed September 2000.
3. Gorelick PB. Stroke prevention. *Arch Neurol*. 1995; 52:347-355.
4. Sacco RL, Benjamin EJ, Broderick JP, et al. American Heart Association Prevention Conference IV: prevention and rehabilitation of stroke: risk factors. *Stroke*. 1997;28:1507-1517.
5. Brown RD, Whisnant JP, Sicks JD, et al. Stroke incidence, prevalence, and survival: secular trends in Rochester, Minnesota, through 1989. *Stroke* 1996; 27:373-380.
6. Whisnant JP. Modeling of risk factors for ischemic stroke: the Willis Lecture. *Stroke*. 1997;28:1840-1844.
7. Wolf PA, D'Agostino RB, O'Neal MA, et al. Secular trends in stroke incidence and mortality: the Framingham Study. *Stroke*. 1992;23: 1551-1555.
8. Sacco RL, Boden-Albala B, Gam R, et al. Stroke incidence among white, black and Hispanic residents of an urban community: the Northern Manhattan Stroke Study. *Am J Epidemiol*. 1998;147:259-268.
9. Gorelick PB. Cerebrovascular disease in African Americans. *Stroke*. 1998;29:2656- 2664.
10. Howard J, Anderson R, Sorlie P, et al. Ethnic differences in stroke mortality between 14. non-Hispanic whites, Hispanic whites, and blacks: the National Longitudinal Mortality Study. *Stroke*. 1994;25:2120-2125.
11. Rosamond WD, Folsom AR, Chambless LE, et al. Stroke incidence and survival among middle-aged adults: 9-year follow-up of the atherosclerosis Risk in communities (ARIC) cohort. *Stroke*. 1999;30: 736-743
12. Welin L, Svardsudd K, Wilhelmsen L, et al. Analysis of risk factors for stroke in a cohort of men born in 1913. *N Engl J Med*. 1987;317:521-526.
13. Kiely DK, Wolf PA, Cupples LA et al. Familial aggregation of stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1993;24:1366-1371.
14. Brass LM, Isaacsohn JL, Merikangas KR, et al. A study of twins and stroke. *Stroke*. 1992;23:221-223.
15. Wolf PA. Cerebrovascular risk. In: Izzo JL Jr, Black HR, Goodfriend TL, et al. *Hypertension Primer: The Essentials of High Blood Pressure*. Baltimore, Md: Lippincott Williams and Wilkins; 1999.
16. MacMahon S, Peto R, Cutler J, et al. Blood pressure stroke and coronary heart disease, part 1: prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias *Lancet*. 1990;335:765-774.
17. Veterans Administration Cooperative Study Group of Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension, II: results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 though 114 mm Hg. *JAMA*. 1970;213:1143-1152.
18. Veterans Administration Cooperative Study Group of Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension: results in patients with diastolic blood pressure averaging 115 though 129 mm Hg. *JAMA*. 1967;202:1028-1034.
19. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension: the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet*. 1997;350:757-764.
20. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991;265:3255-3264.
21. Burt VL, Cutler JA, Higgins, et al. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the adult US population: data from the health examination surveys, 1960 to 1991. *Hypertension*. 1995;26:60-69.
22. Kool MJ, Hoeks Struijker Boudier HA, et al. Short and long term effects of smoking on arterial wall properties in habitual smokers. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22:1881-1886.
23. Cruickshank JM, Neil-Dwyer G, Dorrance DE, et al. Acute effects of smoking on blood pressure and cerebral blood flow. *J Hum Hypertens*. 1989;3:443-449.
24. Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ*. 1989; 298:794.
25. Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, et al. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22:312-318.
26. National Center of Health Statistics. *Healthy People 2000 Review, 1989-1999*. Hyattsville, Md: US Dept OF Health and Human Services; 1999.
27. Kawachi I, Coltiz GA, Stampfer MJ, et al. Smoking cessation and decreased risk of stroke in women. *JAMA*. 1993;269:22-236.
28. Wolf PA, D'Agostino RB, Kannel WB, et al. Cigarette smoking as a risk factor of stroke: the Framingham study. *JAMA*. 1988;259:1025-1029.
29. Bonita R, Duncan J, Truelsen T, et al. Passive smoking as well as active smoking increases the risk of acute stroke. *Tob Control*. 1999;8:156-160.
30. Baillie GM, Sherer JT, Weart CW. Insulin and coronary artery disease: is syndrome X the unifying hypothesis? *Ann Pharmacother*. 1998;32:233-247.
31. Burchfiel CM, Curb JD, Rodriguez BL, et al. Glucose intolerance and 22-year old stroke incidence: the

- Honolulu Heart Programe. *Stroke*.1994;25:951-957.
32. Kannel, WB,McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham Study. *JAMA*.1979;241:2035-2038.
  33. O' Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al.Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study; the CHS Collaborative Research Group. *Stroke*. 1992 ;23;1752-1760.
  34. Fine-Edelsstein JS, Wolf pa, O' Leary DH,et al. Precursors of extracranial carotid atherosclerosis in the Framingham Study. *Neurology*. 1994;44;1046-1050.
  35. Barnett HJ, Gunton RW, Eliasziw M, et al. Causes and severity of ischemic stroke in patients with internal carotid artery stenosis. *JAMA*. 2000;283:1429-1436.
  36. Inzitari D, Eliasziw M, Gates P, et al. The causes and risk of stroke in patients with asymptomatic internal carotid artery stenosis. *N Engl J Med*. 2000;342:1693-1700.
  37. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study . *Stroke*. 1991;22:983-988.
  38. Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, et al. Placebo controlled, randomized trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation: Copenhagen AFASAK study. *Lancet*. 1989;1:175-179;
  39. Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 1990;22:1505-1511.
  40. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Stroke prevention in atrial fibrillation study: final results. *Circulation*. 1991;84:527-539.
  41. Ezekowitz MD, Bridges SL, James KE, ET AL. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation: Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med*. 1992; 327:1406-1412.
  42. Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, et al. Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) Study. *J Am Coll Cardiol*. 1991;18:349-355.
  43. Di Pasquale G, Urbinati S, Pinelli G. Cardiac investigation in patients with cerebrovascular disease .In: Ginsberg M, Bogousslavsky J. *Cerebrovascular disease: Pathophysiology, Diagnosis and Management*. Malden, Mass: Blackwell Science; 1998.
  44. Rokey R, Rolak LA, Harati Y, et al. Coronary artery disease in patients with cerebrovascular disease: a prospective study. *Ann Neurol*.1984;16:50-53.
  45. Hertzner NR, Lees CD. Fatal myocardial infarction following carotid endarterectomy: three hundred thirty –five patients followed 6-11 years after operation. *Ann Surg*.1981;194:21-218.
  46. Shah S, Vanclay F, Cooper B. Predicting discharge status at commencement of stroke rehabilitation. *Stroke*. 1989;20:766-769.
  47. Komrad MS, Coffey C, Coffey KS, et al. Myocardial infarction and stroke. *Neurology*.1984;34:1403-1409.
  48. Ohene-Frempong K,Weiner SJ, Sleeper LA, et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood* .1998;91:288-294.
  49. Qizilbash N, Lewington S, Duffy S, et al. Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13 000 strokes in 450 000 people in 45 prospective cohorts: Prospective Studies Collaboration. *Lancet*. 1995;346:1647-1653.
  50. Ueshima H, Iida M, Shimamoto T, et al.Multivariate analysis of risk factors for stroke: eight-year follow-up study of farming villages in Akita Japan. *Prev Med*. 1980;9:722-740.
  51. Lindstrom E, Boysen G, Nyboe J. Influence of total cholesterol, high density lipoprotein cholesterol, and triglycerids on risk of cerebrovascular disease: the Copenhagen City Heart Study. *BMJ*. 1994;309:11-15.
  52. Iso H, Jacobs DR Jr, Wentworth D, et al. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,997 men screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *N Engl J Med*. 1989;329:904-910.
  53. Qizilbash N, Jones L, Warlow C, et al. Fibrinogen and lipid concentrations as risk factors for transient ischaemic attacks and minor ischaemic strokes. *BMJ*. 1991;303:605-609.
  54. Kargman DE, Tuck C, Berglund LF, et al. High density lipoprotein: a potentially modifiable stroke risk factor: the Northern Manhattan Stroke Study. *Neuroepidemiology*. 1996;15: 20S. Abstract.
  55. Kargman DE, Tuck C, Berglund LF, et al. Elevated high density lipoprotein levels are more important in atherosclerotic ischemic stroke subtypes: the Northern Manhattan Stroke Study. *Ann Neurol*. 1998;44:442-443. Abstract.
  56. Atkins D, Psaty BM, Koepsell TD, et al. Cholesterol reduction and the risk for stroke in men: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med*. 1993;119:136-145.
  57. Blankenhorn DH, Selzer RH, Crawford DW, et al. Beneficial effects of colestipol-niacin therapy on the common carotid artery: two and four year reduction of intima-media thickness measured by ultrasound. *Circulation*.1993;88:20-28.
  58. Furberg CD, Adams HP Jr, Applegate WB, et al. Effect of lovastatin on early carotid atherosclerosis and cardiovascular events: Asymptomatic Carotid Artery Progression Study (ACAPS) research group. *Circulation*. 1994;90:1679-1687.
  59. Crouse JR, III, Byington RP, Bond MG, et al. Pravastatin, Lipids, and Atherosclerosis in the Carotid Arteries (PLAC-II). *Am J Cardiol*. 1995;75:455-459.
  60. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, et al. Reduction in carotid arterial wall thickness using lovastatin and dietary therapy: a randomized controlled clinical trial. *An Intern Med*. 1996;124:548-556.
  61. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* . 1994;

- 344:1383-1389
62. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels: Cholesterol and Recurrent Events trial investigators. *N Engl J Med.*1996;335: 1001-1009.
  63. LIPID Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels: the Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) study group. *N Engl J Med.* 1998;339:1349-1357.
  64. Byington RP, Jukema JW, Salonen JT, et al. Reduction in cardiovascular events during pravastatin therapy: pooled analysis of clinical events of the Pravastatin Athero-sclerosis Intervention Program. *Circulation.* 1995; 92:2419-2425.
  65. Hebert PR, Gaziano JM, Chan KS, et al. Cholesterol lowering with statin drugs, risk of stroke, and total mortality: an overview of randomized trials. *JAMA.* 1997; 278:313-321.
  66. Blauw GJ, Lagaay AM, Smelt AH, et al. Stroke, statins, and cholesterol: a meta analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials with HMG-Co. A reductase inhibitors. *Stroke.*1997;28:946-950.
  67. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia: West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med.* 1995;333:1301-1307.
  68. Plehn JF, Davis BR, Sacks FM, et al.Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin: the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) study. *Circulation.*1999;99:216-223.
  69. Kagan A, Popper JS, Rhoads GG. Factors related to stroke incidence in Hawaii Japanese men: the Honolulu Heart Study. *Stroke.* 1980;11:14-21.
  70. Bucher HC, Griffith LE, Guyatt GH. Systematic review on the risk and benefite of different cholesterol-lowering interventions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999; 19:187-195
  71. Rosenson RS, Tangney CC. Antiatherothrombotic properties of statins: implications for cardiovascular event reduction. *JAMA.* 1998;279:1643-1650.
  72. Delanty N,Vaughan CJ.Vascular effects of statins in stroke. *Stroke.*1997;28:23152-320.
  73. Enders M, Laufs U, Haung Z, et al. Stroke protection by 3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA reductase inhibitors mediated by endothelial nitric oxide synthase. *Proc Nail Acad Sci USA.* 1998;95:8880-8885.
  74. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, et al. Long term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein:the Cholesterol And Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation.* 1999;100:230-235. 22.
  75. Vaughman CJ, Delanty N. Neuroprotective properties of statins in cerebral ischemia and stroke. *Stroke.* 1999;30:1060-1973.
  76. McLean JW, Tomlinson JE, Kuang W-J, et al. c DNA sequence of human apolipoprotein (a) is homologous to plasminogen. *Nature.* 1987;300:132-137.
  77. Nguyen TT, Ellefson RD, Hodge DO, et al.Predictive value of electrophoretically detected lipoprotein(a) for coronary heart disease and cerebrovascular disease in a community-based cohort of 9936 men and women *Circulation.*1997;96:1390-1397.
  78. Nagayama M, Shinohara Y, Nagayama T. Lipoprotein (a) and ischemic cerebrovascular disease in young adults. *Stroke.*1994;25:74-78.
  79. Walker SP, Rimn EB, Ascherio A, et al.Body size and fat distribution as predictors of stroke among US men. *Am J Epidemiol.* 1996;144:1143-1150.
  80. Fletcher GF. Exercise in the prevention of stroke. *Health Rep.*1994;6:106-110.
  81. Abbott RD, Rodriguez BL, Burchfiel CM, et al. Physical activity in older middle – aged men and reduced risk of stroke: the Honolulu Heart Program. *Am J Epidemiol.* 1994;139:881-893.
  82. Kiely DK, Wolf PA, Cupples LA, et al. Physical activity and stroke risk: the Framingham Study. *Am J Epidemiol.* 1994;140:608-620.
  83. Haheim LL, Holme I, et al.Risk factors of stroke incidence and motrality: a 12-year follow up of the Oslo Study. *Stroke.*1993;24:1484-1489.
  84. Blair SN, Kampert JB, Kohl HW, et al. Influences of cardiorespiratory fitness and other precursors on cardiovascular disease and all-cause mortality in men and wo men. *JAMA.*1996;276:205-210. 23.
  85. Manson JE, Rimn EB, Stampfer MJ, et al. Physical activity and incidence of noninsulin-dependent diabetes mellitus in women. *Lancet.*1991;338:774-778.
  86. Laka TA, Salonen JT. Moderate to high intensity conditioning leisure time physical activity and high cardiorespiratory fitness are associated with reduced plasma fibrinogen in eastern Finnish men. *J Clin Epidemiol.* 1993;46:1119-127.
  87. Wang JS, Jen CJ, Chen HI. Effects of exercise training and deconditioning on platelet function in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995;15:1668-1674.
  88. Rangemark C, Headner JA, Carlson JT, et al. Platelet function and fibrinolytic activity in hypertensive and normotensive sleep apnea patients. *Sleep.*1995;18:188-194.
  89. Williams PT. High density lipoprotein cholesterol and other risk factors for coronary heart disease in female runners. *N Engl J Med.*1996;334:1298-1303.
  90. Pate RR, Pratt M, Blair SN, et al. Physical activity and public health: a recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA.* 1995;273:402-407.
  91. Ascherio A, Rimn EB, Herman MA, et al. Relation of consumption of vitamin E, vitamin C, and carotenoids to risk for stroke among men in the United States. *An Intern Med.* 1999;963-970.
  92. Joshipura KJ, Ascherio A, Manson J, et al.Fruit and



- vegetable intake in relation to risk of ischemic stroke. *JAMA*. 1999;282:1233-1239.
93. Donahue RP, Abbott RD, Reed DM, et al. Alcohol and hemorrhagic stroke: the Honolulu Heart Program. *JAMA*. 1986;255:2311-2314.
  94. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, et al. A prospective study of moderate alcohol consumption and the risk of coronary disease and stroke in women. *N Engl J Med*. 1988;319:267-273.
  95. Tanaka H, Ueda Y, Hayashi M, et al. Risk factors for cerebral hemorrhage and cerebral infarction in Japanese rural community. *Stroke*. 1982;13:62-73.
  96. Hillbom M, Kaste M. Does ethanol intoxication promote brain infarction in young adults? *Lancet*. 1978;2;1181-1183.
  97. Sacco RL, Elkind M, Boden-Albala B, et al. The protective effect of moderate alcohol consumption on ischemic stroke. *JAMA*. 1999;281:53-60.
  98. Rodgers H, Aitken PD, French JM, et al. Alcohol and stroke: a case-control study of drinking habits past and present. *Stroke*. 1993;24:1473-1477.
  99. Gill JS, Zezulka AV, Shipley MJ, et al. Stroke and alcohol consumption. *N Engl J Med*. 1986;315:1041-1046.
  100. *Guide to Clinical Preventive Services: Report of the US Preventive Services Task Force*. 2nd ed. Baltimore, Md: Williams & Wilkins; 1996.
  101. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, et al. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: probable benefits of increasing folic acid and intakes. *JAMA*. 1995; 274:1049-1057.
  102. Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration. Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomized trials. *BMJ* 1998;316:894-898.
  103. Kaku DA, Lowenstein DH. Emergence of recreational drug abuse as a major risk factor for stroke in young adults. *Ann Intern Med*. 1990;113:821-827. 25.
  104. Petitti DB, Sidney S, Quesenberry C, et al. Stroke and cocaine or amphetamine use. *Epidemiology*. 1998; 9:596-600.
  105. Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, et al. The management of thrombosis in the antiphospholipid – antibody syndrome. *N Engl J Med*. 1995;332:993-997.
  106. Wilson PW, Garrison RJ, Castelli WP. Postmenopausal estrogen use, cigarette smoking, and cardiovascular morbidity in women over 50: the Framingham Study. *N Engl J Med*. 1985;313:1038-1043.
  107. Chapell DC, Varner SE, Nerem RM, et al. Oscillatory shear stress stimulates adhesion molecule expression in cultured human endothelium. *Circ Res*. 1998; 82:532-539.
  108. Tsuboi H, Ando J, Korenaga R, et al. Flow stimulates ICAM-1 expression time and shear stress dependently in cultured human endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 1995;206:988-996.
  109. Marui N, Offerman MK, Swerlick R, et al. Vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) gene transcription and expression are regulated through an antioxidant –sensitive mechanism in human vascular endothelial cells. *J Clin Invest*. 1993;92:1866-1874.
  110. Mass M, Krause E, Engel PM, et al. Endovascular presence of *Chlamydia pneumoniae* in patients with hemodynamically effective carotid artery stenosis. *Angiology*. 1997;48:699-706.
  111. Yamashita K, Ouchi K, Shirai M, et al. Distribution of *Chlamydia pneumoniae* infection in the atherosclerotic carotid artery. *Stroke*. 1998;29:773-778. 26.
  112. Grayston JT, Kuo SS, Coulson AS, et al. *Chlamydia pneumoniae* (TWAR) in atherosclerosis of the carotid artery. *Circulation*. 1995;92:3397-3400.
  113. Markus HS, Sitzer M, Carrington D, et al. *Chlamydia pneumoniae* infection and early asymptomatic carotid atherosclerosis. *Circulation*. 1999;100:832-837.
  114. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med*. 1997; 336:973-979.

# ΜΙΚΡΟΑΓΓΕΙΟΠΑΘΗΤΙΚΕΣ ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΕΣ ΑΝΑΙΜΙΕΣ

Συντονιστής: Ε. Νικηφοράκης

## Αίτια - Κλινικά Σύνδρομα

Μ. Τσαντεκίδου

Η **Μικροαγγειοπαθητική Αιμολυτική Αναιμία (ΜΑΑΑ)** χαρακτηρίζεται από διάχυτη προσβολή του ενδοθηλίου των τελικών αρτηριδίων και τριχοειδών, αιμολυτική αναιμία με κατάτμηση των ερυθροκυττάρων κατά τη δίοδό τους μέσα από την κυκλοφορία, συσσώρευση και κατανάλωση των αιμοπεταλίων με αποτέλεσμα θρομβοπενία, διάσπαρτες θρομβώσεις της μικροκυκλοφορίας, ισχαιμία και σε σοβαρές περιπτώσεις νέκρωση των ιστών. Το φάσμα των κλινικών διαταραχών που εκδηλώνεται με ΜΑΑΑ παρουσιάζει σχεδόν πλήρη αλληλοεπικάλυψη με τα νοσήματα που περιλαμβάνονται στον γενικό όρο Θρομβωτικές Μικροαγγειοπάθειες (ΘΜΑ).

**Μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία** παρατηρείται σε ασθενείς με **θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα (σύνδρομο Moschcowitz), ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο, έλλειψη παράγοντα πλάσματος Η, διάχυτη ενδαγγειακή πήξη** (λόγω λοιμώξεων και άλλων αιτιών), **κακοήθη υπέρταση, πορφύρα από μετάγγιση και ανωμαλίες αρτηριών και καρδιακών κοιλοτήτων**. Επίσης, παρατηρείται στα πλαίσια **γενεκευμένων νεοπλασιών, τοξικότητας από φάρμακα, μεταμόσχευσης αιμοποιητικών κυττάρων, αυτοάνοσων διαταραχών**, καθώς και **μυαιευτικών επιπλοκών στην κύηση και μετά τον τοκετό**.

### I. ΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΚΗ ΠΟΡΦΥΡΑ (ΤΤΡ) Η ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΜΟΣΧΚΟΒΙΤΣ

Το σύνδρομο περιγράφηκε το 1924 από την Eli

Moschcowitz. Η συχνότητα του συνδρόμου είναι 3.7 ανά 1.000.000 και είναι διπλάσια στις γυναίκες. Σε ποσοστό 40% εκδηλώνεται με την κλασική πεντάδα των συμπτωμάτων τα οποία είναι: θρομβοπενία (100%), μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία με αρνητική δοκιμασία Coombs (100%), πυρετός (24%), νεφρική ανεπάρκεια (59%) και νευρολογικές διαταραχές. Τις περισσότερες φορές είναι επαρκής για τη διάγνωση η τριάδα: θρομβοπενία, παρουσία σχιστοκυττάρων στο περιφερικό αίμα και αύξηση της LDH ή αιμολυτική αναιμία, θρομβοπενία και νευρολογικές διαταραχές.

Στην παθογένεια του συνδρόμου έχει αναγνωριστεί τελευταία ο ρόλος της έλλειψης ή της δυσλειτουργίας του ενζύμου μεταλλοπρωτεάση του παράγοντα von Willebrand (vWF-CP) ή ADAMTS 13. Τόσο στην επίκτητη όσο και στην οικογενή ΤΤΡ η δραστηριότητα του ενζύμου είναι σημαντικά ελαττωμένη (<5%) σε αντίθεση με τα υπόλοιπα σύνδρομα ΘΜΑ που δεν συνοδεύονται από σοβαρή διαταραχή της ADAMTS13. Η επίκτητη μορφή της ΤΤΡ είναι συνήθως ιδιοπαθής και εκδηλώνεται υπό τη μορφή μεμονωμένου οξέος επεισοδίου ή διαλείπουσας ΤΤΡ με υφέσεις και εξάρσεις. Στην ίδια κατηγορία εντάσσεται και η δευτεροπαθής ΤΤΡ που οφείλεται στη χορήγηση τικλοπιδίνης. Τα ανωτέρω σύνδρομα επίκτητης ΤΤΡ έχουν συσχετισθεί με την παρουσία αναστολέα ή αυτοαντισώματος έναντι της ADAMTS13. Η οικογενής ή χρόνια υποτροπιάζουσα ΤΤΡ εκδηλώνεται συνήθως σε βρεφική ή παιδική ηλικία και χαρακτηρίζεται από τακτά επαναλαμβανόμενα επεισόδια ανά 21-30 ημέρες. Σχετίζεται με συγγενή πλήρη έλλειψη της vWF-CP και μεταλλάξεις του γονιδίου

ADAMTS13.

## II. ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΟ ΟΥΡΑΙΜΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ (HUS) ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΗ ΕΝΤΕΡΙΤΙΔΑ

Η περιγραφή του συνδρόμου έγινε το 1955 από τον Gasser. Εμφανίζεται συνήθως στα παιδιά (σε ποσοστό 9 έως 30%) μετά από αιμορραγική γαστρεντερίτιδα. Χαρακτηρίζεται από θρομβοπενία, μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία και οξεία νεφρική ανεπάρκεια (ONA), η οποία εκδηλώνεται είτε με ολιγουρία που διαρκεί περίπου 24 ώρες είτε με σοβαρή διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας που συχνά απαιτεί χρόνια αιμοκάθαρση. Ενοχοποιούνται οι τοξίνες Shiga ενός στελέχους E.Coli (O157:H7) ή άλλων ορότυπων E.Coli και Shigella dysenteriae. Το HUS είναι σύνηθες αίτιο ONA σε παιδιά του Buenos Aires Αργεντινής και Calgary Καναδά. Το σύνδρομο έχει θνητότητα 3 έως 5%.

## III. ΕΛΛΕΙΨΗ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ Η

Υποτροπιάζουσα νόσος που μοιάζει με το HUS μπορεί να σχετίζεται με έλλειψη του παράγοντα Η, ο οποίος προστατεύει τα κύτταρα από βλάβη μέσω της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος. Αποτελεί το 5-10% των περιπτώσεων HUS και έχει θνητότητα 54%. Υποτροπές παρατηρούνται σε ποσοστό 50% και το 1/3 των ασθενών χρειάζονται αιμοκάθαρση λόγω χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας. Σε ποσοστό 16% παρατηρείται ανεπάρκεια νεφρικού μοσχεύματος.

## IV. ΑΛΛΟΙ (ΑΓΝΩΣΤΟΙ) ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗΣ ΜΙΚΡΟΑΓΓΕΙΟΠΑΘΕΙΑΣ

Σύνδρομα προσομοιάζοντα με TTP και HUS των οποίων ο παθογενετικός μηχανισμός δεν έχει διευκρινισθεί και δεν συνοδεύονται με ανεπάρκεια της ADAMTS 13 είναι τα ακόλουθα:

### 1. Προεκλαμψία και σύνδρομο HELLP (Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets)

Είναι συστηματικές διαταραχές που αναπτύσσονται σε έδαφος αγγειακής βλάβης λόγω υπέρτασης, υπερπηκτικότητας και αύξησης των πλακουντιακών ανασταλτών του PAI και της θρομβοξάνης A2. Το σύνδρομο HELLP έχει επίπτωση 5-20% και είναι συχνότερο στο τρίτο τρίμηνο της κύησης, ενώ το 30% των γυναικών εμφανίζουν το σύνδρομο μετά τον τοκετό. Το σύνδρομο HELLP πρέπει να διακρίνεται από την τυπική TTP που μπορεί να εμφανισθεί για πρώτη φορά κατά τη

διάρκεια της κύησης. Σύμφωνα με τα κριτήρια του University of Tennessee η διάγνωση απαιτεί τα ακόλουθα: αιμολυτική αναιμία, σπιστοκυττάρωση, χολερυθρίνη >1.2 mg/dl, LDH >600 iu/L, AST >70 iu/L και αιμοπετάλια <100.000/μL. Το σύνδρομο χαρακτηρίζεται από ηπατική βλάβη, συμμετοχή του νεφρού, ΚΝΣ και πνευμόνων στα πλαίσια πολυοργανικής ανεπάρκειας. Επίσης, μπορεί να επιπλακεί με ΔΕΠ. Η πιθανότητα επανεμφάνισης της νόσου σε επόμενη κύηση είναι 4-19%.

### 2. Μικροαγγειοπαθητική Αιμολυτική Αναιμία και μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων

Παρατηρείται μετά από αλλογενή μεταμόσχευση σε ποσοστό 2-76% και μετά από αυτόλογη σε ποσοστό 0-27%. Το σύνδρομο χαρακτηρίζεται από MAAA, θρομβοπενία, σπιστοκυττάρωση, διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας και εκδηλώσεις από το ΚΝΣ (συνήθως σπασμοί). Το φάσμα των κλινικών εκδηλώσεων του συνδρόμου περιλαμβάνει τις ακόλουθες επί μέρους οντότητες: νεφροτοξικότητα από την κυκλοσπορίνη με MAAA, νευρολογική τοξικότητα από την κυκλοσπορίνη με MAAA, αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο σχετιζόμενο με το σχήμα προετοιμασίας (ΧΜΘ, ολοσωματική ακτινοβολία) που εμφανίζεται όψιμα και πολυπαραγοντική θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια που εμφανίζεται μέσα στις πρώτες 120 ημέρες από την αλλογενή μεταμόσχευση και συνδέεται με οξεία νόσο μοσχεύματος κατά ξενιστή (aGvHD).

### 3. Τοξικότητα από φάρμακα και μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία

Η MAAA, νεφρική ανεπάρκεια και η θρομβοπενία παρατηρούνται μετά τη χορήγηση κινίνης, μιτομυκίνης-C, α-ιντερφερόνης, κυκλοσπορίνης, tacrolimus, πεντοστατίνης, gemcitabine, καρμουςτίνης, καρβοπλατίνης και άλλων φαρμάκων.

### 4. Σύνδρομα προσομοιάζοντα με TTP και HUS

Παρατηρούνται σε σηψαιμία από μηνιγγιτιδόκοκκο, ασπέργιλλο, κυτταρομεγαλοϊό (CMV) και β-αιμολυτικό στρεπτόκοκκο, καθώς και σε άλλες λοιμώξεις (HIV, ρικετσιώσεις).

### 5. Γενικευμένες νεοπλασίες

MAAA παρατηρείται σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνωμα στομάχου, μαστού, παγκρέατος και πνεύμονα. Χαρακτηρίζεται από σοβαρή αιμολυτική αναιμία, θρομβοπενία και σπιστοκυττάρωση.

### 6. Ανοσολογικές διαταραχές

MAAA παρατηρείται στα πλαίσια ΣΕΛ, οζώδους πολυαρθρίτιδας, οξείας σπειραματονεφρίτιδας, κοκκιωμάτωσης Wegener, αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου, καθώς και σε ασθενείς με σκληρόδερμα. Οι διαταραχές οφείλονται στην καθήλωση των

ανοσοσυμπλεγμάτων στα αρτηρίδια και τριχοειδή με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και της πήξης.

#### V. ΔΙΑΧΥΤΗ ΕΝΔΑΓΓΕΙΑΚΗ ΠΗΞΗ (ΔΕΠ)

Το σύνδρομο ΔΕΠ μπορεί να σχετίζεται με λοιμώξεις, μαιευτικές επιπλοκές, γενικευμένα νεοπλάσματα, δήγματα όφρων, αντιδράσεις από μετάγγιση, υποθερμία, εγκαύματα, θερμοπληξία και άλλες καταστάσεις. Η οξεία ΔΕΠ παρατηρείται συνήθως σε μετεγχειρητικούς ασθενείς ή σε ασθενείς με σοβαρή λοίμωξη και χαρακτηρίζεται από θρομβώσεις της μικροκυκλοφορίας, μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία, θρομβοπενία και παράταση των χρόνων πήξης με αιμορραγικές εκδηλώσεις. Η χρόνια ΔΕΠ συχνά παρατηρείται σε ασθενείς με νεοπλασία (σύνδρομο Trousseau), χαρακτηρίζεται από θρομβώσεις (αρτηρίες, φλέβες, μικροκυκλοφορία), μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία και σπάνιες αιμορραγικές εκδηλώσεις. Σε χρόνια ΔΕΠ ο αριθμός των αιμοπεταλίων και οι χρόνοι πήξης συνήθως είναι φυσιολογικοί.

#### VI. ΚΑΚΟΗΘΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Οι ασθενείς με κακοήθη υπέρταση εμφανίζουν μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία λόγω ενσπόθησης ινώδους στις βλάβες των αγγείων και υψηλής πίεσης ροής των ερυθροκυττάρων.

#### VII. ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ ΑΡΤΗΡΙΩΝ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΚΩΝ ΚΟΙΛΟΤΗΤΩΝ

Στην ομάδα αυτή ανήκουν το σύνδρομο Kasabach-Merritt (ΔΕΠ που συνδυάζεται με γιγάντια αιμαγ-

γείωματα), αιμαγγειο-ενδοθηλιώματα, αρτηριοφλεβικές επικοινωνίες, καρδιακές ανωμαλίες (μηχανικές βαλβίδες που δεν λειτουργούν καλά, ανεπάρκεια και στένωση αορτής, ρήξη κόλπου του Valsalva).

#### BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Moake JL. Thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med*, 2002;347:589-600.
2. Sadler JE. ADAMTS 13, von Willebrand factor and the pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. *ASH Education Program Book*, 2002;315-19.
3. Lämmle B. The role of ADAMTS 13 in the evaluation and management of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *ASH Education Program Book*, 2002;319-25.
4. Furlan M, Robes R, Solenthaler M, et al. Deficient activity of von Willebrand factor-cleaving protease in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*, 1997;89:3097-3103.
5. Tsai HM, Lian EC. Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*, 1998;339:1585-94.
6. Furlan M, Robes R, Galbusera M, et al. Von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med*, 1998;339:1578-84.
7. Zheng X, Nishio K, Majerus EM, et al. Cleavage of von Willebrand factor requires the spacer domain of the metalloprotease ADAMTS 13. *J Biol Chem*, 2003;278:30136-41.
8. Furlan M, Lämmle B. Assays of von Willebrand factor-cleaving protease: a test for diagnosis of familial and acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Sem Thromb Hemost*, 2002;28:167-72.
9. Daly AS, Xenocostas A, Lipton TA. Transplantation-associated thrombotic microangiopathy: twenty-two years later. *Bone Marrow Transplantation*, 2002;30:709-25.

# Παθοφυσιολογία

## I. Μπαλατάδης

Οι θρομβωτικές μικροαγγειοπάθειες (ΘΜΑ) είναι σύνδρομα ποικίλης παθογένειας που χαρακτηρίζονται γενικά από:

- διάσπαρτες θρομβώσεις των αγγείων της μικροκυκλοφορίας (τελικών αρτηριδίων και τριχοειδών),
- θρομβοπενία λόγω αυξημένης συσσώρευσης και κατανάλωσης των αιμοπεταλίων και
- μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία (ΜΑΑΑ) που οφείλεται στην παγίδευση και μηχανική βλάβη των ερυθροκυττάρων κατά τη διόδό τους από τη μικροκυκλοφορία.

Η προσβολή των αγγείων μπορεί να είναι γενικευμένη ή καθ' υπεροχήν ενδονεφρική. Στη θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα (ΤΤΡ), η παθολογική συσσώρευση των αιμοπεταλίων στη συστηματική μικροκυκλοφορία προκαλεί το σχηματισμό θρόμβων, που είναι χαρακτηριστικά πλούσιοι σε παράγοντα von Willebrand (vWF) και αιμοπετάλια, με αποτέλεσμα ισχαιμία του εγκεφάλου και άλλων οργάνων. Στο αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο (HUS), προσβάλλονται κατά κύριο λόγο τα νεφρικά αγγεία λόγω ανάπτυξης θρόμβων, που είναι πτωχοί σε παράγοντα von Willebrand (vWF) και αιμοπετάλια αλλά πλούσιοι σε ινώδες.

Η πρώτη περιγραφή συνδρόμου θρομβωτικής θρομβοπενικής πορφύρας έγινε από το Moschowitz το 1924 και του αιμολυτικού ουραιμικού συνδρόμου από τον Gasser το 1955. Η παθογένεια των ΘΜΑ παρέμεινε όμως σκοτεινή μέχρι τη δεκαετία του 1980. Το 1982, διαπιστώθηκε για πρώτη φορά από τους Moake και συν. η παρουσία στο πλάσμα ασυνήθως μεγάλων πολυμερών του vWF (ULvWF) σε ασθενείς με χρόνια υποτροπιάζουσα ΤΤΡ. Το 1985, περιγράφηκε από τους Karmali και συν. συσχέτιση μεταξύ του αιμολυτικού ουραιμικού συνδρόμου και της εντερίτιδας από στελέχη *E. coli* που παράγουν τοξίνη Shiga. Οι ανακαλύψεις αυτές έδωσαν ώθηση σε μια σειρά εργαστηριακών μελετών που οδήγησαν στη διαλεύκανση των βασικών μηχανισμών της ΤΤΡ και

του HUS τα τελευταία χρόνια.

Ανάλογα με την εντόπιση της προσβολής των αγγείων, τη σύσταση και τον παθογενετικό μηχανισμό του σχηματισμού των θρόμβων, οι θρομβωτικές μικροαγγειοπάθειες κατατάσσονται όπως φαίνεται στον Πίνακα 1.

### ΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΚΗ ΠΟΡΦΥΡΑ (ΤΤΡ)

Η ιστολογική βλάβη στην ΤΤΡ χαρακτηρίζεται από ισχαιμία και νέκρωση λόγω ανάπτυξης αιμοπεταλιακών θρόμβων στα αγγεία της μικροκυκλοφορίας όλων σχεδόν των οργάνων. Οι θρόμβοι αυτοί είναι πτωχοί σε ινώδες και πλούσιοι σε αντιγόνο του vWF, σε αντίθεση με τους αιμοπεταλιακούς θρόμβους στη διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη που περιέχουν άφθονο ινώδες αλλά όχι vWF.

Το 1982 οι Moake και συν. διαπίστωσαν ότι στο πλάσμα νεαρών ασθενών με χρόνια υποτροπιάζουσα ΤΤΡ ανευρίσκονται ασυνήθως μεγάλα πολυμερή του vWF (ULvWF) κατά τη διάρκεια των υφέσεων, τα οποία εξαφανίζονται ταχέως στην υποτροπή της νόσου λόγω κατανάλωσης κατά το σχηματισμό αιμοπεταλιακών θρόμβων. Τα πολυμερή αυτά είχαν πολύ μεγαλύτερο μοριακό βάρος από αυτά που ανευρίσκονται στο πλάσμα υγιών ατόμων. Διατυπώθηκε έτσι η υπόθεση ότι οι ασθενείς με χρόνια υποτροπιάζουσα ΤΤΡ έχουν έλλειψη κάποιας πρωτεΐνης, η οποία υπό φυσιολογικές συνθήκες διασπά τα ασυνήθως μεγάλα πολυμερή του vWF, που απελευθερώνονται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, σε πολυμερή χαμηλότερου μοριακού βάρους.

Ο vWF είναι πρωτεΐνη μεγάλου μοριακού βάρους που επιτελεί τη λειτουργία του με τη σύνδεσή του με άλλες πρωτεΐνες. Η μοριακή δομή του διαθέτει θέσεις σύνδεσης με τον παράγοντα VIII, το κολλαγόνο και τις γλυκοπρωτεΐνες GPIb και GPIIb-IIIa των αιμοπεταλίων. Τα μονομερή μόρια του vWF (280 kD) συνδέονται μεταξύ τους μέσω δισουλφιδικών δεσμών και σχηματίζουν πολυμερή διαφόρου μεγέθους που έχουν μοριακά βάρη της τάξης αρκετών εκατομμυρίων

**ΠΙΝΑΚΑΣ 1.** Θρομβωτικές μικροαγγειοπάθειες (ΘΜΑ)

<b>Εντόπιση</b>	<b>Σύσταση θρόμβων</b>	<b>Παθογενετικό αίτιο</b>	<b>Κλινικό σύνδρομο</b>
Συστηματική	Πλούσιοι σε αιμοπετάλια, vWF	Διαταραχή αποδόμησης μεγάλων πολυμερών vWF	Θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα Οικογενής (χρόνια υποτροπιάζουσα) Επίκτητη
Νεφρική	Πλούσιοι σε ινώδες Τοξίνη Shiga Έλλειψη παράγοντα Η		Αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο Κλασικό (εντερίτιδα από <i>E. coli</i> ) Οικογενές ή υποτροπιάζον
Νεφρική ή συστηματική	Ποικίλη	Μεταμόσχευση ή φάρμακα (μιτομυκίνη, κυκλοσπορίνη, FK 506, κινίνη)	Θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα ή αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο

dalton. Τα πολυμερή αυτά συναρμολογούνται μέσα στα μεγακαρυοκύτταρα και στα ενδοθηλιακά κύτταρα και αποθηκεύονται στα α-κοκκία των αιμοπεταλίων και στα σωμάτια Weibel-Palade των ενδοθηλιακών κυττάρων. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα αποτελούν τη σημαντικότερη πηγή των πολυμερών του vWF που βρίσκονται στο πλάσμα. Τα πολυμερή, όμως, που συντίθενται στα αιμοπετάλια και στα ενδοθηλιακά κύτταρα είναι πολύ μεγαλύτερα από αυτά που απαντώνται στο πλάσμα. Τα ασυνήθως μεγάλα αυτά πολυμερή του vWF, που απελευθερώνονται από τα σωμάτια Weibel-Palade στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων, συνδέονται πιο αποτελεσματικά με τα αιμοπετάλια υπό συνθήκες αυξημένης αιματικής ροής σε σχέση με τα πολυμερή του πλάσματος. Πιθανή ερμηνεία γι' αυτό είναι ότι οι θέσεις σύνδεσης των μορίων του vWF με τη γλυκοπρωτεΐνη GPIb του υποδοχέα των αιμοπεταλίων αποκαλύπτονται καλύτερα στα ULvWF πολυμερή απ' ό,τι στα πολυμερή του πλάσματος. Η σύνδεση των αιμοπεταλίων με τα ULvWF πολυμερή στην ενδοθηλιακή επιφάνεια μέσω της GPIb προκαλεί ενεργοποίηση των υποδοχέων GPIIb-IIIa και συσσώρευση ακόμη περισσότερων αιμοπεταλίων και μορίων vWF, με αποτέλεσμα την επίταση της θρόμβωσης. Εδώ φαίνεται ότι έγκειται ο ρυθμιστικός ρόλος της πρωτεόλυσης του vWF για τον περιορισμό της ανεξέλεγκτης ανάπτυξης του θρόμβου. Έτσι, έγινε η υπόθεση ότι υπό φυσιολογικές συνθήκες ένα ένζυμο-πρωτεάση διασπά τα ULvWF πολυμερή σε ειδικές θέσεις, που αποκαλύπτονται με την έκπτωση των μορίων του vWF από τα αιμοπετάλια και την αυξημένη αιματική ροή. Με τη διάσπαση των ULvWF πολυμερών επιτυγχάνεται ο έλεγχος της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων στη μικροκυκλοφορία, η ανεπάρκεια δε του μηχανισμού της πρωτεόλυσης μπορεί να προκαλέσει την εμφάνιση του συνδρόμου της TTP.

Το 1996 απομονώθηκε από δύο ανεξάρτητες ερευ-

νητικές ομάδες (Tsai και συν., Furlan και συν.) μια μεταλλοπρωτεάση (vWF-cp), η οποία παρουσία ιόντων Ca<sup>2+</sup> και Zn<sup>2+</sup> διασπά τον vWF στη θέση 842Tyr-843Met. Η θέση αυτή είναι ίδια ακριβώς με τη θέση διάσπασης του παράγοντα *in vivo*, όπως προκύπτει από την ανάλυση των πολυμερών που κυκλοφορούν στο πλάσμα φυσιολογικών ατόμων.

Το 1997, περιγράφηκε από τους Furlan και συν. η πλήρης συγγενής έλλειψη της δραστηριότητας της vWF-cp σε δύο αδέρφια που είχαν χρόνια υποτροπιάζουσα TTP με παρουσία ULvWF πολυμερών στο πλάσμα. Την επόμενη χρονιά δε, αναφέρθηκε από δύο ερευνητικές ομάδες ταυτόχρονα (Furlan και συν., Tsai και συν.) ότι η πλειοψηφία των ασθενών με ιδιοπαθή TTP έχουν επίκτητη έλλειψη δραστηριότητας της vWF-cp λόγω παρουσίας αναστολέα του ενζύμου (αυτοαντισώματος).

Το 2001 έγινε δυνατός ο ακριβής εντοπισμός του γονιδίου της vWF-cp στο μακρό σκέλος του χρωμοσώματος 9 (περιοχή 9q34) με εντυπωσιακά παρόμοια αποτελέσματα από δύο ερευνητικές ομάδες που χρησιμοποίησαν τελείως διαφορετική μεθοδολογία (Fujikawa και συν., Levy και συν.). Η πλήρης νουκλεοτιδική αλληλουχία του γονιδίου της vWF-cp δημοσιεύθηκε από τους Zheng και συν. την ίδια χρονιά.

Έτσι, αποδείχθηκε ότι η vWF-cp είναι μεταλλοπρωτεάση με πολύπλοκη μοριακή δομή, που ανήκει στη νέα υποομάδα των μεταλλοπρωτεασών ADAMTS (A Disintegrin-like And Metalloprotease with Thrombospondin-1 repeats). Στην πρωτεάση του vWF δόθηκε το όνομα ADAMTS 13.

Η μοριακή δομή της ADAMTS 13 περιλαμβάνει την τυπική υπομονάδα μεταλλοπρωτεάσης τύπου ρετρολυσίνης, μια υπομονάδα ντισιντεγκρίνης, τις υπομονάδες Cys (πλούσια σε κυστεΐνη) και Spacer, 8 συνολικά υπομονάδες θρομβοσπονδίνης τύπου 1 και δύο υπομονάδες CUB. Οι βοηθητικές αυτές ομάδες διευκολύνουν πιθανώς την προσέγγιση του ενζύμου

στο υπόστρωμα γιατί έχουν θέσεις σύνδεσης για το κολλαγόνο, τις γλυκοζοαμινογλυκάνες, το ινωδογόνο και τον υποδοχέα θρομβοσπονδίνης CD36 των αιμοπεταλίων. Ιδιαίτερη σημασία αποδίδεται στις υπομονάδες Cys-Spacer, που η παρουσία τους είναι απαραίτητη για τη δράση της ADAMTS 13 επειδή αναγνωρίζουν πιθανώς τον vWF. Όπως δε διαπιστώθηκε πρόσφατα, οι αντιγονικοί επίτοποι αυτοαντισωμάτων που απομονώθηκαν από ασθενείς με επίκτητη TTP βρίσκονται μέσα σε αυτές τις υπομονάδες.

Η ADAMTS 13 συντίθεται στο ήπαρ και ο χρόνος ημιζωής της στο πλάσμα είναι 2 μέρες. Η μέτρηση της δραστικότητας της ADAMTS 13 στο πλάσμα γίνεται με διάφορες μεθόδους, οι οποίες απαιτούν αρκετό χρόνο και δεν προσφέρονται επί του παρόντος για τη λήψη άμεσων θεραπευτικών αποφάσεων. Έχουν επίσης αναπτυχθεί μέθοδοι ανίχνευσης αναστολέων της δράσης του ενζύμου (αυτοαντισωμάτων).

Τα επίπεδα δραστικότητας της ADAMTS 13 σε υγιείς ενήλικες είναι μεταξύ 50-178% των επιπέδων του φυσιολογικού πλάσματος. Χαμηλότερα επίπεδα (10-40%) ανευρίσκονται φυσιολογικά στα νεογνά, στην κύηση και σε μετεγχειρητική περίοδο καθώς και σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις όπως διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, θρομβοπενίες άλλης αιτιολογίας εκτός από TTP, κίρρωση, ουραιμία και οξεία φλεγμονή. Σοβαρή όμως ελάττωση της δραστικότητας της ADAMTS 13 (σε επίπεδα κάτω του 5%) διαπιστώνεται κατά κανόνα μόνο σε ασθενείς με οικογενή ή επίκτητη TTP. Η ευαισθησία των διαφόρων μεθόδων μέτρησης της δραστικότητας της ADAMTS 13 για τη διάγνωση της TTP είναι 66-100%.

Η οικογενής ή χρόνια υποτροπιάζουσα TTP (σύνδρομο Urshaw-Schulman) οφείλεται σε ομόζυγες ή διπλά ετερόζυγες μεταλλάξεις του γονιδίου της ADAMTS 13. Τα τελευταία τρία χρόνια, έχουν ανιχνευθεί διάφορες μεταλλάξεις, κυρίως σημειακές, σε οικογένειες ασθενών. Οι μεταλλάξεις αυτές κατανέμονται σε όλο το μήκος του γονιδίου. Οι ασθενείς με οικογενή TTP έχουν μηδενικά ή μόλις ανιχνεύσιμα επίπεδα ADAMTS 13. Τα επεισόδια του συνδρόμου εμφανίζονται συνήθως πριν από την ηλικία των 5 ετών. Στους μισούς όμως από τους ασθενείς με συγγενή έλλειψη ADAMTS 13, η κλινική εκδήλωση του συνδρόμου είναι όσιμη (μετά τα 20 έτη) και συμβαίνει συχνά κατά τη διάρκεια της πρώτης εγκυμοσύνης. Επίσης, έχουν αναφερθεί άτομα ηλικίας άνω των 35 ετών που δεν έχουν ακόμη παρουσιάσει επεισόδια TTP. Τα άτομα αυτά ενδέχεται να έχουν κάποιου βαθμού δραστικότητα της ADAMTS 13 στη επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων, η οποία δεν μπο-

ρεί να μετρηθεί *in vitro* στο πλάσμα.

Οι ασθενείς με ιδιοπαθή επίκτητη TTP έχουν πολύ χαμηλά (κάτω του 5%) ή μη ανιχνεύσιμα επίπεδα δραστικότητας της ADAMTS 13, που αποκαθίστανται στα φυσιολογικά μετά την ανάρρωση. Στο 40-80% των ασθενών ανευρίσκονται IgG αυτοαντισώματα που αναστέλλουν τη δράση του ενζύμου *in vitro*. Η πλειοψηφία των περιπτώσεων ιδιοπαθούς TTP αποδίδεται συνεπώς σε παροδική ή διαλείπουσα διαταραχή αυτοανοσίας. Αυτοαντισώματα έναντι της μεταλλοπρωτεάσης έχουν επίσης ανιχνευθεί σε ασθενείς με TTP, που σχετίζεται με τη λήψη τικλοπιδίνης ή κλοπιδογρέλης. Δεν είναι γνωστό εάν οι ασθενείς με επίκτητη ιδιοπαθή TTP, στους οποίους δεν ανιχνεύονται αυτοαντισώματα, έχουν κάποια άλλη παροδική σοβαρή διαταραχή που επηρεάζει την παραγωγή ή τη σταθερότητα του μορίου της ADAMTS 13. Σε μερικούς ασθενείς με κλινική εικόνα TTP δεν ανευρίσκεται σημαντικά ελαττωμένη δραστικότητα ADAMTS 13, παρά την παρουσία ULvWF πολυμερών στο πλάσμα. Η παθογένεια του συνδρόμου στις περιπτώσεις αυτές παραμένει άγνωστη. Έχει προταθεί η ύπαρξη αυτοαντισωμάτων που εμποδίζουν την προσκόλληση της ADAMTS 13 στο ενδοθήλιο με συνέπεια την αναστολή της δράσης της μεταλλοπρωτεάσης *in vivo*, αλλά η υπόθεση αυτή δεν έχει ακόμη αποδειχθεί. Η παθογενετική συσχέτιση των διαφόρων συνδρόμων TTP με την ανεπάρκεια της μεταλλοπρωτεάσης ADAMTS 13 συνοψίζεται στον Πίνακα 2.

#### ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΟ ΟΥΡΑΙΜΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ (HUS)

Το αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο συνήθως εμφανίζεται ως μεμονωμένο επεισόδιο, συχνά μετά από γαστρεντερίτιδα που προκαλείται από Gram-αρνητικά βακτηρίδια που παράγουν τοξίνες Shiga. Η οικογενής-υποτροπιάζουσα μορφή του συνδρόμου οφείλεται σε ανεπάρκεια του παράγοντα H, πρωτεΐνης με ρυθμιστικό ρόλο στην εναλλακτική οδό του συμπληρώματος.

HUS αναπτύσσεται στο 9-30% των προσβεβλημένων παιδιών μια εβδομάδα μετά από επεισόδιο αιμορραγικής διάρροιας, που προκαλείται από *E. coli* 0157:H7, άλλους ορότυπους της *E. coli* ή από *Shigella dysenteriae*. Οι πρωτεϊνικές εξωτοξίνες Shiga που παράγονται από αυτά τα βακτηρίδια συνδέονται ισχυρά με ειδικούς γλυκολιπιδικούς υποδοχείς της μεμβράνης των νεφρικών σπειραματικών επιθηλιακών και ενδοθηλιακών κυττάρων, των μεσαγγειακών και σωληναριακών κυττάρων, των εντερικών επιθηλιακών κυττάρων, των μονοκυττάρων και των αιμοπεταλίων. Οι εξωτοξίνες προσβάλλουν αρχικά το επιθήλιο του

**ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Παθογενετική σχέση συνδρόμων TTP και ανεπάρκειας ADAMTS 13**

<b>Τύπος ανεπάρκειας</b>	<b>Κλινικό σύνδρομο</b>
Δραστικότητα ADAMTS 13 στο πλάσμα <5%	
Μεταλλάξεις γονιδίου ADAMTS 13	Οικογενής TTP, χρόνια υποτροπιάζουσα TTP
Κλινική εκδήλωση στην παιδική ηλικία	
Ώψιμη κλινική εκδήλωση	
Αυτοαντισώματα έναντι ADAMTS 13	Επίκτητη ιδιοπαθής TTP
Παροδικά	Μεμονωμένο επεισόδιο TTP
Υποτροπιάζοντα	Υποτροπιάζουσα (διαλείπουσα) TTP
Σχετιζόμενα με τικλοπιδίνη	TTP σχετιζόμενη με τικλοπιδίνη
Παροδική διαταραχή της παραγωγής ή της σταθερότητας της ADAMTS 13 (?)	Επίκτητη ιδιοπαθής TTP
Φυσιολογική δραστικότητα ADAMTS 13 στο πλάσμα με ανεπαρκή προσκόλληση της ADAMTS 13 στα ενδοθηλιακά κύτταρα (?)	Οικογενής και επίκτητη TTP

παχέος εντέρου και προκαλούν νέκρωση των επιθηλιακών κυττάρων, βλάβη των υποκείμενων ιστών και αγγείων και αιμορραγική διάρροια. Η πρόσδεση της τοξίνης Shiga στους μεμβρανικούς υποδοχείς προκαλεί απελευθέρωση IL-8 και χημειοκινών από τα επιθηλιακά κύτταρα του εντέρου, κινητοποίηση των πολυμορφοκυττάρων και περαιτέρω επιδείνωση της ιστικής βλάβης. Στη συνέχεια, οι τοξίνες εισέρχονται στην κυκλοφορία, μεταφέρονται μέσω του πλάσματος ή πάνω στη μεμβράνη των μονοκυττάρων και των αιμοπεταλίων και φθάνουν στα νεφρά όπου προσδένονται στους υποδοχείς της μεμβράνης των σπειραματικών, μεσαγγειακών και ενδοθηλιακών κυττάρων. Οι τοξίνες Shiga διεγείρουν την παραγωγή TNF-α, IL-1 και IL-6 από τα μονοκύτταρα και τα νεφρικά επιθηλιακά κύτταρα. Η υπομονάδα A της τοξίνης Shiga εισέρχεται στα νεφρικά κύτταρα και προκαλεί διάσπαση του 28S ριβοσωμιακού RNA, αναστολή της πρωτεϊνικής σύνθεσης και κυτταρικό θάνατο.

Οι τοξίνες Shiga προκαλούν επίσης απελευθέρωση ULvWF πολυμερών από τα ενδοθηλιακά κύτταρα του σπειράματος και διεγείρουν τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Η νέκρωση και η αποφολίδωση των νεφρικών ενδοθηλιακών κυττάρων ευοδώνει την προσκόλληση των αιμοπεταλίων στα ULvWF πολυμερή στο υπενδοθήλιο. Το αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο κατά κανόνα όμως δεν συνοδεύεται από σημαντική ελάττωση των επιπέδων της ADAMTS 13. Σε αντίθεση δε με την TTP, οι σπειραματικοί θρόμβοι δεν περιέχουν vWF, αλλά είναι πλούσιοι σε ινώδες. Φαίνεται ότι η αυξημένη έκφραση ιστικού παράγοντα και η πρόσδεση ενεργοποιημένου παράγοντα VII στις κυτταρικές μεμβράνες, που προκαλούνται από τις τοξίνες Shiga, οδηγούν στη γένεση θρομβίνης και

στο σχηματισμό ινώδους.

Η οικογενής ή υποτροπιάζουσα μορφή του συνδρόμου αποτελεί το 5-10% των περιπτώσεων HUS. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων οφείλεται σε συγγενή έλλειψη ή διαταραχή του παράγοντα H του συμπληρώματος. Ο παράγοντας H είναι πρωτεΐνη μοριακού βάρους 150 kD που αποτελείται από είκοσι βραχείες επαναλαμβανόμενες αλληλουχίες των 60 αμινοξέων. Ο φυσιολογικός ρόλος του παράγοντα H είναι η προστασία των κυττάρων από τυχαία βλάβη, που μπορεί να προκληθεί από την εναλλακτική οδό του συμπληρώματος. Η δράση του συνίσταται στη διάσπαση του συμπλέγματος C3bBb. Η έλλειψη ή δυσλειτουργία του παράγοντα H έχει ως αποτέλεσμα την υπερβολική ενεργοποίηση του C3, που επιτείνει τη δημιουργία σπειραματικής βλάβης μέσω ανοσοσυμπλεγμάτων. Συνέπεια αυτού είναι η νέκρωση και αποφολίδωση των ενδοθηλιακών κυττάρων των νεφρικών σπειραμάτων, η προσκόλληση και συσσώρευση των αιμοπεταλίων, η απελευθέρωση ιστικού παράγοντα και η ενεργοποίηση του παράγοντα VII, η γένεση θρομβίνης και τελικά ο σχηματισμός θρόμβων ινώδους. Το γονίδιο του παράγοντα H εντοπίζεται στην περιοχή 1q32. Στις οικογένειες των ασθενών έχουν ανιχνευθεί σημειακές μεταλλάξεις, ελλείμματα και μεταλλάξεις του γονιδίου που προκαλούν αλλαγή του πλαισίου ανάγνωσης. Οι περισσότερες μεταλλάξεις απαντώνται στην επαναλαμβανόμενη αλληλουχία 20 του παράγοντα H, που περιλαμβάνει μια υπομονάδα που διευκολύνει τη σύνδεση του παράγοντα H με το C3b. Έχει περιγραφεί όχι μόνο υπολειπόμενος αλλά και επικρατής τύπος κληρονομικότητας. Ο επικρατής τύπος συνδυάζεται με λειτουργική διαταραχή του παράγοντα H και όψιμη εκδήλωση HUS, που μπορεί να προκληθεί από λοίμωξη ή κύηση.



## ΘΡΟΜΒΩΤΙΚΕΣ ΜΙΚΡΟΑΓΓΕΙΟΠΑΘΕΙΕΣ ΑΓΝΩΣΤΗΣ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑΣ

Η εμφάνιση θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας με νεφρική είτε συστηματική εντόπιση έχει συσχετισθεί με διάφορα φάρμακα (κινίνη, μιτομυκίνη, κυκλοσπορίνη, FK 506), χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία, καθώς και μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων, νεφρού, ήπατος, καρδιάς ή πνεύμονα.

Η μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία που παρουσιάζεται ως επιπλοκή της αλλογενούς μεταμόσχευσης αιμοποιητικών κυττάρων δεν συνοδεύεται κατά κανόνα από ελάττωση της δραστηριότητας της ADAMTS 13 στο πλάσμα. Ως αιτία πιθανολογείται η βλάβη των ενδοθηλιακών κυττάρων που οφείλεται σε πολλούς παράγοντες. Το σχήμα προετοιμασίας, που περιλαμβάνει ψηλή δόση χημειοθεραπείας ή ακτινοβολίας, προκαλεί τοξικότητα στα ενδοθηλιακά κύτταρα είτε απευθείας είτε μέσω παραγωγής κυταροκινών (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6). Ο TNF- $\alpha$  διεγείρει την απόπτωση των ενδοθηλιακών κυττάρων και μαζί με την IL-1 αυξάνει την έκφραση του ιστικού παράγοντα και των αναστολέων του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου-1 και 2 (PAI-1 και 2). Η ανάπτυξη νόσου μοσχεύματος έναντι ξενιστή (GvHD) μπορεί να επιδεινώσει τη βλάβη των ενδοθηλιακών κυττάρων απευθείας ή μέσω επαγωγής κυταροκινών που ευοδώνουν τη φλεγμονή. Η κυκλοσπορίνη, που χορηγείται για την πρόληψη και θεραπεία της GvHD, επιτείνει την προδιάθεση για θρομβώσεις της μικροκυκλοφορίας γιατί αυξάνει τη σύνθεση θρομβοξάνης  $A_2$  και μειώνει την παραγωγή προστακυκλίνης (PGI<sub>2</sub>) από τα ενδοθηλιακά κύτταρα.

Οι σημαντικές πρόοδοι των τελευταίων ετών συνέβαλαν στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας και στην ακριβέστερη ταξινόμηση των διαφόρων συνδρόμων που συνοδεύονται από θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια. Παραμένει όμως σύγχυση, κυρίως όσον αφορά στις περιπτώσεις ασθενών με τυπική κλινική εικόνα TTP αλλά χωρίς ελαττωμένη δραστηριότητα ADAMTS13, καθώς και σε μερικές περιπτώσεις ασθενών με HUS και σοβαρή έλλειψη ADAMTS13. Για το λόγο αυτό προτείνεται η ακόλουθη εναλλακτική ταξινόμηση των θρομβωτικών μικροαγγειοπαθειών:

- I. Σοβαρή κληρονομική έλλειψη ADAMTS13
- II. Σοβαρή επίκτητη έλλειψη ADAMTS13
- III. Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια μετά εντερίτιδα από *E. coli* O157:H7
- IV. Άλλοι μηχανισμοί θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Moake JL. Thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med*, 2002;347:589-600.
2. Sadler JE. ADAMTS 13, von Willebrand factor and the pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. *ASH Education Program Book*, 2002;315-19.
3. Lammle B. The role of ADAMTS 13 in the evaluation and management of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *ASH Education Program Book*, 2002;319-25.
4. Moake JL, Rudy CK, Troll JH, et al. Unusually large plasma factor VIII: von Willebrand factor multimers in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*, 1982;307:1432-35.
5. Furlan M, Robes R, Lämmle B. Partial purification and characterization of a protease from human plasma cleaving von Willebrand factor to fragments produced by in vivo proteolysis. *Blood*, 1996;87:4223-34.
6. Tsai HM. Physiologic cleavage of von Willebrand factor by a plasma protease is dependent on its conformation and requires calcium ion. *Blood*, 1996;87:4235-44.
7. Furlan M, Robes R, Solenthaler M, et al. Deficient activity of von Willebrand factor-cleaving protease in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*, 1997;89:3097-3103.
8. Tsai HM, Lian EC. Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*, 1998;339:1585-94.
9. Furlan M, Robes R, Galbusera M, et al. Von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med*, 1998;339:1578-84.
10. Fujikawa K, Suzuki H, McMullen B, et al. Purification of von Willebrand factor-cleaving protease and its identification as a new member of the metalloproteinase family. *Blood*, 2001;98:1662-66.
11. Levy GG, Nichols WC, Lian EC, et al. Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature*, 2001;413:488-94.
12. Zheng X, Chung D, Takayama TK, et al. Structure of von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS 13), a metalloprotease involved in thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Biol Chem*, 2001;276:41059-63.
13. Zheng X, Nishio K, Majerus EM, et al. Cleavage of von Willebrand factor requires the spacer domain of the metalloprotease ADAMTS 13. *J Biol Chem*, 2003;278:30136-41.
14. Soejima K, Matsumoto M, Kokame K, et al. ADAMTS 13 cysteine-rich/spacer domains are functionally essential for von Willebrand factor cleavage. *Blood*, 2003;102:3232-37.
15. Furlan M, Lämmle B. Assays of von Willebrand factor-cleaving protease: a test for diagnosis of familial and acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Sem Thromb Hemost*, 2002;28:167-72.
16. Daly AS, Xenocostas A, Lipton TA. Transplantation-associated thrombotic microangiopathy: twenty-two years later. *Bone Marrow Transplantation*, 2002;30:709-25.

# Διάγνωση – Αντιμετώπιση

M.N. Παγώνη

## Εισαγωγή

Με τον όρο μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία (MAAA) περιγράφεται κάθε αιμολυτική αναιμία, που χαρακτηρίζεται από την παρουσία σχιστοκυττάρων και οφείλεται σε διαταραχή στη μικροκυκλοφορία. Πιο πρόσφατα χρησιμοποιήθηκε ο όρος θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια για να περιγράψει τα σύνδρομα, που χαρακτηρίζονται από *αιμολυτική αναιμία* με παρουσία σχιστοκυττάρων, *θρομβοπενία* και *θρομβωτικές βλάβες* στη *μικροκυκλοφορία* (τελικά αρτηρίδια και τριχοειδή). Τα σύνδρομα αυτά είναι το ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο (ΟΑΣ ή HUS), η θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα (ΘΘΠ ή TTP) και ανάλογες, προς τα δύο αυτά σύνδρομα, κλινικές εικόνες που εμφανίζονται στα πλαίσια άλλων καταστάσεων όπως καρκίνος, χημειοθεραπεία, νοσήματα του κολαγόνου, κύηση, λοιμώξεις.

## ΔΙΑΓΝΩΣΗ – ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Διαφορική διάγνωση της MAAA θα πρέπει να γίνει από άλλες καταστάσεις, στις οποίες υπάρχει επίσης ενδαγγειακή αιμόλυση (παροξυσμική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία κλπ), και θα βασισθεί στο ιστορικό, τα κλινικά ευρήματα του νοσήματος, την απουσία σχιστοκυττάρων στο επίχρισμα του περιφερικού αίματος και τις ειδικές εργαστηριακές εξετάσεις.

Η διάγνωση και η διαφορική διάγνωση των μικροαγγειοπαθητικών αιμολυτικών αναιμιών γίνεται βάσει του ιστορικού, της κλινικής εικόνας και των εργαστηριακών ευρημάτων.

### Κοινά εργαστηριακά ευρήματα της MAAA είναι:

- η αναιμία, άλλοτε άλλου βαθμού
- παρουσία σχιστοκυττάρων, σφαιροκυττάρων, πολυχρωματόφιλων και εμπύρηνων ερυθρών στο επίχρισμα του περιφερικού αίματος
- θρομβοπενία (ποικίλλει)

- αυξημένος αριθμός δικτυοερυθροκυττάρων (ΔΕΚ)
- υπερπλασία της ερυθράς σειράς και των μεγακαρυοκυττάρων στο μυελό των οστών
- η αύξηση της έμμεσης χολερυθρίνης
- η αύξηση της γαλακτικής αφυδρογονάσης (LDH) λόγω της αιμόλυσης αλλά και της ισχαιμίας των ιστών
- η αύξηση της αιμοσφαιρίνης του πλάσματος
- η ελάττωση ή/και εξαφάνιση των απτοσφαιρινών του ορού
- αιμοσφαιρινουρία και αιμοσιδηρινουρία (συνήθως)
- διαταραχές της πήξεως (ποικίλλουν ανάλογα με την αιτία της MAAA)

### Κλινική εικόνα και εργαστηριακά ευρήματα

• Η έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση του συνδρόμου της μικροαγγειοπαθητικής αιμολυτικής αναιμίας, ΟΑΣ ή ΘΘΠ, είναι πολύ σημαντική δεδομένου ότι σε αντίθετη περίπτωση η θνητότητα είναι υψηλή.

Το **ΟΑΣ** αφορά συνηθέστερα παιδιά και συχνά εμφανίζεται μετά από γαστρεντερίτιδα. Στο 90% των παιδιών με ΟΑΣ στην Ευρώπη και τα βόρεια Αμερική υπάρχει λοίμωξη με VTEC. Ακολουθεί θρομβώδης κλινική εικόνα λόγω της έντονης **αιμόλυσης** με συμπτωματολογία αναιμίας, ίκτερο, υπέρχρωση των ούρων, λόγω της **θρομβοπενίας** με αιμορραγικές εκδηλώσεις και λόγω της **νεφρικής ανεπάρκειας** με ολιγουρία ή/και ανουρία. Αρτηριακή υπέρταση παρατηρείται περίπου στο 50% των περιπτώσεων και είναι χρήσιμο διαφοροδιαγνωστικό στοιχείο από άλλες αιτίες ΟΝΑ. Νευρολογικές εκδηλώσεις μπορεί να συνυπάρχουν όμως δεν χαρακτηρίζουν το σύνδρομο. Όσον αφορά τα εργαστηριακά ευρήματα η αναιμία συνήθως είναι σοβαρή ενώ μπορεί να υπάρχει και λευκοκυττάρωση. Εκσεσημασμένη αύξηση του αριθμού των πολυμορφοπύρηνων συσχετίζεται με βαριά μορφή του συνδρόμου. Η άμεσος και η έμμεσος δοκιμασία Coombs είναι αρνητικές. Η θρομβοπενία συνήθως είναι μέτρια, σε αντίθεση με τη ΘΘΠ, αλλά οι λειτουργικές δοκιμασίες των αιμοπεταλίων είναι παθολογικές. Η χολερυθρίνη κυμαίνεται μεταξύ 2-3 mg/dl.

Η τιμή της ουρίας και της κρεατινίνης είναι αυξημένη. Εκτός της αιμοσφαιρίνης και της αιμοσιδηρίνης στα ούρα ανευρίσκονται και άλλες πρωτεΐνες, κυρίως αλβουμίνη, ενώ στη μικροσκοπική εξέταση παρατηρούνται ερυθρά και λευκά αιμοσφαίρια και κύλινδροι. Συνήθως οι δοκιμασίες της πήξης είναι φυσιολογικές αν και σε ορισμένες περιπτώσεις υπάρχει αύξηση των FDP, παράταση του PT και του APTT. Τα επίπεδα των παραγόντων V, VIII και του ινωδογόνου στο πλάσμα είναι φυσιολογικά ή αυξημένα. Στο πλάσμα ασθενών με ΟΑΣ, μερικές φορές, βρίσκονται μεγάλα πολυμερή του παράγοντα von Willebrand. Συνήθως δεν υπάρχει απουσία ή σημαντική μείωση της δραστηριότητας της ADAMTS13. Ο παράγοντας ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (PAF) βρίσκεται αυξημένος στα ούρα παιδιών με ΟΑΣ, ενώ η προσταγλανδίνη I<sub>2</sub> είναι ελαττωμένη. Στις περιπτώσεις της οικογενούς ή υποτροπιάζουσας μορφής του συνδρόμου υπάρχει αύξηση των επιπέδων του C3 και C4 στον ορό, λόγω της ενεργοποίησης του συμπληρώματος και έχουν παρατηρηθεί εναποθέσεις C3, IgM και ινικής στα σπειράματα και τα αρτηρίδια ασθενών με ΟΑΣ. E. coli απομονώνεται στα κόπρανα στο 50% των περιπτώσεων και στο 91% βρίσκονται IgM αντισώματα έναντι του λιποπολυσακχαρίτη 0157.

Η **ΘΘΠ** εμφανίζεται συνήθως σε ενήλικες εκτός των περιπτώσεων της οικογενούς μορφής, που εμφανίζεται στη βρεφική ή την παιδική ηλικία. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων οι ασθενείς εμφανίζονται με νευρολογικές διαταραχές (κεφαλαλγία, αφασία, δυσαρθρία, μεταβολές του επιπέδου συνείδησης, κώμα) και αιμορραγικές εκδηλώσεις (πορφύρα, εκχυμώσεις, επιστάξεις, ουλορραγία, αιμορραγία αμφιβληστροειδών, αιματουρία, αιμορραγία πεπτικού, μητρορραγία, αιμοπτύσεις). Πυρετός υπάρχει κατά την εκδήλωση του συνδρόμου μόνο στο 50% αλλά εμφανίζεται στην πορεία στις περισσότερες περιπτώσεις. Η αναιμία είναι συνήθως σοβαρή με τιμή Hb <6g/dl στο 1/3 των περιπτώσεων και ο αριθμός των αιμοπεταλίων κυμαίνεται από <10.000-100.000 κκx. Στο επίχρισμα του περιφερικού αίματος χαρακτηριστική είναι η ανεύρεση σφαιροκυττάρων, σχιστοκυττάρων και μάλιστα των χαρακτηριστικών "helmet" κυττάρων, πολυχρωματόφιλων και εμπυρήνων ερυθρών. Τα δικτυοερυθροκύτταρα είναι αυξημένα. Λευκοκυττάρωση με μικρή αριστερή στροφή μπορεί να παρατηρηθεί. Γενικά το σύνδρομο της ΘΘΠ χαρακτηρίζεται από την πεντάδα **MAAA, Θρομβοπενία, νευρολογικές εκδηλώσεις, επηρεασμένη νεφρική λειτουργία** και **πυρετός**. Ωστόσο από μεγάλες σειρές ασθενών φαίνεται ότι μόνο το 40% εμφανίζεται με

την κλασική πεντάδα. Συνηθέστερα οι ασθενείς παρουσιάζονται με την τριάδα **αναιμία, θρομβοπενία, νευρολογικές εκδηλώσεις**. Σε μερικές περιπτώσεις τα συμπτώματα μπορεί να είναι μη ειδικά όπως κακουχία, εύκολη κόπωση, αρθραλγίες και μυαλγίες. Κοιλιακό άλγος περιγράφεται σε ποσοστό 10-30% και οφείλεται σε θρομβώσεις των μικρών αγγείων του γαστρεντερικού σωλήνα. Σπάνια αναφέρεται ήπια παγκρεατίτις. Το μυελόγραμμα αναδεικνύει υπερπλασία της ερυθράς σειράς και αυξημένο αριθμό μεγακαρυοκυττάρων ενώ στην οστεομυελική βιοψία ή σε βιοψίες δέρματος και ούλων μπορεί να βρεθούν οι χαρακτηριστικοί θρόμβοι υαλίνης στα αρτηρίδια. Οι βιοψίες είναι θετικές μόνο στο 50% των περιπτώσεων και τα ευρήματα δεν είναι απολύτως ειδικά. Από τον έλεγχο της πήξης συνήθως διαπιστώνεται αύξηση των FDP, των D-Dimers και του χρόνου θρομβίνης ενώ ο PT, ο APTT, το ινωδογόνο και οι παράγοντες V και VIII είναι φυσιολογικοί. Ευρήματα χαρακτηριστικά ΔΕΠ μπορεί να παρατηρηθούν στο 25% των περιπτώσεων. Επίσης υπάρχει αύξηση των θρομβογόνων παραγόντων του πλάσματος (θρομβομοδουλίνη, Ρ-σελεκτίνη, IL-1, IL-6, διαλυτός υποδοχέας IL-2, TNF-α, TGF-β) και ελάττωση των ανασταλτών της πήξης (πρωτεΐνη C, TFPI) και έτσι προκαλείται υπερπηκτικότητα, που επιδεινώνεται λόγω ελάττωσης του tPA και αύξησης του PAI. Από το βιοχημικό έλεγχο διαπιστώνεται ότι το 40-80% των ασθενών έχουν επηρεασμένη νεφρική λειτουργία, που εκφράζεται με αύξηση της ουρίας και της κρεατινίνης, πρωτεϊνουρία, μικροσκοπική ή μακροσκοπική αιματουρία.

Στο πλάσμα των ασθενών με οικογενή ΘΘΠ υπάρχουν αυξημένες ποσότητες των ασυνήθως μεγάλων πολυμερών του παράγοντα von Willebrand (UlvWF) ενώ η δραστηριότητα της ADAMTS13 είναι μηδενική ή μόλις ανιχνεύσιμη. Οι ασθενείς με επίκτητη ΘΘΠ έχουν πολύ χαμηλά επίπεδα δραστηριότητας της ADAMTS13 (<5%), που επανέρχονται στο φυσιολογικό μετά την ύφεση.

Σε ποσοστό 48-80% των ασθενών με επίκτητη ΘΘΠ ανευρίσκονται αυτοαντισώματα IgG κατά της μεταλλοπρωτεάσης του παράγοντα von Willebrand (ADAMTS13). Επίσης ανιχνεύονται αντισώματα κατά των λευκοκυττάρων, των οποίων όμως η κλινική σημασία δεν έχει διευκρινισθεί.

Το ENY είναι ξανθοχρωματικό ή αιμορραγικό και έχει αυξημένο λεύκωμα. Η αξονική τομογραφία εγκεφάλου αναδεικνύει χαρακτηριστικές πολλαπλές διαγαστικές εστίες.

Ειδικές **εργαστηριακές εξετάσεις** επιβεβαιώνουν τη διάγνωση αλλά είναι χρονοβόρες και δεν προσφέρο-

νται για την άμεση διάγνωση του συνδρόμου. Οι εξετάσεις αυτές είναι:

- A. προσδιορισμός της δυνατότητας του πλάσματος του πάσχοντος να συσσωρεύει αιμοπετάλια υγιούς
- B. προσδιορισμός των κυκλοφορούντων πολυμερών του παράγοντα von Willebrand
- Γ. άμεσος προσδιορισμός των επιπέδων της ADAMTS13

Ο **προσδιορισμός της μεταλλοπρωτεάσης** και η αναζήτηση του **αναστολέα** είναι πολύτιμες εργαστηριακές εξετάσεις που θα βοηθήσουν στην κατάταξη της νόσου σε οξεία ή χρόνια μορφή, τον καθορισμό της πρόγνωσης και την επιλογή της σωστής θεραπευτικής αντιμετώπισης.

Μερικές φορές είναι δύσκολο να γίνει διαφορική διάγνωση μεταξύ ΘΘΠ και ΟΑΣ, δεδομένου ότι μπορεί να συνυπάρχει σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια στη ΘΘΠ ή συμμετοχή και άλλων οργάνων στο ΟΑΣ. Με την κλασική πεντάδα παρουσιάζεται μόνο το 40% των ασθενών με ΘΘΠ, όπως έχει ήδη αναφερθεί. Φυσιολογική δραστηριότητα της μεταλλοπρωτεάσης, έστω και επί παρουσίας στο πλάσμα UlvWF, θέτει τη διάγνωση του ΟΑΣ. Ορισμένοι συγγραφείς θεωρούν ως ξεχωριστή οντότητα το "ΟΑΣ ενηλίκων", ήτοι εικόνα ΘΘΠ με προεξάρχουσα ΟΝΑ σε ενήλικες ασθενείς. Συχνά στη βιβλιογραφία αναφέρεται ως κοινή οντότητα **ΘΘΠ/ΟΑΣ**, αφού τόσο η διαγνωστική προσέγγιση όσο και η θεραπευτική αντιμετώπιση δεν διαφέρουν στους ενήλικες.

Η ΔΕΠ μπορεί να εμφανισθεί με την ίδια εικόνα της ΘΘΠ, όμως σε καμία περίπτωση η αιμόλυση δεν έχει τη βαρύτητα με την οποία εκδηλώνεται στη ΘΘΠ.

Με θρομβοπενία και αιμολυτική αναιμία συγχρόνως εμφανίζονται οι ασθενείς με σύνδρομο Evans και παροξυσμική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία. Όμως στις περιπτώσεις αυτές τα χαρακτηριστικά σχιστοκύτταρα δεν ανευρίσκονται κατά τη μικροσκόπηση των επιχρισμάτων του περιφερικού αίματος και η αντίδραση Coombs είναι θετική.

• Μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία σε ασθενείς με κακόηθη νοσήματα δεν είναι ιδιαίτερα συχνό εύρημα. Σε μια σειρά μεγάλη αναφέρονται 8 περιπτώσεις ανάμεσα σε 3200 ασθενείς με καρκίνο. Ωστόσο επιβάλλεται να γίνεται έλεγχος για υποκείμενο κακόηθες νόσημα σε κάθε ασθενή με ΜΑΑΑ ή/και εικόνα ΘΘΠ. Συχνότερα ενέχεται ο καρκίνος του στομάχου (52%) και ακολουθούν ο καρκίνος του μαστού (13-14%), του πνεύμονος (10%), του παγκρέατος (6%) και σπανιότερα καρκίνος του προστάτου, του εντέρου, του ήπατος, αγνώστου πρωτοπαθούς εστίας, το θύμωμα κλπ. Σε όλες σχεδόν τις περιπτώσεις πρόκειται για προχωρημένη νόσο με μεταστάσεις. Στις περιπτώσεις αυτές ο αριθμός των ΔΕΚ μπο-

ρεί να μην είναι αυξημένος ενώ μπορεί να παρατηρηθεί λευκοερυθροβλαστική αντίδραση. Στο μυελόγραμμα σε ποσοστό 60% των ασθενών αποκαλύπτεται διήθηση του μυελού από καρκινικά κύτταρα. Στο 50% των περιπτώσεων υπάρχουν ευρήματα διάχυτης ενδαγγειακής πήξης. Η νεφρική συμμετοχή δεν είναι συχνή σε αντίθεση με τις νευρολογικές εκδηλώσεις που παρατηρούνται σε σημαντικό ποσοστό. Τα ευρήματα που οφείλονται στο υποκείμενο νόσημα δεν θα πρέπει να αγνοούνται.

Τυπική κλινικοεργαστηριακή εικόνα ΘΘΠ εμφανίζεται σε μικρό ποσοστό ασθενών που λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή με τικλοπιδίνη ή κλοπιδογρέλη. Σε μερικούς από αυτούς έχουν βρεθεί σημαντικά μειωμένα επίπεδα ADAMTS13 και IgG αυτοαντισώματα ανασταλτικά της μεταλλοπρωτεάσης.

ΜΑΑΑ του τύπου του ΟΑΣ και λιγότερο συχνά του τύπου της ΘΘΠ μπορεί να εμφανισθεί μετά χορήγηση χημειοθεραπευτικών παραγόντων, όπως η μιτομυκίνη C, και μάλιστα όταν δίδεται σε συνδυασμό με την δοξορουβικίνη και την 5-φθοριουρακίλη, η πλατίνα, η μπλεομυκίνη και πολλοί άλλοι παράγοντες ή μετά χορήγηση ανοσοκατασταλτικών παραγόντων, όπως το FK506 και η κυκλοσπορίνη A. Ο διάμεσος χρόνος εμφάνισης του συνδρόμου είναι 12 μήνες από την έναρξη της χημειοθεραπείας. Το σύνδρομο χαρακτηρίζεται από την τριάδα μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία, θρομβοπενία, νεφρική ανεπάρκεια. Μπορεί να συνυπάρχει αρτηριακή υπέρταση και πνευμονικό οίδημα μη καρδιακής αιτιολογίας. Νευρολογικές εκδηλώσεις συνήθως δεν παρατηρούνται. Τα εργαστηριακά ευρήματα είναι αυτά της ΜΑΑΑ. Συνήθως δεν υπάρχουν ευρήματα ΔΕΠ. Η κρεατινίνη είναι αυξημένη και από τη γενική ούρων διαπιστώνεται αιματοουρία, λευκωματοουρία και παρουσία κυλίνδρων. Κυκλοφορούντα ανοσοσυμπλέγματα μπορεί να ανευρεθούν στον ορό των πασχόντων.

Σύνδρομο ανάλογο του ΟΑΣ και της ΘΘΠ μπορεί να εμφανισθεί μετά από μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων και αιμοποιητικών κυττάρων αυτόλογη ή αλλογενή. Πολλοί παράγοντες ενοχοποιούνται, όπως η προηγηθείσα ολοσωματική ακτινοβολία, η κυκλοφωσφαμίδη, η κυκλοσπορίνη A. Χαρακτηρίζεται από ΜΑΑΑ, θρομβοπενία, νεφρική συμμετοχή και επιληπτικές κρίσεις.

Η κύηση και η λοχεία μπορεί να επιπλακούν με ΜΑΑΑ. Στη διάρκεια της κύησης εμφανίζεται η προεκλαμψία και η εκλαμψία, συστηματικά νοσήματα, στα οποία παρατηρείται ΜΑΑΑ, θρομβοπενία, διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας, νευρολογικές εκδηλώσεις και διαταραχές της πήξεως συμβατές με ΔΕΠ.

Το σύνδρομο της ΘΘΠ μπορεί να εμφανισθεί κατά τη διάρκεια της κύησης όσο και στη λοχεία. Τα εργαστηριακά ευρήματα είναι αυτά της ΜΑΑΑ, υπάρχει θρομβοπενία, ενώ οι δοκιμασίες για την πήξη είναι φυσιολογικές. Το ΟΑΣ, που εμφανίζεται μετά την κύηση έχει όλα τα χαρακτηριστικά, όπως έχουν ήδη περιγραφεί, δηλαδή ευρήματα ΜΑΑΑ, θρομβοπενία, νεφρική ανεπάρκεια. Τα FDP είναι αυξημένα ενώ οι λοιπές δοκιμασίες της πήξεως φυσιολογικές. Συνήθως η ασθενής παρουσιάζει υπέρταση.

ΜΑΑΑ μπορεί να οφείλεται σε κακοήγη υπέρταση. Συνήθως συνυπάρχει ήπια θρομβοπενία.

Μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία παρουσιάζεται σε παθολογικές καταστάσεις, όπως σηψαιμία, θερμοπληξία κλπ, που επιπλέκονται με διάχυτη ενδαγγειακή πήξη. Στις περιπτώσεις αυτές η ΜΑΑΑ είναι συνήθως ήπια. Οι δοκιμασίες πήξεως και τα κλινικοεργαστηριακά ευρήματα της υποκείμενης παθολογικής κατάστασης θα θέσουν τη διάγνωση.

Λοιμώξεις βακτηριακές, μυκητιασικές και ιογενείς μπορεί να επιπλοκούν με ΜΑΑΑ. Ο έλεγχος της πήξης είναι φυσιολογικός. Τα κλινικά συμπτώματα και τα εργαστηριακά ευρήματα της λοίμωξης βοηθούν στη διαφορική διάγνωση.

Εργαστηριακός έλεγχος για νόσημα του κολλαγόνου και κυρίως για συστηματικό ερυθματώδη λύκο, σκληρόδερμα και αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο βοηθάει στην διαφορική διάγνωση της ΜΑΑΑ, αφού τα ανωτέρω νοσήματα μπορεί να εμφανισθούν με εικόνα ΘΘΠ.

Στα πλαίσια της διαφορικής διάγνωσης της ΜΑΑΑ περιλαμβάνεται και ο έλεγχος για γιγάντια αιμαγγειώματα και αιμαγγειοενδοεπιθηλιώματα του ήπατος, του σπληνός κλπ. Στις περιπτώσεις αυτές τα ευρήματα από τον έλεγχο της πήξης είναι αυτά της ΔΕΠ.

Αιμολυτική αναιμία, που οφείλεται σε προσθετικές βαλβίδες ή άλλο καρδιαγγειακό πρόβλημα, χαρακτηρίζεται από ενδαγγειακή αιμόλυση και παρουσία σχιστοκυττάρων. Η διάγνωση γίνεται βάσει του ιστορικού και των κλινικοεργαστηριακών ευρημάτων του υποκείμενου καρδιολογικού προβλήματος.

ΑΡΑ η διάγνωση της ΜΑΑΑ θα βασισθεί στην παρουσία **θρομβοπενίας** και **αναιμίας με στοιχεία αιμόλυσης** με αρνητική την αντίδραση Coombs. Για τη διαφορική διάγνωση και τη διάγνωση συνυπάρχουσας παθολογικής κατάστασης χρειάζεται να συνεκτιμηθούν όλα τα στοιχεία του ιστορικού και του κλινικοεργαστηριακού ελέγχου.

Η **θρομβοπενία** και η **ΜΑΑΑ**, απουσία άλλης εμφανούς αιτίας, θεωρούνται, με τα νεότερα βιβλιογραφικά δεδομένα, τα **ελάχιστα κριτήρια** (η **δυάδα**) για τη **διάγνωση** του συνδρόμου ΘΘΠ/ΟΑΣ και την

### **έναρξη θεραπείας με πλασμαφαίρεση.**

Ο προσδιορισμός των ULvWF, της δραστηριότητας της ADAMTS13 και ο έλεγχος για την παρουσία αυτοαντισωμάτων έναντι της μεταλλοπρωτεάσης βοηθούν στην ακριβέστερη κατάταξη του συνδρόμου και τον καλύτερο σχεδιασμό της θεραπευτικής αντιμετώπισης.

### **ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ**

Η θεραπευτική αντιμετώπιση εξαρτάται από το συγκεκριμένο σύνδρομο της ΜΑΑΑ. Εκτός της ειδικής θεραπευτικής αντιμετώπισης, που είναι η πλασμαφαίρεση, γίνεται υποστηρικτική αγωγή και αιτιολογική θεραπεία, όταν απαιτείται. Η πλασμαφαίρεση άλλαξε την έκβαση της ΘΘΠ μειώνοντας δραματικά τη θνητότητα του συνδρόμου. Αυτό είχε σαν αποτέλεσμα, τα κριτήρια που απαιτούνται για τη διάγνωση του συνδρόμου ΘΘΠ/ΟΑΣ, να γίνουν λιγότερο αυστηρά (αρκεί η δυάδα θρομβοπενία και ΜΑΑΑ) και έτσι πολλές νοσολογικές οντότητες να αντιμετωπίζονται, κατ' αρχήν, ως πιθανή ΘΘΠ.

#### **• Ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο.**

Με την έγκαιρη διάγνωση και την άμεση εφαρμογή θεραπευτικών μέτρων, πρωτίστως για την υποστήριξη της νεφρικής λειτουργίας, η έκβαση των ασθενών με ΟΑΣ έχει βελτιωθεί σημαντικά και έχει μειωθεί η θνητότητα στο 5-15%. Αρχικά γίνεται καλή ενυδάτωση και διόρθωση των ηλεκτρολυτικών διαταραχών με στενή παρακολούθηση του ισοζυγίου των προσλαμβανόμενων και αποβαλλόμενων υγρών. Σε περιπτώσεις υπερφόρτωσης της κυκλοφορίας που δεν ανταποκρίνεται στη χορήγηση διουρητικών, παρατεταμένης ανουρίας (>24 ώρες), μεγάλης αύξησης της τιμής της κρεατινίνης ή σοβαρών ηλεκτρολυτικών διαταραχών χρειάζεται περιτοναϊκή κάθαρση ή τεχνητός νεφρός. Η επιμονή της νεφρικής ανεπάρκειας περισσότερο από 2-3 εβδομάδες είναι επιβαρυντικός προγνωστικός παράγοντας.

Χορήγηση συμπτωκωμένων ερυθρών γίνεται με προσοχή, στις περιπτώσεις βαριάς αναιμίας, για να αποφευχθεί η υπερφόρτωση της κυκλοφορίας. Μετάγγιση αιμοπεταλίων δεν συνιστάται.

Χορήγηση ηπαρίνης, ινωδολυτικών και αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων είναι αμφιλεγόμενη. Τα στεροειδή δεν φαίνεται να έχουν θέση στη θεραπευτική αντιμετώπιση του ΟΑΣ. Χορήγηση εγκαίρως κατεψυγμένου πλάσματος (FFP) ή θεραπευτική πλασμαφαίρεση έχουν αμφιλεγόμενα αποτελέσματα. Ακόμη και στις περιπτώσεις οικογενούς ΟΑΣ, οι εγχύσεις FFP, που περιέχει παράγοντα Η, δεν προλαμβάνει τις υποτροπές ή την νεφρική ανεπάρκεια. Κεκαθαρμέ-

νος ή ανασυνδυασμένος παράγοντας Η πιθανά θα αποτελέσει τη μελλοντική θεραπεία για τους ασθενείς με έλλειψη του παράγοντα αυτού.

Φάρμακα κατά της κινητικότητας του εντέρου αυξάνουν την πιθανότητα εμφάνισης ΟΑΣ μετά από λοίμωξη με *E. coli* 0157:H7. Επίσης τα αντιβιοτικά αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης του συνδρόμου διότι αυξάνουν την έκκριση τοξίνης Shiga από την *E. coli* 0157:H7.

Στους ενήλικες η εικόνα είναι συνήθως πιο βαριά και η πρόγνωση πιο πτωχή. Η θεραπευτική αντιμετώπιση είναι η ίδια που εφαρμόζεται στα παιδιά. Χορήγηση πλάσματος και θεραπευτική πλασμαφαίρεση συνιστάται στις περιπτώσεις "ΟΑΣ ενηλίκων".

• **Θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα.** Πριν τη δεκαετία του '70, οπότε εφαρμόστηκε η θεραπευτική πλασμαφαίρεση στους ασθενείς με ΘΘΠ, η θνητότητα ήταν >80% ενώ τώρα το ποσοστό αυτό είναι <20%.

Θεραπεία εκλογής είναι η **θεραπευτική πλασμαφαίρεση** με την οποία γίνεται καθημερινά ανταλλαγή 1-4 όγκων πλάσματος. Η υποκατάσταση γίνεται με εγκαίρως κατεψυγμένο πλάσμα και όχι με διαλύματα αλβουμίνης. Με τον τρόπο αυτό επιτυγχάνεται αφ' ενός μεν η αφαίρεση των ασυνήθως μεγάλων πολυμερών του παράγοντα von Willebrand και των αυτοαντισωμάτων κατά της ADAMTS13 αφ' ετέρου δε χορηγείται μεταλλοπρωτεάση.

Ορισμένοι ασθενείς μπορεί να ανταποκριθούν στη χορήγηση μεγάλου όγκου πλάσματος καθημερινά. Ωστόσο από μια προοπτική μελέτη έχει δειχθεί ότι η θεραπευτική πλασμαφαίρεση έχει σημαντικά καλύτερα αποτελέσματα από την απλή έγχυση πλάσματος.

Η θεραπεία θα πρέπει να αρχίσει **άμεσα** με τη διάγνωση. Απαιτείται τοποθέτηση καθετήρα διπλού αυλού νεφρικής κάθαρσης. Χορήγηση πλάσματος πρέπει να προηγηθεί εάν για οποιοδήποτε λόγο καθυστερούν να τακτοποιηθούν τα σχετικά με την εφαρμογή της πλασμαφαίρεσης θέματα, ιδιαίτερα στις πολύ σοβαρές περιπτώσεις.

Τα αποτελέσματα της πλασμαφαίρεσης είναι συνήθως θεαματικά, κυρίως όσο αφορά τις νευρολογικές εκδηλώσεις και τις παραμέτρους της αιμόλυσης. Η νεφρική λειτουργία αποκαθίσταται πιο αργά και μερικές φορές όχι πλήρως. Οι καλύτεροι και πλέον ευαίσθητοι δείκτες ανταπόκρισης είναι ο αριθμός των αιμοπεταλίων και τα επίπεδα της LDH στον ορό. Η θεραπεία διαρκεί μέχρι να αποκατασταθούν τα παθολογικά ευρήματα (κλινικά και εργαστηριακά). Ο αριθμός των πλασμαφαιρέσεων ορίζεται μάλλον εμπειρικά και δεν φαίνεται να έχει προγνωστική σημασία για τη μακροχρόνια έκβαση. Η διακοπή της θερα-

πείας προτείνεται να γίνεται σταδιακά αν και δεν είναι απολύτως σαφές ότι ο τρόπος αυτός υπερτερεί. Επιδείνωση της εικόνας με πτώση των αιμοπεταλίων και αύξηση της LDH με τη διακοπή της θεραπείας απαιτεί επανέναρξη των πλασμαφαιρέσεων. Η διακοπή των πλασμαφαιρέσεων είναι ο μόνος τρόπος να ξέρουμε αν έχει επιτευχθεί μια σταθερή ύφεση και μπορεί να χρειασθεί διακοπή και επανέναρξη των πλασμαφαιρέσεων πολλές φορές μέχρι την πλήρη ύφεση. Η επιδείνωση θα πρέπει να διαχωρίζεται από την υποτροπή, που ορίζεται ως επανεμφάνιση του συνδρόμου τουλάχιστον ένα μήνα μετά τη διακοπή της θεραπείας και ενώ ο ασθενής ήταν απολύτως καλά.

Σε περιπτώσεις μη ανταπόκρισης μπορεί να διπλασιασθεί ο όγκος που ανταλλάσσεται σε κάθε συνεδρία ή να γίνεται μία συνεδρία ανά 12ωρο. Επίσης μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως υποκατάστατο το υπερκείμενο κρουϊζήματος αν και η πρακτική αυτή είναι αμφιλεγόμενη.

Μεταξύ των ασθενών με ΘΘΠ που αντιμετωπίζονται με πλασμαφαίρεση, εκείνοι με σοβαρή ελάττωση της δραστηριότητας της ADAMTS13, έχουν σημαντικά καλύτερη έκβαση σε σύγκριση με όσους δεν έχουν σοβαρή έλλειψη (Mori et al). Συνεπώς η πλασμαφαίρεση πιθανά δεν αποτελεί την καλύτερη θεραπευτική επιλογή για τους ασθενείς με ΘΘΠ, που δεν έχουν μεγάλη ελάττωση της πρωτεάσης.

Σε ενήλικες με εικόνα ΘΘΠ και προεξάρχουσα νεφρική ανεπάρκεια η διάκριση ανάμεσα σε ΘΘΠ και ΟΑΣ δεν είναι πάντα ακριβής ακόμα και στις περιπτώσεις που στο ιστορικό αναφέρεται ότι προηγήθηκαν αιματηρές κενώσεις. Οι ασθενείς αυτοί πρέπει να αντιμετωπίζονται με πλασμαφαίρεση.

Στην εικόνα 1 φαίνεται ο αλγόριθμος, που προτείνεται για την αντιμετώπιση του συνδρόμου ΘΘΠ/ΟΑΣ.

Η πλασμαφαίρεση είναι γενικά ασφαλής μέθοδος. Ωστόσο σε μικρό ποσοστό ασθενών υπάρχουν **επιπλοκές**, οι οποίες είναι

- σχετιζόμενες με τον καθετήρα (αιμορραγία, πνευμοθώρακας, επιπωματισμός, σήψη, θρόμβωση)
- σχετιζόμενες με το πλάσμα (αλλεργικές αντιδράσεις)
- σχετιζόμενες με τη διαδικασία (ανεπιθύμητη αιμοπεταλιαφαίρεση, που μπορεί να αποτελέσει και συγχυτικό παράγοντα για την εκτίμηση της ανταπόκρισης)
- σχετιζόμενες με τη χορήγηση των αντιπηκτικών (υπασβεστιαϊμία)

Οι μεταγίσεις αιμοπεταλίων πρέπει να αποφεύγονται διότι έχει παρατηρηθεί επιδείνωση της νεφρι-

κής λειτουργίας ή/και των νευρολογικών εκδηλώσεων κατά τη μετάγγιση. Η θνητότητα φαίνεται να είναι υψηλότερη μεταξύ των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκαν μεταγγίσεις αιμοπεταλίων. Ομοίως, ταχεία αποκατάσταση των αιμοπεταλίων με τη θεραπεία, πιθανόν να εξηγεί την επιδείνωση ορισμένων ασθενών στη διάρκεια της θεραπείας.

Αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα και κορτικοειδή περιλαμβάνονται συνήθως στην αντιμετώπιση των ασθενών χωρίς όμως να έχει αποδειχθεί η αποτελεσματικότητά τους. Μάλιστα το αντιαιμοπεταλιακό φάρμακο τικλοπιδίνη ενοχοποιείται για την εμφάνιση του συνδρόμου.

Ασθενείς με υψηλό τίτλο αυτοαντισωμάτων δεν ανταποκρίνονται στην πλασμαφαίρεση μόνο. Στη θεραπεία τους χρήσιμο είναι να προστεθεί ανοσοκαταστολή με χορήγηση γλυκοκορτικοειδών ή σπληνεκτομή. Χορήγηση δινκριστίνης, προκαλεί αποπολυμερισμό των αιμοπεταλιακών μικροσωληναρίων και μεταβολή των υποδοχέων μεμβράνης. Επίσης το μονοκλωνικό αντίσωμα αντι-CD20 δοκιμάζεται σε κλινικές μελέτες.

Ενδοφλέβια χορήγηση ανοσοσφαιρίνης ή χορήγηση προστακυκλίνης έχει δοκιμασθεί σε περιπτώσεις ανθεκτικής ΘΘΠ. Η αποτελεσματικότητα των παραγόντων αυτών δεν έχει αποδειχθεί.

Σπληνεκτομή έχει δοκιμασθεί σε περιπτώσεις ασθενών, που υποτροπιάζουν συχνά, με καλά αποτελέσματα σε μεγάλο ποσοστό.

Ανοσοπροσρόφιση του πλάσματος σε στήλες πρωτεΐνης A, που παράγεται από σταφυλόκοκκο, έχει δοκιμασθεί με άλλοτε άλλα αποτελέσματα.

Στις περιπτώσεις παιδιών με **οικογενή ΘΘΠ** δεν απαιτείται ανταλλαγή πλάσματος. Δεδομένης της έλλειψης ή δυσλειτουργίας της ADAMTS13 τα επεισόδια αντιμετωπίζονται ή προλαμβάνονται με την χορήγηση εγκαίρως κατεψυγμένου πλάσματος, κρυοπυκνωμένου πλάσματος ή πλάσματος αδραντοποιημένου με διαλύτη και απορρυπαντικό, αφού όλες οι παραπάνω μορφές περιέχουν ενεργό ADAMTS13. Ο χρόνος ημιζωής της ADAMTS13 είναι 2 ημέρες ή λίγο περισσότερο αν συνδεθεί στην επιφάνεια των επιθηλιακών κυττάρων. Ωστόσο η χορήγηση ADAMTS13 χρειάζεται να γίνεται ανά τρεις εβδομάδες, χωρίς να είναι γνωστό γιατί.

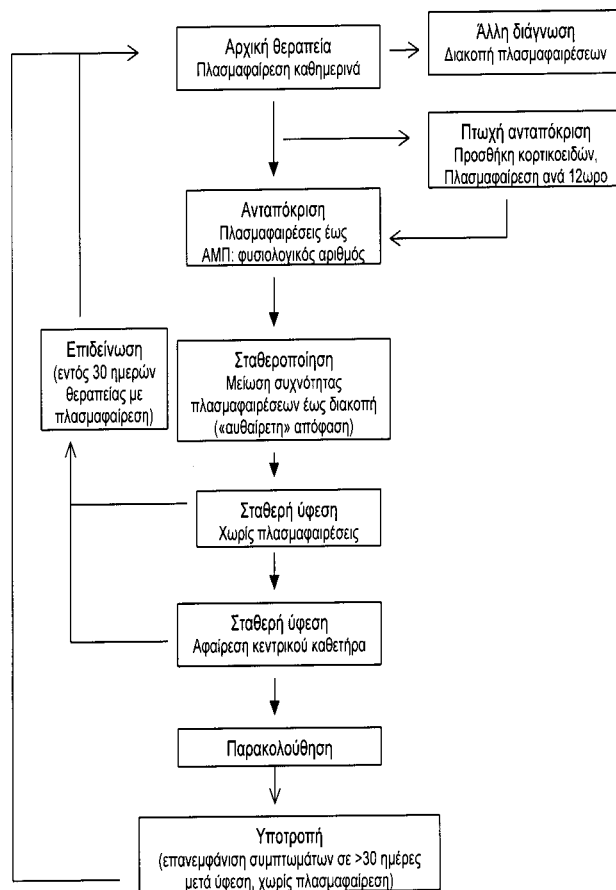
Η αλληλουχία της ADAMTS13 έχει καθορισθεί και το ένζυμο έχει ληφθεί μερικά κεκαθαρισμένο από ανθρώπινο πλάσμα και έτσι στο μέλλον μπορεί να υπάρχουν σκευάσματα κεκαθαρισμένης μεταλλοπρωτεάσης για τους ασθενείς με ΘΘΠ. Δεδομένου ότι επίπεδα της πρωτεάσης στο πλάσμα περίπου 5% επαρκούν για την πρόληψη ή βράχυση των επεισοδίων η γονι-

διακή θεραπεία μπορεί, μελλοντικά, να προκαλεί μακροχρόνιες υφέσεις σε παιδιά με χρόνια υποτροπιάζουσα ΘΘΠ.

Ποσοστό 20-30% των ασθενών παρουσιάζουν μία ή περισσότερες υποτροπές μετά την αρχική ύφεση. Οι υποτροπές μπορεί να είναι πρώιμες (1 μήνα) ή όψιμες (>10 έτη). Η διάγνωση των υποτροπών, δεδομένου του ιστορικού, συνήθως γίνεται έγκαιρα και με ελάχιστα κριτήρια ακόμα και με μόνη τη θρομβοπενία.

- Στις περιπτώσεις που το υποκείμενο νόσημα είναι καρκίνος η πρόγνωση είναι πολύ πτωχή ανεξάρτητα από οποιαδήποτε θεραπευτική αντιμετώπιση. Ο θάνατος επέρχεται εντός ολίγων εβδομάδων από τη διάγνωση. Ωστόσο χορήγηση ηπαρίνης ή/και χημειοθεραπεία για το υποκείμενο νόσημα ίσως έχουν κάποιο αποτέλεσμα και θα πρέπει να εφαρμόζονται.

- Στις περιπτώσεις που η ΜΑΑΑ οφείλεται σε φάρμακα κατ' αρχήν θα πρέπει να διακοπεί το φάρμακο. Θεραπεία με φάρμακα όπως η αζαθειοπρίνη, η



**Εικόνα 1.** Αλγόριθμος αντιμετώπισης ΘΘΠ/ΟΑΣ, George NJ, Blood 2000

κυκλοφωσφαμίδη και η θινκριστίνη έχει μερικές φορές καλά αποτελέσματα ενώ δεν συμβαίνει το ίδιο με τα κορτικοειδή. Η πλασμαφαίρεση και η ανοσοπροσρόφηση του πλάσματος σε στήλες πρωτεΐνης Α βελτιώνουν την αιματολογική εικόνα όχι όμως και τη νεφρική λειτουργία. Συνδυασμός πλασμαφαίρεσης και αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων ίσως έχει καλύτερα αποτελέσματα.

- Στις περιπτώσεις μεταμοσχευμένων ασθενών με ΜΑΑΑ συνιστάται διακοπή της κυκλοσπορίνης. Πλασμαφαίρεση και η ανοσοπροσρόφηση του πλάσματος σε στήλες πρωτεΐνης Α αποδίδουν σε μερικές περιπτώσεις.

- Η θεραπεία της προεκλαμψίας και της εκλαμψίας είναι ο τοκετός με καισαρική τομή. Κατόπιν του τοκετού, στις περιπτώσεις συνδρόμου HELLP, χρειάζεται πλασμαφαίρεση.

Στις περιπτώσεις κήσεως, που παρουσιάζεται ΘΘΠ, η θεραπευτική αντιμετώπιση συνιστάται σε πλασμαφαιρέσεις και μάλιστα σε συνδυασμό με χορήγηση κορτικοστεροειδών, ασπιρίνης ή διπυριδαμόλης και θινκριστίνης αν δεν υπάρχει αντένδειξη για το έμβρυο. Διακοπή της κήσεως δεν συνιστάται διότι αφενός μεν δεν έχει θεραπευτική δράση και αφετέρου το έμβρυο μπορεί να επιβιώσει αν η θεραπεία είναι επιτυχής.

- Στις περιπτώσεις ΜΑΑΑ λόγω λοίμωξης, σηψαιμίας κλπ η αιματολογική εικόνα αποκαθίσταται μετά την κατάλληλη θεραπεία για το υποκείμενο νόσημα.

- Σε περιπτώσεις ΘΘΠ με υποκείμενο κολλαγονικό νόσημα ο ασθενής αντιμετωπίζεται με πλασμαφαιρέσεις και χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής για το υποκείμενο νόσημα.

- Όταν η ΜΑΑΑ οφείλεται στην ύπαρξη αιμαγγειώματος η θεραπεία είναι η χειρουργική του εξαίρεση, όταν αυτή είναι εφικτή ή η ακτινοβολήσή του.

**Προοπτικές:** Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν παθολογικές εξετάσεις για τη διάγνωση των θρομβωτικών μικροαγγειοπαθειών και η θεραπευτική αντιμετώπιση γίνεται κατά κάποιο τρόπο αυθαίρετα. Περαιτέρω μελέτη χρειάζεται για την ακριβέστερη διάγνωση με ειδικές εξετάσεις, τον καθορισμό κριτηρίων για την έναρξη αλλά και τη διάρκεια των πλασμαφαιρέσεων, την χρησιμότητα συνδυασμού της πλασμαφαίρεσης με φαρμακευτική αγωγή. Κλινικές μελέτες με μακρά παρακολούθηση των ασθενών απαιτούνται για να εκτιμηθεί ο κίνδυνος υποτροπής, χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας, αρτηριακής υπέρτασης όπως επίσης του συσχετισμού των υποτροπών με την κύηση.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Moake J. Thrombotic Microangiopathies. *N Engl J Med* 2002, 347: 589-600
2. George NJ. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2000, 96: 1223-1229
3. Kaplan BS, Proesmans W. The hemolytic uremic syndrome in childhood and its variants. *Semin Hematol* 1987, 24:148
4. Ruggenti P, et al. The pathophysiology and management of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol* 1996, 56: 191-207
5. Taft EG. Advances in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Prog Clin Biol Res* 1990, 337: 151-155
6. Blitzer JB, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura: Treatment with plasmapheresis. *Am J Hematol* 1987, 24: 329
7. Roberts AW, et al. Hemolytic uremic syndrome/thrombotic thrombocytopenic purpura: outcome with plasma exchange. *J Clin Apheresis* 1991, 6: 150-154
8. Rock GA, et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Eng J Med* 1991, 325: 393
9. Sarode R, et al. Therapeutic plasma exchange does not appear to be effective in the management of thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome following bone marrow transplant. *Bone Marrow Transplant* 1995, 16: 271-275
10. Hayward CPM, et al. Treatment outcomes in patients with adult thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Arch Intern Med* 1994, 154: 982-988
11. Byrness JJ, Hussein AM. Thrombotic Microangiopathic Syndroms After Bone Marrow Transplantation. *Cancer Invest* 1996, 14(2): 151-157
12. Mach-Pascual S, et al. Microangiopathic Hemolytic Anemia Complicating FK506 (Tacrolimus) Therapy. *Am J Hematol* 1996, 52: 310-312
13. Page Y, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura related to ticlopidine. *Lancet* 1991, 337: 774-776
14. Levine S, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura and systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med* 1964, 113: 826-836
15. Lohrmann HP, et al. Microangiopathic hemolytic anemia in metastatic carcinoma. *Ann Intern Med* 1973, 79: 368
16. Gardner G, et al. Hemolytic uremic syndrome following cisplatin, bleomycin and vincristin chemotherapy: A report of a case and a review of the literature. *Ren Fail* 1989, 11: 133
17. Cantrell JE, et al. Carcinoma associated hemolytic uremic syndrome: a complication of mitomycin C therapy. *J Clin Oncol* 1985, 3: 723



18. Karmali MA, et al. The association between idiopathic hemolytic uremic syndrome and infection by verotoxin-producing *E. coli*. *J Infect Dis* 1985, 151: 775
19. Weiner CP. Thrombotic microangiopathy in pregnancy and the postpartum period. *Semin Hematol* 1987, 24: 119
20. Ruggenti P and Remuzzi G. Thrombotic microangiopathies. *Crit Rev Oncol Hematol* 1991, 11: 243

## **ΧΡΟΝΙΑ ΡΙΝΙΤΙΣ: ΑΛΛΕΡΓΙΚΗ Ή ΑΓΓΕΙΟΚΙΝΗΤΙΚΗ**

ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΗΣ: **Ι. Αποστολάκης**

### **ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Η μύτη σαν θυροφύλακας της αναπνευστικής οδού χρειάζεται να αντιδρά συνεχώς στις περιβαλλοντικές αλλαγές. Υπερβολική ή διαστρεβλωμένη απάντηση προκαλεί φλεγμονή του ρινικού βλεννογόνου.

Ο πταρμός, η ρινική καταρροή και η έμφραξη των ρινικών θαλάμων αποτελούν συχνά συμπτώματα του ανθρώπου. Η παρουσία δύο τουλάχιστον εκ των συμπτωμάτων αυτών για περισσότερο από μια ώρα καθημερινώς ή επεισοδιακώς ορίζει κλινικώς τη ρινίτιδα.

Ο επιπολασμός της ρινίτιδας στο γενικό πληθυσμό υπερβαίνει το 20%.

Η ρινίτις επιβαρύνει την εκ της υγείας εξαρτώμενη ποιότητα της ζωής και επηρεάζει την εργασιακή απόδοση, την κοινωνική συμπεριφορά και την οικονομική ευρωστία των πασχόντων. Αποτελεί την αιτία και άλλων καταστάσεων όπως η παραρινοκολπίτις, η ωτίτις, η λαρυγγίτις, η βρογχίτις και το άσθμα.

Τα αίτια της είναι ποικίλα και ανάλογα με αυτά ταξινομείται όπως φαίνεται στον πίνακα.

Με εξαίρεση τη λοιμώδη ρινίτιδα, η διάκριση μεταξύ της αλλεργικής και των άλλων μορφών της ρινίτιδας, ιδίως δε της φερόμενης ως ιδιοπαθούς (αγγειοκινητικής), είναι συχνά δυσχερής και ασαφής.

Βέβαια, υπάρχουν κλινικά στοιχεία διαφοροποίησης όπως η ηλικία εμφάνισης, η οποία είναι μεγαλύτερη για την ιδιοπαθή, και το ατομικό και οικογενειακό ιστορικό ατυπίας για την αλλεργική. Τα επικρατούντα συμπτώματα, με τον πταρμό και την καταρροή να συνηγορούν υπέρ της αλλεργικής και τη ρινική συμφόρηση υπέρ της ιδιοπαθούς. Υπάρχει όμως σημαντική επικάλυψη. Ούτε η κλινική εικόνα, ούτε η διαπίστωση των εκλυτικών παραγόντων, ούτε τα εργαστηριακά ευρήματα μπορούν πάντοτε με βεβαιότητα να διακρίνουν τις δύο μορφές. Παθοφυσιολογικά η αλλεργική ρινίτιδα οφείλεται στην αντίδραση

των αντιγόνων με την IgE σφαιρίνη. Από εκεί και μετά όμως και μέχρι την εκδήλωση των συμπτωμάτων, οι μηχανισμοί ανάπτυξης και διατήρησης της φλεγμονής είναι εν πολλοίς κοινοί. Κοινά στοιχεία έχει και η αντιμετώπιση.

Τι πρέπει να πράξει ο ιατρός στον οποίο προσέρχεται ο ασθενής με συμπτωματολογία ρινίτιδας; Θα αρκестεί στο ιστορικό και την κλινική εξέταση; Θα επιλέξει και θα συστήσει κάποια από τις προτεινόμενες θεραπείες ή συνδυασμό τους; Θα τον κατευθύνει προς τον αλλεργιολόγο ή τον ωτορινολαρυγγολόγο; Και αυτοί πως θα τον αντιμετωπίσουν, με δοκιμασίες ευαισθησίας ή ρινοσκόπηση και ροομετρικές μελέτες; Θα του συστήσουν αλλαγές στη ζωή του, φάρμακα, απευαισθητοποίηση, χειρουργική επέμβαση;

### **ΠΙΝΑΚΑΣ. Ταξινόμηση της ρινίτιδας**

Αλλεργική ρινίτις

- Εποχιακή
- Ολοετής

Λοιμώδης ρινίτις

- Οξεία
- Χρόνια
- Ειδική
- Μη ειδική

Άλλες μορφές ρινίτιδας

- Ιδιοπαθής (μη αλλεργική ή αγγειοκινητική)
- Σύνδρομο μη αλλεργικής ηωσινοφιλικής ρινίτιδας
- Επαγγελματική
- Ορμονική
- Φαρμακευτική
- Ερεθιστική
- Τροφική
- Συγκινησιακή
- Ατροφική

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Badhwar AK and Druce HM. Allergic Rhinitis. *Med Clin N Amer* 1992; 76:789-793.
2. Γρηγορέας Χ, Κουτσούκος Α. Αλλεργική Ρινίτιδα. Βασική & Κλινική Αλλεργιολογία. Ελληνική Εταιρεία Αλλεργιολογίας & Κλινικής Ανοσολογίας. Ζήτα Ιατρικές Εκδόσεις, Αθήνα 2001, σελ. 383-413.
3. Chrostowski D, Pongracic J. Control of Chronic nasal symptoms. Directing treatment at the underlying cause. *Postgr Med* 2002; 111:77-95.
4. Corren J. Allergic Rhinitis: Treating the adult. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105:S610-S615.
5. International Rhinitis Management Working Group. International Consensus Report on the Diagnosis and Management of Rhinitis. *Allergy* 1994; 49(suppl. 19):5-34.
6. Togias A. Unique mechanistic features of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105:S599-S604.

# Αλλεργική Ρινίτιδα

Κ. Κόντου-Φίλη

## ΟΡΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΧΡΟΝΙΑΣ ΡΙΝΙΤΙΔΑΣ

Ο όρος *χρόνια ρινίτις* περιγράφει ετερογενή ομάδα φλεγμονωδών διαταραχών του ρινικού βλεννογόνου, που εκφράζονται κλινικά με ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω συμπτώματα: *πταρμούς, ρινόρροια, κνησμό, απόφραξη* (1-2).

Ποικίλοι παράγοντες – όπως ορμονικοί, λοιμώδεις, αλλεργιογόνα, μη ειδικά ερεθίσματα. – ευθύνονται για την πρόκληση ή την επιδείνωση των συμπτωμάτων.

Συλλογικά η *χρόνια ρινίτις* αφορά το 20%-25% του γενικού πληθυσμού (1, 3) και συνιστά σημαντικό παράγοντα νοσηρότητας και ιατρικών δαπανών, ενώ η αλλεργικής αιτιολογίας χρόνια ρινίτιδα είναι, ίσως, περισσότερο συχνή από ότι καταδεικνύεται με τα μέσα που διαθέτουμε σήμερα.

*Επιδημιολογικά δεδομένα* δείχνουν σημαντική αύξηση του επιπολασμού της αλλεργικής ρινίτιδας στις δυτικούς τύπου κοινωνίες, που πλησιάζει το 40-50% του γενικού πληθυσμού, σε ορισμένες δυτικές χώρες και συγκεκριμένες ηλικιακές ομάδες (έφηβοι, νεαροί ενήλικες) (4,5).

Ακόμη πιο εντυπωσιακή είναι η παρατηρούμενη αύξηση εάν συγκρίνει κανείς σύγχρονα επιδημιολογικά στοιχεία με αυτά ενός με δύο αιώνες ενωρίτερα.

Στο Ηνωμένο Βασίλειο του 1819 ο ιατρός J. Bostock περιέγραψε την αλλεργική ρινίτιδα, από την οποία έπασχε και ο ίδιος, ως σπανία νοσολογική οντότητα αφού διέγνωσε μόνον 28 περιπτώσεις σε 5000 άτομα που μελέτησε (επιπολασμός 0.58%) (6). Πράγματι επί πλέον δεδομένα, τόσο από το Ηνωμένο Βασίλειο όσο και από τις ΗΠΑ, συνηγορούν υπέρ της σπανιότητας της νόσου έως και τα μέσα του 19<sup>ου</sup> αιώνα (7). Ομοίως, στην Ιαπωνία ο επιπολασμός της αλλεργικής ρινίτιδας ήταν αμελητέα ποσότητα έως και τα μέσα του 20<sup>ου</sup> αιώνα, ενώ σήμερα ξεπερνά το 10% του γενικού πληθυσμού (8).

Στις βιομηχανικά ανεπτυγμένες χώρες η *αλλεργική*

*ρινίτις* αποτελεί την πιο συχνή μορφή (50-70%) *χρόνιας ρινίτιδας* (9) αλλά και την συνηθέστερη κλινική εκδήλωση *ατοπίας* (IgE-μεσολαβούμενης αλλεργικής νόσου).

## ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΡΙΝΙΤΙΔΑΣ

Με δεδομένη την αυξημένη συχνότητα ρινικών συμπτωμάτων στο γενικό πληθυσμό –ακόμη και στο 40% φυσιολογικών ατόμων, που δεν καταδεικνύεται ότι πάσχουν από κάποια μορφή ρινίτιδας (10) – η ταξινόμηση της ρινίτιδας υφίσταται διαρκείς αναθεωρήσεις ώστε να ανταποκρίνεται στη σύγχρονη γνώση των υποκείμενων αιτιοπαθογενετικών μηχανισμών. Έτσι η χρόνια ρινίτιδα διακρίνεται σε τρεις ευρείες κατηγορίες την *αλλεργική, την λοιμώδη και τη μη αλλεργική –μη λοιμώδη ρινίτιδα* (Πίν. 1).

Ομάδα ειδικών επιστημόνων, που συγκροτήθηκε σε συνεργασία με την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας για την *Αλλεργική Ρινίτιδα* και την *Επίδρασή* της στο Ασθμα (ARIA), προτείνει την κατάταξή της με βάση την χρονιότητα των συμπτωμάτων σε *διαλείπουσα* (<4 εβδομάδες) και *επίμονη* (>4 εβδομάδες), αντί της *εποχικής* (seasonal allergic rhinitis) και πιο χρόνιας μορφής, *ολοετούς κατανομής* (perennial) (11). Σύμφωνα

**ΠΙΝΑΚΑΣ 1.** Ταξινόμηση της χρόνιας ρινίτιδας

<b>Αλλεργική</b>	<b>Μη αλλεργική</b>	<b>Λοιμώδης</b>
- Εποχική	- Μη Ηωσινοφιλική, Ιδιοπαθής (Vasomotor)	- βακτηριακή
- Ολοετής <b>κατά ARIA</b>	- Ηωσινοφιλική (NARES)	- μυκητησιακή
- Διαλείπουσα <4ημέρες/εβδομ. ή <4εβδομάδες	- Φαρμακευτική	- ιογενής
- Επίμονη >4ημέρες/εβδομ. ή >4εβδομάδες	- Ορμονική αιτιολογίας	
	- Τοπικές/συστηματικές διαταραχές	
	ατροφική ριν., δυσκινησία του κροσσώτου επιθηλίου	
	σαρκοειδωση, κοκκιωμάτωση του Wegener, κ.α.	

με την ταξινόμηση της ARIA ως χρόνια αλλεργική ρινίτις θα μπορούσε να χαρακτηριστεί κάθε *επίμονη* μορφή ρινίτιδας, εποχικής ή ολοετούς κατανομής.

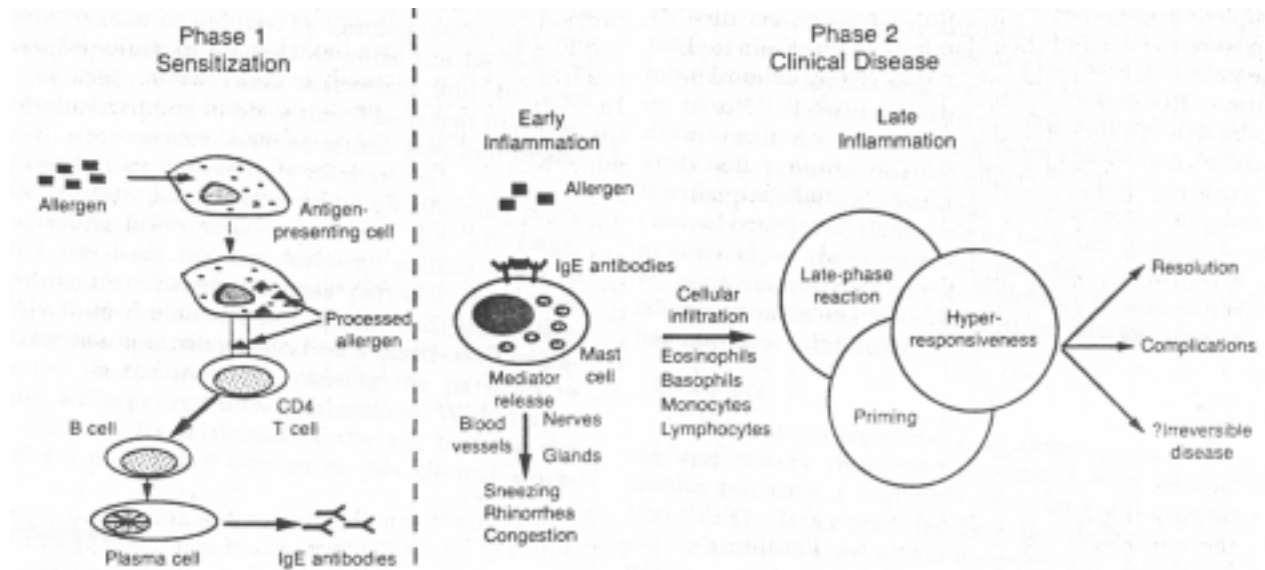
Με αυτή την έννοια (διάρκεια >4 εβδομάδες ) θα χρησιμοποιηθεί ο όρος χρόνια ρινίτις στο κείμενο που ακολουθεί.

Στην ταξινόμηση της μη λοιμώδους, μη αλλεργικής ρινίτιδας έχουν προταθεί μικρές τροποποιήσεις (2, 12, 13) για την διάκριση δύο μορφών, οι οποίες φαίνεται να πυροδοτούνται από μη ειδικά (μη ανοσολογικά) ερεθίσματα: της *αγγειοκινητικής* και του *Συνδρόμου της μη Αλλεργικής Ρινίτιδας με Ηωσινοφιλία* ή NARES (Non-Allergic Rhinitis with Eosinophilia Syndrome). Η αγγειοκινητική, αναφέρεται πλέον ως *μη αλλεργική, μη ηωσινοφιλική ή ιδιοπαθής* (Πίν. 1), αναγνωρίζοντας έτσι άγνοιά μας για τους υποκείμενους αιτιοπαθογενετικούς μηχανισμούς. Κάποιες περιπτώσεις χρόνιας ρινίτιδας, που είχαν στο παρελθόν χαρακτηριστεί ως “αγγειοκινητικού τύπου”, πιθανόν να οφείλονταν σε ασυνήθη ή άγνωστα ακόμη αλλεργιογόνα, όπως θα αναπτυχθεί παρακάτω υπό το πρίσμα αυτό, ο όρος *ιδιοπαθής* φαίνεται πιο δόκιμος.

Η συμπτωματολογία της χρόνιας αλλεργικής ρινίτιδας και αλλεργική φλεγμονή: ομοιότητες με αγγειοκινητική. Τα κλασσικά συμπτώματα της *αμιγώς εποχικής αλλεργικής ρινίτιδας* (πταρμοί, καταρροή, ρινική απόφραξη και κνησμός, ± ανάλογη συμπτωματολογία από οφθαλμούς) συνήθως διαφοροποιούνται από αυτά της *αγγειοκινητικής*. Στις πιο χρόνιες, όμως, μορφές της αλλεργικής ρινίτιδας –ιδιαίτερα στην ολοε-

τούς κατανομής από ενδοοικιακά αλλεργιογόνα – ρινική απόφραξη (χρόνια φλεγμονή) είναι το προεξάρχον σύμπτωμα και ο κνησμός ή/και οι πταρμοί δυνατόν να απουσιάζουν πλήρως. Η υποκείμενη φλεγμονή (Σχήμα 1) (14) καθιστά το βλεννογόνο υπεραντιδραστικό σε ποικιλία μη ειδικών ερεθισμάτων – αλλαγές θερμοκρασίας, έντονες οσμές, ψυχρό αέρα, καπνό, κ.α. (14-18) – με αποτέλεσμα να μιμείται κλινικά την αγγειοκινητική και να οδηγεί σε λανθασμένη διάγνωση, ενίοτε και από πεπειραμένους κλινικούς. Σχετικά είναι τα ευρήματα της Ιταλικής ομάδας Ciprandi (19) και συνεργατών σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με τεκμηριωμένη ρινική ευαισθησία στα ακάρεα της οικιακής σκόνης: με ευαίσθητες μεθόδους έχει καταδειχθεί “ελαχίστη επιμένουσα ρινική φλεγμονή”, που θεωρητικά προδιαθέτει για την πυροδότηση συμπτωμάτων από μη ειδικά ερεθίσματα και έτσι να προσιδιάζει με αγγειοκινητική ρινίτιδα.

Και στην εποχική αλλεργική ρινίτιδα από μελέτες της ίδιας ομάδας (Canonica και Ciprandi) (20) καταδείχθη η παρουσία “ελαχίστης επιμένουσας φλεγμονής” στο ρινικό βλεννογόνο (άρα και ρινική υπεραντιδραστικότητα) για τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά το πέρας της γυρεοφορίας των ενοχοποιούμενων φυτών και ενώ οι ασθενείς ήταν ασυμπτωματικοί. Τα ως άνω ευρήματα υπογραμμίζουν και ερμηνεύουν τις μακροχρόνιες επιπτώσεις έκθεσης των ευαίσθητων ατόμων στο κατάλληλο αλλεργιογόνο: η παρατεταμένη παρουσία φλεγμονής και η συνοδός υπεραντιδραστικότητα του οργάνου στόχου το καθιστούν ευά-



Σχήμα 1. Η άμεση και όψιμη (φλεγμονώδης) φάση της αλλεργικής αντίδρασης στο ρινικό βλεννογόνο, κατά Naclerio (14)

λωτο σε μη ειδικά ερεθίσματα και οδηγούν στο λανθασμένο χαρακτηρισμό της ρινίτιδας -με κλινικά μόνο κριτήρια- ως μικτού τύπου ή απλά αγγειοκινητικής.

### **ΧΡΟΝΙΑ ΑΛΛΕΡΓΙΚΗ ΡΙΝΙΤΙΔΑ ΑΠΟ ΚΡΥΨΙΓΕΝΗ Ή ΑΤΑΥΤΟΠΟΙΗΤΑ ΑΚΟΜΗ ΑΛΛΕΡΓΙΟΓΟΝΑ ΠΟΥ ΕΚΛΑΜΒΑΝΕΤΑΙ ΩΣ ΑΓΓΕΙΟΚΙΝΗΤΙΚΗ**

Η αγγειοκινητική (ιδιοπαθής) ρινίτιδα τυπικά εμφανίζεται σε μεγαλύτερες ηλικίες από την αλλεργική με την οποία ομοιάζει κλινικά, μολονότι συνοδεύεται λιγότερο συχνά από κνησμό, πταρμούς και οφθαλμικά συμπτώματα (1, 3, 13). Πρόκειται για διάγνωση αποκλεισμού αρνητικές δερματικές αντιδράσεις σε κοινά περιβαλλοντικά αλλεργιογόνα (ατμοσφαιρικά, ενδοοικιακά, επαγγελματικά) του χώρου, στον οποίο ζει και εργάζεται ο πάσχων, αποκλείουν με σχετική βεβαιότητα την διάγνωση της αλλεργικής ρινίτιδας στις περισσότερες των περιπτώσεων. Εργαστηριακά, ανάλυση των ρινικών εκκρίσεων και βιοψία του ρινικού βλεννογόνου δεν καταδεικνύει φλεγμονώδη κύτταρα παρά μόνο ουδετερόφιλα, όπως και σε φυσιολογικούς μάρτυρες (13, 21).

Περιπτώσεις χρόνιας αλλεργικής ρινίτιδας από κρυψιγενή περιβαλλοντικά αίτια, οι οποίες είχαν αρχικά χαρακτηριστεί ως αγγειοκινητική ρινίτις, ανακινούνται διαρκώς στην ιατρική βιβλιογραφία και συνιστούν παραδείγματα προς μελλοντική αναζήτηση και διερεύνηση. Πρόκειται για νέα αεροαλλεργιογόνα, που συχνά εισήχθησαν de novo στο μικροπεριβάλλον μας ή για ουσίες που λαμβάνονται per os σε βιομηχανικά και άλλα προϊόντα. Ακόμη και τα πρόσθετα τροφίμων, που έχουν κατά καιρούς ενοχοποιηθεί για πλήθος αλλεργικών εκδηλώσεων (από κνίδωση μέχρι βαριά συστηματική αναφυλαξία) πρέπει να λαμβάνονται σοβαρά υπ' όψη σε περιπτώσεις χρόνιας ρινίτιδας. Τεκμηρίωση "δυσανεξίας" στο βενζοϊκό νάτριο (2 περιπτώσεις) και στο γλουταμινικό νάτριο (2 περιπτώσεις) σε ασθενείς με ολοετή ρινίτιδα και αρνητικό αλλεργιολογικό έλεγχο (22-3) υπογραμμίζει την ανάγκη αναζήτησης νέων αιτιών χρόνιας "ιδιοπαθούς" (αγγειοκινητικής) ρινίτιδας.

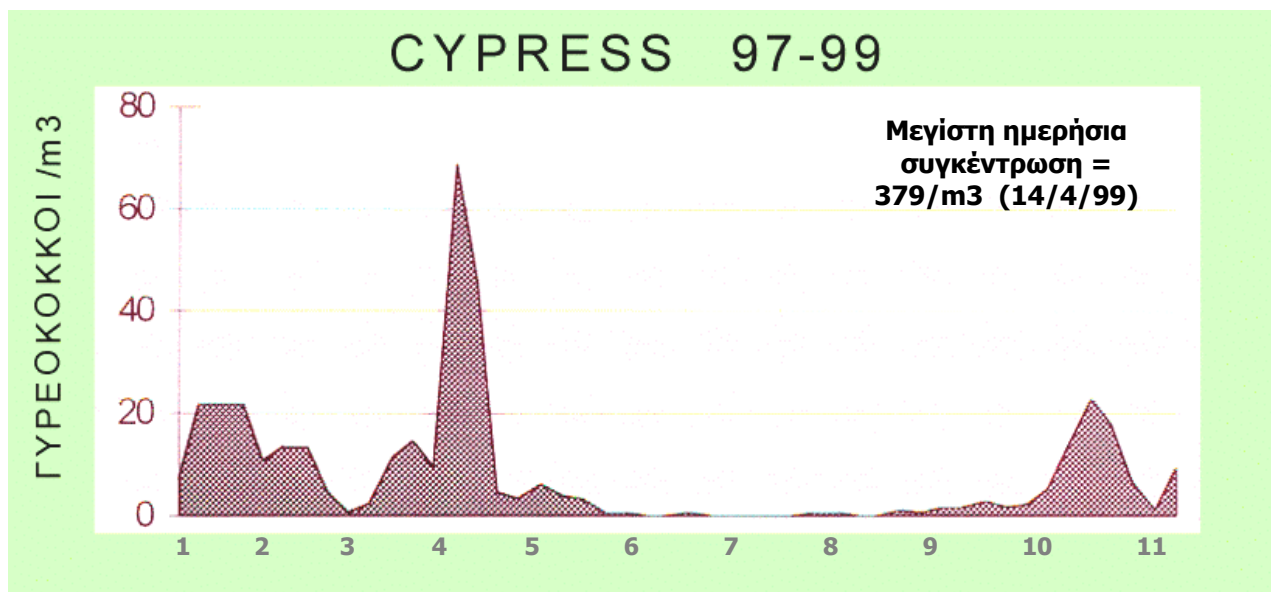
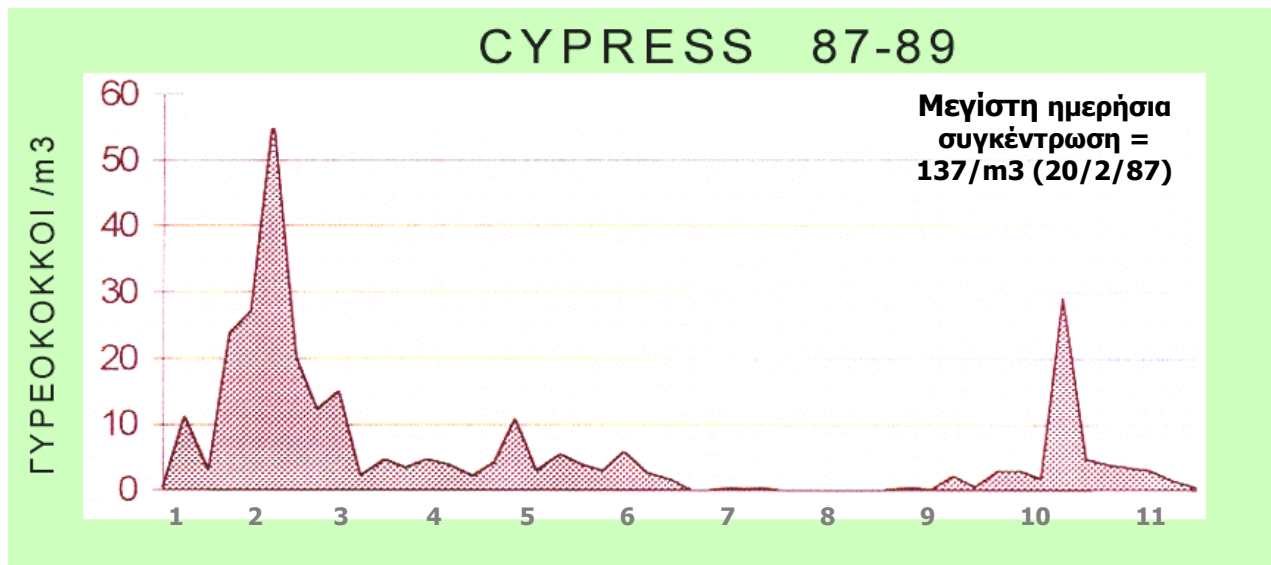
Η αλλεργία στο latex έχει εξελιχθεί στα τελευταία χρόνια σε μείζον πρόβλημα υγείας, για ορισμένες ομάδες ατόμων όπως οι εργαζόμενοι στο χώρο υγείας παγκοσμίως (24-25). Η εισπνοή της πούδρας των γαντιών από latex ευθύνεται για την πρόκληση αναπνευστικής συμπτωματολογίας, που ήταν άγνωστη δύο δεκαετίες ενωρίτερα (26).

Στην δική μας Μεσογειακή λεκάνη και μάλιστα στο κεντρικό και δυτικό, βόρειο τμήμα της, έχει παρατηρηθεί την τελευταία δεκαετία εντυπωσιακή αύξηση

περιπτώσεων χρόνιας ρινίτιδας σε άτομα ηλικίας 35 ετών και άνω, συχνά χωρίς προηγούμενο ιστορικό ατοπικής νόσου. Κύριο, αν όχι αποκλειστικό, σύμπτωμα η ρινική απόφραξη. Ενδελεχής έλεγχος και αεροβιολογικές μελέτες ανέδειξαν την γύρη Κυπαρισσίδων ως το υπεύθυνο αλλεργιογόνο (27-9). Μεγαλύτερο ενδιαφέρον έχει ίσως παρατήρηση ότι υπεύθυνα φυτά δεν είναι τα γιγενή Μεσογειακά κυπαρίσσια (*Cupressus sempervirens*) με τα οποία οι Μεσογειακοί λαοί έχουν συμβιώσει αρμονικά επί αιώνες, αλλά διαφορετικές ποικιλίες Κυπαρισσίδων (*Juniperus oxycedrus* και *ashei*, *Cupressus arizonica*, *Thuja orientalis* κ.α.) που εισήχθησαν για διακοσμητικούς λόγους ακόμη και μέσα στα αστικά κέντρα. Η γύρη ορισμένων από αυτά τα φυτά πιο ισχυρά αλλεργιογόνα από την γύρη του δικού μας Μεσογειακού κυπαρισσιού και κυκλοφορούν στην ατμόσφαιρα για μακρύτερο χρονικό διάστημα. Από μελέτη του Αλλεργιολογικού Τμήματος του Λαϊκού νοσοκομείου (30) κατεδείχθη ότι σε μια μόνον δεκαετία (μεταξύ 1987-1989 και 1997-1999) η κυκλοφορία των γυρεοκόκκων των Κυπαρισσίδων στην ατμόσφαιρα του λεκανοπεδίου Αθηνών έχει επεκταθεί και καταλαμβάνει περισσότερους μήνες στο φυσικό έτος, από ότι στο παρελθόν (Σχήμα 2). Η εισαγωγή "ξενόφερτων" ειδών, όπως επιβάλλεται από την σύγχρονη - καθ' όλα "μυμητική" των βορείων-αρχιτεκτονική κήπων, έχει διαταράξει την ισορροπία της χλωρίδας του τόπου μας, τουλάχιστον αναφορικά με την οικογένεια των Κυπαρισσίδων (Εικ. 1). Ετσι δεν θα πρέπει να αποτελέσει έκπληξη μελλοντική "επιδημία" χρόνιας - και μάλιστα άτυπης - αλλεργικής ρινίτιδας από τη γύρη νεοεισαχθέντων Κυπαρισσίδων, όπως έχει συμβεί σε Ιταλία και νότιο Γαλλία. Σημειωτέον ότι φιλικό μας *Κυπαρίσσι το αιθαλές* ευθύνεται τώρα για αλλεργική ρινίτιδα σε ποσοστό μικρότερο του 3% επί του συνόλου του **ΑΤΟΠΙΚΟΥ** πληθυσμού (επί >500 περιπτώσεων) (31).

Μικροβιακοί οργανισμοί και τροποποίηση της αλλεργικής αντίδρασης και φλεγμονής

Η χρόνια αλλεργική ρινίτις είναι δυνατόν με την πάροδο του χρόνου να τροποποιηθεί λόγω της παρουσίας μικροοργανισμών, όπως ο χρυσίζων Σταφυλόκοκκος, στη βακτηριακή χλωρίδα της ρινός. Οι τοξίνες που παράγει - μερικές από τις οποίες δρουν ως υπεραντιγόνα (σταφυλοκοκκική εντεροτοξίνη Β, SEB και Τοξίνη-1 του Συνδρόμου του Τοξικού Σοκ, TSST-1)- μπορούν να ενεργοποιήσουν επιθηλιακά και ανοσολογικά κύτταρα (32). Θεωρητικά θα ήτο δυνατόν να εκτρέψουν την ανοσολογική αντίδραση από Th2 φαινότυπο (που επάγει την παραγωγή της IL-4 και μέσω αυτής την ισοτυπική μεταστροφή για παραγωγή της IgE), σε Th1-φαινότυπο, κατά τρόπο ανά-



**Σχήμα 2.** Εποχιακή κατανομή και μέγιστες ημερήσιες συγκεντρώσεις γυρεοκόκκων της οικογένειας των Κυπαρισσίδων στην ατμόσφαιρα του λεκανοπεδίου Αθηνών σε μεσοδιάστημα 10 ετών (1987-89 και 1997-99)

λογο αυτού που έχει προταθεί για την ατοπική δερματίτιδα (33). Τα πρώτα ευρήματα προς αυτή την κατεύθυνση καταδεικνύουν σημαντικά αυξημένη την παρουσία του *S. aureus* στην ρινική κοιλότητα ασθενών με ολοετή αλλεργική ρινίτιδα (44%) συγκριτικά με υγιείς μάρτυρες (22%) (34). Μολονότι είναι ενωρίς για συμπεράσματα, μπορεί κανείς να υποθέσει πως η χρόνια αλλεργική φλεγμονή των ρινικών βλεννογόνων υπό την "βακτηριακή πίεση" δυνατόν να αλλά-

ξει χαρακτήρα, περίπου όπως στο ενδογενές άσθμα.

*Συμπερασματικά*, επιδημιολογικά δεδομένα στηρίζουν την θέση ότι η χρόνια ρινίτιδα είναι πιο συχνά αλλεργικής αιτιολογίας, ενώ ο επιπολασμός της αυξάνεται με εντυπωσιακό ρυθμό τις ανεπτυγμένες χώρες.

Πολλές περιπτώσεις χρόνιας, φαινομενικά μη αλλεργικής ρινίτιδας, δυνατόν να οφείλονται σε κρυψιγενή ή αταυτοποίητα ακόμη αίτια (αλλεργιογόνα),



**Εικ. 1.** Παράδειγμα σύγχρονης δεντροφύτευσης στα περίχωρα της Αθήνας (Χολαργός)

όπως προκύπτει από την πρόσφατη κατάδειξη “νέο-αλλεργιώνων”. Τέλος, η πιθανότητα μετάπτωσης κάποιων περιπτώσεων χρόνιας αλλεργικής ρινίτιδας σε “ενδογενείς” μορφές, όχι μόνο δεν μπορεί να αποκλεισθεί, αλλά μάλλον ενισχύεται από πρόσφατα ευρήματα σχετικά με τον ρόλο μικροβιακών παραγόντων στο ρινικό βλεννογόνο ασθενών με χρόνια αλλεργική ρινίτιδα.

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Badhwar AK, Druce HM. Allergic rhinitis. *Med Clin N Am* 1992; 76: 789-803.
2. Skoner DP. Allergic rhinitis: Definition, epidemiology, pathophysiology, detection, diagnosis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: S2-8.
3. Settipane RA. Update on nonallergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 86: 4094-507.
4. Rimpela AH, Savonius B, Rimpela M, Haahtela. Asthma and allergic rhinitis among Finish adolescents in 1977-1991. *Scand Soc Med* 1995; 23: 60-5.
5. Aas K, Aberg N, Bachert C, et al. European Allergy White Paper. 1997. The UCB Institute of Allergy, Braine-Alléud Belgium, pp.14-47.
6. Bostock J. Case of a periodical affection of the eyes and chest. *Medico-surgical Transactions*. London, 1819; x :161-2.
7. Beard GM. New facts and suggestions relating to hay fever. *The Medical record N.Y.* 1876; ii: 650-4.
8. Nesse RM, Williams G. Nothing to sneeze at. *Sciences* 1994; 6: 34-8.
9. Dykewicz MS. Rhinitis and sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: S520-9.
10. Sibbald B. Epidemiology of allergic rhinitis. In: Burr ML, Monographs in allergy Basel: Karger; 1993; 61-79.
11. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N, ARIA Workshop Group, World Health Organization. Allergic Rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108; S147-337.
12. Rachelefsky GS. National guidelines needed to manage rhinitis and prevent complications. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 82: 296-305.
13. Ayars G. Nonallergic rhinitis. *Immunol Allergy Clin N Am* 200; 20: 283-302.
14. Naclerio RM. Allergic rhinitis. *N Engl J Med* 1991; 860-9.
15. Bascom R, Kulle T, Kagey Sabotka A, et al. Upper respiratory tract allergies and environmental tobacco smoke sensitivity. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143; 1304-11.
16. Kjaergard S, Russmussen TR, Moelhave OL, et al. An experimental comparison of indoor air VOC effects on hay fever and healthy subjects. *Proceedings of Healthy Buildings Conference, Milan, 1995*
17. Shusterman DJ, Murphy MA, Balmes JR. Subjects with seasonal allergic and nonrhinitic subjects react differently to nasal provocation with chlorine gas. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 732-40.
18. Balkissoon R. Occupational upper respiratory disease. *Clin Chest Med* 2002; 23; 210-8.
19. Ciprandi B, Buscaglia S, Pesce GP, Pronzato C, Ricca V, et al. Minimal persistent inflammation is present at mucosal level in asymptomatic rhinitic patients with allergy due to mites. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 971-9.
20. Ricca V, Massimo L, Ferrero P, Bairo A, Tazzer C, Canonica GW, Ciprandi G. Minimal persistent inflammation is also present in seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 54-7.
21. Knight A. The differential diagnosis of rhinorrhea. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 1080-83.
22. Assero R. Perennial rhinitis induced by benzoate intolerance. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 809-10.
23. Assero R. Food additives intolerance: A possible cause of perennial rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 68-9.
24. Bubak ME, Reed CE, Fransway AF, et al. Allergic reactions to latex among health-care workers. *Mayo Clin Proc* 1992; 67: 1075-9.
25. Fett Ahmed DD, Sobezak SC, Yunginger JW. Occupational allergies caused by latex. *Immunol Allergy Clin N Am* 2003; 23: 205-19.
26. Baur X, Jager D. Airborne antigens from latex gloves. *Lancet* 1990; 335: 912.
27. Iacovacci P, Afferni C, Barletta B, et al. *Juniperus oxicedrus*.



- a new allergenic pollen from the Cupressaceae pollen. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 755-61.
28. Charpin D. Epidemiology of Cypress allergy. *Allergy Immunol(Paris)* 2000; 32: 83-5.
29. Hrabina M, Dumur JP, Sicard H, Viatte A, Andre C. Diagnosis of cypress pollen allergy: in vivo and in vitro standardization of *Juniperus ashei* pollen extract. *Allergy* 2003; 58: 808-13.
30. Kontou-Fili K, Borici-Mazi R, Manikas A. Cupressaceae: Comparative pollen counts from Athens Metropolitan area 10 years apart (1987-1989 and 1997-1999). *Allergie Immunologie* 2000; 31:110-113.
31. Demesticha Z, Roumana A, Economides A, Kompoti E, kontou-Fili K. Aeroallergen sensitization in Hellenic patients with respiratory allergy. *Allergy* 2000; 55: 675.
32. Ezechuk YD, Leung DY, Middleton MH, et al. Staphylococcal toxins and protein A differentially induce cytotoxicity and release of tumour necrosis factor- $\alpha$  from human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 1996; 107: 603-9.
33. Leung DY, Atopic Dermatitis, the skin as a window into the pathogenesis of chronic allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 860-76.
34. Shiomori T, Yoshida S, Miyamoto H, Makishina K, Relationship of nasal carriage of *Staphylococcus aureus* to pathogenesis of perennial allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 449-54.

# Αγγειοκινητική ρινίτιδα

Σ. Παπασπύρου

## ΑΝΑΤΟΜΙΚΕΣ – ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΑΙΤΕΡΟΤΗΤΕΣ ΡΙΝΙΚΗΣ ΚΟΙΛΟΤΗΤΟΣ

Η ανατομική ιδιαιτερότητα της ρινικής κοιλότητας έγκειται στο ότι χαρακτηρίζεται από μία βλεννογονική πολυπύκνωση, η οποία επενδύει δυσανάλογα μεγάλη επιφάνεια εσωτερικά σε σχέση με την εξωτερική αδρή ανατομική εμφάνιση της ρινός. Εσωτερικά οι ρινικές κοιλότητες εμπεριέχουν εκατέρωθεν τις τρεις ρινικές κόγχες που επίσης καλύπτονται από επιθήλιο της ίδιας υφής. Το αναπνευστικό, πολύστοιβο κροσσωτό επιθήλιο, τα άφθονα καλυκοειδή κύτταρα με κατά τόπους υποβλεννογόνιους αδένες παράγουν έκκριμα πλούσιο ή πτωχό σε βλεννίνη ανάλογα με την παρουσία ή μη φλεγμονής στην περιοχή.

Το οσφρητικό επιθήλιο καλύπτει την έσω επιφάνεια της άνω ρινικής κόγχης, την αντίστοιχη μοίρα του ρινικού διαφράγματος και τη μοίρα της οροφής που καλύπτει το τετρημμένο πέταλο του ηθμοειδούς.

Η αγγείωση της ρινικής κοιλότητας προέρχεται από τη σφηνοϋπερώιο αρτηρία, από την προσθία και οπισθία ηθμοειδή αρτηρία και τέλος από κλάδους της άνω χειλικής και της γωνιαίας αρτηρίας (Εικ. 1).

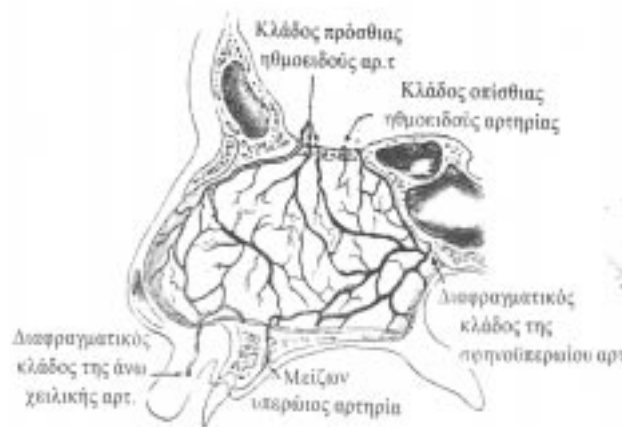
Ιδιαίτερη κλινική σημασία έχει η νεύρωση της ρινικής κοιλότητας που προέρχεται από το I και II κλάδο του τριδύμου νεύρου (αισθητικοί κλάδοι), από το οσφρητικό νεύρο, από συμπαθητικούς κλάδους του άνω αυχενικού γαγγλίου (υπεύθυνους κλάδους αγγειοσυστολής) και τέλος, παρασυμπαθητικούς κλάδους από το σφηνοϋπερώιο γάγγλιο (υπεύθυνους για την έκκριση και την αγγειοδιαστολή). (Εικ. 2).

Ως **χρόνια ρινίτις** χαρακτηρίζεται μη ειδική, φλεγμονώδης πάθηση του ρινικού βλεννογόνου που διαρκεί για μακρό χρονικό διάστημα με περιοδικές υφέσεις και εξάρσεις. Η ρινική αναπνευστική δυσχέρεια, ο κατάρρους και ενίοτε η μείωση, ή η απώλεια της όσφρησης είναι πιθανό να συνοδεύουν τη χρόνια ρινίτιδα.

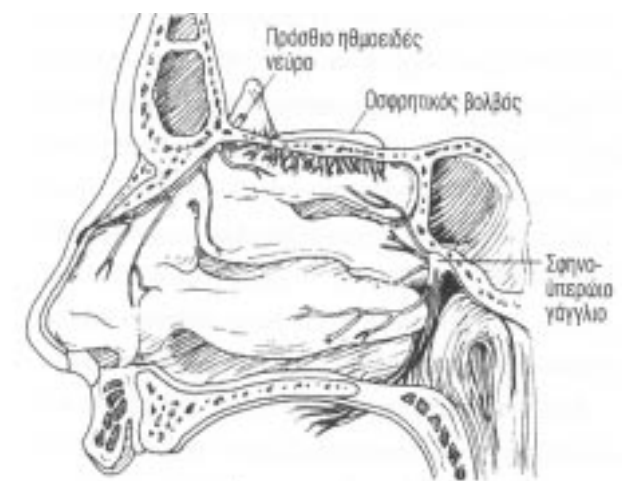
Η χρόνια ρινίτιδα ειδικότερα διακρίνεται σε:

- **αγγειοκινητική** – μη αλλεργική
- **αλλεργική** (Πίνακας 1).

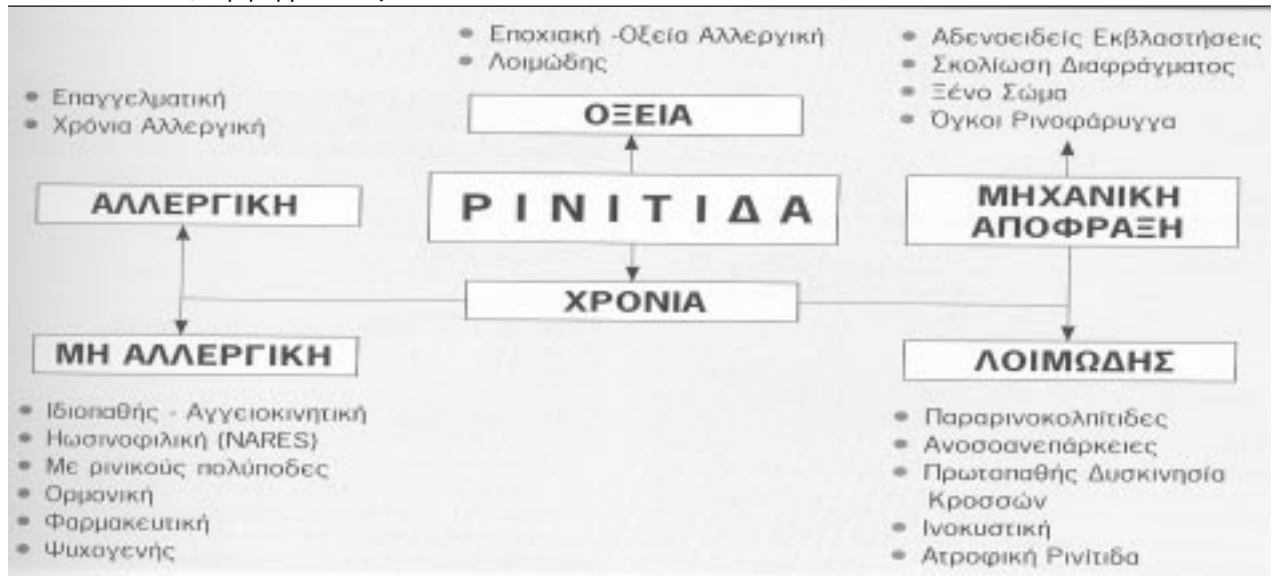
Ως **αγγειοκινητική ρινίτιδα** θεωρείται ιδιοπαθής, μη αλλεργική ρινίτιδα αγνώστου αιτιολογίας, που ιστολογικά χαρακτηρίζεται από υπερτροφία του ρινικού



Εικόνα 1.



Εικόνα 2.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 1.** Ταξινόμηση ρινίτιδας

βλεννογόνου και αύξηση των σηραγγωδών φλεβικών πλεγμάτων. Προκαλεί περιοδικώς και εναλλάξ μερική έως σοβαρή απόφραξη των ρινικών κοιλοτήτων, χωρίς να συνοδεύεται από άλλες αξιοσημείωτες κλινικές τοπικές εκδηλώσεις. Είναι μία συνεχής διαταραχή της ρινικής αναπνοής η οποία δεν έχει εποχιακό χαρακτήρα. Η λήψη λεπτομερούς ιστορικού είναι επιβεβλημένη και ουσιαστική κατά κανόνα στη διάγνωση.

Τόσο το ατομικό αναμνηστικό ιστορικό όσο και το οικογενειακό-κληρονομικό είναι αρνητικό σε ότι αφορά την αγγειοκινητική ρινίτιδα σε αντίθεση με την αλλεργική ρινίτιδα.

#### Εργαστηριακά:

- Τα δερματικά test είναι αρνητικά, και στις in vitro ορολογικές δοκιμασίες RAST, FAST, ELISA ο έλεγχος για IgE αντισώματα είναι επίσης αρνητικός.
- Η ανάλυση της κυτταρολογικής εικόνας του ρινικού εκκρίματος δεν παρουσιάζει αύξηση των ηωσινοφίλων ή των μαστοκυττάρων.

#### Ρινοσκοπικά:

Κατά την κλινική εξέταση παρατηρείται σαφής υπερτροφία της μίας, συνήθως, κόγχης. Σε μία επόμενη εξέταση μπορεί αυτό να παρατηρείται ετερόπλευρα. Η χροιά του βλεννογόνου είναι φυσιολογική, δεν διαπιστώνονται υδαρείς εκκρίσεις, και η δράση των τοπικών αγγειοσυσπαστικών αποσυμφορεί άμεσα την ρινική κοιλότητα, περιορίζοντας στο ελάχιστο το πάχος του βλεννογόνου κυρίως των κάτω

ρινικών κογχών, απελευθερώνοντας σημαντικά την ρινική αναπνοή, που η βελτίωσή της γίνεται άμεσα αντιληπτή από τον ασθενή.

Κατά την δοκιμασία αυτή της αποσυμφόρησης, συνήθως δεν ελευθερώνεται υδαρής έκκριση προς την ρινική κοιλότητα.

Μετά την αποσυμφόρηση, από την ενδοσκοπική εκτίμηση προκύπτει κατά κανόνα σκολίωση του ρινικού διαφράγματος, άλλοτε άλλου βαθμού ή οπίσθιες οστέινες άκανθες που συντηρούν μια τέτοια υπερτροφία των κάτω ρινικών ίδια κογχών, που με την σειρά της μετεξελίσσεται από ότι φαίνεται σε αγγειοκινητική ρινίτιδα.

Οι υπερτροφία των κάτω ρινικών κογχών είναι μεγαλύτερη προς το κοίλο της σκολίωσης παρά προς την εξωτερική πλευρά της σκολίωσης.

#### ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΑΓΓΕΙΟΚΙΝΗΤΙΚΗΣ ΡΙΝΙΤΙΔΑΣ

Οι ασθενείς παραπονούνται συνήθως για αναπνευστική ρινική δυσχέρεια (μούκωμα μύτης) και δυσκολία στην απόμυξη ρινικών εκκρίσεων καθ' όλη τη διάρκεια του έτους. Από το ιστορικό τους προκύπτει επίσης ότι τα συμπτώματα είναι πλέον εμφανή κατά την πρωινή έγερση από το κρεβάτι, εκλύονται δε ή επιδεινούνται σε θερμοκρασιακές και ατμοσφαιρικές αλλαγές και ιδία εντός κλιματιζομένων κλειστών χώρων.

Έντονες ενοχλητικές οσμές, αναθυμιάσεις χρωμάτων, αρώματα, καπνός τοιγάρων, χημικές ουσίες, καυσαέρια, ατμοσφαιρική ρύπανση, μπαχαρικά, αλ-

κοόλ, ασπιρίνη, αντιυπερτασικά και άλλα, μπορούν επίσης να αποτελέσουν εκλυτικούς παράγοντες για επιδείνωση συμπτωμάτων επί προϋπαρχούσης αγγειοκινητικής ρινίτιδος. Αντίθετα οι ασθενείς δεν αναφέρουν πταρμό, κνησμό, συνοδό επιπεφυκίτιδα όπως αυτό συμβαίνει στην αλλεργική ρινίτιδα.

Περικογχική κυάνωση (allergic shiners) πολύ συχνά παρατηρούμενη στην αλλεργική ρινίτιδα, μπορεί να συμβεί και στην αγγειοκινητική ρινίτιδα αλλά σπανίως. Είναι ένα κλινικό σημείο που οφείλεται σε φλεβική στάση και δίδει κλινικά την εντύπωση μαύρων κύκλων γύρω από τα μάτια.

Η αγγειοκινητική ρινίτιδα προσβάλλει συνήθως ενήλικες με αναφερόμενη λίγο μεγαλύτερη συχνότητα στις γυναίκες. Η έναρξη των συμπτωμάτων ωστόσο τοποθετείται στην εφηβική ηλικία και κυρίως κατά την ενηλικίωση.

Η διάγνωση της αγγειοκινητικής ρινίτιδας τίθεται από την κλινική εικόνα και από τα αρνητικά δερματικά τεστ, και την απουσία αυξημένης IgE στο αίμα.

Το πάχος του ρινικού βλεννογόνου από το σκελετικό υπόστρωμα της κόγχης έως το κροσσώτο επιθήλιο είναι μια μεταβλητή που αυξομειώνεται τόσο στην αλλεργική όσο και στην αγγειοκινητική ρινίτιδα.

Το αίτιο της αγγειοκινητικής ρινίτιδος δεν είναι καλά πλήρως διευκρινισμένο. Δείχνει να είναι μία υπερβολική ρινική αντίδραση, σε σχέση με τη συνήθη, σε ερεθίσματα που εμφανίζονται σε επίπεδα που δεν ενοχλούν τους περισσότερους ανθρώπους.

Είναι πάθηση κατεξοχήν των ρινικών κογχών. Η αγγειοκινητική αντίδραση είναι μια πρωτεύουσα απάντηση του ρινικού βλεννογόνου σε ποικίλα ερεθίσματα, και συχνά ένας αιτιολογικός παράγοντας ρινικής απόφραξης και ρινόρροιας. Η ποικίλη παραγωγή ακετυλοχολίνης καθορίζει την ένταση και τη διάρκεια της αγγειοκινητικής αντίδρασης. Ο κύριος έλεγχος της παραγωγής αυτής γίνεται μέσω του συστήματος Υποθάλαμος-Υπόφυση-Γονάδες καταστέλλοντας την έκκριση της ακετυλοχολινεστεράσης. Η αγγειοκινητική αντίδραση είναι το τελικό αποτέλεσμα αυτών των αλυσιδωτών αντιδράσεων και χαρακτηρίζεται από αύξηση του πάχους του ρινικού βλεννογόνου, με συνέπεια την αύξηση της ρινικής απόφραξης. Ο κύριος χημικός μεσολαβητής είναι η ακετυλοχολίνη η οποία παράγεται στις νευρικές απολήξεις του παρασυμπαθητικού και φθάνει στον ρινικό υποβλεννογόνο μέσω του σφηνοϋπερώιου γαγγλίου. (Εικ. 2)

Η αγγειοκινητική ρινίτιδα προσβάλλει κυρίως τις κάτω ρινικές κόγχες και τούτο διότι το πυκνότερο φλεβικό δίκτυο της περιοχής (των κάτω ρινικών κογχών) ευνοεί τη φλεβόσταση χωρίς τη δημιουργία εξι-

δρώματος, όπως συμβαίνει στην αλλεργική.

#### **Ο κλινικοεργαστηριακός έλεγχος περιλαμβάνει:**

- Πρόσθια, οπίσθια ρινοσκόπηση για αποκλεισμό ανατομικής ανωμαλίας (σκολίωση ρινικού διαφράγματος, υπερτροφία ρινικών κογχών, πολύποδες ηθμοειδών, υπερμεγέθης ηθμοειδής κύστη, νεοπλάσματα ρινοφάρυγγος, κ.ά)
- Ακτινολογικό έλεγχο παραρρινίων κοιλοτήτων για ύπαρξη φλεγμονώδους ή άλλης εξεργασίας με CT-Scan σε στεφανιαίες και οβελιαίες τομές.
- Ρινομανομετρία (computer assisted rhinomanometry) για μέτρηση του ρινικού όγκου αέρα, που διέρχεται από κάθε ρινική κοιλότητα.
- Αιματολογικές εξετάσεις (Γεν. Αίματος, ΤΚΕ, IgM, IgG, IgA, T3, T4, TsH,) για αποκλεισμό παθολογικών καταστάσεων με συνοδό ρινίτιδα (ιώσεις, μικροβιακές λοιμώξεις, TB, σύφιλη, κυστική ίνωση, αλλεργία, κ.ά).
- Έλεγχος για IgE αντισωμάτων σε διάφορα αλλεργιογόνα
- Δερματικά τεστ
- In vitro ορολογικές εξετάσεις για IgE (RAST, FAST, ELISA)
- Ανάλυση της κυτταρολογικής εικόνας του ρινικού βλεννογόνου (διερεύνηση για βασιόφιλα και μαστοκύτταρα). *Η εύρεση καλυκοειδών κυττάρων και όχι ηωσινόφιλων σε κυτταρολογικό επίχρισμα, είναι μία ακόμη συνιστώσα στη διαφορική διάγνωση της αγγειοκινητικής από την αλλεργική ρινίτιδα.*

#### **ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ**

Η διαφορική διάγνωση της αγγειοκινητικής ρινίτιδας γίνεται κύρια από την

- **αλλεργική**, όπως φαίνεται στους πίνακες 1 και 2,
- **ηωσινοφιλική μη αλλεργική ρινίτιδα (NARES)**,
- **φαρμακευτική ρινίτιδα** (από κατάχρηση αποσυμφορητικών sprays),
- **αλλεργικούς ρινικούς πολύποδες**,
- **ατροφική ρινίτιδα** (όζαινα), καθώς και από
- **ορμονοεξαρτώμενες καταστάσεις** με συνοδό ρινική συμφόρηση, όπως κύηση, προεμμηνουρσιακή ή μετεμμηνουρσιακή περίοδος, υποθυρεοειδικές καταστάσεις
- **κοκκιωμάτωση Wegener** (Πίνακας 2).

Σε αντίθεση με την αγγειοκινητική ρινίτιδα και για λόγους διαφοροδιαγνωστικούς θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν ότι η αλλεργική ρινίτιδα μπορεί να είναι διαλείπουσα – εποχιακή ή διαρκής και οφείλεται σε κάποιο αλλεργιογόνο που μπορεί ή όχι να ανευρεθεί.

Κλινικά χαρακτηρίζεται από επεισόδια πταρμού,

**ΠΙΝΑΚΑΣ 2.** Κλινικές και παρακλινικές παράμετροι ρινιτίδων

	<b>Αλλεργική</b>	<b>Αγγειοκινητική</b>	<b>NARES</b>
Έναρξη συμπτωμάτων	Παιδική ηλικία	Με την ενηλικίωση	Παιδική ηλικία
Οικογενειακό ιστορικό αλλεργίας	Σύνηθες	Μερικές φορές	Μερικές φορές
Συνυπάρχουσα αλλεργία	Συχνά	Ασυνήθης	Ασυνήθης
Πταρμός	Πολύ Συχνά	Περιστασιακά	Περιστασιακά
Ρινόρροια	Άφθονη	Μέτρια	Μέτρια
Κνησμός	Συνήθης	Ασυνήθης	Ασυνήθης
Υπερτροφία του βλεννογόνου των ρινικών κογχών	Σπάνια	Συχνά έως σπάνια	Μερικές φορές
Συμφόρηση	Μέτρια	Μέτρια έως έντονη	Μέτρια έως έντονη
Οίδημα	Μέτριο έως έντονο	Μέτριο	Μέτριο
Εκκρίσεις	Υδαρείς	Βλεννώδεις έως υδαρείς	Υδαρείς
Ρινική ηωσινοφιλία	Συχνή	Ασυνήθης	Συχνή
Δερματικά τεστ	Θετικά	Αρνητικά	Αρνητικά
IgE αντισώματα	Θετικά	Αρνητικά	Αρνητικά

διαγούς ρινόρροιας, ενδορινικού κνησμού, ενίοτε επιπεφυκίτιδας και ρινικής αναπνευστικής δυσχέρειας αμφοτερόπλευρα.

#### **Εργαστηριακά:**

- δερματικά test θετικά
- ανεύρεση IgE αντισωμάτων στις ορολογικές in vitro δοκιμασίες RAST, FAST, ELISA
- αύξηση των ηωσινοφίλων κυττάρων στο ρινικό έκκριμα

**Ρινοσκοπικά** ο βλεννογόνος αμφοτερόπλευρα είναι ωχρός, οίδηματώδης, αρκετά υγρός επικαλυπτόμενος από βλέννη πτωχή σε βλεννίνη και χαμηλού ιξώδους.

Πολύ λίγο ανταποκρίνεται σε τοπικά αγγειοσυσταλτικά και εάν αυτό επιτευχθεί, απελευθερώνεται άφθονη ρινική έκκριση.

#### **ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ**

Η θεραπεία της αγγειοκινητικής ρινίτιδας είναι συμπτωματική.

- **Φαρμακευτική:** ρ.ο χορήγηση κορτικοστεροειδών ή υπό μορφήν ρινικών sprays, με τοπικά αποσυμφορητικά, ρινοπλύσεις με υπέρτονο διάλυμα NaCl, επιλεκτική χορήγηση αντιισταμινικών. Η αποτελεσματικότητα των προαναφερθέντων είναι μέτρια και βραχύβια.
- **Χειρουργική:** Κρυσπηξία ρινικών κογχών, νησιδιακός καυτηριασμός ρινικών κογχών με υπερήχους ή διαθερμία, Laser, K.T.P. CO<sub>2</sub>, Argon, μερική κογχοτομή, διήθηση ή εκτομή του σφηνούπεριώου γαγγλίου, είναι εναλλακτικές χειρουργικές προτάσεις πλέον αποτελεσματικές άμεσα και μακροπρόθεσμα.

#### **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ**

Η αγγειοκινητική ρινίτιδα είναι ένας τύπος χρόνιας ρινίτιδας αγνώστου αιτιολογίας. Χαρακτηρίζεται ανατομικά από υπερτροφία του ρινικού βλεννογόνου και κλινικά από αναπνευστική ρινική δυσχέρεια. Είναι μια τοπική πάθηση χωρίς εποχική περιοδικότητα. Η αναπαραγωγή και έκλυση των συμπτωμάτων της εξαρτάται από τις περιβαλλοντικές αλλαγές της ατμόσφαιρας, την εναλλαγή ζέστης- κρύου, την ύπαρξη κλιματισμού κ.λπ. Οι εκλυτικοί παράγοντες συνήθως δεν είναι αλλεργιογόνοι. Άλλο ένα σημαντικό χαρακτηριστικό είναι η έντονη ρινική συμφόρηση εναλλάξ των ρινικών κοιλοτήτων. Η ορθολογική και προσεκτική εκτίμηση των συμπτωμάτων της συνολικής κλινικής εικόνας, της εμβρίθειας του ιστορικού, αλλά και της παρακλινικής προσέγγισης βοηθούν ασφαλέστερα στην διάγνωση και τη διαφορική διάγνωση της νόσου από άλλες με παρόμοια συμπτωματολογία, όπως η αλλεργική ρινίτιδα και η NARES.

Τα δερματικά τεστ αλλεργίας είναι αρνητικά (-) και οι τιμές της IgE στο αίμα κατά κανόνα είναι φυσιολογικές στην αγγειοκινητική ρινίτιδα.

Η θεραπεία της είναι φαρμακευτική με από του στόματος χορήγηση κορτικοειδών, αλλά και τοπική με ενδορινική χορήγηση αποσυμφορητικών, ρινοπλύσεις με υπέρτονο διάλυμα NaCl. Τα αποτελέσματα είναι πτωχά. Εναλλακτική θεραπευτική προσέγγιση η χειρουργική επέμβαση, με Κρυσπηξία, καυτηριασμό ρινικών κογχών με διαθερμία, υπερήχους ή Laser CO<sub>2</sub>, ή ακόμη και εκτομή του σφηνούπεριώου γαγγλίου.

### **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. K.J. Lee "Essential Otolaryngology" eighth edition 2003, p. 702-705
2. J.J. Ballanger "Ωτορινολαρυγγολογία" τόμος Α, σελ.191-224
3. R.L. Goode "Diagnosis and treatment of turbinate dysfunction"
4. Cecil "Textbook of Medicine", tenth edition, 1998, p.1457-1462,
5. Bluestone-stool "Paediatric Otolaryngology" 12<sup>th</sup> edition, 2000, p.1065-1081

## **Η ΕΚΡΗΣΗ ΤΗΣ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΟΙ ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ ΤΗΣ- ΘΕΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΑΡΝΗΤΙΚΕΣ-ΣΤΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ**

Συντονιστής: Γ.Κ. Παπαγεωργίου

### **Η καταλυτική επίδραση της Τεχνολογίας στην Τέχνη της Χειρουργικής: Κέρδη και απώλειες**

Γ.Κ. Παπαγεωργίου

Η Χειρουργική θεωρείται ως “συντηρητική” ειδικότητα της Ιατρικής, ίσως γιατί κάθε νέα μέθοδος γιά να εφαρμοσθεί χρειάζεται να δοκιμασθεί επί μακρόν ώστε οι χειρουργοί να αποκτήσουν την απαιτούμενη εμπειρία και δεξιότητες για να μπορέσουν να την εξασκήσουν. Εν τούτοις έχουν γίνει πολλές πρόοδοι τα τελευταία χρόνια, ώστε πράγματι να μη μοιάζει η τότε χειρουργική με τη σύγχρονη, στα περισσότερα σημεία.

Στα τελευταία πενήντα χρόνια έχουν επιτευχθεί μεγάλες πρόοδοι στις μονάδες εντατικής θεραπείας, στην καρδιοχειρουργική, στις μεταμοσχεύσεις οργάνων. Έχουν κατανοηθεί οι λεπτομέρειες του μεταβολισμού του χειρουργικού ασθενούς και έχει εφαρμοσθεί με επιτυχία η παρεντερική θρέψη, με συνέπεια την αλλαγή των δυνατοτήτων της χειρουργικής και την εκτέλεση μεγάλων επεμβάσεων, που πριν ήταν αδύνατες.

Η λαπαροσκοπική, ή καλύτερα η ενδοσκοπική χειρουργική έχει πλέον καθιερωθεί στην Γενική Χειρουργική αλλά και σε πολλές άλλες ειδικότητες όπως Θωρακοχειρουργική, Ουρολογία, Γυναικολογία, Ορθοπαιδική κ.ά. Μερικές επεμβάσεις, είτε διαγνωστικές, είτε θεραπευτικές έχουν γίνει πλήρως αποδεκτές και έχουν σχεδόν καταργήσει τις αντίστοιχες ανοιχτές μεθόδους.

Εκτός όμως από αυτά, στην σημερινή εποχή, η Προωθημένη Τεχνολογία έχει δημιουργήσει καινούργιες δυνατότητες για την Χειρουργική, με την εφαρμογή της ρομποτικής, της μικρομηχανικής, της προσομοίωσης (simulation) και της εικονικής πραγματικότητας. Αυτές είναι οι εκρηκτικές πρόοδοι, οι οποίες επιδρούν πλέον καταλυτικά στην τέχνη, αλλά και στην φιλοσοφία της χειρουργικής, και με τις οποίες οι χειρουργοί οφείλουν να εξοικειωθούν ώστε να μπορέσουν να κρίνουν αν θα προσαρμοσθούν σ' αυτές και σε ποιό βαθμό. Φαίνεται ότι η ενδοσκοπική (λαπαροσκοπική) χειρουργική αποτελεί μεταβατικό στάδιο μεταξύ της ανοιχτής χειρουργικής και των νέων αυτών μεθόδων, που είναι η τηλεχειρουργική, η ρομποτική χειρουργική, η καθοδηγούμενη από εικόνες χειρουργική, και όσες άλλες πρόκειται να εμφανισθούν.

Τα ρομπότ δεν είναι παρά “νοήμονα” χειρουργικά εργαλεία. Ο ρόλος τους είναι να αυξάνουν την ακρίβεια και την λεπτότητα των χειρουργικών χειρισμών. Απλώς αναμεταδίδουν (αντιγράφοντας) τις κινήσεις των χεριών του χειρουργού σαν τελικοί εκτελεστές των κινήσεων, λειτουργούν δηλαδή σαν “υπηρέτες”. Το κάνουν όμως βελτιώνοντάς τες, με το να φιλτράρουν τον φυσιολογικό τρόπο των χεριών και να διαβαθμίζουν το εύρος των κινήσεων. Έτσι επιτρέπουν την εκτέλεση κινήσεων μεγάλης ακριβείας και την εκτέλεση μικροεπεμβάσεων σε πολύ μικρή κλίμακα, που είναι αδύνατον να γίνουν χωρίς βοήθεια. Ο χειρουργός μπορεί αβοήθητος να αναστομώσει αγγεία διαμέτρου έως 0,5 mm, πράγμα που απαιτεί ακρί-

βεια τοποθέτησης των εργαλείων μεταξύ 50 και 100 μικρών (μm). Με την βοήθεια των εργαλείων της ρομποτικής μπορεί η ακρίβεια να φθάσει μέχρι και 10 μικρά, ή και περισσότερο στο μέλλον.

Η λειτουργία των ρομπότ είναι για την ώρα εξηρημένη από τον άνθρωπο, μπορεί όμως στο μέλλον να αυτονομηθεί. Από την άλλη μεριά, η ψηφιακή ιδιότητά του ρομπότ, του επιτρέπει την λήψη εντολών για την εκτέλεση χειρισμών από απόσταση.

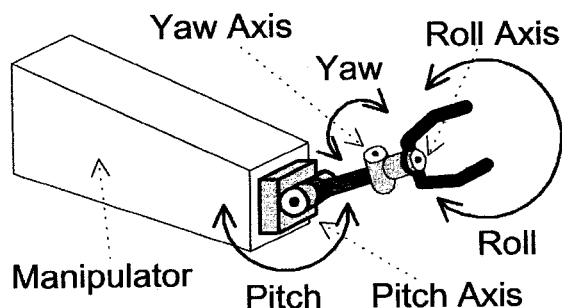
Τα ρομπότ λειτουργούν ως *τελικοί δράστες (end effectors)* στις επεμβάσεις. Για την εκτέλεση των κινήσεων έχουν βραχίονες με συνδέσμους και αρθρώσεις που επιτρέπουν κινήσεις κατά πολλές διευθύνσεις που λέγονται *βαθμοί ελευθερίας*. Οι διευθύνσεις είναι πάνω-κάτω, δεξιά-αριστερά, μπρός-πίσω και τρεις στροφικές. Οι βαθμοί ελευθερίας είναι άρα 6.

Οι κινήσεις μεταδίδονται στο ρομπότ με εξαρτήματα μετάδοσης όπως ηλεκτρολογία, πεντάλ, συστήματα ενεργοποιήσεως της φωνής, ή απλοί τηλεχειριστές (joysticks).

Το ρομπότ είναι η προέκταση των χεριών του χειρουργού. Η επικοινωνία μεταξύ αυτού και του χειρουργού, ιδανικά πρέπει να είναι τόσο εύκολη, όπως με ένα ζωντανό βοηθό. Υπάρχουν διάφορα συστήματα καθοδήγησης των ρομπότ. Εύχρηστο είναι το AESOP που χρησιμοποιεί πεντάλ ή φωνητικές οδηγίες, που όμως δεν είναι ακόμα τόσο επιτυχείς. Αναμένεται βελτίωση στην αναγνώριση των φωνητικών εντολών.

Ενδιαφέρον είναι το πώς αυτή τεχνολογία γίνεται δεκτή από το προσωπικό του χειρουργείου. Τα αισθήματα είναι μικτά: Άλλοι είναι ευνοϊκοί προς την πρόοδο, άλλοι την βλέπουν σαν ένα ακόμα σύστημα πολύπλοκων εργαλείων, που πρέπει να μάθουν και να προσαρμοσθούν σ' αυτά, και άλλοι σαν απειλή για τη μονιμότητα της δουλειάς τους.

Μια καινούργια μέθοδος, όπως η ρομποτική, για



Βαθμοί ελευθερίας του Ρομπότ

να γίνει ευρύτερα αποδεκτή, πρέπει να επιτρέπει την εκτέλεση επεμβάσεων που ήσαν πριν αδύνατες, ή να επιτυγχάνει την εκτέλεση των ήδη εκτελουμένων επεμβάσεων με μικρότερη νοσηρότητα και θνητότητα, με μικρότερο κόστος, σε βραχύτερο χρόνο, και επί πλέον να απαιτεί λιγότερο προσωπικό και εφόδια (2). Η ρομποτική δεν εκπληρώνει, ακόμα τουλάχιστον, όλα αυτά. Υπάρχουν επομένως ακόμα αρκετές αντιρρήσεις για την εφαρμογή της, η οποία όμως αρχίζει, κυρίως στην ενδοσκοπική (λαπαροσκοπική) χειρουργική και την μικροχειρουργική. Οι υποστηρικτές της διατείνονται ότι η ευκολία εκτελέσεως χειρισμών και η εγχειρητική δεινότητα των χειρουργών που τώρα υστερούν αυξάνονται με την εκμάθηση, και ο (μεγάλος μέχρι στιγμής) χρόνος της επεμβάσεως μειώνεται συνεχώς. Όσο για το κόστος, αυτό εκτιμάται και μετράται με διάφορες μεθόδους, που το παρουσιάζουν μειωμένο εν σχέσει με τις συμβατικές επεμβάσεις (!).

### 1. ΤΡΕΧΟΥΣΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΗΣ ΡΟΜΠΟΤΙΚΗΣ

Οι πρώτες εφαρμογές ήσαν στη Νευροχειρουργική και την Ορθοπεδική, που και οι δυο απαιτούν απόλυτη σταθερότητα στις κινήσεις του χειρουργού και απόλυτη αντίληψη και προσανατολισμό στις τρεις διαστάσεις του χώρου. Τώρα εφαρμογές γίνονται και στη Γενική Χειρουργική, την Ουρολογία, την Γυναικολογία και την Καρδιοθωρακική χειρουργική. Η μικρο- και υπομικρο-χειρουργική έχουν σημειώσει μεγάλες προόδους στις δυνατότητές τους, καθώς και η Οφθαλμολογία (1).

**Στη Νευροχειρουργική**, η στερεοτακτική μετατροπή των εικόνων της αξονικής ή μαγνητικής τομογραφίας επέτρεψε τον προσδιορισμό με απόλυτη ακρίβεια της βλάβης, και μαζί με την βελτίωση των οπτικών εξαρτημάτων και των μικροεργαλείων την προσπέλασή της μέσω μιας μικρής τρύπας (2 mm) στο κρανίο. Η αντίστοιχη αυτή της ενδοσκοπικής χειρουργικής είναι η λεγόμενη *χειρουργική της κλειδαρότρυπας (keyhole surgery)*. Έτσι λαμβάνονται στερεοτακτικές βιοψίες, γίνεται καταστροφή (debulking) ενός όγκου ή έμφύτευση στον όγκο ραδιενεργών συρμάτων ή κόκκων για βραχυθεραπεία.

Μια άλλη επινοήση είναι η *κυβερνολόγη* σε μια προσπάθεια απόδοσης του όρου *cyberknife*. Είναι ένα σύστημα ακτινοθεραπευτικής και χειρουργικής δράσης. Τα συμβατικά συστήματα ακτινοθεραπείας χορηγούν μόνο σφαιρικά τη θεραπευτική ακτινοβολία, ενώ το *cyberknife* μπορεί να κατευθύνει την ακτινοβολία κατάλληλα, ώστε να καλύπτει με ακρίβεια πολύπλοκα γεωμετρικά σχήματα, ανάλογα με το σχήμα



και το μέγεθος του όγκου.

**Στην Ορθοπεδική** η προεγχειρητική επεξεργασία και μελέτη (modeling) των ιστών με το κομπιούτερ, μπορεί να επιτύχει ακριβή προσομοίωση των οστών και των συνδέσμων αλλά και της μετατροπής που θα γίνει με την εγχείρηση. Επίσης μπορεί να επιτύχει στατική, δυναμική, και υπό καταπόνηση ανάλυση του μυοσκελετικού συστήματος. Αυτό επιτρέπει την επιλογή με ακρίβεια των καταλλήλων προθεμάτων στις ολικές πχ αρθροπλαστικές ισχίου ή γόνατος. Τα προθέματα εφαρμόζονται με ακρίβεια που επιτρέπει την αποφυγή της χρήσεως τσιμέντου, και την βιολογική ακινητοποίηση και σταθεροποίησή τους, με την ανάπτυξη οστού στου πόρους του προθέματος. Φυσικά έχει σημασία για νέους ανθρώπους με μεγάλο προσδόκιμο επιβιώσεως. Το σύστημα που εφαρμόζει αυτές τις τεχνικές έχει ονομασθεί ROBODOC. Στην αρχή είχε εντυπωσιακές εφαρμογές, δεν έλειψαν όμως και οι ανεπιθύμητες ατέλειες, που το έχουν τώρα θέσει υπό αμφισβήτηση.

Οι ηλεκτρονικά υποβοηθούμενες επεμβάσεις εκτός των αρθροπλαστικών, εφαρμόζονται σε πολλαπλά κατάγματα, σκολίωση, και μικροτραυματικές επεμβάσεις, όπως διαδερμική εμφύτευση οστών.

**Στη Γενική Χειρουργική** η λαπαροσκοπική χολοκυστεκτομή έχει πλέον καθιερωθεί σαν μέθοδος εκλογής. Το ίδιο τείνει και η ενδοσκοπική επινεφριδεκτομή. Η βοήθεια του χειρουργού από τα ρομπότ έχει δώσει μεγάλες δυνατότητες στην ακρίβεια της εκτέλεσης της μεθόδου, με τα συστήματα AESOP αρχικά, και κατόπιν τα Zeus και da Vinci. (Αναλύονται ειδικά) (3).

**Στην Ουρολογία** η διουρηθρική προστατεκτομή με την βοήθεια της ρομποτικής επιτρέπει την εξαίρεση ιστού από μία γεωμετρική περιοχή που μπορεί να προσδιορισθεί ποσοτικά με ακρίβεια. Επίσης με διορθικό υπερηχογράφημα μπορεί να προσδιορισθούν ακριβώς οι διαστάσεις του προστάτη. Το σύστημα PROBOT (prostatectomy robot), χρησιμοποιεί διεγχειρητικά διουρηθρικό υπερηχογράφημα ώστε να μπορεί ο χειρουργός να εκτιμήσει ακριβώς τα όρια της προστατεκτομής του, ιδίως σε πολύ μεγάλους αδένες. Το πλήρως αυτόματοποιημένο αυτό σύστημα, έχει ένα μέσο σφάλμα εκτίμησης 6,21 mm, που είναι απόλυτα αποδεκτό

Διαδερμικές επεμβάσεις όπως η παρακέντηση - παροχέτευση του νεφρού, ή η βιοψία του προστάτη επιτυγχάνονται με ακρίβεια αν υποστηρικθούν με την ρομποτική μέθοδο. Όπως και μικροτραυματικές (ενδοσκοπικές) επεμβάσεις, δηλαδή ενδοσκοπική νεφρεκτομή, πυελοπλαστική, οπισθοπεριτοναϊκός λεμφαδενικός καθαρισμός, και άλλες.

**Στην Καρδιοχειρουργική** οι πρώτες προσπάθειες ενδοσκοπικών (μικροτραυματικών) επεμβάσεων σε πάλλουσα καρδιά συνάντησαν ανυπέρβλητες δυσκολίες. Τα τελευταία χρόνια έγινε δυνατή η χρήση στεφανιαίων αρτηριακών μοσχευμάτων ενδοσκοπικά (CABG – coronary artery bypass grafting) σε μή πάλλουσα καρδιά. (Σύστημα EndoCPB).

Ιδιαίτερη προσπάθεια γίνεται για την επίτευξη τεχνικών που επιτρέπουν την επέμβαση (ενδοσκοπική, υποβοηθούμενη με μικροθωρακοτομή) σε πάλλουσα καρδιά. Έχουν επινοηθεί τουλάχιστον 12 τύποι μηχανισμών σταθεροποίησης του μυοκαρδίου που χρησιμοποιούν κύελλα αναρροφήσεως, πίεση, ή τριβή. Το 1994, λιγότερες από το 0,1% των καρδιακών επεμβάσεων διεθνώς έγιναν χωρίς καρδιοπνευμονική παράκαμψη. Το 1999 έγινε το 10% και υπολογίζεται ότι το 2005 το ποσοστό θα είναι μεγαλύτερο του 50%. Η απόλυτα ενδοσκοπική στεφανιαία αποκατάσταση με μοσχεύματα (CABG), χωρίς την μικροθωρακοτομή, είναι ο απώτερος σκοπός της ελάχιστα τραυματικής καρδιοχειρουργικής. Η πρώτη απόλυτα ενδοσκοπική τέτοια επέμβαση επετεύχθηκε τον Ιούνιο του 1998, με τη βοήθεια φυσικά της ρομποτικής. Δοκιμάζονται επίσης άλλα πεδία, όπως η αντικατάσταση βαλβίδων ή η λοβεκτομή. Το μέλλον σίγουρα θα αποκαλύψει και άλλες δυνατότητες στην καρδιοχειρουργική.

**Στη Μαιευτική και Γυναικολογία** οι εφαρμογές της ρομποτικής γίνονται κυρίως στην μικροχειρουργική. Έχουν δοκιμασθεί ενδοσκοπικές αναστομώσεις σαλπίνγων, χωρίς ακόμα ισότιμα αποτελέσματα με τις ανοικτές. Με τα συστήματα Zeus και da Vinci γίνονται προσπάθειες με αποτελέσματα που βελτιώνονται συνεχώς.

**Στην Οφθαλμολογία** τέλος, έχουν εφαρμοσθεί ειδικά ρομποτικά υπερμικροχειρουργικά συστήματα για μικροτομές, εμφύτευση μικροφίστουλας, μικροβιοψίες κ.α.

## 2. ΤΗΛΕΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ

Η τηλεϊατρική συνιστά την “εικονική παρουσία” διαφόρων ειδικών σε μακρινές περιοχές όπου η φυσική τους παρουσία είναι δύσκολη ή αδύνατη. Υπάρχουν περισσότερα από 450 προγράμματα τηλεϊατρικής παγκοσμίως, και η προσφορά τους τόσο σε νοσοκομειακό επίπεδο, όσο και σε συμβουλευτικό για ασθενείς με χρόνιες νόσους είναι αποδεδειγμένη.

Η τηλεχειρουργική προϋποθέτει την δυνατότητα του χειρουργού να εκτελεί ακριβείς και λεπτομερείς κινήσεις και να επιτυγχάνει εγχειρητικούς χειρισμούς από μία θέση μακριά από την χειρουργική τράπεζα, μέσω ενός χειρουργικού χειριστή, που έχει απομα-

κρυσμένη δράση. Η παρεμβολή του κομπούτερ μεταξύ του εγχειρητή και των εργαλείων του αφ' ενός, και των τελικών μηχανημάτων-δραστών αφ' ετέρου, άνοιξε μεγάλες προοπτικές στην εφαρμογή της χειρουργικής. Πρώτον αυξήθηκε η επιδεξιότητα και ακρίβεια των χειρισμών, και δεύτερον ο χειρουργός δεν είναι πια σε άμεση επαφή με τον άρρωστο, αλλά χειρίζεται τους μοχλούς της ρομποτικής εγκαταστάσεως. Αυτό του επιτρέπει να είναι στην άλλη άκρη του δωματίου. Με την ίδια λογική, θα μπορούσε να είναι στην άλλη άκρη του κόσμου (12).

Η πρώτη υπερατλαντική εγχείρηση έγινε στις 7 Σεπτεμβρίου 2001 από τους Marescaux και Gagner. Από την Νέα Υόρκη, διενέργησαν λαπαροσκοπική χολοκυστεκτομή σε έναν ασθενή στο Στρασβούργο, περίπου 6000 χιλιόμετρα μακριά. Εχρησιμοποίησαν το σύστημα Zeus και η επέμβαση διήρκεσε μία ώρα, ο δε ασθενής δεν παρουσίασε καμία επιπλοκή. Η εγχείρηση ονομάστηκε operation Lindberg, από τον πρώτο άνθρωπο που διαπέρασε πετώντας τον Ατλαντικό, και υποστηρίχθηκε τεχνολογικά από την France Telecom. Αυτό επέτρεψε την άμεση μετάδοση των εντολών με τη χρήση ειδικών ινσοπτικών καλωδίων. Η ομάδα των συμμετεχόντων στην εγχείρηση αποτελείτο από 40 άτομα (1).

Σε γενικότερη όμως εφαρμογή οι δυσκολίες είναι για την ώρα αρκετές: Με τις συνήθεις τηλεφωνικές γραμμές δεν υπάρχει δυνατότητα εφαρμογής, και με εντολές μέσω δορυφόρου η αργοπορία της εκτέλεσης είναι περίπου 1,5 δευτερόλεπτα, πράγμα που κάνει την ασφάλεια και την ακρίβεια της εκτέλεσης πολύ αμφίβολες.

Το πρόβλημα (και η αντίφαση) είναι ότι οι τεχνολογικές προϋποθέσεις για την εκτέλεση μιας τηλεχειρουργικής επέμβασης σε μια απομακρυσμένη περιοχή είναι τέτοιες, ώστε είναι αδύνατον να υπάρχουν στις περιοχές ακριβώς που υστερούν και έχουν ανάγκη της τηλεχειρουργικής. Τέτοιες είναι οι απομονωμένες αγροτικές περιοχές ή οι χώρες του τρίτου κόσμου. Οι οικονομικοί περιορισμοί είναι ακόμα απαγορευτικοί.

Επίσης η αργοπορία της εκτελέσεως της εντολής που εξαρτάται από την καλωδιακή υποστήριξη είναι περιοριστική. Στο Στρασβούργο, σε πειράματα σε χοίρους βρήκαν ότι αργοπορία μεταδόσεως της εντολής άνω των 330 msec επιδρούσε στην ακρίβεια και ασφάλεια της εγχειρήσεως. Το μέλλον θα δείξει τί είναι χρήσιμο και τί υπερβολικό.

### Δεοντολογικά προβλήματα

Η νέα τεχνολογία εδημιούργησε μεγάλες δυνατό-

τητες που επιβάλλουν αναθεώρηση ή συμπλήρωση των κανόνων της ιατρικής δεοντολογίας (4).

Η άδεια ασκήσεως επαγγέλματος του γιατρού είναι για μια συγκεκριμένη χώρα (ή πολιτεία στις ΗΠΑ). Πρέπει να διευκρινισθεί αν μπορεί να χειρουργεί (τηλεχειρουργεί) οπουδήποτε.

Προβλήματα που αναφέρονται επίσης είναι τα σχετικά με την αμοιβή του γιατρού, την ασφαλιστική κάλυψη του ασθενούς, την ιατρική ευθύνη, την ασφάλιση του γιατρού για επιπλοκές (malpractice), τον καταλογισμό νομικών ευθυνών, που θα εκτιμούνται διαφορετικά στις χώρες που εκτελείται η εγχείρηση.

Τρίτο θέμα είναι η εξασφάλιση του ιατρικού απορρήτου, που μπορεί να παραβιασθεί από ηλεκτρονικούς πειρατές. Όλα αυτά συνιστούν μια νέα πρόκληση τόσο για την ιατρική, όσο και για την νομική επιστήμη, και ίσως θίγουν από μια νέα πλευρά το θέμα της συνεργασίας των χωρών.

### 3. ΜΙΚΡΟΗΛΕΚΤΡΙΚΑ ΜΗΧΑΝΙΚΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ (MEMS) ΣΤΗΝ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ

Τα μικροηλεκτρομηχανικά συστήματα ή μηχανισμοί (devices), μπορεί να επιτύχουν παρεμβάσεις στην φυσιολογία του οργανισμού σε κυτταρικό επίπεδο. Είναι είτε μικρού μεγέθους αισθητήρες, (sensors) είτε ενεργοποιητές (actuators) Η λειτουργία τους είναι διαγνωστική ή θεραπευτική και μπορούν και να εμφυτευθούν στο σώμα.

Οι αισθητήρες, μετατρέπουν μια μορφή ενεργείας (μηχανική, οπτική, θερμική,...) σε ηλεκτρική ενέργεια ή σήμα. Οι ενεργοποιητές μετατρέπουν την ενέργεια σε δράση (7).

#### Αισθητήρες: (Sensors)

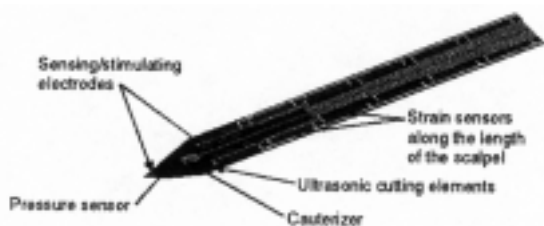
Είναι σχεδόν ακόμα σε εξέλιξη

#### Νυστέρι δεδομένων (data knife) και Ευαίσθητος Στυλεός (H-Probe)

Το νυστέρι αυτό έχει μικροαισθητές πίεσεως, που διατηρούν μνήμη της υψής και της σκληρότητας των ιστών, που τους έχει εγκατασταθεί στο εργαστήριο. Αυτό έχει σημασία για τις ενδοσκοπικές ρομποτικές ή προσομοιωμένες επεμβάσεις που πρέπει ο χειρουργός να αναγνωρίσει αυτό που κόβει.

Ο στυλεός H-Probe, χρησιμοποιείται και επιτυγχάνει να "ψηλαφεί" διατοικωματικά τις τυχόν ασβεστοποιημένες πλάκες στις εγχειρήσεις στεφανιαίων.

**Μικρομηχανισμός MEMS ηλεκτροφόρησης:** Ο μηχανισμός αυτός είναι πολύ μικρότερος από τον συμβατικό, χρειάζεται λιγότερη ενέργεια και εκτελεί την



Νυστέρι δεδομένων (data knife)

ηλεκτροφόρηση ενός gel σε 15 λεπτά, ενώ ο συμβατικός χρειάζεται 3 ώρες.

**Αισθητήρες ειδικευμένοι σε ιόντα:** Χημικοί βιοαισθητήρες χρησιμοποιούνται στην κατασκευή γλυκοζομέτρων, ανιχνευτών αερίων αίματος, ανιχνευτών τοξικών αερίων, κ.α.

**Μόνιτορ γλυκόζης:** Ο μηχανισμός αυτός συνίσταται από ηλεκτρόδια φέροντα ένζυμα (οξειδάση της γλυκόζης), που αντιδρούν με τα μόρια της γλυκόζης στο αίμα. Η αντίδραση οξειδώσεως που ακολουθεί μετατρέπεται σε οπτικό σήμα. Αυτό, αναλύεται και προσδιορίζεται το επίπεδο της γλυκόζης.

**Αναλυτές αερίων αίματος**

**Αισθητήρες βιοχημικής αναλύσεως αίματος**

**Αισθητήρες αρτηριακής πίεσεως:** Είναι μιας χρήσεως, και συνδέονται κατά συνέχεια με την ενδοφλέβια γραμμή του αρρώστου. Ένα μικρό διάφραγμα σιλικόνης μετατρέπει την πίεση σε ρεύμα βάσει του πιεζοηλεκτρικού φαινομένου και ακολούθως σε οπτικό σήμα. Έχουν σημειώσει μεγάλη επιτυχία στις ΜΕΘ.



Τηλεαισθητήρας θερμοκρασίας

**Ενεργοποιητές: (Actuators)**

Δρουν αντίθετα από τους αισθητήρες. Ενεργούν μέσω ηλεκτροστατικών, πιεζοηλεκτρικών, θερμικών, μαγνητικών, ή άλλων μορφών ενεργείας.

**Συστήματα χορηγήσεως φαρμάκων:** Χρησιμοποιούνται υπό μορφήν μικροαντλιών. Υπάρχει εμφυτεύσιμη αντλία χορηγήσεως ινσουλίνης. Για την ώρα μειονεκτεί λόγω του μεγάλου κόστους της (\$10.000 έως \$12.000). Επίσης πρέπει να ξαναγεμίζεται κάθε τρεις μήνες με πρόσθετο βέβαια κόστος, η δε ινσουλίνη είναι ασταθής στις υψηλές θερμοκρασίες που μπορεί να λάβει το σώμα. Μικροαντλίες έχουν κατασκευασθεί επίσης για χορήγηση φαρμάκων σε περιπτώσεις χρόνιου πόνου.

**Μειονεκτήματα των MEMS:** Είναι κατασκευασμένα από πολυ-πυριτακές ενώσεις που είναι εύθραυστες και δεν αντέχουν σε μεγάλη καταπόνηση. Γίνεται προσπάθεια που στοχεύει στην κατασκευή MEMS μεγαλύτερης αντοχής. Το μεγαλύτερο όμως μειονέκτημα είναι για την ώρα η υψηλή τιμή τους, που δεν τα καθιστά ανταγωνιστικά (9).

**4. ΠΡΟΣΟΜΟΙΩΣΗ (SIMULATION) ΚΑΙ ΕΙΚΟΝΙΚΗ ΠΡΑΓΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ (VIRTUAL REALITY) ΣΤΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ**

**Προσομοίωση** είναι ένας μηχανισμός ή μία μέθοδος που επιτρέπει, υπό πειραματικές συνθήκες, την αναπαραγωγή ή την αναπαράσταση φαινομένων σαν να συμβαίνουν στην πραγματικότητα. Η προσομοίωση έχει καθιερωθεί στην πολιτική αεροπορία σαν η πίο οικονομική μέθοδος εκπαίδευσής των πιλότων. Έχει αρχίσει και στην Ιατρική η χρήση της προσομοίωσης σε διάφορα πεδία για την εκπαίδευση του ιατρικού προσωπικού, ιδίως των χειρουργών, αναισθησιολόγων, αιματολόγων, νοσηλευτών κ.α.

Οι χειρουργοί μπορούν π.χ. να μάθουν να δένουν κόμπους με την βοήθεια ενός ειδικού προγράμματος κομπιούτερ, ή να προσομοιώσουν τις κινήσεις μιας λαπαροσκοπικής επέμβασης χρησιμοποιώντας ένα ομοίωμα, που μοιάζει με την καλυμμένη κοιλιά του αρρώστου στο χειρουργικό πεδίο.

**Οπτικά συστήματα στην προσομοίωση:** Το ζητούμενο είναι συστήματα εκπαίδευσής ασφαλή, επαρκή και αποτελεσματικά. Μεγάλη πείρα στο πεδίο αυτό έχει φυσικά η βιομηχανία παραγωγής παιχνιδιών και άλλων μηχανισμών διασκέδασης. Με ανάλογες μεθόδους με τα video games, γίνεται αναπαράσταση λαπαροσκοπικών εγχειρήσεων, στην οθόνη, ή για μεγαλύτερη εμπειρία μπορεί να αναπαρασταθεί με την βοήθεια μόνιτορ και άλλων μηχανημάτων και να γί-

νει εκτέλεση μιας εγχειρήσεως σε ομοιώματα, που είναι αρκετά πολύπλοκα και αναπαράγουν σχεδόν την πραγματικότητα. Τα ομοιώματα αυτά μπορεί να είναι και διαφανή, για μεγαλύτερη κατανόηση των συνθηκών της “επέμβασης”.

Έχει επινοηθεί και μέθοδος κάποιας “απτικής επανάδρασης” στον ασκούμενο κατά την “εγχείρηση”, ώστε να αναπαράγονται κατά το δυνατόν αληθινές συνθήκες κατά την άσκηση, και ο γιατρός να έχει την αίσθηση της αφής των εικονικών αντικειμένων που χρησιμοποιεί.

**Τριδιάστατη απεικόνιση:** Η αντίληψη της πραγματικότητας γίνεται πολύ πιο ευκρινής αν οι γραφικές απεικονίσεις του χειρουργικού πεδίου αναπαραχθούν τρισδιάστατες και με δυνατότητα να μεταβάλλονται με την επέμβαση του ασκούμενου. Αυτό βέβαια απαιτεί τεράστια μνήμη στο κομπιούτερ και είναι υπερβολικά πολύπλοκο. Εφαρμόζονται διάφορες μέθοδοι προγραμματισμού και πολλές είναι σε ερευνητικό επίπεδο (10).

**Πλεονεκτήματα της προσομοίωσης στην εκπαίδευση:** Παρόλο που τίποτα δεν αντικαθιστά την παραδοσιακή σχέση του δασκάλου με τον μαθητή και την βαθμιαία μύηση στην τέχνη με την με την εξοικείωση στα σωστά και στα λάθη του εκπαιδευτή, το μεγάλο προτέρημα της προσομοίωσης είναι ακριβώς η αποφυγή λαθών ή αδέξιων χειρισμών κατά την εκπαίδευση εις βάρος του ασθενούς. Ποτέ άλλοτε ο χειρουργός δεν ήταν ελεύθερος να κάνει λάθη και να μάθει από τα λάθη του (6). Τα προγράμματα μπορεί να προσαρμοσθούν σε διάφορους βαθμούς δυσκολίας, να μεταβάλλονται από τον εκπαιδευτή και να εφαρμόζονται διάφορες εγχειρητικές τεχνικές. Φυσικά οι απρόσμενες συνθήκες που παράγει η πραγματικότητα, οι ιδιομορφίες και η μοναδικότητα του κάθε ασθενούς δεν είναι δυνατόν να αναπαραχθούν. Το πρόσωπο δεν αντικαθίσταται από την μέθοδο, μπορεί όμως να υποκατασταθεί έως ένα βαθμό.

**Εικονική πραγματικότητα:** Η εικονική πραγματικότητα (ΕΠ), σχετίζεται στενά και ενίοτε συγχέεται με την προσομοίωση έχει όμως μερικά ιδιαίτερα χαρακτηριστικά. Κατ’ αρχήν, ΕΠ, είναι η δημιουργία ενός τεχνητού τρισδιάστατου περιβάλλοντος, με το οποίο μπορεί να αλληλεπιδράσει ένας χρήστης που ανήκει στον πραγματικό κόσμο. Βασίζεται πάντα σε ηλεκτρονικούς υπολογιστές που θα αναπαράγουν το εικονικό περιβάλλον. Ο χρήστης, για να μπορέσει να γίνει μέρος του εικονικού περιβάλλοντος χρειάζεται έναν ενδιάμεσο μηχανισμό, που μπορεί να είναι ένα απλό πληκτρολόγιο ή ποντίκι, ή τα ειδικά ματογυάλια ή προσωπίδα της ΕΠ. Το ζητούμενο είναι να αποσπασθεί τελείως η προσοχή – αντίληψη του χρήστη

από τον πραγματικό κόσμο, και να εισαχθεί σε έναν κόσμο με οπτικές ακουστικές και απτικές (αισθητικές) αλληλεπιδράσεις που δημιουργούν την εικονική πραγματικότητα. Ο όρος virtual reality χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1989 από τον Jaron Lanier (13).

### Εφαρμογές της εικονικής πραγματικότητας στη Χειρουργική

Είναι πολλές, ιδιαίτερα στην προεγχειρητική διάπistωση της έκτασης και της εξαιρεσιμότητας μιάς βλάβης, αλλά και τον σχεδιασμό της εγχειρήσεως και την κατάλληλη προετοιμασία και εφοδιασμό σε απαιτούμενα υλικά. Η αναγωγή όλων των δεδομένων του ασθενούς με τις τεχνικές της ΕΠ σε εικόνες που αναπαριστούν τον ασθενή “προ και μετά” την εγχείρηση παρέχει εξαιρετικές ευκολίες για την εκτίμηση της επεμβάσεως (8). Χρησιμοποιείται στη Γενική χειρουργική, την Πλαστική Χειρουργική, την Ορθοπεδική, την Αγγειοχειρουργική και την Νευροχειρουργική.

**Πλαστική Χειρουργική:** Η αποκατάσταση μεγάλων βλαβών σε κακώσεις ή βλάβες ιδίως του προσώπου ή του κρανίου απαιτεί μια τρισδιάστατη αναπαράσταση του αντικειμένου.

Υπάρχουν προγράμματα που από την μαγνητική ή αξονική τομογραφία, μπορούν να δημιουργήσουν ένα τρισδιάστατο πρότυπο με τη βοήθεια μεγάλα- σαρωτή (CyberWare scanner, Erlangen, Germany). Η εικόνα αναλύεται και συντίθεται σε πολύγωνα που προκύπτουν από τα διδιάστατα τμήματα της αξονικής. Το τρισδιάστατο αποτέλεσμα “υποβάλλεται” στις προγραμματιζόμενες επεμβάσεις (τομή, εξαίρεση, κτλ) και προκύπτει το “μετεγχειρητικό” αποτέλεσμα το οποίο διαπιστώνεται αν είναι εφικτό ή λειτούργικό.

Ένα άλλο σύστημα αναπαράστασης (VESPA – vi-



Ματογυάλια ΕΠ

rtual environment for surgical planning and analysis) χρησιμοποιείται στο National Biocomputational Center στο Πανεπιστήμιο Stanford. Η εικόνα αναπαράγεται σε τρισδιάστατο μοντέλο και ο χρήστης με ματογυάλια “Crystal Eyes” και έναν ειδικό στυλεό “Fas Trak” μπορεί να βλέπει και να χειρίζεται (χειρουργεί) το εικονικό αντικείμενο (11).

**Γενική Χειρουργική και ορθοπαιδική::** Με τον ίδιο τρόπο μπορεί να εκτιμηθεί και προγραμματισθεί μια εγχείρηση ηπατεκτομής, αλλά και ολικής αρθροπλαστικής γόνατος ή ισχίου. Επίσης λαπαροσκοπικές επεμβάσεις προγραμματίζονται σε προσομοιωτές εικονικής πραγματικότητας για εκπαίδευση ή εκτέλεση.

**Εφαρμογή της ΕΠ στην εκπαίδευση:** Όπως αναφέρθηκε και στους προσομοιωτές, η αναπαραγωγή των συνθηκών μιας εγχειρήσεως με οπτικά, ακουστικά και απτικά ερεθίσματα αλληλεπιδράσεως δημιουργεί θαυμάσιες συνθήκες για εκπαίδευση, ιδίως σε ενδοσκοπικές – λαπαροσκοπικές επεμβάσεις. Πολλά συστήματα είναι σε εφαρμογή και τα αποτελέσματά τους θα κριθούν στο μέλλον (14).

Είναι προφανές ότι θα δημιουργηθούν και μετεκπαιδευτικά σεμινάρια που θα παρέχουν και πιστοποιητικά εκπαίδευσης και μετεκπαίδευσης σε προχωρημένο επίπεδο. Επίσης μπορεί ο εκπαιδευτής να συμμετέχει από μακριά και να καθοδηγεί ή να διορθώνει τον ασκούμενο κατά τη διάρκεια της επεμβάσεως (telementoring), ή να τον παρακολουθεί και να αξιολογεί την ικανότητά του (teleproctoring) (13).

**Συνοπτικά:** Η ακαταμάχητη εισβολή της Τεχνολογίας μάς έχει ήδη εισαγάγει στον “Αιώνα της Πληροφορικής”. Το πλέον ενδιαφέρον μήνυμα σ’ αυτή την επανάσταση είναι ότι η Πληροφορία συνιστά πλέον μιά ενεργό οντότητα. Έχει προταθεί (15) ότι η πεμπουσία του Αιώνα της Πληροφορίας είναι ότι τα ηλεκτρονικά ψηφία έχουν αντικαταστήσει τα άτομα (bits instead of atoms). Πράγματι, για εκατομμύρια χρόνια οι άνθρωποι επικοινωνούσαν στέλνοντας πραγματικά αντικείμενα (από άτομα - μόρια) όπως παπύρους, περγαμηνές και επιστολές. Μετά ήλθε η ψηφιακή επικοινωνία με το φαξ: Το κείμενο σαρώνεται σε ψηφιακή μορφή και στέλνεται ταχύτερα, ευκολότερα και πιά αξιόπιστα. Το ψηφίο (bit) αντικατέστησε το άτομο (atom) στην μετάδοση της πληροφορίας.

Στην χειρουργική τίθεται το ερώτημα πόσο ο χειρουργός κατά την άσκηση του έργου του χρησιμοποιεί αληθινές (πραγματικές) πληροφορίες. Παραδείγματος χάριν, στην λαπαροσκοπική εγχείρηση ο χειρουργός δεν βλέπει τα πραγματικά όργανα του αρρώστου, αλλά τὰ ψηφιακά τους ισοδύναμα, τις εικό-

νες τους στην οθόνη. Όταν παρακολουθεί τον άρρωστο στην ανάνηψη, βλέπει τα ζωτικά του σημεία (σφυγμό, πίεση, αναπνοές) στην οθόνη του μόνιτορ, αντί να έχει την πληροφορία της πραγματικής όρασης και της αφής. Προσλαμβάνει το ψηφιακό τους ισοδύναμο. Οι ακτινογραφίες και οι άλλες απεικονιστικές μέθοδοι, από φιλμ (άτομα) αλλάζουν σε ψηφιακές εικόνες. Η εκπαίδευση γίνεται με προσομοίωση και εικονική πραγματικότητα (ψηφία), που αντικαθιστούν τα βιβλία ή τα σώματα των αρρώστων. Η άσκηση της χειρουργικής με την ρομποτική και την τηλεχειρουργική γίνεται πλέον όχι με άμεση εφαρμογή των αισθήσεων αλλά η δράση του χειρουργού μετατρέπεται σε ψηφιακή πληροφορία και μεταφέρεται σε κάποια (μικρή ή μεγάλη) απόσταση όπου μετατρέπεται πάλι σε δράση. Ακόμα και ο φάκελλος του ασθενούς με όλα τα στοιχεία που τον αφορούν, είναι καταγεγραμμένος ψηφιακά στην μνήμη ενός υπολογιστή. Ο κοινός παρονομαστής όλων αυτών των διαγνωστικών και θεραπευτικών χειρισμών είναι ότι οι χρήστες τους δεν λειτουργούν με τα πραγματικά αντικείμενα, αλλά με τα “πληροφοριακά τους ισοδύναμα”.

Η αλλαγή είναι πολύ βαθειά, παρόλο που αυτό δεν είναι εμφανές: Θα έλεγε κανείς οντολογική. Ο πραγματικός κόσμος υποκαθίσταται από έναν άλλο, μη πραγματικό. Μη πραγματικό επειδή δεν αποτελείται από άτομα και μόρια. Είναι όμως και μὴ αληθινός; Αλλά τι συνιστά την αλήθεια ενός κόσμου; Το βέβαιο είναι ότι αυτός ο κόσμος είναι αποτελεσματικός και εξ ίσου αντιληπτός και υπαρκτός με τον “πραγματικό”.

Ο σύγχρονος γιατρός απέναντι σε αυτές τις κατακλυσμαίες αλλαγές πρέπει να σταθεί με σεβασμό, αλλά και με περίσκεψη. Ούτε αυτάρεσκη και αλαζονική απόρριψη ενός νέου κόσμου που δεν μπορούμε να τον αγνοήσουμε, ούτε όμως και απερίσκεπτη αποδοχή κάθε καινοτομίας χωρίς το κριτήριο της ουσιαστικής γνώσης και σοφίας. Κάθε καινούργια μέθοδος θα κριθεί με γνώμονα την καθολική συνεισφορά της στην υγεία και την ευημερία της κοινωνίας. Αυτό εκφράζεται και σαν συμβολή στην αποκατάσταση της καθολικής υγείας του ασθενούς, και σαν συμβολή στον περιορισμό των εξόδων της υγείας, πράγμα που μεταφράζεται σε αύξηση της δυνατότητας πρόσβασης όλων στις ευεργεσίες της τεχνολογίας. Επίσης σαν συμβολή στην διατήρηση και την αποκατάσταση των ανθρωπίνων σχέσεων και συγκεκριμένα των σχέσεων γιατρού και ασθενούς που έχουν βαθειά διαταραχθεί. Και κυρίως πρέπει να συνειδητοποιηθεί ότι κάθε πληροφορία δε συνιστά γνώση, και κάθε γνώση δεν οδηγεί στην σοφία. Ο T.S.

Eliot (5), είχε γράψει προφητικά το 1934:

*Where is the life we have lost in living?  
Where is the wisdom we have lost in knowledge?  
Where is the knowledge we have lost in information?*

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Angood PB. Telemedicine, the Internet, and World Wide Web: Overview, Current Status and Relevance to surgeons. *World J. Surg* 2001; 25:1449-57
2. Bloom M, Salzberg A, Krummel T. Advanced Technology in Surgery. *Current Problems in Surgery* 2002; 39: 776-96.
3. Cadiere GB, Himpens J, Gernay O, Izizav R et al. Feasibility of Robotic Laparoscopic Surgery: 146 cases. *World J Surg.* 2001; 25: 1467-77.
4. Daar AS. Ethical, Social and Policy Issues: Introduction. *World J Surg.* 2003; 27: 928-30.
5. Eliot TS. Choruses from "the Rock" 1934, I. Poems, Faber and Faber
6. Etchels E, O'Neill C, Bernstein M. Patient Safety in Surgery: Error Detection and Prevention. *World J Surg.* 2003; 27: 936-40.
7. Ferrel TL, Britton CL, Bryan WL, Clonts LG, et al. Telesensor Integrated Circuits. *World J Surg.* 2001; 25: 1412-18.
8. Hanna G, Cuschieri A. Image Display Technology and Image Processing. *World J Surg* 2001;25: 1419-28'
9. Lalan S, Pomerantsva I, VacantiJP. Tissue engineering and its Potential Impact on Surgery. *World J Surg.* 2001; 25: 1458-67'
10. Langer SC, Carter SJ, Haynor DR, Maravella KR et al. Image Acquisition: Ultrasound, Computed Tomography, and Magnetic Resonance Imaging. *World J Surg.* 2001; 25: 1428-37.
11. McKneally MF, Daar AS. Introduction New Technologies: Protecting Subjects of Surgical Innovation and Research. *World J Surg.* 2003; 27:930-33.
12. Patil NG, Cheng SWK, Surgical Competence. *World J Surg.* 2003; 27: 943-47
13. Rosser JC, Gabriel N, Herman B, Murayama M. Telementoring and Teleproctoring. *World J Surg.* 2001; 25: 1438-48.
14. Satava RM. Surgical Education and Surgical Simulation. *World J Surg.* 2001; 25: 1484-89.
15. Satava RM. Information Age Technologies for Surgeons: Overview. *World J Surg* 2001; 25: 1408-11

# Λαπαροσκοπική (ενδοσκοπική) χειρουργική. Εξελίξεις και προοπτικές.

## Δ. Λαπατοσύνης

Αναμφίβολα η λαπαροσκοπική χειρουργική απο-τελεί μια από τις πλέον σημαντικές -αν όχι τη σημα-ντικότερη- εξέλιξη του τελευταίου αιώνα, γιατί για πρώτη φορά στην ιστορία της χειρουργικής καταρ-γήθηκε η φυσική επαφή ανάμεσα στο χέρι του χει-ρουργού και τον ασθενή (1). Ιστορικά στην χειρουργική η επισκόπηση ήταν συνυφασμένη με την απευ-θείας όραση, και η ψηλάφηση γινόταν είτε με την φυσική επαφή των χεριών του χειρουργού με τον ασθενή. Από το Μάρτιο του 1987, που ο Philippe Mouret πραγματοποίησε την πρώτη λαπαροσκοπική χολοκυστεκτομή (2), συνειδητοποιήσαμε ότι η επι-σκόπηση μπορεί να πραγματοποιηθεί και μέσω εικό-νας video, ενώ η ψηλάφηση μπορεί να γίνει με τα χέρια του χειρουργού σε μακριά εργαλεία.

Έκτοτε υπήρξε μια στροφή της χειρουργικής προς "λιγότερο επεμβατικές" τεχνικές, με αποτέλεσμα την ανάπτυξη ενός νέου τομέα στο χώρο της Γενικής Χειρουργικής, της "ελάχιστη επεμβατικής χειρουργικής" (Minimally Invasive Surgery-MIS). Η ανάπτυξη της MIS δεν οδήγησε μόνο στην αντικατάσταση παρα-δοσιακών εγχειρήσεων με άλλες ελάχιστη επεμβατι-κές, αλλά ώθησε τους χειρουργούς να επανεκτιμή-σουν τις παραδοσιακές χειρουργικές τεχνικές όχι μόνο ως προς τελικό αποτέλεσμα, αλλά και από τη σκο-πιά άλλων περιεχειρητικών παραμέτρων, όπως η μείωση του μετεχειρητικού πόνου (3). Η δημιουργία πολύ μικρής σε μέγεθος τηλεοπτικής κάμερας που αποδίδει υψηλής ποιότητας εικόνα, αποτέλεσε το κλειδί για την ανάπτυξη της λαπαροσκοπικής χει-ρουργικής. Επέτρεψε στο βοηθό, ο οποίος κρατά την κάμερα, να έχει ακριβώς την ίδια εικόνα με το χει-ρουργό, επιτρέποντας έτσι στον δεύτερο να χειρουργεί με τα δυο του χέρια.

Παράλληλα όμως, με την εφαρμογή της λαπαρο-σκοπικής χειρουργικής, ανέκυψαν και δύο κυρίως νέα

προβλήματα: πρώτον η μακρύτερη καμπύλη εκμά-θησης της νέας μεθόδου σε σύγκριση με την ανοικτή χειρουργική και δεύτερον το αυξημένο κόστος της μεθόδου, λόγω του εξοπλισμού που απαιτείται και των υλικών μιας χρήσης που χρησιμοποιούνται κα-θώς και της αύξησης του χειρουργικού χρόνου. Σε πολλές χώρες του κόσμου η αύξηση αυτή του κό-στους δεν εξουδετερώνεται πάντα από το βραχύτε-ρο χρόνο νοσηλείας των ασθενών αυτών (3). Στη συνέχεια αναλύονται οι κύριες ενδείξεις της λαπα-ροσκοπικής χειρουργικής σήμερα.

### ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΑΝΩΤΕΡΟΥ ΠΕΠΤΙΚΟΥ

Η πρόοδος στην φαρμακευτική θεραπεία της γασ-τροοισοφαγικής παλινδρόμησης (ΓΟΠ) συνοδεύτηκε από αύξηση του ενδιαφέροντος για τη χειρουργική θεραπεία της νόσου με MIS. Οι λόγοι που οδήγησαν σε αυτό είναι κυρίως τρεις. Καταρχήν παρά το γεγο-νός ότι η μακροχρόνια φαρμακευτική θεραπεία έχει βρεθεί να είναι ασφαλής, παραμένει πολύ ακριβή. Στις Η.Π.Α. υπολογίζεται ότι το ετήσιο κόστος του N.H.S. για H<sub>2</sub> ανταγωνιστές ή αναστολείς της αντλίας πρωτονίων σε ασθενείς με ΓΟΠ ανέρχεται σε 60 και 90 εκατομμύρια δολάρια αντίστοιχα. Πολλοί από αυτούς τους ασθενείς μπορούν να θεραπευτούν χει-ρουργικά.

Ο δεύτερος λόγος είναι ότι η διάγνωση της ΓΟΠ είναι δύσκολη. Η μανομετρία και η pHμετρία του οι-σοφάγου βελτιώνονται συνεχώς με στόχο τη μεγα-λύτερη διαγνωστική ακρίβεια. Η καλύτερη επιλογή περιστατικών θα οδηγήσει σε καλύτερα μακροχρό-νια αποτελέσματα της χειρουργικής θεραπείας της ΓΟΠ.

Τέλος η λαπαροσκοπική θολοπλαστική κατά Nissen έχει αποδειχθεί ότι είναι τεχνικά εφικτή, ασφαλής και αποτελεσματική, έχοντας χαμηλά ποσοστά με-τατροπής σε ανοικτή επέμβαση (4).

Συγκριτικές τυχαίοποιημένες μελέτες για την αξιό-λόγηση των διαφόρων μεθόδων θεραπείας της αχα-

λασίας σπανίζουν. Μια πρόσφατη μελέτη συγκρίνει τέσσερις τεχνικές για την αρχική θεραπεία της αχαλασίας: λαπαροσκοπική καρδιομυτομή κατά Heller και μερική θολοπλαστική (Dor), ενδοσκοπική διαστολή με μπαλόνι, ενδοσκοπική έγχυση βοτουλινικής τοξίνης και θωρακοσκοπική καρδιομυτομή (5). Το συμπέρασμα που βγαίνει είναι ότι η λαπαροσκοπική καρδιομυτομή κατά Heller με μερική θολοπλαστική κατά Dor, ήταν τουλάχιστον το ίδιο αποτελεσματική με τις ενδοσκοπικές προσεγγίσεις ως προς την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της αχαλασίας. Μετά τη πάροδο μιας δεκαετίας όμως η λαπαροσκοπική Heller - Dor ήταν αυτή που εμφάνιζε την καλύτερη ποιότητα ζωής, όσο αφορά στα συμπτώματα που αφορούν την αχαλασία.

### ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

Οι ενδείξεις της λαπαροσκοπικής χειρουργικής για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας επεκτείνονται τα τελευταία χρόνια. Ιδιαίτερα στην Ευρώπη, όλο και μεγαλύτερος αριθμός χειρουργών με διαφορετικό βαθμό εμπειρίας στη λαπαροσκοπική και ανοικτή χειρουργική της παχυσαρκίας αρχίζει να πραγματοποιεί λαπαροσκοπική τοποθέτηση γαστρικού δακτυλίου (6). Με την ανάπτυξη και βελτίωση των λαπαροσκοπικών συρραπτικών εργαλείων, πιο πολύπλοκες επεμβάσεις για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας πραγματοποιούνται λαπαροσκοπικά, όπως η Roux-en-Y γαστρική παράκαμψη (7) και η λαπαροσκοπική χολοπαγκρεατική παράκαμψη (8).

### ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ ΟΙΣΟΦΑΓΟΥ - ΣΤΟΜΑΧΟΥ

Η καλύτερη γνώση της ανάπτυξης του πρώιμου γαστρικού καρκίνου και της λεμφαδενικής του διασποράς, έκανε ογκολογικά αποδεκτές τις περιορισμένες εκτομές του στομάχου. Αυτό είχε σαν αποτέλεσμα να αναπτυχθούν οι MIS τεχνικές για την αντιμετώπιση του καρκίνου του στομάχου (9). Λαπαροσκοπικές μερικές γαστρεκτομές και Billroth I (10) ή Billroth II (11) έχουν περιγραφεί, χωρίς στατιστικά σημαντικές διαφορές σε σχέση με τις αντίστοιχες ανοικτές επεμβάσεις ως προς τον χειρουργικό χρόνο, τον αριθμό των εξαιρεθέντων λεμφαδένων και τις μετεγχειρητικές επιπλοκές. Αντίθετα, παρατηρήθηκε μικρότερος χρόνος νοσηλείας και περιορισμένη χρήση μετεγχειρητικών αναλγητικών στην ομάδα ασθενών που χειρουργήθηκαν λαπαροσκοπικά.

Λαπαροσκοπική εκτομή στρωματικών όγκων του στομάχου πραγματοποιείται με όλο και αυξανόμενη συχνότητα (12), ενώ αρχίζει να κερδίζει έδαφος και η

λαπαροσκοπική κινητοποίηση του στομάχου σε εγχειρήσεις οισοφαγεκτομής και αντικατάστασης του οισοφάγου με γαστρικό σωλήνα.

### ΧΟΛΗΦΟΡΑ

Στο ξεκίνημα της λαπαροσκοπικής χολοκυστεκτομής, πριν από περίπου 10 χρόνια, το ποσοστό κάκωσης του χοληδόχου πόρου ανερχόταν περίπου σε 3-4%. Με την πάροδο των χρόνων το ποσοστό αυτό έχει μειωθεί κάπως, παραμένει όμως το κύριο πρόβλημα μετά από λαπαροσκοπική χολοκυστεκτομή (13). Εξειδικευμένα κέντρα αναφέρουν ότι τελικά πάνω από 90% των ασθενών με κακώσεις του χοληδόχου πόρου έχουν επιτυχή έκβαση χωρίς τελικά την ανάγκη τοποθέτησης stent, συμπεριλαμβανομένων και αυτών που χρειάστηκαν δεύτερη εγχείρηση και καταλήγουν ότι η Roux-en-Y ηπατικοηστιδική αναστόμωση παραμένει η μέθοδος εκλογής για την αντιμετώπιση των κακώσεων αυτών (14).

Η ολοένα και αυξανόμενη εμπειρία στη λαπαροσκοπική χολοκυστεκτομή οδήγησε στην προσπάθεια εκτέλεσης λαπαροσκοπικής χολοκυστεκτομής χωρίς τη χρήση αερίου (15). Σε συγκριτική μελέτη ανάμεσα στις δυο λαπαροσκοπικές μεθόδους (με και χωρίς αέριο) η μέθοδος χωρίς αέριο είχε σαφώς φτωχότερο χειρουργικό πεδίο, χωρίς να υπάρχει καμιά διαφορά στον χειρουργικό χρόνο, ποσοστό επιπλοκών και μετεγχειρητικό πόνο. Ο χρόνος επανόδου των ασθενών στη φυσιολογική τους δραστηριότητα ήταν μικρότερος στην ομάδα χωρίς αέριο, γεγονός όμως που από τους ίδιους τους συγγραφείς δεν φαίνεται να δικαιολογεί το κατά πολύ φτωχότερο χειρουργικό πεδίο της μεθόδου.

Η διάγνωση και η αντιμετώπιση της χοληδοχολιθίας λαπαροσκοπικά αποτελεί ένα άλλο σημαντικό σημείο θέμα που έχει απασχολήσει τη διεθνή βιβλιογραφία. Αν και πολλά έχουν γραφτεί για την αναγκαιότητα της διεγχειρητικής χολαγγειογραφίας και την αξιοπιστία της, οι περισσότεροι συγγραφείς (16) καταλήγουν ότι το κόστος και η αυξημένη νοσηρότητα της διεγχειρητικής χολαγγειογραφίας δεν δικαιολογούν τη χρήση της ως ρουτίνα για την αποφυγή υπολειμματικής χοληδοχολιθίας. Η χρήση της συνιστάται μόνο σε επιλεγμένες περιπτώσεις όπου τα κλινικοεργαστηριακά ευρήματα εγείρουν υποψίες λιθίας του χοληδόχου πόρου. Σε αυτές τις περιπτώσεις, ο συνδυασμός λαπαροσκοπικής χειρουργικής και ERCP στον ίδιο χρόνο φαίνεται να προσφέρει τα καλύτερα αποτελέσματα (17).



## ΚΗΛΕΣ

Στην πλαστική αποκατάσταση της βουβωνοκήλης η πλαστική κατά Lichtenstein (tension-free) κατάφερε να μειώσει τις υποτροπές κατά δέκα φορές σε σχέση με την μέχρι τότε αποδεκτή μέθοδο Shouldice, με αποτέλεσμα οποιαδήποτε νέα τεχνική να αντιμετωπίζεται με σκεπτικισμό και δυσπιστία (18). Μια επιπλέον δυσκολία οποιασδήποτε νέας τεχνικής είναι να αποδείξει σημαντική βελτίωση στην ανάρρωση των ασθενών (βασικό κριτήριο για κάθε MIS) επειδή η ανοικτή χειρουργική της βουβωνοκήλης γίνεται ιδιαίτερα καλά ανεκτή από την πλειοψηφία των ασθενών.

Παρά το γεγονός ότι τα μακροχρόνια αποτελέσματα της λαπαροσκοπικής αποκατάστασης βουβωνοκήλης είναι περιορισμένα, οι ενδείξεις είναι ότι είναι παρόμοια με αυτά της τεχνικής Lichtenstein. Οι ενδείξεις της λαπαροσκοπικής τεχνικής φαίνεται να περιορίζονται σε ασθενείς με αμφοτερόπλευρες βουβωνοκήλες ή σε υποτροπές, αφού στην πρώτη περίπτωση με τα ίδια 3 trocars αντιμετωπίζονται και οι δύο βουβωνοκήλες αποφεύγοντας έτσι τις διπλές βουβωνικές τομές, ενώ στην δεύτερη περίπτωση η προσπέλαση γίνεται από περιοχή που δεν φέρει μετεγχειρητικές αλλοιώσεις.

Περιορισμένη είναι η χρήση της λαπαροσκοπικής χειρουργικής και στην αντιμετώπιση μετεγχειρητικών κοιλιοκηλών με αμφιλεγόμενα μέχρι στιγμής αποτελέσματα.

## ΚΟΛΕΚΤΟΜΕΣ

Η λαπαροσκοπική κολεκτομή απαιτεί αυξημένη τεχνική ικανότητα και οι περισσότεροι χειρουργοί είναι επιφυλακτικοί να επενδύσουν χρόνο για την εκτέλεση της επέμβασης (19). Σε κέντρα που έχουν αποκτήσει ικανοποιητική εμπειρία από την μέθοδο, περιγράφονται οφέλη ως προς την άνεση των ασθενών μετεγχειρητικά, το χρόνο μετεγχειρητικής νοσηλείας και το κόστος (20). Αρχικά κάποιες ανακοινώσεις υποτροπών στις θέσεις εισόδου των trocars, ή λόγω χρήσης κάποιων λαπαροσκοπικών εργαλείων, δεν φαίνεται να επιβεβαιώνονται από νεώτερες μελέτες (21). Προοπτικές πολυκεντρικές τυχαιοποιημένες μελέτες είναι σε εξέλιξη προκειμένου να αναδείξουν την πραγματική θέση της λαπαροσκοπικής τεχνικής στη χειρουργική του παχέος εντέρου.

Με την προσπάθεια λαπαροσκοπικής χειρουργικής σε επεμβάσεις του παχέος εντέρου αναπτύχθηκε και η λαπαροσκοπικά υποβοηθούμενη χειρουργική (22), όπου μια μικρότερης έκτασης τομή από αυτή

που θα απαιτούσε η εκτέλεση της ανοικτής κολεκτομής, επιτρέπει τη ψηλάφηση, την έξοδο του παρασκευάσματος και την εκτέλεση της αναστόμωσης ανοικτά.

## ΣΠΛΗΝΕΚΤΟΜΗ

Η λαπαροσκοπική σπληνεκτομή είναι η εγχείρηση εκλογής για την αφαίρεση ενός σπλήνα φυσιολογικού μεγέθους (23). Η χρησιμότητα της λαπαροσκοπικής τεχνικής για την αφαίρεση μεγάλων, υπερβολικά διογκωμένων σπληνών είναι αμφιλεγόμενη, κυρίως λόγω δυσκολιών στους χειρισμούς και κατ' επέκταση αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας (24). Λαπαροσκοπικά υποβοηθούμενη τεχνική είναι αποδεκτή και για σπληνεκτομή.

## ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΑ

Λαπαροσκοπική αδρεναλεκτομή δημοσιεύτηκε για πρώτη φορά το 1992 (25) και πλέον χρησιμοποιείται στην αντιμετώπιση των περισσότερων ασθενών με παθήσεις των επινεφριδίων. Επιφυλάξεις εκφράζονται ως προς την αντιμετώπιση του φαιοχρωμοκυτώματος, αν και αρκετοί συγγραφείς αναφέρουν ότι η λαπαροσκοπική αφαίρεσή του είναι ασφαλής (26). Κακοήθεις παθήσεις των επινεφριδίων που διηθούν την κάψα καθώς και η παρουσία παρα-αορτικών λεμφαδένων αποτελούν αντένδειξη για λαπαροσκοπική αφαίρεσή τους.

## ΛΑΠΑΡΟΣΚΟΠΙΚΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΜΙΑΣ ΗΜΕΡΑΣ ΝΟΣΗΛΕΙΑΣ

Έχοντας για στόχο πάντα τη μείωση της μετεγχειρητικής νοσηλείας κατέστη εφικτή η πραγματοποίηση λαπαροσκοπικών επεμβάσεων με νοσηλεία μιας μόνο ημέρας (χωρίς διανυκτέρευση στο Νοσοκομείο). Αυτό αρχικά εφαρμόστηκε με τη λαπαροσκοπική χολοκυστεκτομή, όπου αναφέρεται (27) ότι το 60% των ασθενών που επιλέχθηκαν επέτυχαν να εξέλθουν του Νοσοκομείου την ίδια ημέρα, ενώ το 24% εξήλθαν την επομένη το πρωί. Όταν ρωτήθηκε η γνώμη των ασθενών αυτών, το 66% ήταν ικανοποιημένοι που εξήλθαν την ίδια ημέρα, ενώ το 32% θα προτιμούσε να παρέμενε στο Νοσοκομείο περισσότερο. Μελέτες έχουν δείξει ότι με την εφαρμογή της μιας ημέρας νοσηλείας το κόστος μειώνεται στατιστικά σημαντικά, σε σχέση με τους ασθενείς που εξήλθαν την επομένη ημέρα το πρωί (28). Σε μερικά Νοσοκομεία η μια ημέρα νοσηλείας έχει επεκταθεί και σε ασθενείς που υποβάλλονται σε λαπαροσκοπική

αντιπαλινδρομική εγχείρηση (Nissen) με πολύ προσεκτική επιλογή των περιστατικών και με ανάγκη παράτασης της νοσηλείας (διανυκτέρευση) στο 25% των ασθενών αυτών (29).

Στην προσπάθεια να ελαχιστοποιηθεί το τραύμα κατά την εκτέλεση MIS τεχνικών και με την πρόοδο της τεχνολογίας που επέτρεψε τη δημιουργία εργαλείων 3mm, έχει δοκιμαστεί η εκτέλεση λαπαροσκοπικών επεμβάσεων με εργαλεία 3mm. Σύμφωνα όμως με τους περισσότερους συγγραφείς (30) μόνο το κοσμητικό αποτέλεσμα φαίνεται να βελτιώνεται, ενώ όλοι οι άλλοι παράμετροι (πόνος, μετεγχειρητική νοσηλεία, κ.λ.π) δεν διέφεραν σημαντικά.

### ΡΟΜΠΟΤΙΚΗ ΛΑΠΑΡΟΣΚΟΠΙΚΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ

Η χρήση των ρομπότς επεκτείνεται ραγδαία στη λαπαροσκοπική χειρουργική, αφού από τη φύση της απαιτεί υψηλή τεχνολογία και ακρίβεια στις κινήσεις. Βέβαια κανένα από τα συστήματα που έχουν δημιουργηθεί μέχρι στιγμής δεν αποτελείται από μηχανήματα που να λειτουργεί αυτόνομα. Αντίθετα, μέχρι στιγμής τα διάφορα μηχανήματα λειτουργούν σαν προέκταση του χεριού του χειρουργού και οι κινήσεις τους ελέγχονται πλήρως από αυτόν. Η MIS αποτελεί από μόνη της μια πρώιμη μορφή τηλε-ψηλάφησης στο χειρουργείο, αφού δεν επιτρέπει τη φυσική επαφή του χειρουργού με το χειρουργικό πεδίο.

Διάφορες "παθητικές" μηχανικές κατασκευές έχουν κατά καιρούς χρησιμοποιηθεί, ξεκινώντας από αυτές που κρατούν την κάμερα και χρησιμοποιούνται αντί του βοηθού στη λαπαροσκοπική χειρουργική. Έχουν πετύχει να μειώσουν το stress του χειρουργού μειώνοντας τον τρόπο και την αδυναμία απόλυτης ακινησίας που χαρακτηρίζει έναν "ανθρώπινο" βοηθό κάτι που συχνά είναι κουραστικό και αποσπά την προσοχή του χειρουργού (31).

Δύο είναι κυρίως τα συστήματα ρομπότ που έχουν χρησιμοποιηθεί μέχρι σήμερα στη λαπαροσκοπική χειρουργική: το Zeus και το da Vinci. Αποτελούνται βασικά από δύο κύριες μονάδες: την κονσόλα ελέγχου με την οποία παρακολουθεί την εξέλιξη της επέμβασης ο χειρουργός και κατευθύνει κατάλληλα το ρομπότ και την μονάδα του χειρουργικού χεριού η οποία κρατά και χειρίζεται κατά τις εντολές του χειρουργού τα χειρουργικά εργαλεία που έχουν τοποθετηθεί στον ασθενή. Ειδικό λογισμικό χρησιμοποιείται για να μεταφράζει τις "μεγάλες" φυσικές κινήσεις που πραγματοποιεί ο χειρουργός σε εξαιρετικά ακριβείς "μικρομετακινήσεις" των εργαλείων επιτρέποντας έτσι "αφύσικα" υψηλή ακρίβεια χειρουργικών χειρισμών.

Αυτά τα συστήματα χρησιμοποιούνται σε διάφο-

ρα κέντρα και το ρεπερτόριο των εγχειρήσεων που πραγματοποιούνται με τη βοήθειά τους συνεχώς αυξάνει. Στις 7 Σεπτεμβρίου 2001, η πρώτη υπερ-ατλαντική χειρουργική επέμβαση ήταν γεγονός. Οι Marescaux και Gagner πραγματοποίησαν βρισκόμενοι στην Νέα Υόρκη μια λαπαροσκοπική χολοκυστεκτομή σε έναν ασθενή που βρισκόταν σχεδόν 6000 μίλια μακριά, στο Hôpital Civil στο Στρασβούργο, χρησιμοποιώντας το σύστημα Zeus (32). Είναι λοιπόν φανερό ότι με τη βοήθεια της τηλε-χειρουργικής και των ρομπότ η εξειδικευμένη γνώση και εμπειρία μπορεί να φτάσει και στην πιο μικρή νοσηλευτική μονάδα, βελτιώνοντας έτσι την προσφερόμενη παροχή ιατρικής φροντίδας των ασθενών.

Οι άνθρωποι και οι μηχανές έχουν συμπληρωματικές δυνατότητες και αδυναμίες. Ο τελικός στόχος είναι πάντα να βρεθούν τρόποι, ώστε αυτοί οι δυο παράγοντες να λειτουργούν συνεργαζόμενοι αρμονικά, επιδιώκοντας την παροχή καλύτερης χειρουργικής φροντίδας από αυτή που ο καθένας μόνος του μπορεί να προσφέρει. Η σύγχρονη αίθουσα χειρουργείου οφείλει να είναι ένα εκλεκτικό μείγμα του "παλιού" και του "νέου" συνδυάζοντας λειτουργικά τις λαβίδες Kocher που σχεδιάστηκαν πριν από περίπου 100 χρόνια με την τελευταία λέξη της τεχνολογίας που βελτιώνεται διαρκώς κάθε χρόνο, με στόχο τη βελτίωση της ποιότητας της χειρουργικής πράξης. Πώς θα βιώθουν οι ασθενείς όταν θα τους χειρουργεί κάποιος που θα βρίσκεται εκατοντάδες μίλια μακριά; Πόσοι και ποιοι θα παρακολουθούν την εγχείρηση; Ο χειρουργός που θα έχει εκπαιδευτεί με τη βοήθεια των ρομπότ θα είναι το ίδιο καλός με αυτόν που έχει εκπαιδευτεί "παραδοσιακά"; Θα είναι ίσως καλύτερος; Το μέλλον -πιθανόν το όχι και τόσο μακρινό- θα μας απαντήσει στα ερωτήματα αυτά.

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Perissat J.: Laparoscopic surgery: A pioneer's point of view. *World J. Surg* 1999; 23: 863-868.
2. Mouret P.: From the first laparoscopic cholecystectomy to the frontiers of laparoscopic surgery: the future prospectives. *Dig. Surg* 1991; 8: 124.
3. Fuchs K.H.: Minimally invasive surgery. *Endoscopy* 2002; 34: 154-159.
4. Bowrey DJ, Peters JH.: Current state, techniques and results of laparoscopic antireflux surgery. *Semin Laparosc Surg* 1999; 6: 194-212.
5. Urbach DR, Hansen PD, Khajanchee YS, Swanstrom LL.: A decision analysis of the optimal initial approach to achalasia: Laparoscopic Heller myotomy with partial fundoplication, thoracoscopic Heller myotomy, pneumatic dilation, or botulinum toxin injection. *J Gastrointest Surg* 2001; 5: 192-205.

6. Angrisani L, Alkilani M, Basso N, et al.: Laparoscopic Italian experience with the Lap-Band. *Obes Surg* 2001; 11: 307-310.
7. Higa KD, Boone KB, Ho T.: Complications of the laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass: 1040 patients - what have we learned? *Obes Surg* 2000; 10: 509-513.
8. Ren CJ, Patterson E, Gagner M.: Early results of laparoscopic biliopancreatic diversion with duodenal switch: a case series of 40 consecutive patients. *Obes Surg* 2000; 10: 514-523.
9. Horiuchi T, Shimomatsuya T, Chiba Y.: Laparoscopically assisted pylorus-preserving gastrectomy. *Surg Endosc* 2001; 15: 325-328.
10. Adachi Y, Shiraishi M, Hiromizu A, et al.: Laparoscopy-assisted Billroth I gastrectomy compared with conventional open gastrectomy. *Arch Surg* 2000; 135: 806-810.
11. Goh PM, Khan AZ, So JB, et al.: Early experience with laparoscopic radical gastrectomy for advanced gastric cancer. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2001; 11: 83-87.
12. Basso N, Rosato P, de Leo A, et al.: Laparoscopic treatment of gastric stromal tumors. *Surg Endosc* 2000; 14: 524-526.
13. Wudel LJ Jr, Wright JK, Pinson CW, et al.: Bile duct injury following laparoscopic cholecystectomy: a cause for continued concern. *Am Surg* 2001; 67: 557-563.
14. Lillemoe KD, Melton GB, Cameron JL, et al.: Postoperative bile duct strictures: management and outcome in the 1990s. *Ann Surg* 2000; 232: 430-441.
15. Larsen JF, Ejstrup P, Svendsen F, et al.: Randomized study of coagulation and fibrinolysis during and after gasless and conventional laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg* 2001; 88: 1001-1005.
16. Snow LL, Weinstein LS, Hannon JK, Lane DR.: Evaluation of operative cholangiography in 2043 patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: a case for the selective operative cholangiogram. *Surg Endosc* 2001; 15: 14-20.
17. Iodice G, Giardello C, Francica G, et al.: Single-step treatment of gallbladder and bile duct stones: a combined endoscopic - laparoscopic technique. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 336-338.
18. Lichtenstein IL, Shulman AG, Amid PK.: The cause, prevention, and treatment of recurrent groin hernia. *Surg Clin North Am* 1993; 73: 529-544.
19. Darzi A, Hill AD, Henry MM, Guillou PJ, Monson JR.: Laparoscopic assisted surgery of the colon. Operative technique. *Endosc Surg Allied Technol* 1993; 1: 13-15.
20. Darzi A, Lewis C, Menzies-Gow N, Guillou PJ, Monson JR.: Laparoscopic abdominoperineal excision of the rectum. *Surg Endosc* 1995; 9: 414-417.
21. Nduka CC, Poland N, Kennedy M, Dye J, Darzi A.: Does the ultrasonically activated scalpel release viable airborne cancer cells? *Surg Endosc* 1998; 12: 1031-1034.
22. Scott HJ, Darzi A.: Tactile feedback in laparoscopic colonic surgery. *Br J Surg* 1997; 84: 1005.
23. Glasgow RE, Mulvihill SJ.: Laparoscopic splenectomy. *World J Surg* 1999; 23: 384-388.
24. Terrosu G, Donini A, Baccarani U, Vianello V, Anania G, Zala F, et al.: Laparoscopic versus open splenectomy in the management of splenomegaly: our preliminary experience. *Surgery* 1998; 124: 839-843.
25. Gagner M, Lacroix A, Bolte E.: Laparoscopic adrenalectomy in Cushing's syndrome and pheochromocytoma. *N Engl J Med* 1992; 327:1033.
26. Gagner M, Breton G, Pharand D, Pomp A.: Is laparoscopic adrenalectomy indicated for pheochromocytoma? *Surgery* 1996; 120(6): 1076-1079.
27. Richardson WS, Fuhrman GS, Burch E, Bolton JS, Bowen JC.: Outpatient laparoscopic cholecystectomy: outcomes of 847 planned procedures. *Surg Endosc* 2001; 15: 193-195.
28. Rosen MJ, Malm JA, Tarnoff M, et al.: Cost-effectiveness of ambulatory laparoscopic cholecystectomy. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2001; 11: 182-184.
29. Finley CR, McKernan JB.: Laparoscopic antireflux surgery at an outpatient surgery center. *Surg Endosc* 2001; 15:823-826.
30. Cheah WK, Lenzi JE, So JB, et al.: Randomized trial of needlescopic versus laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg* 2001; 88: 45-47.
31. Baba S, Ito K, Yanaihara H, Nagata H, Murai M, Iwamura M.: Retroperitoneoscopic adrenalectomy by a lumbodorsal approach: clinical experience with solo surgery. *World J Urol* 1999; 17: 54-58.
32. Marescaux J, Leroy J, Gagner M, Rubino F, Mutter D, Vix M, Butner SE, Smith MK.: Transatlantic robot-assisted telesurgery. *Nature* 2001; 413: 379-380.

**Τεχνολογικές διευκολύνσεις στην παρασκευή  
και διαχωρισμό των ιστών, εντόπιση ή διευκρίνιση  
παθολογίας, αιμόσταση, συγκόλληση, συρραφή**

**Σ. Κλημόπουλος**

Δεν παραδόθηκε κείμενο

# Επεμβατική ενδοσκόπηση, διαγνωστική και θεραπευτική. Συνέπειες στη χειρουργική.

Γ.Ι. Μάντζαρης

Αν και η ενδοσκόπηση του πεπτικού συστήματος άρχισε να αναπτύσσεται πριν από τον 2<sup>ο</sup> Παγκόσμιο πόλεμο οι εξελίξεις ήταν ραγδαίες τα τελευταία 25 χρόνια χάρις στην εισαγωγή της προηγμένης ηλεκτρονικής και ρομποτικής τεχνολογίας. Αυτό είχε ως συνέπεια την κατασκευή οργάνων εξαιρετικής ευκαμψίας και μικρού εύρους που σε συνδυασμό με την υψηλής ποιότητας ψηφιακή ανάλυση της εικόνας και την παραγωγή πολλαπλής χρήσης ενδοσκοπικών υποστηρικτικών συσκευών έφεραν επανάσταση στην διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση των παθήσεων του πεπτικού συστήματος. Η ενδοσκόπηση υποκατέστησε σε σημαντικό βαθμό τις μελέτες βαρίου για ενδοαυλικές παθήσεις του πεπτικού συστήματος, συνέβαλε σημαντικά στη μελέτη της Παθολογικής Φυσιολογίας και έδωσε τεράστια ώθηση στην Ιστολογία των βλεννογόνων πεπτικού συστήματος. Στο επεμβατικό της σκέλος η ενδοσκόπηση έχει όχι απλώς υποκαταστήσει την κλασική Χειρουργική θεραπεία σε ευρύ της πεδίο αλλά έχει συμπαρασύρει την Χειρουργική στην κούρσα της ελάχιστα επεμβατικής παρέμβασης ('smaller is better') για ανίχνευση και θεραπεία χειρουργικών παθήσεων (λαπαροσκοπικές τεχνικές). Η παραγωγή ακόμη μικρότερων ενδοσκοπίων (πχ για διαρινική προσπέλαση του ανωτέρου πεπτικού) και κυρίως η ενσωμάτωση ρομποτικής τεχνολογίας αναμένεται να επιφέρει περαιτέρω επανάσταση. Τα ζητούμενα πλέον θα είναι η ποιότητα και το χαμηλό κόστος των παρεχομένων υπηρεσιών.

## Ενδοσκόπηση οισοφάγου

Από τις πρώτες ημέρες της ενδοσκόπησης ο οισοφάγος ήταν προνομιακό όργανο λόγω της ευχερούς πρόσβασής του και της εύκολα ανιχνεύσιμης παθολογίας του. Η ενδοσκόπηση εφαρμόζεται ευρέως για διαγνωστικούς σκοπούς είτε ως συμβατική

μέθοδος είτε σε συνδυασμό με υπερήχους (ενδοσκοπικό υπερηχοτομογράφημα) για την ανίχνευση και ιστολογική τεκμηρίωση βλαβών και την σταδιοποίηση όγκων.

Ένα σημαντικό επίτευγμα τελευταία στη διαγνωστική της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης είναι το ασύρματο σύστημα καταγραφής του ενδοοισοφαγικού pH. Το σύστημα αυτό απαρτίζεται από μια κάψουλα που καθλώνεται στο τοίχωμα του οισοφάγου, εγγύς της συμβολής του οισοφάγου με την καρδιά του στομάχου. Καταγράφει επεισόδια παλινδρόμησης οξέος (ενδοοισοφαγικό pH) για πιο παρατεταμένο διάστημα σε σύγκριση με τα ισχύοντα συστήματα καταγραφής. Επί πλέον, μπορεί να βοηθήσει πιο αποτελεσματικά στην σωστή επιλογή ασθενών για αντιπαλινδρομική χειρουργική θεραπεία (συνήθως νέα άτομα που δεν είναι λογικό να ζουν με αντιεμμητικά φάρμακα για το υπόλοιπο της ζωής τους) αλλά και να εκτιμήσει μετεγχειρητικά την αποτελεσματικότητα της αντιπαλινδρομικής επέμβασης και να τιτλοποιήσει την συντηρητική (φαρμακευτική) θεραπεία της νόσου. Αναμένεται να χρησιμοποιηθεί ευρέως και για την αποσαφήνιση σκοτεινών σημείων της γαστροοισοφαγοφαρυγγολαρυγγικής παλινδρόμησης και της συσχέτισης της οντότητας με τον χρόνιο βήχα, μορφές του βρογχικού άσθματος, κλπ

Από θεραπευτικής απόψεως, η ενδοσκόπηση είναι η βάση της θεραπείας μιας σειράς παθήσεων του οισοφάγου έχοντας αφαιρέσει αρμοδία ύλη από την χειρουργική. Τα πεδία δράσεως της θεραπευτικής ενδοσκόπησης του οισοφάγου είναι:

1. Αφαίρεση ενσφηνωμένων ξένων σωμάτων και αποφυγή της με ολική αναισθησία αφαίρεσής τους με εισαγωγή του άκαμπτου ενδοσκοπίου Negus.
2. Αχαλασία του οισοφάγου, ιδίως σε ηλικιωμένα άτομα. Αυτό επιτυγχάνεται με διαστολή του υπερτονικού κατώτερου οισοφαγικού σφιγκτήρα με αεροθάλαμο ή, ως παροδική θεραπεία, με ενέσεις τοξίνης της αλλαντίασης.

3. Διαστολή καλοήθων πεπτικών στενώσεων με μεταλλικούς ή πλαστικούς διαστολείς.
4. Οξεία αιμόσταση και εξάλειψη με ενδοσκοπική σκληροθεραπεία ή ενδοσκοπική απολίνωση κίρσων του οισοφάγου που αναπτύσσονται σε έδαφος πυλαίας υπέρτασης,
5. Θεραπεία των εκκολπωμάτων του Zenker, που τείνει να υποκαταστήσει τη χειρουργική θεραπεία, που στην ηλικιακή αυτή ομάδα των ασθενών συνοδεύεται από σημαντική νοσηρότητα και θνητότητα.
6. Θεραπεία του οισοφάγου του Barrett με υψηλόβαθμη επιθηλιακή δυσπλασία ή καρκίνο in situ. Ενδοσκοπικώς ο οισοφάγος του Barrett είτε αφαιρείται ριζικά με απολίνωση και ενδοσκοπική εκτομή ή καταστρέφεται με Laser, φωτοδυναμική θεραπεία, φωτοπηξία, argon-plasma, κλπ (βλέπε οικείο κεφάλαιο).
7. Αντιμετώπιση συριγγίων μεταξύ του οισοφάγου και γειτονικών οργάνων (πχ τραχείας) με εισαγωγή ενδοπροσθέσεων που αποτρέπει επεμβάσεις ανοικτής θωρακοτομής
8. Ως παρηγορητική θεραπεία του καρκίνου του οισοφάγου είτε με εισαγωγή ενδοπροσθέσεων για την αποκατάσταση της συνέχειας του αυλού και την ανακούφιση της δυσφαγίας ή με καταστροφή όγκου (debulking), που γίνεται με τη βοήθεια laser, φωτοδυναμικής θεραπείας, ενέσεων απόλυτης αλκοόλης ή θερμικών μεθόδων.

### ΕΝΔΟΣΚΟΠΗΣΗ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΧΟΥ

Η διαγνωστική ενδοσκόπηση του στομάχου έχει σαφείς ενδείξεις, όπως η διάγνωση και ιστολογική εξέταση εστιακών ή διάχυτων βλαβών βιοψιακού υλικού που λαμβάνεται με λαβίδες ή βρόχους, και η παρακολούθηση της εξέλιξης μιας σειράς παθήσεων, όπως πχ το χρόνια γαστρικό έλκος, ο μετεγχειρητικός στόμαχος, η επιθηλιακή δυσπλασία, το χαμηλής κακοήθειας MALT λέμφωμα του στομάχου, η νόσος του Menetrier, κλπ. Με τη χρήση του ενδοσκοπικού υπερηχοτομογραφήματος μπορεί όχι μόνο να διευκρινισθεί η φύση βλεννογονικών και υποβλεννογονικών βλαβών αλλά να ελεγχθεί η τοπική διασπορά κακοήθων νόσων και να ληφθούν βιοψίες από υποβλεννογόνια μορφώματα και παρακείμενα, εξωγαστρικά όργανα και στο μέλλον θα χορηγούνται και ειδικές θεραπείες.

Η θεραπευτική ενδοσκόπηση έχει τεράστιες εφαρμογές και έχει υποκαταστήσει τη χειρουργική θεραπεία, ιδίως την επείγουσα, στην αντιμετώπιση μιας σειράς καλοήθων και κακοήθων παθήσεων, όπως:

1. Αφαίρεση ξένων σωμάτων.
2. Ενδοσκοπική αιμόσταση αιμορραγούντων ελκών, τηλεαγγειεκτασιών, αγγειοδυσπλασιών, κίρσοειδών ανευρύνσεων, βλαβών του Dieulafoy, ακόμη και κακοήθων βλαβών με διάφορες μεθόδους [έγχυση ουσιών (π.χ. αραιωμένη αδρεναλίνη, αιθανολαμίνη, πολυδοκανόλη, κά), ηλεκτροπηξία, θερμοπηξία, laser, argon-plasma, ελαστικοί (rubber bands) και μεταλλικοί απολινωτές (hemoclips), συρραπτικές συσκευές, κλπ]. Η ενδοσκοπική παρέμβαση καταλείπει ελάχιστο ποσοστό ανθεκτικών ή επιπεπλεγμένων βλαβών για χειρουργική αντιμετώπιση. Οι μέθοδοι αυτοί είναι συγκρίσιμοι μεταξύ τους αν και μερικές φορές οι τεχνικές συνδυάζονται (πχ αδρεναλίνη-καυτηρίαση) επιτυγχάνοντας καλύτερα αποτελέσματα.. Μερικές αιμοστατικές μέθοδοι είναι αποτελεσματικότερες (πχ hemoclips) αλλά πιο ακριβές, απαιτούν ιδιαίτερες ικανότητες και εμπειρία και δεν μπορούν να εφαρμοσθούν σε κάθε περίπτωση. Μερικές μορφές τεχνολογίας αν και αποτελεσματικές είναι εξαιρετικά ακριβές ή δεν μπορούν να μετακινηθούν προς τον ασθενή (πχ laser) ενώ άλλες λιγότερο αποτελεσματικές ίσως προτιμώνται εξ αιτίας της απλότητας και του χαμηλού κόστους.
3. Διαστομαχική παρακέντηση, παροχέτευση και μαρσιποποίηση παγκρεατικών ψευδοκύστεων που απαλλάσσει τον ασθενή από βαρείες και δυνητικά επικίνδυνες για την ζωή του χειρουργικές επεμβάσεις.
4. Ανάταξη της συστροφής του στομάχου.
5. Αφαίρεση καλοήθων ογκόμορφων βλαβών (πχ υπερπλαστικοί ή αδενωματώδεις πολύποδες).
6. Ενδοσκοπική βλεννογονεκτομή για την αφαίρεση κακοήθων βλαβών σε πρώιμο στάδιο
7. Παρηγορητική θεραπεία κακοήθων ανεγχείρητων βλαβών με εισαγωγή ενδοπροσθέσεων ή καταστροφή του όγκου με διάφορες μεθόδους που ήδη αναφέρθηκαν για τον οισοφάγο.
8. Τέλος, αποκατάσταση της θρέψης με τοποθέτηση γαστροστομίας ή νησιδοστομίας σε ασθενείς με οξείες ή χρόνιες παθήσεις του νευρικού συστήματος, του προσώπου, του οισοφάγου ή και του στομάχου, πολυτραυματίες, νοσηλευόμενους σε Μονάδες Εντατικής Θεραπείας, κ.λπ.

### ΕΝΔΟΣΚΟΠΗΣΗ ΔΩΔΕΚΑΔΑΚΤΥΛΟΥ ΚΑΙ ΛΕΠΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ

Η ενδοσκόπηση χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση μιας σειράς χειρουργικών παθήσεων του δωδεκαδακτύλου, όπως αφαίρεση πολυπόδων, διαστο-

λή στενώσεων (από χρόνια έλκη της κορυφής του βολβού, νόσου του Crohn, αιμορραγιών από μεταβολικά έλκη (όπως τα έλκη από εντεροδιαλυτή ασπιρίνη ή μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα), εισαγωγή ενδοπροσθέσεων για παρηγορητική αντιμετώπιση απόφραξης του δωδεκαδακτύλου από καρκίνο, κ.λπ.

## Εντεροσκόπηση

Υπάρχουν δύο είδη εντεροσκοπίων, το τύπου ώσεως (push) και το τύπου sonde (πολύ μακρύ και λεπτό). Το πρώτο ελέγχει το λεπτό έντερο μέχρι τη μεσότητα της νήσιδας και είναι ισοδύναμο με το παιδιατρικό κολonosκόπιο. Έχει δυνατότητα παρατήρησης και παρέμβασης (λήψη ιστών και θεραπευτικής ενδοσκόπησης). Χρειάζεται ειδική τεχνική προώθησης και υποστήριξης με εξωτερικό άκαμπτο σωλήνα που επαυξάνει τις επιπλοκές της μεθόδου. Η διαγνωστική ακρίβεια της μεθόδου είναι αποδεδειγμένη, ιδίως σε άδηλη χρόνια αιμορραγία από το λεπτό έντερο και στην αποκάλυψη εγγύς βλαβών σε ασθενείς με νόσο του Crohn ή μη ειδικής ελκωτικής νησιδοειλεΐτιδας. Η επεμβατική του δυνατότητα μπορεί να θεραπεύσει βλάβες που προκαλούν χρόνια απώλεια αίματος, όπως δυσπλαστικά ή τηλεαγγειεκτατικά αγγεία. Σε διάφορες σειρές η θεραπευτική αντιμετώπιση ή η διαγνωστική προσπέλαση μιας σειράς παθήσεων αλλάζει βάσει των ευρημάτων της εντεροσκόπησης σε άνω του 50% των ασθενών.

Το εντεροσκόπιο τύπου sonde προωθείται με τη βοήθεια του περισταλτισμού και ευκινητικών φαρμάκων μέχρι τον τελικό ειλέο και η ενδοσκόπηση αρχίζει με την απόσυρσή του. Είναι δυσχερής εξέταση, χρονοβόρα και με επιπλοκές και δεν έτυχε ευρείας αποδοχής.

## Ασύρματη ενδοσκοπική κάψουλα

Είναι ένα από τα μεγαλύτερα επιτεύγματα στον ενδοσκοπικό τομέα. Πρόκειται για μια συσκευή στο μέγεθος κάψουλας βιταμίνης που καταπίνεται ευχερώς από τον ασθενή. Έχει μπαταρίες που διαρκούν περίπου 23 ώρες και επιτρέπουν την λειτουργία μηχανισμού παραγωγής και αγωγής φωτός, μια μινιατούρα τηλεοπτικής κάμερας και μεταβιβαστικό σύστημα. Το προσλαμβάνον σύστημα προσαρμόζεται στον ασθενή και καταγράφει τις εικόνες που κατόπιν αναπαράγονται με ειδικό λογισμικό σε ΗΥ.

Η κάψουλα έδωσε τη δυνατότητα της ανώδυνης και αποτελεσματικής ενδοσκοπικής προσπελάσεως ολόκληρου του λεπτού εντέρου. Ανέδειξε μη προ-

σπελάσιμες με άλλες διαγνωστικές μεθόδους παθολογικές οντότητες που προκαλούν μείζονα νοσηρότητα ή/και θνητότητα που η διάγνυσή τους απαιτούσε ή έντονα επεμβατική ενδοσκόπηση (όπως πχ με το sonde ή το push εντεροσκόπιο) ή συνδυασμένη χειρουργική και ενδοσκοπική διερεύνηση (όπως η διεγχειρητική εντεροσκόπηση) οι οποίες εκτός της επεμβατικότητας είχαν και μικρότερη ευαισθησία. Τέτοια είναι τα αίτια της άδηλης χρόνιας απώλειας αίματος από το λεπτό έντερο, που οφείλεται συνήθως καλοήθεις (πχ αγγειοδυσπλασίες, έλκη στα πλαίσια νόσου του Crohn ή από μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, καλοήθεις όγκοι, όπως τα λειομύματα, κλπ) και σπανιότερα κακοήθεις, όπως λεμφώματα. Ειδικότερα, η κάψουλα έχει μεγαλύτερη ευαισθησία και ειδικότητα από την κλασική εντερόκλυση για την ανάδειξη βλαβών του λεπτού εντέρου στα πλαίσια της νόσου του Crohn.

Η χρήση της κάψουλας επεκτείνεται με ταχύτατο ρυθμό, ιδίως στην παιδιατρική τεχνολογία και οι τεχνολογικές εξελίξεις αναμένεται να βελτιώσουν τις πρώιμες τεχνικές ατέλειες, να αυξήσουν τη χρησιμότητά της (πχ σήμανση της θέσης της βλάβης στον βλεννογόνο, λήψη βιοψιών, καταστροφή βλαβών κλπ) και, ενδεχομένως, τι ενδείξεις της. Συνεπώς, η κάψουλα όχι μόνο διευκολύνει το έργο της χειρουργικής αλλά αναμένεται να υποκαταστήσει στο μέλλον και κάποιες από τις χειρουργικές επεμβάσεις για καλοήθεις παθήσεις του λεπτού εντέρου.

## ΕΝΔΟΣΚΟΠΗΣΗ ΤΟΥ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ

Ως διαγνωστική μέθοδος η ενδοσκόπηση του παχέος εντέρου συνέβαλε τα μέγιστα για τη διάγνωση παθήσεων του παχέος εντέρου και του τελικού ειλεού, τη διαφορική διάγνωση των αιμορραγικών κολίτιδων και της μη αιμορραγικής χρόνιας διάρροιας, την ανακάλυψη και ιστολογική τυποποίηση μικροσκοπικών κολίτιδων (π.χ. λεμφοκυτταρική, κολλαγονική, ηωσινοφιλική), την παρακολούθηση της επιτυχούς ή αποτυχημένης θεραπείας της ιδιοπαθούς φλεγμονώδους εντεροπάθειας, τη διερεύνηση αδήλων αιτίων αιμορραγίας ή της μικροσκοπικής απώλειας αίματος, την ανίχνευση μικροσκοπικών πολυπόδων (diminutive polyps) και δυσπλαστικών βλαβών του επιθηλίου [μεγεθυντική ενδοσκόπηση ή τη χρωμοενδοσκόπηση για, τη σάρωση του βλεννογόνου με laser (laser induced fluoroscopy) για την ενδοσκοπική επιτήρηση του βλεννογόνου και έγκαιρη ανίχνευση καρκίνου του παχέος εντέρου την επιτήρηση ασθενών για πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη ανάπτυξη καρκίνου του παχέος εντέρου, κά., Η διαγνωστική κολonosκό-

πηση υποβοηθά τα μέγιστα στην επιλογή ασθενών για εκλεκτική χειρουργική θεραπεία.

Η θεραπευτική κολονοσκόπηση χρησιμοποιείται παραδοσιακά αντί της χειρουργικής θεραπείας σε ευρύ πεδίο παθήσεων του κατώτερου πεπτικού συστήματος στην:

1. Αποσαφήνιση της αιτίας, εντόπιση της εστίας και, ει δυνατό, θεραπεία της αιμορραγίας του κατώτερου πεπτικού. Ενέσεις αιμοστατικές, αιμοστατικά κλιπς (hemoclips), ηλεκτροπηξία, διαθερμία, ενδοσκοπική απολίνωση [ελαστικοί δακτύλιοι, παραμένοντες βρόχοι (endoloops), laser, βρόχοι κλπ μέθοδοι χρησιμοποιούνται για την επίσχεση αιμορραγίας από εκκολπώματα, αγγειοδυσπλασίες, άλλες αγγειακές βλάβες, δυνητικά εξαιρέσιμους καλοήθεις όγκους ή κακοήθεις όγκους. Η αποτελεσματικότητα των μεθόδων αυτών είναι μικρότερη στο παχύ έντερο απ' ό,τι στο ανώτερο πεπτικό αλλά φαίνεται ότι αντικειμενικά είναι αποτελεσματική καίτοι συγκριτικές μελέτες μεταξύ των αιμοστατικών ενδοσκοπικών μεθόδων ή με ακτινολογικές μεθόδους και τη χειρουργική θεραπεία δεν υπάρχουν προς το παρόν. Σημαντική βοήθεια επίσης παρέχεται για την αιμόσταση αιμορραγιών από τοκων ενδοσκοπικών επεμβάσεων.
2. Αφαίρεση ξένων σωμάτων.
3. Ανάταξη της συστροφής.
4. Ανάταξη του τοξικού και την αποσυμφόρηση του οξέος μη τοξικού μεγακόλου.
5. Εκτομή καλοήθων όγκων, συνηθέστατα αδενωμάτων πολυπόδων. Επίσης, με βλεννογονεκτομή αφαιρούνται εκτεταμένα νεοπλάσματα του παχέος εντέρου (βλέπε οικείο κεφάλαιο).
6. Άρση αποφράξεων από καλοήθη (πχ διαστολές στενώσεων από νόσο του Crohn ή ισχαιμία) και κακοήθη αίτια. Αυτό μπορεί να γίνει με διαστολές στην πρώτη περίπτωση και με αφαίρεση όγκου (debulking, πχ με laser) και/ή τοποθέτηση ενδοπροσθέσεων (στη δεύτερη περίπτωση).

#### ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΗ ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗ ΧΟΛΑΓΓΕΙΟΠΑΓΚΡΕΑΤΟΓΡΑΦΙΑ (ERCP)

Σε κανένα άλλο πεδίο δεν αποθεώθηκε η χρήση της θεραπευτικής ενδοσκόπησης και δεν υποκατέστησε την χειρουργική θεραπεία όσο στη θεραπεία των παθήσεων των χοληφόρων. Η ERCP, αρχικώς ως διαγνωστική μέθοδος συνέβαλε τα μέγιστα στην ακριβή διάγνωση παθήσεων των χοληφόρων και του παγκρέατος. Σήμερα, όμως, η ανάπτυξη και βελτίωση της απεικονιστικής τεχνολογίας (ενδοσκοπικό υπερχοτομογράφημα, μαγνητική χολαγγειοπαγκρεατο-

γραφία, ελικοειδής αξονική τομογραφία) σε συνδυασμό με τις επιπλοκές της ERCP έχουν καταστήσει τη μέθοδο εν πολλοίς ανενεργή (πλην περιορισμένων ενδείξεων) για διαγνωστικούς σκοπούς. Τέτοια πεδία εφαρμογής είναι η λήψη υλικού για κυτταρολογική εξέταση και η συνδυαστική εκτέλεση ERCP και μανομετρίας του σφιγκτήρα του Oddi που απεκάλυψε και ταξινομήσε μια σειρά κινητικών διαταραχών των χοληφόρων και του παγκρεατικού πόρου και καθόρισε σε ποια από αυτά η ενδοσκοπική παρέμβαση θα δώσει λυσιτελή θεραπεία κι σε ποια δεν θα βοηθήσει ή θα βλάψει τον ασθενή.

Αντίθετα, η έξαρση της παραγωγής όλο και περισσότερο τελειοποιημένων ενδοσκοπίων, "μητρικών και θυγατρικών", ενδοσκοπικών συσκευών και εξαρτημάτων έχει τελειοποιήσει σημαντικά τις επεμβατικές εφαρμογές της ERCP. Σημαντική χειρουργική ύλη στο πεδίο των χοληφόρων και του παγκρέατος εκτελείται ήμερα με ενδοσκοπικές τεχνικές. Αναλυτικότερα:

Με ενδοσκοπική τομή (σφιγκτηροτομή) και σπανιότερα με απλή διαστολή με αεροθάλαμο του σφιγκτήρα του Oddi εκτελούνται σήμερα μια σειρά επεμβάσεων στα χοληφόρα, όπως:

1. Αφαίρεση ή θρυμματισμός λίθων του χοληδόχου πόρου ή/και των ενδοηπατικών χοληφόρων.
2. Παροχέτευση των χοληφόρων με ρινοχολικό καθετήρα και χημική διάλυση χολολίθων.
3. Παροχέτευση των χοληφόρων με ενδοπροσθέσεις σε ασθενείς μεγάλου χειρουργικού κινδύνου που έχουν μεγάλους χολολίθους που δεν μπορούν να αφαιρεθούν ή να θρυμματισθούν ενδοσκοπικά.
4. Ενδοσκοπική παροχέτευση των χοληφόρων στην πρωτοπαθή σκληρυντική χολαγγειίτιδα.
5. Θεραπεία δυσκινησιακών διαταραχών του σφιγκτήρα και στενώσεων του Oddi.
6. Θεραπεία της χοληδοκοκίλης και του συνδρόμου supr.
7. Διαστολή και αποκατάσταση καλοήθων, συνηθέστατα χειρουργικών μετατραυματικών ή από χρόνια παγκρεατίτιδα, στενώσεων του χοληδόχου πόρου.
8. Αποκατάσταση της βατότητας του χοληδόχου πόρου ή των ηπατικών πόρων από πρωτοπαθές ή μεταστατικό νεόπλασμα των χοληφόρων ή των πυλών του ήπατος με τοποθέτηση πλαστικών ή μεταλλικών ενδοπροσθέσεων. Σε περιπτώσεις αποφράξεων σε κεντρικότερα σημεία αυτό μπορεί να γίνει με συνδυασμό ενδοσκοπικής και ακτινολογικής προσπέλασης (τεχνική rendezvous).
9. Αντιμετώπιση ανεγχείρητων περιπτώσεων καρκίνου του φύματος του Vater.



10. Επίλυση διαγνωστικών και θεραπευτικών προβλημάτων σε ασθενείς μετά από μεταμόσχευση ήπατος.

Σημαντικές ενδοσκοπικές επεμβάσεις εκτελούνται και στα χοληφόρα προκειμένου να αντιμετωπισθούν χειρουργικές παθήσεις του παγκρέατος, όπως:

1. Διάγνωση και θεραπεία συγγενών και μη παθήσεων του παγκρέατος.
2. Αποσυμφόρηση των χοληφόρων σε περιπτώσεις λιθιασικής παγκρεατίτιδας.
3. Σφιγκτηροτομή του παγκρεατικού πόρου
4. Αφαίρεση ή θρυμματισμός λίθων του παγκρεατικού πόρου.
5. Διαστολή στενώσεων και παροχέτευση αποφραγμένου παγκρεατικού πόρου
6. Εισαγωγή ενδοπροσθέσεων στον παγκρεατικό πόρο.
7. Ενδοσκοπική θεραπεία παγκρεατικών ψευδοκύστεων.

## ΕΙΔΙΚΕΣ ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ

### A. Ενδοσκοπική βλεννογονεκτομή

Πρόκειται για επαναστατική θεραπεία των πρώιμων καρκινικών βλαβών, ήτοι βλαβών που εντοπίζονται στον βλεννογόνο χιτώνα οργάνων του πεπτικού συστήματος. Τεχνικώς είναι σχετικώς εύκολη μέθοδος: Η ανίχνευση της βλάβης και η ταυτοποίησή της ως πρώιμης κακοήθους νεοπλασματικής γίνεται με διάφορες μεθόδους αναλόγως του οργάνου (οισοφάγος, στόμαχος, παχύ έντερο) με καθοριστικό τον ρόλο του ενδοσκοπικού υπερηχοτομογραφήματος. Μετά την ανίχνευση της βλάβης ενίεται υποβλεννογόνια (ενδοτοιχωματικά) υγρά για να υπεγείρει τον βλεννογόνο (αν η βλάβη δεν υπεγεγερθεί είναι έμμεσο στοιχείο εν τω βάθει διήθησης). Έτσι η απόστασή του βλεννογόνου από τον μυϊκό χιτώνα αυξάνεται και είναι ευχερής η αφαίρεση της βλάβης με βρόχο ή απολίνωση και ενδοσκοπική εκτομή. Η τεχνική είναι σχετικώς αναίμακτη σε έμπειρα χέρια και απαλλάσσει τον ασθενή από μεγάλες χειρουργικές επεμβάσεις.

Η ευρεία εφαρμογή της τεχνικής τυγχάνει στον πρώιμο γαστρικό καρκίνο. Είναι η κατ' εξοχή μέθοδος θεραπείας στην Ιαπωνία όπου η μεγάλη συχνότητα του γαστρικού καρκίνου και το πρόγραμμα επιτήρησης του πληθυσμού έχει ως συνέπεια πολλοί ασθενείς να διαγιγνώσκονται σε αρχικό στάδιο.

Μια δεύτερη προοδευτικά αυξανόμενη εφαρμογή έχει η μέθοδος στην θεραπεία του οισοφάγου του Barrett με υψηλόβαθμη επιθηλιακή δυσπλασία ή αρ-

χόμενο αδενοκαρκίνωμα. Η βλάβη αναπτύσσεται σε ασθενείς με χρόνια παλινδρόμηση οξέος, παρωχημένη ηλικία και συχνά άλλες συμπαρομαρτούσες συνήθειες (πχ κάπνισμα) ή νόσους (πχ καρδιοαναπνευστική ανεπάρκεια). Έτσι η οισοφαγεκτομή ή δεν μπορεί να εκτελεσθεί ή έχει μεγάλη θνητότητα. Η ενδοσκοπική βλεννογονεκτομή αντιμετωπίζει ριζικότερα τη βλάβη από άλλες μεθόδους ενδοσκοπικής συνδυασμένης τεχνικής (Laser, φωτοδυναμική θεραπεία, φωτοπηξία με argon-plasma, κλπ)

Ενδοσκοπική βλεννογονεκτομή εφαρμόζεται με μεγάλη επιτυχία ως λυσιτελής θεραπεία εκτεταμένων καλοήθων λαχνωτών πολυπόδων του παχέος εντέρου και δη του ορθού, που καλύπτουν δίκην χαλιού εκτεταμένη επιφάνεια του βλεννογόνου. Τα νεοπλασματά αυτά καίτοι καλοήθη προκαλούν βαρείς ηλεκτρολυτικές διαταραχές με τη διάρροια και την έκκριση βλέννας και ενδεχομένως υποκαλλιαϊμική νεφροπάθεια. Το νεόπλασμα αφαιρείται σταδιακά από την περιφέρεια προς το κέντρο, χωρίς υποβλεννογόνια έγχυση υγρού με τρόπο που αποκαλύπτεται η βλεννογόνια μυϊκή στιβάδα. Ειδικώς για το ορθό η χειρουργική αφαίρεση του όγκου οδηγεί αναπόφευκτα σε παρά φύσιν έδρα επειδή σχεδόν πάντα φτάνει μέχρι τον δακτύλιο.

### B. Φωτοδυναμική θεραπεία

Πρόκειται για ενδιαφέρουσα τεχνική όπου αρχικώς ενίεται μια ουσία που προκαλεί φωτοευαισθησία και απορροφάται εκλεκτικά από τους νεοπλασματικούς ιστούς. Όταν ο κακοήθης ιστός ακτινοβοληθεί με ερυθρό laser φως (μήκους κύματος συνήθως 630nm) μέσω ειδικής διενδοσκοπικής ίνας η ουσία ενεργοποιείται, επακολουθεί φωτοαντίδραση που καταστρέφει τον κακοήθη ιστό ολοσχερώς ή ως ένα βαθμό. Η μέθοδος έχει εφαρμοσθεί κυριαρχικά στην θεραπεία του οισοφάγου του Barrett που έχει επιθηλιακή δυσπλασία υψηλού βαθμού ή βρίσκεται σε αρχόμενο στάδιο κακοήθους εξαλλαγής. Σκοπός είναι η αποφυγή της βαριάς επέμβασης της οισοφαγεκτομής. Θεωρείται ότι επιβραδύνει την εξέλιξη της κακοήθους βλάβης ενώ επιφέρει ίσως ίαση ή μειώνει τον κίνδυνο εξαλλαγής στην επιθηλιακή δυσπλασία όταν συγκριθεί με ισχυρά αντιεγκριτικά φάρμακα (πραζόλης) Άμεση επιπλοκή της είναι το διάχυτο ερύθημα ή έγκαυμα και απώτερο η ανάπτυξη στενώσεων για την οποία απαιτούνται διαστολές.

## ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΕΝΔΟΣΚΟΠΗΣΗΣ ΣΤΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ

Οι επιπτώσεις της διαγνωστικής και θεραπευτικής ενδοσκόπησης στην κλασική χειρουργική ήταν δραματικές. Παθήσεις που άλλοτε με μαθηματική ακρίβεια κατέληγαν στη χειρουργική κλίνη σήμερα αντιμετωπίζονται με λιγότερο παρεμβατικό τρόπο. Το γεγονός αυτό έχει μείζονες, αυτονόητες ιατρικές, νοσηλευτικές και οικονομικές επιπτώσεις.

1. Κλασικές βαριές χειρουργικές επεμβάσεις αυξημένης νοσηρότητας και θνητότητας έχουν υποκατασταθεί από ταχείες, αποτελεσματικές ενδοσκοπικές παρεμβάσεις που εκτελούνται επί εξωτερικής βάσης ή με βραχύχρονη νοσηλεία με ελάχιστη χορήγηση αναισθησίας.
2. Η χειρουργική του πεπτικού συστήματος έχει γίνει πιο εκλεκτική, αιτιολογημένη, γρήγορη και ακριβής χάρις στην ενδοσκόπηση. Για παράδειγμα, η εντόπιση ενός αιμορραγούντος έλκους στο εγγύς πεπτικό που δεν ανταποκρίνεται στην ενδοσκοπική αιμόσταση, η προεγχειρητική σταδιοποίηση κακοηθειών με τη βοήθεια του ενδοσκοπικού υπερηχοτομογραφήματος, η ακριβής εντόπιση βλαβών που δεν μπορούν να αφαιρεθούν ενδοσκοπικά στο παχύ έντερο, η ανάδειξη παθήσεων του λεπτού εντέρου που προκαλούν χρόνια απώλεια αίματος είναι μερικά παραδείγματα.
3. Σε μια σειρά νόσων του πεπτικού συστήματος χειρουργικές επεμβάσεις εκτελούνται πλέον όχι για αντιμετώπιση της νόσου αυτής καθ' αυτής αλλά των επιπλοκών της, όπως π.χ. πυλωρική στένωση ή αιμορραγία από χρόνια έλκος που δεν μπορούν να αντιμετωπισθούν ενδοσκοπικά (πχ με διαστολές ή αιμόσταση αντίστοιχα).
4. Σημαντικό τμήμα της παρηγορητικής χειρουργικής θεραπείας κακοηθειών του πεπτικού συστήματος εκτελείται σήμερα ενδοσκοπικά. Η ενδοσκόπηση έχει επίσης υποκαταστήσει τη χειρουργική στη ριζική θεραπεία πρώιμων καρκινικών βλαβών του πεπτικού συστήματος.
5. Η αποσυμφόρηση των χειρουργικών τμημάτων από τις ενδοσκοπικά θεραπευόμενες παθήσεις έχει απαλλάξει τους χειρουργούς από επεμβάσεις ρουτίνας και αναδιατάζει τα ενδιαφέροντά τους σε ανάπτυξη τεχνικών για την αντιμετώπιση άλλων χειρουργικών παθήσεων.

Εκτός όμως από τις θετικές υπάρχουν και αρνητικές συνέπειες της ενδοσκοπικής τεχνολογίας στην χειρουργική.

1. Η ενδοσκοπική θεραπεία δεν είναι πανάκεια. Έχει όρια, ενδείξεις και, το κυριότερο, αντενδείξεις. Η

επιλογή της ενδοσκόπησης ως θεραπευτικής μεθόδου εκλογής θα πρέπει να ισοζυγίζεται έναντι της ριζικότερης χειρουργικής θεραπείας ή άλλων μεθόδων (πχ επεμβατική ακτινολογία) με βάση τις ιατρικές, κοινωνικές, οικονομικές κά παραμέτρους του συγκεκριμένου κάθε φορά ασθενούς. Η γενίκευση και άλογη χρήση της πέραν των ενδείξεων (πχ εκτομή εμφανώς ενδοσκοπικά κακοήθους πολύποδος του παχέος εντέρου ή πολλαπλές αποτυχημένες προσπάθειες αιμόστασης αιμορραγούντος έλκους) ενδεχομένως στερεί τον ασθενή από την ορθή, ασφαλή και ίσως λιγότερο επιπεπλεγμένη χειρουργική θεραπεία.

2. Ακόμη και στην ασφαλή χρήση της οι επιπλοκές δεν μπορούν να αποφευχθούν. Η αντιμετώπιση των επιπλοκών ενίοτε είναι δυσχερέστερη από την πρωτογενή χειρουργική αντιμετώπιση της πάθησης.
3. Οι νέοι χειρουργοί στερούνται εκπαίδευσης σε παλιές, κλασικές χειρουργικές παθήσεις. Για παράδειγμα, λόγω των αντιεγκριτικών φαρμάκων και της ενδοσκόπησης ελάχιστοι χειρουργοί εκπαιδεύονται στην χειρουργική των χρόνιων ελκών του δωδεκαδακτύλου. Η γενίκευση της ενδοσκοπικής θεραπείας καλοήθων και κακοήθων παθήσεων των χοληφόρων αναμένεται να στερήσει εκπαίδευσης σημαντικό αριθμό νέων χειρουργών.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Endoscopy. In *Clinics in Gastroenterology*, Classen M (guset ed). Wb Saunders Co, London, Philadelphia, Toronto; 1986; Volume 15(2).
2. ASGE Annual Postgraduate Course. Endoscopy in the New Millenium. San Diego, California, 2000.
3. Baillie J. *Gastrointestinal Endoscopy: Basic Principles and Practice*. Butterworth & Heinemann. 1992.
4. Cotton P, Williams C. *Practical gastrointestinal Endoscopy*. Blackwell Science, (4th edition) London, 1996.
5. Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH. *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*, Saunders WB (7th edition) 2002.
6. Gostout CJ. Structure and flow in the endoscopy unit: how to gain efficiency. In: ASGE Special Session: Efficiency in Endoscopy. Program and abstracts of Digestive Disease Week 2003; May 18-21, 2003; Orlando, Florida. [SP405]
7. Rex DK. Alternative sedation practices and their effect on efficiency. In: ASGE Special Session: Efficiency in Endoscopy. Program and abstracts of Digestive Disease Week 2003; May 18-21, 2003; Orlando, Florida. [SP406].
8. Sherlock S, Dooley J. *Diseases of the Liver and Biliary System*. Blackwell Scientific Publications, 9th edition 1999.

# Νεώτερα και προοπτικές στην επεμβατική ακτινολογία

## I. Κασκαρέλης

Δεν παραδόθηκε κείμενο

## ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΟΡΜΟΝΟΑΝΤΟΧΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΟΥ

ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΗΣ: Μ.Μ. Βασιλαματζής

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος του προστάτου συνιστά το 1/3 περίπου των νέων καρκινωμάτων και την συχνότερη κακοήγη νόσο σε άνδρες (1).

Τα περισσότερα κακοήγη νεοπλάσματα του προστάτου εμφανίζουν ορμονική εξάρτηση και έχουν φυσιολογική έκφραση υποδοχέων των ανδρογόνων. Οι συγκεκριμένοι υποδοχείς δεσμεύονται από την dihydrotestosterone σχηματίζοντας σύμπλοκο το οποίο μετακινείται στον πυρήνα και δεσμεύεται σε συγκεκριμένες θέσεις συνδέσεως με ειδικά στοιχεία ορμονοεξαρτώμενων γονιδίων (2). Η εξαφάνιση των ανδρογόνων, μέσω στερήσεως των ή δεσμεύσεως από αντιανδρογόνα προκαλεί τον θάνατο των ανδρογόνο-ευαίσθητων κυττάρων μέσω αποπτώσεως. **Το καρκίνωμα προστάτου με τα δεδομένα χαρακτηριστικά είναι ορμονοευαίσθητο και ανδρογονοεξαρτώμενο.** Εντούτοις στους περισσότερους ασθενείς θα επιζητήσουν ορισμένοι ανδρογόνο-ανθεκτικοί κλώνοι οι οποίοι ενισχύονται από μεταλλαχθέντες αυξητικούς παράγοντες, ιδίως σε επίπεδο μυελού οστών (3). Αυτά τα κύτταρα συνιστούν τελικώς την πλειονότητα και τελικώς, άγουν σε νόσο ανθεκτική σε ορμονικούς χειρισμούς. Στην φάση αυτή έχει ένδειξη η χορήγηση χημειοθεραπείας. Η εξέλιξη της ορμονοανθεκτικής καταστάσεως είναι η ορμονική ανεξαρτησία. Όπως αποδείχθηκε, τα κύτταρα των ανδρογόνο-εξαρτώμενων όγκων είναι αρχικά παρόμοια με τα κύτταρα του φυσιολογικού προστατικού επιθηλίου και υποστρέφουν επί απουσίας ανδρογόνων. Εντούτοις ορισμένα νεοπλασματικά κύτταρα εξακολουθούν να πολλαπλασιάζονται με τεστοστερόνη ορού σε επίπεδα ορχεκτομής. **Όγκοι οι οποίοι αναπτύσσονται ανεξαρτήτως αρχικής χειρουργικής ή φαρμακευτικής ορχεκτομής, θεωρούνται ορμονο-ευαίσθητοι και**

**ανδρογόνο-ανεξάρτητοι.** Σύμφωνα με τελευταία δεδομένα οι ανδρογονικοί υποδοχείς μπορεί να ενεργοποιούνται για την διαδικασία της μεταγραφής, από την πρωτεϊνική κινάση A και, άλλους, μη ορμονικούς αυξητικούς παράγοντες, επί απουσίας ανδρογόνων (4, 5). Η ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης A παρεμποδίζεται από ορισμένα μη στεροειδικά αντιανδρογόνα (π.χ. bicalutamide), αλλά όχι από άλλα (π.χ. flutamide). Έτσι εξηγείται γιατί ανδρογονοανεξάρτητοι όγκοι μπορεί να ανταποκρίνονται σε ορμονικούς χειρισμούς <sup>25</sup> γραμμής με εξωγενή οιστρογόνα, γλυκοκορτικοειδή, προγεστερινοειδή και αναστολείς της συνθέσεως των επινεφριδιακών ορμονών (6, 7). **Η πρόοδος νόσου, τελικώς οδηγεί σε απώλεια της ορμονικής ευαισθησίας και ανδρογονοανεξαρτησία των κυττάρων τα οποία δεν απαντούν σε ορμονικούς χειρισμούς, ενώ τα επίπεδα τεστοστερόνης ορού είναι ως επί ορχεκτομής. Στις περιπτώσεις αυτές το καρκίνωμα θεωρείται ορμονοανθεκτικό και ανδρογονοανεξάρτητο και ειδική θεραπεία εκλογής είναι η χημειοθεραπεία** (6, 8) ή νεώτερες θεραπευτικές προσεγγίσεις όπως αναστολείς της δράσεως των αυξητικών παραγόντων (6, 9). Τελευταία προτείνεται στην υποδιαίρεση του προχωρημένου σταδίου (D) καρκίνου προστάτου, να λαμβάνεται υπ' όψη και η ύπαρξη ορμονικής ευαισθησίας του νεοπλάσματος. Η συγκεκριμένη σταδιακίτιση αναμένεται να γίνει ευρύτατα αποδεκτή στο προσεχές μέλλον και δίνεται στον Πίνακα 1 (10). Οι όροι στην συνέχεια των κειμένων θα ακολουθούν την συγκεκριμένη κατάσταση.

Οι μεγάλες πρόοδοι στην παθολογοανατομική εικόνα και την γενετική μελέτη του καρκίνου του προστάτου (2) βοήθησαν στην κατανόηση και αναγνώριση των φάσεων της ορμονικής ευαισθησίας οι οποίες είναι κριτικής σημασίας για την επιλογή της κατάλληλης θεραπείας σε δεδομένη χρονική περίοδο.

Σημαντικά προβλήματα στην εκτίμηση των αποτελεσμάτων θεραπευτικών πρωτοκόλλων επί ορμο-

**ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Καρκίνος προστάτου Σταδίου D**

D 1	Προσβολή πυελικών λεμφαδένων
D 1.5	Αύξηση του PSA, μετά αστοχία τοπικής θεραπείας
D 2	Μεταστατική νόσος σε οστά ή/ και άλλα όργανα
D 2.5	Επιπλέον, αύξηση του PSA, το οποίο ήταν σε χαμηλά επίπεδα
D 3	Ορμονοανθεκτικό καρκίνωμα
D 3S	D 3 καρκίνωμα, το οποίο διατηρεί βαθμό ορμονικής ευαισθησίας – (hormonally sensitive)
D.3I	D 3 καρκίνωμα, το οποίο δεν διατηρεί ορμονική ευαισθησία – (hormonally insensitive)

Από: *Stenner J, Crawford ED. Combined androgen blockade. In: Textbook of Prostate cancer Pathology, Diagnosis and Treatment. Edited by: Kaisary AV, Murphy GP, Dennis L, Griffiths K. Martin Dunitz Ltd, London UK 2000 (reprinted):15-3: 303-317.*

νοανθεκτικού καρκινώματος προστάτου χωρίς (ή με) διατήρηση ορμονικής ευαισθησίας, αποτελούν οι διαφορές στα είδη και τον χρόνο ενάρξεως της θεραπείας των ασθενών, στα διάφορα κέντρα, η ποικιλία στους αριθμούς των μελετώμενων ασθενών, στην διάρκεια παρακολούθησής των, η συνήθης έλλειψη του ακριβούς καθορισμού της ορμονικής ευαισθησίας των ασθενών και, κυρίως τα κριτήρια καθορισμού της ανταποκρίσεως, ώστε τις περισσότερες φορές η πραγματοποίηση μετα-αναλύσεων είναι εξαιρετικά δύσκολη. Από τους παράγοντες αυτούς ο σπουδαιότερος φαίνεται πως είναι η δυσκολία ασφαλούς εκτιμήσεως και αξιολογήσεως των αποτελεσμάτων της θεραπείας, η οποία προέρχεται από το γεγονός ότι οι κύριες μεταστατικές θέσεις της νόσου, είναι τα οστά.

Στις εισηγήσεις του παρόντος επικαίρου θέματος θα αναπτυχθούν:

Οι πρόοδοι στην Παθολογοανατομική εκτίμηση και την γενετική μελέτη των ορμονοαντόχων καρκίνων του προστάτου, από την κυρία Κ. Πετράκη, Επιμελήτρια Α του Παθολογοανατομικού Εργαστηρίου,

Οι τρόποι εκτιμήσεως της ανταποκρίσεως της νόσου και η θεραπεία του ορμονοανθεκτικού καρκίνου του προστάτου με διατήρηση βαθμού ορμονικής ευαισθησίας, από τον κ. Σπ. Ξυνόγαλο, Επιμελητή Α του Ογκολογικού Τμήματος,

Η θεραπεία του ορμονοανθεκτικού καρκίνου του

προστάτου χωρίς ορμονική ευαισθησία, από τον κ. Μ. Βασιλαματζή, Αναπληρωτή Διευθυντή του Ογκολογικού Τμήματος και οι νεώτερες θεραπευτικές προσεγγίσεις της νόσου, από την κυρία Ε. Πατήλα, Επιμελήτρια Β' του Ογκολογικού Τμήματος.

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Senzer NN. Prostate cancer: Multimodality approaches with docetaxel. *Semin Oncology* 2001, 28 (4 Suppl 15): 77-85.
2. Πετράκη Κ, Βασιλαματζής Μ. Ορθολογική αντιμετώπιση του ασθενούς με καρκίνωμα του προστάτου. Ιστοπαθολογική προσέγγιση. *Βιολογική συμπεριφορά και μοριακή παθογένεση. Νοσοκ Χρονικά* 2002, 64(Συμπλήρωμα): 243-260.
3. Tso CL, McBride WH, Sun J, et al. Androgen deprivation induces selective outgrowth of aggressive hormone-refractory prostate cancer clones expressing distinct cellular and molecular properties not present in parental androgen-dependent cancer cells. *Cancer* 2000, 6: 220-233.
4. Sadar MD. Androgen-independent induction of prostate specific antigen gene expression via cross-talk between the androgen receptor and protein kinase A signal transduction pathways. *J Biol Chem* 1999, 274: 7777-7783.
5. Klocker H, Culig Z, Eder IE, et al. Mechanism of androgen receptor and possible implications for chemoprevention trials. *Eur Urol* 1999, 35: 413-419.
6. Kish JA, Bukkapatnam R and Palazzo F. The treatment challenge of hormone-refractory prostate cancer. *Cancer Control JMCC* 2001, 8(6): 487-495.
7. Scher HI, Mazumdar M, Kelly WK. Clinical trials in relapsed prostate cancer: defining the target. *J Natl Cancer Inst* 1996, 88: 1623-1634.
8. Vogelzang NJ, Crawford ED, Zietman A. Current clinical trial design issues in hormone-refractory prostate carcinoma. Consensus Panel. *Cancer* 1998, 82: 2093-2101.
9. Newling DW. The management of hormone refractory prostate cancer. *Eur Urol* 1996, 29: 69-74.
10. Stenner J, Crawford ED. Combined androgen blockade. In: *Textbook of Prostate cancer Pathology, Diagnosis and Treatment. Edited by: Kaisary AV, Murphy GP, Dennis L, Griffiths K. Martin Dunitz Ltd, London UK 2000 (reprinted):15-3: 303-317.*

# Μηχανισμοί αναπτύξεως του ορμονοάντοχου καρκίνου του προστάτου - Μοριακή και ανοσοϊστολογική μελέτη

Κ.Δ. Πετράκη<sup>1</sup>, Μ.Μ. Βασιλαματζίς<sup>2</sup>

## Εισαγωγή

Ο καρκίνος του προστάτου (ΚΠ) είναι σήμερα η συχνότερη νεοπλασία και η δεύτερη αιτία θανάτου από κακοήθεις νόσους στον άνδρα (1). Ο πλήρης ανδρογονικός αποκλεισμός (ΠΑΑ) αποτέλεσε επαναστατική θεραπευτική προσέγγιση με συμπτωματική βελτίωση έως και του 70-80% των ασθενών με μεταστατική νόσο. Ατυχώς, η ανταπόκριση της νόσου είναι μόνον παροδική, καθώς όλα σχεδόν τα καρκινώματα καθίστανται ορμονοάντοχα και υποτροπιάζουν μετά διάμεσο χρόνο 24 μηνών επί αρχικών απομακρυσμένων μεταστάσεων και 36 μηνών επί μόνων λεμφαδενικών μεταστάσεων (2, 3). Η μετάπτωση από τον ανδρογονοεξαρτώμενο στον ανδρογονοάντοχο φαινότυπο έχει κλινική σηματικότητα, δεδομένου ότι ο δεύτερος είναι πολύ επιθετικός, οι ασθενείς δεν ανταποκρίνονται σε ορμονικούς χειρισμούς και η διάμεση επιβίωσή τους δεν υπερβαίνει τους εννέα μήνες (3, 4). Ένας μεγάλος αριθμός μοριακών μηχανισμών είναι υπεύθυνος για την μετάβαση στο ορμονοάντοχο στάδιο. Ο ανδρογονικός υποδοχέας (androgen receptor – AR) και τα μονοπάτια μεταγωγής των μηνυμάτων του εμπλέκονται στους περισσότερους από αυτούς τους μηχανισμούς, αλλά και άλλες γενετικές αλλαγές, όπως η ενεργοποίηση ογκογονιδίων ή/και η απενεργοποίηση ογκοκατασταλτικών γονιδίων, μπορεί να συμβάλλουν στον ορμονοανθεκτικό φαινότυπο. Η κατανόηση των εμπλεκόμενων μηχανισμών στα εξελικτικά στάδια της νόσου, θα μπορούσε να βοηθήσει στον σχεδιασμό καινούργιων θεραπευτικών σχημάτων, για την αντιμετώπιση κυρίως μεγάλης ηλικίας ασθενών, οι οποίοι δεν επιδέχονται την συμβατική χημειοθεραπεία (2, 4-13).

## Μηχανισμοί δράσεως των ανδρογόνων στον καλόηθη και κακοήθη προστατικό ιστό – Ανδρογονικός υποδοχέας

Η ανάπτυξη και η εξέλιξη του ΚΠ εξαρτάται από την ισορροπία μεταξύ κυτταρικού πολλαπλασιασμού (ΚΠΠ) και αποπτώσεως. Τα ανδρογόνα αποτελούν τον κύριο ρυθμιστή αυτής της αναλογίας, διεγείροντας τον ΚΠΠ και καταστέλλοντας την απόπτωση. Η απόσυρση των ανδρογόνων προκαλεί υποστρόφη του ΚΠ, καθώς ελαττώνεται ο ΚΠΠ και αυξάνεται η απόπτωση (6).

Μέσα στον προστάτη αδένα η τεστοστερόνη μετατρέπεται σε 5<sup>α</sup>-διυδροτεστοστερόνη (5 $\alpha$ -dihydrotestosterone - DHT) μέσω του ενζυμικού συστήματος της 5<sup>α</sup>-αναγωγής, η οποία εντοπίζεται στην πυρηνική μεμβράνη. Η DHT είναι η δραστική ορμόνη, η οποία συνδέεται με τον AR, μια ενδοκυττάρια πρωτεΐνη, η οποία αποτελεί το μεταφορικό μέσο, μέσω του οποίου τα ανδρογόνα ρυθμίζουν τον ΚΠΠ και την διαφοροποίηση του προστάτου. Ο AR είναι ένα μέλος της οικογενείας των πυρηνικών υποδοχέων, πολλοί εκ των οποίων είναι μεταγραφικοί παράγοντες, εξαρτώμενοι από το μόρια συνδέσεώς τους (ligand-dependent) (5). Η AR πρωτεΐνη αποτελείται κατά μέσον όρον από 919 αμινοξέα και διαμορφώνει συγκεκριμένες περιοχές (domains), οι οποίες καθορίζουν τις διάφορες λειτουργίες της: (i) το NH<sub>2</sub> άκρο το οποίο συνδέεται με την μεταγραφική λειτουργία (transcription activating functions – TAF-1 και TAF-2), (ii) την περιοχική συνδέσεως με το DNA (DNA-binding domain - DBD), και (iii) το COOH - άκρο με την περιοχική συνδέσεως με την ορμόνη (ligand-binding domain - LBD), η οποία συνδέεται με ανδρογόνα, αντιανδρογόνα, και εκλεκτικούς τροποποιητές του AR. Η LBD περιέχει δύο δακτυλίους ψευδαργύρου, οι οποίοι αλληλεπιδρούν με ειδικές αλληλουχίες στην περιοχική του υποκινητού των ανδρογονοεξαρτωμένων γονιδίων, οι οποίες ονομάζονται "στοιχεία ανταποκρίσεως στην ορμόνη" (hormone/androgen response elements-H(A)-

<sup>1</sup>Επιμελήτρια Α', Παθολογοανατομικού Τμήματος, <sup>2</sup>Αναπληρωτής Διευθυντής, Ογκολογικού Τμήματος Γ.Ν.Α. "Ο Ευαγγελισμός"

Res) (5). Το AR γονίδιο εδράζεται στο μακρύ σκέλος του Χ-χρωμοσώματος (Χq11-12), αποτελούμενο από οκτώ εξώνια διαφορετικού μεγέθους. Η αλληλουχία, η οποία κωδικοποιεί το NH<sub>2</sub>-άκρο ευρίσκεται στο εξώνιο 1, η DBD κωδικοποιείται από τα εξώνια 2 και 3 και η LBD από τα 5 τελευταία εξώνια. Ενδιαφέρον παρουσιάζει η παρουσία δυο διαφορετικού μήκους επαναλαμβανόμενων πολυμόρφων θέσεων CAG και GGC στο εξώνιο 1 του γονιδίου του AR, οι οποίες καθορίζουν μόρια διαφορετικού μήκους (5, 6, 14). Προ της συνδέσεώς του με την DHT, ο AR είναι συνδεδεμένος με πρωτεΐνες του θερμικού shock (heat shock proteins – HSPs / HSP90) και άλλες πρωτεΐνες και διατηρείται σε ανενεργή μορφή, η οποία εμποδίζει την σύνδεσή του με το DNA. Συνδεδεμένος με την DHT, ο AR χάνει την χημική συγγένειά του για την HSP90 και φωσφορυλιούται με συνέπεια την δημιουργία DHT-AR ομοδιμερών, τα οποία απαρτίζουν την ενεργή μορφή του μεταγραφικού παράγοντα. Ο ενεργός AR είναι ικανός να αυξάνει την έκφραση των ανδρογονοεξαρτωμένων γονιδίων, τα οποία είτε σχετίζονται με αυξητικές, ρυθμιστικές λειτουργίες, είτε ενοχοποιούνται για την έκφραση εκκριτικών πρωτεϊνών, όπως τα γονίδια των καλλικρεϊνών 2, 3 και 4, τα οποία εδράζονται στην χρωμοσωμική περιοχή 19q13.3-q13.4. Η σύνδεση του DHT-AR ομοδιμερούς με τα HREs, έχει σαν αποτέλεσμα την έλξη άλλων συμπαραγόντων διεγέρσεως/καταστολής, συμπεριλαμβανομένης της RNA-πολυμεράσης II, οι οποίοι αυξάνουν/καταστέλλουν την μεταγραφική ικανότητα του γονιδίου. Η αυξημένη μεταγραφή ανδρογονοεξαρτωμένων γονιδίων έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη παραγωγή ειδικών πρωτεϊνών, οι οποίες έχουν την ικανότητα να ρυθμίζουν τον ΚΠΠ των καλοήθων και καρκινικών προστατικών κυττάρων, ενεργοποιώντας τις εξαρτώμενες από τις κυκλίνες κινήσεις και ευνοώντας την μετάβαση των κυττάρων από την G1 στην S φάση. Αυτές οι ιδιότητες της AR πρωτεΐνης, την καθιστούν σημαντική για την φυσιολογική λειτουργία του προστάτου και επίσης για την ανάπτυξη του ΚΠ. Παρά τον δεσπόζοντα ρόλο των ανδρογόνων στον έλεγχο των προστατικών επιθηλιακών κυττάρων, ο πολλαπλασιασμός αυτών ελέγχεται και από άλλες ουσίες. Αυξητικοί παράγοντες, κυτοκίνες, μόρια προσκολλησεως, ακόμη και οιστρογόνα είναι δραστικοί παράγοντες στα προστατικά κύτταρα και διαθέτουν τα δικά τους μονοπάτια μηνυμάτων, τα οποία συμβάλλουν στην ολοκλήρωση του ανδρογονοεξαρτωμένου ΚΠΠ. Υπάρχουν σοβαρές ενδείξεις επικοινωνίας μεταξύ των μονοπατιών μηνυμάτων του AR και των αυξητικών παραγόντων στα προστατικά καρκινικά κύτταρα (5, 6).

## Μηχανισμοί δράσεως των αντιανδρογόνων

Η φλουταμίδα (μη στεροειδές αντιανδρογόνο), όπως και άλλα αντιανδρογόνα, αλληλεπιδρά με αμινοξέα κλειδιά στην LBD, τα οποία αλληλεπιδρούν επίσης με την DHT. Η φλουταμίδα όμως αλληλεπιδρά και με άλλα αμινοξέα, με τα οποία δεν αλληλεπιδρά η DHT, με αποτέλεσμα τον σχηματισμό μιας τριτογενούς δομής της LBD, διαφορετικής από την προκύπτουσα από την σύνδεση LBD-DHT. Ο AR, συνδεδεμένος με την φλουταμίδα, χάνει επίσης την χημική συγγένειά του για την HSP90 και για άλλες συνοδές πρωτεΐνες, οι οποίες σχηματίζουν την ανενεργή μορφή του. Το φλουταμίδα-AR μονομερές είτε είναι ανίκανο να σχηματίσει ομοδιμερή είτε σχηματίζει ανενεργή διμερή με DHT-AR μονομερή. Το φλουταμίδα-AR-DHT διμερές είτε είναι ανίκανο να συνδεθεί με το DNA για να ενεργοποιήσει την μεταγραφή είτε συνδέεται με τα HREs και είναι ανίκανο να προσελκύσει τους συμπαραγόντες διεγέρσεως, οι οποίοι συμπληρώνουν έναν αποτελεσματικό μεταγραφικό μηχανισμό. Ως εκ τούτου, τα ανδρογονοεξαρτώμενα γονίδια καταστέλλονται από τα αντιανδρογόνα, με αποτέλεσμα την ελάττωση ή την διακοπή των λειτουργιών των ανδρογόνων στο κύτταρο. Είναι πιθανόν ότι κάθε αντιανδρογόνο (στεροειδές ή μη), αλληλεπιδρά με μια διαφορετική ομάδα LBD αμινοξέων, με αποτέλεσμα τον σχηματισμό ελαφρώς διαφορετικών τριτογενών LBD δομών με διαφορετικές ικανότητες προσελκύσεως συμπαραγόντων διεγέρσεως. Ως εκ τούτου, εξηγείται η εκλεκτική ενεργοποίηση μερικών ανδρογονοεξαρτωμένων γονιδίων από τα διάφορα αντιανδρογόνα (5).

## Η βιολογική βάση της ανδρογονοανεξαρτησίας – Μηχανισμοί αναπτύξεως ανδρογονοανεξάρτητου ΚΠ (ΑΑΚΠ)

Οι μοριακοί μηχανισμοί μεταβάσεως από το ανδρογονοεξαρτώμενο στο ανδρογονάντοχο στάδιο του ΚΠ, παραμένουν ως επί το πλείστον αδιευκρίνιστοι. Στην προσπάθεια εξηγήσεως αυτού του φαινομένου, έχουν περιγραφεί πέντε πιθανά μονοπάτια για τα οποία υπάρχουν ενδείξεις, ότι είτε μόνα είτε διασταυρούμενα, μπορεί να οδηγήσουν στην ανάπτυξη του ΑΑΚΠ. Οι πρώτοι τρεις μηχανισμοί απαιτούν την παρουσία AR και στηρίζονται στην λειτουργία των μονοπατιών μεταγωγής των μηνυμάτων του, ο τέταρτος μηχανισμός παρακάμπτει τον AR, και ο πέμπτος βασίζεται στον κυτταρικό πληθυσμό των αρχεγόνων κυττάρων στο προστατικό επιθήλιο (6, 15).

**A. “Μονοπάτι υπερευαισθησίας” (the hypersensitive pathway)**

Ένας πιθανός μηχανισμός μέσω του οποίου ο ΚΠ καταστρατηγεί τα αποτελέσματα της αντιανδρογονικής θεραπείας, στηρίζεται στην αύξηση της ευαισθησίας του (δηλαδή της ευαισθησίας του AR) σε πολύ χαμηλά επίπεδα ανδρογόνων ορού. Ακριβολογώντας, οι ΚΠ οι οποίοι χρησιμοποιούν αυτόν τον μηχανισμό, δεν καθίστανται ανδρογονοανεξάρτητοι, αλλά διατηρούν μια χαμηλή ουδό για τα ανδρογόνα. Μέσω τριών μηχανισμών θα μπορούσε να αυξηθεί ο ΚΠ, παρά τα χαμηλά επίπεδα κυκλοφορούντων ανδρογόνων ορού:

- (i) *Ενίσχυση του γονιδίου του AR.* Η αύξηση της εκφράσεως του AR από τα νεοπλασματικά προστατικά κύτταρα, οδηγεί σε αυξημένη παρουσία ARs συνδεδεμένων με ορμόνη, ακόμη και επί ελαττωμένης συγκεντρώσεως κυκλοφορούντων ανδρογόνων. Αποτέλεσμα της ενισχύσεως του γονιδίου του AR είναι η κλωνική ανάπτυξη των ανδρογονοεξαρτωμένων νεοπλασματικών κυττάρων επί εναπομεινάντων χαμηλών επιπέδων ανδρογόνων ορού και τελικά η αποτυχία της αντιανδρογονικής θεραπείας. Έχει παρατηρηθεί ενίσχυση του γονιδίου του AR στο 30% των ορμονοαντόχων όγκων μετά από παρατεταμένο ΠΑΑ. Είναι σημαντικό ότι η συγκεκριμένη διαταραχή δεν παρατηρείται σε καρκίνους προστάτου προ της ενάρξεως της θεραπείας, ενώ συμβαίνει συχνότερα σε όγκους που αρχικά ανταποκρίθηκαν στην ενδοκρινική θεραπεία, σε σχέση με εκείνους, οι οποίοι δεν ανταποκρίθηκαν. Η ενίσχυση του AR δηλαδή, αντιπροσωπεύει μηχανισμό επίκτητης αντιστάσεως στην θεραπεία. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός, ότι ασθενείς με όγκους, οι οποίοι παρουσίασαν ενίσχυση του AR, είχαν μεγαλύτερη επιβίωση από αυτούς με όγκους οι οποίοι μετέπεσαν σε ορμονοαντοχή μετά από ανδρογονικό αποκλεισμό, αλλά δεν παρουσίασαν ενίσχυση του AR. Μια πιθανή εξήγηση είναι ότι οι όγκοι με ενίσχυση του AR είναι περισσότερο διαφοροποιημένοι και συνδυάζονται με καλύτερη πρόγνωση (6, 16). Δέον να σημειωθεί ότι η ενίσχυση του AR μπορεί να παρατηρηθεί όχι μόνον επί χειρουργικής/φαρμακευτικής ορχεκτομής, αλλά και επί θεραπείας με έναν ανταγωνιστικό παράγοντα δεσμεύσεως των AR και συνδέεται με ευνοϊκή ανταπόκριση σε δεύτερης γραμμής συνδυασμένη καταστολή των ανδρογόνων (6). Ο ρόλος της θεωρίας αυτής όμως δεν είναι απολύτως σαφής, εάν ληφθούν υπ’ όψη τα δεδομένα εργασιών, ότι ο ΠΑΑ δεν υπερτερεί της

χειρουργικής/φαρμακευτικής ορχεκτομής, όσον αφορά την επιβίωση των ασθενών (5, 6, 17).

- (ii) *Αυξημένη ευαισθησία του AR.* Σε πειραματικά μοντέλα έχει βρεθεί, ότι η μετάβαση στο ανδρογονοάντοχο στάδιο μπορεί να οφείλεται στην υπερευαισθησία των νεοπλασματικών κυττάρων στις αυξητικές επιδράσεις της DHT, δηλαδή ο AAKΠ μπορεί να αυξάνεται σε πολύ χαμηλά επίπεδα DHT και να εκφράζει υψηλό ποσοστό πυρηνικών AR. Ως εκ τούτου, ο AR είναι ενεργής σε μερικά μοντέλα υποτροπιάζοντος ΚΠ και μπορεί να εξελίσσεται στα χαμηλά επίπεδα των κυκλοφορούντων ανδρογόνων. Δέον να σημειωθεί, ότι μερικοί όγκοι μπορεί να συνδυάζουν και ενίσχυση των συμπαραγόντων διεγέρσεως του AR, του TIF-2 (transcriptional intermediary factor-2) και του SRC-1 (steroid receptor coactivator-1), οι οποίοι μπορεί να διευκολύνουν την ενεργοποίηση του AR επί χαμηλών συγκεντρώσεων ανδρογόνων (6, 18, 19).
- (iii) *Αυξημένα επίπεδα ανδρογόνων.* Ο τρίτος μηχανισμός ‘υπερευαισθησίας’, βασίζεται στην αυξημένη παραγωγή DHT εντός του καρκινικού προστατικού κυττάρου, παρά τα χαμηλά επίπεδα κυκλοφορούντων ανδρογόνων, λόγω της αυξημένης δράσεως της 5<sup>α</sup>-αναγωγάσης. Επιδημιολογικές μελέτες αναφέρουν, υψηλότερο ποσοστό ανάπτυξεως ΚΠ σε μερικές φυλές, στις οποίες έχει βρεθεί υψηλή συχνότητα πολυμορφισμού στο γονίδιο της 5<sup>α</sup>-αναγωγάσης, με αποτέλεσμα την αύξηση της δραστηριότητας του ενζύμου. Επίσης, είναι πιθανόν κατά την διάρκεια της αντιανδρογονικής θεραπείας να αυξάνεται η έκφραση του ενζύμου στα καρκινικά κύτταρα, λόγω μεταλλάξεων του γονιδίου του (5, 6, 15).

**B. “Ανεξέλεγκτο μονοπάτι” (the promiscuous pathway)**

Υπάρχουν ενδείξεις, ότι πολλές περιπτώσεις AAKΠ δεν αναπτύσσονται λόγω της απώλειας μεταγωγής σημάτων των ανδρογόνων, αλλά αντιθέτως από την απόκτηση γενετικών αλλαγών, οι οποίες οδηγούν σε ανώμαλη ενεργοποίηση του άξονα αυτής της μεταγωγής. Αυτές οι γενετικές αλλαγές περιλαμβάνουν μεταλλάξεις του γονιδίου του AR και αλλαγές στους συμπαραγόντες ρυθμίσεως αυτών.

*Μεταλλάξεις του AR.* Το δεύτερο μονοπάτι, το οποίο μπορεί να οδηγήσει στην ανδρογονοανεξαρτησία περιλαμβάνει την απόκτηση μεταλλάξεων στο γονίδιο του AR, σε ορμονοάντοχους όγκους. Δέον να σημειωθεί, ότι στην συντριπτική πλειοψηφία του ΚΠ αρχικών σταδίων, οι μεταλλάξεις στο AR γονίδιο είναι εξαιρετικά σπάνιες και ως εκ τούτου η ανάπτυξη



ξη του κλινικού ΚΠ επιτυγχάνεται μέσω του φυσιολογικού γονιδίου του AR γονιδίου (5). Μοριακές πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι οι μεταλλαγμένοι AR συγκρινόμενοι με τους αρχέγονους, παρουσιάζουν αυξημένη εκλεκτικότητα συνδέσεως για άλλες ορμόνες (εκτός της τεστοστερόνης και της DHT) και για μη στεροειδή αντιανδρογόνα, αποκτώντας την ικανότητα να προκαλούν την αύξηση του όγκου επί ΠΑΑ. Είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρον ότι η σύνδεση του μεταλλαγμένου AR με ορισμένα αντιανδρογόνα οδηγεί σε μη αναμενόμενη αυξημένη μεταγραφή και εξέλιξη της νόσου (20). Η “ανεξέλεγκτος” οδός μπορεί να βοηθήσει στην εξήγηση της κλινικής παρατηρήσεως του συνδρόμου αποσύρσεως της φλουταμίδης (flutamide withdrawal syndrome), όπου ασθενείς υπό θεραπεία, βελτιώνονται μετά την διακοπή χορηγήσεως της φλουταμίδης. Έχει αποδειχθεί, ότι μεταλλάξεις στην LBD περιοχή του AR είναι υπεύθυνες για το σύνδρομο αυτό. Η μεταλλαγμένη LBD περιοχή, συνδεόμενη με τα αντιανδρογόνα αλλά όχι με τη DHT, θα μπορούσε να οδηγήσει στον σχηματισμό μιας τριτογενούς δομής ομοιάζουσας με αυτή του συμπλόκου DHT-LBD, ικανής να διεγείρει την έκφραση ανδρογονεξαρτωμένων γονιδίων. Σημιακή μετάλλαξη στο κωδικόνιο 868 του γονιδίου του AR στην προστατική καρκινική σειρά LNCaP δεν αλλάζει την ικανότητα του υποδοχέως να αντιδρά με την τεστοστερόνη και την DHT, αλλά αυξάνει την εκλεκτικότητά του για σύνδεση με την προγεστερόνη και την οιστραδιόλη. Είναι σημαντικό ότι η συγκεκριμένη μετάλλαξη, η οποία παρατηρείται στο 25% των περιπτώσεων προχωρημένου ΚΠ στον άνθρωπο επάγει την ανάπτυξη ορμονοανθεκτικής νόσου και εξηγεί την επιβλαβή δράση διαφόρων αντιανδρογόνων (π.χ. της φλουταμίδης) στις περιπτώσεις αυτές. Σε αναλογία, η πτώση του PSA μετά απόσυρση των αντιανδρογόνων (antiandrogen withdrawal) συνδυάζεται με μετάλλαξη στο κωδικόνιο 877 (T877A= αντικατάσταση της θρειονίνης με αλανίνη) του γονιδίου του AR, το οποίο εδράζεται στην LBD (5, 6, 14, 21). Έχει παρατηρηθεί ότι το διάστημα μέχρι την ανδρογονοανεξάρτητη παραγωγή PSA είναι μεγαλύτερο όταν εφαρμόζεται διακοπτόμενος ανδρογονικός αποκλεισμός σε σχέση με τον συνεχή, ίσως λόγω απορροθμίσεως της κατασταλμένης από τα ανδρογόνα εκφράσεως του γονιδίου. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός, ότι ο AR με την T877A μετάλλαξη δεν παρουσιάζει χημική συγγένεια με άλλα εκτός της φλουταμίδης αντιανδρογόνα, όπως με την δικαλουταμίδη (bicalutamide – casodex). Επίσης ο συνδυασμός δυο μεταλλάξεων στην LBD, της T877A και της L701H (αντικατάσταση της λυσίνης με ιστιδίνη στο αμινοξύ

701) αυξάνει την χημική συγγένεια του AR για τα γλυκοκορτικοειδή, τα οποία σε αυτήν την περίπτωση διεγείρουν την ανάπτυξη του όγκου, ακόμη και επί χαμηλών επιπέδων κυκλοφορίας τους. Είναι προφανές ότι ασθενείς με αυτήν την διπλή μετάλλαξη δεν πρέπει να αντιμετωπίζονται με κορτικοστεροειδή. Παρόλα αυτά, μερικά συνθετικά γλυκοκορτικοειδή έχουν χαμηλή συγγένεια με τον AR και μπορεί να χρησιμοποιηθούν θεραπευτικώς για να καταστείλουν τα ενδογενή κορτικοστεροειδή (22). Επειδή φαίνεται ότι οι σωματικές μεταλλάξεις στο γονίδιο του AR δεν είναι συχνές στον ΚΠ, η ενίσχυση του αρχέγονου τύπου του γονιδίου του AR πρέπει να αποτελεί την συχνότερη περιγραφείσα ανωμαλία του AR στον ΚΠ (20).

*Γενετικές αλλαγές των συμπαραγόντων ρυθμίσεως του AR.* Η τροποποίηση της δράσεως των συμπαραγόντων διεγέρσεως και καταστολής του AR θα μπορούσε να είναι ένας άλλος μηχανισμός εξέλιξεως του ΚΠ σε ορμονοάντοχο νόσο. Ο συνδυασμός της υπερεκφράσεως των συμπαραγόντων διεγέρσεως TIF2 και SRC1 με μεταλλάξεις της LBD του AR, μπορεί να συνδυάζεται με αυξημένη λειτουργία του AR, ακόμη και επί χαμηλών κυκλοφορούντων ανδρογόνων, αντιπροσωπεύοντας έναν συνδυασμό των δυο περιγραφέντων μονοπατιών προς την ανδρογονοανεξαρτησία (hypersensitivity και promiscuous pathways) (19). Παρά την έλλειψη μελετών για τον ρόλο των συμπαραγόντων καταστολής του AR στην ορμονοαντοχή, είναι πιθανόν η απώλεια ή η ελάττωση αυτών να διεγείρει άλλα μόρια, τα οποία μπορούν να δράσουν σαν αγωνιστές και να ενεργοποιήσουν τον AR (6).

### Γ. “Εκνομο μονοπάτι” (the outlaw pathway)

Το μονοπάτι αυτό περιλαμβάνει μηχανισμούς ενεργοποιήσεως του AR, οι οποίοι δεν εξαρτώνται από την παρουσία των ανδρογόνων (ligand-independent activation of AR).

Από τα επιθηλιακά και τα στρωματικά κύτταρα στον φυσιολογικό προστάτη αδένα παρατηρείται ανδρογονοεξαρτώμενη παραγωγή πεπτιδικών αυξητικών παραγόντων, οι οποίοι συμμετέχουν στην ανάπτυξη και την λειτουργία του οργάνου και θεωρούνται ανεξάρτητες μιτογόνες ουσίες, καθώς διεγείρουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό φυσιολογικών κυττάρων χωρίς την προσθήκη ανδρογόνων σε καλλιέργειες (7, 11, 23, 24). Σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη και την εξέλιξη του ΚΠ έχουν ανάλογες κυτταρικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ στρώματος και επιθηλίου, μέσω αυξητικών παραγόντων και των υποδοχέων τους (receptors – R), τόσο στην πρωτοπαθή εστία όσο και στα οστά, τα οποία αποτελούν την συχνό-

τερη μεταστατική εντόπιση. Ως εκ τούτου τα ανδρογονοανεξάρτητα καρκινικά προστατικά κύτταρα, διατηρώντας τους ARs, μπορούν να χρησιμοποιούν πεπτιδικούς αυξητικούς παράγοντες παράγόμενους από το προστατικό στρώμα ή από τα ίδια τα επιθηλιακά κύτταρα, για την ενεργοποίηση των πυρηνικών μεταγραφικών μηχανισμών για τα ανδρογονοεξαρτώμενα γονίδια, μέσω μιας παρακρινούς και μια αυτοκρινούς οδού αντιστοίχως (5, 8, 14, 15, 20, 25, 26). Έχει παρατηρηθεί, ότι η εξέλιξη σε ορμονοάντοχο νόσο συμβαίνει συχνά στις οστεοβλαστικές μεταστάσεις, ενώ η νόσος ελέγχεται ακόμη από την αντιανδρογονική θεραπεία στην πρωτοπαθή εστία. Ως εκ τούτου, το οστικό μικροπεριβάλλον ευνοεί την ανδρογονοανεξάρτητη ανάπτυξη του μεταστατικού ΚΠ. Εξάλλου, ο αριθμός των οστικών μεταστατικών εστιών είναι ο ισχυρότερος ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας, ο οποίος συνδυάζεται με περιορισμένη ανταπόκριση στον ΠΑΑ και πτωχή επιβίωση στον προχωρημένο ΚΠ. Αναφέρεται ότι αυξητικοί παράγοντες παραγόμενοι στα οστά, προστατεύουν τα κύτταρα από τον κυτταρικό θάνατο, στον οποίο τα οδηγεί η έλλειψη ανδρογόνων και τους παρέχουν κατάλληλο μικροπεριβάλλον να αναπτυχθούν (27).

*Έκνομα μονοπάτια μεταγωγής σημάτων ενεργοποιούμενα από αυξητικούς παράγοντες (growth-factor-activated outlaw pathways).* Στον ΑΑΚΠ πεπτιδικοί αυξητικοί παράγοντες, όπως ο insulin-like growth factor-1 (IGF-1), ο keratinocyte growth factor (KGF), ο epidermal growth factor (EGF) και ο transforming growth factor- $\alpha$  (TGF- $\alpha$ ), μπορούν να ενεργοποιήσουν τον AR, δημιουργώντας έναν 'έκνομο' υποδοχέα (outlaw receptor), προάγοντας με αυτόν τον τρόπο την μεταγραφή ανδρογονοεξαρτωμένων γονιδίων, επί απουσίας ανδρογόνων. Οι αυξητικοί παράγοντες αυτοί συνδέονται με τους υποδοχείς των τυροσινικών κινάσων. Αφού ενεργοποιηθούν οι τυροσινικές κινάσες, ο AR φωσφορυλιούται είτε από την πρωτεϊνική κινάση B είτε από την μιτογονικώς ενεργοποιηθείσα πρωτεϊνική κινάση (mitogen-activated protein kinase - MAPK), με αποτέλεσμα τον σχηματισμό ενός AR, ανεξάρτητου από την ορμόνη (ligand-independent AR), ικανού να συνδέεται με τα HREs και να ρυθμίζει την έκφραση του PSA γονιδίου (5, 6). Ενδιαφέρον παρουσιάζουν πειραματικές μελέτες, οι οποίες περιγράφουν ανασταλτική δράση του αντιανδρογόνου casodex στην ενεργοποίηση του AR από τον IGF-1, τον KGF και τον EGF. Η παρατήρηση αυτή αφ' ενός είναι ενδεικτική της απαραίτητης παρουσίας της LBD του AR για τον μηχανισμό δράσεως αυτών των παραγόντων, αφ' ετέρου επί αποτυχίας της θεραπείας με αυτό το ανδρογόνο, παραπέμπει σε άλλα

μονοπάτια μεταβάσεως στην ανδρογονοανεξαρτησία. Είναι πιθανόν η ορμονοαντοχή σε αυτούς τους ασθενείς να οφείλεται σε συνδυασμό διεγέρσεως αυξητικών παραγόντων και μεταλλάξεων του AR (6).

Άλλες ουσίες, πλην των αυξητικών παραγόντων, όπως το αγγειοδραστικό εντερικό πολυπεπτίδιο (VIP), το ρετινοϊκό οξύ, η βιταμίνη D, η ιντερλευκίνη-6 και ενεργοποιητές της c-AMP εξαρτωμένης πρωτεϊνικής κινάσης (PKA), μπορεί να προάγουν την ανδρογονοανεξάρτητη παραγωγή PSA, με μηχανισμούς, οι οποίοι δεν έχουν πλήρως διευκρινισθεί. Είναι πιθανόν, πλην του AR, να εμπλέκονται και άλλοι μεταγραφικοί παράγοντες, όπως ο AP-1 και το c-AMP, για τους οποίους υπάρχουν θέσεις συνδέσεως στο γονίδιο του PSA. Επί αυξημένων επιπέδων AP-1, η σύνδεσή τους δρα ανταγωνιστικά με την σύνδεση των AR (5, 8, 15).

*Έκνομα μονοπάτια μεταγωγής σημάτων ενεργοποιούμενα από υποδοχείς τυροσινικών κινασών (receptor-tyrosine-kinase-activated outlaw pathways).* Ειδική μνεία πρέπει να γίνει στο HER-2/new, ένα μέλος της οικογενείας του υποδοχέα του EGF (EGF-R), η υπερέκφραση του οποίου μπορεί να ενεργοποιήσει AR-εξαρτώμενα γονίδια, επί απουσίας ανδρογόνων, αλλά παρόντος του AR (φωσφορυλίωση και ενεργοποίηση του AR επί απουσίας ανδρογόνων). Εντούτοις, πειραματικές μελέτες δείχνουν, ότι ο ενεργοποιημένος από την υπερέκφραση του HER-2/new, AR δεν μπορεί να κατασταλεί από το casodex, η οδός δηλαδή του HER-2/new, σε αντίθεση με αυτήν των προαναφερθέντων αυξητικών παραγόντων, είναι ανεξάρτητη από την LBD του AR (28). Αυτά τα ευρήματα οδήγησαν στην θεραπευτική στρατηγική δεσμεύσεως του υποδοχέως του HER-2/new με το ειδικό μονοκλωνικό αντίσωμα trastuzumab (herceptin). Σε in vitro μελέτες έχει παρατηρηθεί ανταπόκριση στο trastuzumab μόνον σε ανδρογονοευαίσθητες καρκινικές σειρές, σε συνδυασμό όμως με το χημειοθεραπευτικό φάρμακο paclitaxel, η ανταπόκριση αφορούσε και τις ανδρογονοανεξάρτητες καρκινικές σειρές (29). Η χρησιμότητα μονοθεραπείας με trastuzumab ή σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, ερευνάται προς το παρόν σε κλινικές μελέτες ασθενών με ανδρογονοεξαρτώμενο και ανδρογονοανεξάρτητο ΚΠ. Πρέπει να σημειωθεί ότι σε ασθενείς με ανδρογονοανεξάρτητη μεταστατική νόσο, η εκτίμηση της εκφράσεως του HER2 προ της εφαρμογής της θεραπείας πρέπει να γίνεται στον ιστό της υποτροπής και όχι στον πρωτοπαθή όγκο (2, 8, 11, 23, 30-34). Πρόσφατες μελέτες αναφέρονται λεπτομερώς στο μονοπάτι μεταγωγής σημάτων του HER-2/neu στον ΚΠ και υποστηρίζουν την μεσολάβηση ενεργοποιή-

σεως της πρωτεϊνικής κινάσης B (PKB ή AKT) και της MAPK για την ενεργοποίηση (φωσφορυλίωση) του AR (35).

Δέον να σημειωθεί ότι ο μη νεοπλασματικός προστάτης και τα αρχικά στάδια του ΚΠ χαρακτηρίζονται από ανδρογονοεξαρτησία και η σχετική επίδραση των μονοπατιών μεταγωγής μηνυμάτων των ανδρογόνων στον ΚΠΠ είναι ισχυρότερη από αυτή των μεμβρανικών υποδοχέων των τυροσινικών κινασών. Ως εκ τούτου εξηγείται η αποτελεσματικότητα του ανδρογονικού αποκλεισμού στον έλεγχο της αύξησης του όγκου στα αρχικά στάδια του ΚΠ. Τα μονοπάτια μηνυμάτων των ανδρογόνων παραμένουν ενεργή κατά την διάρκεια μεταπτώσεως στην ανδρογονοανεξαρτησία. Παρόλα αυτά, η σχετική επίδρασή τους στον ΚΠΠ σε αυτό το στάδιο είναι πολύ χαμηλότερη από αυτή των μεμβρανικών υποδοχέων. Η διαφυγή από τον έλεγχο των ανδρογόνων οφείλεται πιθανόν στην απορρύθμιση μερικών γονιδίων στα κύτταρα, τα οποία οδηγούν σε αυξημένη έκφραση μερικών μεμβρανικών υποδοχέων ή σε αύξηση της ενδοκυττάριας συγκεντρώσεως μερικών μορίων των μονοπατιών μηνυμάτων τους, με αποτέλεσμα τον αυξημένον ΚΠΠ. Αυτή η κατάσταση οδηγεί σε γενετική αστάθεια και εξηγεί την έλλειψη αποτελεσματικότητας του ανδρογονικού αποκλεισμού στον ορμονοάντοχο ΚΠ (5).

*Μονοπάτι της πρωτεϊνικής κινάσης B ή AKT (the AKT pathway).* Σημαντικό ρόλο στην οδό αυτή παίζει το ογκοκατασταλτικό γονίδιο PTEN που είναι μια λιπιδιακή φωσφατάση, και του οποίου μεταλλάξεις έχουν παρατηρηθεί στον ΚΠ. Η παρατηρούμενη απενεργοποίηση του PTEN στον προχωρημένο μεταστατικό ΚΠ, διακόπτει την μετατροπή των λιπιδίων PtdIns(3,4,5)P<sub>3</sub> σε PtdIns(4,5)P<sub>2</sub>. Η AKT ενεργοποιείται από τα PtdIns(3,4,5)P<sub>3</sub> και αποκτά ικανότητα φωσφορυλίωσης του AR, απενεργοποιήσεως προαποπτωτικών μορίων, όπως του BAD και της προκασπάσης-9 και καταστολής της p27 πρωτεΐνης, η οποία είναι αναστολέας του κυτταρικού κύκλου (6, 36).

#### **Δ. “Παρακαμπτήριο μονοπάτι” (the bypass pathway)**

Οι τρεις ανωτέρω περιγραφέντες μηχανισμοί απαιτούν την παρουσία του AR και της αλυσιδωτής μεταδόσεως των μηνυμάτων του για την ανάπτυξη του ΑΑΚΠ. Παρόλα αυτά, είναι πιθανόν να εμπλέκονται στην διαδικασία αυτή, συμπληρωματικές ή εναλλακτικές οδοί, οι οποίες είναι ικανές να παρακάμψουν εντελώς τον AR. Μια αποτελεσματική παρακαμπτήρια οδός των αλυσιδωτών μεταδιδόμενων σημάτων των ανδρογόνων, θα μπορούσε να διευκολύνει τον πολλαπλασιασμό και να εμποδίσει την απόπτωση επί

απουσίας ανδρογόνων και AR. Όταν κρίσιμα μονοπάτια κυτταρικής επιβιώσεως γίνονται στόχοι θεραπειών, επιλεγμένες μεταλλάξεις διεγείρουν παράλληλα μονοπάτια, τα οποία μπορούν να εξασφαλίσουν ένα υποκατάστατο μήνυμα επιβιώσεως. Στην περίπτωση του ΚΠ, επί απομακρύνσεως των ανδρογόνων, η διακοπή του σήματος για απόπτωση, θα μπορούσε να είναι ένα τέτοιο μονοπάτι για κυτταρική επιβίωση (5, 6). Ο μηχανισμός ενεργοποίησεως της αποπτώσεως επί απουσίας ανδρογόνων δεν είναι πλήρως διευκρινισμένος (9, 37). Θεωρείται ότι στο σύνθετο πρότυπο ρυθμίσεως της αποπτώσεως επί ΠΑΑ συμμετέχουν διάφορα προϊόντα γονιδίων, μεταξύ των οποίων το TRPM-2 (testosterone repressed prostate message-2), η S-τρανσφεράση της γλουταθειονίνης, η καθεψίνη D, το c-fos, το c-myc, μεταγραφικοί παράγοντες για τις HSP, το Rb1, το Par-4, το TB53 και η οικογένεια του BCL-2 γονιδίου (9, 38). Ο ρόλος της p53 στην απόπτωση μετά την απομάκρυνση των ανδρογόνων συζητείται ιδιαίτερα. Υποστηρίζεται ότι τα προστατικά κύτταρα μετά την στέριση των ανδρογόνων εισέρχονται στον κυτταρικό κύκλο, αλλά μεταξύ της G1 και του τέλους της S φάσεως μεσολαβεί η p53 η οποία προκαλεί απόπτωση (9). Μέσω ενεργοποίησεως του γονιδίου BAX (παραγωγή της bax πρωτεΐνης - bcl-associated x protein - που είναι προϊόν του bax γονιδίου και έχει αντίθετη δράση από την bcl2 πρωτεΐνη), παρατηρείται απενεργοποίηση του BCL-2, η οποία με βάση ορισμένες μελέτες συνοδεύεται από υπερέκφραση του FAS (39). Είναι ενδιαφέρον ότι η fas-εξαρτώμενη απόπτωση ελαττώνεται, όταν αυξάνεται το κλινικό στάδιο (39, 40). Σε τελευταίες μελέτες αναφέρεται η συμμετοχή των κασπασών στον μηχανισμό της αποπτώσεως μετά την απομάκρυνση των ανδρογόνων, είτε μέσω της ‘p53 - bcl2 - APAF-1’, είτε μέσω της ‘CD95 - FADD - κασπάση’ οδού (p53-εξαρτώμενη, p53- ανεξάρτητη οδός). Υποστηρίζεται κυρίως η πρωτεολυτική ενεργοποίηση της κασπάσης 7 (41). Σε τελευταία μελέτη αναδεικνύεται η συμμετοχή των κασπασών στην απόπτωση μετά ΠΑΑ. Στην συγκεκριμένη μελέτη η προσθήκη του αναστολέα των κασπασών CrmA (cytokine response modifier A) σε κύτταρα της ανδρογονοεξαρτώμενης καρκινικής σειράς LNCaP προκαλούσε ταχεία ανάπτυξη όγκου μετά εμφύτευση του σε πειραματόζωα και εμποδίζε τον κυτταρικό θάνατο μετά ορχεκτομή (42).

Η bcl-2 ογκοπρωτεΐνη δεν εκφράζεται στα καλοήγη προστατικά κύτταρα, αλλά εκφράζεται συχνά στην προστατική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία (prostatic intraepithelial neoplasia – PIN), όπως και στον ΑΑΚΠ. Σε πειραματικές μελέτες έχει δείξει, ότι η έκφραση

της bcl-2 πρωτεΐνης δεν εμφανίζεται στα αρχικά στάδια του ΚΠ, αλλά μετά την απομάκρυνση των ανδρογόνων και ότι η δέσμευσή της, καθυστερεί την εμφάνιση του ΑΑΚΠ. Ως εκ τούτου, η διέγερση του BCL-2 θα μπορούσε να παρακάμψει το μήνυμα για απόπτωση, η οποία προάγεται με την απομάκρυνση των ανδρογόνων. Βάσει αυτού του μηχανισμού, πολλές περιπτώσεις ΑΑΚΠ εκφράζουν bcl-2 (43, 44). Παρ' όλα αυτά, η υπερέκφραση της bcl-2 δεν είναι απαραίτητη για τον σχηματισμό του ΑΑΚΠ, πιθανώς διότι άλλα παρακαμπτήρια μονοπάτια άλλων ογκογονιδίων και ογκοκατασταλτικών γονιδίων ή ένας από τους άλλους τέσσερις μηχανισμούς μπορεί να την υποκαταστήσει. Η p53 πρωτεΐνη αυξάνει σε ορμονοάντοχους όγκους, κυρίως επί ενισχύσεως του γονιδίου του AR. Μερικοί συγγραφείς υποστηρίζουν την επικράτηση κατά την διάρκεια της ενδοκρινικής θεραπείας ενός κυτταρικού κλώνου με p53 μετάλλαξη. Άλλοι ερευνητές αναφέρουν ενίσχυση του MYC και της κυκλίνης D1 και υπερέκφραση του HSP27mRNA σε ορμονοάντοχο ΚΠ με τοπική υποτροπή ή απομακρυσμένες μεταστάσεις. Αυτή η πιθανότητα υποστηρίζεται και από μεταβολές σε διάφορα χρωμοσώματα, όπως στο X, το 8 και το 20q13 στον προχωρημένο ΚΠ. Τα αποτελέσματα των ανωτέρω μελετών υποστηρίζουν ότι η απενεργοποίηση της p53 μπορεί να οδηγήσει σε γενετική αστάθεια σε ένα υποσύνολο προστατικών καρκινωμάτων, καθιστώντάς τα ικανά να αποκτήσουν καινούργιες ιδιότητες. Μεταξύ αυτών αναφέρονται η ενίσχυση του AR γονιδίου και αλλαγές άλλων γονιδίων, τα οποία εμπλέκονται στα μονοπάτια μεταγωγής σημάτων των αυξητικών παραγόντων, τα οποία επιτρέπουν σε αυτά τα κύτταρα να αναπτύσσονται σε χαμηλά επίπεδα ανδρογόνων (5, 45, 46).

Η κατανόηση των ακριβών μηχανισμών αλληλεπίδρασης αυτών των παρακαμπτηρίων μονοπατιών με αυτό του AR χρήζει περαιτέρω μελέτης (6).

#### **E. "Μονοπάτι του ελλοχεύοντος αρχέγονου κυττάρου" (lurker cell pathway)**

Ο Isaacs έχει προτείνει την ύπαρξη ενός υποπληθυσμού ανδρογονοανεξαρτήτων νεοπλασματικών κυττάρων, των κακοήθων αρχεγόνων κυττάρων, τα οποία είναι παρόντα προ της έναρξης της θεραπείας (7, 47).

*Αρχιτεκτονική του προστατικού επιθηλίου και ανδρογονική ρύθμιση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και της αποπτώσεως στον φυσιολογικό προστάτη.*

Το προστατικό επιθήλιο χωρίζεται σε δύο στοιβάδες, την βασική και την αυλική, η οποία αποτελείται από τα κυλινδρικά εκκριτικά κύτταρα. Η βασική στοι-

βάδα επικάθεται στην βασική μεμβράνη και εκτός των βασικών κυττάρων, περιέχει τα αρχέγονα κύτταρα, τα οποία αποτελούν το πολλαπλασιαζόμενο τμήμα του προστατικού επιθηλίου. Από τα ανδρογονοανεξάρτητα αρχέγονα κύτταρα (stem cells – SCs) προέρχεται ένας ενδιάμεσος τύπος κυττάρων, τα μεταβατικά, τα οποία είναι ανδρογονοανεξάρτητα, αλλά ανδρογονοευαίσθητα πολυδύναμα κύτταρα (amplifying cells – AC) και στην συνέχεια γεννούν τα βασικά κύτταρα, τα διαφοροποιημένα εκκριτικά κύτταρα και πιθανόν τα νευροενδοκρινικά κύτταρα. Τα κυλινδρικά εκκριτικά κύτταρα εκκρίνουν διάφορες ουσίες, όπως το ειδικό προστατικό αντιγόνο (PSA), εκφράζουν ανδρογονικούς υποδοχείς (AR) και είναι ανδρογονοεξαρτώμενα. Επί ΠΑΑ, τα εκκριτικά κύτταρα οδηγούνται σε απόπτωση και ο προστατικός αδένας υποστρέφει. Αντιθέτως, τα βασικά κύτταρα σπανίως εκφράζουν AR και δεν επηρεάζονται από τον ΠΑΑ. Δέον να σημειωθεί, ότι επί ΠΑΑ τα ACs διατηρούνται σε ισορροπία ΚΠΠ και αποπτώσεως και μόνον επί εξωγενούς ανακτήσεως της ανδρογονικής επιδράσεως, διαφοροποιούνται σε ανδρογονοεξαρτώμενα κυλινδρικά κύτταρα. Επί ανακτήσεως φυσιολογικού αριθμού κυλινδρικών κυττάρων, επέρχεται ισορροπία ΚΠΠ και κυτταρικού θανάτου. Όταν το επίπεδο των κυκλοφορούντων ανδρογόνων είναι φυσιολογικό, ο φυσιολογικός προστάτης είναι σε μια σταθερή κατάσταση αποτελούμενος βάσει της κλωνικής επεκτάσεως κυρίως από ανδρογονοεξαρτώμενα εκκριτικά κύτταρα και μικρότερο αριθμό ανδρογονοευαίσθητων ACs καθώς και ενός περιορισμένου αριθμού ανδρογονοανεξαρτήτων SCs. Το περιβάλλον τα προστατικά αδένια, ινομυώδες στρώμα, το οποίο περιέχει AR+ λεία μυϊκά κύτταρα και ινοβλάστες καθώς και ενδοθηλιακά κύτταρα, νεύρα, λεμφοκύτταρα και σιτευτικά κύτταρα, συμβάλλει στον ενδοκρινικό και παρακρινικό μικροπεριβάλλον.

*Συσχέτιση μεταξύ κυτταρικής προελεύσεως του ΚΠ και της ανταποκρίσεως στα ανδρογόνα.*

Βάσει του μοντέλου του SC στην οργάνωση του προστατικού επιθηλίου, υποστηρίζονται τρεις θεωρίες κυτταρικής προελεύσεως του ΚΠ (47). Βάσει της πρώτης θεωρίας, ο ΚΠ προέρχεται μονοκλωνικώς από ένα ανδρογονοανεξάρτητο SC, το οποίο διατηρεί την ικανότητα να δώσει γένεση σε ένα μεγάλο υποσύνολο ανδρογονοευαίσθητων κακοήθων κυττάρων και σε ένα ακόμα μεγαλύτερο ανδρογονοεξαρτωμένων κακοήθων κυττάρων. Επί απομακρύνσεως των ανδρογόνων ανταποκρίνεται ο τελευταίος υποπληθυσμός και ελαττώνεται ο πολλαπλασιασμός των κακοήθων ACs. Είναι αυτονόητο ότι αυτή η ανταπόκριση δεν είναι θεραπευτική, καθώς ούτε τα κακοή-

θη ACs ούτε τα κακοήθη ανδρογονοανεξάρτητα κύτταρα μπορούν να εξολοθρευτούν. Η έκφραση ενός αριθμού προϊόντων γονιδίων, τα οποία εκφράζονται φυσιολογικά στα βασικά προστατικά κύτταρα, όπως των υποδοχέων her-2/neu και c-met, της αντιαποπτωτικής ογκοπρωτεΐνης bcl-2 και της τελομεράσης στον ΚΠ, υποστηρίζει την υπόθεση της αναπτύξεώς του από τα αρχέγονα προστατικά κύτταρα. Η ανακάλυψη νέων δεικτών, όπως του αντιγόνου των προστατικών αρχεγόνων κυττάρων (prostatic stem cell antigen-PSCA), θα συμβάλει στην διερεύνηση της θεωρίας αυτής (12, 48). Η δεύτερη εναλλακτική θεωρία υποστηρίζει την μονοκλωνική προέλευση από τα ανδρογονευαίσθητα ACs, τα οποία διατηρούν την ικανότητα να διαφοροποιούνται, λόγω της κλωνικής επεκτάσεως, σε μεγάλο ποσοστό σε ανδρογονοεξαρτώμενα κακοήθη κύτταρα. Ο ανδρογονικός αποκλεισμός εξολοθρεύει αυτά τα κύτταρα, όχι όμως τα ACs. Η τρίτη θεωρία υποστηρίζει την μονοκλωνική προέλευση του ΚΠ από το ανδρογονοεξαρτώμενο εκκριτικό κύτταρο. Ακόμη και αν αυτή η θεωρία ισχύει, καθώς ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός των ανδρογονοεξαρτωμένων κακοήθων κυττάρων είναι ικανός για την εμφάνιση κλινικού καρκίνου, μια σειρά μηχανισμών θα οδηγήσουν τελικώς στην ετερογενή ανάπτυξη κακοήθων κλώνων ανδρογονοευαίσθητων ή/και ανδρογονοανεξαρτήτων κυττάρων.

### Ο ρόλος των οιστρογόνων και των υποδοχέων τους στην ορμονοαντοχή

Τα οιστρογόνα εμπλέκονται στην πολυπαραγοντική διαδικασία της ανδρογονοανεξαρτησίας και έχουν χρησιμοποιηθεί παλαιότερα για την αντιμετώπιση του προχωρημένου ΚΠ, ο οποίος συμφώνως με νεώτερα δεδομένα μπορεί να τα χρησιμοποιεί μέσω ενεργοποίησης των υποδοχέων τους: του κλασσικού οιστρογονικού υποδοχέως (ER)α και του προσφάτως ανακαλυφθέντος ERβ (49). Παρά τις δομικές ομοιότητες, οι δυο τύποι ER, έχουν διαφορετικές βιολογικές λειτουργίες και διαφορετικούς ρόλους στην ανάπτυξη και την εξέλιξη του ΚΠ. Όσον αφορά την έκφρασή τους στον καλοήθη και νεοπλασματικό προστατικό ιστό, υπάρχουν μόνον λίγες και αντικρουόμενες μελέτες. Οι περισσότερες συμφωνούν, ότι στον φυσιολογικό προστάτη οι ERα εκφράζονται μόνον από στρωματικά κύτταρα και οι ERβ από βασικά αδενικά και λιγότερο από στρωματικά κύτταρα. Αναφέρεται όμως έκφραση ERα και από τα βασικά κύτταρα και έκφραση ERβ από τα εκκριτικά κύτταρα (50-52). Ο ERβ φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στην διαφοροποίηση και τον πολλαπλασιασμό του προστατι-

κού κυττάρου και να επιδρά τόσο στην καρκινογένεση, όσο και στην ανδρογονοανεξάρτητη ανάπτυξη του ΚΠ. Δεν έχει όμως ακόμη πλήρως διευκρινισθεί, εάν η δράση του είναι θετική ή κατασταλτική (50). Συμφώνως με πρόσφατες μελέτες, μεταστατικές και ανδρογονοανεξάρτητες αλλοιώσεις εμφανίζουν σημαντική έκφραση τόσο ERα, όσο και γονιδίων, ρυθμιζόμενων από τα οιστρογόνα, όπως της HSP27 και του προγεστερονικού υποδοχέως (PR), υποδηλώνοντας πιθανή ευαισθησία αυτών των όγκων σε θεραπείες με αντιοιστρογόνα και αντιπρογεστεροειδή (53). Δέον να σημειωθεί, ότι ο ρόλος των HSPs στον ΚΠ ευρίσκονται σε ερευνητικό επίπεδο, με παρουσία αναφορών σε χαμηλή έκφραση των HSP27 και HSP90 σε καρκινώματα υψηλού GS και σταδίου (2).

### Νευροενδοκρινική διαφοροποίηση και ορμονοαντοχή

Η νευροενδοκρινική διαφοροποίηση ενοχοποιείται για την ορμονοαντοχή της νόσου (26). Ανοσοϊστοχημικές μελέτες απέδειξαν, ότι νευροενδοκρινικά κύτταρα (NEK) στον φυσιολογικό ή τον νεοπλασματικό προστάτη ευρίσκονται σε μεταμιτωτική φάση, καθώς ευρίσκονται δίπλα σε κύτταρα που εκφράζουν τον δείκτη πολλαπλασιασμού Ki-67, και δεν περιέχουν AR, μολονότι ειδικά για το τελευταίο υπάρχουν και αντίθετες απόψεις. Η επικρατούσα άποψη είναι, ότι στον ΚΠ τα NEK συνιστούν έναν εξ αρχής μη ανδρογονοεξαρτώμενο νεοπλασματικό πληθυσμό και η αυξημένη παρουσία τους συνοδεύεται από μειωμένη ανταπόκριση στην αντιανδρογονική θεραπεία. Έχει παρατηρηθεί επίσης, ότι οι καρκινικοί κυτταρικοί πληθυσμοί εμπλουτίζονται με ανδρογονοανεξάρτητα NEK κατά την διάρκεια του ΠΑΑ, αντικαθιστώντας τον ανδρογονοεξαρτώμενο κυτταρικό πληθυσμό (54-56). Είναι ενδιαφέρον ότι πεπτιδία που παράγονται από τα προστατικά NEK, όπως η σωματοστατίνη και η βομβεσίνη, εμφανίζουν λειτουργίες αυξητικού παράγοντα και δρώντας με αυτοκρινή ή παρακρινή τρόπο, ευθύνονται για την ανάπτυξη της νόσου επί απουσίας ανδρογόνων, προδικάζοντας ταχεία υποτροπή (25, 57, 58).

### Μορφολογία ορμονοάντοχου καρκίνου-ανοσοϊστοχημικοί δείκτες

Η απομάκρυνση των ανδρογόνων προκαλεί υποστροφή του καρκινικού ιστού, τόσο στην πρωτοπαθή, όσο και στις μεταστατικές εστίες. Αναφέρεται ότι ο βαθμός αποτελεσματικότητας της αντιανδρο-

γονικής θεραπείας δεν είναι ο ίδιος για όλους τους ασθενείς και ότι περίπου 50% των περιπτώσεων παρουσιάζουν περιοχές υπολειπόμενου όγκου με ελάχιστα στοιχεία υποστροφής. Ο βαθμός της υποστροφής του όγκου φαίνεται ότι συσχετίζεται με την κλινική ανταπόκριση και την εξέλιξη της νόσου (59, 60). Είναι προφανές ότι η μετάπτωση στο ορμονοάντοχο στάδιο συνοδεύεται από την επανεμφάνιση ιστολογικώς ανιχνεύσιμου καρκινικού ιστού, ο οποίος ως επί το πλείστον είναι χαμηλής διαφοροποίησεως. Αναφέρεται εμπλουτισμός του ΑΑΚΠ από ΝΕΚ και σπανίως εκτροπή προς νευροενδοκρινικό μικροκυτταρικό καρκίνωμα (56).

Ο ανοσοφαινότυπος του ΑΑΚΠ είναι διαφορετικός από αυτό του φυσιολογικού προστατικού εκκριτικού κυττάρου και σε μεγάλο βαθμό από αυτό του ανδρογονοεξαρτώμενου ΚΠ. Ο ΑΑΚΠ χαρακτηρίζεται από αυξημένη έκφραση αυξητικών παραγόντων και των υποδοχέων τους, όπως του basic fibroblast growth factor (bFGF), του vascular endothelial growth factor (VEGF), του transforming growth factor-beta (TGF-β), του HER-2/neu και του EGF-R καθώς και των ιντερλευκινών 6 και 8 (61). Καθώς το μονοπάτι μεταγωγής μηνυμάτων του AR παραμένει ενεργές και στον ορμονοάντοχο ΚΠ, παρατηρείται έκφραση PSA, hK2 και προϊόντων άλλων ανδρογονοεξαρτωμένων γονιδίων, όπως του προσφάτως μελετηθέντος PMPA1 (5). Αναφέρεται επίσης ότι η αποδιαφοροποίηση ενός καρκινώματος και η διαφυγή του από την ορμονοεξάρτηση μπορεί να συνοδεύεται από ελάττωση της ανοσοεκφράσεως σε PSA, PAP, VIM και CD57, ουσιών που παράγονται στο προστατικό κύτταρο, ενώ 1,6 % των καρκινωμάτων χαμηλής διαφοροποίησεως δεν εκφράζουν PSA ή PAP. Τα ευρήματα αυτά εξηγούν γιατί ενίοτε δεν αυξάνει το PSA του ορού σε ορμονοάντοχα ΚΠ. Είναι ενδιαφέρον εν τούτοις ότι κατά την μεταστατική διαδικασία η νόσος διατηρεί την αντιγονικότητα στο PSA (8, 20, 24, 57, 62-66). Μετά από εφαρμογή ΠΑΑ παρατηρείται αντιθέτως αύξηση της εκφράσεως του PSMA (prostatic specific membrane antigen), το οποίο αποτελεί αντιγόνο της κυτταρικής μεμβράνης του προστατικού κυττάρου. Ο μηχανισμός με τον οποίο τα ανδρογόνα καταστέλλουν την έκφραση του PSMA και η σχέση του PSMA με την ανάπτυξη ορμονοάντοχου καρκίνου απαιτούν περισσότερη μελέτη (57, 67).

Η ανοσοϊστοχημική πυρηνική έκφραση των AR στον ΚΠ είναι γενικώς υψηλή σε πρωτοπαθείς, μεταστατικές και υποτροπιάζουσες εστίες. Η συνεχιζόμενη έκφραση των AR σε ανδρογονοανεξάρτητους όγκους αποδίδεται σε ενισχύσεις και μεταλλάξεις του γονιδίου του AR και ως εκ τούτου, ο ανοσοϊστοχημικός προσδιορισμός των πυρηνικών AR δεν παρέχει πληροφορίες όσον αφορά την ανδρογονοεξάρτηση σε κανένα στάδιο της νόσου (14, 68).

Η συχνότητα της εκφράσεως της αντιαποπτωτικής πρωτεΐνης bcl-2, έχει συσχετισθεί με την εξέλιξη από το ανδρογονοεξαρτώμενο στο ανδρογονοανεξάρτητο μεταστατικό φαινότυπο. Όταν τα κύτταρα υπερεκφράζουν bcl-2 και ως εκ τούτου προστατεύονται από αποπτωτικά ερεθίσματα, η αντίστασή τους στον ΠΑΑ αυξάνεται, συγχρόνως με την ικανότητά τους να εξελίσσονται σε ορμονοανθεκτικούς όγκους. Καθώς αναφέρεται συσχέτιση της υπερεκφράσεως της p53 με την ενίσχυση του γονιδίου του AR σε ορμονοανθεκτική νόσο, η μετάλλαξη του T53 καθιστά τα καρκινικά κύτταρα βιώσιμα σε χαμηλά επίπεδα ανδρογόνων, ενώ η απώλεια της λειτουργίας του αρχέγονου τύπου της p53 συμβάλλει στον ορμονοανθεκτικό φαινότυπο του ΚΠ (2, 4, 12, 69-71).

Η συχνότητα της εκφράσεως της αντιαποπτωτικής πρωτεΐνης bcl-2, έχει συσχετισθεί με την εξέλιξη από το ανδρογονοεξαρτώμενο στο ανδρογονοανεξάρτητο μεταστατικό φαινότυπο. Όταν τα κύτταρα υπερεκφράζουν bcl-2 και ως εκ τούτου προστατεύονται από αποπτωτικά ερεθίσματα, η αντίστασή τους στον ΠΑΑ αυξάνεται, συγχρόνως με την ικανότητά τους να εξελίσσονται σε ορμονοανθεκτικούς όγκους. Καθώς αναφέρεται συσχέτιση της υπερεκφράσεως της p53 με την ενίσχυση του γονιδίου του AR σε ορμονοανθεκτική νόσο, η μετάλλαξη του T53 καθιστά τα καρκινικά κύτταρα βιώσιμα σε χαμηλά επίπεδα ανδρογόνων, ενώ η απώλεια της λειτουργίας του αρχέγονου τύπου της p53 συμβάλλει στον ορμονοανθεκτικό φαινότυπο του ΚΠ (2, 4, 12, 69-71).

#### ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ ΣΤΟ ΜΕΛΛΟΝ

Ο ρόλος των ανδρογόνων στην γένεση και την εξέλιξη του ΚΠ είναι καθοριστικός και ως εκ τούτου ο AR αποτελεί τον κύριο θεραπευτικό στόχο στα αρχικά στάδια της νόσου. Η μετάβαση στο ανδρογονοανεξάρτητο στάδιο φαίνεται ότι επιτυγχάνεται μέσω της συνεργασίας πολλών μηχανισμών. Το μονοπάτι μεταγωγής σημάτων του AR παραμένει ενεργές κατά την διάρκεια της μεταβάσεως των προστατικών καρκινικών κυττάρων στο ορμονοάντοχο στάδιο, αλλά συγχρόνως και άλλα μονοπάτια μεταγωγής σημάτων είναι ενεργή, διεγείροντας τα κύτταρα να πολλαπλασιασθούν. Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι η γενετική αστάθεια είναι η κύρια αιτία για την διαφυγή των κυττάρων από τον έλεγχο της οδού του AR και την απόκτηση ενός λίαν επιθετικού φαινοτύπου. Η μέχρι σήμερα απουσία αξιόπιστων διαγνωστικών και προγνωστικών δεικτών καθώς και δραστικών θεραπευτικών σχημάτων για τον ορμονοανθεκτικό καρκίνο, δυσχεραίνουν την αντιμετώπιση της νόσου. Καινούργια φάρμακα εμφανίζονται στο προσκήνιο, με στόχο την εκλεκτική καταστολή ενεργοποιημένων μονοπατιών μεταγωγής σημάτων στον ΑΑΚΠ. Η τροποποίηση της απαντήσεως στην απόπτωση, όπως μέσω αναστολής της δράσεως της bcl-2 πρωτεΐνης, αντιπροσωπεύει επίσης μια νέα πολλά υποσχόμενη θεραπευτική προσέγγιση του ΑΑΚΠ. Είναι προφανές ότι η αποτελεσματική στοχευμένη θεραπεία (targeted therapy) απαιτεί την εξατομικευμένη ανάλυση κάθε όγκου, ώστε να επιλεγεί το κατάλληλο θεραπευτικό σχήμα. (72-74).

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Labrie F, Candas B, Dupont A, et al: Screening decreases prostate cancer death: first analysis of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. *Prostate* 1999, 38: 83-91.
2. Burton JL, Oakley N, Anderson JB: Recent advances in the histopathology and molecular biology of prostate cancer. *BJU International* 2000, 85: 87-94.
3. Koivisto P, Visakorpi T, Rantala I, et al: Increased cell proliferation activity and decreased cell death are associated with the emergence of hormone-refractory recurrent prostate cancer. *J Pathol* 1997, 183: 51-56.
4. Kibel AS, Nelson JB. Molecular genetics and cancer biology. In PC Walsh, AB Retik, ED Vaughan, AJ Wein (eds). *Cambell's Urology*. Saunders Philadelphia London New York St Louis Sydney Toronto, p: 2625-2671, 2002.
5. Navarro D, Luzardo OP, Fernandez L, et al. Transition to androgen-independence in prostate cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2002, 8: 191-201.
6. Feldman BJ, Feldman D. The development of androgen-independent prostate cancer. *Nav Rev Cancer* 2001, 1: 34-45.
7. Isaacs JT: The biology of hormone refractory prostate cancer. Why does it develop? *Urol Clin North Amer* 1999, 26: 263-273.
8. Sadar MD, Hussain M, Bruchovsky N: Prostate cancer: molecular biology of early progression to androgen independence. *Endocrine-Related Cancer* 1999, 6: 487-502.
9. Colombel M, Diez SG, Radvanyi F, et al: Apoptosis in prostate cancer. Molecular basis to study hormone refractory mechanisms. *Ann N Y Acad Sci* 1996, 784: 63-69.
10. Πετράκη ΚΔ, Βασιλαματζής ΜΜ: Μοριακή Βιολογία και Γενετική στην καρκινογένεση και την εξέλιξη του καρκίνου του προστάτου. *Βήμα Κλινικής Ογκολογίας* 1999, 2: 147-167.
11. Barton J, Blackledge G, Wakeling A: Growth factors and their receptors: new targets for prostate cancer therapy. *Urology* 2001, 58(Suppl 2A): 114-122.
12. Reiter RE, deKernion JB: Epidemiology, etiology, and prevention of prostate cancer. In PC Walsh, AB Retik, ED Vaughan, AJ Wein (eds) *Campbell's Urology*. Saunders, Philadelphia London New York St Louis Sydney Toronto, p: 3003-3024, 2002.
13. Abate-Shen C, Shen MM: Molecular genetics of prostate cancer. *Genes and Development* 2000, 14: 2410-2434.
14. Hirawat S, Budman DR, Kreis W. The androgen receptor: structure, mutations, and antiandrogens. *Cancer Investigation* 2003, 21: 400-417.
15. Patterson SG, Balducci L, Pow-Sang JM. Controversies surrounding androgen deprivation for prostate cancer. *Cancer Control* 2002, 9: 315-325.
16. Koivisto P, Kononen J, Palmberg C, et al: Androgen receptor gene amplification: a possible molecular mechanism for androgen deprivation therapy failure in prostate cancer. *Cancer Res* 1997, 57: 314-319.
17. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group: Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of 22 randomised trials with 3283 deaths in 5710 patients. *Lancet* 1995, 346: 265-269.
18. Culig Z, Klocker H, Bartsch G, et al. Androgen receptors in prostate cancer. *J Urol* 2003, 170: 1363-1369.
19. Gregory CW He b, Johnson RT, et al. A mechanism for androgen receptor-mediated prostate cancer recurrence after androgen deprivation therapy. *Cancer Res* 2001, 61: 4315-4319.
20. Montgomery JS, Price DK, Figg WD: The androgen receptor gene and its influence on the development and progression of prostate cancer. *J Pathol* 2001, 195: 138-146.
21. Suzuki H, Akakura K, Komiya A, et al: Codon 877 mutation in the androgen receptor gene in advanced prostate cancer: relation to antiandrogen withdrawal syndrome. *Prostate* 1996, 29: 153-158.
22. Zhao XY, Mallory PJ, Krishnan AV, et al. Glucocorticoids can promote androgen-independent growth of prostate cancer cells through a mutated androgen receptor. *Nature Med* 2000, 6: 703-706.
23. Dajajew D: Dysregulated expression of growth factors and their receptors in the development of prostate cancer. *Prostate* 2000, 42: 150-160.
24. Griffiths K, Coffey D, Cockett A, et al: The regulation of prostatic growth, in Cockett ATK, Khoury S, Aso Y, Chatelain C, Denis L, Griffiths K, Murphy G. (eds): *The 3<sup>rd</sup> International Consultation on benign prostatic hyperplasia (BPH)*. Proceedings 3, Patronized by WHO, Monaco, 1995, pp 71-115.
25. Daliani D, Papandreou CN: Markers of androgen-independent progression of prostatic carcinoma. *Semin Oncol* 1999, 26: 399-406.
26. Πετράκη Κ, Βασιλαματζής Μ: Προγνωστικοί δείκτες στο αδενοκαρκίνωμα του προστάτου. *Ελληνική Ουρολογία* 1997, 9: 156-167.
27. Koutsilieris M, Mitsiades C, Sourla A: Insulin-like growth factor I and urokinase-type plasminogen activator bioregulation system as a survival mechanism of prostate cancer cells in osteoblastic metastases: development of anti-survival factor therapy for hormone-refractory prostate cancer. *Mol Med* 2000, 6: 251-267.
28. Craft N, Shostak Y, Carey M, Sawers CL. A mechanism for hormone-independent prostate cancer through modulation of androgen receptor signaling by the HER-2/neu tyrosine kinase. *Nature Med* 1999, 5: 280-285.
29. Agus DB, Scher HI, Higgins B, et al. Response of prostate cancer to anti-Her-2/neu antibody in androgen-dependent and -independent human xenograft models. *Cancer Res* 1999, 59: 4761-4764.
30. Lalani EL, Stubbs A, Stamp GWH: Molecular genetic changes in prostate cancer, in Kirkham N, Lemoine NR (eds): *Progress in Pathology*, volume 4. Edinburgh, London, New York, Philadelphia, San Francisco, Sydney, Toronto, Churchill Livingstone, 1998, pp 113-135.
31. Reese DM, Small EJ, Magrane G, et al: HER2 protein expression and gene amplification in androgen-

- independent prostate cancer. *Am J Clin Pathol* 2001, 116: 234-239.
32. Agus DB, Bunn PA, Franklin W, et al: HER2/neu as a therapeutic target in non-small cell lung cancer, prostate cancer, and ovarian cancer. *Semin Oncol* 2000, 27 (Suppl 11): 53-63.
  33. Morote J, de Torres I, Caceres C, et al: Prognostic value of immunohistochemical expression of the c-erbB-2 oncoprotein in metastatic prostate cancer. *Int J Cancer (Pred Oncol)* 1999, 84: 421-425.
  34. Morris MJ, Reuter VE, Kelly WK, et al: HER-2 profiling and targeting in prostate carcinoma. *Cancer* 2002, 94: 980-986.
  35. Yeh S, Lin HK, Kang HY, et al: From HER2/Neu signal cascade to androgen receptor and its coactivators: a novel pathway by induction of androgen target genes through MAP kinase in prostate cancer cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999, 96: 5458-5463.
  36. Graff JR, Konicek BW, McNulty AM, et al: Increased AKT activity contributes to prostate cancer progression by dramatically accelerating prostate tumor growth and diminishing p27Kip1 expression. *J Biol Chem* 2000, 275: 24500-24505.
  37. Zhang Y, Nan B, Yu J, et al: From gastration-induced apoptosis of prostatic epithelium to the use of apoptotic genes in the treatment of prostate cancer. *Ann NY Acad Sci* 2002, 963: 191-203.
  38. Chakraborty M, Qiu SG, Vasudevan KM, et al: Par-4 drives trafficking and activation of Fas and Fas1 to induce prostate cancer cell apoptosis and tumor regression. *Cancer Res* 2001, 61: 7255-7263.
  39. Suzuki A, Matsuzawa A, Iguchi T: Down regulation of Bcl-2 is the first step on Fas-mediated apoptosis of male reproductive tract. *Oncogene* 1996, 13: 31-37.
  40. Hedlund TE, Duke RC, Schleicher MS, et al: Fas-mediated apoptosis in seven human prostate cancer cell lines: correlation with tumor stage. *Prostate* 1998, 36: 92-101.
  41. Marcelli M, Cunningham GR, Haidacher SJ, et al: Caspase-7 is activated during lovastatin-induced apoptosis of the prostate cancer cell line LNCaP. *Cancer Res* 1998, 58: 76-83.
  42. Srikanth S, Kraft AS: Inhibition of caspases by cytokine response modifier A blocks androgen ablation-mediated prostate cancer cell death in vivo. *Cancer Res* 1998, 58: 834-839.
  43. Liu AY, Corey E, Bladou F, et al: Prostatic cell lineage markers: emergence of bcl2+ cells of human prostate cancer prostate xenograft LuCaP 23 following castration. *Int J Cancer* 1996, 65: 85-89.
  44. Gleave M, Tolcher A, Miyako H, et al: Progression to androgen independence is delayed by adjuvant treatment with antisense BCL-2 oligodeoxynucleotides after castration in the Lncap prostate tumor model. *Clin Cancer Res* 1999, 5: 2891-2898.
  45. Koivisto PA and Rantala I: Amplification of the androgen receptor gene is associated with P53 mutation in hormone-refractory recurrent prostate cancer. *J Pathol* 1999, 187: 237-241.
  46. Miyoshi H, Uemura K, Fujinami K, et al: Fluorescence in situ hybridization evaluation of c-myc and androgen receptor gene amplification and chromosomal anomalies in prostate cancer in Japanese patients. *Prostate* 2000, 43: 225-232.
  47. Arnold JT and Isaacs JT: Mechanisms involved in the progression of androgen-independent prostate cancers: it is not only the cancer cell's fault. *Endocrine-Related Cancer* 2002, 9: 61-73.
  48. Jain A, Lam A, Vivanco I, et al: Identification of an androgen-dependent enhancer within the prostate stem cell antigen gene. *Mol Endocrinol* 2002, 16: 2323-2337.
  49. Kuiper GG, Enmark E, Peltö-Huikko M, et al: Cloning a novel receptor expressed in rat prostate and ovary. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996, 93: 5925-5930.
  50. Signoretti S, Loda M: Estrogen receptor  $\beta$  in prostate cancer. Brake pedal or accelerator? *Am J Pathol* 2001, 159: 13-16.
  51. Royuela M, Miguel MP, Bethencourt FR, et al: Estrogen receptors  $\alpha$  and  $\beta$  in the normal, hyperplastic and carcinomatous human prostate. *Journal of Endocrinology* 2001, 168: 447-454.
  52. Horvath LG, Henshall SM, Lee CS, et al: Frequent loss of estrogen receptor- $\beta$  expression in prostate cancer. *Cancer Res* 2001, 61: 5331-5335.
  53. Bonkhoff H, Fixemer T, Hunsicker I, et al: Progesterone receptor expression in human prostate cancer: correlation with tumor progression. *Prostate* 2001, 48: 285-291.
  54. Noordzij MA, van Steenbrugge GJ, van der Kwast TH, et al: Neuroendocrine cells in the normal, hyperplastic and neoplastic prostate. *Urol Res* 1995, 22: 333-341.
  55. Bonkhoff H, Stein U, Remberger K: Androgen receptor status in endocrine-paracrine cell types of the normal, hyperplastic, and neoplastic human prostate. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1993, 423: 291-294.
  56. Jibron T, Bjarteil A, Abrahamsson PA: Neuroendocrine differentiation in prostatic carcinoma during hormonal treatment. *Urology* 1998, 51: 585-589.
  57. Bostwick DG: Neoplasms of the prostate, In Bostwick DG, Eble NJ (eds): *Urological surgical pathology*. St Louis, Baltimore, Boston, Carlsbad, Chicago, Naples, New York, Philadelphia, Portland, London, Madrid, Mexico City, Singapore, Sydney, Tokyo, Toronto, Wiesbaden, Mosby, 1997, pp 342-421.
  58. Di Sant' Agnese PA: Divergent neuroendocrine differentiation in prostatic carcinoma. *Semin Diagn Pathol* 2000, 17: 149-161.
  59. Civantos F, Marcial MA, Banks ER, et al: Pathology of androgen deprivation therapy in prostate carcinoma. A comparative study of 173 patients. *Cancer* 1995, 75: 1634-1641.
  60. Bocking A, Auffermann W: Cytological grading of therapy-induced tumor regression in prostatic carcinoma: proposal of a new system. *Diagn Cytopathol* 1987, 3: 108-111.
  61. Tso CL, McBride WH, Sun J, et al: Androgen deprivation



- induces selective outgrowth of aggressive hormone-refractory prostate cancer clones expressing distinct cellular and molecular properties not present in parental androgen-dependent cancer cells. *Cancer J* 2000, 6: 220-233.
62. Sakai H, Shiraiishi K, Minami Y, et al: Immunohistochemical prostatic acid phosphatase level as a prognostic factor of prostatic carcinoma. *Prostate* 1991, 19: 265-275.
  63. Isaacs WB, Bova GS, Morton RA, et al: Molecular genetics and chromosomal alterations in prostate cancer. *Cancer* 1995, 75: 2004-2012.
  64. Safa AA, Reese DM, Carter DM, et al: Undetectable serum prostate-specific antigen associated with metastatic prostate cancer: a case report and review of the literature. *Am J Clin Oncol* 1998, 21: 323-326.
  65. Partin AW, Rodriguez R: The molecular biology, endocrinology, and physiology of the prostate and seminal vesicles. In PC Walsh, AB Retik, ED Vaughan, AJ Wein (eds) *Campbell's Urology*. Saunders, Philadelphia London New York St Louis Sydney Toronto, p: 1237-1296, 2002.
  66. Nelson PS, Clegg N, Arnold H, et al: The program of androgen-responsive genes in neoplastic prostate epithelium. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002, 99: 11890-11895.
  67. Rinker-Schaeffer CV, Hawkins AL, Su SL, et al: Localization and physical mapping of the prostate-specific membrane antigen (PSM) gene to human chromosome 11. *Genomics* 1995, 30: 105-108.
  68. Chodak GW, Kranc DM, Libertad AP, et al: Nuclear localization of androgen receptor in heterogeneous samples of normal, hyperplastic and neoplastic human prostate. *J Urol* 1992, 147: 798-803.
  69. Isaacs WB, Isaacs JT: Molecular genetics of prostate cancer progression, in Raghavan D, Scher HI, Leibel SA, Lange PH (eds): *Principles and Practice of Genitourinary Oncology*. Lippincott - Raven Publishers, 1997, pp 403-408.
  70. Matsushima H, Kitamura T, Goto T, et al: Combined analysis with Bcl-2 and P53 immunostaining predicts poorer prognosis in prostatic carcinoma. *J Urol* 1997, 158: 2278-2283.
  71. Burchardt M, Burchardt T, Shabsigh A, et al: Reduction of wild type p53 function confers a hormone resistant phenotype on LNCaP prostate cancer cells. *Prostate* 2001, 48: 225-230.
  72. Tang DG, Porter AT: Target to apoptosis: a hopeful weapon for prostate cancer. *Prostate* 1997, 32: 284-293.
  73. Ware JL: Prostate cancer progression. Implications of histopathology. *Am J Pathol* 1994, 145: 983-993.
  74. Morris MJ and Scher HI. Novel strategies and therapeutics for the treatment of prostate carcinoma. *Cancer* 2000, 89: 1329-1348.

# Ορμονοθεραπεία 2<sup>ης</sup> γραμμής σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνωμα προστάτη (Hormonally sensitive)

## Σ. Ξυνόγαλος

### Εισαγωγή

Στους ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο του προστάτη, η ορμονοθεραπεία χρησιμοποιείται για να μειώσει ή να εξαλείψει τα αυξητικά αποτελέσματα της δράσης των ανδρογόνων στον προστάτη, είτε με την παρεμπόδιση της παραγωγής ανδρογόνων (π.χ., ορκεκτομή, χορήγηση διαιθυλστυλβεστρούλης ή LHRH αγωνιστών) ή με τον αποκλεισμό των υποδοχέων ανδρογόνων. Το βασικό ανδρογόνο που διεγείρει την αύξηση του προστατικού ιστού, συμπεριλαμβανομένου και του αδενοκαρκινώματος, είναι η διυδροτεστοστερόνη (DHT). Οι όρχεις είναι η σημαντικότερη πηγή ανδρογόνων, αν και μέχρι 30% των κυκλοφορούντων ανδρογόνων παράγονται στα επινεφρίδια. Τα επινεφριδιακά ανδρογόνα, που συσχετίζονται πολύ με την τεστοστερόνη, μπορούν επίσης να μετατραπούν σε DHT, προάγοντας την αύξηση των νεοπλασματικών κυττάρων του προστάτη.

Η αναστολή έκκρισης ανδρογόνων είναι η αρχική θεραπευτική προσέγγιση για τον προχωρημένο καρκίνο του προστάτη. Μπορεί να συμβεί είτε με ορκεκτομή ή με χορήγηση LHRH-A ή συνδυασμό LHRH-A με ένα αντιανδρογόνο (πλήρης ανδρογονικός αποκλεισμός, CAB) (1-4). Παρά τα υψηλά αρχικά ποσοστά απάντησης (80 έως 90%), σχεδόν όλοι οι ασθενείς παρουσιάζουν πρόοδο νόσου μετά διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης 18-24 μηνών. Κατά την φάση αυτή η νόσος χαρακτηρίζεται ως έχουσα ορμονοαντοχή, υπονοώντας την έλλειψη απάντησης σε περαιτέρω ορμονικό χειρισμό. Εντούτοις, η χορήγηση εξωγενών ανδρογόνων αυξάνει τον ρυθμό προόδου της νόσου, υποδηλώνοντας την δυνατότητα ύπαρξης άλλων ορμονικών χειρισμών με σκοπό τον έλεγχο της νόσου. Αυτά τεκμαίρονται από τις ακόλουθες παρατηρήσεις:

- Ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε ευνουχισμό μπο-

ρεί να παρουσιάζουν μείωση του φορτίου νόσου μετά από την προσθήκη αντιανδρογόνου.

- Σε μια τυχαίοποιημένη φάσης III μελέτη, η προσθήκη ανδρογόνου σε ασθενείς, που ελάμβαναν χημειοθεραπεία συνδέθηκε με υποδεέστερη έκβαση, αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης, επιδείνωση των συμπτωμάτων και χειρότερη επιβίωση (5).
- Η διακοπή των αντιανδρογόνων σε ασθενείς με πρόοδο νόσου μετά CAB (σύνδρομο απόσυρσης) μπορεί να έχει αντικειμενική ανταπόκριση σε 15-20% των ασθενών.
- Η χορήγηση γλυκοκορτικοειδών, που καταστέλλουν την επινεφριδιακή λειτουργία, οδηγεί και σε αντικειμενική ανταπόκριση και έλεγχο των συμπτωμάτων ασθενών ανθεκτικών στην ορμονοθεραπεία. Οι ασθενείς με γενικευμένο καρκίνο του προστάτη, που παρουσιάζουν πρόοδο νόσου μετά από την αρχική αναστολή της έκκρισης ανδρογόνων είναι ετερογενής ομάδα, με ποικίλους βαθμούς διατήρησης της ορμονοευαισθησίας και διαφορετικά φορτία νόσου (6). Λόγω της χρήσης του PSA σαν δείκτη παρακολούθησης της νόσου, οι περισσότεροι ασθενείς χαρακτηρίζονται ως έχοντες πρόοδο νόσου εξ αιτίας της προοδευτικής ανόδου του PSA στον ορό, συχνά χωρίς απεικονιστικά στοιχεία επιδείνωσης. Αντίθετα, στην προ PSA εποχή, οι χαρακτηριζόμενοι σαν ορμονοάντοχοι ασθενείς είχαν συχνά συστηματικά συμπτώματα και μεγαλύτερο φορτίο νόσου με διαφορετική βιολογική συμπεριφορά και φυσική ιστορία. Κατά τη διάρκεια της μετάβασης από απολύτως ορμονοευαίσθητη, σε μερικώς ορμονοευαίσθητη και σε ορμονοανθεκτική νόσο, θεραπείες που στοχεύουν σε εναλλασσόμενες μορφές στέρησης των ανδρογόνων μπορεί να έχουν ευεργετικά αποτελέσματα (7,8).

### ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ ΣΤΟΝ ΟΡΜΟΝΟΑΝΘΕΚΤΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ

Η αξιολόγηση της ανταπόκρισης των ασθενών με γενικευμένο αδενοκαρκίνωμα προστάτη έχει ιδιαίτε-

ρα προβλήματα σε σχέση με την εκτίμηση ασθενών με άλλου είδους νεοπλασμάτα. Οι οστικές μεταστάσεις είναι δύσκολο να αξιολογηθούν αντικειμενικά λόγω του μακρού λανθάνοντος χρόνου επαναμετάλλωσης, υπάρχει δυσκολία στην αξιολόγηση και ερμηνεία των σπινθηρογραφημάτων, και περιστασιακά επιδείνωση των σπινθηρογραφικών εικόνων παρά την ευνοϊκή κλινική ή βιοχημική απάντηση (9,10).

Η αντικειμενικά μετρήσιμη, σύμφωνα με τα διεθνώς καθιερωμένα κριτήρια, νόσος παρατηρείται σε μόνο 10 έως 20% των ασθενών (11). Κατά συνέπεια, οι τυποποιημένες ταξινομήσεις της πλήρους και μερικής ανταπόκρισης, της σταθερής ή προοδευτικής νόσου θεωρούνται ανεπαρκείς στην αξιολόγηση της νέας θεραπείας. Αντ' αυτού, οι περισσότεροι ερευνητές αξιολογούν σαν θεραπευτικούς στόχους την πτώση της τιμής του PSA στον ορό, την βελτίωση των συμπτωμάτων, τα σπινθηρογραφικά ευρήματα και την ανταπόκριση της μετρήσιμης νόσου, εάν υπάρχει (12,13).

Τα επίπεδα PSA στον ορό χρησιμοποιούνται σαν δείκτης ανταπόκρισης της νόσου και επανειλημμένες αναδρομικές και προοπτικές μελέτες έχουν δείξει ευνοϊκή συσχέτιση της μείωσης της τιμής του PSA κατά 50% με την επιβίωση (14-16). Παρά την έλλειψη επικύρωσης της αξίας σε προοπτικές μελέτες (12), οι μεταβολές των τιμών του PSA αξιολογούνται σαν θεραπευτικός στόχος και στη περίπτωση του ορμονοάντοχου καρκίνου του προστάτη (17). Εντούτοις, δεν υπάρχει πάντοτε συμφωνία μεταξύ της πτώσης PSA και της ανταπόκρισης της μετρήσιμης νόσου, ή μεταξύ του επιπέδου PSA και της διάρκειας της επιβίωσης (6,18).

Η ποιότητα της ζωής και η ανακούφιση από τον πόνο είναι κλινικοί θεραπευτικοί στόχοι στην θεραπεία του μεταστατικού καρκίνου του προστάτη (12,19-21). Τουλάχιστον εννέα, εξειδικευμένες για την νόσο, μέθοδοι έχουν αναπτυχθεί για την μέτρηση της ποιότητας ζωής των ασθενών, που εστιάζουν σε συγκεκριμένα, σχετικά με την ασθένεια συμπτώματα, και αφορούν το ουροποιητικό, το γαστρεντερικό, τη σεξουαλική και ψυχική λειτουργία, τον πόνο και την χρήση αναλγητικών (21).

## ΣΥΝΕΧΙΣΗ ΤΟΥ ΠΡΩΤΟΓΕΝΟΥΣ ΑΝΔΡΟΓΟΝΙΚΟΥ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ

Το όφελος της συνέχισης της ανδρογονικής καταστολής (με LHRH-A) σε ασθενείς με ορμονοάντοχο καρκίνου του προστάτη παραμένει υπό αμφισβήτηση. Είναι γνωστό ότι τα στεροειδή ανδρογόνα, είτε ενδογενή ή εξωγενή, προάγουν την ανάπτυξη των νεο-

πλασματικών προστατικών κυττάρων (23) και ασθενείς σε καταστολή με LHRH-A, που παρουσιάζουν προϋόσα νόσο παρουσιάζουν παράλληλα με την αύξηση του PSA και αύξηση των επιπέδων τεστοστερόνης (24). Τα δεδομένα αυτά υποδηλώνουν την ύπαρξη νεοπλασματικών κυττάρων με ορμονική ευαισθησία.

Παρ' ότι δεν υπάρχουν προοπτικές μελέτες με το παραπάνω ερώτημα, οι αναδρομικές αναλύσεις διαφόρων μελετών έχουν δείξει αντίθετα αποτελέσματα. Μία ανάλυση 314 ασθενών από τέσσερις μελέτες του ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) σε ασθενείς με ορμονοάντοχο καρκίνου του προστάτη έδειξε μικρό, αλλά σαφές όφελος στη επιβίωση με την συνέχιση της ανδρογονικής καταστολής (25). Αντίθετα ανάλυση με 205 παρόμοιους ασθενείς από πέντε μελέτες του SWOG (Southwest Oncology Group), στους οποίους ακολουθήθηκε παρόμοια τακτική, δεν έδειξε αύξηση της επιβίωσης (26). Θα πρέπει να επισημανθεί, ότι η πλειοψηφία των ασθενών (84%), στην δεύτερη ανάλυση, είχαν υποβληθεί σε ορχεκτομή.

Παρά την έλλειψη σαφών στατιστικών δεδομένων, τόσο η πλειοψηφία των ερευνητών (82%) (12), όσο και οι κατευθυντήριες οδηγίες του PSA Working Group (17), συνιστούν την συνέχιση της ανδρογονικής καταστολής σε θεραπευτικά πρωτόκολλα φάσης II, σε ασθενείς με ορμονοάντοχο καρκίνου του προστάτη. Στο σημείο αυτό θα πρέπει να σημειωθεί ότι μετά την διακοπή μακροχρόνιας χορήγησης LHRH-A, απαιτούνται 6-12 μήνες για την αύξηση των επιπέδων τεστοστερόνης.

## ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΕΙΣ ΟΡΜΟΝΙΚΟΙ ΧΕΙΡΙΣΜΟΙ

Υπάρχει σημαντικός αριθμός ορμονικών παραγόντων για την αντιμετώπιση των ασθενών με γενικευμένο καρκίνου του προστάτη, που παρουσιάζουν προϋόσα νόσο μετά την αρχική ορμονική θεραπεία. Η διακοπή ή χορήγηση αντιανδρογόνων, η χορήγηση οιστρογόνων ή προγεστινοειδών και η χορήγηση γλυκοκορτικοειδών ή αναστολέων του ενζύμου P450, είναι μέρος της αντιμετώπισης αυτών των ασθενών και παρουσιάζονται παρακάτω.

**Διακοπή των αντιανδρογόνων.** Η πτώση της τιμής του PSA, μετά την διακοπή χορήγησης αντιανδρογόνων, σε ασθενείς με πρόοδο νόσου, περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1993 και χαρακτηρίστηκε σαν "σύνδρομο απόσυρσης αντιανδρογόνων" (27). Σε μία σειρά αναδρομικών αναλύσεων, ασθενών με ορμονοανθεκτικό αδενοκαρκίνωμα του προστάτη, παρατηρήθηκε το φαινόμενο αυτό σε 20% περίπου των ασθενών, με παράλληλη βελτίωση των οστικών αλ-

γών, αλλά χωρίς αντικειμενικά ευρήματα ανταπόκρισης της νόσου (28,29,30). Η διάρκεια της ανταπόκρισης κυμαίνεται μεταξύ 4 και 6 μηνών.

Παρ' ότι το σύνδρομο αυτό περιγράφηκε κατ' αρχήν σε ασθενείς με πλήρη ανδρογονικό αποκλεισμό, έχει παρατηρηθεί και σε ασθενείς, που έλαβαν αντιανδρογόνα σαν δεύτερο ορμονικό χειρισμό. Η διάρκεια εμφάνισης της ανταπόκρισης σχετίζεται με τον χρόνο ημίσειας ζωής του αντιανδρογόνου και εμφανίζεται σε 1-2 εβδομάδες για την flutamide, και 3-6 εβδομάδες για την nilutamide ή bicalutamide (31-34). Ανάλογη ανταπόκριση έχει περιγραφεί με την διακοπή χορήγησης διαιθυλστυλβεστρόλης (35).

Είναι αποδεκτό ότι ο πρώτος θεραπευτικός χειρισμός σε ασθενείς με γενικευμένο αδενοκαρκίνωμα προστάτη, σε ορμονική καταστολή και με πρόοδο νόσου είναι η διακοπή χορήγησης αντιανδρογόνων. Περαιτέρω θεραπεία θα πρέπει να χορηγείται μετά την παρέλευση χρόνου, ανάλογου της ημίσειας ζωής του αντιανδρογόνου, ώστε να εκτιμηθεί η ανταπόκριση στο σύνδρομο απόσυρσης.

Ο μηχανισμός του παραπάνω συνδρόμου δεν είναι ακριβώς γνωστός. Θεωρείται ότι επίκτητες μεταλλάξεις του υποδοχέα ανδρογόνων (AR), στην περιοχή της σύνδεσης της ορμόνης, είναι υπεύθυνες της παράδοξης διεγερτικής δράσης των αντιανδρογόνων. Σε προκλινικό επίπεδο, τόσο τα στεροειδή, όσο και τα μη στεροειδή αντιανδρογόνα προκαλούν την ανάπτυξη των κυττάρων LNCaP, που είναι μία ανθρώπιος κυτταρική σειρά από αδενοκαρκίνωμα προστάτη, με γνωστή μετάλλαξη του υποδοχέα ανδρογόνων στο σημείο σύνδεσης.

Μεταλλάξεις του υποδοχέα έχουν παρατηρηθεί και στο μυελό των οστών ασθενών με ορμονοανθεκτικό καρκίνο του προστάτη (36,37). Με λειτουργικές δοκιμασίες, η flutamide και nilutamide, αλλά όχι η bicalutamide, είχαν συναγωνιστική δράση στους υποδοχείς (38,39).

Υπάρχουν όμως και δεδομένα που δεν υποστηρίζουν την παραπάνω θεωρία (40). Στα πλαίσια μίας μελέτης του CALGB, στην οποία δοκιμάζετο η χορήγηση κετοκοναζόλης στα πλαίσια αναστολής της επινεφριδιακής λειτουργίας κατά ή μετά την διακοπή των αντιανδρογόνων, ελέχθηκε ο μυελός των οστών 194 ασθενών. Μόνο 15% είχαν μεταλλάξεις του υποδοχέα. Μόνο ένας από 27 ασθενείς (4%), που παρουσίασαν σύνδρομο απόσυρσης είχε μετάλλαξη του υποδοχέα, ενώ αντίθετα 19% των ασθενών που δεν παρουσίασαν ανταπόκριση στην διακοπή των αντιανδρογόνων είχαν μεταλλάξεις του υποδοχέα.

Διάφορες μεταλλάξεις του υποδοχέα έχουν διαφορετικό τρόπο ανάπτυξης αντοχής στα αντιανδρο-

γόνα. Έχει περιγραφεί μια διπλή μετάλλαξη στην περιοχική σύνδεση της λιγανδίνης, η οποία μειώνει την δεσμευτική τάση των ανδρογόνων, αλλά αυξάνει αυτή των γλυκοκορτικοειδών (41).

## Αντιανδρογόνα

Τα αντιανδρογόνα επιτρέπουν την καταστολή των ανδρογόνων με λιγότερες παρενέργειες, όπως εξάψεις και μείωση της σεξουαλικής δραστηριότητας, σε σχέση με τον χειρουργικό ή φαρμακευτικό ευνουχισμό (42). Υπάρχουν δύο ομάδες αντιανδρογόνων, τα στεροειδή και τα μη στεροειδή. Τα μη στεροειδή αντιανδρογόνα, που περιλαμβάνουν την flutamide, bicalutamide και nilutamide, αναστέλλουν την σύνδεση της DHT με τον υποδοχέα ανδρογόνων. Κατ' αρχήν υπάρχει αναστολή της αρνητικής ανάδρομης ρύθμισης του υποθαλαμο-υποφυσιακού άξονα με αποτέλεσμα άνοδο των επιπέδων LHRH, LH, τεστοστερόνης, DHT και οιστραδιόλης. Η αύξηση της οιστραδιόλης επαναφέρει την φυσιολογική ανάδρομη ρύθμιση αναστέλλοντας την αύξηση των επιπέδων τεστοστερόνης. Οι κυριότερες παρενέργειες περιλαμβάνουν γυναικομαστία, τρανσαμινασαιμία, ναυτία, διάρροια και μείωση της libido. Τα στεροειδή αντιανδρογόνα, όπως η οξεική κυπροτερόνη και οξεική μεγεστρόλη αναστέλλουν την σύνδεση της DHT με τον υποδοχέα ανδρογόνων, αλλά και την έκκριση γοναδοτροπινών με συνακόλουθο μείωση των επιπέδων LH, τεστοστερόνης, DHT και οιστρογόνων.

**Flutamide.** Έχει μικρό χρόνο ημιζωής (5 ώρες) και χορηγείται σε δόση 250 mg τρεις ημερησίως. Σε ασθενείς με πρόοδο νόσου μετά αρχική ορμονική θεραπεία παρουσιάζει ανταποκρίσεις (μείωση επιπέδων PSA ορού κατά 50%) 35-54% (43,44). Μία όμως μελέτη, φάσεως III, από το EORTC έδειξε ότι είχε συγκρίσιμα αποτελέσματα, όσον αφορά το χρόνο πρόοδου νόσου, την συνολική επιβίωση, την βιοχημική και αντικειμενική ανταπόκριση και την ποιότητα ζωής, με πρεδνιζόνη 20 mg ημερησίως (45).

**Bicalutamide.** Σε σύγκριση με την flutamide έχει μακρύτερο χρόνο ημιζωής και τετραπλάσια δεσμευτική συγγένεια με τον υποδοχέα ανδρογόνων (46). Ενώ στην ορμονοευαίσθητη νόσο η δόση είναι 50 mg, σαν 2<sup>ης</sup> γραμμής θεραπεία χορηγείται σε δόση 150-200 mg ημερησίως.

Σε διάφορες μελέτες, φάσεως II, έχουν περιγραφεί ανταποκρίσεις 20-25%, οι οποίες ήταν υψηλότερες στους ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως flutamide ή λιγότερες γραμμές ορμονικής θεραπείας (47-49).

Η αυξημένη δραστηριότητα της bicalutamide σε

ασθενείς που υποτροπιάζουν υπό flutamide αποδίδεται σε ενδογενείς διαφορές των φαρμάκων. Έχουν ήδη αναφερθεί η αυξημένη δεσμευτική συγγένεια του φαρμάκου με τον υποδοχέα ανδρογόνων (46), όπως και η διατήρηση της δραστηριότητας με τον μεταλλαγμένο υποδοχέα ανδρογόνων (36). Επιπλέον θεωρείται ότι η χορήγηση flutamide στον πλήρη ανδρογονικό αποκλεισμό προκαλεί εκλεκτική επιλογή κλώνων με μεταλλάξεις του υποδοχέα ανδρογόνων με αυξημένη ευαισθησία στην bicalutamide (50).

**Nilutamide.** Ο χρόνος ημιζωής είναι 56 ώρες και ενοχοποιείται για την εμφάνιση διάμεσης πνευμονίτιδας. Σε ορμονοάντοχο νόσο έχουν περιγραφεί ανταποκρίσεις 29% περίπου με δόση 200-300 mg ημερησίως (51,52). Ασθενείς με σύνδρομο απόσυρσης έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα ανταπόκρισης

**Megestrol acetate.** Είναι συνθετικό προγεστινοειδές, που μειώνει τα επίπεδα τεστοστερόνης μέσω πολλαπλών μηχανισμών. Αναστέλλει την έκκριση LH, την δράση της 5α-ρεδοουκτάσης και την δέσμευση της DHT με τους υποδοχείς (53,54). Σε υψηλές δόσεις έχει άμεση κυτταροτοξική δράση σε καρκινικά προστατικά κύτταρα *in vitro* (55).

Σε συνήθεις δόσεις (160-320 mg ημερησίως) αναφέρονται ανταποκρίσεις περίπου 14% σε μικρό αριθμό ασθενών (56). Με υψηλές δόσεις (1000 mg ημερησίως) αναφέρθηκαν ανταποκρίσεις 25-38% (57,58), αλλά σε μελέτη του CALGB, που συγκρίθηκαν 160 mg με 640 mg ημερησίως δεν διαπιστώθηκαν διαφορές στην ανταπόκριση και την επιβίωση, ενώ και η τοξικότητα ήταν μεγαλύτερη με τις υψηλές δόσεις (59).

## Οιστρογόνα

Τα οιστρογόνα καταστέλλουν την δράση της LHRH στην υπόφυση με αποτέλεσμα μείωση της έκκρισης γοναδοτροπινών και των τιμών τεστοστερόνης στον ορό. Οι υψηλές δόσεις οιστρογόνων ανταγωνίζονται τα ανδρογόνα στην δέσμευση του ανδρογονικού υποδοχέα και έχουν κυτταροτοξική δράση σε ανθρώπινα προστατικά κύτταρα *in vitro* (60).

Η διαιθυλστυλβηστρούλη (DES) ένα μη στεροειδές οιστρογόνο είναι εξ ίσου αποτελεσματική με την ορκεκτομή σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνωμα του προστάτη, αλλά με εμφάνιση θανατηφόρων καρδιαγγειακών και θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε 11% των ασθενών (61,62). Δόση 1 mg/ημ έδειξε την ίδια κλινική αποτελεσματικότητα με 5 mg/ημ, αλλά τα επίπεδα τεστοστερόνης ανέρχονται μετά θεραπεία 6-12 μηνών (63).

DES 1 mg/ημ δοκιμάστηκε σε 21 ασθενείς μετά

αποτυχία του πρώτου ορμονικού χειρισμού και 9 (43%) πέτυχαν μεγαλύτερη του 50% πτώση του PSA ορού (64), λόγω όμως των παρενεργειών του το φάρμακο δεν χρησιμοποιείται ευρέως.

## Αναστολείς του κυτοχρώματος P450

Επειδή 30% των κυκλοφορούντων στεροειδών ανδρογόνων προέρχονται από τα επινεφρίδια και παρά την ανάπτυξη ανθεκτικών κλώνων υπάρχουν κύτταρα ευαίσθητα στα ανδρογόνα, η χορήγηση αναστολέων της σύνθεσης των επινεφριδιακών ανδρογόνων είναι κλινικά ωφέλιμη (65).

**Κετοκοναζόλη.** Είναι παράγωγο του ιμιδαζολίου, που εκτός της αντιμυκητιασικής δράσης, αναστέλλει την σύνθεση των ανδρογόνων στα επινεφρίδια (66, 67) και έχει άμεση κυτταροξική δράση σε καρκινικά προστατικά κύτταρα *in vitro* (68). Χορηγούνται 600 to 1200 mg ημερησίως σε τρεις δόσεις προ του φαγητού, διότι το χαμηλό pH επιτρέπει την επαρκή απορρόφηση του φαρμάκου (69). Επειδή οι υψηλές δόσεις κετοκοναζόλης οδηγούν σε επινεφριδιακή ανεπάρκεια η συνήθως συχχορηγούμενη υδροκορτιζόνη δυσχεραίνει την αξιολόγηση των θεραπευτικών αποτελεσμάτων (70, 71). Η αποτελεσματικότητα είναι μέτρια (35-55% ανταποκρίσεις) με κριτήριο την πτώση του PSA, διάρκειας 3.5-8.5 μηνών (70,71,72). Η τοξικότητα είναι ιδιαίτερα ανασταλτικό στοιχείο στην απόφαση χορήγησης του φαρμάκου.

**Αμινογλουτεθιμίδη (AG).** Παρεμβαίνει σε πολλά στάδια της υδροξυλίωσης των γλυκοκορτικοειδών των επινεφριδίων, που επάγεται από το κυτόχρωμα P45073. Χορηγείται σε δόση 250 mg τέσσερις φορές ημερησίως με παράλληλη χορήγηση υδροκορτιζόνης. Σε μελέτη, προ της χρήσης του PSA σαν κριτηρίου ανταπόκρισης, από 119 ασθενείς με ορμονοανθεκτικό καρκίνωμα προστάτη ένας παρουσίασε ανταπόκριση και 14 σταθερότητα της νόσου (74). Όταν χορηγήθηκε αμέσως μετά την διακοπή του ανδρογονικού αποκλεισμού, 48-65% των ασθενών παρουσίασαν μείωση της τιμής του PSA μεγαλύτερη από 50% και αντικειμενική βελτίωση της σημειολογίας και συμπτωματολογίας (75,76).

**Κορτικοειδή.** Τα γλυκοκορτικοειδή (πρεδνιζόνη, δεξαμεθαζόνη και υδροκορτιζόνη) δι' αναστολής της έκκρισης ACTH, προκαλούν μείωση της στεροειδογένεσης στα επινεφρίδια, ενώ έχουν και άμεση κατασταλτική δράση επί των καρκινικών προστατικών κυττάρων προκαλώντας απορύθμιση του ενδοκυττάρου διαβιαστικού συστήματος (77,78).

Σε ασθενείς με ορμονοανθεκτικό καρκίνωμα προστάτη, 21-40% των ασθενών παρουσίασαν μείωση

της έντασης του πόνου και της χρήσης αναλγητικών, μετά χορήγηση πρεδνιζόνης 5-10 mg ημερησίως (79,80). Πτώση της τιμής του PSA, κατά 50%, παρατηρείται σε 20% περίπου αυτών των ασθενών με διάμεση διάρκεια 2-3 μήνες (77-81).

Η υδροκορτιζόνη, η συχορήγηση της οποίας με άλλους παράγοντες δημιουργεί αξιολογη σύγκυση στην αξιολόγηση των αποτελεσμάτων, έχει χορηγηθεί μόνη στο ένα σκέλος δύο μελετών φάσης III. Μείωση της τιμής του PSA κατά 50% παρατηρήθηκε σε 28% και 22% αντίστοιχα με ανάλογη βελτίωση των αποτελεσμάτων (82,83).

Το κλινικό όφελος από την χορήγηση δεξαμεθαζόνης (0.50-0.75 mg δύο ή τρεις φορές ημερησίως) αφορά σε 55-60% των ασθενών με ορμονοανθεκτικό καρκίνωμα, ενώ ανάλογη είναι η μείωση της τιμής του PSA κατά 50% (84,85).

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Πολλοί θεραπευτικοί παράγοντες μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε ασθενείς με ορμονοάντοχο αδενοκαρκίνωμα προστάτη. Η συνολική ανταπόκριση κυμαίνεται μεταξύ 20% και 60%. Συνιστάται η συνέχιση της καταστολής παραγωγής των εκ του όρχεως ανδρογόνων.

Οι ασθενείς που ελάμβαναν αντιανδρογόνα πρέπει να τα διακόπτουν και να παρακολουθούνται για την εμφάνιση του συνδρόμου απόσυρσης.

Επί προόδου της νόσου, χορήγηση ενός άλλου αντιανδρογόνου, αναστολέα του κυτοχρώματος P450, πρεδνιζόνης ή οιστρογόνων μπορεί να έχει κλινικό όφελος. Μη ανταπόκριση σ' ένα απ' αυτούς τους παράγοντες δεν αποκλείει την ανταπόκριση σε κάποιον άλλον. Οι παράγοντες αυτοί θα πρέπει να χορηγούνται διαδοχικά.

Οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται εάν είναι κατάλληλοι για την εισαγωγή τους σε θεραπευτικές μελέτες, εάν υπάρχουν.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Eisenberger, MA, Blumenstein, BA, Crawford, ED, et al. Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 1998; 339:1036.
- Crawford, ED, Eisenberger, MA, McLeod, DG, et al. A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma [published erratum appears in *N Engl J Med* 1989 Nov 16;321(20):1420]. *N Engl J Med* 1989; 321:419.
- Caubet, JF, Tosteson, TD, Dong, EW, et al. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: a meta-analysis of published randomized controlled trials using nonsteroidal antiandrogens. *Urology* 1997; 49:71.
- Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of 22 randomized trials with 3283 deaths in 5710 patients. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1995; 346:265.
- Manni A, Bartholomew M, Caplan R, et al. Androgen priming and chemotherapy in advanced prostate cancer: evaluation of determinants of clinical outcome. *J Clin Oncol* 1988; 6:1456.
- Smaletz, O, Scher, HI, Small, EJ, et al. Nomogram for overall survival of patients with progressive metastatic prostate cancer after castration. *J Clin Oncol* 2002; 20:3972.
- Scher, HI, Steineck, G, Kelly, WK. Hormone-refractory (D3) prostate cancer: refining the concept. *Urology* 1995; 46:142.
- Small, EJ, Vogelzang, NJ. Second-line hormonal therapy for advanced prostate cancer: a shifting paradigm. *J Clin Oncol* 1997; 15:382.
- Smith, PH, Bono, A, Calais da, Silva F, et al. Some limitations of the radioisotope bone scan in patients with metastatic prostatic cancer. A subanalysis of EORTC trial 30853. The EORTC Urological Group. *Cancer* 1990; 66:1009.
- Pollen, JJ, Witztum, KF, Ashburn, WL. The flare phenomenon on radionuclide bone scan in metastatic prostate cancer. *AJR Am J Roentgenol* 1984; 142:773.
- Figg, WD, Ammerman, K, Patronas, N, et al. Lack of correlation between prostate-specific antigen and the presence of measurable soft tissue metastases in hormone-refractory prostate cancer. *Cancer Invest* 1996; 14:513.
- Dawson, NA. Apples and oranges: building a consensus for standardized eligibility criteria and end points in prostate cancer clinical trials. *J Clin Oncol* 1998; 16:3398.
- Scher, HI, Mazumdar, M, Kelly, WK. Clinical trials in relapsed prostate cancer: defining the target. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88:1623.
- Kelly, WK, Scher, HI, Mazumdar, M, et al. Prostate-specific antigen as a measure of disease outcome in metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11:607.
- Smith, DC, Dunn, RL, Strawderman, MS, Pienta, KJ. Change in serum prostate-specific antigen as a marker of response to cytotoxic therapy for hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16:1835.
- Dawson, NA, Halabi, S, Hars, V, et al. Prostate specific antigen (PSA) decline as a predictor of survival: Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 9181 (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18:314.
- Bubley, GJ, Carducci, M, Dahut, W, et al. Eligibility and response guidelines for phase II clinical trials in androgen-independent prostate cancer: recommendations from the Prostate-Specific Antigen Working Group. *J Clin Oncol* 1999; 17:3461.
- Thalmann, GN, Sikes, RA, Chang, SM, et al. Suramin-induced decrease in prostate-specific antigen expression

- with no effect on tumor growth in the LNCaP model of human prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88:794.
19. Tannock, I, Gospodarowicz, M, Meakin, W, et al. Treatment of metastatic prostatic cancer with low-dose prednisone: evaluation of pain and quality of life as pragmatic indices of response. *J Clin Oncol* 1989; 7:590.
  20. Tannock, IF, Osoba, D, Stockler, MR, et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: A Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol* 1996; 14:1756.
  21. Sommers, SD, Ramsey, SD. A review of quality-of-life evaluations in prostate cancer. *Pharmacoeconomics* 1999; 16:127.
  22. Fowler, JE Jr, Whitmore, WF Jr. The response of metastatic adenocarcinoma of the prostate to exogenous testosterone. *J Urol* 1981; 126:372.
  23. Silver, RI, Straus FH, 2d, Vogelzang, NJ, et al. Response to orchiectomy following Zoladex therapy for metastatic prostate carcinoma. *Urology* 1991; 37:17.
  24. Chao, D, Harland, SJ. The importance of continued endocrine treatment during chemotherapy of hormone-refractory prostate cancer. *Eur Urol* 1997; 31:7.
  25. Taylor, CD, Elson, P, Trump, DL. Importance of continued testicular suppression in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11:2167.
  26. Hussain, M, Wolf, M, Marshall, E, et al. Effects of continued androgen-deprivation therapy and other prognostic factors on response and survival in phase II chemotherapy trials for hormone-refractory prostate cancer: A Southwest Oncology Group report. *J Clin Oncol* 1994; 12:1868.
  27. Kelly, WK, Scher, HI. Prostate specific antigen decline after antiandrogen withdrawal: the flutamide withdrawal syndrome. *J Urol* 1993; 149:607.
  28. Scher, HI, Kelly, WK. Flutamide withdrawal syndrome: its impact on clinical trials in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11:1566.
  29. Small, EJ, Srinivas, S. The antiandrogen withdrawal syndrome. Experience in a large cohort of unselected patients with advanced prostate cancer. *Cancer* 1995; 76:1428.
  30. Figg, WD, Sartor, O, Cooper, MR, et al. Prostate specific antigen decline following the discontinuation of flutamide in patients with stage D2 prostate cancer. *Am J Med* 1995; 98:412.
  31. Small, EJ, Carroll, PR. Prostate-specific antigen decline after casodex withdrawal: evidence for an antiandrogen withdrawal syndrome. *Urology* 1994; 43:408.
  32. Nieh, PT. Withdrawal phenomenon with the antiandrogen casodex. *J Urol* 1995; 153:1070.
  33. Schellhammer, PF, Kolvenbag, GJ. Serum PSA decline after Casodex withdrawal [letter; comment]. *Urology* 1994; 44:790.
  34. Huan, SD, Gerritzen, RG, Yau, JC, Stewart, DJ. Antiandrogen withdrawal syndrome with nilutamide. *Urology* 1997; 49:632.
  35. Bissada, NK, Kaczmarek, AT. Complete remission of hormone refractory adenocarcinoma of the prostate in response to withdrawal of diethylstilbestrol. *J Urol* 1995; 153:1944.
  36. Taplin, ME, Bubley, GJ, Shuster, TD, et al. Mutation of the androgen-receptor gene in metastatic androgen-independent prostate cancer. *N Engl J Med* 1995; 332:1393.
  37. Taplin, ME, Rajeshkumar, B, Woda, BA, et al. Androgen receptor analyses in androgen independent prostate cancer (AIPC): Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 9663 (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19:330A.
  38. Fenton, MA, Shuster, TD, Fertig, AM, et al. Functional characterization of mutant androgen receptors from androgen-independent prostate cancer. *Clin Cancer Res* 1997; 3:1383.
  39. Suzuki, H, Akakura, K, Komiya, A, et al. Codon 877 mutation in the androgen receptor gene in advanced prostate cancer: relation to antiandrogen withdrawal syndrome. *Prostate* 1996; 29:153.
  40. Taplin, M, Halabi, S, Rajeshkumar, B, et al. Androgen receptor mutations in androgen independent prostate cancer do not correlate with anti-androgen withdrawal response: Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 9663. (Abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20:435a.
  41. Zhao, XY, Malloy, PJ, Krishnan, AV, et al. Glucocorticoids can promote androgen-independent growth of prostate cancer cells through a mutated androgen receptor. *Nat Med* 2000; 6:703.
  42. Mahler, C, Verhelst, J, Denis, L. Clinical pharmacokinetics of the antiandrogens and their efficacy in prostate cancer. *Clin Pharmacokinet* 1998; 34:405.
  43. Labrie, F, Dupont, A, Giguere, M, et al. Benefits of combination therapy with flutamide in patients relapsing after castration. *Br J Urol* 1988; 61:341.
  44. Fowler, JE Jr, Pandey, P, Seaver, LE, Feliz, TP. Prostate specific antigen after gonadal androgen withdrawal and deferred flutamide treatment. *J Urol* 1995; 154:448.
  45. Fossa, SD, Slee, PH, Brausi, M, et al. Flutamide versus prednisone in patients with prostate cancer symptomatically progressing after androgen-ablative therapy: a phase iii study of the european organization for research and treatment of cancer genitourinary group. *J Clin Oncol* 2001; 19:62.
  46. Kolvenbag, GJ, Furr, BJ, Blackledge, GR. Receptor affinity and potency of non-steroidal antiandrogens: translation of preclinical findings into clinical activity. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 1998; 1:307.
  47. Scher, HI, Liebertz, C, Kelly, WK, et al. Bicalutamide for advanced prostate cancer: the natural versus treated history of disease. *J Clin Oncol* 1997; 15:2928.
  48. Joyce, R, Fenton, MA, Rode, P, et al. High dose bicalutamide for androgen independent prostate cancer: effect of prior hormonal therapy. *J Urol* 1998; 159:149.
  49. Kucuk, O, Fisher, E, Moinpour, CM, Coleman, D. Phase II trial of bicalutamide in patients with advanced prostate cancer in whom conventional hormonal therapy failed:

- a Southwest Oncology Group study (SWOG 9235). *Urology* 2001; 58:53.
50. Taplin, ME, Bublely, GJ, Ko, YJ, et al. Selection for androgen receptor mutations in prostate cancers treated with androgen antagonist. *Cancer Res* 1999; 59:2511.
  51. Desai, A, Stadler, WM, Vogelzang, NJ. Nilutamide: possible utility as a second-line hormonal agent. *Urology* 2001; 58:1016.
  52. Kassouf, W, Tanguay, S, Aprikian, AG. Nilutamide as second line hormone therapy for prostate cancer after androgen ablation fails. *J Urol* 2003; 169:1742.
  53. Geller, J, Albert, J, Geller, S, et al. Effect of megestrol acetate (Megace) on steroid metabolism and steroid-protein binding in the human prostate. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 43:1000.
  54. Leinung, MC, Liporace, R, Miller, CH. Induction of adrenal suppression by megestrol acetate in patients with AIDS. *Ann Intern Med* 1995; 122:843.
  55. Anderson, DG. The possible mechanisms of action of progestins on endometrial adenocarcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1972; 113:195.
  56. Osborn, JL, Smith, DC, Trump, DL. Megestrol acetate in the treatment of hormone refractory prostate cancer. *Am J Clin Oncol* 1997; 20:308.
  57. Johansson, JE, Andersson, SO, Holmberg, L. High-dose medroxyprogesterone acetate versus estramustine in therapy-resistant prostatic cancer: a randomised study. *Br J Urol* 1991; 68:67.
  58. Fossa, SD, Jahnsen, JU, Karlsen, S, et al. High-dose medroxyprogesterone acetate versus prednisolone in hormone-resistant prostatic cancer. A pilot study. *Eur Urol* 1985; 11:11.
  59. Dawson, NA, Conaway, M, Halabi, S, et al. A randomized study comparing standard versus moderately high dose megestrol acetate for patients with advanced prostate carcinoma: Cancer and Leukemia Group B study 9181. *Cancer* 2000; 88:825.
  60. Landstrom, M, Damber, JE, Bergh, A. Estrogen treatment postpones the castration-induced dedifferentiation of Dunning R3327-PAP prostatic adenocarcinoma. *Prostate* 1994; 25:10.
  61. Byar, DP. The Veteran's Administration Cooperative Urological Group's studies of carcinoma of the prostate. *Cancer* 1973; 32:1126.
  62. de Voogt, HJ, Smith, PH, Pavone-Macaluso, M, et al. Cardiovascular side effects of diethylstilbestrol, cyproterone acetate, medroxyprogesterone acetate and estramustine phosphate used for the treatment of advanced prostatic cancer: results from the European Organization for Research on Treatment of Cancer trials 30761 and 30762. *J Urol* 1986; 135:303.
  63. Byar, DP, Corle, DK. Hormone therapy for prostate cancer: results of the Veterans Administration Cooperative Urological Research Group studies. *NCI Monogr* 1988:165.
  64. Smith, DC, Redman, BG, Flaherty, LE, et al. A phase II trial of oral diethylstilbestrol as a second-line hormonal agent in advanced prostate cancer. *Urology* 1998; 52:257.
  65. Small, EJ, Vogelzang, NJ. Second-line hormonal therapy for advanced prostate cancer: a shifting paradigm. *J Clin Oncol* 1997; 15:382.
  66. De Coster, R, Caers, I, Coene, MC, et al. Effects of high-dose ketoconazole therapy on the main plasma testicular and adrenal steroids in previously untreated prostatic cancer patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1986; 24:657.
  67. Pont, A, Williams, PL, Azhar, S, et al. Ketoconazole blocks testosterone biosynthesis. *Arch Intern Med* 1982; 142:2137.
  68. Eichenberger, T, Trachtenberg, J, Toor, P, Keating, A. Ketoconazole: a possible direct cytotoxic effect on prostate carcinoma cells. *J Urol* 1989; 141:190.
  69. Blum, RA, D'Andrea, DT, Florentino, BM, et al. Increased gastric pH and the bioavailability of fluconazole and ketoconazole. *Ann Intern Med* 1991; 114:755.
  70. Small, EJ, Baron, AD, Fippin, L, Apodaca, D. Ketoconazole retains activity in advanced prostate cancer patients with progression despite flutamide withdrawal. *J Urol* 1997; 157:1204.
  71. Small, EJ, Baron, A, Bok, R. Simultaneous antiandrogen withdrawal and treatment with ketoconazole and hydrocortisone in patients with advanced prostate carcinoma. *Cancer* 1997; 80:1755.
  72. Harris, KA, Weinberg, V, Bok, RA, et al. Low dose ketoconazole with replacement doses of hydrocortisone in patients with progressive androgen independent prostate cancer. *J Urol* 2002; 168:542.
  73. Haynes, RC. Adrenocorticotrophic hormone; adrenocortical steroids and their synthetic analogs; inhibitors or the synthesis and actions of adrenocortical hormones. In: Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Gillman, AG, Rall, TW, Nies, AS, Taylor, P. (Eds), Pergamon Press, New York 1990. p.1458.
  74. Labrie, F, Dupont, A, Belanger, A, et al. Anti-hormone treatment for prostate cancer relapsing after treatment with flutamide and castration. Addition of aminoglutethimide and low dose hydrocortisone to combination therapy. *Br J Urol* 1989; 63:634.
  75. Sartor, O, Cooper, M, Weinberger, M, et al. Surprising activity of flutamide withdrawal, when combined with aminoglutethimide, in treatment of "hormone-refractory" prostate cancer [published erratum appears in *J Natl Cancer Inst* 1994 Mar 16;86(6):463]. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86:222.
  76. Figg, WD, Dawson, N, Middleman, MN, et al. Flutamide withdrawal and concomitant initiation of aminoglutethimide in patients with hormone refractory prostate cancer. *Acta Oncol* 1996; 35:763.
  77. Nishimura, K, Nonomura, N, Satoh, E, Harada, Y. Potential Mechanism for the Effects of Dexamethasone on Growth of Androgen-Independent Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:1739.
  78. Fakhri, M, Johnson, CS, Trump, DL. Glucocorticoids and treatment of prostate cancer: a preclinical and clinical review. *Urology* 2002; 60:553.



79. Tannock, I, Gospodarowicz, M, Meakin, W, et al. Treatment of metastatic prostatic cancer with low-dose prednisone: evaluation of pain and quality of life as pragmatic indices of response. *J Clin Oncol* 1989; 7:590.
80. Tannock, IF, Osoba, D, Stockler, MR, et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol* 1996; 14:1756.
81. Sartor, O, Weinberger, M, Moore, A, et al. Effect of prednisone on prostate-specific antigen in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Urology* 1998; 52:252.
82. Small, EJ, Meyer, M, Marshall, ME, et al. Suramin therapy for patients with symptomatic hormone-refractory prostate cancer: results of a randomized phase III trial comparing suramin plus hydrocortisone to placebo plus hydrocortisone. *J Clin Oncol* 2000; 18:1440.
83. Kantoff, PW, Halabi, S, Conaway, M, et al. Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the cancer and leukemia group B 9182 study. *J Clin Oncol* 1999; 17:2506.
84. Storlie, JA, Buckner, JC, Wiseman, GA, et al. Prostate specific antigen levels and clinical response to low dose dexamethasone for hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *Cancer* 1995; 76:96.
85. Nishimura, K, Nonomura, N, Yasunaga, Y, et al. Low doses of oral dexamethasone for hormone-refractory prostate carcinoma. *Cancer* 2000; 89:2570.

# Θεραπεία του ορμονοανθεκτικού καρκίνου προστάτου χωρίς ορμονική ευαισθησία (Hormonally insensitive)

Μ.Μ. Βασιλαματζής<sup>1</sup>, Ν.Δ. Αλεβιζόπουλος<sup>2</sup>, Κ.Δ. Πετράκη<sup>3</sup>

## Εισαγωγή

Το καρκίνωμα του προστάτου είναι σημαντικό παγκόσμιο πρόβλημα υγείας, δεδομένου ότι αποτελεί το συχνότερο κακόηθες νόσημα στις περισσότερες χώρες και την δεύτερη αιτία θανάτου από καρκίνο. Η American Cancer Society υπολόγισε ότι το 2003 θα διαγνωσθούν 220900 νέες περιπτώσεις της νόσου και 28900 άνδρες θα πεθάνουν από αυτήν (1). Η χρήση της ορμονικής θεραπείας στον καρκίνο του προστάτου κυμαίνεται ευρέως μεταξύ χωρών και θεραπευτικών κέντρων, ώστε αυτή να εφαρμόζεται είτε μόνον σε ασθενείς με μεταστατική νόσο, είτε στα πλαίσια συμπληρωματικής (adjuvant) ή πρωταρχικής (neo-adjuvant) αγωγής. Δεδομένης της χρήσεως ορμονικών χειρισμών ως συμπληρωματικής ή πρωταρχικής θεραπείας και λόγω της πρωιμότερης έναρξης χορηγήσεως ορμονικής θεραπείας στις ομάδες ασθενών με μεταστατική νόσο, είναι μεγάλος ο αριθμός ασθενών, οι οποίοι έχοντας καλό δείκτη δραστηριότητας, χρειάζονται άλλη θεραπεία μετά την ανάπτυξη ορμονοανθεκτικότητας της νόσου και την αποτυχία ορμονικών χειρισμών. Είναι ενδιαφέρον ότι μολονότι ορμονικές θεραπείες όταν χρησιμοποιούνται για πρώτη φορά σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο προστάτου, αποδεικνύονται ιδιαίτερα αποτελεσματικές, εντούτοις η διάμεση διάρκεια ανταποκρίσεως είναι περιορισμένη (< 2 χρόνων) και σχεδόν όλοι θα εμφανίσουν πρόοδο νόσου, ώστε η αναζήτηση και η εφαρμογή θεραπειών 2<sup>ης</sup> γραμμής είναι αναγκαίες. Η κατανόηση μηχανισμών ανάπτυξης ορμονοαντοχής βοήθησε στην ταυτοποίηση στόχων για ανάλογες θεραπείες. Από τον χρόνο εμφάνισης της ορμονοαντοχής η πρόγνωση των ασθενών είναι δυσμενής με διάμεση επιβίωση 9-12 μηνών. Όπως αναμένεται λόγω της διαφοράς εκτάσεως της νόσου

κατά την έναρξη των ορμονικών χειρισμών, διαφέρει η έκταση της νόσου στην φάση ανάπτυξης ορμονοαντοχής και αυτό επηρεάζει τα αποτελέσματα των θεραπειών στην φάση αυτή. Η θεραπεία του ορμονοανθεκτικού καρκινώματος του προστάτου αποτελεί ελκυστικό τμήμα της αντιμετώπισης της νόσου δοθέντος ότι στην κλινική πράξη έχουν εισαχθεί νέοι, υποσχόμενοι, χημειοθεραπευτικοί παράγοντες και αποτελέσματα πρόσφατων ερευνών σε μοριακό επίπεδο. Έτσι ενώ στο παρελθόν, 2<sup>ης</sup> γραμμής χημειοθεραπείες απεδείχθησαν αναποτελεσματικές, σήμερα νεώτερα χημειοθεραπευτικά και συνδυασμοί τους επάγουν σημαντικά ποσοστά ανταποκρίσεων (2, 3).

## ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΟΥ D 3I (ΟΡΜΟΝΟΑΝΘΕΚΤΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΧΩΡΙΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗ ΟΡΜΟΝΙΚΗΣ ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑΣ) - ΓΕΝΙΚΑ

Ο καρκίνος του προστάτου χαρακτηρίζεται στην πράξη ορμονοανθεκτικός χωρίς διατήρηση ορμονικής ευαισθησίας, όταν όλοι οι αποδεκτοί ορμονικοί χειρισμοί έχουν αποτύχει. Μέχρι πρόσφατα οι θεραπευτικές δυνατότητες για τους ασθενείς με ορμονοανθεκτικό καρκίνωμα προστάτου ήταν εξαιρετικά περιορισμένες. Σε προ 10ετίας δημοσιευθείσα ανασκόπηση, η εφαρμογή μονο-χημειοθεραπείας σε ασθενείς με ορμονοανθεκτικό καρκίνωμα προστάτου έδωσε εξαιρετικά πενιχρά αποτελέσματα, με συνολική ανταπόκριση περί το 8.7%, με διάστημα αξιοπιστίας 95%, μεταξύ 6.4%-9.0% (4). Ήδη με την εφαρμογή νέων χημειοθεραπευτικών παραγόντων και φαρμάκων κατά συγκεκριμένων στόχων σε κυτταρικό επίπεδο τα θεραπευτικά αποτελέσματα σε ασθενείς με ορμονοανθεκτικό καρκίνωμα προστάτου έχουν βελτιωθεί. Σ' αυτό εκτός της αποδεδειγμένης θεραπευτικής ικανότητας των νέων φαρμάκων έχουν συμβάλει ορισμένοι παράγοντες οι οποίοι διευκρινίσθηκαν με ακρίβεια τελευταία και οι οποίοι είναι:

- Η αποδοχή αποδεκτών κριτηρίων ανταποκρίσεως,
- Η καλύτερη συνεργασία μεταξύ κλινικών Ογκολό-

<sup>1</sup>Αναπληρωτής Διευθυντής Ογκολογικού Τμήματος, <sup>2</sup>Ειδικευόμενος Παθολογικής Ογκολογίας, <sup>3</sup>Επιμελήτρια Α', Παθολογοανατομικού Εργαστηρίου Γ.Ν.Α. "Ο Ευαγγελισμός"

- γων και Ουρολόγων,
- Η αναγνώριση της τοξικότητας και ο καθορισμός των θεραπευτικών ορίων του πλήρους ανδρογονικού αποκλεισμού και

Η ένταξη παραμέτρων ποιότητας ζωής στους τελικούς, εκτιμώμενους, στόχους των σύγχρονων μελετών (5).

Οι ασθενείς αυτοί είναι επιλέξιμοι για ένταξη σε κλινικά πρωτόκολλα χημειοθεραπείας, ιδίως εάν βρίσκονται σε καλό επίπεδο δραστηριότητας και διατηρούν ικανοποιητικό ποσό αιμοσφαιρίνης. Ευθύς εξ αρχής πρέπει να διευκρινισθεί ότι η πρόοδος στην ιστοπαθολογική διάγνωση των καρκινωμάτων βοήθησε στην διάκριση της υποομάδας του καρκινώματος με μεγάλη περιεκτικότητα σε νευροενδοκρινικά κύτταρα. Το μικροκυτταρικό καρκίνωμα του προστάτου είναι εξαιρετικά επιθετικός όγκος, σε νέους ασθενείς με μεταστάσεις κυρίως σε μαλακούς ιστούς και ταχεία, θανατηφόρο, εξέλιξη. Οι συγκεκριμένοι όγκοι δεν έχουν ορμονική ευαισθησία σε καμία φάση της φυσικής τους πορείας και πρέπει να αντιμετωπίζονται με πολυχημειοθεραπεία ανάλογη του μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονος. Για την δεδομένη υποομάδα δεν θα γίνει περαιτέρω αναφορά στην παρούσα μελέτη (6,7).

### ΜΟΝΟΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ ΠΡΟΣΤΑΤΟΥ D 3I

Επί καρκίνου προστάτου, ο καθορισμός δυσμενών προγνωστικών παραγόντων (PSA >20ng/ml, ή/ και Gleason score  $\geq$  8) βοήθησε στην διάκριση υποομάδας αυξημένου κινδύνου για ανάπτυξη ορμονοαντοχής με συνέπεια την πρώιμη ένταξη ασθενών σε προγράμματα χημειοθεραπείας (8).

Πρέπει να σημειωθεί ότι μέχρι σήμερα, δεν έχει απαντηθεί ικανοποιητικά το σημαντικότερο σχετικώς δίλημμα, το οποίο συνίσταται στην επιλογή του ιδανικού χρόνου ενάρξεως της χημειοθεραπείας (9). Η Prostate Specific Antigen Working Group εκτιμά ότι απαραίτητες προϋποθέσεις είναι η ανάδειξη αυξανόμενων τιμών PSA σε δύο διαδοχικές μετρήσεις σε διάστημα τουλάχιστον 4 εβδομάδων και τιμή PSA ορού  $\geq$  5ng/ml σε ασθενείς με καρκίνωμα προστάτου D 3I. Ασθενείς με κλινικά ευρήματα θα πρέπει να εκτιμώνται με ανάλογες ακτινολογικές εξετάσεις (10). Πολλές μελέτες καταλήγουν ότι ασθενείς με καλό δείκτη δραστηριότητας έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες να ωφεληθούν από την θεραπεία και να ανεχθούν καλύτερα τις παρενέργειές της. Στον σχεδιασμό της αντιμετώπισης της νόσου θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη ότι η ακτινοθεραπεία παραμένει

το βασικό μέσον αντιμετώπισης του πόνου. Επί περιορισμένης συμπτωματικής νόσου η ακτινοθεραπεία πρέπει να προηγείται και η χημειοθεραπεία να έπεται (11).

Πρέπει να σημειωθεί ότι η κλινική εικόνα ασθενών με προϊούσα νόσο, μετά από ορμονοθεραπεία 1<sup>ης</sup> γραμμής είναι διαφορετική σήμερα, λόγω εγκαίρως διαγνώσεως της υποτροπής πράγμα το οποίο συμβαίνει λόγω του συστηματικού προσδιορισμού του PSA ορού. Έχει παρατηρηθεί ότι ασθενείς οι οποίοι άρχισαν 1<sup>ης</sup> γραμμής ορμονοθεραπεία, λόγω αυξημένων τιμών του δείκτη χωρίς συμπτωματολογία, τείνουν να (όταν) μεταπίπτουν σε ορμονοανθεκτική φάση με ασυμπτωματική αύξηση του PSA. Αντίθετα ασθενείς οι οποίοι άρχισαν 1<sup>ης</sup> γραμμής ορμονοτικής χειρισμούς λόγω συμπτωματικής οστικής νόσου, όταν υποτροπιάζουν με ορμονοανθεκτική νόσο εμφανίζουν αύξηση του PSA ορού και προϊούσα οστική νόσο (12).

Είναι αναγκαίο να τονισθεί εξ αρχής, ότι οι πειραματικές εργασίες στο καρκίνωμα προστάτου και στην ορμονοανθεκτική νόσο κατ' επέκταση, είναι περιορισμένες. Σε μελέτη η οποία παρουσιάστηκε από το Medical Oncology Harbor – UCLA Medical Center Torrance Ca, στο ετήσιο συνέδριο της American Society of Clinical Oncology (ASCO), Atlanta Ge, το 1999 εξετάστηκαν όλα τα παρουσιασθέντα άρθρα στα συνέδρια της ASCO, από το 1994 έως και το 1998. Είναι ενδιαφέρον ότι έναντι των 1413 ανακοινώσεων και των 130 μελετών τυχαίας κατανομής ασθενών με θέματα σχετικά με τον καρκίνο μαστού, υπήρχαν μόνο 244 ανακοινώσεις και 24 μελέτες με τυχαία κατανομή έχουσες αντικείμενο τον καρκίνο του προστάτου. Ο συνολικός αριθμός των ασθενών οι οποίοι είχαν ενταχθεί σε μελέτες με αντικείμενο τον καρκίνο του μαστού και του προστάτου ήταν 95142 και 7888 αντιστοίχως στην υπό εξέταση 5ετία (13).

Τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα τα οποία χρησιμοποιούνται στον καρκίνο του προστάτου D 3I, με βάση τον μηχανισμό δράσεώς τους διακρίνονται σε δρώντα στα μικροσωληνάρια, σε αλκυλιούντες παράγοντες και αναστολείς των τοποϊσομερασών.

Είναι ενδιαφέρον ότι από τις αρχές της 10ετίας του 1980 αποδείχθηκε ότι η θεραπευτική χρήση αντιμεταβολιτών (π.χ. της methotrexate) είχε εξαιρετικά περιορισμένο όφελος.

Το συχνότερα χρησιμοποιηθέν φάρμακο της ίδιας ομάδας στην χημειοθεραπεία του ορμονοανθεκτικού καρκινώματος προστάτου χωρίς διατήρηση ορμονικής ευαισθησίας ήταν η **5-fluorouracil**. Τα ποσοστά συνολικής ανταποκρίσεως και στάσιμης νόσου κυμαίνονται περί το 12% και 24% αντιστοίχως. Το

φάρμακο έχει χρησιμοποιηθεί σε ποικιλία δόσεων και τρόπων χορηγήσεως, χωρίς αξιολογες διαφορές στα ποσοστά της επαγόμενης συνολικής ανταπόκρισεως (14, 15).

Πολυάριθμες ανασκοπήσεις έχουν αξιολογήσει τον ρόλο της χημειοθεραπείας στον καρκίνο προστάτου D 3I στην περίοδο προ της ευρείας χρησιμοποίησης του PSA ορού ως δείκτη ανταπόκρισεως της νόσου και τα αποτελέσματά τους ήταν ιδιαίτερως πενιχρά. Η κυριότερη ομάδα φαρμάκων της περιόδου αυτής ήταν οι αλκυλιούντες παράγοντες και ο συχνότερα χρησιμοποιηθείς εκπρόσωπός τους οι **νιτροζουρίες** (14).

Από τους αλκυλιούντες παράγοντες η **cyclophosphamide** έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως στην θεραπεία του ορμονοανθεκτικού καρκίνου προστάτου χωρίς ορμονική ευαισθησία. Μονοθεραπεία με cyclophosphamide σε δόση 1000 mg κάθε 3 εβδομάδες έδωσε ποσοστά μερικής υφέσεως και σταθερής νόσου 6% και 31% αντιστοίχως (16). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μελετών του National Prostate Cancer Project θεραπεία με, μόνο, cyclophosphamide πλεονεκτεί κάθε άλλης μονοχημειοθεραπείας εξαιτίας των ήπιων παρενεργειών τις οποίες προκαλεί. Η χορήγηση του φαρμάκου από του στόματος σε δόση 100 mg για 14 ημέρες κάθε 4 εβδομάδες προκάλεσε ανταπόκριση στο 60%, προκαλώντας μόνο μυελοτοξικότητα χαμηλού grade, σε πρόσφατη μελέτη (15). Είναι ενδιαφέρον ότι επανειλημμένες προσπάθειες αυξήσεως της αντινεοπλασματικής δραστηριότητας της cyclophosphamide με αύξηση των δόσεων έως και 4500 mg/m<sup>2</sup> IV απεδείχθησαν ατελέσφορες στην κλινική πράξη. Η εμπειρία από την χρησιμοποίηση άλλων αλκυλιούντων παραγόντων όπως η **ifosfamide** είναι εξαιρετικά περιορισμένη και πάντως όχι ιδιαίτερα ενθαρρυντική (14). Περιορισμένη δραστηριότητα και αυξημένη τοξικότητα εμφανίζουν και άλλοι αλκυλιούντες παράγοντες όπως η **melfalan** και οι **chloroethylnitrosoureas** (17).

Αντιβιοτικά της ομάδας των ανθρακυκλινών χρησιμοποιήθηκαν από την προ του PSA περίοδο. Στην περίοδο αυτήν η ανταπόκριση καθορίζετο από την βελτίωση των οστικών πόνων. Μονοθεραπεία με χαμηλές δόσεις **doxorubicin** είχε μικρή δραστηριότητα και έδωσε συνολικές ανταποκρίσεις μεταξύ 0% - 33%. Ανάλογα περιορισμένη δραστηριότητα έδειξαν τα ανάλογα της doxorubicin, η **idarubicin**, η **pirarubicin** και η **epirubicin** (17).

Θεραπεία με **αναστολείς της τοποϊσομεράσης I** (topotecan, irinotecan ή τα ανάλογα της camptothecin GI 147211 και GI 49893) αποδείχθηκε ελάχιστα έως μετρίως αποτελεσματική σε ασθενείς με καρκίνο

προστάτου D 3I (11). Σε μελέτη φάσεως II εκτιμήθηκε η χορήγηση **topotecan** 1.1 – 1.5 mg/m<sup>2</sup> /ενδοφλεβίως ημερησίως x 5 ημέρες σε 34 ασθενείς. Βιοχημική και αντικειμενική ανταπόκριση παρουσίασαν 6/34 (18%) και 1/13 ασθενείς αντιστοίχως. Η **irinotecan** δεν αποδείχθηκε δραστηρική σε κανένα από τους 15 ασθενείς με ορμονοανθεκτικό καρκίνωμα προστάτου, στους οποίους χορηγήθηκε (17).

Πολλά φάρμακα/συνδυασμοί, ιδίως στις Η.Π.Α. χορηγούνται επί συμπτωματικών ασθενών με αντικειμενικό και εξεταζόμενο στόχο, την επίτευξη κλινικού οφέλους. Στα πλαίσια αυτά ο συνδυασμός **mitoxantrone** (αναστολέως της τοποϊσομεράσης II) σε δόση 10-14mg/m<sup>2</sup> ενδοφλεβίως, κάθε 3-4 εβδομάδες και hydrocortisone ή prednisone χρησιμοποιείται ευρύτατα στην θεραπεία του ορμονοανθεκτικού καρκίνου του προστάτου χωρίς ορμονική ευαισθησία από το 1996. Σημαντικό πλεονέκτημα του συνδυασμού είναι η δυνατότητα χορηγήσεώς του σε μη νοσηλευμένους ασθενείς. Είναι σημαντικό ότι σε πρόσφατη μελέτη ο συνδυασμός έδωσε ποσοστά συνολικής ανταπόκρισεως, περί το 20%, με κριτήριο την πτώση της τιμής του PSA κατά > 50%. Η επαγόμενη τοξικότητα είναι ήπια και περιλαμβάνει ναυτία, ανορεξία και πτώση των μαλλιών. Ο συνδυασμός παρείχε κλινικό όφελος στο 38% των ασθενών έναντι 18% μονοθεραπείας με prednisone και πλεονεκτούσε της τελευταίας σε καλά σχεδιασμένη μελέτη κόστους - αποτελέσματος (11, 18, 19, 20).

Χημειοθεραπευτικά σχήματα με βάση το **cisplatinum** και ανάλογά του (**carboplatin**, **isopropyl-platinum**) έχουν χρησιμοποιηθεί συχνότατα σε ασθενείς με ορμονοανθεκτικό καρκίνωμα προστάτου χωρίς διατήρηση ορμονικής ευαισθησίας, δίχως ιδιαίτερα καλά αποτελέσματα και με αξιόλογη τοξικότητα (15). Το **JM-216** είναι ανάλογο του cisplatinum, το οποίο χορηγείται από του στόματος. Μεταξύ 22 ασθενών οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν με το φάρμακο υπήρχε μία αντικειμενική ανταπόκριση μεταξύ 9 ασθενών με μετρητή νόσο και 7(32%) ανταποκρίσεις με γνώμονα την πτώση του PSA > 50% (17).

Από τα αλκαλοειδή της vinca η **vincristine** έχει οριακή θεραπευτική χρησιμότητα, ενώ η συνολική ανταπόκριση με χρήση **vinblastine** και η **vindesine** ανέρχεται περίπου στο 20%. Καλύτερα φαίνονται τα πρώτα αποτελέσματα θεραπείας με **vinorelbine** με ποσοστά συνολικής ανταπόκρισεως περί το 30% (14, 21).

Μονοθεραπεία με **mitomycin-C**, αποδείχθηκε δραστηρική στο 21% σειράς ασθενών με ορμονοανθεκτικό καρκίνωμα προστάτου D 3I (22).

Θεραπεία με **paclitaxel** σε 24ωρη χορήγηση κάθε

3 εβδομάδες επάγει συνολική ανταπόκριση σε ποσοστό μόλις 4% (23). Χορήγηση paclitaxel ανά εβδομάδα φαίνεται να προκαλεί μείωση της τιμής του PSA ορού σε υψηλότερα ποσοστά σε σύγκριση με την θεραπεία ανά 3 εβδομάδες (24). Τα επεισόδια εμπύρετης ουδετεροπενίας είναι περί το 25% στην περίπτωση της 24ωρης χορηγήσεως, ενώ τα ποσοστά μυελοκαταστολής είναι πολύ χαμηλότερα όταν το φάρμακο χορηγείται ανά εβδομάδα (3).

Η **estramustine** δρα στα μικροσωληνάρια παρεμποδίζοντας την μίτωση, ενώ αναστέλλει την συσώρευση πυρηνικού υλικού και της p-γλυκοπρωτεΐνης. Το φάρμακο κυκλοφορεί συζευγμένο με estradiol ή nitrogen mustard. Μονοθεραπεία με estramustine χρησιμοποιήθηκε για πολλά χρόνια στην αντιμετώπιση του ορμονοανθεκτικού καρκίνου του προστάτου D 31 (3).

Μετα-ανάλυση 18 μελετών φάσεως II έδειξε ότι η αντικειμενική ανταπόκριση ασθενών στην estramustine ανήρχετο στο 19% (9). Εν προκειμένω είναι ιδιαίτερα ενδιαφέροντα τα αποτελέσματα πολυκεντρικής μελέτης από την Ιαπωνία. Μονοθεραπεία με χαμηλές δόσεις estramustine σε 83 ασθενείς έδωσε ποσοστά συνολικής ανταποκρίσεως 93.4%, με κριτήριο το PSA. Εντούτοις η συνολική τοξικότητα έφθανε στο 39.5% και το 32.1% των ασθενών αναγκάστηκε να διακόψει την θεραπεία (25).

Το προηγούμενο έτος δημοσιεύθηκαν αποτελέσματα μελέτης φάσεως I με χορήγηση estramustine phosphate ενδοφλεβίως σε 31 ασθενείς με ορμονοανθεκτικό καρκίνωμα προστάτου χωρίς διατήρηση ορμονικής ευαισθησίας. Στην μελέτη έγινε προσπάθεια διαβαθμισμένης αυξήσεως του φαρμάκου από 500 - 3000 mg/m<sup>2</sup>. Η φαρμακοκινητική της estramustine, και των μεταβολιτών της, estromustine, estradiol και estrone εκτιμήθηκαν 1 και 4 εβδομάδες μετά την θεραπεία. Κυριότερη τοξικότητα ήταν η περιναϊκή δυσανεξία, η οποία μειώνεται με την αύξηση του χρόνου χορηγήσεως του φαρμάκου. Άλλες συνήθεις τοξικότητες ήταν ηπατοτοξικότητα grade I και II, ναυτία, έμετοι, κακουχία υπόταση και εύκολη κόπωση, οι τελευταίες επί χορηγήσεως μεγάλων δόσεων του φαρμάκου. Ο χρόνος ημισείας ζωής της estromustine και της estramustine είναι 110 και 64 ώρες, αντιστοίχως. Δραστικές συγκεντρώσεις ενεργών μεταβολιτών του φαρμάκου επιτυγχάνονται επί χορηγήσεως δόσεων  $\geq$  2000 mg/m<sup>2</sup>. Οι συγγραφείς καταλήγουν ότι η ενδοφλέβια χορήγηση estramustine υπερτερεί της από του στόματος στην επίτευξη υψηλότερων συγκεντρώσεων του φαρμάκου στα μικροσωληνάρια (26).

Η **docetaxel** είναι το συνηθέστερα χρησιμοποιούμενο σήμερα χημειοθεραπευτικό, στην θεραπεία του

ορμονοάντοχου καρκίνου προστάτου D 31. Το φάρμακο δρα αναστέλλοντας την λειτουργία των μικροσωληναρίων, πιθανότατα συγκεντρώνεται σε αυξημένες πυκνότητες εντός των νεοπλασματικών κυττάρων του προστάτου, δεσμεύει την αντιαποπτωτική πρωτεΐνη Bcl-2 και υποβαθμίζει την λειτουργία ενός άλλου αντιαποπτωτικού μορίου, του Bcl-X<sub>L</sub> (27). Φαρμακοκινητικές μελέτες της docetaxel έδειξαν γραμμική σχέση του φαρμάκου ανεξαρτήτως δόσεως χορηγήσεως. Η docetaxel καθαίρεται μέσω ηπατικού μεταβολισμού, ώστε επί επηρεασμένης ηπατικής λειτουργίας απαιτείται προσαρμογή της δόσεως. Δεδομένης της συχνής οστικής προσβολής επί της νόσου, η εκτίμηση της ηπατικής λειτουργίας δεν πρέπει να γίνεται με κριτήριο την αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης (28). Η συνήθης δόση του φαρμάκου είναι 75-100mg/m<sup>2</sup> κάθε 3 εβδομάδες. Με την συγκεκριμένη δόση το 75% των ασθενών παρουσιάζει ουδετεροπενία grade IV, συνήθως βραχείας διάρκειας, η οποία και συνιστά την κύρια, περιορίζουσα την δόση τοξικότητα. Ερυθρότητα, στοματίτιδα και διάρροια αποτελούν τις υπόλοιπες σημαντικές, τοξικές παρενέργειες του φαρμάκου. Μονοθεραπεία με docetaxel σε δόση 75mg/m<sup>2</sup> κάθε 3 εβδομάδες σε 35 ασθενείς με προθεραπευτική τιμή PSA ορού > 20 ng/ml έδωσε ποσοστά συνολικής ανταποκρίσεως 46%, με γνώμονα την μείωση της τιμής του δείκτη. Η διάμεση διάρκεια επιβιώσεως όσων ανταποκρίθηκαν, ήταν 27 μήνες και η συνηθέστερη παρενέργεια της θεραπείας συνίστατο σε βραχείας διάρκειας ουδετεροπενία (29). Ποσοστά συνολικής ανταποκρίσεως περί το 40% σε συμπτωματικούς ασθενείς με κριτήριο την μείωση της τιμής του PSA ορού > 50% έδωσε και η μελέτη της US Oncology. Διάρροια και ουδετεροπενία εμφάνισε το 10% και το 3% αντιστοίχως των ασθενών της μελέτης (30). Θεραπευτικά πρωτόκολλα με docetaxel καταλήγοντα σε χαμηλότερα ποσοστά ανταποκρίσεως (31) πρέπει να ελέγχονται για το ποσοστό ασθενών οι οποίοι έλαβαν προηγουμένως άλλου είδους χημειοθεραπεία ή / και ακτινοθεραπεία ή είχαν επηρεασμένο δείκτη δραστηριότητας, κατά την είσοδό τους στην μελέτη.

Στη θεραπεία του ορμονοανθεκτικού καρκίνου προστάτου D 31 εξετάστηκε τελευταία ο ρόλος της **temozolamide**, αλκυλιούντος παράγοντος χορηγούμενου από του στόματος. Τα πρώτα αποτελέσματα ήταν εξαιρετικά απογοητευτικά και, ήδη, η χρησιμοποίησή του στην αντιμετώπιση του ορμονοανθεκτικού καρκίνου προστάτου χωρίς ορμονική ευαισθησία δεν συνιστάται (32).

Τελευταία, αποτελέσματα ενθαρρυντικά για έρευνα στο προσεχές μέλλον, έδωσε η gemcitabine: Mo-

νοθεραπεία με το φάρμακο, προκάλεσε ανταποκρίσεις σε ποσοστό 7%, επί ασθενών με ορμονοανθεκτικό καρκίνο προστάτου D 3I (33).

Ενδεικτικά αποτελέσματα μελετών μονοχημειοθεραπείας σε ασθενείς με ορμονοανθεκτικό καρκίνο προστάτου χωρίς ορμονική ευαισθησία, δίδονται στον Πίνακα 1. Στον πίνακα δεν περιλαμβάνονται μελέτες με ασθενείς με μόνο οστική νόσο (5).

**ΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ ΠΡΟΣΤΑΤΟΥ D 3I**

Η φωσφορική estramustine συνετέθη με βάση την υπόθεση της αυξημένης δραστηριότητας ενός αλκυλιούντος παράγοντα επί κυττάρων τα οποία εμφανίζουν οιστρογονικούς υποδοχείς. Μολονότι μονοθεραπεία με estramustine είναι ανεπαρκής στην επίτευξη ικανοποιητικών ποσοστών ανταποκρίσεως (34), μελέτες in vitro έχουν δείξει αυξημένη συνέργεια μεταξύ estramustine και φαρμάκων δρώντων στα μικροσωληνάρια όπως τα αλκαλοειδή της vinca και οι taxanes (35, 36).

Τα πρώτα ενθαρρυντικά αποτελέσματα από τους συνδυασμούς της estramustine δημοσιεύθηκαν στις αρχές της προηγούμενης 10ετίας, οπότε ανακοινώθηκαν ποσοστά συνολικής ανταποκρίσεως έως και 30% όταν το φάρμακο χορηγήθηκε με vinblastine. Οι αισιόδοξες προοπτικές αμφισβητήθηκαν αρχικά και για βραχύ χρονικό διάστημα, όταν ανάλογα ποσοστά ανταποκρίσεως (21%) έδωσε μονοθεραπεία με 5ήμερη χορήγηση vinblastine (37), αλλά σε επανειλημμένες σχετικές μελέτες φάσεως III την τελευταία δετία ο συνδυασμός **estramustine + vinblastine** αποδείχθηκε ιδιαίτερα δραστήσιμος με ποσοστά ανταποκρίσεως βασισμένης στην πτώση της τιμής του PSA, 54-61%, αν και χωρίς σημαντική αύξηση της επιβιώσεως (38, 39). Το 1999 δημοσιεύθηκαν αποτελέσματα επί 201 ασθενών με ορμονοανθεκτικό καρκίνωμα

προστάτου χωρίς διατήρηση ορμονικής ευαισθησίας, οι οποίοι με τους κανόνες διπλής τυφλής μελέτης έλαβαν vinblastine 4 mg/m<sup>2</sup> κάθε εβδομάδα για 6 εβδομάδες ανά 8 εβδομάδες μόνη ή σε συνδυασμό με estramustine 600 mg/m<sup>2</sup> κάθε ημέρα για 6 εβδομάδες ανά 8 εβδομάδες. Η διάμεση επιβίωση ήταν 11.9 και 9.2 μήνες και ο χρόνος πέραν του οποίου τεκμηριώμετο προϊούσα νόσος ήταν 3.7 και 2.2 μήνες (p < 0.0001) για τις ομάδες του συνδυασμού και της μονοθεραπείας, αντιστοίχως. Πτώση του PSA ≥ 50% επί 3 μήνες τουλάχιστον παρατηρήθηκε στο 25.2% και το 3.2% (p < 0.0001) για τις δύο ομάδες αντιστοίχως. Η ουδετεροπενία ήταν μικρότερη στην ομάδα του συνδυασμού, σε βαθμό στατιστικά πολύ σημαντικό (p < 0.0001) σε αντίθεση με την ανάπτυξη ναυτίας (p = 0.0002) ή περιφερικών οιδημάτων (p = 0.005), παρενέργειες οι οποίες ήταν σπανιότερες στην ομάδα της μονοθεραπείας με vinblastine (40).

Σε μελέτη, επί 23 ασθενών διάμεσης ηλικίας 69(50-83) ετών, η χορήγηση εβδομαδιαίως **vinorelbine και estramustine** προ και αμέσως μετά την vinorelbine, προκάλεσε ανταπόκριση με κριτήριο την τιμή του PSA, σε ποσοστό 70% (17/21 αξιολογήσιμους ασθενείς) και διάμεσο διάστημα ανταποκρίσεως 4 μήνες. Η εκτιμώμενη διάμεση επιβίωση ήταν 15.1 μήνες και το ποσοστό αναμενόμενης ετήσιας επιβιώσεως 71%. Η τοξικότητα συνίστατο σε περιφερικά οιδήματα και ουδετεροπενία τα οποία εμφανίσθηκαν στο 48% και το 13% των χημειοθεραπευτικών κύκλων, αντιστοίχως (41, 42).

Το προηγούμενο έτος ερευνητές από το Πανεπιστήμιο του Tokyo, δημοσίευσαν ανασκόπηση των θεραπευτικών πρωτοκόλλων της τελευταίας 30ετίας με συνδυασμούς estramustine με vinblastine, vinorelbine, doxorubicin και cyclophosphamide. Οι συγγραφείς κατέληξαν ότι οι συνδυασμοί έδωσαν ποσοστά ανταποκρίσεως 25% - 58% με κριτήριο την πτώση του PSA, αλλά συνοδεύονταν από υψηλή τοξικότητα (25).

**ΠΙΝΑΚΑΣ 1.** Αποτελέσματα μονοχημειοθεραπείας σε ορμονοανθεκτικό καρκίνο προστάτου D 3I

ΠΑΡΑΓΩΝ	ΣΧΗΜΑ	Σ.Α.	Δ.Χ.Π.Ν.	Σ.Ε.	ΑΝΑΚΟΥΦΙΣΗ
Gemcitabine	1gr/m <sup>2</sup> d 1,8,15 ανά 28 μέρες	1/20	<4 μήνες	Δεν δίνεται	Δεν δίνεται
CBDCA	150mg/m <sup>2</sup> ανά εβδομάδα	4/25	7 μήνες	Δεν δίνεται	Δεν δίνεται
CBDCA	400mg/m <sup>2</sup> ανά 21 μέρες	3/28	Δεν δίνεται	Δεν δίνεται	Δεν δίνεται
Mitomycin-C	12mg/m <sup>2</sup> ανά 4 εβδομάδες	7/26	2.1 μήνες	10.6 μήνες	10/26
VP-16	50mg/m <sup>2</sup> /d x 21 μέρες ανά 4 εβδομάδες	2/22	Δεν δίνεται	7.1 μήνες	Δεν δίνεται
Vinorelbine	25mg/m <sup>2</sup> ανά εβδομάδα	3/47	2.8 μήνες	7.4 μήνες	Δεν δίνεται
Paclitaxel	135-150mg/m <sup>2</sup> x 24 ώρες ανά 21 μέρες	1/23	Δεν δίνεται	9 μήνες	Όχι

CBDCA = Carboplatin, Δ.Χ.Π.Ν. = Διάμεσος χρόνος προόδου νόσου.

Από: Logothetis C and Millikan RE. Chemotherapy in the management of prostate cancer. In: Prostate and renal cancer, benign prostatic hyperplasia, erectile dysfunction and basic research. An update. Ed: Bangma Ch. H and Newling DWW. The Parthenon publishing group, New York 2003, pp 428-435.

Ο συνδυασμός **estramustine + etoposide** φαίνεται δραστηρικός στην πρόκληση αυξημένων ποσοστών συνολικής ανταποκρίσεως σε ασθενείς με ορμονοανθεκτικό καρκίνωμα προστάτου D 3I, μολονότι δεν έχει αποδειχθεί αύξηση της συνολικής επιβίωσης σε μελέτες με τυχαία κατανομή ασθενών (14). Η χορήγηση από του στόματος των δύο φαρμάκων επάγει ανταποκρίσεις σε ποσοστά 40% - 50% σε ανακρινόμενα κέντρα. Σε πολυκεντρική μελέτη αναλύθηκαν τα αποτελέσματα από την θεραπευτική χορήγηση estramustine + etoposide σε 55 ασθενείς οι οποίοι εισήλθαν στην μελέτη στο 4μηνο από 1/3/1996 - 1/7/1996. Ανταπόκριση της μετρητής νόσου και αξιόλογη μείωση της τιμής του PSA εμφάνισαν το 22% και το 50% αντιστοίχως. Η τοξικότητα του συνδυασμού ήταν αξιόλογη: Υπήρχαν 2 τοξικοί θάνατοι, ενώ το 20% των ασθενών εμφάνισε ουδετεροπενία grade 3 ή 4, το 10% οίδημα grade 3 ή 4 και το 6% είχε ένα τουλάχιστον επεισόδιο θρομβοπενίας (43). Σε καλά σχεδιασμένη μελέτη φάσεως II επί 62 ασθενών οι οποίοι αντιμετώπισθηκαν με τον συνδυασμό, η διάμεση συνολική επιβίωση ήταν 56 εβδομάδες (44). Ανάλογα ήταν τα αποτελέσματα

Ελληνικής μελέτης σε 56 ασθενείς. Οι συγγραφείς περιγράφουν ποσοστό συνολικής ανταποκρίσεως της μετρητής νόσου 45% και μείωση της τιμής του PSA > 50%, στο 58% των ασθενών (45).

Η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού **estramustine + epirubicin + cisplatin** στον ορμονοανθεκτικό καρκίνο προστάτου χωρίς ορμονική ευαισθησία, δοκιμάστηκε σε 28 ασθενείς ηλικίας < 70 ετών δείκτη δραστηριότητας < 2 κατά ECOG και αναμενόμενη επιβίωση > 3 μηνών. Ένδεκα (39%) ασθενείς εμφάνισαν μερική ύφεση, διάμεσης διάρκειας 11 (6-25) μηνών, ενώ η διάμεση συνολική επιβίωση ήταν 15 μήνες. Η τοξικότητα ήταν αποδεκτή και δεν παρατηρήθηκαν θάνατοι εξ αυτής (46).

Από τα παραπάνω εκτιμάται ότι η estramustine είναι απαραίτητο συστατικό οποιασδήποτε δραστηρικής χημειοθεραπείας του ορμονοανθεκτικού καρκίνου προστάτου D 3I. Για τον λόγο αυτό χορηγήθηκε σε συνδυασμούς με πολλά άλλα φάρμακα την τελευταία 12ετία. Τα αποτελέσματα των σημαντικότερων σχετικών μελετών δίδονται στον Πίνακα 2 και από αυτά φαίνεται ότι:

1. οι συνδυασμοί **estramustine με taxanes** προκαλούν

**ΠΙΝΑΚΑΣ 2.** Χημειοθεραπευτικοί συνδυασμοί με βάση την estramustine σε ασθενείς με ορμονοανθεκτικό καρκίνωμα προστάτου

ΣΥΓΓΡΑΦΕΑΣ	ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ	A.A.	ΠΤΩΣΗ PSA 50%	Σ.Α.(M.N.)
Hudes et al	E+V	36	61	14
Amato et al	E+V	31	46	23
Seidmon et al	E+V	25	54	40
ΣΥΝΟΛΟ	E+V	92	54	24
Pienta et al	E+ETOP	42	52	50
Pienta et al	E+ETOP	62	39	53
Dimopoulos et al	E+ETOP	56	59	42
Cruciani et al	E+ETOP	45	86	57
ΣΥΝΟΛΟ	E+ETOP	205	56	49
Hudes et al	E+P	34	53	44
Natale et al	E+D	13	77	60
Kreis et al	E+D	17	82	17
Petrylak et al	E+D	34	63	28
ΣΥΝΟΛΟ	E+D	64	71	31
Kelly et al	E+P+C	26	73	64
Smith et al	E+ETOP+P	40	65	45
Savarese et al	E+D+DEX	47	69	NR
Reese et al	E+VINO	14	50	NR
Natale et al	E+VINO	11	55	50
Carles et al	E+VINO	25	38	0
ΣΥΝΟΛΟ	E+VINO	50	45	14
Colleoni et al	E+ETOP+VINO	25	56	NR

A.A. = Αριθμός Ασθενών, Σ.Α.(M.N.) = Συνολική Ανταπόκριση (Μετρητής Νόσου), V = Vinblastine, E = Estramustine, ETOP = Etoposide, P = Paclitaxel, D = Docetaxel, C = Carboplatin, DEX = Dexamethasone, VINO = Vinorelbine, NR = Δεν δίνεται

Από: Small EJ, Reese DM, Vogelzang NJ. Hormone-refractory prostate cancer: an evolving standard of care. *Semin Oncol* 1999, 26: 61-67, και Smith DC. *Chemotherapy for advanced prostate cancer. 36<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, 2000, New Orleans, LA. Educational Book, pp 585-594.*

- το μέγιστο όφελος στην θεραπεία του ορμονοανθεκτικού καρκινώματος προστάτου,
2. όταν ως δείκτης ανταπόκρισεως χρησιμοποιείται η μείωση των τιμών του PSA ορού, ο συνδυασμός **estramustine + docetaxel** είναι ο καλύτερος, ενώ όταν η ανταπόκριση της νόσου προσδιορίζεται κατά τους κλασσικούς ορισμούς της Ογκολογίας, ο συνδυασμός **estramustine + paclitaxel + carboplatin** ήταν ο υπέρτερος, με δεύτερο κατά σειρά δραστηριότητας, τον συνδυασμό **estramustine + docetaxel**, και
  3. μολονότι οι περισσότεροι συνδυασμοί επάγουν αξιολογητή πτώση της τιμής του PSA ορού, αποτυγχάνουν να προκαλέσουν κλινική ανταπόκριση σε ποσοστό μεγαλύτερο του 60% των ασθενών (17, 47).

Η τοξικότητα της estramustine συνίσταται σε ναυτία, εμέτους και εν τω βάθει φλεβικές θρομβώσεις. Σε μελέτη φάσεως II, χορήγηση συνδυασμού estramustine + docetaxel προκάλεσε εγκεφαλικά επεισόδια ή εν τω βάθει φλεβικές θρομβώσεις σε 4/35 ασθενείς. Η προσπάθεια προλήψεως της τοξικότητας περιλαμβάνει την χορήγηση μειωμένων δόσεων του φαρμάκου και την παράλληλη χρήση αντιπηκτικών του τύπου της ασπιρίνης ή της warfarin (9, 47, 48).

Οι περισσότερες μελέτες πολυχημειοθεραπείας με βάση την docetaxel, αφορούν συνδυασμούς του φαρμάκου με estramustine. Η μέγιστη ανεκτή δόση της docetaxel είναι 70mg/m<sup>2</sup> κάθε 3 εβδομάδες. Η έκβαση είναι καλύτερη επί χορήγησης υψηλότερων δόσεων docetaxel και φτάνει έως το 80% όταν ως δείκτης ανταπόκρισεως χρησιμοποιείται το PSA ορού. Σε μελέτη φάσεως I συνδυασμός docetaxel κάθε 3 εβδομάδες και estramustine για τις 5 πρώτες ημέρες κάθε κύκλου προκάλεσε αξιολογητή μείωση του PSA κατά 63%, συμπτωματική ανακούφιση των οστικών πόνων των ασθενών κατά 50% και ανταπόκριση της μετρητής νόσου κατά 40% (36, 49). Σε μελέτη φάσεως II, χορήγηση συνδυασμού estramustine + docetaxel σε 35 ασθενείς, προκάλεσε ετήσια επιβίωση στο 77% (48). Σε άλλη μελέτη με τυχαία κατανομή 47 ασθενών, από τους οποίους οι 40 ήταν αξιολογήσιμοι για ανταπόκριση, της Cancer and Leukemia Group B, συγκρίθηκε η χορήγηση μόνο docetaxel 70mg/m<sup>2</sup> + dexamethasone κάθε εβδομάδα έναντι συνδυασμού docetaxel + dexamethasone + hydrocortisone, με προσθήκη estramustine για τις 5 πρώτες ημέρες κάθε χημειοθεραπευτικού κύκλου. Η hydrocortisone χορηγήθηκε σε όλη την διάρκεια του χημειοθεραπευτικού κύκλου. Προϋποθέσεις εντάξεως ασθενών στην μελέτη ήταν να είναι ασυμπτωματικοί, να είχαν PSA ορού > 8ng/ml και παθολογικό σπινθηρογράφημα

οστών. Συνολική ανταπόκριση παρατηρήθηκε στο 70% των ασθενών, αλλά το 40% του συνόλου εμφάνισε ουδετεροπενία και πολλοί εκ των ασθενών ασυμπτωματική υπεργλυκαιμία grade 3. Οι συγγραφείς περιέγραψαν και 2 επεισόδια εν τω βάθει φλεβικής θρομβώσεως στον πληθυσμό (46). Σε πρόσφατη μελέτη επί 83 ασθενών, ο συνδυασμός docetaxel + estramustine, προκάλεσε συνολική ανταπόκριση στο 77%, αλλά με υψηλό ποσοστό (41%) ουδετεροπενίας (25). Η Southwest Oncology Group πρόσφατα άρχισε μελέτη φάσεως III με τυχαία κατανομή ασθενών μεταξύ δύο θεραπευτικών σκελών: **docetaxel + estramustine**, έναντι **mitoxantrone + prednisone** (9).

Με βάση προκλινικές μελέτες οι οποίες απέδειξαν συνεργεία **paclitaxel + estramustine**, συνδυασμός των δύο φαρμάκων χρησιμοποιήθηκε στην κλινική πράξη. Η παρατηρηθείσα συνολική ανταπόκριση με κριτήριο την πτώση του PSA ορού >50% και την μείωση της μετρητής νόσου κυμαίνεται από 53%-64% και 44%-58% αντιστοίχως (3, 51, 52).

Στο ετήσιο συνέδριο της American Society of Clinical Oncology, στο San Francisco, Ca, το 2001, ανακοινώθηκαν αποτελέσματα θεραπείας με μόνο paclitaxel και σε συνδυασμό με estramustine. Τα ποσοστά ανταπόκρισεως ήταν 25% και 48% αντιστοίχως, με κριτήριο την πτώση του PSA ορού (53). Είναι ενδιαφέρον ότι η χορήγηση estramustine 600mg/m<sup>2</sup> από του στόματος κάθε μέρα και paclitaxel 120mg/m<sup>2</sup> στάγδην ενδοφλεβίως για 96 ώρες κάθε 3 εβδομάδες, προκάλεσε συνολική ανταπόκριση σε ποσοστό 53% με γνώμονα την μείωση του PSA ορού, διάμεση ανταπόκριση και διάμεση επιβίωση 37 και 69 εβδομάδες αντιστοίχως (51). Ο συνδυασμός αποδείχθηκε δραστηριότερος όταν η paclitaxel χορηγήθηκε ανά εβδομάδα σε δόση 90mg/m<sup>2</sup> και η estramustine την προηγούμενη ημέρα, την ίδια και την επόμενη της εγχύσεως της paclitaxel. Το επιτευχθέν ποσοστό μερικής υφέσεως, βασισμένης στο PSA ορού, ήταν 62% (54). Στο University of Michigan σχεδιάστηκε θεραπευτικό πρωτόκολλο φάσεως II, το οποίο συνίστατο στην, ανά 3 εβδομάδες, χορήγηση estramustine 280mg x 2/ ημερησίως + etoposide 100mg/, ημερησίως από του στόματος επί 7 ημέρες και paclitaxel 135mg/m<sup>2</sup> ενδοφλεβίως. Μεταξύ των 37 ασθενών οι οποίοι ήταν εκτιμήσιμοι για ανταπόκριση, παρατηρήθηκε συνολική ανταπόκριση σε ποσοστό 45%, διάμεση διάρκεια ανταπόκρισεως 3.2 μήνες και προβλεπόμενη διάμεση επιβίωση 12.8 μήνες. Είναι ενδιαφέρον ότι οι συγγραφείς εκτίμησαν, ότι η αιματολογική τοξικότητα των ασθενών, συνδεόταν ευθέως με την ύπαρξη ηπατικών μεταστάσεων (55).

Ενδεχομένως στο προσεχές μέλλον, να αποδειχθεί



πολύ χρήσιμη θεραπευτικά η βιολογική ενίσχυση των αλκυλιούντων παραγόντων με χρήση **ενδοκυτταρίων ανταγωνιστών της ισταμίνης** όπως είναι η N,N-diethyl-2-[4-(phenylmethyl) phenoxy] ethamine (DPPE). Καλά σχεδιασμένη μελέτη απέδειξε ότι ο συνδυασμός έχει χαμηλή τοξικότητα και σημαντική δραστηριότητα: Μεταξύ 7 ασθενών με μετρητή νόσο σε μαλακούς ιστούς παρατηρήθηκαν 5 μερικές υφέσεις, ενώ από 16 ασθενείς με οστικές μεταστάσεις 1 εμφάνισε πλήρη ύφεση και 2 μερική ύφεση. Είναι ιδιαίτερα σημαντικό ότι το 85% των ασθενών με οστικούς πόνους παρουσίασε αξιόλογη βελτίωση με την θεραπεία (56).

Μελέτες με τυχαία κατανομή ασθενών στις οποίες συγκρίθηκε μόνη **cyclophosphamide**, έναντι **cyclophosphamide + doxorubicin + methotrexate** ή έναντι **cyclophosphamide + 5-FU + methotrexate**, έδειξαν μικρή υπεροχή υπέρ των συνδυασμών, χωρίς σημαντικές διαφορές στην επιβίωση μεταξύ των ασθενών στα δύο σκέλη (17).

Ο συνδυασμός από του στόματος **cyclophosphamide + prednisone + diethylstilbestrol 1mg/ ημερησίως**, είναι καλά ανεκτός και έδωσε βιοχημική ανταπόκριση σε ποσοστό 39% επί 54 ασθενών με ορμονοανθεκτικό καρκίνωμα προστάτου χωρίς ορμονική ευαισθησία (57).

Σε μελέτη έγινε προσπάθεια καταγραφής της δραστηριότητας και τοξικότητας του συνδυασμού **doxorubicin 40 mg/m<sup>2</sup>** και προοδευτικά αυξανόμενων δόσεων **cyclophosphamide (800 – 2000 mg/m<sup>2</sup>)**, με υποστήριξη αυξητικού παράγοντα G-CSF. Αντικειμενική ανταπόκριση εμφάνισαν 5/15(33%) ασθενείς με μετρητή νόσο, ενώ 16/35(46%) και 10/35(28.6%) εμφάνισαν μείωση της τιμής του PSA > 50% και > 75% αντιστοίχως. Η διάμεση επιβίωση του συνόλου των ασθενών ήταν 11 μήνες, η διάμεση επιβίωση όσων παρουσίασαν μείωση του PSA > 50% ήταν 23 μήνες έναντι μόνον 7 μηνών (p =0.02) όσων δεν εμφάνισαν μείωση του δείκτη. Η τοξικότητα ήταν κυρίως αιματολογική με προεξέχουσα την ουδετεροπενία και την εμπύρετη ουδετεροπενία. Ασθενείς οι οποίοι είχαν λάβει προηγουμένως ακτινοθεραπεία ελάσσονος πύελου εμφάνιζαν χαμηλότερη μέγιστη ανεκτή δόση της **cyclophosphamide**, μολονότι η αιματολογική τοξικότητα δεν διέφερε ουσιωδώς στις δύο ομάδες (58).

Όλοι, οι μέχρι πρόσφατα χρησιμοποιηθέντες, **συνδυασμοί της mitoxantrone** επετύγχαναν σημαντικά ποσοστά ανταποκρίσεως αλλά δεν αύξησαν ουσιωδώς την συνολική επιβίωση σε ασθενείς με καρκίνωμα προστάτου D 3I, η οποία κυμαίνεται μεταξύ 10-12 μήνες παρόμοια θεραπείας με κορτιζόνη σε ιστορικούς μάρτυρες (3). Για τον λόγο αυτόν τελευταία, έγινε προσπάθεια χορηγήσεως συνδυασμού **mitoxan-**

**trone** σε αυξημένη δόση 17-21 mg/m<sup>2</sup> ενδοφλεβίως κάθε 3 εβδομάδες, (ανάλογα με το αν είχε προηγηθεί ή όχι ακτινοθεραπεία στην ελάσσονα πύελο) με **hydrocortisone 40 mg/m<sup>2</sup>** ημερησίως, σε διαιρημένες δόσεις και GM-CSF προφυλακτικά, 500 μg/ ημερησίως για ≥ 10 ημέρες, αρχής γενομένης από την τρίτη ημέρα κάθε χημειοθεραπευτικού κύκλου. Μερική ανταπόκριση της μετρητής νόσου στην ομάδα χωρίς προηγούμενη ακτινοθεραπεία της ελάσσονος πύελου ήταν 33% ενώ πτώση του PSA ≥ 50% και ≥ 75% παρουσίασε το 50% και το 35% των ασθενών αντιστοίχως. Τα ποσοστά συνολικής ανταποκρίσεως και μειώσεως της τιμής του PSA ≥ 50% και ≥ 75% για την ομάδα με προηγούμενη ακτινοθεραπεία στην ελάσσονα πύελο ήταν 24%, 48% και 35% αντιστοίχως. Η διάμεση επιβίωση ήταν 12 και 14 μήνες για τις δύο ομάδες. Η σημαντικότερη τοξικότητα του συνδυασμού ήταν η θρομβοπενία, εκ της οποίας το 13% των ασθενών αναγκάστηκε να διακόψει την θεραπεία (59).

Η **doxorubicin** συνδυάστηκε με ποικίλα φάρμακα σε διάφορα θεραπευτικά πρωτόκολλα με εύρος συνολικής ανταποκρίσεως από 14% - 48% (17).

Ο συνδυασμός **ketoconazole + doxorubicin** χρησιμοποιήθηκε μετά την παρατήρηση ότι σε κυτταρικές σειρές, η χρησιμοποίηση της **ketoconazole** προκαλούσε αύξηση της ενδοκυττάριας συγκεντρώσεως της **doxorubicin** και καταστολή του προϊόντος της πολυφαρμακευτικής αντιστάσεως (multidrug resistance gene – MDR). Σε μελέτη, ο συνδυασμός προκάλεσε πτώση του PSA ≥ 50% σε ποσοστό 55% και μερική ανταπόκριση της μετρητής νόσου στο 58% των ασθενών (60).

Στα τέλη της προηγούμενης 10ετίας δοκιμάστηκε ο συνδυασμός τεσσάρων φαρμάκων ο οποίος συνίστατο σε χορήγηση ανά εβδομάδα **ketoconazole + doxorubicin** εναλλάξ με **estramustine + vinblastine**. Ο τρόπος χορηγήσεως επήγε συνολική ανταπόκριση με βάση την πτώση της τιμής του PSA ≥ 80%, σε ποσοστό 52% ενώ αποδείχθηκε λιγότερο τοξικός από την θεραπεία **ketoconazole + doxorubicin** ή **estramustine + vinblastine** ανά 2 εβδομάδες. Το 76% των ασθενών εμφάνισε συμπτωματική βελτίωση της συμπτωματολογίας τους, η διάμεση επιβίωση της συνόλης ομάδας ήταν 19 μήνες και των ανταποκριθέντων, 2+ χρόνια (61).

Πρόσφατα 28 ασθενείς αντιμετωπίστηκαν στα πλαίσια μελέτης φάσεως II με συνδυασμό **epirubicin 30 mg/m<sup>2</sup> + 5-FU 750 mg/m<sup>2</sup> + 30 mg/m<sup>2</sup> + mitomycin – C 5 mg/m<sup>2</sup>**, ημέρες 1 και 2, ανά 4 εβδομάδες. Το 44% των ασθενών εμφάνισε αξιόλογη πτώση της τιμής του PSA με παράλληλη ανταπόκριση της

μετρητής νόσου, ενώ σταθεροποίηση της νόσου και προϊούσα νόσο παρατηρήθηκε στο 38% και 15% αντιστοίχως. Ο διάμεσος χρόνος τεκμηρίωσης εξέλιξης της νόσου ήταν 7.3 (1.7 – 16.8) μήνες και η διάμεση επιβίωση ήταν 14.5 (1.6 – 38.4) μήνες. Βελτίωση του δείκτη δραστηριότητας εμφάνισε το 80% και ανακούφιση των οστικών πόνων το 70% των ασθενών (62).

Ενδεικτικά αποτελέσματα μελετών συνδυασμένης χημειοθεραπείας σε ασθενείς με ορμονοανθεκτικό καρκίνωμα προστάτου χωρίς ορμονική ευαισθησία, δίδονται στον Πίνακα 3 (5).

Η μεταβολή της γενικά πολύ απαισιόδοξης θεραπευτικής προοπτικής του ορμονοανθεκτικού καρκίνου προστάτου D 3I, η οποία πρακτικά παρατηρήθηκε τα τελευταία χρόνια, ώθησε το National Comprehensive Cancer Network (NCCN) στην διατύπωση κατευθυντήριων οδηγιών για την επιλογή των φαρμακευτικών συνδυασμών στην νόσο. Οι προτεινόμενοι από το NCCN θεραπευτικοί τρόποι περιλαμβάνουν μονοθεραπεία με taxanes ή συνδυασμούς με ketoconazole + doxorubicin εναλλάξ με estramustine + vinblastine, estramustine + etoposide, mitoxantrone + prednisone estramustine + docetaxel και estramustine + paclitaxel (11, 63, 64).

Οι μελλοντικές προοπτικές της αντιμετώπισης του ορμονοανθεκτικού καρκίνου προστάτου χωρίς ορμονική ευαισθησία περιλαμβάνουν την εξέταση των αποτελεσμάτων συνδυασμών χημειοθεραπείας (κυρίως) με βιολογικούς παράγοντες.

Σε μελέτη φάσεως I και επί 15 ασθενών, ελέγχθηκε η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού mitoxantrone 12mg/m<sup>2</sup> ημέρα 1 + prednisone 5mg x 2 ημερησίως και του αναστολέα των μεταλλοπρωτεασών, prinomastat 25mg x 2 ημερησίως αρχής γενομένης από την ημέρα 15 του κύκλου, για όλη την διάρκεια της θεραπείας. Ο συνδυασμός ήταν καλά ανεκτός, με συχνότερη παρενέργεια την εμφάνιση αρθραλγίας σε 8 ασθενείς. Σταθεροποίηση της νόσου τεκμηριώθηκε στο 50% των αξιολογήσιμων ασθενών. Ήδη είναι σε εξέλιξη μελέτη φάσεως III κατά την οποία συγκρίνονται οι συνδυασμοί mitoxantrone + prednisone ± prinomastat (65).

Η thalidomide προκαλεί αξιόλογη αναστολή της αγγειογένεσης και ήδη βρίσκεται σε εξέλιξη μελέτη φάσεως II, συνδυασμού του φαρμάκου με docetaxel (66).

Η αύξηση του όγκου πέραν ορισμένου μεγέθους, απαιτεί σχηματισμό νέων αγγείων ενώ έχει αποδειχθεί ότι η αγγείωση πρωτοπαθών όγκων, σχετίζεται

**ΠΙΝΑΚΑΣ 3.** Αποτελέσματα συνδυασμένης χημειοθεραπείας σε ορμονοανθεκτικό καρκίνο προστάτου D 3I

ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ	Σ.Α.	ΜΕΙΩΣΗ PSA > 80%	Δ.Ε. (μήνες)	ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΚΟΥΦΙΣΗ
VP-16-Epi-CBDCA	11/12	3/12	11	Ναι
VP-16-CBDCA	6/7	Δεν δίνεται	9	Ναι
Mito-DXR-5 FU	Δεν δίνεται	11/68	9	Όχι
VP-16 50mg/m <sup>2</sup> /d x 21d-estramustine 140mg/tid x 21d	40/56	58% (μείωση κατά ≥50%)	13	Δεν δίνεται
VP-16 50mg/m <sup>2</sup> /d x 21d-estramustine 15mg/Kg/d x 21d	Δεν δίνεται	12/42	9.9	Δεν δίνεται
VP-16 50mg/m <sup>2</sup> /d x 21d-estramustine 10g/Kg/d x 21d	Δεν δίνεται	24/62 (μείωση κατά ≥50%)	12.9	Δεν δίνεται
VP-16 p.o.-vinorelbine – estramustine	Δεν δίνεται	32%	Δεν δίνεται	Ναι
VP-16 50mg/d p.o.- cyclophosphamide 100mg/d	Δεν δίνεται	7/20	11	Ναι
Ketoconazole-DXR εναλλάξ με vinblastine – estramustine	Δεν δίνεται	24/46	19	Ναι
Cyclophosphamide- DXR	Δεν δίνεται	10/35	11	Ναι

VP-16= Etoposide, d= ημέρα, Epi= Epirubicin, tid= δύο φορές ημερησίως

Logothetis C and Millikan RE. Chemotherapy in the management of prostate cancer. In: Prostate and renal cancer, benign prostatic hyperplasia, erectile dysfunction and basic research. An update. Ed: Bangma Ch.H and Newling DWW. The Parthenon publishing group, New York 2003, pp 428-435.

ευθές με την μεταστατική τους ικανότητα. Στον ορμονοανθεκτικό καρκίνο προστάτου χωρίς ορμονική ευαισθησία έχουν δοκιμασθεί θεραπευτικά ποικίλοι παράγοντες με αντιαγγειογενετική ικανότητα και μεταξύ αυτών η interferon, η pentosan polysulfate, η linomide και η TNF-470 ημισυνθετικό ανάλογο της fumagilin. Όλοι οι παραπάνω παράγοντες έχουν αποδειχθεί ελάχιστα έως μετρίως δραστικοί, όταν χρησιμοποιούνται μόνοι, αλλά υπάρχουν ενδείξεις ότι μπορεί να φανούν χρησιμότεροι σε φαρμακευτικούς συνδυασμούς. Ήδη έχουν ολοκληρωθεί ή βρίσκονται σε εξέλιξη μελέτες φάσεως I, στις οποίες χρησιμοποιείται συνδυασμός **mitoxantrone + prednisone και του αντιαγγειογενετικού παράγοντα AG 3340**, ο οποίος αναστέλλει την gelatinase-A, την stromelysin και την collagenase-3 (14, 67).

Η exisulind είναι μεταβολίτης της sulindac, η οποία είναι μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες φάρμακο και χρησιμοποιήθηκε αρχικά στην θεραπεία της οικογενούς αδενωματώδους πολυποδιάσεως. Η ουσία αναστέλλει μέσω της cGMP φωσφοδιεστεράσης τις ισομορφές PDE5 και PDE2 με αποτέλεσμα την επαγωγή της cGMP εξαρτώμενης πρωτεΐνης kinase-G, ενώ υποβαθμίζει, παράλληλα, την παραγωγή της β-catenin με τελικό αθροιστικό αποτέλεσμα την απόπτωση. Μελέτη στις Η.Π.Α. ελέγχει την αποτελεσματικότητα του συνδυασμού **exisulind + docetaxel** (68).

Η tamoxifen χρησιμοποιήθηκε με πολύ περιορισμένη επιτυχία στην αντιμετώπιση του προχωρημένου καρκίνου του προστάτου. Εντούτοις in vitro πληροφορίες συγκλίνουν στο ότι η tamoxifen μπορεί να αυξήσει την κυτταροτοξική ικανότητα χημειοθεραπευτικών παραγόντων. Με δεδομένο αυτό και στα πλαίσια μελέτης φάσεως II, χορηγήθηκε συνδυασμός **doxorubicin + 5-FU + leucovorin + tamoxifen**, σε 17 ασθενείς διάμεσης ηλικίας 67(60-81) ετών. Βιοχημική ανταπόκριση βασισμένη στην μείωση της τιμής του PSA  $\geq 50\%$ , εμφάνισαν 11(64.7%) ασθενείς, η διάμεση συνολική επιβίωση ήταν 13 μήνες και το διάμεσο διάστημα ελεύθερο υποτροπής 7 μήνες. Είναι ενδιαφέρον ότι η ήπια τοξικότητα του συνδυασμού και τα πολύ καλά θεραπευτικά αποτελέσματά του έδωσαν κίνητρο στον σχεδιασμό μελετών φάσεως III, με σκοπό την συγκριτική αξιολόγησή του (69).

Η μετάπτωση από την ανδρογονοεξαρτώμενη σε ανδρογονοανεξάρτητη φάση συνοδεύεται από γενετικές αλλαγές σε μοριακό επίπεδο, η κυριότερη των οποίων είναι η υπερέκφραση του Bcl-2 γονιδίου. Η υπερέκφραση της πρωτεΐνης Bcl-2 μειώνει την προ-αποπτωτική απάντηση σε βλαπτικούς παράγοντες των κυττάρων, όπως είναι η ακτινοθεραπεία, η χημειοθεραπεία και η απόσυρση των ανδρογόνων. Η

μείωση της εκφράσεως της Bcl-2 πρωτεΐνης επί καρκινώματος προστάτου D 31 σε προκλινικά πρότυπα μπορεί να αυξήσει δραστικά την αντineοπλασματική ικανότητα της docetaxel in vitro και in vivo. Για τον λόγο αυτό σχεδιάστηκε φαρμακοκινητική / βιολογική μελέτη φάσεως I/ II με σκοπό τον έλεγχο της αυξήσεως της δραστηριότητας της **docetaxel**, όταν αυτή χορηγείται σε συνδυασμό **με το antisense oligodeoxynucleotide G 3139**, το οποίο στρέφεται κατά της εκφράσεως του Bcl-2 γονιδίου (70).

Θεραπεία με χημειοθεραπευτικά συνδεδεμένα σε ραδιοσημασμένα δραστικά μονοκλωνικά αντισώματα: Με τον τρόπο αυτό τα κυτταροτοξικά φάρμακα κατευθύνονται επιλεκτικά σε νεοπλασματικά κύτταρα με προφανή αποτελέσματα. Ήδη σε μελέτες φάσεως I, δοκιμάζονται τα αντισώματα Prost 30 και CYT-356 (6).

Θεραπεία με ανταγωνιστές των υποδοχέων των αυξητικών παραγόντων όπως είναι οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της endothelin-1 και της bombesine. Είναι σε εξέλιξη μελέτη φάσεως II η οποία σχεδιάστηκε από το Memorial Sloan Kettering Cancer Center και το University of Virginia για τον έλεγχο της αποτελεσματικότητας του συνδυασμού **FRABJC 225** (μέλους της ομάδας των υποδοχέων των αυξητικών παραγόντων) + **doxorubicin** (6).

Το πλείστον των μελετών με τυχαία κατανομή δεν αναδεικνύει σημαντική αύξηση της επιβιώσεως ασθενών με ορμονοανθεκτικό καρκίνο προστάτου D 31 και επηρεασμένο δείκτη δραστηριότητας, με οποιονδήποτε θεραπευτικό συνδυασμό. Η αντιμετώπιση του πόνου, οποίος αποτελεί το συχνότερο και βασανιστικότερο ενόχλημα των ασθενών αυτών είναι κριτικής σημασίας. Σε ασθενείς με περιορισμένο αριθμό μεταστατικών εστιών η χρήση εξωτερικής ακτινοθεραπείας, μπορεί να δράσει ανακουφιστικά. Συνδυασμοί μειζόνων αναλγητικών και εντοπισμένης εξωτερικής ακτινοθεραπείας είναι συχνά απαραίτητοι. Αντιθέτως η ύπαρξη πολλών (και δη επώδυνων) οστικών μεταστάσεων επιβάλλει την χορήγηση ραδιοσημασμένων ουσιών (strontium-89, samarium-153, phosphorous-32, rhenium-186) οι οποίες έχουν μεταβολισμό παρόμοιο με των οστών. Όπως αναμένεται η θεραπεία με ραδιοσημασμένες ουσίες δεν είναι δραστική επί μεταστάσεων σε μαλακούς ιστούς, συνδρόμου συμπίεσης του νωτιαίου μυελού και μεταστατικής διηθήσεως του μυελού των οστών (9). Θεραπεία με strontium-89 προκαλεί ανακούφιση των οστικών πόνων ασθενών με μεταστατικό καρκίνωμα προστάτου σε ποσοστό περί το 80% σύμφωνα με Αμερικανικές μελέτες (71).

Πρόσφατα δημοσιεύθηκε μελέτη της Brown Onco-

logy Group αξιολογήσεως της σύγχρονης χορηγήσεως των ραδιοευαισθητοποιών ουσιών **estramustine + vinblastine + strondiun-89** (ραδιοσημασμένης ουσίας έχουσα μεταβολισμό παρόμοιο με των οστών σε 44 ασθενείς με ορμονοανθεκτικό καρκίνωμα προστάτου και οστικές μεταστάσεις. Ο σχεδιασμός του πρωτοκόλλου περιλάμβανε την χορήγηση estramustine 600 mg/m<sup>2</sup>, ημερησίως τις εβδομάδες 1-4 και 7-10, vinblastine 4 mg/m<sup>2</sup>, άπαξ εβδομαδιαίως, τις ίδιες εβδομάδες και strondiun-89, 2.2 MBq/kg την 1<sup>η</sup> ημέρα κάθε κύκλου. Τα χημειοθεραπευτικά σχήματα επαναλαμβάνονταν κάθε 12 εβδομάδες. Η ανταπόκριση εκτιμήθηκε με βάση την μείωση της τιμής του PSA σε σχέση με την ανταπόκριση της μετρητής νόσου και της μεταβολής του σπινθηρογραφήματος οστών. Μείωση του PSA ≥ 50% για τουλάχιστον 6 εβδομάδες εμφάνισαν 21 (48%) ασθενείς. Η διάμεση διάρκεια ανταποκρίσεως ήταν 23 εβδομάδες, η διάμεση επιβίωση 13 μήνες και τα ποσοστά ετήσιας και διετούς επιβιώσεως 55% και 25% αντιστοίχως (72).

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Jemal A, Thomas A, Samuels A, et al. Cancer statistics 2003. *CA Cancer J Clin* 2003, 53: 5-26.
- Oh WK, Kantoff PW. Management of hormone refractory prostate cancer: current standards and future prospects. *J Urol* 1998, 160: 1220-1229.
- Petrylac DP. Chemotherapy for the treatment of hormone-refractory prostate cancer: evaluating new targets based on apoptotic pathways. In: *Prostate and renal cancer, benign prostatic hyperplasia, erectile dysfunction and basic research. An update.* Ed: Bangma Ch.H and Newling DWW. The Parthenon publishing group, New York 2003, pp 407-413.
- Yagoda A, Petrylac D. Cytotoxic chemotherapy for advanced hormone-resistant prostate cancer. *Cancer* 1993, 71: 1098-1109.
- Logothetis C and Millikan RE. Chemotherapy in the management of prostate cancer. In: *Prostate and renal cancer, benign prostatic hyperplasia, erectile dysfunction and basic research. An update.* Ed: Bangma Ch.H and Newling DWW. The Parthenon publishing group, New York 2003, pp 428-435.
- Sternberg CN, Ianari A, Newling DWW. Chemotherapy in advanced prostate cancer. In: *Textbook of Prostate cancer Pathology, Diagnosis and Treatment.* Edited by: Kaisary AV, Murphy GP, Dennis L, Griffiths K. Martin Dunitz Ltd, London UK 2000 (reprinted):16.1: 319-329.
- Πετράκη Κ, Βασιλαματζής Μ, Γρηγοράκης Α, κ.ά. Αδιαφοροποίητο καρκίνωμα του προστάτη με μορφολογικά χαρακτηριστικά μικροκυτταρικού καρκινώματος. Ανοσοφαινοτυπική διάκριση δύο φαινοτύπων. *Ιατρική* 2000, 78(4): 348-357.
- Sandler HM, Narayan S, and Smith DC. Combined modality treatment for prostate cancer: Role of chemotherapy. *Semin Oncol* 2003, 30(Suppl 9): 95-100.
- Kish JA, Bukkapatnam R and Palazzo F. The treatment challenge of hormone-refractory prostate cancer. *Cancer Control JMCC* 2001, 8(6): 487-495.
- Bubley G, Carducci M, Dahut W, et al. Eligibility and response guidelines for phase II clinical trials in androgen independent prostate cancer; recommendations for the Prostate Specific Antigen Working Group. *J Clin Oncol* 1999, 17: 3461-3467.
- Carducci MA. New chemotherapeutic approaches to hormone refractory prostate cancer. *Cancer Control JMCC* 2001, 8(6 Suppl): 62-66.
- Αλεξόπουλος ΚΓ. Ορμονοάντοχος καρκίνος του προστάτη. *Νοσοκ Χρονικά* 2002, 64(Συμπλήρωμα): 284-290.
- Chlebowski R, Curti M, Lillington L. Trends in prostate and breast cancer clinical research as reported in the ASCO proceedings. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999, 18: 315a.
- Βασιλαματζής ΜΜ, Πετράκη ΚΔ. Η αντιμετώπιση του μεταστατικού καρκινώματος του προστάτου. *Ελλην Ουρολογία* 2000, 12(3): 245-269.
- Raghavan D, Koczwara B, Javle M. Evolving strategies of cytotoxic chemotherapy for advanced prostate cancer. *Eur J Cancer* 1997, 33: 566-574.
- Rago R. Management of hormone sensitive and hormone refractory metastatic prostate cancer. *Cancer Control JMCC* 1998, 5: 513-521.
- Smith DC. Chemotherapy for advanced prostate cancer. 36<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, 2000, New Orleans, LA. Educational Book, pp 585-594.
- Kantoff PW, Halabi S, Conaway M, et al. Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the Cancer and Leukemia Group B9182 study. *J Clin Oncol* 1999, 17: 2506-2513.
- Bloomfield DJ, Krahn MD, Neogi T, et al. Economic evaluation of chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone for symptomatic hormone – resistant prostate cancer: based on a Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol* 1998, 16: 2272-2279.
- Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol* 1996, 14: 1756-1764.
- Burris H, Fields S, Wilding G, et al. Navelbine, an active agent in the treatment of hormone refractory prostate cancer. *Cancer Invest* 1995, 13: 45-46.
- Scher HI, Curley T, Yeh S, et al. Therapeutic alternatives in hormone refractory prostate cancer. *Semin Urol* 1992, 10: 55-64.
- Roth BJ, Yeap BY, Wilding G, et al. Taxol in advanced, hormone refractory carcinoma of the prostate. *Cancer*

- 1993, 72: 2457-2460.
24. Trivedi C, Redman B, Flaherty LE, et al. Weekly 1-hour infusion of paclitaxel. Clinical feasibility and efficacy in patients with hormone refractory prostate carcinoma. *Cancer* 2000, 89: 431-436.
  25. Kitamura N, Nishimatsu H, Hamamoto T, et al. EMP combination chemotherapy and low – dose monotherapy in advanced prostate cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2002, 2(1): 59-71.
  26. Hudes G, Haas N, Yeslow G, et al. Phase I clinical and pharmacologic trial of intravenous estramustine phosphate. *J Clin Oncol* 2002, 20(4): 1115-1127.
  27. Stein CA. Mechanisms of action of taxanes in prostate cancer. *Semin Oncol* 1999, 26: 3-7.
  28. Earhart RH. Docetaxel (Taxotere): preclinical and general information. *Semin Oncol* 1999, 26: 8-13.
  29. Picus J, Schultz M. Docetaxel (Taxotere) as monotherapy in the treatment of hormone refractory prostate cancer: preliminary results. *Semin Oncol* 1999, 26: 14-18.
  30. Berry W, Rohrbaugh T, and the American Oncology Resources Clinical Research Task Force. Phase II trial of single agent weekly taxotere in symptomatic, hormone – refractory prostate cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999, 18: 335a.
  31. Berry W, Dakhil S, Gregurich MA, Asmar L. Phase II trial of single – agent weekly docetaxel in hormone – refractory, symptomatic, metastatic carcinoma of the prostate. *Semin Oncol* 2001, 28(4 Suppl 15): 8-15.
  32. van Brussel JP, Busstra MB, Lang MS, et al. A phase II study of temozolamide in hormone-refractory prostate cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2000, 45: 509-512.
  33. Vogelzang NJ. Future directions for gemcitabine in the treatment of genitourinary cancer. *Semin Oncol* 2002, 29(1 Suppl 3): 40-45.
  34. Iversen P, Rasmussen F, Asmussen C, et al. Estramustine phosphate versus placebo as second line treatment after orchiectomy in patients with metastatic prostate cancer: DAPROCA study 9002. *J Urol* 1997, 157: 929-934.
  35. Kreis W, Budman DR, Calabro A. Unique synergism or antagonism of combinations of chemotherapeutic and hormonal agents in prostate cancer cell lines. *Br J Urol* 1997, 79: 196-202.
  36. Kreis W, Budman DR, Fetten J. Phase I of the combination of daily estramustine phosphate and intermittent docetaxel in patients with metastatic hormone refractory prostate carcinoma. *Ann Oncol* 1999, 10: 33-38.
  37. Roth BJ. Combination chemotherapy in advanced prostate cancer: A silk purse? *J Clin Oncol* 1994, 12: 2001-2002.
  38. Hudes GR, Roth B, Loehrer P, et al. Phase III trial of vinblastine versus vinblastine plus estramustine phosphate for metastatic hormone-refractory prostate cancer (HRPC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997, 16: 316a.
  39. Attivissimo LA, Fetten JV, Kreis W. Symptomatic improvement associated with combined estramustine and vinblastine chemotherapy for metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 1996, 19: 581-583.
  40. Hudes GR, Einhorn L, Ross E, et al. Vinblastine versus vinblastine plus oral estramustine phosphate for patients with hormone-refractory prostate cancer: A Hoosier Oncology Group and Fox Chase Network phase III trial. *J Clin Oncol* 1999, 17(10): 3160-3166.
  41. Sweeney CJ, Monaco FJ, Jung SH, et al. A phase II Hoosier Oncology Group study of vinorelbine and estramustine phosphate in hormone refractory prostate cancer. *Ann Oncol* 2002, 13(3): 435-440.
  42. Sweeney CJ, Monaco FJ, Hanna M, et al. Phase II study of weekly vinorelbine (VNR) and estramustine phosphate (EMP) for hormone refractory prostate cancer (HRPC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000, 19: 335a.
  43. Pienta KJ, Fisher EI, Eisenberger MA, et al. A phase II trial of estramustine and etoposide in hormone refractory prostate cancer: A Southwest Oncology Group Trial (SWOG 9407). *Prostate* 2001, 46(4): 257-261.
  44. Pienta KJ, Redman BG, Bandekar R, et al. A phase II trial of oral estramustine and oral etoposide in hormone refractory prostate cancer. *Urology* 1997, 50(3): 401-407.
  45. Dimopoulos MA, Panopoulos C, Bamia C, et al. Oral estramustine and oral etoposide for hormone – refractory prostate cancer. *Urology* 1997, 50(5): 754-758.
  46. Veronesi A, Re GL, Foladore S, et al. Multidrug chemotherapy in the treatment of non - elderly patients with hormone refractory prostatic carcinoma. A phase II study. North – Eastern Italian Oncology Group (GOCCNE). *Eur Urol* 1996, 29(4): 434-438.
  47. Small EJ, Reese DM, Vogelzang NJ. Hormone-refractory prostate cancer: an evolving standard of care. *Semin Oncol* 1999, 26: 61-67.
  48. Petrylak D, Shelton G, England – Owen C, et al. Response and preliminary survival results of a phase II study of docetaxel (D) + estramustine (E) in patients (Pts) with androgen – independent prostate cancer (AIPCA). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000, 19: 334a, abstract 1312.
  49. Petrylak DP, MacArthur RB, O'Connor J, et al. Phase I trial of docetaxel with estramustine in androgen independent prostate cancer. *J Clin Oncol* 1999, 17: 958-967.
  50. Savarese D, Taplin ME, Halabi S, et al. A phase II study of docetaxel (Taxotere), estramustine, and low-dose hydrocortisone in men with hormone refractory prostate cancer: Preliminary results of Cancer and Leukemia Group B Trial 9780. *Semin Oncol* 1999, 26: 39-44.
  51. Hudes GR, Nathan F, Khater C, et al. Phase II trial of 96 hour paclitaxel plus oral estramustine phosphate in metastatic hormone – refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1997, 15: 3156-3163.
  52. Haas N, Roth B, Garay C, et al. Phase I trial of weekly paclitaxel plus oral estramustine phosphate in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Urology* 2001, 58: 59-64.
  53. Berry W, Gregurich M, Dakhil S, et al. Phase II

- randomized trial of weekly paclitaxel (Taxol) with or without estramustine phosphate in patients with symptomatic, hormone-refractory, metastatic carcinoma of the prostate (HRMCP). *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 2001, 20: 696a.
54. Haas N, Garay C, Roth B, et al. Weekly paclitaxel by 3 – hour infusion plus oral estramustine in metastatic hormone refractory prostate cancer. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 1999, 18: 340a.
  55. Smith DC, Esper P, Strawderman M, et al. Phase II trial of oral estramustine, oral etoposide, and intravenous paclitaxel in hormone refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1999, 17(6): 1664-1671.
  56. Brandes LJ, Bracken SP, Ramsey EW. N,N-diethyl-2-[4-(phenylmethyl) phenoxy] ethamine in combination with cyclophosphamide: an active, low-toxicity regimen for metastatic hormonally unresponsive prostate cancer. *J Clin Oncol* 1996, 13: 1398-1403.
  57. Pienta KJ, Esper PS, Smith DS. The oral regimen of Cytoxan, prednisone and diethylstilbestrol (CPD) is an active, non-toxic treatment for patients with hormone-refractory prostate cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997, 16: 310a.
  58. Small EJ, Srinivas S, Egan B, et al. Doxorubicin and dose-escalated cyclophosphamide with granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of hormone-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 1996, 14: 1617-1625.
  59. Levine EG, Halabi S, Roberts JD, et al. Higher doses of mitoxantrone among men with hormone – refractory prostate carcinoma. A Cancer and Leukemia Group B Study. *Cancer* 2002, 94: 665-672.
  60. Siegmund MJ, Cardarelli C, Aksentijevich I, et al. Ketoconazole effectively reverses multidrug resistance in highly resistant KB cells. *J Urol* 1994, 151: 485-491.
  61. Ellerhorst JA, Tu SM, Amato RJ, et al. Phase II trial of alternating weekly chemohormonal therapy for patients with androgen – independent prostate cancer. *Clin Cancer Res* 1997, 3: 2371-2376.
  62. Recchia F, Sica G, De Filippis S, et al. Phase II study of epirubicin, mitomycin C, and 5-fluorouracil in hormone refractory prostatic carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2001, 24(3): 232-236.
  63. Kamradt JM, Smith DC, Pienta KJ. Hormone-Refractory Prostate Cancer. National Comprehensive Cancer Network Guidelines. *Adv Oncol* 1998, 14: 14-21.
  64. Millican R, Logothetis CJ. Update on NCCN guidelines for treatment of prostate cancer. *Oncology* 1997, 11: 180-193.
  65. Wilding G, Small E, Collie M, et al. A phase I pharmacokinetic evaluation of matrix metalloproteinase (MMP) inhibitor AG 3340 in combination with mitoxantrone and prednisone in patients with advanced prostate cancer (HRPC). 35<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, Atlanta 1999, 323a.
  66. Dahut WL, Fedenko KM, Noone M, et al. A randomized phase II trial of docetaxel plus thalidomide in androgen-independent prostate cancer. *Adv Prostate Cancer* 2001, 5: 8-10.
  67. Wilding G. Noncytotoxic approaches: Where we are headed and how we get there. 34<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, Los Angeles, Ca, 1998. Educational Book, p.p. 356-367.
  68. Ryan CW, Vogelzang NJ, Dumas MC, et al. Rationale for docetaxel and exisulind in hormone refractory prostate cancer. *Adv Prostate Cancer* 2001, 5: 5-7.
  69. Lin CC, Hsu CH, Chen J, et al. A pilot study of AFL-T (doxorubicin, 5-fluorouracil, leucovorin, and tamoxifen,) combination chemotherapy for hormone – refractory prostate cancer. *Anticancer Res* 2001, 21(2B): 1385-1390.
  70. Tolcher AW. Preliminary phase I results of G 3139 (bc-2 Antisense Oligodeoxynucleotide) therapy in combination with docetaxel in hormone – refractory prostate cancer. *Semin Oncol* 2001, 28(4): 67-70.
  71. Tookman A, Kurowska A. Palliative care. In: *Textbook of Prostate cancer Pathology, Diagnosis and Treatment*. Edited by: Kaisary AV, Murphy GP, Dennis L, Griffiths K. Martin Dunitz Ltd, London UK 2000 (reprinted):16.2: 331-345.
  72. Akerley W, Butera J, Wehbe T, et al. A multiinstitutional, concurrent chemoradiation trial of strondiun-89, estramustine, and vinblastine for hormone refractory prostate carcinoma involving bone. *Cancer* 2002, 94: 1654-1660.

# Νεώτερες Θεραπείες στον ορμονοάντοχο καρκίνο του προστάτη. Παρηγορική Θεραπεία

## Ε. Πατήλα

### Εισαγωγή

Ο ανδρογονικός αποκλεισμός είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική θεραπεία σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθέντα μεταστατικό καρκίνο του προστάτη (ΚΠ), επιτυγχάνοντας έλεγχο της νόσου στο 80% των ασθενών, για ένα διάμεσο διάστημα 18-24 μηνών. Παρ' ότι η 2<sup>η</sup> γραμμής ορμονοθεραπεία είναι αποτελεσματική για μερικούς ασθενείς, η πλειοψηφία υποτροπιάζει με νόσο ανθεκτική πλέον σε οποιονδήποτε παραπέρα ορμονικό χειρισμό (ανδρογονοανεξάρτητος και ορμονοανεξάρτητος ΚΠ). Η διάμεση επιβίωση των ασθενών με πραγματικά ορμονοάντοχο καρκίνο του προστάτη (ΟΑΚΠ), είναι περίπου 12 μήνες, οι δε υπάρχουσες θεραπευτικές επιλογές, η κυτταροτοξική χημειοθεραπεία και η συστηματική χορήγηση ραδιοϊσοτόπων, έχουν κυρίως ανακουφιστικό χαρακτήρα χωρίς να επηρεάζουν την συνολική επιβίωση. Καθίσταται λοιπόν επιτακτική η ανάγκη να βρεθούν νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις για τον ΟΑΚΠ.

Η αλματώδης εξέλιξη στον τομέα της μοριακής βιολογίας του καρκίνου μας αποκάλυψε πολλές γνώσεις σχετικά με: 1. την ύπαρξη και την λειτουργία των ογκογονιδίων, 2. την κυτταρογενετική και την ανοσοβιολογία των νεοπλασμάτων, 3. τις υποκυτταρικές διεργασίες του κυτταρικού κύκλου, 4. τους μηχανισμούς μεταβίβασης σήματος από την κυτταρική μεμβράνη στον πυρήνα του κυττάρου, 5. τους μηχανισμούς διαφοροποίησης του κυττάρου, 6. την βιολογία της νεοαγγειογένεσης, της νεοπλασματικής διήθησης και των μεταστάσεων και τέλος, 7. τον μηχανισμό της απόπτωσης. Οι γνώσεις αυτές μας βοήθησαν στην καλύτερη κατανόηση της μοριακής βιολογίας του ΟΑΚΠ. Φαίνεται ότι γενετικές αλλαγές ογκογονιδίων, ογκοκατασταλτικών γονιδίων και του γονιδίου των ανδρογονικών υποδοχέων, καθώς και διαταραχές στο επίπεδο των αυξητικών παραγόντων

που ελέγχουν την αύξηση και τον πολλαπλασιασμό του κυττάρου, εμπλέκονται στην ανάπτυξη της ορμονοαντοχής (1-5). Έτσι καθορίστηκαν νέοι στόχοι θεραπευτικής παρέμβασης σε μοριακό πλέον επίπεδο. Οι νέες αυτές θεραπευτικές προσεγγίσεις έχουν σαν βασικό μηχανισμό δράσης την τροποποίηση του καρκινικού φαινότυπου και όχι αποκλειστικά την κυτταροτοξικότητα όπως συμβαίνει με την κλασική χημειοθεραπεία (6).

Ακολουθεί αναφορά στις κυριότερες ομάδες νέων ερευνητικών θεραπειών που βρίσκονται σήμερα σε εξέλιξη στον ΟΑΚΠ (Πίνακας 1).

### 1. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΠΡΟΑΓΟΥΝ ΤΗΝ ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΣΗ

Πρόκειται για παράγοντες που, όχι μόνο αναστρέφουν την αποδιαφοροποίηση που τυπικά συνοδεύει τον καρκινικό φαινότυπο, αλλά προάγουν την διαφοροποίηση έτσι ώστε το κύτταρο να ανακτήσει τις κυτταρικές λειτουργίες και τον τρόπο αύξησης του μη καρκινικού κυττάρου. Προκαλούν επίσης διακοπή του κυτταρικού κύκλου στη φάση G<sub>0</sub> και έναρξη της αποπτωτικής διαδικασίας. Έχουν κυτταροτοξική και κυτταροστατική δράση και παράλληλα ευνοϊκό προφίλ παρενεργειών, αποτελώντας έτσι ελκυστική εναλλακτική πρόταση αντί της συστηματικής χημειοθεραπείας.

### Βιταμίνη D και ανάλογα

Πιστεύεται ότι η βιταμίνη D συντηρεί τον διαφοροποιημένο φαινότυπο των κυττάρων του προστάτου και ότι παρουσία χαμηλών επιπέδων αυτής (ιδίως της καλσιτριόλης), υποκλινικοί καρκίνοι μεταπίπτουν σε κλινικό ΚΠ. Με βάση αυτή την υπόθεση η βιταμίνη D μπήκε σε προκλινικές μελέτες στις οποίες επιβεβαιώθηκε η αντινεοπλασματική - αντιμεταστατική δράση της (7,8,9). Ο κυριότερος περιορισμός στην κλινική εφαρμογή υπήρξε η υπερασβεστιαϊκή δράση της (10,11) αν και αυτή μπορούσε να αποφευχθεί

**ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Νεώτερες θεραπείες στον ορμονοάντοχο καρκίνο του προστάτη**

<p>1. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΠΡΟΑΓΟΥΝ ΤΗΝ ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΣΗ</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Βιταμίνη D και ανάλογα</li> <li>• Αναστολείς της αποακετυλάσης των ιστονών             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Phenylbutyrate</li> <li>- Suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA)</li> </ul> </li> </ul> <p>2. ΜΗ ΣΤΕΡΙΝΟΕΙΔΗ ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Exisulind</li> </ul> <p>3. ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Αυτόλογα δενδριτικά κύτταρα             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Provenge εμβόλιο</li> <li>- DCVax- Prostate εμβόλιο</li> <li>- Εμβόλια με βάση το PSA</li> </ul> </li> </ul> <p>4. ΓΟΝΙΔΙΑΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ανοσολογική ενίσχυση             <ul style="list-style-type: none"> <li>- εισαγωγή γόνου GM-CSF</li> <li>- εισαγωγή γόνου IL-2</li> </ul> </li> <li>• Κυτταροτοξική γονιδιακή θεραπεία             <ul style="list-style-type: none"> <li>- εισαγωγή ογκολυτικών ιών</li> <li>- εισαγωγή γονιδίων "αυτοκτονίας" ή γονιδίων ενεργοποίησης φαρμάκων</li> </ul> </li> <li>• Επιδιορθωτική γονιδιακή θεραπεία</li> </ul> <p>5. ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΜΕ ΣΤΟΧΟ ΤΙΣ ΟΔΟΥΣ ΜΕΤΑΒΙΒΑΣΕΩΣ ΣΗΜΑΤΟΣ ΤΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ανταγωνιστές των υποδοχέων της ενδοθηλίνης</li> <li>• Ανταγωνιστές των υποδοχέων των αυξητικών παραγόντων             <ul style="list-style-type: none"> <li>- αναστολείς τυροσινικής κινάσης</li> <li>- μονοκλωνικά αντισώματα</li> <li>- αντισώματα διπλής ειδικότητας</li> </ul> </li> <li>• Συμπληρωματικά ολιγονουκλεοτίδια</li> <li>• Suramin</li> <li>• Σωματοστατίνη</li> </ul>	<p>6. ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΗΣ ΔΙΗΘΗΣΗΣ ΤΩΝ ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΩΝ ΚΑΙ ΤΗΣ ΝΕΟΑΓΓΕΙΟΓΕΝΕΣΗΣ</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Πεπτιδία-αναστολείς της νεοπλασματικής διήθησης</li> <li>• Αναστολείς νεοαγγειογένεσης             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Θαλιδομίδη</li> <li>- Rhu MAB-VEGF</li> <li>- TNP-470</li> <li>- Angiostatin-Endostatin</li> </ul> </li> </ul> <p>7. ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΟΥ ΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΚΥΚΛΟΥ</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Φλαβοπεριδόλη</li> <li>• Genisteine</li> <li>• PC-SPES</li> </ul> <p>8. ΕΠΑΓΩΓΕΙΣ ΤΗΣ ΑΠΟΠΤΩΣΗΣ</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Διφωσφονικά</li> <li>• Tamoxifen</li> <li>• Ρετινοειδή και Ιντερφερόνη</li> <li>• Σωματοστατίνη</li> </ul> <p>9. ΔΙΑΦΟΡΑ</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Μονοτερπένες (Lycopene)</li> <li>• Diethylnorspermine</li> </ul>
--	---

με σύγχρονη χορήγηση κορτικοειδών (12). Η έρευνα επομένως στράφηκε σε ανάλογα της βιταμίνης D με λιγότερη υπερασβεστιαστική δράση αλλά με τις ίδιες ικανότητες in vitro και in vivo (1-a-OHD<sub>2</sub>, Ro 24-2637, Ro 24-5531, Ro 25-6760, EB 1089) (13-15). Σε κλινικές μελέτες φάσης I και II έχει μελετηθεί η χορήγηση καλσιτριόλης μόνης ή σε συνδυασμό με Μιτοξανθρόνη και Ταξάνες καθώς και το προφάρμακο 1-a OHD<sub>2</sub>, στον ΟΑΚΠ, με ενθαρρυντικά αποτελέσματα όσον αφορά στην αντικειμενική και βιοχημική ανταπόκριση (PSA) της νόσου. Αναμένονται σχετικές μελέτες φάσης III (11,16-19)

**Αναστολείς της αποακετυλάσης των ιστονών**

- Φαινυλοβουτυρικό (ΦΒ)  
Επάγει την διαφοροποίηση και την κυτταρόσταση μέσω αναστολής της αποακετυλάσης των ιστονών.

Οι ιστόνες είναι πυρηνικές πρωτεΐνες που αλληλεπιδρούν με το DNA οργανώνοντάς το σε υψηλότερης τάξης δομές (nucleosomes), η δε ακετυλίωσή τους διευκολύνει την έκφραση των γονιδίων (μεταγραφή) (20).

Η έκθεση του προστατικού κυττάρου σε ΦΒ προκαλεί μείωση της σύνθεσης του DNA, κατάτμηση του DNA, ευόδωση της απόπτωσης, διακοπή του κύκλου στη φάση G1/G0 και μείωση της δραστηριότητας της τελομεράσης, απ' ό,τι βρέθηκε σε προκλινικές μελέτες (21-23).

Σε κλινικές μελέτες φάσης I (24,25) φάνηκε ότι το ΦΒ χορηγούμενο είτε σε συνεχή IV έγχυση για 120hrs κάθε 3 εβδομάδες ή από το στόμα σε 3 δόσεις/24h είχε αποδεκτή τοξικότητα και σταθεροποίησε τη νόσο σε 5/19 και σε 4/12 ασθενείς αντίστοιχα για διάστημα μεγαλύτερο των 6 κύκλων. Η συγχορήγηση του με 13-cis Ρετινοϊκό οξύ (26) ή Paclitaxel (27) φαίνεται πιο ελπιδοφόρα και αναμένεται να δοκιμασθεί σε κλινικές δοκιμές φά-



σης I.

Σε τρέχουσα μελέτη φάσης I επιχειρείται συνδυασμός του με τον αναστολέα της μεθυλοτρανσφεράσης, 5-azacytidine, με σκοπό την απομεθυλίωση των σιωπηρών γόνων (28).

- Suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA)

Πρόκειται για άλλον αναστολέα της αποακετυλάσης των ιστονών που σε προκλινικές μελέτες έχει αποδειχθεί ότι προάγει την διαφοροποίηση, την αναστολή της αύξησης και την απόπτωση (29). Η διαλείπουσα ενδοφλέβια χορήγηση του SAHA, παρ' ότι ασφαλής απ' ότι αποδείχθηκε σε μελέτες φάσης I, δεν είναι άνετη για τους ασθενείς γι' αυτό και τώρα δοκιμάζεται η από του στόματος χορήγηση (30).

## 2. ΜΗ ΣΤΕΡΙΝΟΕΙΔΗ ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ

Στον ΚΠ όπως και σε πολλά άλλα νεοπλάσματα έχουν βρεθεί αυξημένα επίπεδα προσταγλανδινών και αύξηση της δραστηριότητας της κυκλοξυγενάσης 2 (COX-2), (31), τα προϊόντα της οποίας φαίνεται ότι επηρεάζουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, την διήθηση και τη μεταστατική συμπεριφορά. Τα προστατικά καρκινικά κύτταρα, in vitro οδηγούνται σε απόπτωση, όταν στερούνται αραχιδονικού οξέος ή μεταβολιτών του (32). Με βάση τα παραπάνω, τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, που είναι μη εκλεκτικοί αναστολείς της COX-2, χρησιμοποιήθηκαν σε προκλινικές μελέτες και βρέθηκε ότι επάγουν την απόπτωση, διακόπτουν τον κυτταρικό κύκλο στη φάση G1/G0 και αναστέλλουν την αγγειογένεση και την διήθηση (33,34). Λόγω της χαμηλής τοξικότητας στο γαστρεντερικό σύστημα και τους νεφρούς, οι εκλεκτικοί αναστολείς της COX-2, celecoxib και sulindac, μελετώνται και σαν πιθανοί χημειοπροφυλακτικοί παράγοντες. Η δράση της celecoxib στον ήδη εγκατεστημένο ΚΠ είναι τώρα υπό έρευνα σε ασθενείς με εντοπισμένο Ca προστάτου (T2b,T2c) που είναι υποψήφιοι για χειρουργική εξαίρεση.

### Exisulind

Η exisulind και το ισχυρό ανάλογα αυτής, το CP248 είναι παράγωγα της sulindac (εκλεκτικός αναστολέας της COX-2) με παρόμοιο μηχανισμό δράσης σε προκλινικές μελέτες (35). Σε μία πρόσφατη μελέτη (36), σε 96 ασθενείς με αυξανόμενο PSA μετά ριζική προστατεκτομή, η exisulind προκάλεσε σημαντική ελάττωση του PSA, συγκρινόμενη με placebo. Σήμερα βρίσκονται σε εξέλιξη κλινικές μελέτες που συνδυάζουν την exisulind με Docetaxel σε ασθενείς με ΟΑΚΠ (37).

## 3. ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Πολλοί όγκοι εκφράζουν αντιγόνα (tumor associated) που αναγνωρίζονται από το ανοσολογικό σύστημα σαν διαφορετικά από τα γύρω από τον όγκο φυσιολογικά κύτταρα ή άλλους ιστούς. Στον ΚΠ τέτοια αντιγόνα είναι το ειδικό προστατικό αντιγόνο (PSA) και η προστατική όξινη φωσφατάση (PAP). Η πτωχή απάντηση του οργανισμού σε πολλούς όγκους οφείλεται είτε σε ατελή παρουσίαση των αντιγόνων στα εκτελεστικά κύτταρα, είτε σε μειονεκτική απάντηση του ανοσολογικού συστήματος. Η υπό μελέτη ανοσοθεραπεία του ΚΠ περιλαμβάνει τη χρήση των αυτόλογων δενδριτικών κυττάρων, που δρουν σαν αντιγονοπαρουσιαστές με τελικό στόχο την in vivo ενεργοποίηση των T λεμφοκυττάρων, και την γονιδιακή θεραπεία, με την οποία το προϊόν του εν λόγω γόνου ενισχύει την ανοσογονικότητα του όγκου ή την ανοσολογική απάντηση του ξενιστού ή και τα δύο.

### Αυτόλογα δενδριτικά κύτταρα

Τα δενδριτικά κύτταρα είναι αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα τα οποία προσλαμβάνουν, προωθούν και παρουσιάζουν τα αντιγόνα στα T κύτταρα. Συλλέγονται με λευκαφαίρεση και χρησιμοποιούνται σαν μέσα μεταφοράς των αντιγόνων σε επιλεγμένους στόχους.

- Provenge

Το εμβόλιο Provenge είναι αυτόλογα δενδριτικά κύτταρα που έχουν εκτεθεί in vitro στο PA2024, μία ανασυνδυασμένη πρωτεΐνη που αποτελείται από την ανθρώπινη PAP και τον ανθρώπινο παράγοντα ενεργοποίησης των πολυμορφοκυττάρων (GM-CSF). Χορηγήθηκε σε μία μελέτη φάσης I (38) σε ασθενείς με ΟΑΚΠ τις εβδομάδες 0 και 4. Εκτός από την αύξηση κυτταρικής ανοσολογικής απάντησης, παράλληλα παρατηρήθηκε πτώση του PSA  $\geq 50\%$  σε 3/13 ασθενείς. Η συμβολή του εμβολίου αμφισβητήθηκε, γιατί σε 2 άλλες μελέτες (39,40) και μόνη η χορήγηση GM-CSF συνδέθηκε με μέτρια πτώση του PSA. Σε μία δεύτερη μελέτη φάσης I-II (41) η χορήγηση Provenge σε αυξανόμενες δόσεις τις εβδομάδες 0,4,8 και 24 σε ασθενείς με ΟΑΚΠ, είχε σαν αποτέλεσμα  $\geq 50\%$  πτώση του PSA σε 3/19 ασθενείς και το ελεύθερο νόσου διάστημα ήταν σημαντικά μεγαλύτερο στους ανοσοαποκριθέντες (34 έναντι 13 εβδ.), με αποδεκτή τοξικότητα.

- DCVax-εμβόλιο

Το ειδικό του προστάτου μεμβρανικό αντιγόνο

(PSMA), μια γλυκοπρωτεΐνη συνδεδεμένη αποκλειστικά με την μεμβράνη του προστατικού κυττάρου, αποτελεί λογικό στόχο για την ανοσοθεραπεία του ΚΠ. Το DCVax προστατικό εμβόλιο αποτελείται από αυτόλογα δενδριτικά κύτταρα που έχουν εκτεθεί *ex vivo* με ειδικά PSMA πεπτιδία. Έχει δοκιμαστεί σε κλινικές δοκιμές φάσης I και II με πολύ ενθαρρυντικά αποτελέσματα (42,43,44).

- Prostvac εμβόλιο

Πρόκειται για ανασυνδυασμένο προϊόν του ιού Vaccinia που έχει γενετικά τροποποιηθεί ώστε να περιέχει αντίγραφο του ανθρώπινου PSA γόνου. Σε κλινικές μελέτες φάσης I, σε ασθενείς με ΟΑΚΠ, φαίνεται ότι έχει αποδεκτή τοξικότητα αλλά όχι ιδιαίτερες ανταποκρίσεις, πράγμα που διερευνάται τώρα σε μελέτη φάσης II. (46,47).

**4. ΓΟΝΙΔΙΑΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ**

Η γονιδιακή θεραπεία αναφέρεται γενικά στη σταθερή ενσωμάτωση ενός λειτουργικού γονιδίου στο γονιδίωμα του κυττάρου ξενιστή, έτσι ώστε να αποκτήσει το τελευταίο νέες ιδιότητες ή να διορθωθεί ένα γενετικό έλλειμμα. Για τη γονιδιακή μεταφορά είναι απαραίτητος ένας φορέας ο οποίος μπορεί να είναι ιικός ή μη (π.χ. γυμνό DNA, λιπόσωμα, σύμπλοκα πολύμορφων DNA).

Η στρατηγική της γονιδιακής θεραπείας στον ΚΠ έχει σαν στόχο είτε την ενίσχυση της ανοσολογικής απάντησης, μέσω γονιδιακής μεταφοράς στα κύτταρα του όγκου γονιδίων κυτοκινών όπως GM-CSF ή ιντερλευκίνης 2, είτε την εισαγωγή γονιδίων “αυτοκτονίας”, είτε μετατροπή της έκφρασης συγκεκριμένου γονιδίου.

**Γονιδιακή θεραπεία ανοσολογικής ενίσχυσης**

- Μεταφορά γόνου GM-CSF (GVAX εμβόλιο)

Πρόκειται για ρετροϊκή μεταφορά γονιδίου έκκρισης GM-CSF σε αυτόλογα ή αλλογενή κύτταρα του όγκου και ενδοπροστατικό εμβολιασμό. Παρά την επαγωγή της ανοσολογικής απόκρισης σε μελέτες φάσης I, δεν φαίνεται να υπάρχουν κλινικές ανταποκρίσεις (48,49). Διεξάγονται κλινικές δοκιμές με συνδυασμούς GVAX και χημειοθεραπείας.

- Μεταφορά γόνου IL-2 (Leuvectin)

Πρόκειται για εισαγωγή γόνου IL-2 με μη ιικό φορέα (σύμπλεγμα DNA-λιπιδίων). Σε μελέτη φάσης I ενέθηκε το σύμπλεγμα στους προστάτες 24 ανδρών με τοπικά προχωρημένο ΚΠ, ή μετά αποτυχία προηγούμενης ακτινοθεραπείας (50). Ένδειξη

ανοσολογικής απάντησης ήταν η αύξηση της διήθησης των δειγμάτων του όγκου από T κύτταρα. Παρατηρήθηκε μείωση του PSA σε 16 από τους 24 ασθενείς.

**Κυτταροτοξική γονιδιακή θεραπεία**

Επιτυγχάνεται με την εισαγωγή γονιδίων “αυτοκτονίας” που με την έκφρασή τους προκαλούν την καταστροφή των καρκινικών κυττάρων είτε ενεργοποιώντας την απόπτωση, είτε ευαισθητοποιώντας τα κύτταρα σε ένα προφάρμακο μετατρέποντάς το σε τοξικό παράγωγο.

- Στην πρώτη περίπτωση υπάγονται οι ογκολυτικοί ιοί - αδενοϊοί στους οποίους έχει εισαχθεί ειδικός PSA - ενισχυτής - που ενιέμενοι στον προστάτη αδενά προκαλούν λύση των κυττάρων που εκφράζουν το PSA. Τέτοιοι είναι οι ιοί CV706 και CV787 που μπήκαν σε κλινικές δοκιμές φάσης I μόνοι ή σε συνδυασμό με ΑΚΘ ή ΧΜΘ (51,52,53).

- Στην δεύτερη περίπτωση πρόκειται για την εισαγωγή στα καρκινικά κύτταρα γονιδίου που κωδικοποιεί την κίνηση της θυμιδίνης του ιού του απλού έρπητα (HSV-tk) σε συνδυασμό με Ganciclovir. Το ένζυμο αυτό έχει την ικανότητα να φωσφορυλιώνει το Ganciclovir σε μονοφωσφορικό νουκλεοτίδιο που με την σειρά του ενσωματώνεται στο DNA οδηγώντας σε κυτταρικό θάνατο. Έτσι καταστρέφονται εκλεκτικά τα κύτταρα που εκφράζουν την HSV-tk – αυξάνοντας έτσι τον θεραπευτικό δείκτη του συγκεκριμένου φαρμάκου. Έχει δοκιμαστεί σε κλινικές δοκιμές φάσης I σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένη νόσο μετά ακτινοθεραπεία, σε επανειλημμένες ενδοπροστατικές εγχύσεις με αποδεκτή τοξικότητα αλλά χωρίς ιδιαίτερες PSA ανταποκρίσεις (54,55).

**Επιδιορθωτική γονιδιακή θεραπεία**

Έχει σαν στόχο την αντικατάσταση μειονεκτικών γόνων (π.χ. των P53, BRCA,1, p21, p16 ογκοκατασταλτικών γόνων), που είναι απαραίτητα για τον φυσιολογικό πολλαπλασιασμό των κυττάρων. Έχει επιχειρηθεί η εισαγωγή μέσω ρετροϊού του γονιδίου BRCA-1 με ενδοπροστατική έγχυση, σε ασθενείς με ΚΠ μετά αποτυχία της τοπικής θεραπείας, χωρίς ενθαρρυντικά αποτελέσματα (56). Αντίθετα, η εισαγωγή μέσω αδενοϊού φυσιολογικού P53, έχει μελετηθεί σε μελέτη φάσης I (57) με μείωση του όγκου του προστάτου κατά 25% σε 3/17 ασθενείς.

Γενικότερα, η ανοσοθεραπεία και η γονιδιακή θεραπεία δεν φαίνεται να έχουν ιδιαίτερη επιτυχία,

συγκρινόμενες με άλλες θεραπευτικές προσεγγίσεις. Πιθανώς ο συνδυασμός τους να έχει έννοια για τον αποτελεσματικότερο έλεγχο της νόσου, η οποία – για να εφαρμοστούν επιτυχώς οι παραπάνω μέθοδοι – θα πρέπει να έχει το μικρότερο δυνατό φορτίο.

## 5. ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΜΕ ΣΤΟΧΟ ΤΙΣ ΟΔΟΥΣ ΜΕΤΑΒΙΒΑΣΗΣ ΣΗΜΑΤΟΣ ΤΟΥ ΚΥΤΤΑΡΟΥ

Όπως και πολλά άλλα νεοπλάσματα και ο ΚΠ χαρακτηρίζεται από διαταραχές –σε μοριακό επίπεδο – σε πολλές από τις οδούς μεταβίβασης μηνύματος από την μεμβράνη στον πυρήνα του κυττάρου, που ελέγχουν μέσω των αυξητικών παραγόντων τον κυτταρικό κύκλο και την απόπτωση. Μερικές από αυτές έχουν μελετηθεί σαν θεραπευτικοί στόχοι.

### Ανταγωνιστές των υποδοχέων της ενδοθηλίνης

Οι ενδοθηλίνες (ET-1, ET-2, ET-3) είναι μια ομάδα πεπτιδίων που παράγονται σε πολλούς ιστούς και δρουν σαν τροποποιητές του αγγειοκινητικού τόνου, του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και της παραγωγής ορμονών, σε δύο ειδών υποδοχείς τύπου Α και τύπου Β. Η ET-1 δρα σαν μιτογόνο μόνη της ή σε συνδυασμό με ποικιλία αυξητικών παραγόντων. Στα καρκινικά προστατικά κύτταρα υπάρχει απώλεια των Β υποδοχέων και αυξημένα επίπεδα ET-1 με αποτέλεσμα αναστολή της απόπτωσης μέσω του Α υποδοχέα (58,59). Ο Α υποδοχέας υπερεκφράζεται σαν υψηλού Grade ΚΠ και σε ασθενείς με οστικές μεταστάσεις. Πιστεύεται ότι μεταβάλλει την ισορροπία μεταξύ οστεοβλαστών και οστεοκλαστών υπέρ των πρώτων, ευοδώνοντας έτσι την παραγωγή οστίτιου.

Η Ατρασεντάνη (Atrasentan) είναι, από του στόματος χορηγούμενος αναστολέας των Α υποδοχέων της ET-1 και πιστεύεται ότι έχει κλινική δράση στον προχωρημένο ΚΠ. Η χορήγησή της σε κλινικές μελέτες φάσης Ι (60) σε ασθενείς με συμπτωματικό ΟΑΚΠ υπήρξε καλά ανεκτή – περιφερικό οίδημα, ρινίτις και κεφαλαλγία ήταν οι κυριότερες παρενέργειες – και έτσι ακολούθησαν δύο πολυεθνικές, τυχαίας κατανομής, διπλές τυφλές και με ομάδα ελέγχου μελέτες, η μία σε ασυμπτωματικούς (61) και η άλλη σε συμπτωματικούς (62) ασθενείς με ΟΑΚΠ, με πολύ καλά αποτελέσματα όσον αφορά στην καθυστέρηση της εμφάνισης κλινικής και βιοχημικής (PSA) υποτροπής αλλά και στον έλεγχο του πόνου (στη δεύτερη περίπτωση). Αναμένονται μεγαλύτερες μελέτες για τον ακριβή καθορισμό του ρόλου της Atrasentan στην

θεραπεία του ΟΑΚΠ ενώ υπό έρευνα είναι και ο συνδυασμός της με διφωσφονικά.

### Ανταγωνιστές αυξητικών παραγόντων

Οι αυξητικοί παράγοντες και οι υποδοχείς τους π.χ. Epidermal Growth Factor Receptor-EGFR προσφέρονται ως νέοι στόχοι αντικαρκινικής θεραπείας. Ο EGFR (HER-1 ή C-Erb B-1) ανήκει στην οικογένεια των υποδοχέων της τυροσινικής κινάσης που περιλαμβάνει και τον γνωστό HER-2 neu. Η EGFR οδός μεταβίβασης σήματος εμπλέκεται σε πολλές κυτταρικές λειτουργίες, όπως τον πολλαπλασιασμό του κυττάρου, την απόπτωση, την αγγειογένεση και την μεταστατική διασπορά. Ειδικά στον ΚΠ, η έκφραση του HER-2 φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στην γένεση και την επιβίωσή του, καθώς και στη μετάπτωση σε ανδρογονοανθεκτικότητα. Σήμερα, με τις εξελίξεις στη μοριακή βιολογία υπάρχει μεγάλος αριθμός θεραπευτικών προσεγγίσεων που έχουν σαν στόχο είτε τους αυξητικούς παράγοντες και/η τους υποδοχείς τους με τελικό σκοπό την αναστολή μεταβίβασης σήματος. Πρόκειται είτε για μικρομοριακούς αναστολείς του υποδοχέα της ενδοκυττάριας τυροσινικής κινάσης, είτε για μονοκλωνικά αντισώματα κατά του μορίου σύνδεσης (ligand) του εξωκυττάρου τομέα του υποδοχέα είτε τέλος για την χρήση των “συμπληρωματικών ολιγονουκλεοτιδίων” (antisense oligonucleotides) που έχουν σαν στόχο την έκφραση του EGFR.

#### - Μικρομοριακοί αναστολείς της τυροσινικής κινάσης.

Οι ενώσεις αυτές δρουν αναστέλλοντας την οδό μεταβίβασης σήματος μέσω του EGFR στα καρκινικά κυρίως και λιγότερο στα φυσιολογικά κύτταρα. Πρόσφατα έχουν μπει οι κλινικές δοκιμές φάσης Ι και ΙΙ δύο τέτοιες ενώσεις: το IRESSA (ZD1839 Gefitinib) και το Tarceva (OSI774-Erlotinib), (63,64). Ειδικά το IRESSA φαίνεται –σε προκλινικές μελέτες- να έχει έχει συνεργική δράση με την χημειοθεραπεία (πλατίνη, ταξάνες) στον ΟΑΚΠ, (65) πράγμα που αναμένεται να επιβεβαιωθεί και σε κλινικές μελέτες.

#### - Μονοκλωνικά αντισώματα

Το C225 (Cetuximab) είναι χιμαιρικό ανθρωποποιημένο MoAb κατά του μορίου σύνδεσης του εξωκυττάρου τομέα του EGFR ενώ το Herceptin (Trastuzumab) ενώνεται με συγκεκριμένο επιτόπιο στον εξωκυττάρου τομέα του C-erb B2. Υπάρχουν τρέχουσες δοκιμές φάσης ΙΙ που μελετούν την αποτελεσματικότητα του C225 σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία στον ΟΑΚΠ, δεδομένου ότι σε μελέτες

φάσης I που προηγήθηκαν, ο συνδυασμός είχε αποδεκτή τοξικότητα (66). Αναμένονται αποτελέσματα από μελέτη φάσης II, που διεξάγεται σε μεγάλο κέντρο του εξωτερικού, χορήγησης Herceptin σαν μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με paclitaxel.

- Αντισώματα κατά του PSMA.

Πρόκειται για το hu J591, που είναι μονοκλωνικό αντίσωμα κατά του ειδικού προστατικού μεμβρανικού αντιγόνου το οποίο έχει δοθεί σε ασθενείς με μεταστατικό ΚΠ, συνδυασμένο με ιντερλευκίνη ή ραδιοσημασμένο με <sup>90</sup>Yttrium σε μελέτες φάσης I και II (67).

- Συμπληρωματικά ολιγονουκλεοτίδια

Η θεραπευτική αυτή προσέγγιση έχει σαν στόχο να δημιουργήσει ολιγονουκλεοτίδια συμπληρωματικά σε συγκεκριμένες RNA αλληλουχίες, τα οποία θα ενωθούν με το RNA του ξενιστού στην ανάλογη περιοχή, με αποτέλεσμα μειωμένη μεταγραφή και πρωτεϊνική έκφραση. Παράγονται εύκολα και θεωρητικά μπορεί να αναστέλλουν την έκφραση πολλών γόνων που εμπλέκονται στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, την αγγειογένεση, κ.α.

Το παράγωγο oblimersen (G-3139 Gemasense) είναι συμπληρωματικό ολιγονουκλεοτίδιο με στόχο την αναστολή της έκφρασης του bcl-2 γονιδίου – που συχνά υπερεκφράζεται στον ΚΠ με αποτέλεσμα την αναστολή της απόπτωσης. Μάλιστα η υπερέκφραση του bcl-2 αποτελεί δείκτη υποτροπής της νόσου μετά ριζική προστατεκτομή. Το G3139 έχει μπει σε κλινικές μελέτες φάσης I (68) με ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Υπό διεξαγωγή είναι μελέτη φάσης I/II, οι ασθενείς με ΟΑΚΠ, του συνδυασμού G3139 με Docetaxel (69).

- Suramin

Η Suramin είναι μία πολυθειωμένη ναφθυλουρία με ευρέος φάσματος ανασταλτική δράση σε διάφορους αυξητικούς παράγοντες και ένζυμα. Έχει μελετηθεί ιδιαίτερα τα τελευταία 10 χρόνια σαν αντινεοπλασματικός παράγοντας, ιδίως στον ΚΠ, πάντα μαζί με υδροκορτιζόνη για αποφυγή επινεφριδιακής ανεπάρκειας. Παρά τα αρχικά εντυπωσιακά αποτελέσματα (περίπου 40% αντικειμενικές και βιοχημικές ανταποκρίσεις σε ασθενείς με ΟΑΚΠ), πρόσφατες μελέτες – η πιο πρόσφατη το 2002 από το CALGB9480- έδειξαν ότι στις συνήθεις επιτρεπτές δόσεις, η ανταπόκριση ήταν μέτρια, καθιστώντας την ακατάλληλη για 1<sup>ης</sup> γραμμής θεραπεία στον ΟΑΚΠ (70,71). Η υπόθεση ότι η αποτελεσματικότητα της Suramin ήταν δοσοεξαρτημένη δεν αποδείχθηκε στις πιο πρόσφατες μελέτες, ενώ αντίθετα η τοξικότητα – νευροτοξικότητα κυρίως – ήταν απόλυτα δοσοεξαρτημένη, κα-

θιστώντας την Suramin ουσία με μικρό θεραπευτικό εύρος, λόγος για τον οποίο δεν πήρε την έγκριση του FDA. Παρ' όλα αυτά σε προκλινικές μελέτες φαίνεται ότι η χαμηλή δοσολογία Suramin προσθέτει σημαντικά στην αποτελεσματικότητα της Paclitaxel ή της Doxorubicin στον ΟΑΚΠ (72).

- Σωματοστατίνη

Το μικροπεριβάλλον των καρκινικών μεταστάσεων φαίνεται ότι, μέσω εκκρίσεως αυξητικών παραγόντων η κυτοκινών (Insulin like Growth Factor-1, IGF-1) από τα κύτταρα του όγκου, προστατεύει αυτά από την απόπτωση. Η σωματοστατίνη και τα ανάλογά της έχει παρατηρηθεί ότι αναστέλλουν τον άξονα GH → IGF-1, ελαττώνοντας έτσι τα επίπεδα του IGF-1 στο μικροπεριβάλλον των καρκινικών κυττάρων και έτσι ευνοούν την απόπτωση. Η χορήγηση της σε συνδυασμό με Δεξαμεθαζόνη έχει μελετηθεί πρόσφατα σε κλινική δοκιμή φάσης II, σε ασθενείς με D3 ΟΑΚΠ και ανθεκτικότητα στη χημειοθεραπεία, με αποτέλεσμα αντικειμενικές ανταποκρίσεις και συμπτωματική ανακούφιση επιβάλλοντας περαιτέρω έρευνα του συνδυασμού σε μελέτη φάσης III (73). Από την ίδια ομάδα έχει βρεθεί ότι επαναχορήγηση LHRH Analog μαζί με Δεξαμεθαζόνη και σωματοστατίνη σε ΟΑΚΠ έχει δώσει και πάλι αντικειμενικές ανταποκρίσεις σε ασθενείς σταδίου D3 (74). Σε περίπτωση συνύπαρξης νευροενδοκρινικού στοιχείου στο αδενοκαρκίνωμα του προστάτη – πράγμα που συμβαίνει στο ≈50% των περιπτώσεων ΚΠ και είναι συχνά λόγος ανάπτυξης αντοχής στα ανδρογόνα, είναι προφανής η έννοια της θεραπευτικής παρέμβασης με σωματοστατίνη (75).

**6. ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΗΣ ΔΙΗΘΗΣΗΣ ΤΩΝ ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΩΝ ΚΑΙ ΤΗΣ ΝΕΟΑΓΓΕΙΟΓΕΝΕΣΗΣ**

**Πεπτιδία που στοχεύουν στην ιστική διήθηση**

Η διήθηση της βασικής μεμβράνης από τα καρκινικά προστατικά κύτταρα, διεγείρεται από το PH SRN πεπτιδίο της φιμπρονεκτίνης του πλάσματος. Το εναλλακτικό πεπτιδίο PHSCN και το πιο ισχυρό ακετυλιωμένο παράγωγο του AC-PHSCN-NH<sub>2</sub>, δρα σαν αναστολέας της ιστικής διήθησης. Το τελευταίο έχει μελετηθεί σε πειραματόζωα με αποτέλεσμα σμίκρυνση του όγκου. Αναμένονται μελέτες σε ανθρώπους.

## Αναστολείς των Matrix- μεταλλοπρωτεϊνών (MMPs)

Οι MMPs είναι οικογένεια ενδοπεπτιδασών που ευθύνονται για την πρωτεολυτική αποδόμηση της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας (matrix). Η συνδεόμενη με τον όγκο υπερέκφραση και ανεξέλεκτη ενεργοποίησή τους, οδηγεί σε αγγειογένεση και ευοδώνει την αύξηση του όγκου, την διήθηση και τις μεταστάσεις. Συνθετικοί αναστολείς των MMPs (marimastat, prinomastat) φαίνεται ότι διακόπτουν μεν τον μεταστατικό καταρράκτη, δεν έχουν όμως κυτταροτοξική δράση. Αρχικές κλινικές μελέτες σε ασθενείς με ΟΑΚΠ είχαν απογοητευτικά αποτελέσματα (76). Νεώτεροι αναστολείς υπό έρευνα είναι το BMS-275291 και το Col-3. Μελετάται ο συνδυασμός του πρώτου με διφωσφονικά στην αντιμετώπιση των οστικών μεταστάσεων από ΚΠ.

## Αναστολείς της νεοαγγειογένεσης

Γνωρίζουμε σήμερα ότι η νεοπλασματική ανάπτυξη είναι απολύτως εξαρτώμενη από την νεοαγγειογένεση που ξεκινά από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα εγγύς των καρκινικών κυττάρων μέσω έκκρισης από αυτά αγγειογενετικών παραγόντων, όπως ο VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), IL-8 και FGF (Fibroblast Growth Factor), κ.α.

Οι παρατηρήσεις αυτές οδήγησαν στη σκέψη ότι δρώντας ανασταλτικά στην διαδικασία της νεοαγγειογένεσης θα σταματούσαμε την νεοπλασματική ανάπτυξη σε αρχικά στάδια, και ενδεχομένως αυτό θα είχε συνεργική δράση με την χημειοθεραπεία. Παράγοντες ανασταλτικοί της νεοαγγειογένεσης που έχουν μελετηθεί στον ΚΠ είναι το rhu Mab VEGF (μονοκλωνικό αντίσωμα κατά του VEGF) το TNP-470, η Θαλιδομίδη, το παράγωγο SU-6668, η αγγειοστατίνη και η ενδοστατίνη.

Το rhu Mab VEGF είναι μονοκλωνικό IgG αντίσωμα που αναστέλλει αποτελεσματικά τη δράση του VEGF in vitro. Έχει περάσει σε μελέτες φάσης II σε ασθενείς με ΟΑΚΠ, χωρίς όμως ικανοποιητικά αποτελέσματα. Πιθανώς θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε λιγότερο προχωρημένα στάδια ή σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία.

Ο παράγοντας με το κωδικό όνομα TNP-470 προέρχεται από την Fumagilin, ουσία που αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων. Έχει περάσει σε μελέτες φάσης II σε ΟΑΚΠ με αποτέλεσμα σχετική σταθεροποίηση της νόσου.

Η Θαλιδομίδη είναι παράγωγο του γλουταμινικού οξέος με δόσοεξαρτώμενη ανασταλτική δράση στην

αγγειογένεση, παρ' ότι ο μηχανισμός δράσης της είναι άγνωστος. Έχει φανεί ότι έχει κάποια δράση σε ασθενείς με μεταστατικό ΚΠ, που είναι πολυθεραπευμένοι, με κύρια παρενέργεια την νευροτοξικότητα στους πιο ηλικιωμένους. Δοκιμάζεται σε μελέτες φάσης II μόνη ή σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες (Docetaxel). Να σημειωθεί ότι το PSA σε αυτές τις μελέτες δεν μπορεί να αξιολογηθεί σαν δείκτης ανταπόκρισης, γιατί μπορεί να αυξάνεται ενώ η νόσος ανταποκρίνεται (79,80).

Η αγγειοστατίνη και η ενδοστατίνη έχουν μπει σε κλινικές μελέτες κυρίως μαζί με χημειοθεραπεία.

Τέλος οι ταξάνες εκτός από την κυτταροτοξική τους δράση έχουν ανεξάρτητη αντιαγγειογενετική δράση, προκαλώντας σε υποθεραπευτικές δόσεις αναστολή της χημειοταξίας των ενδοθηλιακών κυττάρων και της διηθητικής ικανότητας. Σχεδιάζονται μελέτες συνδυασμού των ταξανών με άλλους αντιαγγειογενετικούς παράγοντες.

## 7. ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΟΥ ΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΚΥΚΛΟΥ

Στην ομάδα αυτή ανήκουν οι αναστολείς των κυκλινο-εξαρτημένων κινασών (CDKs), ενζυμικού συστήματος που ελέγχει την πρόοδο του κυτταρικού κύκλου, και είναι η Flavopiridol, η Genisteine, και το PC-SPES.

Η Flavopiridol είναι φυσικό φλαβονοειδές που αναστέλλει την δραστηριότητα των CDK<sub>2</sub> και CDK<sub>4</sub> και έτσι μπλοκάρει τον κυτταρικό κύκλο στην G<sub>1</sub>/S και G<sub>2</sub>/M φάση. Ευοδώνει την απόπτωση και αναστέλλει την αγγειογένεση. In vivo μελέτες έδειξαν ότι προκειμένου να εκδηλωθεί η θεραπευτική της δράση, θα πρέπει να υπάρχει συνεχής έκθεση σε αυτήν. Με βάση αυτή την παρατήρηση, χορηγήθηκε σε μελέτη φάσης I σε συνεχή 72ωρη έγχυση, με καλά ανεκτή γαστροεντερική τοξικότητα. Αναμένονται μελέτες φάσης II.

Η Genisteine είναι ισοφλαβονοειδές φυτοοιστρογόνο περιεχόμενο σε υψηλό ποσοστό στη σόγια και θεωρείται ότι εκτός από την οιστρογονική της δράση αναστέλλει την CDK1, τις B1 κυκλίνες, τον EGFR και την αγγειογένεση.

Το ενδιαφέρον για την Genisteine ξεκίνησε από την παρατήρηση ότι η αυξημένη κατανάλωση σόγιας από τους Ασιάτες συνοδεύεται από μειωμένο κίνδυνο ανάπτυξης ΚΠ. Η παρατήρηση αυτή οδήγησε σε σχεδιασμό κλινικών μελετών της αποτελεσματικότητας της Genisteine στην καθυστέρηση της εμφάνισης ή και την αναστροφή της καρκινικής εξέλιξης στον ΚΠ, ή την προφύλαξη από την υποτροπή μετά τοπική θεραπεία. Η δοσολογία και η διάρκεια της θεραπείας με προϊόντα της σόγιας δεν είναι ακόμα γνωστή και προς το

σκοπό αυτό διεξάγονται μελέτες φάσης I (82).

Ο παράγοντας PC-SPES είναι συνδυασμός οκτώ κινέζικων βοτάνων και έχει βρεθεί ότι μπορεί να προκαλέσει πτώση του PSA σε ΟΑ και μη ΚΠ (83). Εκτός από οιστρογονικές ιδιότητες έχει ανασταλτική δράση κατά του κυτταρικού κύκλου. Χρειάζεται περαιτέρω έρευνα σε δοκιμές I και II προκειμένου να καθοριστεί η ακριβής δράση, η κλινική ωφέλεια και η τοξικότητα.

## 8. ΕΠΑΓΩΓΕΙΣ ΤΗΣ ΑΠΟΠΤΩΣΗΣ

Ευοδώνουν την απόπτωση των καρκινικών κυττάρων, δηλαδή τον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο.

- **Διφωσφονικά (βλ. Κεφάλαιο ανακουφιστικής θεραπείας)**

- **Ταμοξιφένη**

Η Ταμοξιφένη έχει χρησιμοποιηθεί στην θεραπεία του ΚΠ με μικρή επιτυχία. Προκλινικές μελέτες έδειξαν ότι σε συνδυασμό με ένα αντι-προγεσταγόνο, την Mifepristone – συνδυασμός που έχει χρησιμοποιηθεί στον καρκίνο του μαστού – προκαλεί ευόδωση της απόπτωσης στα νεοπλασματικά κύτταρα του προστάτου μέσω έκκρισης TGF β1 (84). Έχει χρησιμοποιηθεί μόνη ή σε συνδυασμό με την Mifepristone ή μαζί με χημειοθεραπεία (Vinblastine ή Doxorubicin), χορηγούμενο σε υψηλές δόσεις χωρίς όμως εντυπωσιακά αποτελέσματα (85).

- **Ρετινοειδή και Ιντερφερόνη (IFN)**

Προκλινικές μελέτες με ρετινοειδή (All trans και 9-cis ρετινοϊκό οξύ) έχουν δείξει αντινεοπλασματική δράση στα προστατικά καρκινικά κύτταρα, μέσω μειωμένης έκφρασης του Bcl-2. Ο συνδυασμός 13-cis ρετινοϊκού οξέος (CRA) με IFN προκάλεσε σημαντική αναστολή της αγγειογένεσης και μείωση της έκφρασης του Bcl-2 σε ορμονοανθεκτικά προστατικά καρκινικά κύτταρα. Σε κλινικές μελέτες φάσης II η IFN μόνη της έχει μικρή αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με ΚΠ, ενώ ο συνδυασμός της με CRA προκάλεσε παροδική μείωση ή σταθεροποίηση του PSA (86).

- **Σωματοστατίνη (βλ. Κεφ.5)**

## ΔΙΑΦΟΡΑ

- **Μονοτερπένες**

Οι μονοτερπένες είναι απλοί ή τροποποιημένοι υδρογονάνθρακες που βρίσκονται σε πολλά φρούτα και λαχανικά με κυριώτερο εκπρόσωπο το Lycorane.

Χορηγούνται από το στόμα και θεωρείται ότι

ασκούν την αντικαρκινική τους δράση μέσω τροποποίησης των αυξητικών παραγόντων (TGF-β) ή των υποδοχέων τους, ή παρεμβαίνουν στην ισοπρενυλίωση του ογκογονιδίου ras.

Το Lycorane περιέχεται στη ντομάτα και τα προϊόντα της έχει δε παρατηρηθεί ότι τα αυξημένα επίπεδά του στο πλάσμα συνοδεύονται από μειωμένο κίνδυνο ανάπτυξης ΚΠ. Το Lycorane έχει μπει σε κλινικές μελέτες χημειοπροφύλαξης προκειμένου να καθοριστεί ο προστατευτικός του ρόλος στον ΚΠ.

- **N<sub>1</sub>, N<sub>11</sub> – Diethyl non spermine**

Σε πρόσφατες μελέτες έχει αναδειχθεί ότι δι-αιθυλ-πολυ-αμινικά ανάλογα έχουν σημαντική αντινεοπλασματική δράση σε πολλά μοντέλα συμπαγών όγκων. Αυτό πιστεύεται ότι οφείλεται στο ότι προκαλούν ελάττωση της σύνθεσης των ενδοκυτταρίων πολυαμινών που είναι απαραίτητες για την αύξηση του όγκου. Ένα τέτοιο ανάλογο, η N<sub>1</sub>-N<sub>11</sub> Diethylnon spermine έχει δείξει αντινεοπλασματική δράση στον ΚΠ in vitro και in vivo (σε πειραματόζωα) (87). Αναμένεται περαιτέρω έρευνα.

## ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ (ΚΠ) ΑΝΑΚΟΥΦΙΣΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Οι οστικές μεταστάσεις, η συνηθέστερη θέση απομακρυσμένων μεταστάσεων στον ΚΠ, ενώ δεν επηρεάζουν αξιολογικά την επιβίωση, μειώνουν σημαντικά την ποιότητα ζωής.

Εκτός από την ήδη γνωστή πρακτική της χορήγησης εξωτερικής ακτινοβολίας σε εντοπισμένες ή περιορισμένες οστικές βλάβες – με επιτυχία 75% - ή σε σύνδρομο συμπίεσης Ν.Μ., τα τελευταία χρόνια έχουν δοκιμαστεί και άλλες θεραπευτικές προσεγγίσεις.

**1. Strontium 89 (89 Sr, Metastron)**

Πρόκειται για ανάλογο του Ca με εκλεκτική καθήλωση στις οστικές μεταστάσεις και υπερέχει της ακτινοθεραπείας στο ότι μπορεί να ακτινοβολήσει όλες τις βλάβες συγχρόνως, ενώ έχει μέτριο φάσμα τοξικότητας. Η αποτελεσματικότητα στον έλεγχο των πόνων φθάνει στο 75% των περιπτώσεων, το δε αποτέλεσμα εκδηλώνεται μέσα σε 1-3 εβδομάδες και έχει διάρκεια μηνών. Στο 15% των ασθενών προηγείται της ευνοϊκής ανταπόκρισης παροδική επίταση των οστικών πόνων. Η κυριώτερη τοξικότητα είναι η μυελοτοξικότητα. Η συνιστώμενη δόση των 4 MCi συνοδεύεται σχεδόν σταθερά από αναστρέψιμη μείωση των αιμοπεταλίων διαρκείας συνήθως μηνός. Η χορήγηση του Sr-89 μπορεί να επαναληφθεί μετά 3μηνο. Η υπο-

χώρηση των οστικών πόνων δεν συνοδεύεται από πτώση του PSA.

## 2. Συνδυασμός στροντίου και εξωτερικής ακτινοβολίας ή χημειοθεραπείας.

Έχει βρεθεί ότι προσθήκη ραδιενεργού Sr στην εξωτερική ακτινοθεραπεία μειώνει την συχνότητα εμφάνισης νέων οστικών βλαβών, την ανάγκη χορήγησης αναλγητικών καθώς και την ανάγκη επαναχορήγησης ακτινοθεραπείας, με αποτέλεσμα καλύτερη ποιότητα ζωής. Η προσθήκη δε Sr 89 στην θεραπεία με Doxorubicin αυξάνει την επιβίωση ασθενών με ΟΑΚΠ από 16,8 σε 27,7 μήνες, όπως φάνηκε σε σχετική μελέτη φάσης II (88).

## 3. Ραδιενεργά διφωσφονικά

Δύο ραδιενεργά διφωσφονικά έχουν μελετηθεί σε κλινικές δοκιμές φάσης II. Το Rhenium 186 και το Samarium 153.

Το Samarium 153 έχει χορηγηθεί πρόσφατα σε διπλή τυφλή – με ομάδα ελέγχου – μελέτη, σε ασθενείς με συμπτωματική οστική νόσο και σε δόση 1mCi/Kg. Το αποτέλεσμα ήταν μείωση του πόνου στο 60% - 72% των ασθενών στις 4 πρώτες εβδομάδες, ενώ στο 31% πλήρης έλεγχος του πόνου επιτεύχθηκε στο ίδιο διάστημα. Σε περισσότερους από τους μισούς ασθενείς το αποτέλεσμα διατηρήθηκε για τις επόμενες 16 εβδομάδες. Η μυελοκαταστολή κράτησε περίπου 8 εβδομάδες (nadir στις 4 εβδομάδες).

Το Rhenium 186 συνδυασμένο με το διφωσφονικό hydroxyethylidene (HEDP) χρησιμοποιείται στην θεραπεία των οστικών μεταστάσεων από ΚΠ με ποσοστά ανταπόκρισης στο 30-80% και μέση διάρκεια ανταπόκρισης 7 εβδομάδες. Σε αναδρομικές μελέτες δεν φαίνεται να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην αποτελεσματικότητα ή την τοξικότητα μεταξύ Sr 89 και Re 186, ούτε φαίνεται αυτά να επηρεάζουν την επιβίωση (89). Πρόσφατα δημοσιεύθηκε μελέτη φάσης I χορήγησης υψηλής δόσης Re-186 (5000 MBq) με αυτόλογη μεταμόσχευση προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων, με αποδεκτή μυελοτοξικότητα και στατιστικά σημαντική πτώση του PSA (90). Αναμένονται σχετικές μελέτες φάσης II.

## 4. Διφωσφονικά (BP)

Παρά τον τυπικά – και απεικονιστικά – οστεοβλαστικό χαρακτήρα των οστικών μεταστάσεων του ΚΠ, πρόσφατες μελέτες σε ιστολογικό και βιοχημικό επίπεδο έχουν δείξει ότι συνυπάρχει ή και προηγείται του σχηματισμού νέου οστού, αυξημένη οστεολυτική δραστηριότητα μέσω ενεργοποίησης των οστεοκλαστών. Σε αυτό το δεδομένο – αλλά και στο γεγονός ότι η παρατεταμένη θερα-

πεία με ανδρογονικό αποκλεισμό έχει σαν αποτέλεσμα άλλοτε άλλου βαθμού οστεοπόρωση – στηρίχθηκε η χορήγηση διφωσφονικών στον μεταστατικό ΚΠ (91,92).

Σε προκλινικά μοντέλα ΚΠ φάνηκε ότι εκτός από την αδιαμφισβήτητη μείωση της οστικής απορρόφησης, τα διφωσφονικά έχουν κυτταροτοξική δράση στα μακροφάγα, και πιθανώς απ' ευθείας στα νεοπλασματικά κύτταρα, μέσω ενεργοποίησης της απόπτωσης, ενώ παράλληλα εμποδίζουν την εγκατάσταση των νεοπλασματικών κυττάρων στην ενδιάμεση ουσία του οστικού ιστού. Αρκετές κλινικές μελέτες φάσης II και III έχουν δείξει ότι κυρίως τα νεώτερης γενιάς, περιέχοντα άζωτο, διφωσφονικά (Zoledronic acid, Ibandronate) ελαττώνουν τον πόνο και την συχνότητα εμφάνισης σοβαρών οστικών συμβαμάτων (παθολογικά κατάγματα, σοβαρός οστικός πόνος, συμπίεση ΝΜ) που μπορεί να είναι αποτέλεσμα της νόσου ή της θεραπείας γι' αυτήν, αποτελώντας έτσι μια ικανοποιητική εναλλακτική ανακουφιστική θεραπεία σε ασθενείς με μεταστατικό ΚΠ (93,94). Με τις κατάλληλες δόσεις ένα μεγάλο ποσοστό των ασθενών μπορεί να απαλλαγεί από τους οστικούς πόνους, χωρίς όμως να επηρεάζεται η συνολική επιβίωση. Σήμερα διεξάγονται μελέτες που αφορούν στην αποτελεσματικότητα χαμηλότερων δόσεων BP έτσι ώστε να προλαμβάνεται η νοσηρότητα από οστικά συμβάματα σε ασθενείς χωρίς μεταστάσεις ή με ασυμπτωματικές οστικές βλάβες.

Η θεραπεία του ΟΑΚΠ με BP μπορεί να συνοδεύεται και από πτώση του PSA όπως ανακοινώθηκε πρόσφατα (95), εύρημα που συνηγορεί με τα προκλινικά δεδομένα για την άμεση αντινεοπλασματική δράση των BP, υποδεικνύοντας έτσι ότι μπορεί να αποτελέσουν μία νέα θεραπευτική προσέγγιση και όχι μόνο ανακουφιστική θεραπεία στον ΟΑΚΠ (96).

## 5. Αναλγητικά

Είναι γνωστή η συμβολή των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών μέσω της αναλγητικής και αντιφλεγμονώδους δράσης τους στην αρχική αντιμετώπιση του οστικού καρκινικού πόνου. Αρχικά χορηγούνται σε χαμηλές δόσεις και σταδιακά αυξάνονται μέχρι να υποχωρήσει ο πόνος ή να επιτευχθεί η μέγιστη ανεκτή δόση. Τη χρόνια χρήση τους περιορίζουν οι ανεπιθύμητες ενέργειες κυρίως από το γαστρεντερικό σύστημα και τους νεφρούς.

Τα οπιοειδή (ήπια και ισχυρά) είναι τα βασικά αναλγητικά στην αντιμετώπιση του μέτριου και ισχυρού πόνου. Προκαλούν αναλγησία συνδεδεμένα με ειδικούς υποδοχείς εντός και εκτός του ΚΝΣ και

εμποδίζοντας έτσι την απελευθέρωση ενός νευρομεταβιβαστή πόνου, της ουσίας P. Η κύρια οδός χορήγησης είναι από το στόμα, πρέπει δε αυτή να γίνεται σε προκαθορισμένα χρονικά διαστήματα κατά το 24ωρο (ανά 4ωρο). Αρχικά μπορεί να δοκιμαστεί η χορήγηση ενός ηπίου οπιοειδούς (κωδεΐνη, δεξτροπροποξυφένη) σε συνδυασμό με παρακεταμόλη ή ασπιρίνη (π.χ. 60mg κωδεΐνης ανά 4-6h και 500mg παρακεταμόλης ανά 6h). Σε αποτυχία του συνδυασμού χορηγείται μορφίνη της οποίας η αποτελεσματική αναλγητική δόση εξατομικεύεται από 5mg σε 200mg και πλέον. Αφού καθοριστεί η αναλγητική per os δόση, μπορεί ο ασθενής να περάσει στην διαδερμική χορήγηση (25 μg φεντανύλης αντιστοιχούν σε 60mg μορφίνης/24h).

Αν ο πόνος δεν ρυθμιστεί με τα οπιοειδή, μπορεί να οφείλεται σε πίεση νεύρων ή νευρικών πλεγμάτων. Στην αντιμετώπιση του νευρογενούς πόνου έχουν θέση τα αντικαταθλιπτικά και τα αντιεπιληπτικά ή ο συνδυασμός τους.

Στην περίπτωση συνδρόμου συμπίεσης του ΝΜ ή χορήγηση κορτικοστεροειδών μειώνει το περινευρικό οίδημα και έτσι βελτιώνει τον πόνο από πίεση του βραχιονίου ή του οσφυϊκού πλέγματος.

Παρά τις υπάρχουσες δυνατότητες ικανοποιητικής αντιμετώπισης του πόνου σε ένα 50-80% των αρρώστων το αναλγητικό αποτέλεσμα δεν είναι ικανοποιητικό, η προσθήκη δε και άλλων συμπτωμάτων όπως δυσκοιλιότητα, ανορεξία, καταβολή και κατάθλιψη επιδεινώνουν την κατάσταση. Για την βελτίωση της ποιότητας ζωής των καρκινοπαθών με προχωρημένο ΚΠ είναι αναγκαία η συνεργασία ογκολόγου, ακτινοθεραπευτή, ουρολόγου, ειδικού ιατρού του πόνου, νοσηλευτών, ψυχοθεραπευτών και κοινωνικών λειτουργών.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- David M. Reese, New agents for prostate cancer, Hem Onc Clinics of North America, Volume 15-Number 3, June 2001.
- Morris M.J., Scher H.I., Novel therapies for the treatment of prostate cancer: current clinical trials and development strategies, Surg Onc 11 (2002), 13-23.
- F.C. Hamdy, B.G. Thomas, New therapeutic concepts in prostate cancer B.J.U. International, 2001, 88 (Suppl 2), 43-48.
- B. I. Rini, E.J. Small, Prostate cancer update, Cur Opin in Onc, 2002, 14:286-291.
- K. Δ. Πετράκη, Μ. Μ. Βασιλαματζής, Μοριακή βιολογία και γενετική στην καρκινογένεση και την εξέλιξη του καρκίνου του προστάτη, Βήμα Κλιν. Ογκολ. 1999, 2 (2): 147-167.
- K. Γ. Αλεξόπουλος, Ορμονοάντοχος καρκίνος του προστάτη, Νοσ. Χρονικά Συμπλήρωμα 2002, 64: 284-290.
- Barreto, AM, Schwartz, GG, Woodruff, R, Cramer, SD. 25-Hydroxyvitamin D3, the prohormone of 1,25-dihydroxyvitamin D3, inhibits the proliferation of primary prostatic epithelial cells. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2000; 9:265.
- Krishnan, AV, Peehl, DM, Feldman, D. Inhibition of prostate cancer growth by vitamin D: Regulation of target gene expression. J Cell Biochem 2003; 88:363.
- Guzey, M, Kitada, S, Reed, JC. Apoptosis induction by 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 in prostate cancer. Mol Cancer Ther 2002; 1:667.
- Smith, DC, Johnson, CS, Freeman, CC, et al. A phase I trial of calcitriol (1,25-dihydroxycholecalciferol) in patients with advanced malignancy. Clin Cancer Res 1999; 5:1339.
- Gross, C, Stamey, T, Hancock, S, Feldman, D. Treatment of early recurrent prostate cancer with 1,25-dihydroxyvitamin D3 (calcitriol). J Urol 1998; 159:2035.
- Yu, WD, McElwain, MC, Modzelewski, RA, et al. Enhancement of 1,25-dihydroxyvitamin D3-mediated antitumor activity with dexamethasone. J Natl Cancer Inst 1998; 90:134.
- Chen, TC, Schwartz, GG, Burnstein, KL, et al. The in vitro evaluation of 25-hydroxyvitamin D3 and 19-nor-1alpha,25-dihydroxyvitamin D2 as therapeutic agents for prostate cancer. Clin Cancer Res 2000; 6:901.
- Polek, TC, Murthy, S, Blutt, SE, et al. Novel nonsecosteroidal vitamin D receptor modulator inhibits the growth of LNCaP xenograft tumors in athymic mice without increased serum calcium. Prostate 2001; 49:224.
- Blutt, SE, Polek, TC, Stewart, LV, et al. A calcitriol analogue, EB1089, inhibits the growth of LNCaP tumors in nude mice. Cancer Res 2000; 60:779.
- Liu, G, Oettel, K, Ripple, G, et al. Phase I trial of 1alpha-hydroxyvitamin d(2) in patients with hormone refractory prostate cancer. Clin Cancer Res 2002; 8:2820.
- Beer, TM, et al. Weekly high-dose calcitriol and docetaxel in metastatic androgen-independent prostate cancer. J Clin Oncol 2003; 21:123.
- Muindi, JR, Peng, Y, Potter, DM, et al. Pharmacokinetics of high-dose oral calcitriol: results from a phase 1 trial of calcitriol and paclitaxel. Clin Pharmacol Ther 2002; 72:648.
- Ahmed, S, Johnson, CS, Rueger, RM, Trump, DL. Calcitriol (1,25-dihydroxycholecalciferol) potentiates activity of mitoxantrone/dexamethasone in an androgen independent prostate cancer model. J Urol 2002; 168:756.
- Van Lint, C, Emiliani, S, Verdin, E. The expression of a small fraction of cellular genes is changed in response to histone hyperacetylation. Gene Expr 1996; 5:245.
- Goh, M, Chen, F, Paulsen, MT, et al. Phenylbutyrate attenuates the expression of Bcl-X(L), DNA-PK, caveolin-1, and VEGF in prostate cancer cells. Neoplasia 2001;



- 3:331.
22. Carducci, MA, Nelson, JB, Chan-Tack, KM, et al. Phenylbutyrate induces apoptosis in human prostate cancer and is more potent than phenylacetate. *Clin Cancer Res* 1996; 2:379.
  23. Tong, KP, David-Beabes, G, Meeker, A, et al. Phenylbutyrate (PB) has pleiotropic effects on gene transcription and inhibits telomerase activity in human prostate cancer. *Anticancer Res* 1996; 17:3953.
  24. Carducci, MA, Gilbert, J, Bowling, MK, et al. A Phase I clinical and pharmacological evaluation of sodium phenylbutyrate on an 120-h infusion schedule. *Clin Cancer Res* 2001; 7:3047.
  25. Gilbert, J, Baker, SD, Bowling, MK, et al. A phase I dose escalation and bioavailability study of oral sodium phenylbutyrate in patients with refractory solid tumor malignancies. *Clin Cancer Res* 2001; 7:2292.
  26. Pili, R, Kruszewski, MP, Hager, BW, et al. Combination of phenylbutyrate and 13-cis retinoic acid inhibits prostate tumor growth and angiogenesis. *Cancer Res* 2001; 61:1477.
  27. Pili, R, Lantz, J, Kurszewski, MP, et al. Molecular mechanisms for the antitumor effect of phenylbutyrate and 13-cis-retinoic acid, and sequence-dependent effect in combination with paclitaxel (abstract). *Proc Am Assoc Cancer Res* 2001; 42:1968 A.
  28. 46. Gilbert, J, Baker, SD, Donehower, R, et al. Methytransferase (MT) activity and gene expression in tumor biopsies from patients enrolled in a phase I study of the MT inhibitor, 5-azacytidine (5AC) and the histone deacetylase inhibitor, phenylbutyrate (PB), in refractory solid tumors (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20:(343A
  29. Butler, LM, Agus, DB, Scher, HI, et al. Suberoylanilide hydroxamic acid, an inhibitor of histone deacetylase, suppresses the growth of prostate cancer cells in vitro and in vivo. *Cancer Res* 2000; 60:5165.
  30. Kelly, W, O'Connor, O, Richon VM, et al. A phase I clinical trial of an oral formulation of the histone deacetylase inhibitor suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA). *Eur J Cancer* 2002; 38(Suppl 7):S88.
  31. Kirschenbaum, A, Liu, X, Yao, S, Levine, AC. The role of cyclooxygenase-2 in prostate cancer. *Urology* 2001; 58:127.
  32. Liu, XH, Yao, S, Kirschenbaum, A, Levine, AC. NS398, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, induces apoptosis and down-regulates bcl-2 expression in LNCaP cells. *Cancer Res* 1998; 58:4245.
  33. Hsu, AL, Ching, TT, Wang, DS, et al. The cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib induces apoptosis by blocking Akt activation in human prostate cancer cells independently of Bcl-2. *J Biol Chem* 2000; 275:11397.
  34. Liu, XH, Kirschenbaum, A, Yao, S, et al. Inhibition of cyclooxygenase-2 suppresses angiogenesis and the growth of prostate cancer in vivo. *J Urol* 2000; 164:820.
  35. Goluboff, ET, Shabsigh, A, Saidi, JA, et al. Exisulind (sulindac sulfone) suppresses growth of human prostate cancer in a nude mouse xenograft model by increasing apoptosis. *Urology* 1999; 53:440.
  36. Goluboff, ET, Prager, D, Rukstalis, D, et al. Safety and efficacy of exisulind for treatment of recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *J Urol* 2001; 166:882.
  37. Ryan, CW, Stadler, WM, Vogelzang, NJ. Docetaxel and exisulind in hormone-refractory prostate cancer. *Semin Oncol* 2001; 28:56.
  38. Burch, PA, Breen, JK, Buckner, JC, et al. Priming tissue-specific cellular immunity in a phase I trial of autologous dendritic cells for prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2000; 6:2175.
  39. Small, EJ, Reese, DM, Um, B, et al. Therapy of advanced prostate cancer with granulocyte macrophage colony-stimulating factor. *Clin Cancer Res* 1999; 5:1738.
  40. LeBlanc, G, Small, EJ, Bok, RA, et al. Granulocyte macrophage-colony stimulating factor therapy for prostate cancer patients with serologic progression after definitive local therapy (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20:182a.
  41. Small, EJ, Fratesi, P, Reese, DM, et al. Immunotherapy of hormone-refractory prostate cancer with antigen-loaded dendritic cells. *J Clin Oncol* 2000; 18:3894.
  42. Murphy, G, Tjoa, B, Ragde, H, et al. Phase I clinical trial: T-cell therapy for prostate cancer using autologous dendritic cells pulsed with HLA-A0201-specific peptides from prostate-specific membrane antigen. *Prostate* 1996; 29:371.
  43. Tjoa, BA, Erickson, SJ, Bowes, VA, et al. Follow-up evaluation of prostate cancer patients infused with autologous dendritic cells pulsed with PSMA peptides. *Prostate* 1997; 32:272.
  44. Dawson, NA. Response criteria in prostatic carcinoma. *Semin Oncol* 1999; 26:174.
  45. Tjoa, BA, Simmons, SJ, Elgamal, A, et al. Follow-up evaluation of a phase II prostate cancer vaccine trial. *Prostate* 1999; 40:125.
  46. Gulley, J, Chen, AP, Dahut, W, et al. Phase I study of a vaccine using recombinant vaccinia virus expressing PSA (rV-PSA) in patients with metastatic androgen-independent prostate cancer. *Prostate* 2002; 53:109.
  47. Eder, JP, Kantoff, PW, Roper, K, et al. A phase I trial of a recombinant vaccinia virus expressing prostate-specific antigen in advanced prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2000; 6:1632.
  48. Simons, JW, Mikhak, B, Chang, JF, et al. Induction of immunity to prostate cancer antigens: results of a clinical trial of vaccination with irradiated autologous prostate tumor cells engineered to secrete granulocyte-macrophage colony-stimulating factor using ex vivo gene transfer. *Cancer Res* 1999; 59: 5160.
  49. Simons, JW, Small, E, Nelson, W, et al. Phase II trials of a GM-CSF gen-transduced prostate cancer cell line vaccine (GVAX<sup>®</sup>) demonstrate anti-tumor activity (abstract). *Proc Amer Soc Clin Oncol* 2001; 20: 1073a.
  50. Beldegrun, A, Tso, CL, Zisman, A, et al. Interleukin 2 gene therapy for prostate cancer: Phase I clinical trial and basic biology. *Hum Gene Ther* 2001; 12:883.
  51. DeWeese, TL, van der, Poel H, Li, S, et al. A phase I

- trial of CV706, a replication-competent, PSA selective oncolytic adenovirus, for the treatment of locally recurrent prostate cancer following radiation therapy. *Cancer Res* 2001; 61: 7464.
52. Yu, DC, Chen, Y, Seng, M, et al. The addition of adenovirus type 5 region E3 anables calydon virus 787 to eliminate distant prostate tumor xenografts. *Cancer Res* 1999; 59: 4200.
  53. Yu, DC, Chen, Y, Dilley, J, et al. Antitumor synergy of CV787, a prostate cancer-specific adenovirus, and paclitaxel and docataxel. *Cancer Res* 2001; 61: 517.
  54. Herman, JR, Adler, HL, Aguilar-Cordova, E, et al. In situ gene therapy for adenocarcinoma of the prostate: a phase I clinical trial. *Hum Gene Ther* 1999; 10: 1239.
  55. Shalev, M, Kadmon, D, Teh, BS, et al. Suicide gene therapy toxicity after multiple and repeat injections in patients with localized prostate cancer. *J Urol* 2000; 163: 1747.
  56. Steiner, MS, Lerner, J, Greenberger, M, et al. Clinical phase I gene therapy trial using BRCA1 retrovirus is safe (abstract). *J Urol* 1998; 159: 133a.
  57. Pisters, LL, Pettaway, CA, Hossan, E, Evans, R. Intraprostatic AD-p53 gene therapy followed by radical prostatectomy: feasibility and preliminary results. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 1999; 2: S27.
  58. Nelson, JB, Hedican, SP, George, DJ, et al. Identification of endothelin-1 in the pathophysiology of metastatic adenocarcinoma of the prostate. *Nat Me* 1995; 1: 944.
  59. Nelson, JB, Chan-Tack, K, Hedican, SP, et al. Endothelin-1 production and decreased endothelin B receptor expression in advanced prostate cancer. *Cancer Res* 1996; 56: 663.
  60. Carducci, MA, Nelson, JB, Bowling, MK, et al. Atrasentan, an endothelin-receptor antagonist for refractory adenocarcinomas: safety and pharmacokinetics. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2171.
  61. Carducci, MA, Padley, RJ, Breul, J, et al. Effect of Endothelin-A Receptor Blockade With Atrasentan on Tumor Progression in Men With Hormone-Refractory Prostate Cancer: A Randomized, Phase II, Placebo-Controlled Trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 679.
  62. Nelson, JB, Carducci, MA, Zonnenberg, et al. Preliminary phase II results using ABT-627, an endothelin-A selective receptor antagonist, in men with symptomatic hormone refractory prostate cancer (abstract). *J Urol* 2000; 163: 159a.
  63. Barton, J, Blackledge, G, Wakeling, A. Growth factors and their receptors: new targets for prostate cancer therapy. *Urology* 2001; 58: 114.
  64. Sirotnak, FM, Zakowski, MF, Miller, VA, et al. Efficacy of cytotoxic agents against human tumor xenografts is markedly enhanced by coadministration of ZD1839 (Iressa), an inhibitor of EGFR tyrosine kinase. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 4885.
  65. Sirotnak, FM, She, Y, Lee, F, et al. Studies with CWR22 xenografts in nude mice suggest that ZD1839 may have a role in the treatment of both androgen-dependent and androgen-independent human prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 3870.
  66. Slovin, SF, Kelly, WK, Cohen, R, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) monoclonal antibody C225 and doxorubicin in androgen independent prostate cancer: results of a phase I/II study (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997; 16: 311a.
  67. Bander, NH, Nanus, D, Goldsmith, S, et al. Phase I trial of humanized monoclonal antibody (MAB) to prostate specific membrane antigen/extracellular domain (abstract). *Proc Am Assoc Cancer Res* 2001; 42: 722a.
  68. Morris, MJ, Tong, W, Osman, I, et al. A phase I/II dose-escalatin trial of bel-2 antisense (G3139) treatment by 14-day continuous intravenous infusion (CI) for patients with androgen-independent prostate cancer or other advanced solid tumor malignancies (abstract). *Proc Amer Soc Clin Oncol* 1999; 18: 1241a.
  69. Tolcher, AW. Preliminary phase I results of G3139 (bcl-2) antisense oligonucleotide) therapy in combination with docetaxel in hormone-refractory prostate cancer. *Semin Oncol* 2001; 28: 67.
  70. Small E.J., Halabi S., Ratain M.J. et al. Randomized study of three different doses of suramin administered with a fixed dosing schedule in patients with advanced prostate cancer: results of intergroup 0159, cancer and leukemia group B9480. *J-Clin-Oncol* 2002, Aug 15, 20 (16): 3369-3375
  71. Calvo E., Cortes J., Rodriguez J., et al. Fixed higher dose schedule of suramin plus hydrocortisone in patients with hormone refractory prostate carcinoma, a multicenter Phase II study. *Cancer*, 2001 Nov 1: 92 (9): 2435-2443
  72. Zhang Y., Song S., Yang F., et al. Nontoxic doses of suramin enhance activity of doxorubicin in prostate tumors. *J-Pharmacol-Exp-Ther* 2001 Nov; :299 (2): 426-433.
  73. Koutsilieris M., Mitsiades C., Dimopoulos T., et al. Combination of dexamethasone and a somatostatin analogue in the treatment of advanced prostate cancer. *Expert-Opin-Investig-Drugs* 2002 Feb; 11(2): 283-293.
  74. Koutsilieris M., Mitsiades C., Dimopoulos T., et al. A combination therapy of dexamethasone and somatostatin analog reintroduces objective clinical responses to LHRH analog in adrogen ablation-refractory prostate cancer patients. *J-Clin-Endocrin-Metab* 2001 Dec, 86(12): 5729-5736.
  75. Spieth M. E., Lin Y. G., Nguyen T. T. Diagnosing and treating small cell carcinomas of prostate origin. *Clin-Nucl-Med* 2002 Jan; 27(1): 11-17
  76. Ahmann, FR, Saad, F, Mercier, R, et al. Interim results of a phase III study of the matrix metalloprotease inhibitor primomastat in patients having metastatic, hormone refractory prostate cancer (HRPC) (abstract). *Proc Amer Soc Clin Oncol* 2001; 20: 692a.
  77. Reese D.M., Frohlich M.A., Bok R.A. et al. A phase II trial of humanized monoclonal anti-vascular endothelial growth factor antibody (rhuMab VEGF) in hormone refractory prostate cancer (HRPC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999, 18: 351a.
  78. Zikiwski A., Gutterman J., Bui C. et al. Phase I trial of

- the angiogenesis inhibitor TNP-470 in patients with androgen-independent prostate cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1994, 13: 795.
79. Figg W.D., Dahut W., Duray P. et al. A randomized phase II trial of thalidomide, an angiogenesis inhibitor in patients with androgen-independent prostate cancer. *Clin-Cancer-Res* 2001 Jul; 7(7): 1888-1893.
  80. Figg W.D., Arlen P., Gulley J. et al. A randomized phase II trial of Docetaxel plus thalidomide in adrogen-independent prostate cancer. *Semin-Oncol* 2001 Aug ; 28(4 Suppl 15): 62-66.
  81. Senderowicz A.M., Headlee D., Stinson S.F. et al. Phase I trial of continuous infusion flavopiridol a novel cyclin-dependent Kinase inhibitor, in patients with refractory neoplasms. *J Clin Oncol*, 1998, 16: 2986-2999.
  82. Castle E.P., Thrasher J.B. The role of soy phytoestrogens in prostate cancer  
*Urol-Clin-North-Am*, 2002 Feb; 29(1): 71-81
  83. Kameda H., Small E.J., Reese D.M. et al. A phase II study of PC-SPES, an herbal compound for the treatment of advanced prostate cancer. *Proc. Am Soc Clin Oncol*, 1999, 18: 320<sup>a</sup>
  84. Liang V., Eid M.A., El Etreby et al. Mifepristone induced secretion of TGF- $\beta$ 1-induced apoptosis in prostate cancer cells. *Int-J-Oncol*, 2002 Dec; 21(6): 1259-1267.
  85. Lin-C-C., Hsu-C-H, Cheu J. et al. A pilot study of AFL-T (Doxorubicin, 5-FU, Leucovorin and Tamoxifen) combination chemotherapy for hormone-refractory prostate cancer. *Anticancer-Res* 2001 Mar-Apr; 21(2B): 1385-1390.
  86. Di Paola R.S., Weiss R.E., Cummings K.B. et al. Effect of 13-cis retinoic acid and alpha interferon on TGF-B1 in patients with rising PSA. *Clin Cancer Res*, 1997, 3: 1999-2004.
  87. Schipper R.G., Deli G., Delayer P. et al. Antitumor activity of the polyamine analog N1 N11 diethylnonpermene against human prostate carcinoma cells. *Prostate* 2000 Sept 1; 44(4): 313-321.
  88. Tu S.M., Millikan R.E., Mengistu B. et al. Bone-targeted therapy for advanced androgen-independent carcinoma of the prostate: a randomized phase II trial. *Lancet* 2001, 357: 336-341
  89. Dafermou A., Colamussi P., Giganti M. et al. A multicentre observational study of radionuclide therapy in patients with painful bone metastases of prostate cancer. *Eur-J-Nucl-Med* 2001 Jul ; 28(7): 788-798.
  90. O' Sullivan J.M., McCready V.R., Flux G. et al. High activity Rhenium - 186 with autologous peripheral blood stem cell rescue: a phase I study in progressive hormone refractory prostate cancer metastatic to bone. *Br-J-Cancer* 2002 Jun 5; 86(11): 1715-1720.
  91. Michaelson-M.D., Smith M-R. The role of bisphosphonates in the management of metastatic prostate cancer. *Curr-Oncol-Rep* 2003 May, 5(3): 245-249.
  92. Smith-M.R. Management of treatment-related osteoporosis in men with prostate cancer. *Cancer-Treat-Rev* 2003 Jun, 29(3): 211-218.
  93. Socad-F. Treatment of bone complications in advanced prostate cancer: rationale for biphosphonate use and results of a phase III trial with Zoledronic acid. *Semin-Oncol* 2002 Dec; 29(6 Suppl 21): 19-27.
  94. Rosenthal-M. A randomized placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone refractory metastatic prostate carcinoma. *J-Natl-Cancer-Inst* 2003 Feb 19m 95(4):332;
  95. Asahi-H; Mizokami A; Makda Y et al. Biphosphonate therapy for hormone refractory prostate cancer with bone metastasis. *J-Urol* 2003 Jan; 169(1): 281-282.
  96. Dawson-NA. Biphosphonates: their evolving role in the management of prostate cancer-related bone disease. *Curr-Opin-Urol* 2002 Sep; 12(5): 413-428.