

ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ

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

ΑΠΡΙΛΙΟΣ-ΙΟΥΝΙΟΣ 2004
ΤΟΜΟΣ 66 ΤΕΥΧΟΣ 2

ΕΠΑΙΝΟΣ ΑΚΑΔΗΜΙΑΣ ΑΘΗΝΩΝ

APRIL-JUNE 2004
VOLUME 66 NUMBER 2



NOSOKOMIAKA CHRONIKA
Official publication of the Scientific Society
of Evangelismos Hospital

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

**ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΕΝΩΣΕΩΣ ΕΠΙΣΤ/ΚΟΥ
ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΥ**

ΠΡΟΕΔΡΟΣ

ΑΛΕΞΟΠΟΥΛΟΣ Κωνσταντίνος

ΑΝΤΙΠΡΟΕΔΡΟΣ

ΘΕΟΔΩΡΟΠΟΥΛΟΥ Σταυρούλα

ΓΡΑΜΜΑΤΕΑΣ

ΒΑΣΛΑΜΑΤΖΗΣ Μιχαήλ

ΤΑΜΙΑΣ

ΚΟΤΣΩΡΗ Αικατερίνη

ΜΕΛΗ

ΑΠΟΣΤΟΛΟΥ Θεοφάνης

ΠΑΡΑΡΑ Μυρσίνη

ΡΟΝΤΟΓΙΑΝΝΗ Δήμητρα

ΣΑΜΑΡΚΟΣ Μιχάλης

ΣΤΑΣΙΝΟΠΟΥΛΟΥ Παναγιώτα

ISSN 0369-5700

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

ΑΛΕΞΟΠΟΥΛΟΣ Κωνσταντίνος

ΑΝΑΠΛ. ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

ΜΑΝΩΛΗΣ Αντώνης

ΓΡΑΜΜΑΤΕΑΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

ΒΑΣΛΑΜΑΤΖΗΣ Μιχαήλ

ΜΕΛΗ ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

ΑΠΟΣΤΟΛΟΥ Θεοφάνης

ΒΛΑΧΟΓΙΑΝΝΑΚΟΣ Ιωάννης

ΓΙΑΛΟΥΡΗΣ Αθανάσιος

ΔΙΠΛΑΣ Διονύσιος

ΘΕΟΔΩΡΟΠΟΥΛΟΥ Σταυρούλα

ΚΑΡΑΚΑΣΗΣ Δημήτριος

ΚΟΤΣΩΡΗ Αικατερίνη

ΜΑΥΡΟΜΑΤΗΣ Θεόδωρος

ΠΑΡΑΡΑ Μυρσίνη

ΠΕΠΠΑΣ Χρήστος

ΠΕΤΡΑΚΗ Κωνσταντίνα

ΠΛΑΤΣΟΥΚΑ Ευαγγελία

ΡΟΝΤΟΓΙΑΝΝΗ Δήμητρα

ΣΑΜΑΡΚΟΣ Μιχάλης

ΣΤΑΜΑΤΗΣ Δημήτρης

ΣΤΑΣΙΝΟΠΟΥΛΟΥ Παναγιώτα

ΦΙΛΑΔΙΤΑΚΗ Βασιλική

ΧΑΤΖΗΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΥ Βαλαμάκης

ΕΚΤΥΠΩΣΗ

ΤΕΧΝΟΓΡΑΜΜΑ

Μ. Αυγήρη 12, 153 43 Αγία Παρασκευή, Αθήνα

Τηλ.: 210.6000.643 - Fax: 210.600.22.95

e-mail: techn@hol.gr

Ετήσια συνδρομή εσωτερικού 20 €

Εταιρείες - Οργανισμοί 30 €

Συνδρομές εξωτερικού 35 €

Φοιτητές 10 €

Διεύθυνση υπεύθυνου σύμφωνα με το νόμο:

Κ.Γ. Αλεξόπουλος, Θεραπευτήριο "Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ"

ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ



ΤΟΜΟΣ 66 ΤΕΥΧΟΣ **2**
ΑΠΡΙΛΙΟΣ-ΙΟΥΝΙΟΣ 2004

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΜΙΑ ΓΡΗΓΟΡΗ ΜΑΤΙΑ ΣΤΑ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ	91
ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ	
TCRγδ+ T Λεμφοκύτταρα στις επαναλαμβανόμενες αυτόματες αποβολές αγνώστου αιτιολογίας Αικ. Ψαρρά, Β. Καφιμάλη, Κ. Ταράση, Σ. Δενδρινός, Χ. Αναγνωστάκου, Θ. Αθανασιάδης, Δ. Μπότσης, Γ. Κρεάτσας, Χ. Παπαστεριάδη	92
ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ	
Οστεοπόρωση Γ. Ιωαννίδης, Δ. Βασιλειάδη, Π. Μπομπότη, Ε. Σουβατζόγλου, Ν. Θαλασσινός	98
ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ ΣΕ ΣΥΝΕΧΕΙΕΣ	
Screening για το καρκίνωμα του προστάτη Κ.Γ. Αλεξόπουλος	124
Η θέση της ριζικής προστατεκτομής στη θεραπεία του καρκίνου του προστάτη Χ. Σύρμος, Π. Παπαδανιήλ	134
ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΥΣΕΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ	
Αυτοάνοσες εκδηλώσεις σε νεαρό ασθενή με οξεία λοίμωξη από ιό Epstein-Barr Ε. Ανδρεάδης, Μ. Φωτιά, Γ. Βέργος, Δ. Ροντογιάννη, Ε.Ι. Διαμαντόπουλος	144
ΣΥΝΕΧΙΖΟΜΕΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ	149
ΛΥΣΕΙΣ	151
THE LANCET	153

Οδηγίες για τους συγγραφείς

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2. ΑΛΛΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

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

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

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

OWNER - PUBLISHER
EVANGELISMOS HOSPITAL SCIENTIFIC SOCIETY
45, Ipsilantou str., 106 76 Athens

BOARD OF THE SCIENTIFIC SOCIETY

PRESIDENT
ALEXOPOULOS Constantine
VICE PRESIDENT
THEODOROPOULOU Stavroula
SECRETARY
VASLAMATZIS Michael
TREASURER
KOTSORI Aekaterini
MEMBERS
APOSTOLOU Theofanis
PARARA Myrsini
RONTOGIANNI Dimitra
SAMARKOS Michael
STASINOPOULOU Panayiota

ISSN 0369-5700

EDITOR IN CHIEF
ALEXOPOULOS Constantine

VICE EDITOR IN CHIEF
MANOLIS Antonis

ASSOCIATE EDITOR
VASLAMATZIS Michael

EDITORIAL BOARD
APOSTOLOU Theofanis
DIPLAS Dionysios
FILADITAKI Vassiliki
GIALOURIS Athanasios
CHATZIKONSTANTINOY Valsamakis
KARAKASIS Dimitrios
KOTSORI Aekaterini
MAVROMATIS Theodore
PARARA Myrsini
PEPPAS Christos
PETRAKI Konstantina
PLATSOUKA Evangelia
RONTOGIANNI Dimitra
SAMARKOS Michael
STAMATIS Dimitrios
STASINOPOULOU Panayiota
THEODOROPOULOU Stavroula
VLACHOGIANNAKOS Ioannis

PRODUCTION
TECHNOGRAMMA
12, Markou Avgeri str.
GR-153 43 Ag. Paraskevi
Tel.: +30 210.6000.643 - Fax: +30 210.600.22.95
e-mail: techn@hol.gr

Annual subscription in Greece 20 €
Societies - Organisations 30 €
Annual subscription for other countries 35 €
Students 10 €

NOSOKOMIAKA CHRONIKA



VOLUME 66, NUMBER **2**
APRIL-JUNE 2004

CONTENTS

A QUICK LOOK AT NOSOKOMIAKA CHRONIKA	91
CLINICAL-LABORATORY STUDY	
TCR$\gamma$$\delta$+ T lymphocytes in unexplained recurrent spontaneous abortions	
A. Psarra, V. Kapsimali, K. Tarassi, S. Dendrinis, C. Anagnostakou, Th. Athanassiades, D. Botsis, G. Kreatsas, C. Papasteriadi	92
SYMPOSIA	
Osteoporosis	
G. Ioannides, D. Vassiliades, P. Boboti, E. Souvatzoglou, N. Thalassinis	98
SEMINARS	
Screening for prostate cancer	
C.G. Alexopoulos	124
The role of radical prostatectomy in the treatment of prostate cancer	
C. Syrmos, P. Papadaniel	134
CASE REPORT	
Autoimmune reactions in a young patient with Epstein-Barr infection	
E. Andreadis, M. Fotia, G. Vergos, D. Rontogianni, E.J. Diamantopoulos	144
CONTINUING MEDICAL EDUCATION	149
THE LANCET	153

Οδηγίες για τους συγγραφείς

ΔΟΜΗ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ: Το χειρόγραφο πρέπει να έχει:

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

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

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

ΔΙΟΡΘΩΣΕΙΣ-ΑΝΑΤΥΠΑ

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

ΜΙΑ ΓΡΗΓΟΡΗ ΜΑΤΙΑ ΣΤΑ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ

Στο σημερινό τεύχος των Ν.Χ. -το 2ο για το 2004- μπορείτε μεταξύ άλλων να διαβάσετε:

- Ένα εκτενές γραπτό Συμπόσιο που προσεγγίζει ένα θέμα για το οποίο πολλοί μιλούν αλλά όλοι -οι μη ειδικοί- αισθανόμαστε ότι θα εξακολουθούμε να έχουμε ερωτήματα: την οστεοπόρωση. Ιδιαίτερη έμφαση δίνεται στην αξιολόγηση των ευρημάτων της μέτρησης οστική πυκνότητας καθώς και στους τρόπους θεραπευτικής προσέγγισης.

- Πώς η λοίμωξη από ιό Epstein-Barr σε ένα νέο άτομο συνοδεύτηκε από ασυνήθιστες αυτοάνοσες εκδηλώσεις.

- Κατά πόσον μπορεί να ενέχονται ανοσολογικοί μηχανισμοί στις επαναλαμβανόμενες αυτόματες αποβολές αγνώστου αιτιολογίας.

- Και τέλος η συνέχεια του "σήριαλ" -ή ακριβέστερα σεμιναρίου σε συνέχειες- που αφορά τον καρκίνο του προστάτη. Σε τούτο το τεύχος μπορείτε να πληροφορηθείτε τις σύγχρονες απόψεις πάνω στην αξία της εργαστηριακής διερεύνησης ασυμπτωματικών ατόμων καθώς και τη θέση της ριζικής προστατεκτομής στη θεραπεία του καρκίνου του προστάτη. Και τα δύο θέματα έχουν κάποια αμφιλεγόμενα σημεία και επομένως είναι πολύ χρήσιμη κάθε εμπεριστατωμένη παρουσίασή τους.

Αυτά για τώρα. Ραντεβού στο επόμενο τεύχος των Ν.Χ.

A. Γ. Γ.

TCR $\gamma\delta$ + T Λεμφοκύτταρα στις επαναλαμβανόμενες αυτόματες αποβολές αγνώστου αιτιολογίας

Αικ Ψαρρά¹, Β Καφιμάλη¹, Κ Τaráση¹, Σ Δενδρινός², Χ Αναγνωστάκου¹,
Θ Αθανασιάδης¹, Δ Μπότσης², Γ Κρεάτσας², Χ Παπαστεριάδη¹

SUMMARY

PSARA AIK, KAPSIMALI V, TARASSI K, DENDRINOS S, ANAGNOSTAKOU C, ATHANASIADES T, BOTSIS D, KREATSAS J, PAPASTERIADI X. TCR $\gamma\delta$ + T lymphocytes in unexplained recurrent spontaneous abortions. It is generally accepted that the immune system and cellular immunity in particular are involved in the mechanisms affecting the outcome of gestation. In order to evaluate a putative role of lymphocytes in the immunological mechanisms of unexplained recurrent spontaneous abortions (URSA), peripheral blood lymphocyte subpopulations in 244 women with URSA and 44 controls were studied. Direct immunofluorescence in whole blood with the appropriate combinations of monoclonal antibodies and flow cytometry was used. The study showed: a) a statistically significant increase of the mean CD4/CD8 ratio (2.12 ± 0.84 vs 1.85 ± 0.63 , $p=0,039$); b) a statistically significant decrease of the mean value of the percentage of CD5+CD19+ lymphocytes (0.4 ± 0.6 vs 1.4 ± 0.78 , $p<0.0001$); and c) a statistically significant increase of the percentage of T lymphocytes expressing TCR $\gamma\delta$ (4.68 ± 3.19 vs $2.61\pm 1,19$, $p<0,0001$). It should be noted that a statistically significant high number of women with URSA (72/195, 36.9%) showed an increased percentage of TCR $\gamma\delta$ ($\geq 5\%$, where 5 equals the mean value + 2 standard deviations (SD) of the mean value of controls), whereas such a high percentage was not found in any control subject. It seems that women who experienced URSA comprise a heterogeneous population, as far as immunological parameters are concerned. At least in a subgroup of them, TCR $\gamma\delta$ T cells could be considered to play a role in the immune pathogenesis of fetal loss. *Nosokomiaka Chronika*, **66**, 92-97, 2004.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Είναι γενικά αποδεκτό ότι το ανοσιακό σύστημα και η κυτταρική ανοσία ειδικότερα συμμετέχουν στους μηχανισμούς, που επηρεάζουν την έκβαση της κύησης. Μελετήθηκαν οι υποπληθυσμοί των λεμφοκυττάρων του περιφερικού αίματος σε 244 γυναίκες με επαναλαμβανόμενες αποβολές αγνώστου αιτιολογίας (ΕΑΑΑ) και 44 φυσιολογικά άτομα, με σκοπό την διερεύνηση του δυναμικού ρόλου των λεμφοκυττάρων στους ανοσιακούς μηχανισμούς των ΕΑΑΑ. Χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος του άμεσου ανοσοφθορισμού σε πλήρες αίμα με τους κατάλληλους συνδυασμούς μονοκλωνικών αντισωμάτων και μέτρηση σε κυτταρομετρητή ροής. Η μελέτη έδειξε: α) στατιστικά σημαντική αύξηση του λόγου C04/CD8 ($2,12\pm 0,84$ vs $1,85\pm 0,63$, $p=0,039$), β) στατιστικά σημαντική ελάττωση της μέσης τιμής του ποσοστού των CD5+CD19+ λεμφοκυττάρων ($0,4\pm 0,6$ vs $1,4\pm 0,78$, $p<0.0001$), γ) στατιστικά σημαντική αύξηση του ποσο-

¹Τμήμα Ανοσολογίας-Ιστοσυμβατότητας, Γ.Ν.Α. "Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ",

²Β' Γυναικολογική και Μαιευτική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών

στού των Τ λεμφοκυττάρων, που εκφράζουν TCRγδ ($4,68 \pm 3,19$ vs $2,61 \pm 1,19$, $p < 0,0001$). Θα πρέπει να σημειωθεί ότι στατιστικά σημαντικός υψηλός αριθμός γυναικών με ΕΑΑΑ (72/195, 36,9%), παρουσίασε αυξημένο ποσοστό TCRγδ Τ κύτταρων ($\uparrow 5\%$, όπου 5 ισούται με τη μέση τιμή + 2 τυπικές αποκλίσεις της μέσης τιμής των φυσιολογικών μαρτύρων), ενώ ένα τόσο υψηλό ποσοστό δεν παρατηρήθηκε σε κανένα φυσιολογικό μάρτυρα. Φαίνεται ότι οι γυναίκες με ΕΑΑΑ αποτελούν μια ετερογενή ομάδα, όσον αφορά τις ανοσολογικές παραμέτρους. Τουλάχιστον σε μια υποομάδα από αυτές, τα TCRγδ Τ κύτταρα πιθανόν να παίζουν κάποιο ρόλο στην ανοσοπαθογένεια της απώλειας του εμβρύου. **Νοσοκ. Χρονικά, 66, 92-97, 2004.**

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Είναι γενικά αποδεκτό ότι το ανοσιακό σύστημα και ιδιαίτερα το κυτταρικό σκέλος της ανοσιακής απάντησης, εμπλέκεται στους μηχανισμούς που επηρεάζουν την πορεία της κύησης. Για να είναι επιτυχής η εγκυμοσύνη θεωρείται απαραίτητο ο μητρικός οργανισμός να αναγνωρίζει εμβρυϊκά αντιγόνα πατρικής προέλευσης και να αντιδρά έναντι αυτών αποτελεσματικά. Σύμφωνα με νεότερα δεδομένα το ανοσιακό σύστημα της μητέρας αναγνωρίζει το κύημα ως "ημι-αλλομόσχευμα" και προκαλεί ειδική μη βλαπτική όμως για το έμβρυο και τον πλακούντα ανοσιακή απάντηση. Αρχικά εμφανίζεται μια αντίδραση απόρριψης κατά του κήματος τύπου TH1 κατά την οποία εκκρίνονται IL-2, IFN-γ και TNFα, κυτταροκίνες που είναι χρήσιμες για την εγκατάσταση του κήματος. Πολύ σύντομα όμως η αντίδραση αυτή μεταστρέφεται σε TH2 απάντηση ή "αντίδραση διευκόλυνσης", κατά την οποία παράγονται IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-12, IL-13, TGF-β κυτταροκίνες και άλλοι αυξητικοί παράγοντες. Η αντίδραση αυτή βοηθάει την αύξηση του πλακούντα, προστατεύει το έμβρυο και ευοδώνει την πορεία της κύησης (1-3).

Οι επαναλαμβανόμενες αυτόματες αποβολές αγνώστου αιτιολογίας (ΕΑΑΑΑ) αποτελούν συχνή επιπλοκή της εγκυμοσύνης και σε 30-50% των περιπτώσεων τα αίτια παραμένουν αδιευκρίνιστα. Ανοσολογικοί μηχανισμοί έχουν ενοχοποιηθεί σε μεγάλο ποσοστό αυτών των περιπτώσεων (4). Διάφορα μοντέλα έχουν προταθεί για την ερμηνεία των ΕΑΑΑΑ, στα οποία εμπλέκονται και οι λεμφοκυτταρικοί υποπληθυσμοί, όχι μόνο στους εμβρυομητρικούς ιστούς (τροφωβλάστη, φθαρτός) αλλά και την κυκλοφορία του αίματος (5).

Ένας τέτοιος πληθυσμός είναι τα Τ λεμφοκύτταρα, που εκφράζουν τον γδ υποδοχέα (TCRγδ). Τα κύτταρα αυτά αποτελούν ελάχισονα πληθυσμό στα λεμφικά όργανα και στο περιφερικό αίμα. Εντοπίζονται κυρίως σε επιθηλιακούς ιστούς (π.χ. δέρμα, έντερο, πνεύμονες, μήτρα), όπου κατά κύριο λόγο συμμετέχουν σε μηχανισμούς ανοσολογικής επιτήρησης

και στην πρωτογενή ανοσιακή απάντηση. Η λειτουργία τους, παρόλο που δεν έχει απολύτως διευκρινιστεί, φαίνεται ότι μοιάζει με αυτή των κυττάρων της φυσικής ανοσίας (π.χ. μακροφάγα, NK κύτταρα). Αναγνωρίζουν δομές, που προέρχονται από μικροοργανισμούς και καταπονημένα (stressed) κύτταρα και όχι από φυσιολογικά κύτταρα, αλλά ο τρόπος με τον οποίο αναγνωρίζουν το "ξένο" διαφέρει από τον κλασικό τρόπο, που χρησιμοποιούν τα αβ+ Τ λεμφοκύτταρα. Βιβλιογραφικά δεδομένα αναφέρουν ότι τα γδ+ Τ κύτταρα μπορεί να συμμετέχουν στην ειδική ανοσιακή απάντηση οργάνων, ενώ πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν ότι διαθέτουν ενδογενή κυτταρολυτική δραστηριότητα. Επίσης συσχετίζονται με αυτοάνοσα νοσήματα και χρόνιες λοιμώξεις, όπου είτε προκαλούν ιστική καταστροφή και συμμετέχουν στην ανοσοπαθογένεια της νόσου, είτε παίζουν προστατευτικό ρόλο (6).

Ένας άλλος πληθυσμός κυττάρων είναι τα CD5+ Β λεμφοκύτταρα, τα οποία αποτελούν ευδιάκριτη κυτταρική σειρά, προερχόμενη (οντογενετικά) από ξεχωριστή οδό ανάπτυξης και διαφοροποίησης. Εμφανίζονται πρώιμα στην οντογένεση, εκκρίνουν φυσικά αυτοαντισώματα και συσχετίζονται με γενετική προδιάθεση για αυτοάνοσα και ογκογένεση (7).

Σκοπός αυτής της μελέτης ήταν να εκτιμηθεί ο δυνητικός ρόλος των κυττάρων του ανοσιακού συστήματος στις ΕΑΑΑΑ, με έμφαση κυρίως στα γδ+Τ λεμφοκύτταρα και στα CD5+ Β λεμφοκύτταρα του περιφερικού αίματος. Τα γδ+ Τ και τα CD5+ Β κύτταρα θεωρούνται κύτταρα της φυσικής ανοσιακής απάντησης.

ΑΤΟΜΑ ΠΟΥ ΜΕΛΕΤΗΘΗΚΑΝ-ΜΕΘΟΔΟΙ

Μελετήθηκαν οι ακόλουθες ομάδες γυναικών:

- 1) 244 γυναίκες με ΕΑΑΑΑ (ηλικίας 26-39 ετών), που αναφέρουν στο ιστορικό τους τουλάχιστον 2 αυτόματες αποβολές πριν από την 20η εβδομάδα κύησης. Από την ομάδα αυτή αποκλείστηκαν οι γυναίκες με τις γνωστές αιτίες αυτόματων αποβολών δηλαδή γενετικοί, ανατομικοί, λοιμώδεις, εν-

δοκρινικοί, μεταβολικοί παράγοντες. Δείγματα αίματος ελήφθησαν 1-12 μήνες μετά την απώλεια του εμβρύου.

2) 44 γυναίκες ηλικίας 23-42 ετών ως φυσιολογικοί μάρτυρες.

Καμία από τις γυναίκες που μελετήθηκαν δεν ήταν έγκυος κατά την αιμοληψία.

Η ανάλυση των λεμφοκυτταρικών υποπληθυσμών έγινε σε κυτταρομετρητή ροής EPICS XL (Coulter Beckman). Σε όλα τα δείγματα προσδιορίστηκαν τα ποσοστά:

α) των CD3+ T και των υποομάδων CD3+CD4+ T βοηθητικών/επαγωγικών και CD3+CD8+ T κατασταλικών/κυτταρολυτικών λεμφοκυττάρων

β) των CD3+γδ+T λεμφοκυττάρων

γ) των CD19+ B, CD5+CD19+ λεμφοκυττάρων και δ) των NK (CD3-CD16/CD56+) φυσικών κυτταροκτόνων κυττάρων.

Για την προετοιμασία των δειγμάτων χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος του διπλού ανοσοφθορισμού σε πλήρες αίμα. Χρησιμοποιήθηκαν επίσης μονοκλωνικά αντισώματα συνδεδεμένα με FITC και φυκοερυθρίνη, εμπορικά παρεχόμενα από τις εταιρίες Beckman Coulter και Becton Dickinson.

Στατιστική ανάλυση

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση (SD). Η υπόθεση της κανονικότητας ελέγχθηκε με χρήση διαγραμμάτων κανονικότητας και τη στατιστική δοκιμασία Kolmogorov-Smirnov με επίπεδο σημαντικότητας Lilliefors. Η στατιστική σημασία εκτιμήθηκε με το Mann-Whitney U-test. Για την ανάλυση των αποτελεσμάτων χρησιμοποιήθηκε η

δοκιμασία χ^2 . Τιμές πιθανοτήτων $<0,05$ θεωρήθηκαν ως στατιστικά σημαντικές.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

α) Το ποσοστό των ολικών T λεμφοκυττάρων (CD2+, CD3+) και των NK κυττάρων (CD3-CD16/CD56+) δεν παρουσίασε μεταβολή στις γυναίκες με ΕΑΑΑΑ. Μια μικρή αύξηση του ποσοστού των CD3+CD4+ T και μια μικρή ελάττωση του ποσοστού των CD3+CD8+ T λεμφοκυττάρων σημειώθηκε στην ομάδα των γυναικών με ΕΑΑΑΑ σε σύγκριση με τους μάρτυρες, μεταβολές που δεν ήταν στατιστικώς σημαντικές. Παρατηρήθηκε όμως στατιστικώς σημαντική αύξηση του λόγου CD4/CD8 στις γυναίκες με ΕΑΑΑΑ σε σύγκριση με τους μάρτυρες ($2,12 \pm 0,84$ vs $1,85 \pm 0,62$, $p=0,029$) (Πίνακας I, Εικόνα 1).

β) Το ποσοστό των ολικών B λεμφοκυττάρων (CD19+) δεν μεταβλήθηκε στις γυναίκες με ΕΑΑΑΑ, ενώ το ποσοστό των CD5+ B λεμφοκυττάρων (CD5+CD19+) παρουσίασε στατιστικώς σημαντική ελάττωση σε σύγκριση με τους μάρτυρες ($0,4 \pm 0,6$ vs $1,4 \pm 0,8$, $p<0,0001$). Όμως σε κάποια μεμονωμένα περιστατικά (4/197) παρατηρήθηκε υψηλό ποσοστό CD5+CD19+ B λεμφοκυττάρων (13%, όπου 3 ισούται με τη μέση τιμή +2SD της μέσης τιμής των ΦΜ) (Πίνακας II, Εικόνα 2).

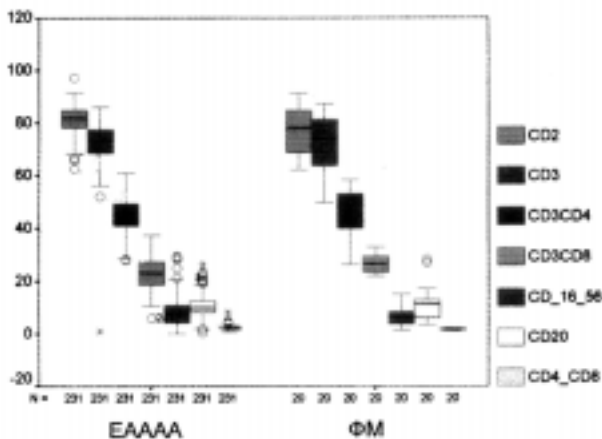
γ) Όσον αφορά τα γδ+ T λεμφοκύτταρα (μέση τιμή), παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση στις γυναίκες με ΕΑΑΑΑ σε σύγκριση με τους μάρτυρες ($4,7 \pm 3,2$ vs $2,6 \pm 1,1$, $p=0,0001$) (Πίνακας III και IV, Εικόνα 3). Θα πρέπει να σημειωθεί ότι σημαντικός αριθμός γυναικών (72/195, ποσοστό 36,9%) παρουσίασε υψηλό ποσοστό γδ+ T λεμφοκυττάρων (15%, όπου

ΠΙΝΑΚΑΣ I. Υποπληθυσμοί T λεμφοκυττάρων σε γυναίκες με ΕΑΑΑΑ και σε φυσιολογικούς μάρτυρες

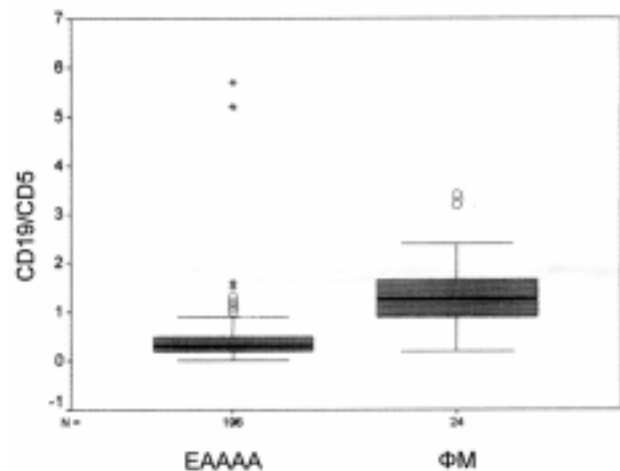
Υποπληθυσμοί Λεμφοκυττάρων	Γυναίκες με ΕΑΑΑΑ % (μέση τιμή ±SD)	Φυσιολογικοί μάρτυρες % (μέση τιμή ±SD)	Στατιστική Σημαντικότητα (P)
CD2+	81,4±5,1	79,3±9,2	NS
CD3+	72,7±7,7	73,5±8,4	NS
CD3+CD4+	45,3±6,6	44,9±8,2	NS
CD3+CD8+	23,3±5,8	24,8±6,1	NS
CD3-CD16/56+	8,4±5,3	7,5±4,4	NS
CD4/CD8	2,12±0,84	1,85±0,62	0,029

ΠΙΝΑΚΑΣ II. Υποπληθυσμοί B λεμφοκυττάρων σε γυναίκες με ΕΑΑΑΑ και σε φυσιολογικούς μάρτυρες

Υποπληθυσμοί Λεμφοκυττάρων	Γυναίκες με ΕΑΑΑΑ % (μέση τιμή ±SD)	Φυσιολογικοί μάρτυρες % (μέση τιμή ±SD)	Στατιστική Σημαντικότητα (P)
CD19+	10,6±3,8	11,4±6,0	NS
CD5+CD19+	0,4±0,6	1,4±0,8	<0,0001



Εικόνα 1. Απεικόνιση boxplot των λεμφοκυτταρικών υποπληθυσμών σε γυναίκες με ΕΑΑΑΑ και σε φυσιολογικούς μάρτυρες.



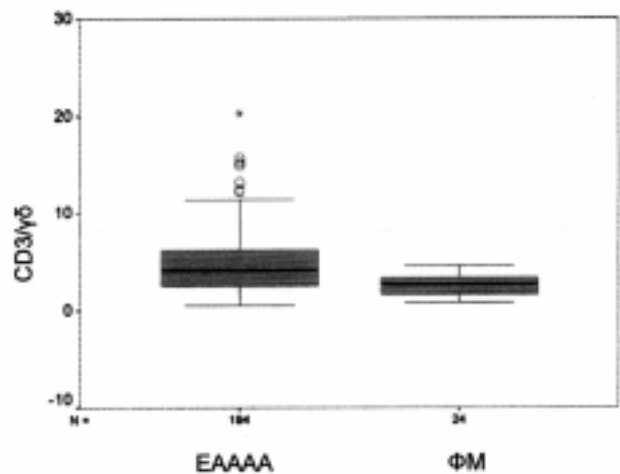
Εικόνα 2. Απεικόνιση boxplot των CD5+ B λεμφοκυττάρων σε γυναίκες με ΕΑΑΑΑ και σε φυσιολογικούς μάρτυρες.

ΠΙΝΑΚΑΣ III. TCRγδ+ T λεμφοκύτταρα σε γυναίκες με ΕΑΑΑΑ και σε φυσιολογικούς μάρτυρες

Ομάδα	TCRγδ+ T λεμφοκύτταρα % (μέση τιμή ±SD)
Γυναίκες με ΕΑΑΑΑ	4,7±3,2
Φυσιολογικοί μάρτυρες	2,6±1,1
Στατιστική σημαντικότητα (p)	0,001

ΠΙΝΑΚΑΣ IV. TCRγδ+ T λεμφοκύτταρα σε γυναίκες με ΕΑΑΑΑ και σε φυσιολογικούς μάρτυρες

Ομάδα	TCRγδ+ T λεμφοκύτταρα % (διάμεση τιμή)
Γυναίκες με ΕΑΑΑΑ	4,5
Φυσιολογικοί μάρτυρες	2,65
Στατιστική σημαντικότητα (p)	0,001



Εικόνα 3. Απεικόνιση boxplot των TCRγδ+ T λεμφοκυττάρων σε γυναίκες με ΕΑΑΑΑ και σε φυσιολογικούς μάρτυρες.

ισούται με τη μέση τιμή +2SD της μέσης τιμής των ΦΜ), ενώ στις μάρτυρες δεν βρέθηκε τέτοια τιμή (χ^2 , $p=0.00028$).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα τελευταία χρόνια η σχέση μεταξύ ανοσιακού συστήματος και εγκυμοσύνης έχει αποτελέσει αντικείμενο έντονου ενδιαφέροντος. Οι περισσότερες μελέτες βασίζονται στο μοντέλο του εμβρυϊκού αλλομοσχεύματος και αφορούν κυρίως τον έλεγχο των μεταβολών της ειδικής ανοσιακής απάντησης της εγκύου. Αντιθέτως, βιβλιογραφικά δεδομένα, τα οποία αναφέρονται στη σχέση της φυσικής ανοσίας με τις

εμβρυομητρικές αλληλεπιδράσεις και την εξέλιξη της εγκυμοσύνης, είναι περιορισμένα.

Στο γενικότερο πλαίσιο της διερεύνησης των ανοσιολογικών παραμέτρων στις γυναίκες με ΕΑΑΑΑ, μελετήθηκαν οι λεμφοκυτταρικοί υποπληθυσμοί με έμφαση στα CD5+ B και στα γδ+ T λεμφοκύτταρα. Σε μια προηγούμενη μελέτη οι Roberts et al. (8) αναφέρουν αυξημένο ολικό αριθμό CD5+CD20+ B λεμφοκυττάρων στις γυναίκες με ΕΑΑΑΑ σε σύγκριση με φυσιολογικούς μάρτυρες καθώς και με εγκυμονούσες γυναίκες. Στη μελέτη αυτή που αφορά μικρό αριθμό

περιστατικών [11] δεν δίνονται στοιχεία για τα ποσοστά των CD5+CD20+ B λεμφοκυττάρων. Η παρούσα μελέτη έδειξε στατιστικά σημαντική ελάττωση του ποσοστού των CD5+CD19+ στις γυναίκες με ΕΑΑΑΑ σε σύγκριση με τους μάρτυρες (Σημειώτεον ότι ο ίδιος λεμφοκυτταρικός υποπληθυσμός ορίζεται ως CD5+CD20+ ή CD5+CD19+). Μόνο σε 2 γυναίκες βρέθηκε υψηλό ποσοστό CD5+CD19+ κυττάρων.

Η αύξηση του αριθμού ή του ποσοστού των CD5+CD20+ κυττάρων μπορεί να αποδοθεί σε αυτοάνοσο μηχανισμό που οδηγεί σε απώλεια του εμβρύου, καθώς είναι γνωστό ότι τα CD5+CD20+ κύτταρα μπορεί να εμπλέκονται στην ανάπτυξη αυτοάνοσου νοσήματος. Όμως στην πλειονότητα των γυναικών με ΕΑΑΑΑ, στην παρούσα μελέτη, βρέθηκε ελαττωμένο ποσοστό CD5+CD19+ B κυττάρων, αποδιδόμενο στην αποτυχία της εγκυμοσύνης.

Τα γδ+ T λεμφοκύτταρα αποτελούν ελάχισον υποπληθυσμό των T κυκλοφορούντων κυττάρων και τόσο η λειτουργία τους όσο και η ειδικότητά τους δεν έχουν διευκρινιστεί πλήρως. Φαίνεται όμως ότι αποτελούν κύτταρα κυρίως της φυσικής ανοσίας και συμμετέχουν και σε μη ανοσολογικούς μηχανισμούς για τη διατήρηση της ιστικής ακεραιότητας.

Είναι γνωστό ότι κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης διεγείρεται η μητρική φυσική (μη ειδική) ανοσιακή απάντηση. Διάφορες μελέτες που έχουν γίνει αφορούν μακροφάγα, κοκκιοκύτταρα και NK κύτταρα (9-12) αλλά δεν αναφέρονται ιδιαίτερα στα γδ+ T κύτταρα αν και αυτά ανήκουν στους κύριους κυτταρικούς πληθυσμούς που διηθούν το φθαρτό.

Η παρούσα μελέτη έδειξε ότι στις γυναίκες με ΕΑΑΑΑ παρατηρείται υψηλό ποσοστό γδ+ T λεμφοκυττάρων και όπως προκύπτει από τη βιβλιογραφία η παράμετρος αυτή δεν έχει εκτιμηθεί σε αντίστοιχα περιστατικά. Αυξημένα γδ+ T κύτταρα έχουν βρεθεί στο αρθρικό υγρό των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα στη χρόνια φάση, υποδεικνύοντας το ρόλο των κυττάρων αυτών στην παθογένεια της νόσου (13). Σε μια άλλη μελέτη (14) πολύ αυξημένα γδ+ T κύτταρα παρατηρήθηκαν τόσο στο ενδομήτριο όσο και στο έκτοπο ενδομήτριο ασθενών με ενδομητρίωση και αδενομύωση. Είναι γενικά δύσκολο να εξηγηθεί ο ρόλος των γδ+ T κυττάρων στις ΕΑΑΑΑ. Πιθανώς τα κύτταρα αυτά, μέσω αναγνώρισης αντιγόνων (π.χ. υπεραντιγόνα) ή μέσω έκφρασης κυτταροκινών, να προκαλούν υπερδραστικότητα της φυσικής ανοσιακής απάντησης επιφέροντας έτσι καταστροφή του εμβρύου σε πρώιμο στάδιο της εγκυμοσύνης. Όμως χρειάζονται και άλλες μελέτες για να προσδιοριστεί επακριβώς ο ρόλος των κυττάρων αυτών τόσο στη φυσιολογική κύηση όσο και στις αποβολές.

Βέβαια οι ΕΑΑΑΑ συνιστούν μια ετερογενή ομάδα επιπλοκών της κύησης, όπου εμπλέκονται διάφοροι παθογενετικοί μηχανισμοί, μεταξύ των οποίων κάποιος πιθανός μεσολαβητής από τα γδ+ T λεμφοκύτταρα.

Είναι προφανές ότι ποικίλοι ανοσολογικοί μηχανισμοί εμπλέκονται στις ΕΑΑΑΑ και ότι χρειάζονται περαιτέρω μελέτες τόσο στο περιφερικό αίμα όσο και στους εμβρυομητρικούς ιστούς για τη διερεύνηση της παθογένειας αλλά και την πιθανή καθιέρωση νέων διαγνωστικών και θεραπευτικών προσεγγίσεων.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Clark DA, Coulam CB, Salim D, Chaouat G. Unexplained sporadic and recurrent miscarriage in the new millennium: a critical analysis of immune mechanisms and treatments. *Human Reproduction Update* 2001, 7:501-511.
2. Laird SM, Tuckerman EM, Cork BA, Linjawi S, Blakemore AIF, Li TC. A review of immune cells and molecules in women with recurrent miscarriage. *Human Reproduction Update* 2003, 9:163-174.
3. Raghupathy R. Pregnancy: success and failure within the Th1/Th2/Th3 paradigm. *Immunology* 2001, 13:219-227.
4. Coulam CB. Immunological tests in the evaluation of reproductive disorders: A critical review. *Am J Obstet Gynecol* 1992, 167:1844-1851.
5. Sacks G, Sargent I, Redman C. An innate view of human pregnancy. *Immunol Today* 1999, 20:114.
6. Boismenu R, Havran WL. An innate view of γδ T cells. *Curr Opin Immunol* 1997, 9:57-63.
7. Hardy RR. Variable gene usage, physiology and development of Ly-1+ (CD5) B cells. *Curr Opin Immunol* 1992; 4:181-185.
8. Roberts J, Jenkins C, Wilson R, Pearson C, Franklin IA, MacLean MA, McKillop JH, Walker JJ. Recurrent miscarriage is associated with increased numbers of CD5/20 positive lymphocytes and an increased incidence of thyroid antibodies. *Eur J Endocrinol* 1996, 134:84-86.
9. Coulam CB, Beaman KD. Reciprocal alteration in circulating Tj6+CD19+ and Tj6+CD56+ leukocytes in early pregnancy predicts success or miscarriage. *AJRI* 1995, 34:219-224.
10. King A, Loke YW, Chaouat G. NK cells and reproduction. *Immunol Today* 1997, 18:64-66.
11. Coulam CB, Goodman C, Roussev RG, Thomason EJ, Beaman KD. Systemic CD56+ cells can predict pregnancy outcome. *AJRI* 1997, 33:40-46.
12. Chao KH, Yang YS, Ho HN, Chen SU, Chen HF, Dai HJ, Huang SC, Gill III TJ. Decidual natural killer cytotoxicity decreased in normal pregnancy but not in anembryonic pregnancy and recurrent spontaneous abortion. *AJRI* 1995, 34:274-280.
13. Reme T, Portier M, Frayssinoux F, Combe B, Miossec P,

Favier F. T cell receptor expression and activation of synovial lymphocyte subsets in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1990, 33:485-492.

14. Ota H, Igarashi S, Tanaka T. Expression of $\gamma\delta$ T cells

and adhesion molecules in endometriotic tissue in patients with endometriosis and adenomyosis. *AJRI* 1996, 35:477-482.



Χαλκιδική

Οστεοπόρωση

Γ Ιωαννίδης¹, Δ Βασιλειάδη², Π Μπομπότη², Ε Σουβατζόγλου², Ν Θαλασσινός³

ΟΡΙΣΜΟΣ

Οστεοπόρωση ονομάζεται η ελάττωση της οστικής πυκνότητας σε σημαντικό βαθμό ώστε να μειώνεται η μηχανική αντοχή του οστού με συνέπεια την ευκολότερη πρόκληση καταγμάτων. Κατά την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (World Health Organization, WHO) φυσιολογική οστική πυκνότητα ορίζεται η τιμή εκείνη που βρίσκεται εντός μίας σταθεράς απόκλισης από τις μέσες τιμές νέων του ίδιου φύλου και της ίδιας φυλής ενώ οστεοπενία χαρακτηρίζεται όταν η τιμή οστικής πυκνότητας βρίσκεται μεταξύ 1 και 2,5 σταθερές αποκλίσεις κάτω από τη μέση τιμή. Η **οστεοπόρωση** ορίζεται όταν η μετρηθείσα οστική πυκνότητα βρίσκεται χαμηλότερα από 2,5 σταθερές αποκλίσεις κάτω από τη μέση τιμή νέων του ίδιου φύλου και της ίδιας φυλής. Οι τιμές αυτές εκφράζονται ως T scores. (1)

ΤΥΠΟΙ-ΑΙΤΙΑ

Η οστεοπόρωση διακρίνεται (Πίνακας 1) σε ιδιοπαθή που αφορά στον κύριο όγκο των οστεοπορωτικών ασθενών και σε δευτεροπαθή. Η ιδιοπαθής περιλαμβάνει κυρίως τη μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση στις γυναίκες και την οστεοπόρωση που εμφανίζεται στη μεγάλη ηλικία τόσο σε άνδρες όσο και σε γυναίκες. Επίσης περιλαμβάνει σπάνιες περιπτώσεις οστεοπόρωσης σε νέα άτομα όπου δεν αναγνωρίζεται συγκεκριμένο αίτιο και αποδίδεται κυρίως σε μη επίτευξη μεγίστης οστικής πυκνότητας. Η δευτεροπαθής αφορά την απώλεια οστικής πυκνότητας που οφείλεται σε συγκεκριμένες κλινικές οντότητες, χωρίς πάντοτε να είναι γνωστός ο μηχανισμός που οδηγεί στην οστική νόσο.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η οστεοπόρωση σήμερα αποτελεί πέραν του ια-

τρικού, κοινωνικό και οικονομικό πρόβλημα. Η συνεχώς αυξανόμενη συχνότητά της στις ανεπτυγμένες οικονομικά κοινωνίες αποδίδεται κυρίως στην αύξηση του ορίου ηλικίας ιδίως στις γυναίκες οι οποίες διανύουν πλέον το 1/3 της ζωής τους χωρίς την προστατευτική δράση των οιστρογόνων, αλλά και στον τρόπο ζωής (μειωμένη σωματική δραστηριότητα). Ως συνέπεια ένα σημαντικό τμήμα του πληθυσμού, ιδίως των γυναικών της 3ης ηλικίας, εμφανίζει κατάγματα με δυσβάστακτο κόστος οικονομικό και κοινωνικό για την πολιτεία και την οικογένεια πέραν των προβλημάτων στην ποιότητα ζωής της ασθενούς. Στις ΗΠΑ υπολογίζεται ότι περίπου 1,3 εκατομμύρια οστεοπορωτικά κατάγματα συμβαίνουν ανά έτος εκ των οποίων τα μισά κατάγματα αφορούν σπονδύλους ΣΣ και 24% κατάγματα ισχίου. Από τα άτομα που θα επιβιώσουν ως την ηλικία των 90 ετών 33% των γυναικών και 17% των ανδρών θα υπο-

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Τύποι και αίτια οστεοπόρωσης

Ιδιοπαθής

- Μετεμμηνοπαυσιακή (τύπος I)
- Γεροντική (τύπος II)
- Νέων ατόμων (σπάνια)

Δευτεροπαθής

- Ενδοκρινικές ανωμαλίες
 - Υπερκορτιζολαιμία
 - Θυρεοτοξίκωση
 - Υπογοναδισμός
 - Υπερπρολακτιναιμία
 - Σακχαρώδης διαβήτης
 - Υπερπαραθυρεοειδισμός
- Κακοήθειες
 - Πολλαπλούν μυέλωμα, λευχαιμία, λέμφωμα
- Γαστρεντερικές παθήσεις
 - Πρωτοπαθής χολική κίρρωση, φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, κοιλιοκάκη
- Φάρμακα
 - Ηπαρίνη, αιθανόλη, αντιεπιληπτικά, λίθιο
- Ακινητοποίηση
- Γενετικές ανωμαλίες
 - Ατελής οστεογένεση, ομοκυστεϊνουρία

¹Επιμελητής Α', ²Ειδικευόμενος, ³Διευθυντής, Τμήμα Ενδοκρινολογίας Διαβήτη και Μεταβολισμού, Γ.Ν.Α. "Ο Ευαγγελισμός"

στούν κάταγμα ισχίου. Σημειώνεται ότι το κάταγμα ισχίου είναι το σοβαρότερο οστεοπορωτικό κάταγμα λόγω της υψηλής θνητότητας (5-25%) και της σχετικά συχνής αναπηρίας που προκαλεί. Μετά από 10 έτη από την εμμηνόπαυση 50% των γυναικών θα έχει οστεοπενία ή οστεοπόρωση.

Στο Ηνωμένο Βασίλειο έχει υπολογισθεί ότι περίπου οι μισές από τις λευκές γυναίκες άνω των 50 ετών θα υποστούν κάταγμα στο υπόλοιπο της ζωής τους (και το 10-15% των ανδρών). Επίσης 1 στις 4 γυναίκες άνω των 60 ετών θα υποστεί κάταγμα του ισχίου του οποίου η θνησιμότητα είναι αυξημένη ιδιαίτερα στις μεγάλες ηλικίες (~30%) ενώ από τις υπόλοιπες ένα μεγάλο μέρος παρουσιάζει εξάρτηση και έχει ανάγκη διά βίου βοήθειας από την οικογένεια και/ή την πολιτεία. Όπως είναι αντιληπτό εκτός από την υποβάθμιση της ποιότητας ζωής τόσο της ασθενούς όσο και του οικογενειακού περιβάλλοντος ιδιαίτερα σημαντικό είναι και το οικονομικό κόστος για την οικογένεια αλλά και την πολιτεία ανερχόμενο στις ΗΠΑ σε 14 δισεκατομμύρια δολάρια το 1995. Στην Ελλάδα τα κατάγματα ισχίου υπολογίζονται περίπου στις 10.000 ετησίως (για το έτος 1995) με κόστος τότε περί τα 10 δισ. δραχμές (30.000.000 ευρώ).

Θα πρέπει να τονισθεί ότι το γυναικείο φύλο αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα για οστεοπόρωση. Μετά την ηλικία των πενήντα ετών το θήλυ φύλο είναι συνδεδεμένο με τρεις φορές αυξημένη πιθανότητα για κάταγμα ισχίου ή σπονδύλου. Χαμηλότερη κορυφαία οστική μάζα (Κ.Ο.Μ.) και αυξημένη απώλεια οστικής μάζας μετά την εμμηνόπαυση αποτελούν βασικά αιτιολογικά στοιχεία για αυτήν τη διαφορά. Υπάρχει και γεωγραφική- φυλετική διαφορά σε ότι αφορά στην οστική μάζα και τη συχνότητα καταγμάτων η οποία δείχνει την ευνοικότερη θέση που κατέχει η μαύρη φυλή έναντι των υπολοίπων.

Οι κυριότεροι παράγοντες κινδύνου για οστεοπορωτικά κατάγματα είναι η ύπαρξη προηγούμενου κα-

τάγματος μετά από ήπιο τραύμα σε ηλικία ενήλικου και η χαμηλή οστική μάζα. Άλλοι παράγοντες κινδύνου: απώλεια βάρους, χαμηλό BMI, κάπνισμα τσιγάρων, υψηλό ανάστημα, προδιάθεση για συχνές πτώσεις, κ.ά. (3,4,7,9,11).

ΔΟΜΗ ΤΟΥ ΟΣΤΟΥ

Το οστόν αποτελείται αφ' ενός από εξωκυττάριο ουσία η οποία απαρτίζεται από οργανική (1/3) και από ανόργανη (2/3) φάση και αφ' ετέρου από κύτταρα. Τα κύτταρα αναλογούν σε ελάχιστο ποσοστό του συνολικού όγκου των οστών αλλά επιτελούν τη διπλή λειτουργία του σκελετού: (α) ρυθμίζουν την κατανομή και περιεχόμενο των ανοργάνων στοιχείων (ομοιοστασία ασβεστίου και φωσφόρου), (β) ρυθμίζουν την αποδόμηση (resorption) και σχηματισμό (formation) της εξωκυτταρίου ουσίας επιτρέποντας στο σκελετικό σύστημα να αντιδρά σε μηχανικά ερεθίσματα (σκελετική ομοιοστασία).

Οι τρεις κύριοι τύποι των κυττάρων είναι οι οστεοβλάστες, οι οστεοκλάστες και τα οστεοκύτταρα.

Οι οστεοβλάστες είναι μικρά κυβοειδή κύτταρα προερχόμενα από αρχέγονα κύτταρα του μυελού των οστών (stem cells) που αφού διέλθουν από την φάση του προοστεοβλάστου, βρίσκονται στην επιφάνεια σχηματισμού οστού και παράγουν το οστεοειδές, δηλαδή τα οργανικά στοιχεία της εξωκυτταρίου ουσίας, το οποίο στη συνέχεια ασβεστοποιείται. Το όριο μεταξύ ασβεστοποιημένου οστού και μη ασβεστοποιημένου οστεοειδούς καλείται μέτωπο ασβεστοποίησης. Μεγάλης εκτάσεως οστεοειδές χωρίς μέτωπο ασβεστοποίησης είναι χαρακτηριστικό της οστεομαλακύνσεως. Οι οστεοβλάστες που τελικά περιβάλλονται από ασβεστοποιημένο οστόν μετονομάζονται σε οστεοκύτταρα. Είναι κύτταρα πολυγωνικά με μακρές αποφυάδες, οι οποίες μέσω σωληνίσκων φέρνουν σε επικοινωνία μεταξύ τους γειτονικά οστεοκύτταρα δημιουργώντας έτσι ένα συγκύτιο. Οι οστεοκλάστες είναι πολυγωνικά μεγαλύτερα κύτταρα, πολυπύρρηνα τα οποία κινούνται στην επιφάνεια του οστού, απορροφώντας οστόν και αφήνοντας πίσω μία κοιλότητα. Ένας ώριμος οστεοκλάστης δημιουργείται από την σύντηξη περισσοτέρων του ενός προοστεοκλάστου (μονοπύρρηνα) οι οποίοι προέρχονται από μονοπύρρηνα κύτταρα του μυελού των οστών. Οι οστεοκλάστες εκκρίνουν ένζυμα τα οποία διαλύουν την εξωκυττάρια ουσία απελευθερώνοντας ασβέστιο και φωσφόρο που τελικά εισέρχονται στην κυκλοφορία.

Ο οστίτης ιστός διακρίνεται σε συμπαγή ή φλοιώδη και δοκιδωτό ή σπογγώδη.

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Παράγοντες κινδύνου εμφάνισης οστεοπορωτικού κατάγματος. (14)

- Θήλυ φύλο
- Πρώιμη εμμηνόπαυση
- Λευκή φυλή
- Ιστορικό κατάγματος ως ενήλικας
- Κάπνισμα
- Χαμηλό σωματικό βάρος
- Ηλικία
- Χρόνια χαμηλή πρόσληψη ασβεστίου
- Αλκοολισμός
- Μειωμένη φυσική δραστηριότητα

Ο φλοιώδης ιστός που αποτελεί το 80% του συνόλου οστίτη ιστού, ευρίσκεται κυρίως στα μακρά οστά και είναι άθροισμα μονάδων που αποτελούνται από ομόκεντρους ινώδεις κυλίνδρους. Κάθε τέτοια μονάδα καλείται οστεών (σύστημα Havers). Στο κέντρο κάθε οστεώνος υπάρχει κυλινδρικός σωλήνας (Haversian canal) μέσα στον οποίο φέρονται τα αιμοφόρα αγγεία & νεύρα. Γύρω-γύρω είναι διατεταγμένα πεταλιόδια οστίτου ιστού χωρίς κενά μεταξύ τους σε διάταξη όπως αυτή του κρεμμυδιού. Ο ώριμος αυτός ιστός καλείται συμπαγής οστίτης ιστός (lamellar bone) σε αντίθεση με τον οστίτη ιστό που παράγεται γρήγορα (κάταγμα) και παρουσιάζεται άμορφος (woven bone - υφαντός) και είναι μηχανικά ασθενέστερος.

Ο σπογγώδης ιστός αποτελείται από τα ίδια υλικά, όπως και ο συμπαγής τα οποία όμως διατάσσονται σε δοκίδες (trabeculae) μεταξύ των οποίων ευρίσκεται μυελός. Κάθε μία από τις δοκίδες περιβάλλεται από κυτταρική ενδοοστική μεμβράνη, η οποία παρουσιάζει σημαντικές αλλαγές κατά τις περιόδους αναπτύξεως ή καταστροφής του οστού. Ο σπογγώδης ιστός καταλαμβάνει μεγάλη έκταση και γι' αυτό αποτελεί από μεταβολική άποψη το πιο σημαντικό τμήμα, αν και από άποψη βάρους αποτελεί μόνον το 1/5 του συνολικού σκελετού.

Ανακατασκευή του οστού

Το οστόν είναι ζωντανός ιστός ο οποίος καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής ευρίσκεται σε συνεχή ανανέωση. Στην εμβρυϊκή και παιδική ηλικία, που αναπτύσσεται ο σκελετός, σχηματίζεται νέο οστόν σε περιοχές που δεν υπήρχε προηγουμένως (κατασκευή, διάπλαση). Αφού δημιουργηθεί το νέον οστόν αρχίζει η διαδικασία της ανακατασκευής του (bone remodelling) που συνίσταται στην συνεχή αντικατάσταση (απομάκρυνση) παλιού οστού από νέο χωρίς όμως να αλλάζει το σχήμα του οστού. Η ανακατασκευή αυτή συντελείται από ανατομικές μονάδες που αποκαλούνται μονάδες οστικής ανακατασκευής (bone remodelling units).

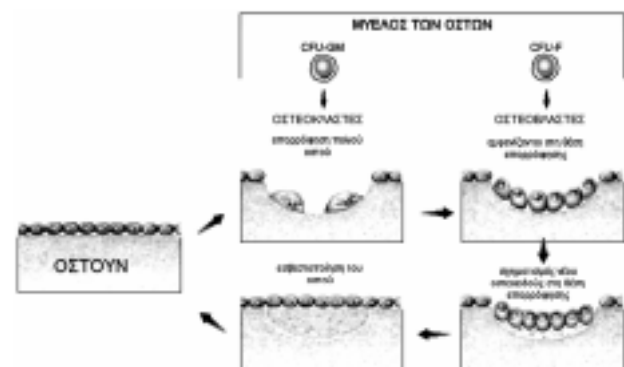
Η ανακατασκευή αυτή του οστού (ανανέωση) συνίσταται στην αποδόμηση του (παλιού) οστίτου ιστού (bone resorption) από τους οστεοκλάστες και αντικατάστασή του από νέο ιστό που δημιουργείται από τους οστεοβλάστες (bone formation). Στον ενήλικο οι δύο αυτές λειτουργίες (αποδόμηση-σχηματισμός) ευρίσκονται σε ισορροπία (coupling). Στην παιδική και εφηβική ηλικία ο σχηματισμός υπερέρχει με συνέπεια την αύξηση της οστικής μάζας, η οποία φθάνει την ύψιστη τιμή της περί την ηλικία των 20-

30 ετών (κορυφαία οστική μάζα- peak bone mass) και διατηρείται σταθερή για αρκετά χρόνια μέχρις ότου αρχίσει η βαθμιαία μείωση (υπεροχή της αποδόμησης) η οποία είναι πρωιμότερη και εντονότερη στις γυναίκες εμφανιζόμενη περί τον κλιμακτήρα και επιδεινούμενη τα πρώτα χρόνια της εμμηνόπαυσης. Η οστική ανακατασκευή είναι ιδιαίτερα έντονη στο σπογγώδες οστόν το οποίο αν και αντιπροσωπεύει το 20% του σκελετού είναι υπεύθυνο για το 80% του οστικού μεταβολισμού. Αποτέλεσμα της υπεροχής της αποδόμησης είναι η μείωση της οστικής μάζας, δηλαδή της οστεοπόρωσης.

Όπως αναφέρθηκε στην ανακατασκευή του οστού προηγείται η αποδόμηση (resorption) η οποία εκτελείται από τους οστεοκλάστες οι οποίοι προέρχονται από τον αιμοποιητικό ιστό. Σημειώνεται ότι η λειτουργία του οστεοκλάστου γίνεται σε "συνεργασία" με τους οστεοβλάστες οι οποίοι συμβάλλουν και στην αποδόμηση, ενώ και αυτοί ενεργοποιούνται ή απενεργοποιούνται από ουσίες παραγόμενες στους οστεοκλάστες. Στην αρχή μέσω ενζύμων γίνεται απομάκρυνση του (μη ασβεστοποιημένου) οστεοειδούς ώστε να διευκολυνθεί η πρόσβαση των οστεοκλάστων στο ασβεστοποιημένο οστόν όπου προσκολλώνται και το απορροφούν (ιόντα H^+ , ένζυμα). Η φάση αυτή διαρκεί περίπου 1 εβδομάδα και οι οστεοκλάστες καταστρέφονται μέσω του μηχανισμού απόπτωσης. Οι μηχανισμοί που ενεργοποιούν και απενεργοποιούν τους οστεοκλάστες δεν είναι με βεβαιότητα γνωστοί, οπωσδήποτε όμως συμβάλλουν

α) Ορμόνες (παραθορμόνη, βιτ. D, αυξητική, θυροξίνη, κορτικοστεροειδή, οιστρογόνα, καλσιτονίνη, τεστοστερόνη)

β) Παρακρινικοί παράγοντες (κυτοκίνες, ιντερλευκίνη, αυξητικοί παράγοντες)



Εικόνα 1. Σχηματική απεικόνιση της ανακατασκευής του οστού.

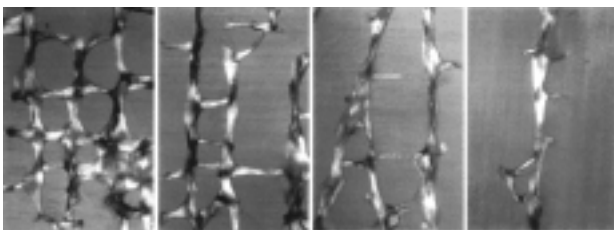
γ) Μηχανικοί παράγοντες (πιέσεις, τάσεις, πιεζοηλεκτρικό φαινόμενο).

Μετά τον προγραμματισμένο θάνατο των οστεοκλαστών και τη διακοπή της αποδόμησης ακολουθεί η φάση της αναστροφής (reversal phase) που και αυτή διαρκεί περίπου 1 εβδομάδα με χαρακτηριστικό την εμφάνιση κυττάρων που πιθανόν εκλύουν ουσίες που αναστέλλουν τους οστεοκλάστες και/ή διεγείρουν τους οστεοβλάστες για να ακολουθήσει η φάση του οστικού σχηματισμού (bone formation). Όπως αναφέρθηκε από τα αρχέγονα μεσεγχυματικά κύτταρα προέρχονται οι πρόδρομοι οστεοβλάστες που καταλήγουν σε ώριμους οστεοβλάστες. Οι οστεοβλάστες συγκεντρώνονται στον πυθμένα της κοιλότητας που άνοιξαν οι οστεοκλάστες, και αρχίζουν την παραγωγή και ασβεστοποίηση του οστεοειδούς μέχρις ότου καλυφθεί πλήρως η κοιλότητα. Η φάση αυτή διαρκεί περί τις 150 ημέρες και ακολουθείται από φάση ηρεμίας (resting phase) (1,12).

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ - ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ

Η οστεοπόρωση είναι νόσος των οστών που χαρακτηρίζεται από χαμηλή οστική πυκνότητα και διαταραχή της μικροαρχιτεκτονικής του οστίτου ιστού με συνέπεια την αύξηση της ευθραυστότητας των οστών και του κινδύνου παθολογικών καταγμάτων. Παθολογικό κάταγμα ορίζεται αυτό που προκύπτει από ελάχιστη δύναμη, ισοδύναμη ή μικρότερη από πτώση από την όρθια θέση.

Είτε με την πάροδο της ηλικίας ή λόγω άλλων παραγόντων, όπως η έλλειψη οιστρογόνων, εμφανίζεται διαταραχή της μικροαρχιτεκτονικής δομής και απώλεια οστικής μάζας. Υπάρχουν λιγότερες οστικές δοκίδες που είναι λεπτότερες και επιπλέον διακόπτεται η συνέχειά τους με αποτέλεσμα να προσφέρουν μικρότερη δομική στήριξη (Εικόνα 2). Σε αντίθεση με την οστεομαλάκυνση, το οστόν που υπάρχει είναι κανονικά ασβεστοποιημένο.



Εικόνα 2. Προοδευτική μείωση δοκίδων και ιδιαίτερα οριζοντίων σε 4 διαφορετικές βιοψίες οστού σε άτομα ηλικίας 50, 58, 76 και 87 ετών.

Μείωση της οστικής μάζας μπορεί να εμφανιστεί αν ΚΟΜ είναι μειωμένη, η απορρόφηση οστού υπερέρχει της αναδόμησης ή εάν η δημιουργία οστού είναι μειωμένη. Όλοι οι προαναφερθέντες παράγοντες μπορεί να συμμετέχουν σε διαφορετικό βαθμό στην εμφάνιση οστεοπόρωσης

Η οστική μάζα αυξάνεται κατά την παιδική, εφηβική και αρχική ενήλικη ζωή ώστε η μέγιστη της τιμή-ΚΟΜ να παρατηρείται κατά την 3η δεκαετία της ζωής (ηλικία 20-30 ετών). Η ΚΟΜ είναι μεγαλύτερη στους άνδρες απ' ότι στις γυναίκες, παρουσιάζει όμως σημαντικές ατομικές φυλετικές και γεωγραφικές διαφορές. Εξαρτάται κυρίως (κατά 60-80%) από γενετικούς παράγοντες που εν πολλοίς παραμένουν αδιευκρίνιστοι αν και ικανός αριθμός υποψηφίων γονιδίων έχει διερευνηθεί (πολυμορφισμός του γονιδίου του υποδοχέα της βιταμίνης D, του IGF-1, του TGF-β, του κολλαγόνου τύπου 1, του υποδοχέα της οιστραδιόλης). Άλλοι παράγοντες που πιθανώς επηρεάζουν την ΚΟΜ είναι η διατροφή (Ca, βιταμίνη D), η άσκηση (π.χ. η άσκηση με βάρη στην παιδική και εφηβική ηλικία συσχετίζεται με υψηλότερη τιμή ΚΟΜ) και οι ορμόνες του φύλου. Σε καταστάσεις (Πίνακας 3) όπου η ΚΟΜ δεν επιτυγχάνεται παρουσιάζεται οστεοπενία από μη επίτευξη της οστικής πυκνότητας (acquired osteopenia).

Μετά την επίτευξη της Κ.Ο.Μ. αυτή παραμένει σταθερή μέχρι την ηλικία περίπου των 40 ετών. Η διατήρηση της οστικής πυκνότητας μέχρι αυτή την ηλικία απαιτεί τους ίδιους παράγοντες που επηρεάζουν και την απόκτηση της Κ.Ο.Μ., δηλαδή διατροφή, φυσική δραστηριότητα και φυσιολογική γοναδική λειτουργία. Είναι δε αναγκαίοι και οι τρεις παράγοντες καθώς ανεπάρκεια ενός δεν αναπληρούται από τους υπόλοιπους, π.χ. αθλήτριες με αμηνόρροια έχουν απώλεια οστικής μάζας παρά την επαρκή άσκηση και διατροφή. Επίσης άλλοι παράγοντες, όπως το κάπνισμα, η κατάχρηση αλκοόλ, η ακινησία, συστηματικά νοσήματα και αρκετά φάρμακα επηρεάζουν

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. Καταστάσεις που επηρεάζουν την επίτευξη της κορυφαίας οστικής μάζας

- Anorexia nervosa
- Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα
- Ακινητοποίηση παιδιών
- Κυστική ίνωση
- Καθυστερήση ενήθωσης
- Αμηνόρροια από υπερβολική άσκηση
- Γαλακτοζαιμία
- Νεφρική νόσος ή νοσήματα του γαστρεντερικού
- Σύνδρομο Marfan
- Ατελής οστεογένεση

αρνητικά την οστική πυκνότητα και θεωρούνται ως παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση οστεοπορώσεως. Από την ηλικία των 40 και μετά αρχίζει η σταδιακή απώλεια οστού, η οποία είναι μικρότερη στους άνδρες ενώ στις γυναίκες είναι ταχύτερη και παρουσιάζει απότομη μείωση περιεμμηνοπασιακά (σύμφωνα με τις υπάρχουσες ενδείξεις η απώλεια αρχίζει προεμμηνοπασιακά ακόμη), διατηρείται με αυξημένους ρυθμούς για μερικά χρόνια μετά την τελευταία έμμηνορύση και επανέρχεται σε ομαλότερη μείωση στη συνέχεια. Η μικρότερη KOM και η ταχύτερη απώλεια οστού περιεμμηνοπασιακά είναι οι κύριες αιτίες της μεγαλύτερης επίπτωσης καταγμάτων στις γυναίκες.

Σε φυσιολογικά άτομα αύξηση της δραστηριότητας των μηχανισμών οστικής αποδόμησης ακολουθείται από ενίσχυση του οστικού σχηματισμού (bone formation) που αποκαθιστά την οστική μάζα. Διαταραχή του μηχανισμού αυτού οδηγεί σε οστεοπενία και οστεοπόρωση. Παθοφυσιολογικά διακρίνονται δύο τύποι οστεοπόρωσης: η υψηλής δραστηριότητας "high turnover", όπου υπερέχει η οστική αποδόμηση, και χαμηλής δραστηριότητας "low turnover" όπου υπάρχει διαταραχή της οστικής αναδόμησης.

Από μελέτες των τελευταίων χρόνων είναι πλέον γνωστό ότι τα οιστρογόνα ελαττώνουν την οστική αποδόμηση με πολλούς τρόπους. Δρουν στους οστεοβλάστες, που έχουν υποδοχείς οιστρογόνων, και διεγείρουν τον πολλαπλασιασμό τους άμεσα ή έμμεσα, μέσω τοπικών αυξητικών παραγόντων (π.χ. IGF-I, Insulin-Growth Factor I ή EGF, Epidermal Growth Factor). Επίσης αναστέλλουν την παραγωγή κυτταροκινών, κυρίως της ιντερλευκίνης-6 (interleukin-6), που επιδρούν στη διαφοροποίηση και ωρίμανση των οστεοκλαστών. Σε πρόσφατη μελέτη πιθανολογείται η επαγωγή απόπτωσης οστεοκλαστών μέσω οιστρογόνων. Με την οιστρογονική ανεπάρκεια που παρατηρείται στην εμμηνόπαυση η απώλεια της οστικής μάζας, στα σπογγώδη οστά, είναι έκδηλη ήδη από τον πρώτο χρόνο, με αυξημένο ρυθμό απώλειας στα πρώτα 3-5 χρόνια. Η ιστολογική εμφάνιση του δοκιδωτού ιστού όπου παρατηρείται κυρίως η απώλεια χαρακτηρίζεται από λέπτυνση αρχικά των οστικών δοκίδων που μπορεί να οδηγήσει σε διακοπή της συνέχειας και τελικά σε πλήρη εξαφάνιση δοκίδων. Ο αυξημένος μεταβολισμός του οστού υποχωρεί βαθμιαία και συνήθως έχει κατασιγάσει μετά την πρώτη μετεμμηνοπασιακή δεκαετία.

Στους άνδρες η αναβολική δράση των ανδρογόνων στο οστό συσχετίζεται με τη μετατροπή τους σε οιστρογόνα μέσω του ενζύμου της αρωματάσης και πιο συγκεκριμένα φαίνεται πως ο ρόλος των οιστρογόνων εστιάζεται κυρίως στη ρύθμιση της οστι-

κής αποδόμησης, ενώ οιστρογόνα και τεστοστερόνη ρυθμίζουν την οστική αναδόμηση.

Οι διαταραχές των ορμονών που σχετίζονται με την ομοιοστασία του ασβεστίου οδηγούν σε δευτεροπαθή οστεοπόρωση λόγω υπερπαραθυρεοειδισμού και σε οστεομαλακία επί ανεπάρκειας βιταμίνης D. Όμως μειωμένη πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D, καθώς και μειωμένη έκθεση στον ήλιο μπορούν να οδηγήσουν σε δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό ο οποίος συμμετέχει στην οστεοπόρωση της προχωρημένης ηλικίας. Σημειώνεται ότι σε αυτές τις περιπτώσεις η απώλεια οστικής μάζας είναι μεγαλύτερη στο φλοιώδες οστόν λόγω της συμμετοχής της παραθυρομόνης.

Η μυϊκή δραστηριότητα θεωρείται ως ένα από τα σημαντικότερα τροφικά ερεθίσματα για την ανάπτυξη και διατήρηση της οστικής μάζας. Συνεπώς μειωμένη μυϊκή δραστηριότητα καθώς και η ελάττωση της μυϊκής μάζας σε μεγάλη ηλικία συμβάλλει στην απώλεια οστού.

Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός με τον οποίο τα γλυκοκορτικοειδή προκαλούν οστεοπόρωση συνίσταται καρίως στην αναστολή της οστικής αναδόμησης μέσω διαφόρων μηχανισμών που επηρεάζουν τη βιολογική δραστηριότητα των οστεοβλαστών. Επίσης επηρεάζουν την απορρόφηση ασβεστίου και μπορούν να ευθύνονται για μειωμένη παραγωγή ανδρογόνων και οιστρογόνων.

Τα τελευταία χρόνια έχει παρατηρηθεί ότι ικανός αριθμός τοπικά παραγόμενων ουσιών, (κυτοκίνες προσταγλαδίνες και αυξητικοί παράγοντες) που συμμετέχουν στον μεταβολισμό του οστού. Μεταξύ αυτών είναι οι ιντερλευκίνες 4, 6, 7 και 1, ο TNFα καθώς και οι ομάδες αυξητικών παραγόντων IGF και TGF. Ειδικότερα η ιντερλευκίνη 6 παράγεται από οστεοβλάστες και επάγει τη δράση των οστεοκλαστών μέσω μηχανισμού στον οποίο μετέχουν προσταγλανδίνες. Ο σαφής καθορισμός του ρόλου των ιντερλευκινών και των αυξητικών παραγόντων στην παθοφυσιολογία της οστεοπόρωσης είναι αντικείμενο εντατικής έρευνας.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ – ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η οστεοπόρωση αποτελεί ένα κλινικά σιωπηλό νόσημα, δεν προσφέρει δηλαδή συνήθως κλινική συμπτωματολογία, ιδιαίτερα στα αρχικά στάδια της νόσου. Το γεγονός αυτό οδηγεί συχνά σε καθυστερημένη διάγνωση και τονίζει την ανάγκη προσεκτικής μελέτης ατόμων που εμφανίζουν παράγοντες κινδύνου για οστεοπόρωση ή ανήκουν στις ομάδες εκείνες που εμφανίζουν αυξημένη επίπτωση οστεοπόρωσης.

Συμπτώματα ή κλινικά σημεία που μπορούν να βοηθήσουν στη διάγνωση είναι:

- Οξεία εγκατάσταση πόνου στη σπονδυλική στήλη που ακολουθείται από χρόνιο άλγος (η συχνότερη κλινική εκδήλωση της οστεοπόρωσης είναι το κάταγμα σπονδύλου)
- μείωση ύψους, εμφάνιση κύφωσης
- ακτινογραφικές αλλοιώσεις (εμφανίζονται όταν έχει χαθεί τουλάχιστον το 30% της οστικής μάζας).

Υπαρξη χαμηλής οστικής μάζας και αποκλεισμός άλλης νόσου των οστών (υπερπαραθυρεοειδισμός, v. Paget, οστεομαλακία, μυέλωμα) πρακτικά θέτουν τη διάγνωση της ιδιοπαθούς οστεοπόρωσης σε ασθενείς με κατάγματα που δεν συνδέονται με σοβαρό τραύμα. Η διάγνωση του τύπου της οστεοπόρωσης γίνεται μετά από προσεκτική λήψη του ιστορικού και με την κλινική και εργαστηριακή εξέταση (δες Τύποι -Αίτια) (1,2,9,10).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, et al. Mineral Metabolism, in Williams Textbook of Endocrinology, 9th ed. 1998
2. Melton LJ III, Eddy DM, Johnston CC Jr. Screening for osteoporosis. *Ann Intern Med* 1990, 112:516-528.
3. Langlois JA, Harris T, Looker AC. Weight change between age 50 years and old age is associated with risk of hip fracture in white women aged 67 years and older. *Arch Intern Med* 1996, 156:989-994.
4. Roberts SE, Goldacre MJ. Time trends and demography of mortality after fractured neck of femur in an English population, 1968-98: database study. *BMJ* 2003, 327(7418):771-5.
5. Ray NF, Chan JK, Thamer M, et al. Medical expenditures for the treatment of osteoporotic fractures in the United States in 1995: report from the National Osteoporosis Foundation. *J Bone Miner Res* 1997, 12:24.
6. Consensus Development Conference: Diagnosis, Prophylaxis, and Treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993, 94:646-650.
7. Browner WS, Pressman AR, Nevitt MC, et al. Mortality following fractures in older women. The study of osteoporotic fractures. *Arch Intern Med* 1996, 156:1521-1525.
8. Chandler JM, Zimmerman SI, Girman, et al. Low bone mineral density and risk of fracture in white female nursing home residents. *JAMA* 2000, 284:972-977.
9. Melton, LJ III, Khosla, S, Atkinson EJ, et al. Relationship of bone turnover to bone density and fractures. *J Bone Miner Res* 1997, 12:1083-1091.
10. Slemenda C, Longcope C, Peacock M, et al. Sex steroids, bone mass, and bone loss. *J Clin Invest* 1996, 97:14-21.
11. Melton LJ III. Magnitude and impact of osteoporosis and fractures. In Marcus R, Osteoporosis, vol 1, 2nd edition San Diego: Academic Press, 2001.
12. Ducy P, Schinke T, Karsenty G. The osteoblast: a sophisticated fibroblast under central surveillance. *Science* 2000, 289:1501-1504.
13. Neuner JM, Zimmer JK, Hamel MB. Diagnosis and Treatment of Osteoporosis in Patients with Vertebral Compression Fractures. *J Am Geriatr Soc* 2003, 51(4):483-491.
14. Fulton JP. New guidelines for the prevention and treatment of osteoporosis. National Osteoporosis Foundation. *Med Health R I* 1999, 82(3):110-111.

ΟΣΤΙΚΗ ΠΥΚΝΟΤΗΤΑ

Ο προσδιορισμός της οστικής πυκνότητας (BMD-Bone Mineral Density) αποτελεί την πιο σημαντική εξέταση για τη διάγνωση της οστεοπόρωσης γιατί είναι η μόνη μέθοδος που άμεσα και ποσοτικά αξιολογεί το βασικό χαρακτηριστικό της οστεοπόρωσης, δηλαδή την ελάττωση της οστικής μάζας (1).

Η κλινική εφαρμογή του προσδιορισμού της BMD αποσκοπεί:

1. στη διάγνωση της οστεοπόρωσης.
2. στην πρόβλεψη του κινδύνου κατάγματος
3. στην παρακολούθηση της ανταπόκρισης στην αντιοστεοπορωτική θεραπεία (ή της φυσικής πορείας νοσημάτων που επηρεάζουν την BMD).
Τα τελευταία 28 χρόνια έχουν εφαρμοσθεί διάφο-

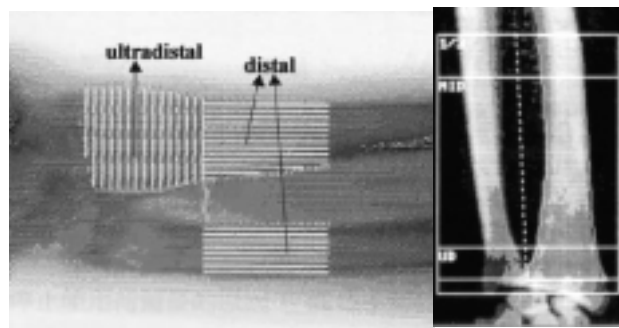
ρες μέθοδοι υπολογισμού της BMD.

Η απορροφησιμετρία διπλής ενέργειας ακτίνων Χ (**Dual Energy X-Ray absorptiometry - DXA**), αποτελεί προς το παρόν την πλέον χρησιμοποιούμενη μέθοδο καθώς είναι φθηνή, απλή, συνδυάζει υψηλή ακρίβεια, δυνατότητα μέτρησης σε διάφορα σημεία και χαμηλή έκθεση σε ακτινοβολία. Η επαναληψιμότητά της είναι πολύ μεγάλη, η ακρίβειά της όμως περιορίζεται από παράγοντες όπως η διαφορετική πυκνότητα των μαλακών ιστών που περιβάλλουν το οστό ή η παρουσία οστεοφύτων, με συνέπεια να ποικίλλει από 4-10%.

Η μέτρηση στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης αποτελεί την πιο διαδεδομένη θέση μέτρησης της BMD, εντούτοις είναι χρήσιμη κυρίως στην αρχή της εμμηνόπαυσης καθώς η με την πρόοδο της

ηλικίας ανάπτυξη εκφυλιστικών αλλοιώσεων στην περιοχή μπορεί να δώσει ψευδώς ψηλότερες τιμές BMD. Αντίθετα, η μέτρηση στο ισχίο είναι πιο αξιόπιστη και από πολλούς θεωρείται η πιο σημαντική μόνη διαγνωστική προσέγγιση για τη διάγνωση της οστεοπόρωσης και την αξιολόγηση του κινδύνου κατάγματος (2).

Η μέτρηση της BMD σε περιφερικές θέσεις του σκελετού (αντιβράχιο, πτέρνα, φάλαγγες των δακτύλων του άνω άκρου) θεωρήθηκε από νωρίς ότι ίσως αποτελεί μία καλή εναλλακτική προσέγγιση καθώς παρουσιάζει αρκετά πλεονεκτήματα: οι συσκευές είναι φθηνότερες, μικρότερες, ευκολότερες στη μεταφορά και το χειρισμό τους και ως εκ τούτου μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον προληπτικό έλεγχο μεγάλου αριθμού ατόμων (3). Επίσης έχουν εφαρμογή σε περιπτώσεις που δεν είναι δυνατή η μέτρηση σε κεντρικές θέσεις (αδυναμία του ατόμου να παραμείνει αρκετή ώρα ξαπλωμένος, παρουσία σπονδυλικών καταγμάτων ή ισχίου). Η δόση της ακτινοβολίας είναι σημαντικά μικρότερη και ιδίως στις γονάδες. Επιπλέον, λόγω του ότι σε αυτές τις θέσεις είναι μικρή η ποσότητα των γύρω μαλακών ιστών, έχουν μικρότερο σφάλμα ακρίβειας, π.χ. το σφάλμα ακρίβειας της μέτρησης στο αντιβράχιο είναι 4%, ενώ αυτό των κεντρικών μετρήσεων ανέρχεται στο 6-8%. Ειδικά για το αντιβράχιο η ανατομία του επιτρέπει την αξιολόγηση τόσο του σπογγώδους όσο και του φλοιώδους οστού, ανάλογα με τη θέση μέτρησης. Έτσι στη θέση distal η αναλογία φλοιώδους/σπογγώδους είναι 87/13 ενώ στη θέση ultradistal 45/55. Έχουν μετρηθεί και άλλες θέσεις όπως οι mid-distal και proximal (1/3) (Εικόνα 1). Γενικά, οι μετρήσεις σε περιφερικές θέσεις προβλέπουν με μεγάλη ακρίβεια τον κίνδυνο για οστεοπορωτικό κάταγμα (4) έχουν όμως μικρότερη αξιοπιστία στη διάγνωση της οστεοπόρωσης (5) ενώ υπάρχουν περιορισμοί στη χρήση τους για παρακολούθηση του θεραπευτικού αποτε-



Εικόνα 1. Θέσεις μέτρησης στο αντιβράχιο.

λέσματος.

Άλλες μέθοδοι μέτρησης της BMD (6):

Ποσοτική αξονική τομογραφία (quantitative computed tomography-QCT): εκτιμά ειδικά το σπογγώδες οστό των σπονδυλικών σωμάτων των κατώτερων θωρακικών και οσφυϊκών σπονδύλων οπότε και θεωρείται η πιο ευαίσθητη μέθοδος αξιολόγησης των αλλαγών που συμβαίνουν πρώιμα στην εμμηνοπαυση. Δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα για μετρήσεις στο ισχίο.

Η μέθοδος πλεονεκτεί σε περιπτώσεις που ενδιαφέρει ιδιαίτερα το σπογγώδες οστό, σε περιπτώσεις που οι γύρω ιστοί δυσχεραίνουν την εκτίμηση της BMD ή όταν υπάρχουν μεγάλες διαφορές στο μέγεθος των οστών όπως σε παιδιά, αν και η χρήση της σε παιδιατρικούς ασθενείς περιορίζεται λόγω της κάπως μεγαλύτερης ακτινοβολίας συγκριτικά με την DXA. Πάντως η δόση της ακτινοβολίας είναι κατά 40-50 φορές μικρότερη από τις ακτινογραφίες σπονδυλικής στήλης.

Περιφερική QCT: μετρήσεις στην κερκίδα ή την κνήμη. Και εδώ γίνεται εκλεκτική αξιολόγηση του σπογγώδους οστού αλλά δεν υπάρχουν αρκετά βιβλιογραφικά δεδομένα ως προς την εκτίμηση του κινδύνου κατάγματος. Ίσως βρει θέση στην αξιολόγηση της θεραπείας με διφωσφονικά (όπου η αξιολόγηση με DXA κερκίδας είναι φτωχή). Επειδή παρέχει πληροφορίες για την τρισδιάστατη δομή του οστού ίσως να προσφέρει καλύτερη εκτίμηση της οστικής ισχύος από τις μεθόδους DXA.

Quantitative ultrasound: χρησιμοποιείται η μέτρηση της εξασθένησης δέσμης υπερήχων που διέρχεται από το οστό. Οι συσκευές που χρησιμοποιούνται προσδιορίζουν κυρίως την: SOS (speed of sound) και BUA (broadband ultrasound attenuation). Κυρίως χρησιμοποιείται το οστό της πτέρνης το οποίο είναι σπογγώδες οστό, δέχεται βάρος και έχει παρόμοια εικόνα διαταραχής στην οστεοπόρωση όπως και η σπονδυλική στήλη. Άλλες θέσεις μέτρησης είναι οι φάλαγγες, η κερκίδα και η κνήμη. Επηρεάζονται και αυτές από τους ιστούς που περιβάλλουν το οστό. Όσον αφορά στην εκτίμηση του κινδύνου κατάγματος είναι αρκετά αξιόπιστη μέθοδος (η δεύτερη πιο αξιόπιστη μέθοδος μετά την DXA), αλλά όσον αφορά τη διάγνωση της οστεοπόρωσης και την παρακολούθηση της θεραπείας χρειάζονται περισσότερα στοιχεία.

Digital X-Ray Radiogrammetry: πρόκειται για σχετικά νέα μέθοδο. Βασίζεται σε απλές ακτινογραφίες άκρας χείρας που περιλαμβάνουν την κερκίδα και τα μετακάρπια και εκτιμά το εύρος του φλοιώδους οστού αλλά και στοιχεία που σχετίζονται με τη δομή

αυτού (porosity, endosteal trabecularization). Η χρησιμότητά της στην κλινική πράξη παραμένει να διευκρινιστεί.

Νεότερες μέθοδοι είναι η υψηλής ανάλυσης αξονική τομογραφία (HRCT), και η υψηλής ανάλυσης μαγνητική τομογραφία (HRMRI), με περιορισμένη για την ώρα χρήση στην κλινική πράξη.

ΟΣΤΙΚΗ ΠΥΚΝΟΤΗΤΑ & ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΟΣΤΕΟΠΩΡΩΣΗΣ

Με τη χρήση της οστικής πυκνότητας έχει καταστεί δυνατή η ανίχνευση των ατόμων που παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση καταγμάτων.

Τα κριτήρια ταξινόμησης της BMD θεσπίστηκαν το 1994 από την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (WHO) έχοντας ως σκοπό την εκτίμηση της επίπτωσης της χαμηλής BMD στον πληθυσμό και τη συσχέτιση αυτής της BMD με τον διά βίου αναμενόμενο κίνδυνο κατάγματος (7). Για τον προσδιορισμό της BMD χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος DXA στην οσφύ, το ισχίο και το αντιβράχιο.

Θεωρήθηκε προτιμότερη η χρήση των T-scores, που εκφράζουν σταθερές αποκλίσεις (SD) από το μέσο όρο των τιμών BMD ενός φυσιολογικού νέου ενήλικα αντίστοιχου φύλου, παρά η χρήση της απόλυτης τιμής της BMD, ώστε να εξομαλυνθούν διαφορές που προκύπτουν από τη χρήση διαφορετικών μηχανημάτων μέτρησης. Έτσι το T-score υπολογίζεται:

$$Tscore = \frac{BMD \text{ (ασθενούς)} - \text{μέση BMD (πληθυσμού αναφοράς νεαρής ηλικίας)}}{SD \text{ (πληθυσμού αναφοράς νεαρής ηλικίας)}}$$

Η οστική πυκνότητα με βάση τις μεθόδους μετρήσεως DEXA διαβαθμίζεται σύμφωνα με την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (WHO) σε κατηγορίες (Πίνακας 1), πάντοτε σε σύγκριση με τη μέση τιμή φυσιολογικών νέων ατόμων αντίστοιχου φύλου (T-score).

Για τη διάγνωση της οστεοπόρωσης επιλέχθηκε το όριο των -2,5SD ως το σημείο όπου η επίπτωση της οστεοπόρωσης συμπίπτει με τον διά βίου κίνδυνο για οστεοπορωτικό κάταγμα. Έτσι, το ποσοστό του

πληθυσμού που είχε οστεοπόρωση τουλάχιστον σε μία από τις τρεις θέσεις μέτρησης ήταν 30%, ποσοστό που συμπίπτει με τον διά βίου κίνδυνο για κάταγμα σε οποιαδήποτε θέση του σκελετού. Ειδικότερα για το ισχίο, 16% των γυναικών ηλικίας μεγαλύτερης των 50 ετών είχαν Tscore στον αυχένα του μηριαίου <-2,5 και σ' αυτόν τον πληθυσμό ο κίνδυνος για οστεοπορωτικό κάταγμα ισχίου στη διάρκεια του βίου τους είναι 16%. Εντούτοις χρησιμοποιήθηκαν στοιχεία από παλαιότερες επιδημιολογικές μελέτες και δεν παρακολούθηθηκαν προοπτικά αυτές οι γυναίκες, ώστε να αξιολογηθεί ο κίνδυνος κατάγματος βάσει των ορίων που θεσπίστηκαν. Ακολούθησαν όμως άλλες προοπτικές μελέτες που επιβεβαίωσαν τον ιδιαίτερα αυξημένο κίνδυνο κατάγματος σε γυναίκες με Tscore<-2,5 και έδειξαν τη συσχέτιση μεταξύ της χαμηλής BMD και του κινδύνου κατάγματος, η οποία θα πρέπει να σημειωθεί ότι είναι εκθετική (Εικόνα 2) και δεν υπάρχει σαφές όριο.

Το T score εκφράζει σταθερές αποκλίσεις (SD) από το μέσο όρο των τιμών BMD ενός ενήλικα αντίστοιχης ηλικίας και φύλου. Δεν έχει θέση στη διάγνωση της οστεοπόρωσης, εκτός ίσως για ηλικίες >70 ετών, καθώς δεν δείχνει την αυξημένη επίπτωση της οστεοπόρωσης με την ηλικία. Η ανεύρεση όμως ενός πολύ χαμηλού T score επιβάλλει τον έλεγχο του ατόμου για δευτεροπαθή αίτια οστεοπόρωσης.

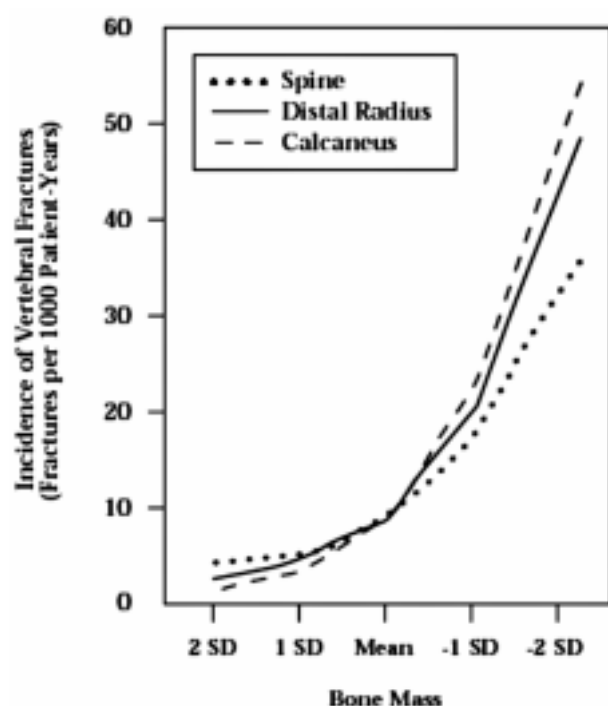
Αν και χρήσιμη αυτή η κατηγοριοποίηση έχει κάποιους περιορισμούς (8). Υπάρχει προβληματισμός ως προς την καταλληλότερη θέση μέτρησης της BMD καθώς στο ίδιο άτομο μπορεί να μην υπάρχει αντιστοιχία μεταξύ των τιμών BMD σε διαφορετικά σημεία του σκελετού. Συγκεκριμένα ένα ποσοστό 3-10% μπορεί να έχουν φυσιολογική BMD σε μία θέση και οστεοπόρωση (βάσει των κριτηρίων της WHO) σε άλλη θέση. Αυτή η διαφορά εν μέρει οφείλεται στο ότι η απώλεια οστού δεν είναι γενικευμένη σε όλο το σκελετό και εξαρτάται από παράγοντες όπως η ηλικία, η υποκείμενη νόσος, η εκλεκτική απώλεια σπογγώδους ή φλοιώδους οστού.

Η συσχέτιση των περιφερικών με κεντρικές μετρήσεις, αν και στατιστικά σημαντική, είναι μέτρια (r:

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Διαγνωστικά κριτήρια της WHO.

Διάγνωση	BMD	T score*
Φυσιολογική:	τιμή μέσα σε 1 σταθερή απόκλιση (SD)	>-1
Οστεοπενία:	τιμή κατώτερη κατά 1-2,5 SD	-1 έως -2,5
Οστεοπόρωση:	τιμή κατώτερη των 2,5 SD	<-2,5
Σοβαρή οστεοπόρωση:	τιμή κατώτερη των 2,5SD και παθολογικό κάταγμα	<-2,5

*T score: εκφράζει την BMD σε σταθερές αποκλίσεις πάνω ή κάτω από τον μέσο όρο BMD για ένα φυσιολογικό νέο ενήλικα αντίστοιχου φύλου.



Εικόνα 2. Συσχέτιση BMD με κίνδυνο οστεοπορωτικού κατάγματος.

0,5-0,7) (9). Ειδικότερα οι περιφερικές μετρήσεις φαίνεται ότι υποεκτιμούν την επίπτωση της οστεοπόρωσης ιδιαίτερα τα πρώτα χρόνια μετά την εμμηνόπαυση, όπου η απώλεια αφορά κυρίως το σπογγώδες οστό της σπονδυλικής στήλης, δίνουν σχετικά ψηλότερα T score. Έτσι η ανεύρεση φυσιολογικής BMD στο αντιβράχιο δεν αποκλείει την πιθανότητα οστεοπόρωσης στη σπονδυλική στήλη ή το ισχίο (συμβαίνει περίπου σε ποσοστό 5-9%) ενώ αντίθετα η ανεύρεση χαμηλής BMD θέτει τη διάγνωση της οστεοπόρωσης. Έχει δε προταθεί σαν όριο για θεραπευτική παρέμβαση η ανεύρεση T score <-1 σε γυναίκες μεγαλύτερες των 60 ετών (8). Η ευαισθησία των περιφερικών μετρήσεων στη διάγνωση της οστεοπόρωσης φαίνεται πως αυξάνεται με την ηλικία (>65 έτη) καθώς η απώλεια οστού είναι γενικευμένη σε όλο το σκελετό.

Όπως αναφέρθηκε το T score εξαρτάται από τη μέση BMD και την SD του πληθυσμού αναφοράς, έτσι ένα άλλο πρόβλημα είναι οι διαφορετικοί πληθυσμοί αναφοράς που χρησιμοποιούν οι διάφοροι κατασκευαστές, έτσι ώστε διαφορετικά μηχανήματα να δίνουν διαφορετικά αποτελέσματα στην ίδια θέση μέτρησης στο ίδιο άτομο. Επίσης, καθώς τα όρια της

WHO τέθηκαν λαμβάνοντας ως πληθυσμό αναφοράς τις γυναίκες της μελέτης NHANES III, υπάρχει προβληματισμός σχετικά με το κατά πόσο μπορούν να εφαρμοστούν σε άντρες ή σε πληθυσμούς μη καυκάσιους.

Έτσι, τα όρια της WHO για τη διάγνωση της οστεοπόρωσης ισχύουν για τη μέτρηση της ΟΜΣΣ και του ισχίου με μέθοδο DXA σε γυναίκες, ενώ παραμένει αμφισβητήσιμο κατά πόσο μπορούν να εφαρμοσθούν με μεγάλη αξιοπιστία σε άλλες θέσεις του σκελετού ή σε άλλες μεθόδους μέτρησης (π.χ. το 70% των ατόμων με Tscore πέραν με BUA <-1,0 έχουν Tscore στο ισχίο με DXA <-2,5) (8).

Λόγω αυτών των διαφορών που δυσχεραίνουν την κλινική πράξη και με το δεδομένο ότι ο κύριος σκοπός της εκτίμησης της BMD είναι η αξιολόγηση του κινδύνου κατάγματος, γίνεται προσπάθεια να καθοριστούν Tscore για κάθε μέθοδο που να είναι ισοδύναμα μεταξύ τους ως προς τον προβλεπόμενο κίνδυνο κατάγματος ("the Tscore equivalence" project) (10).

Εξάλλου, η οστεοπόρωση δεν μπορεί να χαρακτηριστεί εξ ολοκλήρου βάσει της μέτρησης της BMD καθώς υπάρχουν και άλλοι παράγοντες που καθορίζουν την ισχύ του οστού (μέγεθος και γεωμετρία του οστού, ποιοτικές διαταραχές της εξωκυττάριας ουσίας, και την εφάλατωση του οστεοπορωτικού οστού). Εντούτοις, μελέτες έδειξαν ότι η BMD αποτελεί ιδιαίτερα ισχυρό παράγοντα πρόβλεψης του κινδύνου κατάγματος.

Έχει προταθεί ο περιορισμός των διαγνωστικών κριτηρίων στις κεντρικές μετρήσεις και ακόμα περισσότερο σε μετρήσεις του ισχίου αφενός γιατί η μέτρηση δεν επηρεάζεται από εκφυλιστικές αλλοιώσεις όπως αυτή στη σπονδυλική στήλη και αφετέρου γιατί το κατάγμα του ισχίου είναι αυτό με τις πιο σοβαρές συνέπειες. Βέβαια, καθώς η απώλεια οστικής μάζας πρώιμα στην εμμηνόπαυση αφορά κυρίως το σπογγώδες οστό (σπονδυλική στήλη) μια τέτοια προσέγγιση θα μειώσει την ευαισθησία έγκαιρης ανίχνευσης της οστεοπόρωσης και θα αποτρέψει από μία προληπτική θεραπεία.

Σύμφωνα με τις ισχύουσες οδηγίες, προτείνεται η μέτρηση της BMD σε μετεμμηνόπαυσιακές γυναίκες χωρίς οστεοπορωτικό κατάγμα, ηλικίας μικρότερης των 65 εφόσον υπάρχει τουλάχιστον ένας παράγοντας κινδύνου για οστεοπόρωση και σε όλες τις γυναίκες μεγαλύτερες των 65 ετών. Η παρουσία οστεοπορωτικού κατάγματος (σπονδύλων, ισχίου, Colles κ.λπ.) θέτει τη διάγνωση της οστεοπόρωσης και απαιτείται θεραπευτική παρέμβαση.

ΟΣΤΙΚΗ ΠΥΚΝΟΤΗΤΑ & ΠΡΟΒΛΕΨΗ ΤΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΚΑΤΑΓΜΑΤΟΣ

Όπως έχουν δείξει διάφορες μελέτες η BMD απο-τελεί ιδιαίτερα ισχυρό παράγοντα πρόβλεψης του κινδύνου κατάγματος. Συγκεκριμένα, ο σχετικός κίν-δυνος περιφερικού κατάγματος αυξάνεται κατά 1,2 με 1,5 για κάθε μείωση της BMD κατά μία σταθερή απόκλιση από τη μέση τιμή (11).

Όσον αφορά την εκτίμηση του κινδύνου ενός συ-γκεκριμένου κατάγματος η καλύτερη προσέγγιση εί-ναι η μέτρηση στη συγκεκριμένη θέση του σκελετού. Έτσι, ο σχετικός κίνδυνος κατάγματος του ισχίου αυξάνεται κατά 2,4 για κάθε μείωση της BMD κατά μία SD με μέθοδο DXA στον αυχένα του μηριαίου (11).

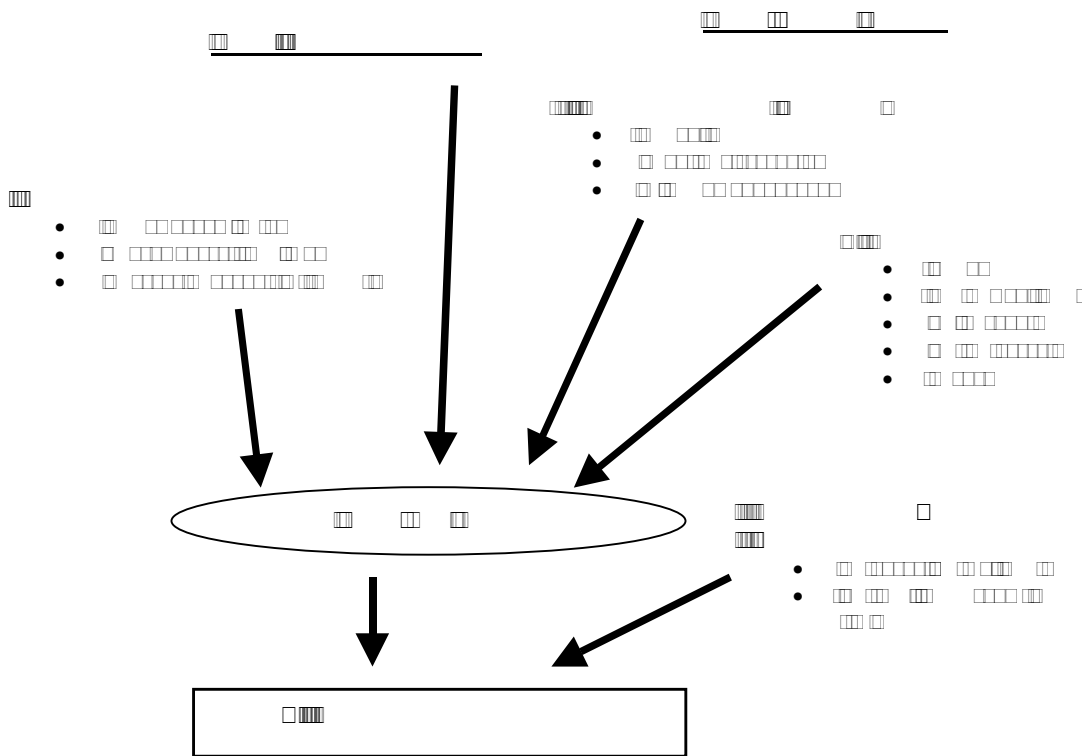
Θα πρέπει να σημειωθεί ότι όσον αφορά την πρό-βλεψη κατάγματος ο ρόλος των περιφερικών μετρή-σεων είναι αρκετά σημαντικός καθώς έχουν αντίστοι-χη αξιοπιστία με αυτή των κεντρικών μετρήσεων. Στη μελέτη NORA (4), που αφορούσε 200160 γυναίκες ηλικίας μεγαλύτερης από 50 έτη χωρίς γνωστή οστεο-πόρωση βρέθηκε ότι γυναίκες με Tscore<-2,5 σε κά-ποια περιφερική θέση μέτρησης (αντιβράχιο με DXA, φάλαγγες δακτύλων με DXA, πτέρνα με US ή SXA) είχαν διπλάσιο κίνδυνο για εμφάνιση κατάγματος στο

επόμενο έτος παρακολούθησης.

Όσον αφορά στα σπονδυλικά κατάγματα, όπως αναφέρθηκε υπάρχουν προβλήματα στη μέτρηση της σπονδυλικής στήλης με DXA εφόσον υπάρχουν εκ-φυλιστικές αλλοιώσεις. Σε αυτές τις περιπτώσεις η μέτρηση της BMD στη σπονδυλική στήλη με QCT φαίνεται πως υπερέχει (12), αυτό όμως μένει να απο-δειχθεί από προοπτικές μελέτες. Για τα κατάγματα Colles βέβαια, είναι πολύ αξιόπιστες οι μετρήσεις στο αντιβράχιο.

Σε περιπτώσεις πιθανολογούμενου λάθους προτι-μητέα είναι μία άλλη θέση για μέτρηση της BMD, π.χ. εφόσον υπάρχουν εκφυλιστικές αλλοιώσεις στην σπονδυλική στήλη που θα επηρεάσουν το αποτέλε-σμα της μέτρησης είναι αναγκαίο η εκτίμηση να γίνει σε άλλη θέση όπως στο ισχίο ή σε περιφερικές θέ-σεις. Γενικά η μέτρηση της BMD δίνει μία πολύ καλή εκτίμηση του κινδύνου να υποστεί το άτομο οστεο-πορωτικό κάταγμα στο μέλλον, υπάρχει εντούτοις αλληλοεπικάλυψη στις τιμές της BMD στις διάφορες μελέτες μεταξύ αυτών που έχουν και αυτών που δεν έχουν κάταγμα. Βέβαια όσο πιο χαμηλή είναι η BMD τόσο μικρότερη είναι και η επικάλυψη.

Θα πρέπει να έχει κανείς υπόψη ότι η οστική ισχύς δεν εξαρτάται μόνο από την BMD αλλά και από άλλους παράγοντες (βλ. Σχήμα 3) που είναι όμως



Σχήμα 3. Παράγοντες που καθορίζουν την οστική ισχύ.

δύσκολο να εκτιμηθούν με τις υπάρχουσες μεθόδους. Το γεγονός αυτό εντούτοις δεν αποδυναμώνει την αξία της μέτρησης της BMD καθώς έχει δείχθει ότι στην οστεοπόρωση η δομή και η BMD μεταβάλλονται παράλληλα και έτσι η μέτρηση της BMD μπορεί να αξιολογήσει με σχετική ακρίβεια την οστική ισχύ (6). Αυτό δεν ισχύει σε περιπτώσεις όπου η οστική δομή μεταβάλλεται ανεξάρτητα της BMD όπως για παράδειγμα σε περιπτώσεις που τα άτομα βρίσκονται σε αντιοστεοπορωτική θεραπεία.

Η μέτρηση της BMD για την εκτίμηση του κινδύνου κατάγματος είναι ανάλογη με αυτή της μέτρησης της χοληστερόλης ή της αρτηριακής πίεσης για την εκτίμηση του κινδύνου καρδιαγγειακών επεισοδίων, αναγνωρίζει δηλαδή αυτούς που θα ωφεληθούν από μία προληπτική αγωγή. Η διαγνωστική προσέγγιση πρέπει βεβαίως να συνοδεύεται από λεπτομερή φυσική εξέταση, αξιολόγηση των παραγόντων κινδύνου, του ιστορικού και της σοβαρότητας καταγμάτων, έλεγχο για πιθανή αίτια δευτεροπαθούς οστεοπόρωσης. Επιπλέον, η μέτρηση της BMD λαμβάνεται υπόψη για την επιλογή της καταλληλότερης θεραπείας.

ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Ο στόχος της θεραπείας της οστεοπόρωσης είναι η μείωση του κινδύνου κατάγματος. Στην κλινική πράξη βέβαια αυτό δεν είναι δυνατόν να εκτιμηθεί άμεσα οπότε και χρησιμοποιούνται κυρίως δύο δείκτες παρακολούθησης: η μέτρηση της BMD και η μέτρηση των δεικτών οστικού μεταβολισμού.

Η αύξηση όμως της BMD δεν συνεπάγεται οπωσδήποτε και μείωση του κινδύνου κατάγματος, όπως φάνηκε από τη χορήγηση παλαιότερα του φθορίου που προκαλούσε μιν αύξηση της BMD χωρίς όμως καμιά επίδραση στη μείωση της συχνότητας καταγμάτων. Επιπλέον, η αύξηση της BMD δεν είναι ανάλογη της μείωσης του κινδύνου κατάγματος, έτσι ενώ η μείωση κινδύνου κατάγματος μπορεί να ανέρχεται μέχρι και 50%, η αύξηση της BMD δεν υπερβαίνει το 4% (13,14), αντανakλώντας το γεγονός ότι η θεραπεία βελτιώνει και άλλους παράγοντες που συμβάλλουν στην εμφάνιση καταγμάτων όπως η μικροαρχιτεκτονική του οστού. Εξάλλου ακόμα και άτομα με ελάχιστη ή και καθόλου αύξηση της BMD έχουν ανταπόκριση στη βελτίωση του κινδύνου κατάγματος.

Έτσι φαίνεται ότι η συσχέτιση της μεταβολής της BMD με τη θεραπεία με τον κίνδυνο για κάταγμα είναι αρκετά ασθενής, εξακολουθεί όμως να υφίσταται, γεγονός που καθιστά χρήσιμη τη μέτρηση της BMD, ανά έτος όταν χορηγείται οποιαδήποτε φαρ-

μακευτική αγωγή (15).

ΔΕΙΚΤΕΣ ΟΣΤΙΚΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ

Κατά τη συνεχή διαδικασία της ανακατασκευής του οστού (αποδόμηση/σχηματισμός) απελευθερώνονται ένζυμα ή συστατικά της θεμελίου ουσίας τα οποία περνούν στη συστηματική κυκλοφορία όπου ανιχνεύονται και προσδιορίζονται. Διακρίνονται σε δείκτες αποδόμησης που αντανakλούν την οστεοκλαστική δραστηριότητα και δείκτες σχηματισμού που αντανakλούν την οστεοβλαστική δραστηριότητα (16).

α) Δείκτες οστεοκλαστικής λειτουργίας (αποδόμησης)

Ασβέστιο ούρων. Χρησιμοποιείται από παλιά αλλά αντανakλά μόνον σημαντικές αυξήσεις της οστικής αποδόμησης. Η συνήθως χρησιμοποιούμενη μέθοδος προσδιορισμού ασβεστίου ούρων 24ώρου ελάχιστα αντιπροσωπεύει την αποδόμηση γιατί εκπροσωπεί κυρίως την εντερική απορρόφηση του ασβεστίου. Η σωστή μέτρηση πρέπει να γίνεται σε πρωινά ούρα 2ώρου μετά από ολονύκτιο νηστεία με ταυτόχρονο προσδιορισμό στα ίδια ούρα της κρεατινίνης και να εκφράζεται το αποτέλεσμα ως ο λόγος ασβεστίου/κρεατινίνης.

Παράγωγα πυριδινίου ούρων και ορού Pyridinium Crosslinks, ή Pyrilinks (Πυριδινολίνη και Δεοξυπυριδινολίνη): Προέρχονται από τα ενδιάμεσα μόρια που συνδέουν τις ίνες κολλαγόνου μεταξύ τους και απελευθερώνονται από τον οστίτη ιστό κατά τη διαδικασία αποδόμησης του. Η δεοξυπυριδινολίνη είναι αυτή που κυρίως βρίσκεται στον οστίτη ιστό. Η πυριδινολίνη επίσης προέρχεται από το χονδρίτη ιστό, τους τένοντες και τα αγγεία. Θεωρείται αρκετά αξιόπιστη μέθοδος με καλή συσχέτιση με ιστομορφομετρικές παραμέτρους της οστικής απορρόφησης σε ασθενείς με οστεοπόρωση, ενώ δεν επηρεάζεται ιδιαίτερα από διαιτητικούς παράγοντες.

Τελοπεπτίδια ούρων και ορού [N-τελοπεπτίδιο, (NTX) & C-τελοπεπτίδιο (CTX)]: Προέρχονται και αυτά κυρίως από τα οστά (συνδετικά μόρια του κολλαγόνου), αποτελούν άριστους δείκτες οστεοκλαστικής δραστηριότητας με καλή ευαισθησία (~70%) και άριστη ειδικότητα (~100%). Τα επίπεδα του CTx επηρεάζονται από την πρόσληψη, τροφής και θα πρέπει οι μετρήσεις να γίνονται σε κατάσταση νηστείας.

Γλυκοσΐδια υδροξυλυσίνης ούρων. τόσο η Galactosyl hydroxylysine (GHL) όσο και η glucosyl-galactosyl-hydroxylysine (GGHL) συντίθενται κατά τη διαδικασία παραγωγής του προκολλαγόνου. Η GHL βρί-

σκεται κυρίως στο οστικό κολλαγόνο και έχει καλή συσχέτιση με άλλους δείκτες οστικής απορρόφησης, η έλλειψη όμως άμεσης μεθόδου ανοσομέτρησής της έχει περιορίσει τη χρήση της.

Tartrate-resistant acid phosphatase (TRACP): πρόκειται για ένζυμο που συντίθεται και εκκρίνεται από τους οστεοβλάστες κατά τη διαδικασία της οστικής απορρόφησης. Τα επίπεδά του δεν επηρεάζονται από διαιτητικούς παράγοντες.

Πρόσφατα έχει εισαχθεί ο προσδιορισμός της πυριδινολίνης και δεοξυπυριδινολίνης και των τελοπεπτιδίων του κολλαγόνου τύπου 1 (οστικού) στον ορό αντί των ούρων. Οι μέθοδοι αυτές λόγω της ευκολίας -αποφυγή συλλογής ούρων- θα συμβάλλουν σημαντικά στην αξιοπιστία των δεικτών οστεοκλαστικής δραστηριότητας.

Οστική σιαλοπρωτεΐνη (BSP): συντίθεται από τους οστεοβλάστες και κάποιες κυτταρικές σειρές οστεοκλαστών και έχει σημαντικό ρόλο στην εναπόθεση αλάτων στο οστεοειδές, καθώς και στην επικοινωνία κυττάρων-θεμέλιας ουσίας. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι τα επίπεδά της στον ορό αντιπροσωπεύουν το ρυθμό οστικής απορρόφησης. Δεν επηρεάζεται από πρόσληψη τροφής.

β) Δείκτες οστεοβλαστικής λειτουργίας (σχηματισμού)

Αλκαλική φωσφατάση ορού: ο συνθέστερα χρησιμοποιούμενος δείκτης οστεοβλαστικής λειτουργίας, με πολύ μικρή όμως ευαισθησία η οποία βελτιώνεται με τον προσδιορισμό του οστικού κλάσματος μόνον.

Οστεοκαλσίνη ορού: πρόκειται για μικρή πρωτεΐνη που συντίθεται από τους ώριμους οστεοβλάστες, οδοντοβλάστες και τα υπερτροφικά χονδροκύτταρα. Αποτελεί λίαν ευαίσθητο και ειδικό δείκτη της οστεοβλαστικής δραστηριότητας. Τα επίπεδα της ακολουθούν κερκάρδιο ρυθμό και είναι ψηλότερα το πρωί, δεν επηρεάζονται όμως από τη διατροφή. Ο χρόνος ημισείας ζωής της στο πλάσμα είναι περίπου 20 λεπτά.

Καρβοξυτελικό προπεπτίδιο του προκολλαγόνου τύπου I (PICP) & αμινοτελικό προπεπτίδιο του προκολλαγόνου τύπου I (PINP) ορού: προέρχονται από τη δράση ειδικών εξωκυττάρων ενδοπεπτιδασών σε νεοσχηματισμένο κολλαγόνο τύπου I. Τα επίπεδά τους είναι ψηλότερα νωρίς το πρωί και δεν επηρεάζονται από διαιτητικούς παράγοντες.

Για τη σωστή κλινική αξιολόγηση των δεικτών οστικού μεταβολισμού θα πρέπει κανείς να γνωρίζει ότι παρουσιάζουν μεγάλη διακύμανση μεταξύ των ατόμων και επηρεάζονται από αρκετούς παράγοντες

όπως η ηλικία, το φύλο, η εφηβεία, η ανάπτυξη, η εμμηνόπαυση, η εθνικότητα, η εγκυμοσύνη, φάρμακα (HRT, αντισυλληπτικά, διφωσφονικά, SERMs, γλυκοκορτικοειδή, αντιεπιληπτικά, αντιπηκτικά), νοσήματα των οστών, θυρεοειδοπάθειες, σακχαρώδης διαβήτης, νεφρική ανεπάρκεια, ηπατοπάθεια, οστεοαρθρίτιδα, ακινητοποίηση, δίαιτα, άσκηση (16). Η παρουσία κατάγματος επίσης μεταβάλλει τους δείκτες οστικού μεταβολισμού μέσα στην πρώτη εβδομάδα από το κάταγμα και αυτή η μεταβολή διαρκεί περίπου ένα έτος. Ένα άλλο χαρακτηριστικό είναι ότι οι περισσότεροι από τους δείκτες οστικού μεταβολισμού παρουσιάζουν ημερήσια διακύμανση με ψηλότερες τιμές νωρίς το πρωί αλλά και εποχική διακύμανση (17). Τέλος αρκετοί από τους δείκτες επηρεάζονται από τις συνθήκες συλλογής των ούρων ή τις συνθήκες αιμοληψίας.

Οι δείκτες οστικού μεταβολισμού δεν έχουν ρόλο στη διάγνωση της οστεοπόρωσης καθώς υπάρχει μεγάλη αλληλοεπικάλυψη των τιμών μεταξύ ασθενών με οστεοπόρωση και αντίστοιχης ηλικίας και φύλου άτομα χωρίς οστεοπόρωση. Επιπλέον υπάρχει ασθενής συσχέτιση της BMD με τα επίπεδα των δεικτών, αν και αυτή η συσχέτιση είναι κάπως ισχυρότερη στις μεγάλες ηλικίες.

Η χρησιμότητά του προσδιορισμού των δεικτών οστικού μεταβολισμού είναι κυρίως για:

- 1) τον προσδιορισμό του ρυθμού οστικής απώλειας
- 2) την παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας του θεραπευτικού σχήματος
- 3) την πρόβλεψη κινδύνου κατάγματος.

1. Προσδιορισμός του ρυθμού οστικής απώλειας:

Επειδή όπως ήδη αναφέρθηκε υπάρχει μια διαρκής σύζευξη (coupling) των ρυθμών αποδόμησης/σχηματισμού, δηλαδή αυξημένη αποδόμηση ακολουθείται από αυξημένο (σχετικά) σχηματισμό και αντίστροφα, η ανεύρεση αυξημένων τιμών ενός δείκτη δεν προδικάζει την υπεροχή της φάσης την οποία αυτός αντιπροσωπεύει. Έτσι στα πρώτα αμέσως μετά την εμμηνόπαυση χρόνια ανευρίσκονται ως αναμένεται αυξημένοι οι δείκτες οστεοκλαστικής, αλλά και οι δείκτες οστεοβλαστικής λειτουργίας. Δηλαδή έχουμε αύξηση του ρυθμού του οστικού μεταβολισμού με υπεροχή όμως της αποδόμησης όπως φαίνεται από την ελάττωση της οστικής μάζας. Γενικά φαίνεται ότι η χρησιμοποίηση συνδυασμού δεικτών οστεοκλαστικής και οστεοβλαστικής δραστηριότητας προβλέπει τη μελλοντική οστική απώλεια. Ως εκ τούτου στην κλινική πράξη είναι σκόπιμος ο προσδιορισμός τους ώστε να αναγνωριστούν οι γυναίκες με ταχεία οστική απώλεια (fast bone losers) που αποτελούν την

υπ' αριθμόν ένα ομάδα όπου επιβάλλεται η θεραπευτική παρέμβαση (16).

2. Παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας του θεραπευτικού σχήματος:

Ο συνδυασμός δεικτών είναι ικανός μετά 3-6 μήνες να δείξει την αποτελεσματικότητα του εφαρμοζόμενου θεραπευτικού σχήματος, πριν ακόμα να είναι εμφανής η μεταβολή στην BMD. Λόγω της ευρείας διακύμανσης των τιμών των δεικτών απαιτείται μείωση των δεικτών απορρόφησης κατά 65% ή/και αύξηση των δεικτών σχηματισμού κατά 25%.

3. Συμβολή στην πρόβλεψη κινδύνου κατάγματος:

Η διαπίστωση αυξημένου ρυθμού οστικού μεταβολισμού με τον προσδιορισμό δεικτών έχει άμεση συσχέτιση με την εμφάνιση οστεοπορωτικών καταγμάτων (σπονδυλικής στήλης ή/και ισχίου) και μάλιστα ανεξάρτητα της BMD. Στη μελέτη Rotterdam (18) η αύξηση των επιπέδων της δεοξυπυριδινολίνης ούρων κατά μία σταθερή απόκλιση από το μέσο όρο συσχετίστηκε με σχετικό κίνδυνο εμφάνισης κατάγματος ισχίου 1,9. Μετά από 5 έτη παρακολούθησης του πληθυσμού αυτής της μελέτης (19) φάνηκε ότι αύξηση της δεοξυπυριδινολίνης ούρων σε επίπεδα ψηλότερα από το μέσο όρο προεμμηνοπαυσιακών γυναικών σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο κατάγματος. Επιπλέον, ο συνδυασμός των αποτελεσμάτων με μετρήσεις της BMD αυξάνει την ειδικότητα στην πρόβλεψη εμφάνισης κατάγματος.

Έτσι στη μελέτη EPIDOS (20) σε ηλικιωμένες γυναίκες με αύξηση του CTX ούρων (>2SD από το μέσο όρο προεμμηνοπαυσιακών γυναικών) και χαμηλή BMD (Tscore<-2,5) διαπιστώθηκε σχετικός κίνδυνος για κάταγμα ισχίου 4,8, συγκριτικά με 2,7 γι' αυτούς που είχαν μόνο χαμηλή BMD και 2,2 γι' αυτούς με μόνο ψηλά επίπεδα CTX ούρων. Ανάλογα ήταν τα αποτελέσματα με τη μέτρηση των επιπέδων της under-carboxylated osteocalcin (ucOC), αλλά όχι της ολικής οστεοκαλσίνης. Τα άτομα με BMD στο χαμηλότερο τεταρτημόριο και επίπεδα ucOC στο ψηλότερο τεταρτημόριο είχαν σχετικό κίνδυνο για κάταγμα ισχίου 5,5 (confidence interval: 2,7-11,2) (21).

Ο προσδιορισμός των δεικτών οστικού μεταβολισμού (π.χ. οστεοκαλσίνης ορού και ενός τελοπεπτιδίου ούρων) έχει επικουρικό ρόλο στη διαγνωστική προσέγγιση της οστεοπόρωσης. Είναι χρήσιμος στην επιλογή των ατόμων που περισσότερο θα ωφεληθούν από χορήγηση αναστολέων της οστεοκλαστικής δραστηριότητας, καθώς και στην παρακολούθηση του θεραπευτικού αποτελέσματος (22). Διαπίστωση μειωμένης οστικής μάζας παρουσία αυξημένου ρυθμού ανακατασκευής επιβάλλει την άμεση έναρξη θεραπευτικής αγωγής και παρακολούθηση του αποτελέσματος ανά 3μηνο αρχικά και μετά ανά 6μηνο με προσδιορισμό των δεικτών και της BMD μετά από 1 έτος το νωρίτερο.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Miller PD, Bonnick SL. Clinical application of bone densitometry. In Favus MJ, editor. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism, 4th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999: 152-159.
2. National Osteoporosis Foundation. Osteoporosis: Review of the evidence for prevention, diagnosis, and treatment and cost-effectiveness analysis. *Osteoporos Int* 1998, 8(Suppl 4):S1-S88.
3. Miller PD, Bonnick SL, Johnston CC, et al. The challenges of peripheral bone density testing: Which patients need additional central density skeletal measurements? *J Clin Densitom* 1998, 1:211-217.
4. Miller D, Siris E, Barrett-Connor E, et al. Prediction of Fracture Risk in Postmenopausal White Women With Peripheral Bone Densitometry: Evidence From the National Osteoporosis Risk Assessment. *J Bone Miner Res* 2002, 17:2222-2230.
5. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. Risk of hip fracture according to the World Health Organization criteria for osteopenia and osteoporosis. *Bone* 2000, 27:585-590.
6. Gluer C. The use of bone densitometry in clinical practice. *Bailliere's Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000, 14:195-211.
7. World Health Organization (WHO). Assessment of fracture risk and application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO Technical Report Series, Geneva, Switzerland, 1994, 1-129.
8. Miller P. Bone mineral density—clinical use and application. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2003, 32:159-179.
9. Grampp S, Genant HK, Mathur A, et al. Comparisons of noninvasive bone mineral measurements in assessing age-related loss, fracture discrimination, and diagnosis classification. *J Bone Miner Res* 1997, 12:697-711.
10. Black D, Johnston Jr CC, Palermo L, et al. A proposal to establish comparable diagnostic categories for bone densitometry based on hip fracture risk among white women over age 65 years. *J Bone Miner Res* 2001, 16:S342.
11. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures on bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *British Medical Journal* 1996, 312:1254-1259.

12. Yu W, Gluer CC, Grampp S, et al. Spinal bone mineral assessment in postmenopausal women: a comparison between dual X-ray absorptiometry and quantitative computed tomography. *Osteoporosis International* 1995, 5:433-439.
13. Eastell R. Treatment of postmenopausal osteoporosis [see comments]. *New England Journal of Medicine* 1998, 338:736-746.
14. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996, 348:1535-1541.
15. Miller PD, Zapaolowki C, Kulak CAM, et al. Bone Densitometry: The best way to detect osteoporosis and to monitor therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1999, 84:1867-1871.
16. Seibel MJ. Biochemical markers of bone remodeling. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2003, 32:83-113.
17. Greenspan SL, Dresner-Pollak R, Parker RA, et al. Diurnal variation of bone mineral turnover in elderly men and women. *Calcif Tissue Int* 1997, 60:419-423.
18. Van Daele PL, Seibel MJ, Burger H, et al. Case control analysis of bone resorption markers, disability and hip fracture risk: the Rotterdam study. *BMJ* 1996, 312:482-483.
19. Weel A, Seibel MJ, Pols HAP, et al. Bone resorption and risk of non-vertebral fractures – a population-based study: the Rotterdam study, 2002.
20. Garnero P, Hausherr E, Chapuy MC, et al. Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS prospective study. *J Bone Miner Res* 1996, 11:1531-1538.
21. Vergnaud P, Garnero P, Meunier P, et al. Undercarboxylated osteocalcin measured with a specific immunoassay predicts hip fracture in elderly women. The EPIDOS study. *J Clin Endocrinol Metab* 1997, 82:719-724.
22. Rosen HN. Biochemical markers of bone turnover: clinical utility. *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes* 2003, 10:387-393.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΗΣ ΟΣΤΕΟΠΩΡΩΣΗΣ

Η αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης είναι μια μακροχρόνια διαδικασία που καλύπτει όλες τις φάσεις της ζωής ενός ατόμου και κυρίως της γυναίκας και έχει βασικό στόχο την προστασία από τα οστεοπορωτικά κατάγματα. Αποσκοπεί ουσιαστικά στην πρόληψη γιατί μετά την εμφάνιση της μειωμένης οστικής μάζας και την εγκατάσταση των αρχιτεκτονικών αλλοιώσεων των οστικών δοκίδων με αποτέλεσμα την έναρξη των αυτομάτων καταγμάτων η αντιμετώπισή τους είναι εξαιρετικά δύσκολη.

Η αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης διακρίνεται σε μη φαρμακευτική, η οποία περιλαμβάνει την επαρκή διατροφή σε γαλακτοκομικά και αυξημένη φυσική δραστηριότητα, και σε φαρμακευτική. Ανάλογα δε του χρόνου που εκδηλώνεται η προληπτική ή θεραπευτική παρέμβαση διακρίνεται σε πρωτογενή πρόληψη, δευτερογενή πρόληψη και τριτογενή θεραπεία.

Η πρωτογενής πρόληψη αφορά τα νεαρά άτομα κατά τη διάρκεια της επίτευξης της Κορυφαίας Οστικής Μάζας (Κ.Ο.Μ) και συνίσταται σε αυξημένη φυσική δραστηριότητα και αυξημένη πρόσληψη γαλακτοκομικών, ώστε να επιτευχθεί η μεγίστη δυνατή Μ.Ο.Μ.

Η δευτερογενής πρόληψη κατέχει τη βασικότερη θέση στην αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης απευθύνεται σε γυναίκες από την άμεσα μετεμμηνοπαυσιακή ηλικία μέχρι σχεδόν της ηλικίας των 70 ετών και αποσκοπεί κυρίως στην πρόληψη, αλλά και τη φαρμακευτική αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης. Στη δευτερογενή πρόληψη κυρίως έχουν ένδειξη τα διάφορα φαρμακευτικά σχήματα (Πίνακας 1) που συνι-

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Φαρμακευτικές ουσίες που χορηγούνται για την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης

Φάρμακα που αναστέλλουν την οστεοκλαστική δραστηριότητα

- Ορμονική υποκατάσταση
- Ραλοξιφαίνη (Εκλεκτικός Τροποποιητής των Υποδοχέων οιστρογόνων)
- Καλσιτονίνη
- Διφωσφονικά

Φάρμακα που διεγείρουν την οστεοβλαστική δραστηριότητα

- Παραθορμόνη (Τεριπαρατίδη), Στρόντιο

Φάρμακα που συμβάλλουν στο θετικό ισοζύγιο ασβεστίου

- Ασβέστιο
- Βιταμίνη -D (μεταβολίτες - ανάλογα)

στώνται για την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης.

Η τριτογενής θεραπεία αφορά τα ηλικιωμένα άτομα και συνίσταται αφενός στη λήψη όλων των αναγκαίων μέτρων που αποσκοπούν στην αποφυγή πτώσεων και γενικά όλων εκείνων των καταστάσεων που μπορεί να οδηγήσουν σε κατάγματα και αφετέρου στη χορήγηση βιταμίνης D και ασβεστίου όταν αυτή είναι αναγκαία, τη χορήγηση αναλγητικών επί πόνου και προσπάθεια βελτίωσης της φυσικής ικανότητας (1).

Η απόφαση έναρξης φαρμακευτικής αγωγής καθώς και το φαρμακευτικό σχήμα που θα χορηγηθεί βασίζεται στη μέτρηση της οστικής πυκνότητας (BMD) σε κάποια από τις θέσεις μέτρησης (ΟΜΣΣ, αυχένα κεφαλής μηριαίου, αντιβράχιο), στα επίπεδα των δεικτών οστικού μεταβολισμού, στην παρουσία παραγόντων κινδύνου και στην ηλικία (2).

ΜΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ

Το ασβέστιο είναι ο κύριος παράγων επιμετάλλωσης και είναι απαραίτητο για τη φυσιολογική ανάπτυξη του οστού.

Σε όλες τις ηλικίες, αλλά ειδικά στους ηλικιωμένους, πολύ σημαντική είναι η επαρκής πρόσληψη Ca, που συμβάλλει τόσο στην προληπτική όσο και στη θεραπευτική αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης. Κατά την παιδική και εφηβική ηλικία για την επίτευξη της μεγαλύτερης δυνατής Κ.Ο.Μ. εκτός της κληρονομικότητας που έχει καθοριστικό ρόλο, συμβάλλει και η λήψη επαρκούς ποσότητας ασβεστίου.

Κατά την προ- και μετεμμηνοπαυσιακή περίοδο η επαρκής πρόσληψη ασβεστίου συμβάλλει στη διατήρηση της οστικής πυκνότητας, ενώ πολύ σημαντική είναι η συμβολή της χορήγησης συμπληρώματος ασβεστίου στον περιορισμό της οστικής απώλειας στις ηλικιωμένες γυναίκες και ιδίως σε αυτές με χαμηλή πρόσληψη ασβεστίου.

Η συνιστώμενη πρόσληψη ασβεστίου πρέπει να κυμαίνεται μεταξύ 1000-1500 mg/ημ. (Πίνακας 2).

Η κυριότερη πηγή ασβεστίου είναι τα γαλακτοκομικά προϊόντα, η περιεκτικότητα των οποίων σε ασβέ-

στιο παρουσιάζεται στον πίνακα 3.

Από τα σκευάσματα ασβεστίου το ανθρακικό ασβέστιο είναι η φθηνότερη από τις διαθέσιμες μορφές και λόγω της καλύτερης απορρόφησης σε όξινο pH συνιστάται όπως χορηγείται μεταγευματικά. Χορήγηση πάνω από 500 mg ασβεστίου πρέπει να δίδεται σε διαιρεμένες δόσεις για επίτευξη καλύτερης απορρόφησης.

Η χορήγηση μόνο ασβεστίου σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες όπως διαπιστώθηκε από μια σχετική πρόσφατη μεταανάλυση 15 εργασιών έχει μικρή θετική επίδραση μόνο στην οστική πυκνότητα και όχι στα κατάγματα. Για το λόγο αυτόν η χορήγηση Ca συνήθως συνοδεύεται από ταυτόχρονη χορήγηση βιταμίνης-D. Προσθήκη βιταμίνης D έχει ένδειξη όταν υπάρχει ανεπάρκεια βιταμίνης D ή ελαττωμένη απορρόφηση ασβεστίου από το έντερο. Η προσθήκη βιταμίνης D σε άτομα με επάρκεια ασβεστίου δεν προσφέρει ουσιαστικά επιπλέον βοήθεια, ούτε μόνο η χορήγηση βιταμίνης D αρκεί για αντιστάθμιση τυχόν ανεπαρκούς πρόσληψης ασβεστίου (3,4).

Η κατά ηλικία συνιστώμενη ημερησία πρόσληψη βιταμίνης D παρουσιάζεται στον πίνακα 4.

Τα κυκλοφορούντα σκευάσματα μεταβολιτών βιταμίνης D είναι το One-Alpha (0,25, 1,0 μg) και Alpha D₃ (0,25, 1,0 μg) ενώ πρόσφατα έχουν κυκλοφορήσει συνδυασμοί Ca και βιταμίνης D όπως το calcioral D (500 mg Ca +400Iud), το Ideos (500 mg Ca +200IuD) και το Decal (1000 mg Ca +400IuD). Η δόση συνήθως ρυθμίζεται βάσει του ασβεστίου ούρων 24ωρου που επαναλαμβάνεται ανά τρίμηνο.

Η συμβολή της άσκησης στην αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης αποσκοπεί στη διατήρηση μυϊκής δύναμης, ισορροπίας και συντονισμού των κινήσεων καθώς και στη μείωση του κινδύνου πτώσεων. Έναρξη άσκησης στην παιδική ηλικία φαίνεται ότι έχει ευεργετικό ρόλο στην ανάπτυξη του σκελετού προκαλώντας αύξηση της οστικής μάζας όχι μόνο στα οστά που ασκούνται, αλλά σε ολόκληρο τον σκελετό (5). Σε νεαρές ηλικίες θα πρέπει να δοθεί έμφαση στην άσκηση ώστε να επιτευχθεί η αύξηση της οστικής μάζας στο μέγιστο της τιμής της που είναι γενετικά προκαθορισμένη, ιδιαίτερα στην εφηβεία. Η άσκηση σε ενήλικα άτομα φαίνεται ότι έχει πενιχρά αποτε-

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Άριστη ημερησία πρόσληψη Ca.

	Ηλικία	Ca (mg)
Βρέφη	0-6 μην	400
	6-12 μην	600
Παιδιά	1-5 έτη	800
	6-10 έτη	800-1200
Έφηβοι/νεαροί ενήλικες	11-24	1200-1500
	Άνδρες	25-65
Γυναίκες	>65	1500
	25-50	1000
	>50 μετ	1000
Κύηση	>70 μετ	1500
		1200-1500

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. Περιεκτικότητα σε ασβέστιο γαλακτοκομικών τροφίμων.

Τρόφιμα	Ασβέστιο (mg)
• γάλα πλήρες (190 ml)	290
• γάλα αποουτυρωμένο (190 ml)	230
• γιαούρτι πλήρες (100 gr)	240
• γιαούρτι με λίγα λιπαρά (100 gr)	225
• κίτρινο τυρί (100 gr)	620
• σκληρό τυρί (100 gr)	800
• σκληρή φέτα (100 gr)	500
• μαλακή φέτα (100 gr)	300
• παρμεζάνα (100 gr)	1200

ΠΙΝΑΚΑΣ 4. Κατά ηλικία συνιστώμενη πρόσληψη βιταμίνης D.

Ηλικία (έτη)	δόση (IU)
<50	200
50 - 70	400
>70	600 - 800

λέσματα στην οστική μάζα. Μετανάλυση 18 μελετών επίδρασης άσκησης στην επιβράδυνση της απώλειας οστικής μάζας σε γυναίκες >50 ετών, έδειξε μικρή στατιστική συσχέτιση του επιπέδου άσκησης με την οστική μάζα ΟΜΣΣ, ενώ δεν υπήρχε συσχέτιση με την οστική πυκνότητα στο αντιβράχιο ή στο ισχίο. Η άσκηση όμως έχει ευεργετικό αποτέλεσμα στο μυϊκό σύστημα αυξάνοντας τη μυϊκή ισχύ και βελτιώνοντας την ισορροπία ακόμη και στα ηλικιωμένα άτομα, με συνέπεια τη μείωση των καταγμάτων λόγω πτώσεων (6).

Συμπερασματικά η αυξημένη φυσική δραστηριότητα και ειδικά οι ασκήσεις μετατόπισης βάρους συμβάλλουν στην αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης μειώνοντας την απώλεια οστικής μάζας, ενώ συμβάλλει εμμέσως στη μείωση των καταγμάτων.

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ

Θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (Θ.Ο.Υ.)

Η χορήγηση Θ.Ο.Υ. μετεμμηνοπαυσιακά αναστέλλει την απώλεια της οστικής μάζας που ακολουθεί την εμμηνόπαυση και έχει αποδοθεί στην απουσία των οιστρογόνων, μειώνοντας το σχετικό κίνδυνο εμφάνισης οστεοπορωτικών καταγμάτων. Μελέτες παρακολούθησης έχουν δείξει ότι η χορήγηση Θ.Ο.Υ. μειώνει τον κίνδυνο σπονδυλικών καταγμάτων κατά 50% και τον κίνδυνο καταγμάτων ισχίου κατά 25-30% (7).

Η χορήγηση Θ.Ο.Υ. αναστέλλει άμεσα την απώλεια οστικής μάζας και η δράση της συνεχίζεται για όσο διάστημα χορηγείται η αγωγή, αλλά μετά τη διακοπή επανέρχεται ο αρχικός ρυθμός οστικής απώλειας.

Από μελέτες παρατήρησης είναι γνωστό ότι γυναίκες που έλαβαν Θ.Ο.Υ. συνεχώς από την άμεσα μετεμμηνοπαυσιακή περίοδο, παρουσίαζαν στην ηλικία των 75-85 ετών, μείωση του κινδύνου κατάγματος ισχίου κατά 75%, ενώ αν η έναρξη της Θ.Ο.Υ. γίνει στην ηλικία των 65 ετών η μείωση του κινδύνου έφθανε το 57-69%. Στην περίπτωση που η Θ.Ο.Υ. άρχισε μετεμμηνοπαυσιακά αλλά σταμάτησε στην ηλικία των 65 ετών, η μείωση δεν ξεπερνά το 23%. Τα ευρήματα αυτά επιβεβαίωσαν και προοπτικές μελέτες όπως η μεγάλη προοπτική μελέτη πενταετούς διάρκειας των Mosekilde και συν. (8) που έδειξε ότι η ομάδα που έλαβε Θ.Ο.Υ. παρουσίασε έναντι της ομάδας εικονικού φαρμάκου, μείωση των καταγμάτων αντιβραχίου κατά 76%. Η προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη των Lufkin και συν. (9) έδειξε μείωση

των καταγμάτων σπονδυλικής στήλης κατά 14% μετά από ένα χρόνο χορήγησης Θ.Ο.Υ. έναντι της ομάδας εικονικού φαρμάκου. Η μεγάλη προοπτική μελέτη WHI (Women's Health Initiative), (10) στις ΗΠΑ που αφορούσε 16.608 γυναίκες ηλικίας 50 - 79 ετών οι οποίες έλαβαν 0,625 mg συζευγμένων οιστρογόνων και 2,5 mg προγεστερόνης έδειξε σημαντική μείωση κατά 33% τόσο των καταγμάτων σπονδυλικής στήλης όσο και των καταγμάτων ισχίου σε διάστημα μεγαλύτερο της πενταετίας. Παρά όμως τα θετικά αυτά αποτελέσματα η μελέτη αυτή σταμάτησε λόγω της αυξημένης επίπτωσης της καρδιαγγειακής νόσου που παρουσίασε η ομάδα που έλαβε Θ.Ο.Υ. Η ελάχιστη αποτελεσματική δόση των σκευασμάτων ορμονικής υποκατάστασης είναι για από τού στόματος χορήγηση 0,625 mg/ημ. συζευγμένων οιστρογόνων, ή 2 mg/ημ. 17β οιστραδιόλης, ενώ για τη διαδερμική χορήγηση 50 μg οιστραδιόλης δις εβδομαδιαίως, για διάστημα τριών εβδομάδων και με διακοπή την τέταρτη εβδομάδα. Προσθήκη προγεσταγόνου (μεδρόξυπρογεστερόνη 5-10 mg/ημ., μικροκρυσταλλική προγεστερόνη 200 mg/ημ., οξεϊκή-νορεθιστερόνη 1mg/ημ.) είναι απαραίτητη τις τελευταίες 10-12 ημέρες για την προστασία του ενδομητρίου. Η Θ.Ο.Υ. σήμερα μπορεί να χορηγηθεί σε συνεχές ή διακοπτόμενο σχήμα (Πίνακας 5). Επί υστερεκτομής η προσθήκη προγεσταγόνου δεν χρειάζεται.

ΚΙΝΔΥΝΟΙ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ Θ.Ο.Υ.

1. Καρδιαγγειακός κίνδυνος

Η μελέτη HERS (Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study), (10) που ήταν η πρώτη τυχαιοποιημένη μελέτη εκτίμησης της επίδρασης Θ.Ο.Υ. στην εμφάνιση νέων καρδιακών επεισοδίων σε γυναίκες με γνωστή στεφανιαία νόσο (δευτεροπαθής πρόληψη), έδειξε ότι σε γυναίκες με γνωστή στεφανιαία νόσο δεν υπήρχε διαφορά ως προς την εμφάνιση νέων θανατηφόρων ή μη θανατηφόρων εμφραγμάτων μυο-

ΠΙΝΑΚΑΣ 5. Συχνότερα χρησιμοποιούμενα σκευάσματα ορμονικής υποκατάστασης.

- Premelle cycle 10.0/5.0, Premelle 5.0/2.5 (premarin 0.625 + MPA 10.0/5.0/2.5)
- Trisequens Forte, Trisequens, Kliogest (17β-estradiol 4/2 mg + Norethisterone Acetate 1 mg)
- Activelle (17β-estradiol 1 mg + Norethisterone Acetate 0.5 mg)
- Estraderm 50 (patch εξωτερικό)
- Aerodiol (spray ρινικό)

καρδίου, μεταξύ αυτών που έλαβαν Θ.Ο.Υ. και εκείνων που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Μάλιστα τον πρώτο χρόνο η ομάδα που έλαβε Θ.Ο.Υ. σε σχέση με αυτή που έλαβε εικονικό φάρμακο παρουσίασε αύξηση των νέων στεφανιαίων επεισοδίων που έφθασαν το 50% και ακολούθησε προοδευτική μείωση. Η μελέτη Estrogen Replacement and Atherosclerosis Trial (12) έδειξε ότι η Θ.Ο.Υ. δεν επιβράδυνε τη στεφανιογραφικά ελεγχόμενη εξέλιξη της αθηροσκλήρυνσης των στεφανιαίων.

Η μελέτη Women's Health Initiative(10) έδειξε ότι η συχνότητα των γυναικών που ανέπτυξαν στεφανιαία νόσο ήταν κατά 29% αυξημένη σε αυτές που ελάμβαναν οιστρογόνα και προγεστερόνη σε σχέση με την ομάδα εικονικού φαρμάκου (37 vs 30/10000/έτος). Τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια ήταν επίσης συχνότερα σε γυναίκες που χορηγήθηκαν οιστρογόνα και προγεστερόνη κατά 41% (29 vs 21/10000/έτος). Έτσι με βάση δεδομένα από τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες η χορήγηση Θ.Ο.Υ. φαίνεται ότι δεν μειώνει τον κίνδυνο νέων καρδιαγγειακών επεισοδίων σε γυναίκες με εγκατεστημένη στεφανιαία νόσο. Μόνο στην υποομάδα με αυξημένα επίπεδα Lp(α), η Θ.Ο.Υ. επηρεάζει ευνοϊκά τον καρδιαγγειακό κίνδυνο.

2. Καρκίνος ενδομητρίου

Πάνω από 30 μελέτες παρατήρησης έχουν δείξει ότι ο κίνδυνος καρκίνου του ενδομητρίου αυξάνει κατά 8–10 φορές, όταν χορηγούνται μόνο οιστρογόνα επί υπάρξεως μήτρας. Με τα παραπάνω δεδομένα συμφωνούν και αυτά της τυχαίοποιημένης μελέτης Estrogen/Progestin Intervention Trial (13) στην οποία άτυπη υπερπλασία ενδομητρίου μια προκαρκινωματώδης κατάσταση αναπτύχθηκε σε ποσοστό 24% στις γυναίκες που έλαβαν οιστρογόνα για τρία χρόνια έναντι 1% στην ομάδα εικονικού φαρμάκου. Η συνδυασμένη όμως χορήγηση οιστρογόνου προγεστερόνης όχι μόνο μηδενίζει τον κίνδυνο αλλά πιθανόν προσφέρει προστατευτική επίδραση έναντι του καρκίνου του ενδομητρίου.

3. Καρκίνος μαστού

Τα δεδομένα που υπάρχουν ως προς την επίπτωση που έχει η χορήγηση Θ.Ο.Υ. στον καρκίνο του μαστού είναι αντικρουόμενα. Σε μετα-ανάλυση 16 εργασιών το 1991 οι Steinberg και συν. (14) διαπίστωσαν απουσία αυξημένου κινδύνου σε χορήγηση Θ.Ο.Υ. <5 ετών. Μετά 15ετή συνεχή χορήγηση αυξήθηκε ο κίνδυνος καρκίνου του μαστού κατά 30% (R.R.: 1,3) Ο κίνδυνος ήταν μεγαλύτερος επί μη συγχορήγησης

προγεσταγόνου (R.R.: 2,2) και ακόμη μεγαλύτερος (R.R.: 3,4) όταν υπήρχε οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του μαστού.

Σε άλλη πιο πρόσφατη μετα-ανάλυση, 51 τυχαίοποιημένων μελετών και πλήθους μελετών παρατήρησης, (15) που περιελάμβανε πάνω από 150000 γυναίκες από όλο τον κόσμο (1084411 χωρίς ιστορικό Ca μαστού και 52705 με ιστορικό Ca μαστού), δεν διαπιστώθηκε αξιολογητή αύξηση του κινδύνου καρκίνου του μαστού σε βραχυχρόνια χορήγηση Ο.Υ. (<5 χρόνια). Αντίθετα ο κίνδυνος καρκίνου του μαστού αυξάνει μέχρι 35% (R.R.: 1,35) όταν η χορήγηση Ο.Υ. υπερβαίνει την πενταετία (μέσος όρος 11 έτη). Ενώ η επίπτωση καρκίνου του μαστού για γυναίκες ηλικίας 50–70 ετών που δεν είχαν κάνει χρήση Θ.Ο.Υ. ήταν 45/1000 γυναίκες η αύξηση που παρατηρήθηκε σε γυναίκες που μετά την ηλικία των 50 ετών έλαβαν Θ.Ο.Υ. για 5, 10 και 15 χρόνια ήταν αντίστοιχα 2 (47/1000 γυναίκες), 6 (51/1000 γυναίκες) και 12 (57/1000 γυναίκες). Η μελέτη WHI (10) έδειξε ότι η συχνότητα των γυναικών που ανέπτυξαν καρκίνο μαστού ήταν κατά 26% αυξημένη σε αυτές που ελάμβαναν οιστρογόνα και προγεστερόνη σε σχέση με την ομάδα εικονικού φαρμάκου (38 vs 30/10000/έτος).

4. Θρομβοφλεβίτιδα

Μελέτες παρατήρησης έδειξαν ότι μετεμνηνοπαυσιακή χορήγηση Θ.Ο.Υ. αυξάνει κατά 2–3,5 φορές τον κίνδυνο εν τω βάθει θρομβοφλεβίτιδας. Στη μελέτη HERS, (11) ο κίνδυνος εν τω βάθει θρομβοφλεβίτιδας ήταν κατά 2,7 φορές αυξημένος στις γυναίκες που πήραν Θ.Ο.Υ. Επειδή όμως η εν τω βάθει θρομβοφλεβίτιδα δεν είναι συνήθης μετά την ηλικία των 50 ετών ο απόλυτος κίνδυνος στις μετεμνηνοπαυσιακές γυναίκες είναι ελάχιστος.

5. Χολολιθίαση

Μελέτες παρατήρησης έδειξαν ότι μετεμνηνοπαυσιακή χορήγηση Θ.Ο.Υ. αυξάνει κατά 2–3 φορές τον κίνδυνο χολολιθίασης και χολοκυστεκτομής. Στη μελέτη HERS, (11) ο κίνδυνος χολολιθίασης ήταν κατά 38% υψηλότερος στις γυναίκες που πήραν Θ.Ο.Υ. έναντι της ομάδας εικονικού φαρμάκου.

Λαμβανομένων υπόψη των μακροχρονίων κινδύνων και οφελών της Θ.Ο.Υ. η Ευρωπαϊκή Επιτροπή Αξιολόγησης Φαρμακευτικών Προϊόντων κατέληξε στις παρακάτω οδηγίες:

- Η σχέση οφέλους-κινδύνου της Θ.Ο.Υ. είναι ευνοϊκή για την ανακούφιση των συμπτωμάτων της

μετεμμηνοπαυσιακής περιόδου. Θα πρέπει να χρησιμοποιείται η ελάχιστη αποτελεσματική δόση για όσο το δυνατόν μικρότερη διάρκεια.

- Η σχέση οφέλους-κινδύνου της Θ.Ο.Υ. για την πρόληψη της οστεοπόρωσης ως φάρμακο πρώτης γραμμής είναι μη ευνοϊκή.
- Σε υγιείς γυναίκες χωρίς συμπτώματα η σχέση οφέλους-κινδύνου της Θ.Ο.Υ. είναι γενικά μη ευνοϊκή.

Επομένως ως συμπέρασμα ισχύει η σύσταση της χορήγησης Θ.Ο.Υ. σε άμεσα μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση και μετρίου ως εντόνου βαθμού μετεμμηνοπαυσιακά συμπτώματα.

Ραλοξιφαίνη

Είναι μια συνθετική μη στεροειδής ουσία η οποία συμπεριφέρεται ως ένας εκλεκτικός τροποποιητής των οιστρογονικών υποδοχέων (SERM) με δράση συναγωνιστική των οιστρογόνων σε ορισμένους ιστούς και ανταγωνιστική σε άλλους. Παρουσιάζει συναγωνιστική δράση στα οστά και στα λιπίδια και είναι ο μοναδικός εκ των SERMs που έχει εγκριθεί τόσο για την πρόληψη όσο και τη θεραπεία της οστεοπόρωσης. Στη χώρα μας κυκλοφορεί με το εμπορικό όνομα Evista χορηγούμενη σε δόση 60 mg ημερησίως ανεξάρτητα από τη λήψη γευμάτων. Η μεγάλη διπλή καλυμμένη τυχαιοποιημένη μελέτη MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation), (16) περιέλαβε 7705 γυναίκες με οστεοπόρωση, έδειξε ότι η χορήγηση ραλοξιφαίνης μείωσε σημαντικά την εμφάνιση σπονδυλικών καταγμάτων τόσο σε γυναίκες χωρίς προϋπάρχοντα σπονδυλικά κατάγματα (περί το 50%), όσο και σε γυναίκες με προϋπάρχοντα σπονδυλικά κατάγματα (περί το 30%), ενώ δεν υπήρξε μείωση σε στατιστικά σημαντικό βαθμό των μη σπονδυλικών καταγμάτων. Η οστική πυκνότητα στην ίδια μελέτη αυξήθηκε έναντι της ομάδας ελέγχου κατά 2,7% στην ΟΜΣΣ και κατά 2,7% στο ισχίο και η οστική εναλλαγή μειώθηκε σε προεμμηνοπαυσιακά επίπεδα. Περαιτέρω ανάλυση των αποτελεσμάτων έδειξε ότι η ραλοξιφαίνη εμφανίζει ταχεία έναρξη δράσης με μείωση του κινδύνου νέων καταγμάτων κατά 68% τον πρώτο χρόνο θεραπείας με διατήρηση της αποτελεσματικότητας και τον τέταρτο χρόνο (50% και 38% σε ασθενείς χωρίς ή με προϋπάρχον σπονδυλικό κάταγμα αντίστοιχα). Επιπλέον σε μια υποομάδα γυναικών με σοβαρού βαθμού σπονδυλικά κατάγματα η ραλοξιφαίνη μείωσε σημαντικά κατά 47% τον κίνδυνο μη σπονδυλικών καταγμάτων. Επίσης σε ομάδα ασθενών με οστεοπενία η ραλοξιφαίνη χορηγούμενη σε δόση 60 mg ημερησίως μείωσε μετά τέσσερα χρόνια χορήγησης τον κίνδυνο νέων σπονδυλικών καταγμάτων κατά 47%. Εκτός από

τις σκελετικές επιδράσεις διαπιστώθηκε ότι η ραλοξιφαίνη βελτιώνει το λιπιδαιμικό προφίλ μειώνοντας την ολική χοληστερόλη περί το 7% και την LDL-χοληστερόλη περί τα 11%, ενώ δεν παρουσιάζει ουδεμία επίδραση στην HDL-χοληστερόλη. Εάν η χορήγηση ραλοξιφαίνης μειώνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο αναμένεται να δειχθεί από άλλες πολυκεντρικές μελέτες που βρίσκονται σε εξέλιξη. Η μελέτη MORE (16,17) έδειξε επίσης ότι η χορήγηση ραλοξιφαίνης έχει ευεργετική επίδραση στον καρκίνο μαστού, μειώνοντας έναντι του εικονικού φαρμάκου την εμφάνισή του κατά 76% ενώ η μείωση φθάνει στο 90% στα καρκινώματα μαστού με θετικούς οιστρογονικούς υποδοχείς. Και στο θέμα αυτό αναμένονται νεότερες και μεγαλύτερες μελέτες, που θα τεκμηριώσουν ή όχι την ευεργετική αυτή επίδραση.

Η ραλοξιφαίνη είναι ένα γενικά καλά ανεκτό, ένα ασφαλές φάρμακο. Από τις παρενέργειες οι πιο σημαντικές είναι η αυξημένη επίπτωση θρομβοεμβολικών επεισοδίων, η επίταση των μετεμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων ενώ σπάνια εμφανίζονται κράμπες στις γάμπες και περιφερικό οίδημα.

Συμπερασματικά, η ραλοξιφαίνη παρουσιάζει ένα ευρύ φάσμα αποτελεσματικότητας στα οστά, ώστε να αποτελεί μια πολύ καλή επιλογή για την πρόληψη των οστεοπορωτικών σπονδυλικών κυρίως καταγμάτων σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπενία ή οστεοπόρωση με ή χωρίς κατάγματα.

Διφωσφονικά

Έχουν εγκριθεί για την πρόληψη και θεραπεία της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης, καθώς και για την οστεοπόρωση που προκαλείται από περίσσεια γλυκοκορτικοειδών σε άνδρες και γυναίκες, καθώς μειώνουν τον κίνδυνο νέων καταγμάτων, σπονδυλικών και μη.

Τα διφωσφονικά είναι συνθετικά ανάλογα του πυροφωσφορικού με ισχυρή δράση στον οστικό μεταβολισμό. Το 50% της απορροφηθείσας δόσης προσλαμβάνεται γρήγορα από το σκελετό. Το υπόλοιπο αποβάλλεται από τους νεφρούς χωρίς να μεταβολιστεί. Τα διφωσφονικά έχουν μακρό υπολειμματικό χρόνο ημίσειας ζωής (μήνες έως χρόνια) στο σκελετικό ιστό. Το φάρμακο που συγκρατείται από το σκελετό έχει σχετικά μικρή επίδραση, γιατί απομονώνεται αποτελεσματικά από τους οστεοκλάστες, όταν ενταφιάζεται από το νεοσχηματισθέν οστό.

Οι βιοχημικοί δείκτες οστικής αποδόμησης καταστέλλονται πολύ γρήγορα, με μια μείωση περίπου 50% τον πρώτο μήνα, που παραμένει σταθερή στο 50-70% στους 3 μήνες. Οι δείκτες οστικού σχηματισμού μειώνονται πιο αργά, φθάνοντας ένα σταθερό

επίπεδο στους 6-12 μήνες θεραπείας. Όλοι οι δείκτες παραμένουν σταθεροί με τη συνέχιση της θεραπείας, ενώ μετά τη διακοπή της παραμένουν ανεσταλμένοι για αρκετό χρόνο. Η οστική πυκνότητα (BMD) αυξάνεται ήπια, πιο γρήγορα κατά τη διάρκεια του πρώτου χρόνου. Τα επίπεδα BMD του μηριαίου αυχένα σταθεροποιούνται μετά από 2 έτη θεραπείας, ενώ της σπονδυλικής στήλης (ΣΣ) συνεχίζουν να αυξάνονται ολοένα και λιγότερο για αρκετά χρόνια (17,18). Η μη ανεύρεση της αύξησης αυτής, όπως και η απουσία μείωσης των οστικών δεικτών δεν υποδηλώνουν υποχρεωτικά ανεπάρκεια της θεραπείας. Σε ασθενείς που φαίνεται να μειώνεται η οστική πυκνότητα ή που οι δείκτες δε μειώνονται σαφώς, θα πρέπει να επανεξετάζεται ο τρόπος χορήγησης του φαρμάκου και να ερευνείται η τυχόν παρουσία φαρμακευτικών ή μεταβολικών παραγόντων που επηρεάζουν δυνητικά την αποτελεσματικότητα της θεραπείας.

Τα διφωσφονικά αποδείχθηκε ότι μειώνουν την επίπτωση των σπονδυλικών και μη σπονδυλικών καταγμάτων σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για κατάγματα (19). Δεν παρατηρήθηκε, όμως, μείωση του αριθμού των καταγμάτων σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου. Η αποτελεσματικότητα των διφωσφονικών δεν επηρεάζεται από την ηλικία του ασθενούς και τις τιμές των δεικτών οστικού μεταβολισμού ή της οστικής πυκνότητας προ της έναρξης της θεραπείας. Διαπιστώθηκε, όμως, μια στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της μεταβολής στους δείκτες, που προκαλείται κατά τη διάρκεια της θεραπείας και της μείωσης των καταγμάτων.

Η **ετιδρονάτη** ήταν το πρώτο διφωσφονικό που χρησιμοποιήθηκε. Η χορήγησή της είναι διαλείπουσα - κυκλική: 400mg για 14 μέρες και τους υπόλοιπους 2,5 μήνες χορηγείται μόνο ασβέστιο, γιατί η συνεχής χορήγησή της συσχετίστηκε με διαταραχή της επιμετάλλωσης του νέου οστού. Μία μετα-ανάλυση έδειξε ότι η θεραπεία μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με ετιδρονάτη επέφερε αύξηση της BMD κατά 4,1% στη ΣΣ και 2,3% στον αυχένα του μηριαίου και μείωσε τον κίνδυνο σπονδυλικών καταγμάτων κατά 37% (20). Επαρκείς μελέτες που να δείχνουν την ευεργετική δράση της ετιδρονάτης στα μη σπονδυλικά κατάγματα δεν υπάρχουν. Τέλος προστατεύει την οστική απώλεια σε νεαρές μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, καθώς και σε άνδρες και γυναίκες που λαμβάνουν γλυκοκορτικοειδή.

Η **αλενδρονάτη** είναι το πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο διφωσφονικό με μια εμπειρία χορήγησης περισσότερο από 7 χρόνια. Χορηγείται σε δόση 10mg την ημέρα ή 70mg μία φορά την εβδομάδα (με την ίδια

αποτελεσματικότητα) για τη θεραπεία εγκατεστημένης μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης ή οστεοπόρωσης συνεπεία γλυκοκορτικοειδών. Η μισή αντίστοιχη δόση (ημερήσια ή εβδομαδιαία) χορηγείται σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου για κατάγματα, όπως προληπτικά σε πρόσφατα εμμηνοπαυσιακές γυναίκες και θεραπευτικά σε οστεοπόρωση συνεπεία λήψης γλυκοκορτικοειδών σε άνδρες και γυναίκες με επάρκεια οιστρογόνων. Παρατηρήθηκε δόσοεξαρτώμενη αφενός αύξηση της BMD και αφετέρου μείωση του ρυθμού οστικού μεταβολισμού. Μία μεταανάλυση έδειξε ότι χορήγηση 10mg ημερησίως σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες για 3 έτη αύξησε την BMD στη ΣΣ κατά 7,5%, στο ισχίο κατά 5,6%, στο αντιβράχιο κατά 2,08% και σε όλο το σώμα κατά 2,73% σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (21), ενώ σε άλλη μελέτη με γυναίκες με προϋπάρχοντα κατάγματα ο κίνδυνος νέων σπονδυλικών και μη καταγμάτων μειώθηκε κατά 50% περίπου (22). Σε γυναίκες χωρίς προηγούμενα σπονδυλικά κατάγματα, αλλά με χαμηλή BMD η επίπτωση των σπονδυλικών καταγμάτων μειώθηκε κατά 44% σε 4 έτη θεραπείας (23). Η προστασία από τα κατάγματα του ισχίου είναι εμφανής μετά από 18 μήνες θεραπείας, ενώ τα αποτελέσματα στην BMD και στο ρυθμό οστικού μεταβολισμού παρέμειναν σταθερά με τη θεραπεία μέχρι και για 7 έτη (18). Τέλος θεραπεία για 2 έτη με 10mg αλενδρονάτης την ημέρα σε άνδρες με χαμηλή BMD (T score < -2) αύξησε την οστική πυκνότητα της ΣΣ και του ισχίου και μείωσε τα σπονδυλικά κατάγματα, ανεξάρτητα από την επάρκεια ή όχι ανδρογόνων.

Η **ρισενδρονάτη** χορηγείται σε δόση 5mg την ημέρα ή 35mg άπαξ την εβδομάδα. Η θεραπευτική της δράση έχει εδραιωθεί για περίοδο μεγαλύτερη των 3 ετών. Έχει τις ίδιες ενδείξεις με την αλενδρονάτη. Μια μετανάλυση έδειξε ότι η χορήγηση 5mg ρισενδρονάτης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες για 1,5-3 έτη αύξησε την BMD στη ΣΣ κατά 4,54% και στο μηριαίο αυχένα κατά 2,75% σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Ο κίνδυνος νέων σπονδυλικών καταγμάτων μειώθηκε κατά 36% και νέων μη σπονδυλικών καταγμάτων κατά 27% (24). Άλλες μελέτες δείχνουν μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα (μείωση 41-49% και 33-39% αντίστοιχα) (25,26).

Τόσο η αλενδρονάτη, όσο και η ρισενδρονάτη πρέπει να λαμβάνονται με άδειο στομάχι με ένα ποτήρι νερό, ενώ άλλα ροφήματα, φαγητό ή φάρμακα πρέπει να αποφεύγονται τουλάχιστον για μισή ώρα. Για την ελαχιστοποίηση τυχόν γαστρεντερικών συμπτωμάτων πρέπει μετά τη λήψη τους ο ασθενής να παραμένει καθιστός ή όρθιος για μισή ώρα και όχι ξαπλωμένος.

Τα διφωσφονικά είναι φάρμακα που όταν λαμβάνονται σύμφωνα με τις οδηγίες είναι πολύ καλά ανεκτά. Τα γαστρεντερικά συμπτώματα είναι οι πιο συνήθεις ανεπιθύμητες ενέργειες. Ναυτία και διάρροια είναι ασυνήθιστες και ήπιες παρενέργειες σε ασθενείς που λαμβάνουν ετιδρονάτη και επομένως αυτό το φάρμακο μπορεί να χορηγείται στους ασθενείς που παρουσιάζουν συμπτώματα ανώτερου γαστρεντερικού με την αλενδρονάτη ή τη ρισενδρονάτη.

Η θεραπεία με ρισενδρονάτη για 5 έτη και με αλενδρονάτη για 7 έτη δεν έχει συσχετισθεί με κλινική ένδειξη σκελετικής διαταραχής. Τα διφωσφονικά επιφέρουν μείωση του ασβεστίου ορού, που μεγιστοποιείται τον πρώτο μήνα της θεραπείας και συνοδεύεται από ανάλογη αύξηση της παραθορμόνης ορού. Τόσο το ασβέστιο, όσο και η παραθορμόνη επανέρχονται σχεδόν στα προ της θεραπείας επίπεδα με τη συνέχιση της χορήγησης του φαρμάκου. Οι αλλαγές αυτές δε συνοδεύονται από συμπτώματα, αλλά σε όλες τις μελέτες στους ασθενείς χορηγήτο ασβέστιο και βιταμίνη D. Γι' αυτό τα διφωσφονικά δεν πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς με υποασβεστιαμία ή σε αυτούς με ένδεια ασβεστίου ή βιταμίνης D, παρά μόνο μετά τη διόρθωση αυτών των διαταραχών.

Οι υπόλοιπες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ήσσονος σημασίας. Σε περίπτωση νεφρικής ανεπάρκειας δε χρειάζεται προσαρμογή της δόσης της αλενδρονάτης, εφόσον η κάθαρση κρεατινίνης είναι 35-60ml/min. Σε σοβαρότερη νεφρική ανεπάρκεια πρέπει να δίνεται με προσοχή (27).

Σε περιπτώσεις μεταμόσχευσης οργάνων παρατηρείται ταχεία οστική απώλεια και σπονδυλικά κατάγματα εξαιτίας των σκελετικών επιδράσεων των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων. Η θεραπεία με διφωσφονικά καθυστερεί αυτή την οστική απώλεια και σήμερα έχει γίνει θεραπεία ρουτίνας σε πολλά κέντρα μεταμόσχευσης (28,29).

Η συνδυασμένη χορήγηση των διφωσφονικών με άλλα αντιοστεοκλαστικά φάρμακα δε συνιστάται. Το όφελος του συνδυασμού τους, ταυτόχρονα ή διαδοχικά, με αντιοστεοπορωτικά φάρμακα με αναβολική δράση δεν έχει εδραιωθεί.

Καλσιτονίνη

Η καλσιτονίνη είναι μια πολυπεπτιδική ορμόνη 32 αμινοξέων που παράγεται από τα παραθυλακίδια (C-cells) κύτταρα του θυρεοειδούς. Η έκκρισή της διεγείρεται από τις υψηλές συγκεντρώσεις του ασβεστίου στο πλάσμα. Σε φυσιολογικά άτομα δεν παίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του ασβεστίου. Η ικανότητα της καλσιτονίνης να μειώνει τις συγκεντρώ-

σεις του ασβεστίου στο αίμα σχετίζεται με μείωση της οστεοκλαστικής δραστηριότητας, καθώς συνδέεται με υποδοχείς των οστεοκλαστών και επιφέρει μορφολογικές αλλαγές και απώλεια της κινητικότητάς τους. Στα ψάρια, αμφίβια και ερπετά παράγεται από το 5^ο βραγχιακό τόξο. Οι πιο δραστικές μορφές είναι η καλσιτονίνη του σολομού (αλλά και του χελιού), που είναι 40-50 φορές δραστικότερη της ανθρώπινης.

Το 1984 εγκρίθηκε από τον FDA η ενέσιμη (ενδομυϊκώς ή υποδορίως) χορήγηση της καλσιτονίνης σε δόση 50-100IU καθημερινά ή μέρα παρά μέρα για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης και διαπιστώθηκε αύξηση της οστικής μάζας στη σπονδυλική στήλη όψιμων μετεμνηνοπαυσιακών γυναικών σε 3 μικρές μελέτες. Αποτελέσματα στην οστική μάζα του ισχίου δεν είναι γνωστά, ενώ ανεπαρκείς είναι οι μελέτες σχετικά με μείωση του αριθμού των καταγμάτων. Η χρήση της περιορίστηκε, αφενός γιατί ένα ποσοστό 20% των ασθενών ενεφάνισε ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως ναυτία, ερεθισμό στο σημείο της ένεσης, "flushing" στο πρόσωπο και χέρια και αφετέρου λόγω της δυσανεξίας στις συχνές ενέσεις. Το 1995 εγκρίθηκε η κυκλοφορία της καλσιτονίνης υπό μορφή ρινικών ψεκασμών, που είναι 4-5 φορές λιγότερο βιοδραστική από την ενέσιμη μορφή (30). Η προτεινόμενη δοσολογία είναι 200IU την ημέρα. Μία μετανάλυση έδειξε ότι οι μελέτες με χορήγηση ρινικής μορφής καλσιτονίνης είχαν σημαντικά μικρότερη αποτελεσματικότητα στην οστική πυκνότητα της ΣΣ σε σχέση με τις εργασίες με παρεντερική χορήγηση αυτής, αλλά δεν υπήρχαν διαφορές στην BMD του μηριαίου αυχένα (31).

Έχουν δημοσιευθεί λίγες μικρές μελέτες σχετικά με την επίδραση της ρινικής μορφής καλσιτονίνης στην BMD. Εξ αυτών χορήγηση 200IU ημερησίως σε όψιμα μετεμνηνοπαυσιακές γυναίκες προκάλεσε στατιστικά σημαντική αύξηση της BMD της ΣΣ κατά 3-3,2%. Ακόμα λιγότερες εργασίες έχουν δημοσιευθεί αναφορικά με τη μείωση των καταγμάτων, μερικές εκ των οποίων δείχνουν μια μείωση μέχρι και 75% των σπονδυλικών καταγμάτων. Ωστόσο η σημαντικότερη μελέτη, που καθόρισε και το θεραπευτικό πλαίσιο της καλσιτονίνης είναι η PROOF (Prevent Recurrence of Osteoporotic Fracture), που είναι μεγάλη, διάρκειας 5 ετών, πολυκεντρική, διπλά καλυμμένη, τυχαιοποιημένη μελέτη της αποτελεσματικότητας της ρινικής μορφής καλσιτονίνης σε όψιμα μετεμνηνοπαυσιακές γυναίκες (μέσος όρος ηλικίας 68 έτη) με 1-5 προηγηθέντα σπονδυλικά κατάγματα και χαμηλή BMD στη ΣΣ (T-score <-2,0) (32). Όλες οι ασθενείς ελάμβαναν υποκατάσταση με ασβέστιο και βιταμίνη D, ενώ δο-

κιμάστηκαν 3 δοσολογικά σχήματα (100, 200 και 400IU) καλσιτονίνης. Η μελέτη έδειξε μια στατιστικά σημαντική μείωση του κινδύνου νέων σπονδυλικών καταγμάτων κατά 36% στην ομάδα των 200IU. Η μείωση αυτή φάνηκε τον 3^ο χρόνο και διατηρήθηκε μέχρι τον 5^ο χρόνο. Η BMD της ΣΣ αυξήθηκε το πρώτο έτος κατά 1,2% στην ομάδα των 200IU, αύξηση στατιστικά σημαντική σε σχέση με τους μάρτυρες μόνο για τον πρώτο χρόνο, ενώ δεν παρατηρήθηκε περαιτέρω αύξηση στη συνέχεια. (Σύμφωνα με μία μετα-ανάλυση η BMD αυξήθηκε όχι μόνο στη ΣΣ, αλλά και στο αντιβράχιο (31)). Τα επίπεδα του CTX ορού (C-τελοπεπτιδίου κολλαγόνου: δείκτης οστεοκλαστικής δραστηριότητας) μειώθηκαν κατά 25% τον πρώτο χρόνο και τα επόμενα έτη μέχρι τη λήξη της μελέτης η μείωση αυτή διατηρήθηκε στο 20%. Μετά διακοπή της θεραπείας οι δείκτες οστικού μεταβολισμού επανήλθαν στα προ της θεραπείας επίπεδα μέσα σε 3 μήνες. Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική μείωση των καταγμάτων στο ισχίο ή στην κερκίδα. Η μείωση των σπονδυλικών καταγμάτων ήταν ανεξάρτητη από παράγοντες κατά την έναρξη, όπως ηλικία, έτη από την εμμηνόπαυση, αριθμός προηγηθέντων καταγμάτων, δείκτες μεταβολισμού και BMD της ΣΣ και επιπλέον δεν παρατηρήθηκε δόσοεξαρτώμενη σχέση.

Η καλσιτονίνη του σολομού φαίνεται να συμβάλει στη μείωση του άλγους σε οξέα σπονδυλικά κατάγματα, της περιόδου ακινητοποίησης του ασθενούς, καθώς και της ανάγκης λήψης αναλγητικών. Ο μηχανισμός μείωσης του άλγους δεν είναι γνωστός, αλλά φαίνεται να είναι αποτέλεσμα κεντρικής δράσης (π.χ. αύξηση των β-ενδορφινών, αναστολή της σύνθεσης προσταγλανδινών, συμμετοχή του χολινεργικού και σεροτονινεργικού συστήματος, απευθείας δράση σε υποδοχείς του ΚΝΣ).

Η χορήγηση της ρινικής μορφής καλσιτονίνης δε σχετίζεται με ιδιαίτερες ανεπιθύμητες ενέργειες. Στη μελέτη PROOF υπήρξε μια στατιστικά σημαντική αύξηση της συχνότητας εμφάνισης ρινίτιδος και παράλληλα μείωση της κεφαλαλγίας. Οι ρινικοί ψεκασμοί μπορούν να γίνουν οποιαδήποτε ώρα της ημέρας, ανεξάρτητα από τη λήψη γευμάτων. Οι ασθενείς σκόπιμο είναι να λαμβάνουν ημερησίως επαρκή υποκατάσταση με ασβέστιο (1000-1500mg) και βιταμίνη D (400-800IU). Η καλσιτονίνη φυλάσσεται στο ψυγείο μέχρι να ανοιχθεί η συσκευασία και μετά φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου κεκαλυμμένη προς αποφυγή εξάτμισης και συμπίκνωσης στη γυάλινη επιφάνεια του δοχείου.

Δεδομένου ότι η καλσιτονίνη είναι βιολογικά δραστική ουσία, η εμφάνιση κλινικής αντίστασης στη

δράση της, μέσω ανάπτυξης αντισωμάτων ή μείωσης της δράσης ή του αριθμού των υποδοχέων της, αποτέλεσε αντικείμενο προβληματισμού. Στην PROOF 20% των ασθενών παρουσίασαν τίτλο αντισωμάτων μεγαλύτερο από 1:1000. Φαίνεται, όμως, ότι η ανάπτυξη αντισωμάτων έναντι της καλσιτονίνης δεν επηρεάζει την αποτελεσματικότητά της στη μείωση των καταγμάτων. Όσον αφορά την προς τα κάτω ρύθμιση των υποδοχέων, διακεκομμένη χορήγηση της καλσιτονίνης (διάλειμμα 6-8 μηνών) συνοδεύεται από επαναφορά του αριθμού των υποδοχέων και φυσικά από μείωση του κόστους θεραπείας. Ωστόσο σε μία μετα-ανάλυση δε διαπιστώθηκε διαφορά στην BMD στη ΣΣ μεταξύ καθημερινής και διαλείπουσας θεραπείας, που σημαίνει ότι η προς τα κάτω ρύθμιση των υποδοχέων ενδέχεται να μην έχει κλινική σημασία (31). Η διάρκεια αποδεδειγμένα ωφέλιμης χορήγησης της καλσιτονίνης δεν είναι γνωστή. Συνήθως χορηγείται για 2-4 έτη.

Υπάρχουν λίγες πληροφορίες σχετικά με την αποτελεσματικότητα της συν- χορήγησης καλσιτονίνης με άλλα αντιοστεοπορωτικά φάρμακα. Ο συνδυασμός καλσιτονίνης χελίου και HRT έδειξε σημαντική αύξηση κατά 10% της οστικής μάζας της ΣΣ σε 1 χρόνο (33), ενώ η χορήγηση PTH μετά από καλσιτονίνη δεν υπερέιχε της κυκλικής χορήγησης μόνο PTH στην αύξηση της BMD (34).

Η καλσιτονίνη έχει εγκριθεί για τη θεραπεία, αλλά όχι για την πρόληψη της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης. Η μείωση κατά 36% των σπονδυλικών καταγμάτων σε ασθενείς με προηγούμενα κατάγματα είναι παρόμοια με αυτή που προκαλείται από τα SERM's, όπως η ραλοξιφαίνη (30%). Η ρινική χορήγηση της καλσιτονίνης μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία όψιμα μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών, που δεν παρουσιάζουν θεραπευτικά αποτελέσματα ή δεν ανέχονται τα διφωσφονικά ή τη ραλοξιφαίνη. Για παράδειγμα σε ασθενείς με ιστορικό ενεργού γαστρεντερικής νόσου (γαστρίτις, 12/δακτυλίτις, έλκος ή προβλήματα κινητικότητας οισοφάγου), ιστορικό θρομβοεμβολικής νόσου, σοβαρής νεφρικής ανεπάρκειας ή αδυναμίας διατήρησης σε καθιστή ή όρθια θέση για τουλάχιστον 30 λεπτά. Ακόμη έχει ένδειξη σε συμπτωματικούς ασθενείς με οστεοπορωτικά κατάγματα (οξέα, αλλά και χρόνια κυρίως σε ηλικιωμένες γυναίκες) σπονδυλικής στήλης λόγω της αναλγητικής δράσης της.

Όσον αφορά τη ρινική χορήγηση καλσιτονίνης σε άνδρες με ιδιοπαθή οστεοπόρωση, μια μελέτη έδειξε στατιστικά σημαντική αύξηση της BMD στη ΣΣ 7,1% σε σχέση με 2,4% στους μάρτυρες, ενώ δεν υπήρχε σημαντική αύξηση στην οστική μάζα του αυχένα του

μηριαίου (35). Επομένως η ρινική χορήγηση καλσιτονίνης (σολομού) μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως εναλλακτική θεραπεία σε άνδρες με ιδιοπαθή οστεοπόρωση, που εμφανίζουν δυσανεξία ή αναποτελεσματικότητα στα διφωσφονικά.

Μερικές μικρές μελέτες έδειξαν ότι η ρινική χορήγηση της καλσιτονίνης μπορεί να διατηρήσει ή να αυξήσει τη BMD της ΣΣ σε ασθενείς με οστεοπόρωση λόγω λήψεως γλυκοκορτικοειδών. Δεν υπήρξαν πληροφορίες σχετικά με την BMD στο ισχίο ή τη μείωση καταγμάτων. Επομένως η καλσιτονίνη δεν είναι φάρμακο επιλογής για την οστεοπόρωση αυτής της αιτιολογίας.

Παραθορμόνη

Η μορφή της παραθορμόνης που πρόσφατα εγκρίθηκε για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης είναι η rh PTH (1-34)-(εμπορικό όνομα: Forsteo). Η παραθορμόνη διεγείρει τόσο τον οστικό σχηματισμό, όσο και την αποδόμηση του οστού και μπορεί να αυξήσει ή να μειώσει την οστική μάζα, ανάλογα με τον τρόπο χορηγήσεως. Συνεχής έγχυση παραθορμόνης με συνένεια σταθερά υψηλά επίπεδα PTH στον ορό (όπως συμβαίνει στον υπερπαραθυρεοειδισμό) οδηγεί σε μεγαλύτερη οστική αποδόμηση από ότι η διακεκομμένη χορήγηση αυτής σε χαμηλές δόσεις, που προκαλεί παροδική άνοδο των επιπέδων στον ορό με τελικό αποτέλεσμα την υπερίσχυση του οστικού σχηματισμού. Η εικόνα αυτή είναι πιο έκδηλη στο σπογγώδες οστό, του οποίου βελτιώνει όχι μόνο την πυκνότητα, αλλά και τη μικροαρχιτεκτονική, αυξάνοντας την αντοχή του οστού ανεξάρτητα από τις τυχόν αλλαγές στην BMD (36). Περισσότερο πολύπλοκη είναι η δράση στο φλοιώδες οστό. Η διακεκομμένη-καθημερινή χορήγηση παραθορμόνης αυξάνει την περιεκτική εναπόθεση και επομένως το πάχος του φλοιώδους οστού (37). Η BMD του φλοιώδους μπορεί να μην αυξηθεί ή ακόμα και να μειωθεί, λόγω της παρατηρούμενης παράλληλης αύξησης της πόρωσης αυτού. Ωστόσο η αύξηση αυτή δε φαίνεται να βλάπτει τη μηχανική αντοχή του φλοιώδους οστού, δεδομένου ότι η αυξημένη πόρωση συγκεντρώνεται στην εσωτερική επιφάνειά του, όπου η επίδραση στη μηχανική του είναι μικρή (38).

Πιθανοί μηχανισμοί δράσης της παραθορμόνης είναι η διέγερση αυξητικών παραγόντων, ιδιαίτερα του IGF-1, καθώς και γονιδίων που κωδικοποιούν πρωτεΐνες συμβάλλουσες στον οστικό σχηματισμό. Επιπλέον η διαλείπουσα χορήγηση PTH εμποδίζει την απόπτωση των οστεοβλαστών και την αύξηση του RANKL, που είναι μία κυτταροκίνη που ενεργοποιεί τους οστεοκλάστες.

Η μεγαλύτερη μελέτη με διακεκομμένη χορήγηση rh PTH (1-34), που οδήγησε και στην καθιέρωσή της στη θεραπεία της οστεοπόρωσης ήταν αυτή των Neer και συνεργατών (39). Σε 1.637 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με σοβαρή οστεοπόρωση (χαμηλή BMD και κατάγματα) χορήγησαν καθημερινά υποδορίως 20 ή 40μg rh PTH ή εικονικό φάρμακο για 21 μήνες. Η BMD στη ΣΣ αυξήθηκε κατά 9 και 13% στην ομάδα των 20 και 40μg αντίστοιχα. Στον αυχένα του μηριαίου αυξήθηκε 3 και 6% αντίστοιχα, ενώ σημαντική ήταν η αύξηση της BMD όλου του σώματος. Στις ομάδες των 20 και 40μg ο κίνδυνος για ένα ή περισσότερα νέα σπονδυλικά κατάγματα μειώθηκε κατά 65 και 69% αντίστοιχα, ενώ τα νέα μη σπονδυλικά κατάγματα μειώθηκαν κατά 35 και 40% αντίστοιχα. Όσον αφορά τις ανεπιθύμητες ενέργειες στις ομάδες της παραθορμόνης, παρατηρήθηκαν ναυτία, ορθοστατική υπόταση και κεφαλαλγία σε χαμηλό ποσοστό με μία δοσοεξαρτώμενη σχέση και συνήθως υποχωρούσαν μετά από μερικές δόσεις, ενώ σπανίως οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας. Παροδική, ασυμπτωματική, ήπια υπερασβεστιαμία παρατηρήθηκε συχνά, αλλά σταθερή αύξηση του ασβεστίου ορού πάνω από τα φυσιολογικά όρια συνέβη στο 3 και 11% των ομάδων με 20 και 40μg αντίστοιχα. Δε διαπιστώθηκε αύξηση της επίπτωσης της υπερασβεστιουρίας ή νεφρολιθίασης. Οι συγκεντρώσεις της καλσιτριόλης (1,25(OH)₂ βιταμίνη D₃) ορού αυξήθηκαν σημαντικά στις ομάδες της παραθορμόνης.

Δύο άλλες μελέτες χορήγησης rh PTH (1-34) έγιναν σε άνδρες με ιδιοπαθή οστεοπόρωση (40) ή ιδιοπαθή και δευτεροπαθή συνεπεία υπογοναδισμού (41). Η δεύτερη μεγαλύτερη μελέτη συμπεριέλαβε 436 οστεοπορωτικούς άνδρες στους οποίους χορήγησαν 20 ή 40μg rh PTH (1-34) για 11 μήνες. Στους 12 μήνες η BMD στη ΣΣ είχε αυξηθεί σημαντικά κατά 6 και 9% αντίστοιχα ανεξάρτητα από το γοναδικό προφίλ, ενώ παρατηρήθηκε μείωση κατά 50% των σπονδυλικών καταγμάτων σε μια περίοδο 18 μηνών μετά τη διακοπή της θεραπείας με παραθορμόνη.

Με αυτές τις εργασίες εγκρίθηκε η χορήγηση της rh PTH (1-34) για τη θεραπεία μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών και ανδρών με ιδιοπαθή ή δευτεροπαθή, εξαιτίας υπογοναδισμού, οστεοπόρωση, οι οποίοι έχουν αυξημένο κίνδυνο για κατάγματα. Επίσης μπορεί να χορηγηθεί σε αυτούς σε περίπτωση αποτυχίας των άλλων αντι-οστεοπορωτικών φαρμάκων ή εμφάνισης δυσανεξίας σε αυτά. Η εγκεκριμένη καθημερινή υποδόρια δόση είναι 20μg (τα 40μg είχαν περισσότερες παρενέργειες, χωρίς ιδιαίτερα μεγαλύτερο όφελος) και κυκλοφορεί σε συσκευασία "στυλό" που αποδίδει 28 δόσεις. Η εγκεκριμένη διάρκεια χο-

ρήγησής της είναι μέχρι 18 μήνες, επειδή δεν υπάρχουν μέχρι στιγμής δεδομένα για θεραπεία μεγαλύτερης διάρκειας.

Έχουν γίνει μερικές μελέτες για την αποτελεσματικότητα της συγχρήγησης της rh PTH (1-34) με άλλα αντιοστεοπορωτικά-αντιοστεοκλαστικά φάρμακα (όπως οιστρογόνα, αλενδρονάτη), οι οποίες όμως, δεν απέδειξαν κάποιο όφελος ή έδειξαν μια αύξηση της BMD στη ΣΣ, χωρίς όμως αντίστοιχη τεκμηρίωση στη μείωση νέων καταγμάτων, σπονδυλικών ή μη. Τέλος αν και δεν υπάρχουν ακόμη επαρκή στοιχεία για την τεκμηρίωση της χορήγησης rhPTH (1-34) στην οστεοπόρωση που προκαλείται από περίσσεια γλυκοκορτικοειδών (ενδογενή ή ιατρογενή), φαίνεται ότι η χορήγησή της έχει ευεργετικά αποτελέσματα και στην περίπτωση αυτή.

Η χορήγηση υψηλών δόσεων rh PTH (1-34) σε αρουραίους οδήγησε σε αυξημένη επίπτωση οστεοσαρκώματος. Μολονότι δε φαίνεται να ισχύει αυτό σε άλλα πειραματόζωα, ούτε και σε εργασίες στον άνθρωπο (εξάλλου ο υπερπαραθυρεοειδισμός οποιασδήποτε αιτιολογίας ή ο καρκίνος των παραθυρεοειδών αδένων δεν έχει συσχετισθεί έως τώρα με αυξημένη επίπτωση οστεοσαρκώματος), η χορήγηση rh PTH (1-34) αντενδείκνυται σε ασθενείς με νόσο Paget, ανοικτές επιφύσεις, ιστορικό ακτινοβολίας του σκελετού ή με αδιευκρίνιστης αιτιολογίας αυξημένο οστικό κλάσμα αλκαλικής φωσφατάσης. Επιπλέον προ της έναρξης της θεραπείας όλοι οι ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται σε έλεγχο των επιπέδων παραθορμόνης ορού, 25(OH)βιταμίνης D, κρεατινίνης, ασβεστίου και φωσφόρου ορού. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας πρέπει να ελέγχονται για τυχόν υπερασβεστιαμία ή υπερασβεστιουρία.

Στρώντιο

Ανακαλύφθηκε για πρώτη φορά σε ορυχεία κοντά στο Στρώντιαν της Σκωτίας στο τέλος του 18^{ου} αιώνα. Το στοιχείο αυτό βρίσκεται στο νερό και στο φαγητό και σε ίχνη σε όλο το σκελετό. Μολονότι η απορρόφηση είναι πτωχή, όταν λαμβάνεται από του στόματος, οι ασθενετοποιημένοι ιστοί και περιοχές με ενεργό οστεογένεση προσλαμβάνουν 50-80% της απορροφηθείσας δόσης. Η απέκκριση είναι κυρίως νεφρική. Το στρόντιο είναι δισθενές κατιόν, με χημική συγγένεια προς το ασβέστιο και φαίνεται να συμμετέχει στην επιμετάλλωση των οστών, χωρίς να επηρεάζει την οστική δομή (42).

Τις προηγούμενες δεκαετίες εγκαταλείφθηκε η χρησιμοποίησή του στη θεραπεία της οστεοπόρωσης, γιατί παρατηρήθηκαν ελαττωματική επιμετάλλωση και διαταραχή στη σύνθεση της καλσιτριόλης. Αυτές οι

ανεπιθύμητες ενέργειες θεωρήθηκαν αποτέλεσμα υπερδοσολογίας με στρόντιο και διατροφικής ένδειας ασβεστίου. Έτσι τα τελευταία χρόνια υπάρχει ανανέωση του ενδιαφέροντος στην ανάπτυξη αυτού του στοιχείου υπό τη μορφή του ρανελικού στρόντιου.

Το στρόντιο αυξάνει τον οστικό σχηματισμό και προκαλεί αποσύζευξη αυτού από την οστική αποδόμηση. Ο μηχανισμός δράσης φαίνεται να είναι μέσω ρύθμισης της διαφοροποίησης των οστικών κυττάρων, με αποτέλεσμα ενεργοποίηση των οστεοβλαστών και αναστολή της δημιουργίας οστεοκλαστών. Εναλλακτικός μηχανισμός είναι η ενεργοποίηση ενός ικανού υποδοχέα ανίχνευσης κατιόντος, που φαίνεται να εκφράζεται ειδικά σε οστικά κύτταρα και που πιστεύεται ότι, ίσως, είναι διαφορετικός από το γνωστό μεμβρανικό υποδοχέα ασβεστίου.

Μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν ότι υψηλές δόσεις στρόντιου προκαλούν ανώμαλη οστική επιμετάλλωση, ενώ αντίθετα χαμηλότερες δόσεις (έως 1800mg/kg/ημέρα) δε διαταράσσουν την επιμετάλλωση, αλλά έχουν ευεργετικό αποτέλεσμα στο φλοιώδες οστόν.

Οι μελέτες αυτές οδήγησαν σε αρκετές κλινικές μελέτες που υποστηρίζουν τη χρήση του ρανελικού στρόντιου στη θεραπεία της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης. Δύο από αυτές συμπεριέλαβαν συνολικά περίπου 500 γυναίκες για 2 έτη, στις οποίες έδωσαν διάφορες δόσεις ρανελικού στρόντιου. Η BMD (προσαρμοσμένη για το ατομικό βάρος του στρόντιου, που είναι μεγαλύτερο από αυτό του ασβεστίου, ώστε να μην υπερεκτιμηθεί η οστική πυκνότητα μετρούμενη με DEXA) αυξήθηκε στη ΣΣ με μία δοσοεξαρτώμενη σχέση, έτσι ώστε η μεγαλύτερη χρησιμοποιούμενη δόση επέφερε αύξηση της τάξης του 2,4-3% (43,44). Στη μία μελέτη (44) η αύξηση της οστικής πυκνότητας διατηρήθηκε και το δεύτερο χρόνο, ενώ τα νέα σπονδυλικά κατάγματα μειώθηκαν σημαντικά (44%). Στην ομάδα που έλαβε 2γρ. στρόντιου/ημέρα αυξήθηκε το οστικό κλάσμα της αλκαλικής φωσφατάσης και μειώθηκε η συγκέντρωση του NTX των ούρων. Οι ασθενείς ανέχθηκαν το ρανελικό στρόντιο σε όλες τις δόσεις. Τα αποτελέσματα αυτών των 2 μελετών οδήγησαν τους Meunier και συνεργάτες σε μία πρόσφατη μελέτη, διπλά καλυμμένη και με εικονικό φάρμακο ελεγχόμενη (45). Ελέγχθηκαν 1.649 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με τουλάχιστον ένα σπονδυλικό κάταγμα, οι οποίες ελάμβαναν υποκατάσταση με ασβέστιο και βιταμίνη D για 2-24 μήνες και εν συνεχεία έλαβαν 2γρ. ρανελικού στρόντιου για 3 έτη. Η BMD στη ΣΣ –προσαρμοσμένη για το στρόντιο-αυξήθηκε στα 3 χρόνια κατά 14,4% και στον αυχένα του μηριαίου κατά 8,3%,

ενώ παρατηρήθηκε μείωση 49 και 41% στην εμφάνιση νέων σπονδυλικών καταγμάτων σε σχέση με τους μάρτυρες στο ένα και στα τρία χρόνια αντίστοιχα. Δεν υπήρξε επίδραση στα περιφερικά κατάγματα. Όσον αφορά τις ανεπιθύμητες ενέργειες, η επίπτωση διαρροϊκών κενώσεων στην ομάδα του ρανελικού στροντίου ήταν 6%, αύξηση στατιστικά σημαντική σε σχέση με τους μάρτυρες. Επίσης παρατηρήθηκε μία μικρή και παροδική αύξηση της CPK άνευ κλινικής σημασίας, ενώ δε μεταβλήθηκαν οι μεταβολίτες της βιταμίνης D. Τέλος η παραθορμόνη ορού

μειώθηκε λίγο, παράλληλα με μία μείωση του ασβεστίου ορού και αύξηση του φωσφόρου ορού. Η καλσιτονίνη δεν επηρεάστηκε.

Η αποτελεσματικότητα του ρανελικού στροντίου στη μείωση του κινδύνου μη σπονδυλικών καταγμάτων σε δόση 2γρ./ημέρα αποτελεί αντικείμενο μιας μελέτης με περισσότερες από 5000 γυναίκες μεγάλης ηλικίας. Προκαταρκτικές αναλύσεις δείχνουν 16% μείωση των περιφερικών καταγμάτων και 41% μείωση των καταγμάτων του ισχίου σε στατιστικά σημαντικό βαθμό.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. McClung M. Therapy for fracture Prevention. *JAMA* 1999;282-288.
2. Peel N, Eastell R. Osteoporosis. *BMJ* 1995, 310:989-992.
3. Wilkin T. Changing perception in osteoporosis. *BMJ* 1999, 318:862-864.
4. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporosis fracture. *BMJ* 1999, 318:1254-1257.
5. Doube A. Managing osteoporosis in older people with fractures. *BMJ* 1999, 318:477-478.
6. Kannus P. Preventing osteoporosis, falls and fracture among elderly people. *BMJ* 1999, 318:205-206.
7. Levinson W, Altkorn D. Primary Prevention of Postmenopausal Osteoporosis *JAMA* 1998, 280:1821-1822.
8. Mosekilde L, Beck-Nielsen H, Sorensen OH, et al. Hormone replacement therapy reduces the risk of forearm fracture in postmenopausal women. Results of the Danish Osteoporosis Prevention Study *Ugeskr. Laeger* 2001, 163:7064-7069.
9. Lufkin EG, Davies KM, Dowd RM, et al. Treatment of postmenopausal osteoporosis b with transdermal estrogen. *Ann Intern Mwd* 1992, 117:1-9.
10. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002, 288:321-333.
11. Schrott H, Bittner V, Vittighoff E, Herrington D, Hulley S. The Heart and Estrogen Progestin Replacement Study (HERS). *JAMA* 1997, 277:1281-1286.
12. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B. Randomized Trial of Estrogen Plus Progestin for Secondary Prevention of Coronary Heart Disease in Postmenopausal Women. *JAMA* 1998, 280:605-613.
13. The Writing Group for the PEPI Trial. Effert of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI), Trial. *JAMA* 1995, 273:199-208.
14. Steinberg KK, Thacker SB, Smith SJ, et al. A meta-analysis of the effect of estrogen replacement therapy on the risk of breast cancer. *JAMA* 1991, 26:1985-1990.
15. Manson J, Martin K. Postmenopausal Hormone – Replacement Therapy. *NEJM* 2001, 345:34-40.
16. Ettinger B, Black DM, Mitlak NH, et al. (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation – MORE-) Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifen results from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA* 1999, 282:637-645.
17. Miller PD, Watts NB, Licata AA, et al. Cyclical etidronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis: Efficacy and safety after 7 years of treatment. *Am J Med* 1997, 103:468-476.
18. Tonino RP, Meunier PJ, Emkey R, et al. Skeletal benefits of alendronate: 7-year treatment of postmenopausal osteoporotic women. Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85:3109-3115.
19. Hodsman AB, Hanley DA, Josse R. Do bisphosphonates reduce the risk of osteoporotic fractures? An evaluation of the evidence to date. *CMAJ* 2002, 166:1426-1430.
20. Cranney A, Welch V, Adachi JD, et al. Etidronate for treating and preventing post-menopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2001, 4:CD003376.
21. Cranney A, et al. II. Meta-analysis of alendronate for the treatment of postmenopausal women. *Endocrine Rev* 2002, 23(4):508-516.
22. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996, 348(9041):1535-1541.
23. Cummings SR, Black DM, Thompson D, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures. Results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998, 280:2077-2082.
24. Cranney A, et al. III. Meta-analysis of risedronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocrine*

- Rev 2002, 23(4):517-523.
25. Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *JAMA* 1999, 282:1344-1352.
 26. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2000, 11:83-91.
 27. Anderson R, Bergman D, Bloomgarden Z, et al. AACE Osteoporosis Guidelines. *Endocr Pract* 2003, 9(6):557.
 28. Giannini S, Dangel A, Carraro G, et al. Alendronate prevents further bone loss in renal transplant recipients. *J Bone Miner Res* 2001, 16:2111-2117.
 29. Grotz W, Nagel C, Poeschel D, et al. Effect of ibandronate on bone loss and renal function after kidney transplantation. *J AM Soc Nephrol* 2001, 12:1530-1537.
 30. Overgaard K, Agnusdei D, Hansen MA, et al. Dose response bioactivity and bioavailability of salmon calcitonin in premenopausal and postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1991, 72:344-349.
 31. Cranney A, et al. VI. Meta-analysis of calcitonin for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocrine Rev* 2002, 23(4):540-551.
 32. Chesnut CH, Silverman SL, Andriano K, et al, for the Proof Study Group. Prospective, randomized trial of nasal spray calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the PROOF study. *AM J Med* 2000, 109:267-276.
 33. Meschia M, Brincat M, Barabini P, et al. A clinical trial on the effects of a combination of elcatonin (carbocalcitonin) and conjugated estrogens on vertebral bone mass in early postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 1993, 53:17-20.
 34. Hodsman AB, Steer BM, Fraher LJ, et al. Bone densitometric and histomorphometric responses to sequential human parathyroid hormone (1-38) and salmon calcitonin in osteoporotic patients. *Bone Miner* 1991, 14:67-83.
 35. Trovas GP, Lyritis GP, Galanos A, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in men with idiopathic osteoporosis: effects on bone mineral density and bone markers. *J Bone Miner Res* 2002, 17:521-527.
 36. Dempster DW, Cosman F, Kurland ES, et al. Effects of daily treatment with parathyroid hormone on bone microarchitecture and turnover in patients with osteoporosis: a paired biopsy study. *J Bone Miner Res* 2001, 16:1846-1853.
 37. Parfitt AM. Parathyroid hormone and periosteal bone expansion. *J Bone Miner Res B* 2002, 17:1741-1743.
 38. Burr DB, Hirano T, Turner CH, et al. Intermittently administered human parathyroid hormone (1-34) treatment increases intracortical bone turnover and porosity without reducing bone strength in the humerus of ovariectomized cynomolgus monkeys. *J Bone Miner Res* 2001, 16:157-165.
 39. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001, 344:1434-1441.
 40. Kurland ES, Cosman F, McMahon D, et al. Parathyroid hormone as a therapy for idiopathic osteoporosis in men: effects on bone mineral density and bone markers. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85:3069-3076.
 41. Orwoll E, Scheele WH, Paul S, et al. The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)] therapy on bone density in men with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2003, 18(1):9-17.
 42. Boivin G, Deloffre P, Perrat B, et al. Strontium distribution and interactions with bone mineral in monkey iliac bone after strontium salt (S 12911) administration. *J Bone Miner Res* 1996, 9:1302-1311.
 43. Reginster JY, Deroisy R, Tsouderos Y, et al. Prevention of early postmenopausal bone loss by strontium ranelate: a randomized two-year double-blind placebo-controlled trial. *J Bone Miner Res* 2001, 16(Suppl):F400.
 44. Meunier PJ, Slosman DO, Delmas PD, et al. Strontium ranelate: dose-dependent effects in established postmenopausal vertebral osteoporosis: a 2-year randomized placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87:2060-2066.
 45. Meunier PJ, Christian R, Seeman E, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004, 350:459-468.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η οστεοπόρωση **χαρακτηρίζεται** από σημαντική ελάττωση της οστικής πυκνότητας και διαταραχή της αρχιτεκτονικής του οστού με συνέπεια την αυξημένη συχνότητα καταγμάτων. Ο πλέον συχνός τύπος αυτής είναι η ιδιοπαθής, ενώ η δευτεροπαθής ακολουθεί συγκεκριμένες παθολογικές καταστάσεις. Η συνεχής αύξηση της επιπτώσεως της οστεοπορώσεως, διεθνώς, ιδίως στις γυναίκες οφειλόμενη στη συνεχή αύξηση του μέσου όρου ζωής αφ' ενός, και αφ' ετέ-

ρου η ύπαρξη αποτελεσματικών θεραπευτικών παρεμβάσεων επιβάλλει την έγκαιρη διάγνωση της νόσου.

Στη **διάγνωση** της οστεοπορώσεως καθοριστικής σημασίας είναι ο προσδιορισμός της οστικής πυκνότητας με τις εν χρήσει μεθόδους (σήμερα κυρίως χρησιμοποιείται η μέθοδος της απορροφησιμετρίας διπλής δέσμης ακτίνων Χ-DEXA στις περιοχές της ΟΜΣΣ, του ισχίου και του αντιβραχίου). Ο ακτινολογικός έλεγχος επιβάλλεται επί υπάρξεως κατάγματος ή προς αποκλεισμό αιτιών που οδηγούν σε δευ-

τεροπαθή οστεοπόρωση. Ως οστεοπόρωση χαρακτηρίζεται η ανεύρεση οστικής πυκνότητας χαμηλότερης της μέσης τιμής πληθυσμού αναφοράς νεαρής ηλικίας κατά 2,5 ή περισσότερες σταθερές αποκλίσεις (δηλαδή T-score <-2,5 SD) ενώ οστική πυκνότητα μεταξύ -1,0 και -2,5 σταθερές αποκλίσεις κατατάσσεται ως οστεοπενία. Η χρήση των δεικτών οστικού μεταβολισμού είναι αναγκαία για τη διαπίστωση της δραστηριότητας της νόσου (high turnover osteoporosis), την παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας της εφαρμοζόμενης θεραπευτικής αγωγής και συμβάλλει στην πρόβλεψη κινδύνου κατάγματος.

Η **διερεύνηση** για την παρουσία οστεοπόρωσης επιβάλλεται **(α)** στα άτομα που πιθανόν να παρουσιάσουν δευτεροπαθή οστεοπόρωση (Πίνακας 1), **(β)** στα άτομα μεγάλης ηλικίας (π.χ. >75 ετών) και **(γ)** στις γυναίκες περιεμμηνοπαυσιακής ηλικίας ιδίως αυτές με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου. Η επιλογή των γυναικών της τελευταίας κατηγορίας έχει αποτελέσει το αντικείμενο πολλαπλών συζητήσεων, αλλά τελικά φαίνεται ότι μάλλον όλες οι γυναίκες αυτής της ηλικίας θα πρέπει να υποβληθούν τουλάχιστον μία φορά σε έλεγχο με προσδιορισμό της οστικής πυκνότητας. Εάν διαπιστωθεί οστεοπενία ή οστεοπόρωση επιβάλλεται ο προσδιορισμός δεικτών οστικού μεταβολισμού (ενός δείκτη οστεοβλαστικής και ενός οστεοκλαστικής δραστηριότητας). Επί οστεοπορώσεως ή οστεοπενίας με δείκτες υψηλής οστικής δραστηριότητας επιβάλλεται η έναρξη αγωγής (δευτερογενής πρόληψη). Η πρωτογενής πρόληψη αφορά στα νεαρά άτομα και συνίσταται στην προσπάθεια επίτευξης όσον το δυνατόν καλύτερης Κ.Ο.Μ. (σωματική δραστηριότητα, αυξημένη πρόσληψη ασβεστίου, αποφυγή καταστάσεων που οδηγούν σε μειωμένη οστική πυκνότητα).

Οι δυνατότητες **φαρμακευτικής** παρεμβάσεως σήμερα είναι πολλαπλές και περιλαμβάνουν φάρμακα που αναστέλλουν την οστεοκλαστική δραστηριότητα (θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης-Θ.Ο.Υ., ραλοξιφαίνη, καλσιτονίνη, διφωσφονικά) και φάρμακα που διεγείρουν την οστεοβλαστική δραστηριότητα (παραθορμόνη, στρόντιο). Η επιλογή του φαρμάκου θα γίνει αφού συνεκτιμηθούν ατομικοί παράγοντες του ασθενούς (φύλο, ηλικία, ατομικό αναμνηστικό, βαρύτης της οστεοπορώσεως, κ.α.). Έτσι η Θ.Ο.Υ. μετά τις πρόσφατες δημοσιεύσεις συνιστάται μόνο όπου υπάρχει κλιμακηριακή συμπτωματολογία, ενώ η ραλοξιφαίνη συνιστάται να αποφεύγεται επί θρομβοεμβολικής νόσου. Τα διφωσφονικά δε συνιστώνται σε άτομα με ευαισθησία στο γαστρεντερικό ενώ η καλσιτονίνη αναγράφεται όπου υπάρχουν αντενδείξεις για όλα τα άλλα. Επί βαριάς οστεοπορώσεως σήμερα συνιστάται η αγωγή με φάρμακα που διεγείρουν την οστεοβλαστική δραστηριότητα όπως η παραθορμόνη (το στρόντιο δεν κυκλοφορεί ακόμα στην Ελλάδα) για διάστημα ενάμιση έτους και στη συνέχεια φάρμακα που αναστέλλουν την οστεοκλαστική δραστηριότητα.

Στα ηλικιωμένα άτομα ανεξάρτητα από τη χορήγηση άλλων αντιοστεοπορωτικών φαρμάκων συνιστάται η χορήγηση ασβεστίου και μικρών δόσεων βιταμίνης D (400-800 I.U./ημέρα) ή βιταμίνης D₃ (0,25-0,50μg/ημέρα) για αντιμετώπιση του δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού με προσοχή όμως στην εμφάνιση υπερασβεστιουρίας.

Σε όλες τις ηλικίες η άσκηση (ανάλογη βέβαια με την ηλικία) συμβάλλει στη διατήρηση καλής φυσικής καταστάσεως του μυϊκού συστήματος με συνέπεια, ιδιαίτερα στα ηλικιωμένα άτομα, και την αποφυγή των πτώσεων που συνήθως οδηγούν σε κατάγμα.

Screening για το καρκίνωμα του προστάτη

ΚΓ Αλεξόπουλος*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η έννοια του screening είναι η κλινική ή εργαστηριακή εξέταση ομάδας ασυμπτωματικών ατόμων προς διαπίστωση όσων έχουν αδιάγνωστη πάθηση ή διαταραχή ή παρουσιάζουν στοιχεία υψηλού κινδύνου εμφάνισης τοιαύτης. Επειδή ο γράφων δεν γνωρίζει δόκιμο ελληνικό όρο για τη μετάφραση του screening, ο ξενικός όρος διατηρείται αυτούσιος καθ'όλη την παρούσα εισήγηση.

Σύμφωνα με το PDQ-NCI (1):

Τα θετικά αποτελέσματα των κλινικο-εργαστηριακών εξετάσεων, κατά το screening, δεν θέτουν συνήθως διάγνωση αλλά εντοπίζουν άτομα με υψηλή υποψία κακοήθειας που απαιτούν περαιτέρω διερεύνηση.

- Η διάγνωση προϋποθέτει τη λεπτομερή κλινικοεργαστηριακή διερεύνηση του θετικού - κατά το screening - ατόμου και την επιβεβαίωσή της. Η ιστολογική ή κυτταρολογική εξέταση δεν είναι, συνήθως, απαραίτητες για τον αποκλεισμό κακοήθειας.

Δύο τουλάχιστον προϋποθέσεις πρέπει να πληρούνται προκειμένου να θεωρηθεί το screening χρήσιμο:

- Η χρησιμοποιούμενη μέθοδος να διαγιγνώσκει το νεόπλασμα νωρίτερα από την εμφάνιση συμπτωμάτων.
- Να υπάρχουν αποδείξεις ότι αν η θεραπεία εφαρμοστεί νωρίτερα ως αποτέλεσμα του screening, συνοδεύεται από βελτίωση των αποτελεσμάτων.

Οι παραπάνω προϋποθέσεις μολοντί αναγκαίες, δεν είναι επαρκείς για να αποδείξουν την αποτελεσματικότητα του screening. Απαιτείται να δειχθεί ότι η εφαρμογή του screening συνοδεύεται από μείωση της εκ του νεοπλασματος θνησιμότητας.

Επιπλέον κριτήρια για την αξιολόγηση της αξίας, της αποτελεσματικότητας και της καταλληλότητας του screening σχετίζονται:

Με την πάθηση. Πρέπει να αποτελεί σοβαρό πρόβλημα υγείας, η επιδημιολογία της και η φυσική της ιστορία πρέπει να είναι σε ικανοποιητικό βαθμό γνωστές και να υπάρχει ανιχνεύσιμος παράγοντας κινδύνου ή δείκτης της νόσου.

Με τη μέθοδο που χρησιμοποιείται για το screening. Πρέπει να είναι απλή, ασφαλής, ακριβής, να έχει επαρκώς αξιολογηθεί και να έχει προκαθορισθεί η διαχωριστική γραμμή (cut-off) μεταξύ φυσιολογικών και παθολογικών τιμών. Η μέθοδος πρέπει να είναι αποδεκτή στον υπό μελέτη πληθυσμό. Ζωτικής ωσαύτως σημασίας είναι να υπάρχει καθορισμένη πολιτική για την περαιτέρω διαγνωστική διερεύνηση των ατόμων που ανευρίσκονται θετικά κατά το screening.

Με τις δυνατότητες θεραπείας. Πρέπει να υπάρχει αποτελεσματική θεραπεία για τα αρχικά στάδια του νεοπλασματος ώστε η έγκαιρη, διά του screening, διάγνωση να συνοδεύεται από αξιόλογη μείωση της νοσηρότητας, βελτίωση της επιβίωσης και το σημαντικότερο μείωση της θνησιμότητας από το συγκεκριμένο νεόπλασμα.

ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΠΡΟΣΤΑΤΟΥ

Ποια εφαρμογή έχουν τα προαναφερθέντα κριτήρια στο καρκίνωμα του προστάτου;

1. Σοβαρότητα του προβλήματος: Το καρκίνωμα του προστάτου πληροί αναμφίβολα το πρώτο κριτήριο για τη χρησιμότητα ενός screening προγράμματος. Στις αναπτυγμένες χώρες, αποτελεί τον συχνότερα διαγιγνώσκόμενο καρκίνο, μετά τα καρκινώματα του δέρματος. Η αυξημένη αυτή συχνότητα διάγνωσής του τείνει να ισχύσει παγκοσμίως (2). Σε χώρες με σωστά αναπτυγμένα αρχεία καταχώρισης νεοπλασμάτων π.χ. στις ΗΠΑ, ο αριθμός των περιπτώσεων για το 2004 υπολογίζεται να ξεπεράσει τις 230.000 ενώ ο διά βίου κίνδυνος ανάπτυξης καρκινώματος του προστάτου ανέρχεται στο 16% (3,4). Το ίδιο σημαντικό εμφανίζεται και το πρόβλημα της θνησιμότητας από καρκίνωμα του προστάτου αφού στους άνδρες αποτελεί το δεύτερο, μετά το καρκίνωμα του πνεύμονα, αίτιο θανάτου από καρκίνο. Ο

*Δ/ντής Ογκολογικού Τμήματος, ΓΝΑ «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ»

ετήσιος αριθμός θανάτων στις ΗΠΑ είναι περί τις 41.000 (5) και στο Ηνωμένο Βασίλειο πάνω από 8.500 (6). Τέλος, σε νεκροτομικό υλικό, καρκίνωμα του προστάτου ανευρίσκεται στο 1/3 των ατόμων κάτω της ηλικίας των 80 χρόνων και στα 2/3 των ατόμων >80 χρόνων. Επομένως, το καρκίνωμα του προστάτου συνιστά μείζον πρόβλημα υγείας.

2. Μεθοδοι screening: Οι δύο συχνότερα χρησιμοποιούμενες δοκιμασίες screening για το καρκίνωμα του προστάτου είναι η δακτυλική, διά του ορθού εξέταση (ΔΕ) και ο προσδιορισμός του PSA ορού. Και οι δύο είναι απλές, ασφαλείς, έχουν επαρκώς αξιολογηθεί και είναι αποδεκτές στον υπό μελέτη πληθυσμό, ιδίως το PSA. Σε ό,τι αφορά στην ακρίβεια της μεθόδου, η ΔΕ ως εξαρτώμενη από την υποκειμενική εκτίμηση του εξετάζοντος, είναι συνάρτηση της εμπειρίας του ουρολόγου ενώ στην περίπτωση του PSA η ακρίβεια της μεθόδου είναι υψηλή. Δύο ακόμα, χρήσιμες και συχνά χρησιμοποιούμενες, μέθοδοι είναι το διορθικό υπερηχογράφημα (transrectal ultrasonography, TRUS) και η διορθική (ΔΒ) ή περινεϊκή βιοψία (ΠΒ) προστάτου. Και οι δύο, εντούτοις, χρησιμοποιούνται συνήθως εφόσον η ΔΕ ή το PSA είναι παθολογικά.

Πριν από τη λεπτομερή αναφορά των πλεονεκτημάτων και μειονεκτημάτων των δύο screening μεθόδων στο καρκίνωμα του προστάτου, κρίνεται σκόπιμη η διευκρίνιση ορισμένων όρων και εννοιών, σχετιζόμενων με τις δοκιμασίες screening γενικότερα:

Ευαισθησία (Sensitivity) μιας δοκιμασίας είναι οι πιθανότητες ένα άτομο με καρκίνο να έχει θετική δοκιμασία.

Ειδικότητα (Specificity) μιας μεθόδου είναι οι πιθανότητες ένα άτομο χωρίς καρκίνο να έχει αρνητική δοκιμασία.

Θετική προβλεπτική ικανότητα (Positive predictive value) μιας μεθόδου είναι οι πιθανότητες ένα άτομο με θετική δοκιμασία να έχει καρκίνο.

Αρνητική προβλεπτική ικανότητα (Negative predictive value) μιας μεθόδου είναι οι πιθανότητες ένα άτομο με αρνητική δοκιμασία να μην έχει καρκίνο.

Υπενθυμίζεται ότι η θετική και σε μικρότερο βαθμό η αρνητική προβλεπτική ικανότητα επηρεάζονται από τον επιπολασμό του συγκεκριμένου νεοπλασματος στον εξεταζόμενο πληθυσμό, έτσι ώστε, για δεδομένη ευαισθησία και ειδικότητα, όσο μεγαλύτερος ο επιπολασμός τόσο μεγαλύτερη η θετική προβλεπτική ικανότητα της δοκιμασίας.

Η ευαισθησία και η ειδικότητα των μεθόδων screening, στο καρκίνωμα του προστάτου, παρουσιάζουν μεγάλο εύρος διακυμάνσεων που προέρχεται, εν μέρει τουλάχιστον, από την αδυναμία αναγνώρισης των

ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων μια και βιοψία του προστάτου δεν γίνεται, κατά κανόνα, όταν η ΔΕ και το PSA είναι "φυσιολογικά". Τούτο έχει ιδιαίτερη επίπτωση στην περίπτωση του PSA και οδηγεί σε *υπερεκτίμηση της ευαισθησίας και υποβάθμιση της ειδικότητάς του* ως screening δοκιμασίας. Στο καρκίνωμα του προστάτου, η θετική προβλεπτική ικανότητα αποτελεί καλύτερο τρόπο αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας των screening δοκιμασιών μολονότι και σ' αυτήν υπάρχουν διακυμάνσεις.

2.1. Δακτυλική εξέταση (ΔΕ): Πριν από τη δεκαετία του 1990, η ΔΕ ήταν η καθιερωμένη μέθοδος screening για το καρκίνωμα του προστάτου. Η ΔΕ δεν αναδεικνύει το 25%-35% των όγκων που δεν εντοπίζονται στα οπισθοπλάγια τμήματα του αδένου καθώς και τα T1 καρκινώματα, που εξ ορισμού δεν είναι ψηλαφητά. Η εφαρμογή της ως screening δοκιμασίας διπλασιάζει τις πιθανότητες ανάδειξης ενδοκαψικού καρκινώματος, ενώ αυξάνει στο τριπλάσιο έως εννεαπλάσιο τις πιθανότητες ανεύρεσης καρκινώματος με εξωκαψική επέκταση (κατά τεκμήριο ανεγχείρητου). Η θετική προβλεπτική ικανότητα της ΔΕ κυμαίνεται από 5%-30% (7-10) και φαίνεται να σχετίζεται μερικώς με την τιμή του PSA ορού. Έτσι, βρέθηκε 4,7%-4,8% για τιμές PSA από 1-2,5ng/ml, 14,2% για PSA 2,6ng/ml και 30,2% για PSA 4ng/ml (10). Η αρνητική προβλεπτική ικανότητα της ΔΕ είναι μικρότερη.

Δεν υπάρχουν ελεγχόμενες κλινικές μελέτες που να δείχνουν μείωση της νοσηρότητας ή θνησιμότητας από καρκίνωμα του προστάτου ως αποτέλεσμα της εφαρμογής ΔΕ ως μεθόδου screening, σε οποιαδήποτε ηλικία (11).

Συμπερασματικά, η αξία της ΔΕ ως screening δοκιμασίας είναι πολύ μικρή (12) και φαίνεται ότι η μόνη της χρησιμότητα είναι σε συνδυασμό με τον προσδιορισμό του PSA ορού.

2.2. PSA ορού: Πρόκειται για γλυκοπρωτεΐνη που παράγεται από τα καρκινικά όσο και τα φυσιολογικά προστατικά κύτταρα αν και τα καρκινικά παράγουν περισσότερο PSA ανά γραμμάριο ιστού απ'ό,τι ο φυσιολογικός ή υπερπλαστικός προστατικός ιστός. Η τιμή του PSA ορού εξαρτάται από το μέγεθος του προστάτου, την ηλικία του ατόμου και φυσικά την ύπαρξη καρκινώματος. Αξίζει να σημειωθεί, στο σημείο αυτό, ότι η τιμή του PSA παρουσιάζει αυτόματες διακυμάνσεις έτσι ώστε >40% των ατόμων που έχουν τιμή >4ng/ml έχουν φυσιολογικές τιμές σε μία ή περισσότερες μεταγενέστερες μετρήσεις. Η γνώση αυτή επιβάλλει την επιβεβαίωση του αυξημένου PSA σε δεύτερη μέτρηση πριν αποφασισθεί η εκτέλεση βιοψίας (13).

Ποια τιμή PSA πρέπει να θεωρείται παθολογική είναι αντικείμενο συζητήσεων. Φαίνεται να υπάρχει αξιολογή σύγκλιση απόψεων ως προς την αποδοχή της τιμής των 4ng/ml ως σημείου τομής μεταξύ φυσιολογικού και παθολογικού, με θετική προβλεπτική ικανότητα της τάξης του 26% (14). Εντούτοις, με σημείο τομής την τιμή των 4ng/ml, διαφεύγει η διάγνωση των περισσότερων καρκινωμάτων, σχεδόν των 2/3, κατά μία μελέτη (15). Αξίζει να σημειωθεί ότι τα διαφεύγοντα καρκινώματα δεν είναι υποχρεωτικά χωρίς κλινική σημασία, αφού σε πρόσφατη σκανδιναβική μελέτη, το 50% των καρκινωμάτων που αντιμετώπισθηκαν με ριζική προστατεκτομή είχε Gleason score >7, ακόμα και με PSA <4ng/ml (16). Στη μελέτη European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) έχει υιοθετηθεί η τακτική της εκτέλεσης βιοψίας σε όλες τις περιπτώσεις με PSA= 3ng/ml (17).

Προφανώς δεν υπάρχει απόλυτη τιμή PSA που μπορεί να διακρίνει με ακρίβεια μεταξύ καλοήθειας και καρκινώματος. Προσπάθειες βελτίωσης της διαφορικής διαγνωστικής ικανότητας του PSA περιλαμβάνουν: τιμές αναφοράς βάσει ηλικίας, την πυκνότητα του PSA (density), το ρυθμό αύξησης (velocity) και τη σχέση ελεύθερου κλάσματος προς το ολικό PSA. Δεν υπάρχουν αποδείξεις για την υπεροχή των τροποποιημένων αυτών δοκιμασιών, στην κλινική πράξη. Ενδείξεις ότι η προσθήκη του προσδιορισμού hK2 (human glandular kallikrein-2) μπορεί να αυξήσει την ειδικότητα του PSA (18,19) μένει να επιβεβαιωθούν.

Η θετική προβλεπτική ικανότητα του PSA κυμαίνεται από 17-64% (20,21) και εξαρτάται κυρίως από την τιμή του στον ορό. Μεταξύ 4ng/ml και 10ng/ml η θετική προβλεπτική ικανότητα είναι 21-22% και άνω 10ng/ml ανέρχεται σε 42-64% (22).

Παρά την έλλειψη συγκριτικών μελετών οι υπάρχουσες ενδείξεις είναι ότι το PSA έχει μεγαλύτερη ευαισθησία αλλά μικρότερη ειδικότητα από τη ΔΕ (8).

2.3. Διορθικό υπερηχογράφημα (ΔΥ): Παρά το ότι το ΔΥ είναι εξέταση εύκολα εκτελούμενη στο ιατρείο και γίνεται καλά ανεκτή από τον άρρωστο, έχει χαμηλή ευαισθησία και θετική προβλεπτική ικανότητα. Υπολογίζεται ότι εάν βιοψία προστάτου περιορίζεται μόνο στις περιπτώσεις με ύποπτα ευρήματα στο ΔΥ, θα είχε διαφύγει το 40% των καρκινωμάτων (9). Κατόπιν αυτού, το ΔΥ δεν συνιστά πρωταρχική μέθοδο screening.

2.4. Βιοψία προστάτου: Η βιοψία προστάτου δεν συνιστά δοκιμασία screening και έχει ένδειξη μόνον επί υπόπτου/θετικής ΔΕ ή PSA= 4ng/ml ή συνδυα-

σμού των δύο.

2.5. Συνδυασμός ΔΕ και PSA: Υπάρχουν ενδείξεις, προερχόμενες κυρίως από μη συγκριτικές μελέτες, ότι η συνδυασμένη εφαρμογή των δύο μεθόδων υπερτερεί της μεμονωμένης χρήσης καθεμιάς των δύο. Σε μελέτη που περιλάμβανε 6600 άνδρες >50 χρόνων, τα ποσοστά ανεύρεσης καρκινώματος ήταν 3,2% για τη ΔΕ, 4,6% για το PSA και 5,8% για τον συνδυασμό των δύο (9). Εντούτοις, δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι η εφαρμογή του συνδυασμού ΔΕ και PSA ελαττώνει τη νοσηρότητα ή θνησιμότητα από το καρκίνωμα του προστάτου.

3. Δυνατότητες Θεραπείας: Καρκινώματα του προστάτου που εμφανίζουν εξωπροστατική επέκταση ή, κατά μείζονα λόγο, περιοχικές λεμφαδενικές μεταστάσεις είναι ανίατα με τα σημερινά θεραπευτικά δεδομένα. Τα μόνα δυνητικά ιάσιμα καρκινώματα είναι τα ενδοπροστατικά καρκινώματα. Το θεμελιώδες, εντούτοις, και αναπάντητο, μέχρι σήμερα, ερώτημα είναι ποιο ποσοστό των διαγιγνωσκομένων, μέσω screening, καρκινωμάτων του προστάτου θα εξελιχθούν σε θανατηφόρα καρκινώματα. Η μακρά επιβίωση μετά ριζική θεραπεία μικρών ενδοπροστατικών καρκινωμάτων μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι τα εν λόγω νεοπλάσματα, δεν θα είχαν επιπτώσεις στο μήκος και την ποιότητα ζωής των αρρώστων. Αξίζει να αναφερθεί ότι, στις ΗΠΑ, πάνω από 25% των ριζικών προστατεκτομών αφορούν σε καρκινώματα <0,5cm, ενώ 72% εξ αυτών περιορίζονται στον προστατικό αδένα (23).

Οι δύο εναλλακτικές θεραπείες με στόχο την ίση είναι η ριζική προστατεκτομή και η ριζική ακτινοθεραπεία. Τα αποτελέσματα σε ό,τι αφορά στην επιβίωση φαίνεται να είναι ισοδύναμα μεταξύ των δύο και η επιλογή της μιας ή της άλλης θεραπευτικής μεθόδου, στην κλινική πράξη, δεν βασίζεται στα δημοσιευμένα δεδομένα αλλά υπαγορεύεται από την προτίμηση του θεράποντος γιατρού. Κατά κανόνα, οι ουρολόγοι συνιστούν ριζική προστατεκτομή και οι παθολόγοι-ογκολόγοι και ακτινοθεραπευτές ριζική ακτινοθεραπεία (24-26). Και οι δύο μέθοδοι συνοδεύονται από αξιολογες παρενέργειες και η υπάρχουσα βιβλιογραφία δεν παρέχει στοιχεία για την υπεροχή της μιας ή της άλλης σε αρρώστους των οποίων το καρκίνωμα έχει διαγνωσθεί στα πλαίσια screening. Το αναπάντητο ερώτημα είναι κατά πόσον είναι αποδεκτή η εφαρμογή θεραπειών με αβέβαια αποτελεσματικότητα και δεδομένη τοξικότητα σε αρρώστους, των οποίων τα καρκινώματα μπορεί ποτέ να μην δημιουργούσαν προβλήματα.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΟΥ SCREENING ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ

Η συζήτηση και η αξιολόγηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας, αναφορικά με την αποτελεσματικότητα του screening προγράμματος για το καρκίνωμα του προστάτου, εστιάζεται σε τρία ερωτήματα:

Ερώτημα 1^ο: Η εφαρμογή του screening οδηγεί στη διάγνωση του νεοπλασματος νωρίτερα από την εμφάνιση συμπτωμάτων; Η απάντηση στο ερώτημα αυτό είναι καταφατική.

Σε αναδρομική ανάλυση των δεδομένων της Physician Health Study, η ανεύρεση υψηλών επιπέδων PSA ορού οδήγησε στη διάγνωση επιθετικών καρκινωμάτων του προστάτου κατά μέσον όρο 5,4 χρόνια νωρίτερα (27).

Σε προοπτική μελέτη άνω των 10.000 ανδρών, ηλικίας >50, όσοι διαγνώστηκαν με βάση πρόγραμμα screening (δοκιμασία PSA) βρέθηκαν να έχουν συχνότερα καρκίνωμα εντοπισμένο στον προστατικό αδένα από ότι άτομα, στα οποία η διάγνωση έγινε με άλλη δοκιμασία π.χ. ΔΕ. Το ποσοστό των κλινικά και παθολογοανατομικά προχωρημένων καρκινωμάτων ήταν 37% με τη βοήθεια του προσδιορισμού του PSA έναντι 57% εκείνων που δεν διαγνώστηκαν με τη βοήθεια της PSA δοκιμασίας (28).

Με την ευρεία χρήση της PSA δοκιμασίας σε ασυμπτωματικά άτομα, στα τέλη της δεκαετίας του 1980, το ποσοστό των διαγιγνώσκόμενων ενδοπροστατικών καρκινωμάτων έχει αυξηθεί ενώ παράλληλα παρατηρήθηκε μείωση του αριθμού των μεταστατικών καρκινωμάτων κατά την πρωτοδιάγνωση (20,29).

Στο Τυρόλο της Αυστρίας, ο προσδιορισμός του PSA ήταν προσιτός από το 1993 σε όλα τα άτομα ηλικίας 45 έως 75 χρόνων. Μεταξύ 65.123 ασυμπτωματικών ανδρών αυτής της ηλικιακής κατανομής, μέτρηση του PSA ορού έγινε, στον πρώτο χρόνο, στο 32%. Το ποσοστό των ενδοπροστατικών καρκινωμάτων, κατά την πρωτοδιάγνωση, ανήλθε από 29% το 1993 σε 66% το 1997 (10).

Ερώτημα 2^ο: Αν η θεραπεία εφαρμοσθεί νωρίτερα ως αποτέλεσμα του screening, συνοδεύεται από βελτίωση των αποτελεσμάτων; Η απάντηση στο ερώτημα, μάλλον καταφατική, δεν μπορεί να θεωρηθεί κατηγορηματική.

Είναι γνωστόν ότι όταν το καρκίνωμα του προστάτου εκτείνεται πέραν της προστατικής κάψας είναι ανίατο με τις υπάρχουσες θεραπείες (ακτινοθεραπεία, ορμονοθεραπεία ή χημειοθεραπεία). Το γεγονός ότι το screening διαγιγνώσκει πιο συχνά ενδοπροστατικά καρκινώματα οδηγεί λογικά στο συμπέρασμα ότι μεγαλύτερο ποσοστό αρρώστων είναι

υποψήφιο για ριζικές θεραπείες με στόχο την ίαση. Πράγματι, η ευρεία χρήση του προσδιορισμού του PSA, σε ασυμπτωματικούς αρρώστους, που άρχισε τα τελευταία 15 χρόνια, είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση του αριθμού των αρρώστων που αντιμετωπίζονται με ριζική προστατεκτομή ή ριζική ακτινοθεραπεία με στόχο την ίαση και μείωση των περιπτώσεων χορήγησης ορμονοθεραπείας ως παρηγορικής θεραπείας (20,29).

Σε άλλες μελέτες αναφέρεται μείωση της θνητότητας από το καρκίνωμα του προστάτου, σε όλα τα κλινικά στάδια (10,30).

Σε πρόσφατη σημαντική σκανδιναβική μελέτη, που δημοσιεύθηκε στο New England Journal of Medicine, 695 αρρώστοι με αρχικά στάδια καρκινώματος του προστάτου αντιμετωπίστηκαν, μετά τυχαία προοπτική κατανομή, με ριζική προστατεκτομή ή απλή τακτική παρακολούθηση (watchful waiting). Με διάμεση παρακολούθηση 6,2 χρόνων, η ριζική προστατεκτομή μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο θανάτου από καρκίνωμα του προστάτου, την εμφάνιση απομακρυσμένων μεταστάσεων και τη συχνότητα τοπικοπεριοχικής υποτροπής (16).

Υπάρχουν, επομένως, βιβλιογραφικά δεδομένα που στηρίζουν την καταφατική απάντηση στο ερώτημα της χρησιμότητας της έγκαιρης διάγνωσης στη βελτίωση των θεραπευτικών αποτελεσμάτων. Οι επιφυλάξεις, εντούτοις, που διατυπώνονται είναι αξιοσημείωτες. Η θεμελιακή επιφύλαξη συνοψίζεται στο αναπάντητο, μέχρι σήμερα, ερώτημα τι ποσοστό των διαγιγνώσκόμενων με το screening καρκινωμάτων θα εξελίσσοντο σε απειλητικά, για τη ζωή του αρρώστου, καρκινώματα.

Σειρές αρρώστων με εντοπισμένα καρκινώματα προστάτου, που αντιμετωπίστηκαν με συντηρητικές προσεγγίσεις, έδειξαν ότι μόνο 9% των αρρώστων με ενδοπροστατικό καρκίνωμα είναι πιθανόν να πεθάνουν από το καρκίνωμα στα επόμενα 15 χρόνια (31).

Η μακρά επιβίωση, επομένως, μετά από ριζικές θεραπείες για μικρά ενδοπροστατικά καρκινώματα μπορεί να οφείλεται στο γεγονός και μόνο ότι οι βλάβες αυτές δεν θα είχαν ούτως ή άλλως αρνητικές επιπτώσεις στη διάρκεια και την ποιότητα της ζωής των εν λόγω αρρώστων.

Είναι σαφές ότι κεντρικός στόχος του screening του προστάτου δεν είναι η έγκαιρη διαπίστωση της ύπαρξης καρκινώματος, αυτής καθ'εαυτήν αλλά η εντόπιση ασυμπτωματικών αρρώστων που θα πέθαιναν ή θα νοσούσαν σοβαρά από το αδιάγνωστο καρκίνωμά τους, τα επόμενα 10-15 χρόνια.

Ερώτημα 3^ο: η εφαρμογή του screening συνοδεύε-

ται από μείωση της εκ του νεοπλάσματος θνησιμότητας;

Η απάντηση στο ερώτημα αυτό είναι αμφιλεγόμενη. Στις ΗΠΑ, η συχνότητα και θνησιμότητα από το καρκίνωμα του προστάτου αρχικά αυξήθηκαν και μετά παρουσίασαν πτώση και τα επιδημιολογικά αυτά στοιχεία παραλληλίσθησαν με την αύξηση της συχνότητας εφαρμογής του screening κατά την ίδια χρονική περίοδο (32-34). Μεταξύ 1994 και 2000, η θνησιμότητα από καρκίνωμα προστάτου παρουσίασε 4% μείωση ανά έτος (9,10) και η μείωση αυτή αποδόθηκε, εν μέρει τουλάχιστον, στην εφαρμογή screening προγραμμάτων από τη δεκαετία του 1980 (11,13,35).

Στην Αυστρία, η θνησιμότητα μειώθηκε κατά 42% μεταξύ 1994 και 1998, ενώ είχε παραμείνει σταθερή μεταξύ 1970 και 1993 (10).

Στο Quebec του Καναδά, υπολογίστηκε ότι εφαρμογή screening προγράμματος με ΔΕ και προσδιορισμό του PSA συνετέλεσε σε μείωση των θανάτων από καρκίνωμα του προστάτου κατά 67%. Μεταξύ των 38.056 ανδρών, που δεν υποβλήθηκαν σε screening, παρατηρήθηκαν 137 θάνατοι έναντι 5 μόνον θανάτων μεταξύ 8.137 ανδρών που υποβλήθηκαν σε screening (36).

Πριν το 1980, η θνησιμότητα από καρκίνωμα του προστάτου, ακολουθούσε αυξανόμενη καμπύλη στις περισσότερες αναπτυγμένες χώρες (37). Ακολούθως άρχισε να πέφτει σε όσες χώρες εφαρμόστηκαν εντατικά προγράμματα screening (38).

Τα παραπάνω στοιχεία μολονότι συνηγορητικά της υπόθεσης ότι η εφαρμογή προγραμμάτων screening συνοδεύεται από μείωση της θνησιμότητας από το καρκίνωμα του προστάτου, εμφανίζουν προβλήματα στην αξιολόγησή τους. Έτσι, η εφαρμογή εντατικού screening με PSA ορού, στις ΗΠΑ, συνοδεύτηκε από μείωση της θνησιμότητας από καρκίνωμα του προστάτου πλην παρόμοια μείωση της θνησιμότητας παρατηρήθηκε, κατά την ίδια χρονική περίοδο, και στο Ηνωμένο Βασίλειο και στην Ολλανδία, όπου δεν υπήρξαν τόσο εντατικά προγράμματα screening με PSA (17,39). Εξάλλου, η εφαρμογή εντατικού screening στην Αυστραλία δεν συνοδεύτηκε από μείωση της, εκ του νεοπλάσματος, θνησιμότητας (40,41). Παρόμοια έλλειψη συσχέτισης μεταξύ εντατικού screening με PSA και θνησιμότητας από καρκίνωμα του προστάτου παρατηρήθηκε σε μελέτη βασισμένη στα δεδομένα του Αρχείου Νεοπλασμάτων από την British Columbia (42). Σε ό,τι αφορά στα αναφερθέντα αποτελέσματα της μελέτης από το Quebec του Καναδά, η μελέτη εμφανίζει σοβαρά μεθοδολογικά προβλήματα που καθιστούν την αξιολόγηση των ευρη-

μάτων της επισφαλής. Έτσι, μεταξύ των >46.000 ατόμων που πληρούσαν τα κριτήρια επιλογής, 31.000 προσκλήθηκαν να συμμετάσχουν και εξ αυτών μόνο 7100 υποβλήθηκαν σε screening (ΔΕ και PSA). Από την ομάδα των ατόμων που αρχικά κατανεμήθηκαν σε screening μόνο το 23% υποβλήθηκε σε screening και η ανάλυση των αποτελεσμάτων αναγόμενη στο σύνολο των αρχικώς κατανεμηθέντων σε screening δείχνει μείωση της θνησιμότητας κατά 6% ενώ δεν αναφέρεται η συνολική θνησιμότητα (36). Έλλειψη συσχέτισης μεταξύ screening και θνησιμότητας παρατηρήθηκε και σε αναδρομική σύγκριση των αποτελεσμάτων εκ της εφαρμογής εντατικού προγράμματος screening και θεραπείας, κατά τη χρονική περίοδο 1988-1993, σε δύο διαφορετικές περιοχές των ΗΠΑ, το Seattle-Puget Sound και το Connecticut. Παρά το εντατικότερο screening στο Seattle, όπου η συχνότητα προσδιορισμού του PSA ήταν 5,39 φορές μεγαλύτερη και η συχνότητα προστατικών βιοψιών 2,2 φορές μεγαλύτερη απ' ό,τι στο Connecticut, δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά θνησιμότητας από καρκίνωμα του προστάτου στις δύο περιοχές μετά παρακολούθηση 11 χρόνων (43).

Τα αναφερθέντα αντικρουόμενα βιβλιογραφικά δεδομένα, σε συνδυασμό με τον επιβαλλόμενο σκεπτικισμό στην αξιολόγηση περιγραφικών επιδημιολογικών πληροφοριών, οδηγούν στο συμπέρασμα ότι η αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ εφαρμογής προγραμμάτων screening για το καρκίνωμα του προστάτου και μείωσης της θνησιμότητας από το νεόπλασμα δεν μπορεί να θεωρηθεί αποδεδειγμένη. Η εξαγωγή αξιόπιστων συμπερασμάτων δεν αναμένεται πριν από τη δημοσίευση των ευρημάτων δύο, ευρισκόμενων σε εξέλιξη, μελετών screening, της American Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial και της European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) (44,45). Τα αποτελέσματα των μελετών αυτών δεν θα είναι γνωστά πριν την παρέλευση αρκετών ακόμα χρόνων.

ΜΕΙΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΤΟΥ SCREENING

Οι κυριότερες αρνητικές παράμετροι ενός προγράμματος screening για το καρκίνωμα του προστάτου σχετίζονται με:

Τις μεθόδους screening: ο προσδιορισμός του PSA και η ΔΕ είναι μέθοδοι απλές, πραγματοποιούμενες στο εξωτερικό ιατρείο κι είναι καλά ανεκτές από τον εξεταζόμενο. Το διορθικό υπερηχογράφημα δεν αποτελεί πρωταρχική μέθοδο screening, αλλά κι αυτό συνιστά εξέταση που γίνεται στο εξωτερικό ιατρείο και είναι, κατά κανόνα, καλά ανεκτή.

Τη βιοψία προστάτου: Η βιοψία του προστατικού αδένου είναι εξέταση παρεμβατική που επίσης μπορεί να πραγματοποιηθεί σε εξωτερική βάση. Όταν γίνεται lege artis σπανίως παρουσιάζει επιπλοκές που να απαιτήσουν νοσηλεία (<1%) μπορεί, εντούτοις, να συνοδεύεται από άγχος και βαθμό δυσανεξίας. Σε μια σχετική μελέτη, οι μισοί από τους υποβληθέντες σε βιοψία προστάτου ανέφεραν κάποιο βαθμό δυσανεξίας (46).

Τη διαδικασία διερεύνησης μετά από ύποπτο screening: Η απαιτούμενη διερεύνηση προκειμένου να επιβεβαιωθεί ή να αποκλεισθεί το ενδεχόμενο κακοήθειας συνεπάγεται ψυχολογικό φόρτο διαφορετικής έντασης ανάλογα με την προσωπικότητα του κάθε ατόμου αλλά παρόντα στην πλειονότητα των περιπτώσεων. Ακόμα και ο αρνητικός έλεγχος δεν εφησυχάζει όλα τα άτομα. Αναφέρεται ότι ορισμένα άτομα αναπτύσσουν χρόνια αγχώδη συνδρομή ακόμα και μετά αρνητική προστατική βιοψία προφανώς εξαιτίας του σχετικά υψηλού ποσοστού ψευδώς αρνητικών βιοψιών (46).

Τον κίνδυνο υπερδιάγνωσης: Ως υπερδιάγνωση εν προκειμένω ορίζεται η ανάδειξη, με το screening, καρκινωμάτων που δεν θα αποκτούσαν κλινική σημασία. Η υποβολή των ασυμπτωματικών αυτών αρρώστων σε θεραπείες με συγκεκριμένους κινδύνους και αμφίβολα αποτελέσματα θεωρείται από πολλούς μη αποδεκτή τακτική (47,48). Ο κίνδυνος υπερδιάγνωσης αποκτά ιδιαίτερη σημασία επειδή οδηγεί σε επιθετικές θεραπείες σε αρρώστους που δεν απειλείται η ζωή τους από το ανευρεθέν, με το screening, ενδοπροστατικό καρκίνωμα. Έτσι, ενώ ο διά βίου κίνδυνος ανάπτυξης καρκινώματος του προστάτου είναι σήμερα 16,6%, ο κίνδυνος θανάτου από τη νόσο είναι 3% (3).

Ο κίνδυνος υπερδιάγνωσης υπογραμμίζεται και από τα εξής στοιχεία:

- σε μελέτη που χρησιμοποίησε μαθηματικά πρότυπα PSA screening υπολογίστηκε ότι, με βάση τα επίσημα στατιστικά δεδομένα SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) του National Cancer Institute των ΗΠΑ, 29% των καρκινωμάτων που διαγνώστηκαν σε λευκούς και 44% σε έγχρωμους υπερδιαγνώστηκαν (49)
- σε άλλη μελέτη που εφάρμοσε την ίδια τεχνική στα αποτελέσματα της European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer, υπολογίστηκε ότι, ετήσιο screening σε άνδρες ηλικίας 55 έως 67, θα οδηγούσε σε 50% υπερδιάγνωση καρκινώματος του προστάτου (50).

Τους κινδύνους εκ της θεραπείας: Η θνητότητα της ριζικής προστατεκτομής δεν είναι μεγαλύτερη του

0,5% σε νεότερα άτομα και ανέρχεται στο 1% σε άτομα ηλικίας άνω των 75 χρόνων (51).

Την ποιότητα ζωής: Η ριζική προστατεκτομή συνοδεύεται από σοβαρή διαταραχή της στυτικής λειτουργίας σε ποσοστά που κυμαίνονται από 20-70% και 10-90% (52-54). Ακράτεια ούρων σοβαρού βαθμού αναφέρεται σε 2-5% (55) ενώ κάποιου βαθμού απώλειες ούρων περιγράφονται στο 15-50% (53). Η ριζική ακτινοθεραπεία συνοδεύεται ωσαύτως από διαταραχές της στυτικής λειτουργίας στο 20-45% των περιπτώσεων, ακράτεια ούρων ή κάποιου βαθμού απώλειες ούρων στο 2-16% και διαταραχές της λειτουργίας του εντέρου στο 6-25% (52,56).

Οι παραπάνω αρνητικές παράμετροι επηρεάζουν ουσιαστικά την ποιότητα ζωής των αρρώστων και πρέπει να λαμβάνονται υπόψη στη λήψη αποφάσεων, δεδομένης της έλλειψης ισχυρών δεδομένων ότι η εφαρμογή screening προγραμμάτων βελτιώνει τη χωρίς νόσο επιβίωση.

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΟΥ SCREENING ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ

Εφόσον προκριθεί η εφαρμογή προγράμματος screening για το καρκίνωμα του προστάτου, πρέπει να προσδιορισθεί η τακτική στα εξής πρακτικά ερωτήματα:

Ηλικία έναρξης του screening: Σύμφωνα με υπάρχουσες κατευθυντήριες οδηγίες επίσημων επιστημονικών οργανισμών και εμπειρογνομώνων, η συζήτηση για συμμετοχή σε πρόγραμμα screening πρέπει να αρχίζει από την ηλικία των 50 χρόνων. Συμμετοχή σε screening δεν πρέπει να ενθαρρύνεται σε άτομα που έχουν προσδόκιμο επιβίωσης, λόγω συμπαρομαρτούσας παθολογίας, μικρότερο των 10 χρόνων. Αντιθέτως, άτομα με οικογενειακό ιστορικό καρκινώματος του προστάτου πρέπει να προτρέπονται να αρχίσουν το screening από την ηλικία των 40-45 χρόνων (57,58).

Μέθοδοι και συχνότητα του screening: Οι συνιστώμενες πρωταρχικές μέθοδοι screening είναι η ΔΕ και ο προσδιορισμός του PSA (57,58).

Αναφορικά με τη συχνότητα, μολονότι η πρακτική του ετήσιου προσδιορισμού του PSA είναι ευρέως διαδεδομένη, υπάρχουν βιβλιογραφικά στοιχεία που δείχνουν ότι, μετά το αρχικό screening, οι πιθανότητες ανάδειξης καρκινώματος προστάτου και η θετική προβλεπτική ικανότητα του PSA μειώνονται δραστηρικά. Σε μελέτη screening, στην οποία συμμετείχαν 10.248 άτομα, η θετική προβλεπτική ικανότητα του PSA, για τιμές μεταξύ 4 και 9,9ng/ml, μειώθηκε από 22% σε 2% κατά τον 4^ο προσδιορισμό ενώ για τιμές PSA= 10ng/ml μειώθηκε από 57% σε 4% (59). Εξάλ-

λου, στην ίδια μελέτη, η ανάδειξη καρκινώματος του προστάτου μειώθηκε από 3% σε λιγότερο από 1% με τις επανειλημμένες μετρήσεις.

Σύμφωνα με τα συμπεράσματα ειδικής προς τούτο μελέτης, η πλέον αποδοτική στρατηγική θεωρείται η έναρξη screening στις ηλικίες 40 και 45 και ακολούθως κάθε δύο χρόνια, από τα 50 έως τα 75 (60).

Ενδείξεις για βιοψία προστάτου: Όλα τα άτομα με παθολογικά ευρήματα κατά τη ΔΕ πρέπει να αποστέλλονται για κατευθυνόμενη βιοψία προστάτου. Η ένδειξη για βιοψία με βάση την τιμή του PSA, δεν είναι εξίσου σαφής. Πέραν των συζητήσεων για την τιμή τομής μεταξύ φυσιολογικού και παθολογικού, το θέμα περιπλέκεται περισσότερο από την αναφερθείσα ήδη βιολογική μεταβλητότητα των επιπέδων του PSA ορού (35,61). Σειρά άλλων παραγόντων μπορεί να ευθύνεται για παροδικές αυξήσεις των τιμών του PSA όπως εκσπερμάτιση, φλεγμονές προστάτου, τραυματισμοί περινέου κ.ά.

Η συνήθης πρακτική είναι, άτομα με τιμή PSA 4ng/ml, που επιβεβαιώνεται σε δεύτερη μέτρηση, να αποστέλλονται για βιοψία. Πέραν τούτου, βιοψία προστάτου ενδείκνυται και με τιμή <4ng/ml με βάση την πυκνότητα του PSA, τον ρυθμό αύξησης του PSA, τη σχέση ελεύθερο κλάσμα προς ολικό PSA ή την τιμή αναφοράς για την ηλικία. Οσαύτως, άτομα με τιμή PSA <4ng/ml που εμφανίζουν αύξηση της τιμής >0,75ng/ml ανά έτος, επιβεβαιωμένη σε τρεις μετρήσεις μέσα σε 12-24 μήνες, πρέπει να υποβάλλονται σε βιοψία προστάτου (62).

Επανάληψη βιοψίας: Αρνητικό αποτέλεσμα της βιοψίας δεν σημαίνει πάντοτε απουσία καρκινώματος του προστάτου εξ ου η AUA (American Urologic Association) συνιστά όλα τα άτομα με αρνητική βιοψία να συμμετέχουν εφεξής σε πρόγραμμα screening (58).

Διακοπή του screening: Μολονότι δεν φαίνεται να υπάρχει ομοφωνία σχετικά με το πότε πρέπει να διακόπτεται το screening για το καρκίνωμα του προστάτου, οι περισσότεροι συμφωνούν στη διακοπή του σε όσα άτομα αναπτύσσουν συμπαρομαρτούσες σοβαρές παθολογικές καταστάσεις. Δεν υπάρχει συμφωνία για τον καθορισμό ορίου ηλικίας, αλλά γίνεται δεκτό ότι το screening είναι απίθανο να ωφελήσει άτομα με προσδόκιμο επιβίωσης κάτω των 10 χρόνων και, κατά συνέπεια, οι υπάρχουσες κατευθυντήριες οδηγίες δεν συνιστούν εφαρμογή screening προγραμμάτων σε άτομα ηλικίας >75 χρόνων.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Με τα σημερινά δεδομένα, δεν είναι βέβαιον ότι η

εφαρμογή screening προγραμμάτων στο καρκίνωμα του προστάτου μειώνει τη νοσηρότητα και θνησιμότητα από το νεόπλασμα. Εξάλλου, δεν είναι αποδεδειγμένο ότι τα οποιαδήποτε οφέλη από το screening υπερβαίνουν τις δυνητικές δυσμενείς επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής. Π.χ. από 1.000.000 άνδρες ηλικίας >50 χρόνων, 110.000 με αυξημένα επίπεδα PSA ορού θα υποστούν την ψυχική δοκιμασία της πιθανότητας να πάσχουν από καρκίνο, 90.000 θα υποβληθούν σε βιοψία προστάτου και 20.000 θα βρεθεί τελικώς να έχουν καρκίνωμα προστάτου (47). Αν 10.000 εκ των τελευταίων αυτών υποβληθούν σε ριζική προστατεκτομή, περίπου 10 θα πεθάνουν από την εγχείρηση, 300 θα παρουσιάσουν σοβαρού βαθμού ακράτεια ούρων και περίπου 4.000 θα εμφανίσουν σεξουαλική ανικανότητα, ακόμα και στα καλύτερα χειρουργικά κέντρα (47). Να σημειωθεί, επιπροσθέτως, ότι ο αριθμός των ατόμων στα οποία το καρκίνωμα του προστάτου θα είχε σοβαρές επιπτώσεις στη ζωή τους είναι άγνωστος.

Η εφαρμογή, κατόπιν τούτων, screening προγραμμάτων σε ορισμένες χώρες και η ενθουσιώδης προτροπή, από αρκετούς επαγγελματίες υγείας, για περιοδικό προσδιορισμό του PSA ορού, βασίζονται περισσότερο στην υποκειμενική αισιόδοξη εκτίμηση ότι ριζική χειρουργική θεραπεία μικρών ενδοπροστατικών καρκινωμάτων συνοδεύεται από καλύτερη πρόγνωση παρά στην ύπαρξη τεκμηριωμένης γνώσης περί τούτου.

Η αξιολόγηση του screening θα πρέπει να γίνει κυρίως σε συσχέτιση προς δύο ομάδες αρρώστων:

- εκείνους, στους οποίους το αναδειχθέν εγκαίρως καρκίνωμα του προστάτου δεν θα συνοδευόταν από αυξημένη θνητότητα ή νοσηρότητα, κατά τη διάρκεια της ζωής τους. Οι "άρρωστοι" αυτοί εκτίθενται στους κινδύνους μιας μη αναγκαίας θεραπείας,
- εκείνους, στους οποίους χορηγείται αποτελεσματική θεραπεία, την οποία δεν θα ελάμβαναν αν δεν είχαν υποβληθεί στο screening. Η ομάδα αυτή αρρώστων πράγματι ωφελείται από το screening.

Με βάση τις υπάρχουσες δυνατότητες, δεν υπάρχει τρόπος διαπίστωσης των δύο παραπάνω ομάδων και τούτο αδυνατίζει σημαντικά την άποψη όσων υποστηρίζουν τη χρησιμότητα της εφαρμογής screening προγραμμάτων. Είναι, εντούτοις, πιθανόν η κατάσταση αυτή να ανατραπεί στο μέλλον. Μέχρι τότε, δεν υπάρχει επιστημονική βάση για την εφαρμογή τακτικού screening εκτός ερευνητικών προγραμμάτων. Τα ελλείποντα στοιχεία μελετών τυχαίας κατανομής αναμένεται να προκύψουν, μετά αρκετά χρόνια, με τη συμπλήρωση των δύο μεγάλων προο-

πτικών μελετών της American Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial και της European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) που βρίσκονται ήδη σε εξέλιξη (44,45). Προκαταρκτικά αποτελέσματα εκ της ERSPC δείχνουν ότι το screening έχει ευνοϊκά αποτελέσματα στη δυνατότητα ανεύρεσης του καρκινώματος σε αρχικά στάδια, αλλά οι επιπτώσεις του στη θνησιμότητα και νοσηρότητα δεν είναι ακόμα γνωστές (63,64).

ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ

Η προηγηθείσα ανασκόπηση και αξιολόγηση των βιβλιογραφικών δεδομένων οδηγεί αναπόφευκτα στο συμπέρασμα ότι δεν υπάρχουν αδιαμφισβήτητα επιστημονικά στοιχεία για τη χρησιμότητα και αποτελεσματικότητα της εφαρμογής προγραμμάτων screening στο καρκίνωμα του προστάτου. Δεν εκπλήσσει, επομένως, το γεγονός ότι δεν υπάρχει ομοφωνία μεταξύ των, ανά τον κόσμο, μεγάλων επιστημονικών οργανώσεων, φορέων και επιστημονικών εταιρειών σε ό,τι αφορά στις διατυπούμενες κατευθυντήριες οδηγίες για screening στο καρκίνωμα του προστάτου. Χάριν της πληρότητας και μόνον της παρούσας ανασκόπησης παρατίθενται οι απόψεις των κυριότερων, ειδικών περί το θέμα, οργανώσεων:

- Η United States Preventive Services Task Force δεν συνησιτά την τακτική περιοδική εξέταση με προσδιορισμό του PSA ή ΔΕ
- Η Canadian Task Force on Preventive Health Care δεν συνησιτά τακτική περιοδική εξέταση με PSA ή ΔΥ και βρίσκει ανεπαρκή τα στοιχεία για screening με ΔΕ.
- Η American Cancer Society (ACS) τονίζει τη σκοπιμότητα της υπεύθυνης πληροφόρησης των ανδρών σχετικά με τα πλεονεκτήματα και τους κινδύνους του screening. Τάσσεται υπέρ της παροχής δυνατότητας ΔΕ και προσδιορισμού PSA στους άνδρες >50 χρόνων με προσδόκιμο επιβίωσης 10 χρόνων, τουλάχιστον. Τονίζει τη σκοπιμότητα έναρξης του screening στην ηλικία των 45 χρόνων, σε άτομα υψηλού κινδύνου για εμφάνιση καρκινώματος του προστάτου. Επίσης, συνησιτά τακτικό προσδιορισμό PSA ορού στά άτομα που αφήνουν την απόφαση στο γιατρό τους.
- Η American Urological Association (AUA) συντάσσεται με τις οδηγίες της ACS.
- Το American College of Physicians (ACP) συνησιτά, αντί της εφαρμογής screening προγράμματος σε όλους τους άνδρες >50 χρόνων, να ενημερώνονται τα εν λόγω άτομα για τα δυνητικά οφέλη και τις γνωστές δυσμενείς επιπτώσεις του screening,

της διάγνωσης και της θεραπείας και να εξατομικεύεται η απόφαση ανάλογα με τη θέση που υιοθετεί ο ενδιαφερόμενος.

- Σημαντικός αριθμός ευρωπαϊκών επιστημονικών οργανισμών και ομάδων τάσσονται αντίθετοι με την εφαρμογή screening για το καρκίνωμα του προστάτου εν αναμονή των αποτελεσμάτων των, σε εξέλιξη, προοπτικών κλινικών μελετών τυχαίας κατανομής.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. PDQ-NCI.
2. Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000: the global picture. *Eur J Cancer* 2001, 37(Suppl):S4-66.
3. Jemal A, Tiwari RC, Murray T, et al. Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin* 2004, 54(1):8-29.
4. Ries LA, Eisner MP, Cosary CL, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1973-1999. eds. National Cancer Institute. Bethesda, MD 2002.
5. von Eschenbach A, Ho R, Murphy GP, et al. American Cancer Society guidelines for early detection of prostate cancer. *Cancer* 1997, 80:1805-1807.
6. Office for National Statistics. 1993 Cancer statistics: registrations. London: Stationary Office, 1999.
7. Pedersen KV, Carlsson P, Vanenhurst E, et al. Screening for carcinoma of the prostate by digital rectal examination in a randomly selected population. *BMJ* 1990, 300(6731):1041-1044.
8. Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology* 1993, 42(4):365-374.
9. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: Results of a multicenter clinical trial of 6.630 men. *J Urol* 1994, 151(5):1283-1290.
10. Yamamoto T, Ito K, Ohi M, et al. Diagnostic significance of digital rectal examination and transrectal ultrasonography in men with prostate-specific antigen levels of 4ng/ml or less. *Urology* 2001, 58(6):994-998.
11. Krahn MD, Mahoney JE, Eckman MH, et al. Screening for prostate cancer. A decision analytic view. *JAMA* 1994, 272(10):773-780.
12. Reissigl A, Pointer J, Horninger W, et al. PSA-based screening for prostate cancer in asymptomatic younger males: pilot study in blood donors. *Prostate* 1997, 30:20-25.
13. Eastham JA, Riedel E, Scardino PT, et al. Variation of serum prostate-specific antigen levels: an evaluation of year to year fluctuations. *JAMA* 2003, 289(20):2695-2700.
14. Maattanen L, Auvinen A, Stenman U-H, et al. European randomised study of prostate cancer screening: first year results of the Finnish trial. *Br J Cancer* 1999,

- 79:1210-1214.
15. Kranse R, Beemsterboer P, Rietbergen J, et al. Predictors for biopsy outcome in the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (Rotterdam region). *Prostate* 1999, 39:316-322.
 16. Holmberg L, Bill-Axelson A, Helgesen F, et al. A randomised trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. *New Engl J Med* 2002, 347:781-789.
 17. Schröder FH, Wildhagen MF. Screening for prostate cancer: evidence and perspectives. *BJU Int* 2001, 88:811-817.
 18. Partin AW, Catalona WJ, Finlay JA, et al. Use of human glandular kallikrein 2 for the detection of prostate cancer: preliminary analysis. *Urology* 1999, 54(5):839-845.
 19. Becker C, Piironen T, Pettersson K, et al. Testing in serum for human glandular kallikrein 2 and free and total prostate specific antigen in biannual screening for prostate cancer. *J Urol* 2003, 170(4):1169-1174.
 20. Coley CM, Barry MJ, Fleming C, et al. Early detection of prostate cancer. Part I: Prior probability and effectiveness of tests. *Ann Intern Med* 1997, 126(5):394-306.
 21. Meigs JB, Barry MJ, Oesterling JE, et al. Interpreting results of prostate specific antigen testing for early detection of prostate cancer. *J Gen Intern Med* 1996, 11(9):505-512.
 22. Maattanen L, Auvinen A, Stenman UH, et al. Three-year results of the Finnish prostate cancer screening trial. *J Natl Cancer Inst* 2001, 93(7):552-553.
 23. Carter HB, Sauvageot, Walsh PC, et al. Prosective evaluation of men with T1c adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 1997, 157:2206-2209.
 24. Fowler FJ, McNaughton-Collins M, Albertsen PC, et al. Comparison of recommendations by urologists and radiation oncologists for treatment of clinically localised prostate cancer. *JAMA* 2000, 283:3217-3222.
 25. Donovan JL, Frankel S, Gillatt D, et al. Dilemmas in treating early prostate cancer: the evidence and a questionnaire survey of consultant urologists in the UK. *BMJ* 1999, 318:299-300.
 26. Hanna CL, Mason MD, Donovan JL, et al. Clinical oncologists favour radical radiotherapy for localised prostate cancer: a questionnaire survey study. *Br J Urol Int* 2002, 90:558-560.
 27. Garnick MB, Fair WR. Prostate cancer: Emerging concepts. Part I. *Ann Int Med* 1996, 125(2):118-125.
 28. Punglia RS, D' Amico AV, Catalona WJ, et al. Effect of verification bias on screening for prostate cancer by measurement of prostate-specific antigen. *N Engl J Med* 2003, 349(4):335-342.
 29. Keetch DW, Catalona WJ, Smith DS. Serial prostate biopsies in men with persistently elevated serum prostate specific antigen values. *J Urol* 1994, 151(6):1571-1574.
 30. Chodac GW, Keller P, Schoenberg HW. Assessment of screening for prostate cancer using the digital rectal examination. *J Urol* 1989, 141(5):1136-1138.
 31. Albertsen PC, Fryback DG, Storer BE, et al. Long term survival among men with conservatively treated localised prostate cancer. *JAMA* 1995, 274: 626-631.
 32. Hankey BF, Feuer EJ, Clegg LX, et al. Cancer Surveillance series: interpreting trends in prostate cancer incidence, mortality and survival rates. *J Natl Cancer Inst* 1999, 91:1017-1024.
 33. Farkas A, Schneider D, Perrotti M, et al. National trends in the epidemiology of prostate cancer, to 1994: evidence for the effectiveness of PSA screening. *Urology* 1973, 52:444-448.
 34. Littrup PJ. Future benefits and cost-effectiveness of prostate carcinoma screening. *Cancer* 1997, 80:1864-70.
 35. Nixon RG, Wener MH, Smith KM, et al. Biological variation of prostate specific antigen levels in serum: an evaluation of day to day physiological fluctuations in a well-defined cohort of 24 patients. *J Urol* 1997, 157(6):2183-2190.
 36. 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(2):83-91.
 37. Hsing AW, Tsao L, Devesa SS. International trends and patterns of prostate cancer incidence and mortality. *Int J Cancer* 2000, 85:60-67.
 38. Mettling CJ, Murphy GP. Why is the prostate cancer death rate declining in the United States? *Cancer* 1998, 82:249-251.
 39. Oliver SE, Gunnell D, Donovan JL. Comparison of trends in prostate cancer mortality in England and Wales and the USA. *Lancet* 2000, 335:1788-1789.
 40. Slevin TJ, Donnelly N, Clarkson JP, et al. Prostate cancer testing: behaviour, motivation and attitudes among western Australian men. *Med J Aust* 1998, 171:185-188.
 41. Smith DP, Armstrong BK. Prostate-specific antigen testing in Australia and association with prostate cancer incidence in New South Wales. *Med J Aust* 1998, 169:17-20.
 42. Coldman AJ, Phillips N, Pickles TA. Trends in prostate cancer incidence and mortality: an analysis of mortality change by screening intensity. *CMAJ* 2003, 168(1):31-35.
 43. Lu-Yao G, Albertsen PC, Stanford JL, et al. Natural experiment examining impact of aggressive screening and treatment on prostate cancer mortality in two fixed cohorts from Seattle and Connecticut. *BMJ* 2002, 325(7367):740.
 44. Cohagan Jk, Prorok PC, Hayes RB, et al. The Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial of the National Cancer Institute: history, organization and status. *Control Clin Trials* 2000, 21(6 suppl):251S-272S.
 45. Schroder FH. The European Screening Study for Prostate Cancer. *Can J Oncol* 1994, 4(suppl 1):102-105.
 46. Klotz LH. PSA-dynia and other PSA-related syndromes: a new epidemic - a case history and taxonomy. *Urology* 1997, 50(6):831-832.

47. Frankel S, Smith GD, Donovan J, et al. Screening for prostate cancer. *Lancet* 2003, 361:1122-1128.
48. Smith DG, Egger M. Who benefits from medical interventions? *BMJ* 1994, 308:72-74.
49. Etzioni R, Penson DF, Legler JM, et al. Overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: lessons from US prostate cancer incidence trends. *J Natl Cancer Inst* 2002, 94(13):981-990.
50. Draisma G, Boer R, Otto SJ, et al. Lead time and over-detection due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003, 95(12):868-878.
51. Begg CB, Riedel ER, Bach PB, et al. Variations in morbidity after radical prostatectomy. *N Engl J Med* 2002, 346(15):1138-1144.
52. Harris R, Lohr KN. Screening for prostate cancer: an update of the evidence for the US Preventive Services Task Force. *Ann Int Med* 2002, 137(11):917-929.
53. Stanford JL, Feng Z, Hamilton AS, et al. Urinary and sexual function after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 2000, 283:354-360.
54. Siegel T, Moul JW, Spevak M, et al. The development of erectile dysfunction in men treated for prostate cancer. *J Urol* 2001, 165:430-435.
55. Weldon VE, Tavel FR, Neuwirth H. Continence, potency and morbidity after radical perineal prostatectomy. *J Urol* 1997, 158:1470-1475.
56. Hamilton AS, Stanford JL, Gilliland FD, et al. Health outcomes after external-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer: results from the Prostate Cancer Outcomes Study. *J Clin Oncol* 2001, 19(9):2517-2526.
57. Smith RA, von Eschenbach AC, Wender R, et al. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer: update of early detection guidelines for prostate, colorectal and endometrial cancers. Also: update 2001-testing for early lung cancer detection. *CA Cancer J Clin* 2001, 51(1):38-75.
58. Carroll P, Coley C, McLeod D, et al. Prostate-specific antigen best practice policy- part I: early detection and diagnosis of prostate cancer. *Urology* 2001, 57(2):217-224.
59. Smith DS, Catalona WJ, Herschman JD. Longitudinal screening for prostate cancer with prostate-specific antigen. *JAMA* 1996, 276(16):1309-1315.
60. Ross KS, Carter HB, Pearson JD, et al. Comparative efficiency of prostate-specific antigen screening strategies for prostate cancer detection. *JAMA* 2000, 284(11):1399-1405.
61. Prestigiacomo AF, Stamey TA. Physiological variation of serum prostate specific antigen in the 4.0 to 10.0ng/ml range in male volunteers. *J Urol* 1996, 155(6):1977-1980.
62. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines (2004). www.nccn.org/professionals/physician_gls.
63. Potosky AL, Miller BA, Albertsen PC, et al. The role of increasing detection in the rising incidence of prostate cancer. *JAMA* 1995, 273(7):548-552.
64. Hugosson J, Aus G, Lilja H, et al. Results of a randomised, population-based study of biennial screening using serum prostate-specific antigen measurement to detect prostate carcinoma. *Cancer* 2004, 100(7): 1397-1405.

Η θέση της ριζικής προστατεκτομής στη θεραπεία του καρκίνου του προστάτη

Χ Σύρμος, Π Παπαδανιήλ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος του προστάτη είναι η πιο συχνή κακοήθης νόσος στον άνδρα και η δεύτερη αιτία θανάτου από καρκίνο (1,2). Από τις αρχές της δεκαετίας του 1990, η χρήση του PSA ως screening test και η βελτίωση των μεθόδων θεραπείας, έχουν οδηγήσει σε θεαματικές αλλαγές σ' ό,τι αφορά στην επίπτωση της νόσου, το στάδιο τη στιγμή της διάγνωσης και τη θνητότητα από αυτή (3). Οι προσπάθειες για να ελαττωθεί η νοσηρότητα και η θνητότητα από τη νόσο εστιάζονται: α) στην πρώιμη διάγνωση της νόσου, μέσω προγραμμάτων μαζικού πληθυσμιακού ελέγχου, σε στάδια που μπορούν να αντιμετωπιστούν ριζικά, β) στη βελτίωση των μεθόδων ριζικής αντιμετώπισης και γ) στην προσπάθεια ελάττωσης της συχνότητας της νόσου (4).

Η ευρεία αποδοχή του PSA είναι κυρίως υπεύθυνη για τη μεγάλη αύξηση ανίχνευσης του καρκίνου του προστάτη κατά την προηγούμενη δεκαετία αν και συνυπάρχει πραγματική αύξηση των πασχόντων από καρκίνο του προστάτη (3,5). Η χρήση όμως του PSA για το μαζικό έλεγχο του γενικού πληθυσμού (screening) εξακολουθεί να είναι αμφιλεγόμενη. Οι αντιρρήσεις σχετίζονται με την αμφίβολη επίδραση στη συνολική θνητότητα από τη νόσο, τις ψυχολογικές επιπτώσεις στα άτομα που συμμετέχουν σε τέτοια προγράμματα και το υψηλό κόστος (4). Από εννέα αμερικανικούς οργανισμούς που ασχολούνται με θέματα υγείας, μόλις τρεις συνηγορούν υπέρ του ελέγχου ρουτίνας για τον καρκίνο του προστάτη (6). Οι υπερασπιστές του υποστηρίζουν ότι το screening οδηγεί σε πρώιμη διάγνωση της νόσου και κατά συνέπεια αυξημένο αριθμό ασθενών με όγκους, οι οποίοι μπορούν να αντιμετωπιστούν ριζικά. Αντιθέτως, οι πολέμιοι του ελέγχου ρουτίνας υποστηρίζουν ότι δεν υπάρχει καμία απόδειξη πως η πρώιμη διάγνωση οδη-

γεί σε μεταβολές στη θνητότητα από τον καρκίνο του προστάτη, και πως οδηγούμαστε σε καταστάσεις "υπερανίχνευσης" και "υπερθεραπείας" της νόσου (7). Οι συστάσεις της American Cancer Society, της American Urological Association και του American College of Physicians δίνουν ιδιαίτερη έμφαση στην καλή ενημέρωση των ασθενών από τα ενδεχόμενα οφέλη και κινδύνους της πρώιμης διάγνωσης και θεραπείας του καρκίνου του προστάτη. Οι δύο πρώτες συνιστούν ετήσιο έλεγχο με PSA και δακτυλική σε όλους τους άντρες >50 ετών και στις ομάδες υψηλού κινδύνου (συγγενείς πρώτου βαθμού ασθενών, Αφροαμερικανοί) σε ηλικία >40 ετών (8). Αντιθέτως η τρίτη συνιστά οι παροχείς υγείας να βοηθούν τους ασθενείς να επιλέγουν συνειδητά τον έλεγχο ή όχι διότι θεωρεί ότι το screening δεν είναι ακόμη αρκετά ώριμο (9).

Κανένας όμως δεν είναι αντίθετος στην πρώιμη διάγνωση της νόσου μέσω της χρήσης του PSA και της δακτυλικής εξέτασης του προστάτη. Πληθυσμό στόχο αποτελούν άνδρες 50 ετών και άνω με προσδόκιμο επιβίωσης τουλάχιστον δεκαετίας (10). Ένα σημαντικό μεγαλύτερο ποσοστό ανδρών διαγιγνώσκεται με κλινικά εντοπισμένο καρκίνο του προστάτη ο οποίος είναι δυνατό να ιαθεί. Η ριζική προστατεκτομή και η ακτινοθεραπεία αποτελούν αποδεκτές θεραπευτικές επιλογές για άνδρες με κλινικά εντοπισμένο καρκίνο του προστάτη. Τα δεδομένα αποδεικνύουν σαφή υπεροχή της πρώτης σε ό,τι αφορά στη δεκαετή επιβίωση (11,12). Βέβαια, με την πρόοδο της τεχνολογίας και την εφαρμογή τεχνικών όπως η σύμμορφη τρισδιάστατη ακτινοθεραπεία (3D CRT) και η ρυθμιζόμενη έντασης ακτινοβολία (IMRT), οι ακτινοθεραπευτές έχουν βελτιώσει τα ποσοστά τοπικού ελέγχου χωρίς σημαντική αύξηση στην επίπτωση και τη βαρύτητα των επιπλοκών (13). Αυτή τη στιγμή δεν υπάρχουν δεδομένα μακροχρόνιας - δεκαετούς παρακολούθησης των ασθενών μετά την εφαρμογή των νεότερων τεχνικών ακτινοθεραπείας, ούτως ώστε αυτές να συγκριθούν με το χρυσό κανόνα της ριζι-

κής προστατεκτομής (14).

ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ

Για τη σταδιοποίηση του καρκίνου του προστάτη έχει καθιερωθεί το σύστημα TNM (WHO Classification). Από τη στιγμή που έχει τεθεί ιστολογικά η διάγνωση του αδενοκαρκινώματος του προστάτη, είναι επιτακτική ανάγκη να καθοριστεί η έκταση της νόσου, με στόχο α) να γίνει μία πρόβλεψη για την πρόγνωση της νόσου και β) να γίνει η κατάλληλη επιλογή της θεραπείας. Η προ της θεραπείας σταδιοποίηση, αν και δεν επαληθεύεται πάντα, διαχωρίζει τον κλινικά εντοπισμένο καρκίνο του προστάτη από τον τοπικά προχωρημένο και τον μεταστατικό, αποτελεί δε τον ακρογωνιαίο λίθο για την επίτευξη των ανωτέρω στόχων (15).

Στην επιλογή της κατάλληλης θεραπείας των ασθενών με καρκίνο του προστάτη θα πρέπει να ληφθούν υπόψη: α) το κλινικό στάδιο της νόσου (όπως αυτό καθορίζεται από τη δακτυλική εξέταση προστάτη-ΔΕΠ), β) το PSA τη στιγμή της διάγνωσης, γ) το Gleason score της βιοψίας του προστάτη, δ) η ηλικία του ασθενούς, ε) οι συνυπάρχουσες παθήσεις και το προσδόκιμο επιβίωσης του και στ) τα αποτελέσματα απεικονιστικών εξετάσεων (16).

Το παθολογοανατομικό στάδιο είναι σαφώς πιο χρήσιμο του κλινικού σταδίου για την πρόβλεψη της πρόγνωσης της νόσου, καθώς συνεκτιμά το μέγεθος του όγκου, την κατάσταση των χειρουργικών ορίων στο παρασκεύασμα, την εξωκαψική εντόπιση της νόσου και τη συμμετοχή των σπερματοδόχων κύστεων και των πυελικών λεμφαδένων. Αυτός είναι και ο λόγος που είναι δύσκολη η σύγκριση χειρουργικών με μη χειρουργικές μεθόδους θεραπείας σε ό,τι αφορά στην επιβίωση (17).

Παράγοντες που καθορίζουν την επιλογή θεραπείας

ΔΕΠ. Στην προ PSA εποχή η ΔΕΠ, αν και υποκειμενική εξέταση, αποτελούσε την πιο αξιόπιστη μέθοδο πρώιμης διάγνωσης του καρκίνου του προστάτη (18). Η υψηλή θετική προγνωστική της αξία στον καθορισμό τοπικής εξωπροστατικής επέκτασης της νόσου συνυπάρχει με τη χαμηλή αρνητική προγνωστική της αξία στον κλινικά εντοπισμένο καρκίνο του προστάτη (19). Σε πολυπαραγοντικές αναλύσεις πάντως αποτελεί σημαντικό ανεξάρτητο παράγοντα που καθορίζει το στάδιο της νόσου (19).

PSA. Το PSA αποτελεί τον πιο χρήσιμο καρκινικό δείκτη, διαθέσιμο στην κλινική πράξη, για τη διάγνωση,

σταδιοποίηση και παρακολούθηση του καρκίνου του προστάτη (20). Αν και είναι ειδικό για το όργανο κι όχι για τη νόσο, βοηθά στη διάγνωση του καρκίνου του προστάτη (21). Οι όγκοι του προστάτη, σε απουσία δακτυλικού ευρήματος, μπορούν να διαγνωστούν περίπου 5 χρόνια νωρίτερα στη φυσική τους ιστορία, χάρη στο PSA (22). Σε αυτούς που πάσχουν από καρκίνο τα επίπεδά του σχετίζονται άμεσα με το παθολογοανατομικό στάδιο της νόσου, όσο δε αυξάνει τόσο μειώνονται οι πιθανότητες κλινικά εντοπισμένου καρκίνου (19). Τα επίπεδα του PSA επηρεάζονται επίσης από το βαθμό διαφοροποίησης του όγκου (grade), το μέγεθος του όγκου (volume) και τη συνύπαρξη ιστού καλοήθους υπερπλασίας. Ως γενικός κανόνας, στους άνδρες που έχει πρωτοδιαγνωστεί καρκίνος προστάτη: α) Αν το PSA είναι <4 ng/ml, 80% των ασθενών θα έχουν εντοπισμένη νόσο, β) Αν το PSA είναι μεταξύ 4 ng/ml και 10 ng/ml, δύο στους τρεις ασθενείς θα έχουν εντοπισμένη νόσο, γ) Αν το PSA είναι >10 ng/ml, περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς θα έχουν νόσο που δεν περιορίζεται μόνο στον προστάτη (23,24). Λεμφαδενικές μεταστάσεις ανευρίσκονται στο 20% αυτών που έχουν PSA >20 ng/ml και στο 75% αυτών που έχουν PSA >50 ng/ml24.

Ιστολογική διαφοροποίηση. Το σύστημα που έχει επικρατήσει στην ιστολογική ταξινόμηση του καρκίνου του προστάτη είναι το Gleason κι αυτό γιατί σχετίζεται άμεσα με την παθολογοανατομική έκταση της νόσου. Βασίζεται σε "αρχιτεκτονικά" χαρακτηριστικά του καρκίνου. Οι δύο πιο συχνές μορφές-πρότυπα ανάπτυξης, βαθμολογούνται από 1 έως 5 και το άθροισμα μας δίνει το Gleason score (2 έως 10, όπου 10 η χειρότερη διαφοροποίηση) (25). Όσο μεγαλύτερο είναι τόσο αυξάνει ο κίνδυνος παρουσίας μεταστάσεων ή υποτροπής μετά ριζική θεραπεία.

Συνδυασμός κλινικών δεδομένων προκειμένου να προβλεφθεί το παθολογοανατομικό στάδιο. Από το συνδυασμό των τριών αναφερθεισών παραμέτρων (ΔΕΠ, PSA, Gleason score βιοψίας) σε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε ριζική προστατεκτομή και καθορίσθηκε επακριβώς το παθολογοανατομικό στάδιο της νόσου τους, έχουν προκύψει πίνακες πιθανοτήτων, γνωστοί ως πίνακες του Partin (19). Αντίστοιχοι πίνακες πιθανοτήτων έχουν προκύψει κι από άλλους ερευνητές όπως ο Kattan (26). Έτσι συνδυάζοντας τα στοιχεία των τριών αυτών παραμέτρων για κάθε ασθενή με νεοδιαγνωσθέντα καρκίνο του προστάτη μπορεί να προβλεφθεί η διήθηση της κάψας του προστάτη, η συμμετοχή των σπερματοδόχων κύστεων και των πυελικών λεμφαδένων και κατ' επέκταση το τελικό παθολογοανατομικό στάδιο, πληροφωρία απο-

λύτως χρήσιμη στο να κατευθυνθεί ο ασθενής στην επιλογή της πλέον κατάλληλης θεραπείας για τη νόσο του.

Άλλοι παράγοντες. Η ηλικία του ασθενούς και η συνύπαρξη άλλων ασθενειών αποτελούν καθοριστικούς παράγοντες στην κατάλληλη επιλογή της θεραπείας. Καθώς η φυσική ιστορία της νόσου είναι μακρά, ο ασθενής οφείλει να έχει προσδόκιμο επιβίωσης τουλάχιστον δέκα ετών προκειμένου να προχωρήσει σε ριζική προστατεκτομή. Για τις επίμαχες ηλικίες μεταξύ 65 και 75 ετών με κλινικά εντοπισμένο καρκίνο του προστάτη, υπάρχουν μοντέλα που με βάση τις συνυπάρχουσες νόσους και τη βαρύτητά τους, υπολογίζουν το προσδόκιμο επιβίωσης (27). Έτσι ένας 75χρονος χωρίς συνυπάρχουσες νόσους, έχει προσδόκιμο 11,9 ετών, ενώ αν ο ίδιος ασθενής έχει score 2 συνυπάρχουσών νόσων το προσδόκιμο ελαττώνεται στα 6,3 έτη, κι αν το score είναι 3 στα 1,9 έτη αντίστοιχα. Εν ολίγοις, η επιλογή της ριζικής προστατεκτομής θα πρέπει να απευθύνεται κυρίως σε άντρες <70 ετών κι όχι >75 ετών (28).

Απεικονιστικές μέθοδοι - μοριακοί δείκτες. Οι μέθοδοι που έχουν αξιολογηθεί στη σταδιοποίηση του καρκίνου του προστάτη είναι το σπινθηρογράφημα οστών, η ενδοφλέβια ουρογραφία (IVU), η αξονική τομογραφία κοιλίας (CT), η μαγνητική τομογραφία (MRI) και το διορθικό υπερηχογράφημα (TRUS). Προκειμένου οι εξετάσεις αυτές να είναι κλινικά χρήσιμες οφείλουν να μπορούν να διαχωρίσουν την εντοπισμένη νόσο από τη νόσο που είναι τοπικά προχωρημένη ή μεταστατική (29). Η IVU δεν έχει θέση στη σταδιοποίηση της νόσου, δικαιολογείται δε μόνο αν συνυπάρχει αιματουρία, προκειμένου να αποκλειστεί συνυπάρχουσα παθολογία από το ανώτερο ουροποιητικό (29). Το TRUS αποτελεί μία μη ευαίσθητη μέθοδο για τον καθορισμό της τοπικής έκτασης της νόσου και επίσης δεν έχει θέση στη σταδιοποίησή της (χρησιμοποιείται βέβαια για τη λήψη των κατευθυνόμενων βιοψιών) (29).

Το σπινθηρογράφημα οστών αποτελεί την πιο ευαίσθητη μέθοδο διάγνωσης των οστικών μεταστάσεων. Η χρήση του ως εξέταση ρουτίνας έχει αμφισβητηθεί καθώς η πιθανότητα παρουσίας οστικών μεταστάσεων σε ασθενείς με PSA <10 ng/ml χωρίς οστικά άλγη είναι μηδενική και ουσιαστικά δεν παρέχει κλινικά χρήσιμες πληροφορίες. Η πιθανότητα θετικού σπινθηρογραφήματος οστών σε ασθενείς με PSA <20 ng/ml είναι <1%. Παρά τα δεδομένα αυτά ακόμα και οι Αμερικανοί ουρολόγοι δεν φαίνεται να συμμορφώνονται καθώς την περίοδο 1990-1997 68% των ασθενών με καρκίνο του προστάτη και PSA <10 ng/ml υπεβλήθησαν σε σπινθηρογράφημα οστών (30).

Εντούτοις, παρέχει δύο σημαντικές πληροφορίες όταν γίνεται προ της θεραπείας: α) απεικόνιση του ανώτερου ουροποιητικού που επιβεβαιώνει την αμφοτερόπλευρη νεφρική λειτουργία και β) εξέταση αναφοράς για σύγκριση σε ασθενείς που διαμαρτύρονται μετά τη θεραπεία για οστικά άλγη (29). Το αν το επιπλέον κόστος δικαιολογείται στον ασθενή με χαμηλό PSA, αποτελεί αντικείμενο αμφισβήτησης.

Η CT κοιλίας είναι χρήσιμη στην εκτίμηση των πυελικών λεμφαδένων αν και η χρησιμότητά της περιορίζεται από τη μικρή ευαισθησία της για τη διάγνωση μεταστάσεων στους λεμφαδένες και τις λίγες πιθανότητες λεμφαδενικών μεταστάσεων στους νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με χαμηλό PSA (29). Ουσιαστικά στους νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με καρκίνο του προστάτη και PSA <20ng/ml η CT κοιλίας δεν παρέχει κλινικά χρήσιμες πληροφορίες. Έχει θέση σε ασθενείς με PSA >20ng/ml, τοπικά εκτεταμένη νόσο στη ΔΕΠ (στάδιο T3 ή T4) και Gleason score 8-10 (30).

Η ενδοορθική MRI έχει περιορισμένο ρόλο δίνει όμως χρήσιμες πληροφορίες για τη διήθηση των σπερματοδόχων κύστεων (30).

Τέλος, σε ό,τι αφορά στη μοριακή σταδιοποίηση του καρκίνου του προστάτη η RT-PCR που ανιχνεύει στο αίμα ή τον μυελό των οστών το PSA αν και ελπιδοφόρα, αποτελεί καθαρά ερευνητική μέθοδο και οι ασθενείς με εντοπισμένο καρκίνο του προστάτη που έχουν πιθανότητα ίασης δικαιούνται ριζικής θεραπείας ανεξαρτήτως των αποτελεσμάτων της PCR (29).

ΡΙΖΙΚΗ ΠΡΟΣΤΑΤΕΚΤΟΜΗ-ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Ο Hugh Hampton Young, ο πρώτος καθηγητής της έδρας της ουρολογίας στο νοσοκομείο του John Hopkins, αναγνωρίζεται μεταξύ των ουρολόγων ως ο άνθρωπος που πραγματοποίησε την πρώτη ριζική περινεϊκή προστατεκτομή (ΡΠΠ) για καρκίνο του προστάτη στις 7 Απριλίου του 1904 (31,32). Την τεχνική του την περιέγραψε αναλυτικά το 1905, γράφει δε χαρακτηριστικά:

“Μου ήρθε στο νου ότι αν απομακρύνουμε ολόκληρο τον προστάτη αδένα με την κάψα του, ίσως είναι δυνατό να θεραπεύσουμε αυτούς τους ασθενείς. Καθώς στη βιβλιογραφία δεν αναφερόταν να έχει επιχειρηθεί ποτέ τέτοια ριζική επέμβαση, έκανα σκίτσα με τα απαραίτητα στάδια της επέμβασης τα οποία και παρουσίασα στο διευθυντή μου Dr W.S. Halsted, φημισμένο παγκοσμίως για τις ριζικές επεμβάσεις στον καρκίνο του μαστού με τις οποίες είχε θεραπεύσει μεγάλο ποσοστών ασθενών του. Ο Dr

W.S. Halsted αφού εξέτασε τον πρώτο ασθενή, επανεξέτασε προσεκτικά τα σκίτσα, έδειξε δε εντυπωσιασμένος και με συμβούλεψε να προχωρήσω στην επέμβαση στην οποία θα ήταν πρόθυμος να βοηθήσει" (31,33).

Του Young πάντως είχε προηγηθεί ο Theodore Billroth το 1867 (34,35). Το 1939 ο Belt περιέγραψε την υποσφιγκτηριακή προσπέλαση για την πραγματοποίηση της ΡΠΠ (36). Η ΡΠΠ αποτελούσε για πολλά χρόνια την επέμβαση εκλογής για τη θεραπεία των ασθενών με εντοπισμένο καρκίνο προστάτη (33). Το 1945 πρωτοπεριγράφηκε η ριζική οπισθοθηβική προστατεκτομή (ΡΟΠ) από τον Millin (37). Από τα τέλη όμως της δεκαετίας του 1970 η ΡΟΠ, με τις τεχνικές παραλλαγές του Walsh, οι οποίες περιόρισαν την απώλεια αίματος, την ακράτεια ούρων και τη στυτική δυσλειτουργία, αναδείχθηκε σαν ο συνηθέστερος τύπος επέμβασης, καθώς αποτελούσε έναν πιο οικείο ανατομικά τρόπο προσπέλασης για τους περισσότερους ουρολόγους (38,39). Το 1988 ο Weldon περιγράφει τροποποιήσεις στην τεχνική της ΡΠΠ που καθιστούν τους δυο τρόπους προσπέλασης ουσιαστικά απαράλλακτους σ' ό,τι αφορά τα αποτελέσματα (40-42).

Η ΟΡΘΟΛΟΓΙΚΗ ΒΑΣΗ ΤΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Η μεγάλη ετερογένεια στη βιολογική συμπεριφορά του καρκίνου του προστάτη και τα περιορισμένα δεδομένα που υπάρχουν για τη φυσική ιστορία της νόσου, είναι η βασικές αιτίες διχογνωμίας ανάμεσα στους ουρολόγους, για το ποια είναι η καλύτερη θεραπευτική αντιμετώπιση του καρκίνου του προστάτη (43). Συγκριτικά με άλλους καρκίνους, ο καρκίνος του προστάτη έχει σχετικά αργή ανάπτυξη και προσβάλλει κυρίως ηλικιωμένους άντρες με συνυπάρχουσες νόσους, οπότε είναι δύσκολο να καθοριστεί το κατά πόσο συμβάλλει στην επιβάρυνση της υγείας του ασθενούς και στην κατάληξή του (44).

Σε νεκροτομικές μελέτες αντρών ηλικίας 50 ετών και άνω χωρίς ιστορικό καρκίνου του προστάτη το αδενοκαρκίνωμα ανευρίσκεται σε ποσοστό 30% (45). Κατά τη διάρκεια ζωής ενός άντρα ο κίνδυνος ανάπτυξης κλινικού καρκίνου του προστάτη είναι περίπου 16% (46). Το ερώτημα που τίθεται λοιπόν, είναι κατά πόσο κάποιοι καρκίνοι θα μπορούσαν να "αντιμετωπιστούν" χωρίς θεραπεία. Είναι δηλαδή οι καρκίνοι αυτοί που διαγιγνώσκονται λόγω αυξημένου PSA κλινικά ασήμαντοι ή είναι σημαντικοί και διαγιγνώσκονται σε πρωιμότερο στάδιο; Από μελέτες που έχουν γίνει φαίνεται ότι οι περισσότεροι καρκίνοι που

διαγιγνώσκονται λόγω αύξησης του PSA είναι κλινικά σημαντικοί και έχουν πολλές πιθανότητες ίασης εφόσον αντιμετωπιστούν (47). Παρόλα αυτά, οι προσπάθειες αναγνώρισης των κλινικά μη σημαντικών καρκίνων συνεχίζονται. Τα ήδη υπάρχοντα αλγοριθμικά μοντέλα πρέπει να χρησιμοποιούνται με ιδιαίτερη προσοχή, ειδικά σε υγιείς άντρες μικρότερους των 60 ετών (48).

Υπέρ της ριζικής χειρουργικής αντιμετώπισης συνηγορούν και μελέτες που έχουν γίνει για τη φυσική ιστορία των κλινικών καρκίνων του προστάτη (49). Άντρες των οποίων το υλικό της βιοψίας είχε Gleason score 2-4 αντιμετωπίζουν πολύ μικρό κίνδυνο να πεθάνουν από καρκίνο του προστάτη στα επόμενα 15 χρόνια από τη στιγμή της διάγνωσης. Αντιθέτως, αυτοί των οποίων το Gleason score είναι 7-10 έχουν πολλές πιθανότητες να πεθάνουν από καρκίνο του προστάτη αν αντιμετωπιστούν συντηρητικά, ακόμα κι αν ο καρκίνος διαγνωστεί στην ηλικία των 74 ετών. Στην ενδιάμεση κατηγορία (Gleason 5-6) ο κίνδυνος είναι μέτριος και αυξάνει μετά τα 15 έτη.

Άρα λοιπόν ο κλινικά εντοπισμένος καρκίνος του προστάτη, αν και αναπτύσσεται αργά, δεν είναι ασήμαντος και αποτελεί απειλή για την υγεία και το προσδόκιμο επιβίωσης των ασθενών και πρέπει να αντιμετωπίζεται υπό το πρίσμα της εξάλειψης του πρωτοπαθούς όγκου (49). Η απλή παρακολούθηση (watchful waiting) είναι μια τεκμηριωμένη επιλογή μόνο για όγκους T1α και Gleason score 2-4 σε ασθενείς με προσδόκιμο μικρότερο της δεκαετίας.

Συμπερασματικά λοιπόν, η ριζική προστατεκτομή απευθύνεται σε εκείνους τους άντρες που έχουν πιθανότητες ίασης με την επέμβαση και προσδόκιμο επιβίωσης τέτοιο ώστε να ωφεληθούν από τη ριζική αντιμετώπιση της νόσου τους. Αποτελεί δηλαδή τη θεραπεία εκλογής των κλινικά εντοπισμένων μορφών του καρκίνου του προστάτη σε άντρες που μπορούν να ανταποκριθούν στις απαιτήσεις ενός τέτοιου χειρουργείου. Κάθε ασθενής θα πρέπει να ενημερώνεται για τους κινδύνους και τα οφέλη της θεραπείας αυτής. Απευθύνεται σε πάσχοντες με κλινικό στάδιο T1 ή T2 αν και έχει ένδειξη και σε μικρούς T3α καρκίνους με απουσία μεταστάσεων (50). Το PSA και το Gleason score της βιοψίας, αν και αποτελούν σημαντικούς προγνωστικούς παράγοντες, δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται το καθένα από μόνο του για τον αποκλεισμό κάποιου από ριζική θεραπεία (51). Ο συνδυασμός της κλινικής σταδιοποίησης, του PSA και του Gleason score της βιοψίας, με βάση τους πίνακες του Partin, παρέχει αξιόπιστες πληροφορίες για την επιτυχή ή μη έκβαση της ριζικής προστατεκτομής σε κάθε ασθενή, και τις πιθανότητες που έχει

να είναι ελεύθερος νόσου στην πενταετία. Τα προγνωστικά αυτά μοντέλα βοηθούν τόσο τους ασθενείς όσο και τους ιατρούς τους να λάβουν τεκμηριωμένες αποφάσεις σε ό,τι αφορά στην επιλογή της θεραπείας, συνυπολογίζοντας πάντα και τη γενική κατάσταση και την ηλικία του ασθενούς.

ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΡΙΖΙΚΗΣ ΠΡΟΣΤΑΤΕΚΤΟΜΗΣ

Η ειδική για τη νόσο επιβίωση μετά τη ριζική προστατεκτομή αποδεικνύει ότι πολλοί ασθενείς ζουν πλέον χωρίς καρκίνο. Με βάση τον Gibbons et al, η ειδική για τον καρκίνο επιβίωση είναι 82% στα 15 έως 35 χρόνια (52). Μετά τη ριζική προστατεκτομή το PSA μηδενίζεται. Η εμφάνιση της βιοχημικής υποτροπής (αύξηση του PSA >0,2ng/ml ή κατά άλλους 0,4ng/ml) προηγείται της κλινικής υποτροπής κατά 6 έως 8 έτη, και του θανάτου του σχετιζόμενου με τη νόσο κατά 10 έτη (53). Το μεσοδιάστημα αυτό ελαττώνεται όσο το Gleason score αυξάνει. Οι ασθενείς με βιολογικά επιθετικό καρκίνο (Gleason score ≥ 7) και μικρό φορτίο νόσου (ενδοπροστατικός καρκίνος) στο παρασκεύασμα της ΡΠΠ, έχουν υψηλό ποσοστό επιβίωσης ελεύθερης νόσου. Η παρατήρηση αυτή συνηγορεί υπέρ της πρώιμης διάγνωσης και επιθετικής θεραπείας των όγκων με μεγάλο Gleason score (54). Η εμφάνιση της βιοχημικής υποτροπής και η χρονική στιγμή που αυτή λαμβάνει χώρα, αποτελούν πολύ καλούς δείκτες της επιτυχίας ή όχι της επέμβασης. Για να είναι επιτυχής η επέμβαση, ο καρκίνος πρέπει να έχει αφαιρεθεί εξ' ολοκλήρου. Η παρουσία θετικών χειρουργικών ορίων στο παρασκεύασμα, αυξάνει την πιθανότητα υποτροπής 2 έως 4 φορές ανά έτος παρακολούθησης (55). Από τη στιγμή που αφαιρείται το χειρουργικό παρασκεύασμα έχουμε πλέον και ακριβέστερη σταδιοποίηση του όγκου κι άρα καλύτερη πρόβλεψη της επιβίωσης του ασθενούς. Σε πολυπαραγοντική ανάλυση έχει βρεθεί ότι το προεγχειρητικό PSA, το παθολογοανατομικό στάδιο, το Gleason score του χειρουργικού παρασκευάσματος και η κατάσταση των χειρουργικών ορίων, αποτελούν ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες του αποτελέσματος της ριζικής προστατεκτομής (55). Από αυτούς ο πιο ισχυρός είναι το παθολογοανατομικό στάδιο. Για ασθενείς με παθολογοανατομικά εντοπισμένο καρκίνο προστάτη, το 90% είναι ελεύθερο βιοχημικής υποτροπής στην πενταετία. Αντιθέτως, η πρόγνωση είναι πολύ χειρότερη όταν έχουμε διήθηση των σπερματοδόχων κύστεων ή των πυελικών λεμφαδένων (56). Κατά άλλους το Gleason score είναι ο ισχυρότερος προγνωστικός παράγοντας υπο-

τροπής της νόσου (28). Σίγουρα πάντως, όσο αυξάνει το μέγεθος του όγκου κι όσο υψηλότερο είναι το Gleason score τόσο χειρότερη είναι και η πρόγνωση. Στους επιλεγμένους ασθενείς με τοπικά προχωρημένο καρκίνο προστάτη (T3a) που υποβάλλονται σε χειρουργική θεραπεία, στόχος δεν είναι μόνο η παράταση της επιβίωσης αλλά και ο έλεγχος της τοπικής επέκτασης του όγκου που σχετίζεται με καλύτερη ποιότητα ζωής (50).

ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΚΑΙ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Προεγχειρητική ορμονοθεραπεία. Υπάρχουν μελέτες στις οποίες στους ασθενείς που πρόκειται να χειρουργηθούν δίδεται ανδρογονικός αποκλεισμός (neoadjuvant androgen ablation). Η θεραπεία αυτή έχει μειώσει το ποσοστό των θετικών χειρουργικών ορίων από κατά μέσο όρο 47% σε 22%, το προεγχειρητικό PSA κατά 96% και τον όγκο του προστάτη κατά 34%. Όμως το κατά πόσο τα δεδομένα αυτά θα οδηγήσουν και σε βελτίωση της επιβίωσης ή έστω καθυστέρηση υποτροπής της νόσου, δεν έχει ακόμη επιβεβαιωθεί. Μέχρις ότου λοιπόν ολοκληρωθούν οι μελέτες αυτές, η προεγχειρητική ορμονοθεραπεία δεν έχει θέση στην κοινή πρακτική αντιμετώπισης των πασχόντων από καρκίνο του προστάτη (51).

Ο ρόλος του λεμφαδενικού καθαρισμού στη ριζική προστατεκτομή. Ο λεμφαδενικός καθαρισμός αποτελεί μια καθαρά σταδιοποιητική επέμβαση. Αν ο καρκίνος του προστάτη μπορούσε προεγχειρητικά να σταδιοποιηθεί με υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα, ο λεμφαδενικός καθαρισμός δεν θα είχε λόγο πραγματοποίησης (57). Δυστυχώς όμως τέτοια ακρίβεια δεν είναι εφικτή. Η απόφαση να πραγματοποιηθεί λεμφαδενικός καθαρισμός σε ένα συγκεκριμένο ασθενή εξαρτάται από την αξιολόγηση των διαθέσιμων μεθόδων προεγχειρητικής σταδιοποίησης και πιο συγκεκριμένα από: α) την τιμή του PSA, β) το Gleason score της βιοψίας και γ) τη δακτυλική εξέταση του προστάτη. Ο απεικονιστικός έλεγχος, όπως ήδη αναφέρθηκε, δεν έχει αποδειχθεί σημαντικός στην προεγχειρητική εκτίμηση των λεμφαδενικών μεταστάσεων στον καρκίνο του προστάτη (57-59). Χαρακτηριστικά το 1992 οι Petros & Catalona σε 521 ριζικές προστατεκτομές αναφέρουν 5% θετικούς λεμφαδένες στους ασθενείς με στάδιο B1 (60), ενώ το 1998 ο Catalona επί συνόλου 1778 ασθενών που υπεβλήθησαν από ένα χειρουργό σε ΡΟΠ, αναφέρει ποσοστό θετικών λεμφαδένων μόλις 1,7% (61). Κατά την αναδρομική μελέτη των ιστολογικών απαντήσεων 265 ασθενών της κλινικής μας, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε ριζική προστατεκτομή λόγω εντοπισμένου καρκίνου

του προστάτη, θετικοί λεμφαδένες ανευρέθησαν σε 9 ασθενείς (3,4%) (62). Με βάση τους πίνακες του Partin μπορεί να προβλεφθεί η συμμετοχή των λεμφαδένων σε κάθε συγκεκριμένο ασθενή.

Σαφώς ο λεμφαδενικός καθαρισμός παρέχει σημαντικές πληροφορίες σταδιοποίησης της νόσου που καθορίζουν τη μετέπειτα αντιμετώπισή της. Στο πλεονέκτημα όμως αυτό αντιπαρατίθεται η αύξηση της νοσηρότητας και του κόστους που συνεπάγεται η επέμβαση αυτή. Μέρος του προβλήματος έγκειται στο γεγονός ότι οι ουρολόγοι πραγματοποιούν τον λεμφαδενικό καθαρισμό για διαφορετικούς λόγους. Μερικοί τον πραγματοποιούν προκειμένου να καθορίσουν τον κίνδυνο προόδου της νόσου και να σχεδιάσουν τη μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία ή ορμονοθεραπεία. Γι' αυτούς, οι παράμετροι προεγχειρητικής σταδιοποίησης δεν αποκλείουν τους ασθενείς από τον λεμφαδενικό καθαρισμό και η ταχεία βιοψία των λεμφαδένων διεγχειρητικά δεν παρέχει καμιά χρησιμη πληροφορία (57). Άλλοι πάλι χρησιμοποιούν τις πληροφορίες από τη διεγχειρητική σταδιοποίηση προκειμένου να ακυρώσουν μια εν εξελίξει προστατεκτομή, προστατεύοντας κατ' αυτό τον τρόπο τον ασθενή τους από τη νοσηρότητα μιας μη χρήσιμης επέμβασης. Υπό αυτό το πρίσμα και παρά το μεγάλο ποσοστό ψευδώς αρνητικών ταχείων βιοψιών, το κόστος του λεμφαδενικού καθαρισμού είναι δικαιολογημένο (57). Στην καθημερινή κλινική πρακτική πάντως, οι λεμφαδένες δεν αποστέλλονται για ταχεία βιοψία εφόσον μακροσκοπικά δεν φαίνονται διηθημένοι. Όταν μάλιστα ο ασθενής πρόκειται να υποβληθεί σε περινεϊκή ριζική προστατεκτομή (ή ακτινοθεραπεία), δεν συνιστάται λεμφαδενικός καθαρισμός παρά μόνο αν η πιθανότητα μετάστασης στους λεμφαδένες είναι >18% (71).

Σε περίπτωση που τελικώς στο χειρουργικό παρασκεύασμα περιλαμβάνονται λεμφαδένες και είναι διηθημένοι, ποια είναι η κατάλληλη αντιμετώπιση των ασθενών αυτών; Η ακτινοθεραπεία δεν έχει θέση στους ασθενείς αυτούς. Πίνεται πολλή συζήτηση κατά πόσο οι ασθενείς αυτοί πρέπει άμεσα να υποβληθούν σε ορμονοθεραπεία ή μπορούν να παρακολουθούνται μέχρις ότου παρουσιαστεί βιοχημική ή κλινική υποτροπή της νόσου. Είναι γεγονός ότι η άμεση έναρξη ορμονοθεραπείας καθυστερεί την εμφάνιση της βιοχημικής ή κλινικής υποτροπής (63). Όμως αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η τελική επιβίωση των δύο ομάδων δεν διαφέρει (64). Σίγουρα πάντως οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για τις δύο εναλλακτικές και να συμμετέχουν στην απόφαση έναρξης ή μη, άμεσα της ορμονοθεραπείας με ότι

αυτό συνεπάγεται στην ποιότητα ζωής τους (51).

Μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία. Σε ασθενείς με αυξημένες πιθανότητες τοπικής υποτροπής μετά από ριζική προστατεκτομή (εξωκαψική εντόπιση στο χειρουργικό παρασκεύασμα, θετικά χειρουργικά όρια, διήθηση των σπερματοδόχων κύστεων) και μηδενικό PSA, τίθεται το ερώτημα της μετεγχειρητικής ακτινοθεραπείας. Αν και έχει βρεθεί ότι όσοι ακτινοβολούνται έχουν μειωμένο κίνδυνο τοπικής υποτροπής και μεγαλύτερο χρονικό διάστημα ελεύθερο βιοχημικής υποτροπής, η συνολική επιβίωση δεν επηρεάζεται (65). Στα μειονεκτήματα εξάλλου της ακτινοθεραπείας περιλαμβάνονται η μετακινική κυστίτιδα και εντερίτιδα και το κόστος της θεραπείας (65). Όσοι έχουν διηθημένες σπερματοδόχους κύστες στο χειρουργικό παρασκεύασμα, συνήθως υποτροπιάζουν όχι τοπικά αλλά με μετάσταση - άρα η ακτινοθεραπεία δεν έχει θέση- ενώ το 71% αυτών με διήθηση της προστατικής κάψας παραμένουν ελεύθεροι νόσου στην πενταετία μόνο με το χειρουργείο (51). Από τους ασθενείς τέλος με θετικά χειρουργικά όρια, μόλις οι μισοί θα εμφανίσουν βιοχημική υποτροπή στην πενταετία (55). Η παρουσία τους στο χειρουργικό παρασκεύασμα δεν συνεπάγεται απαραίτητως παραμονή υπολειπόμενης νόσου.

Αυξανόμενο PSA μετά από ριζική προστατεκτομή. Η θεραπεία στους ασθενείς που εμφανίζουν βιοχημική υποτροπή εξαρτάται από το κατά πόσο η υποτροπή είναι τοπική ή απομακρυσμένη. Δυστυχώς, τόσο οι απεικονιστικές μέθοδοι όσο και η βιοψία της αναστόμωσης δεν δίνουν απάντηση στο ερώτημα σε μεγάλο ποσοστό των περιπτώσεων. Χαρακτηριστικά μάλιστα, το 70% των αντρών με αρνητική βιοψία της αναστόμωσης εμφανίζουν πτώση του PSA μετά από ακτινοθεραπεία (72). Η τοπική υποτροπή είναι πιο πιθανή σε έναν άντρα με αρνητικούς λεμφαδένες, σπερματοδόχους κύστες ελεύθερες νόσου, Gleason score ≤ 7 , άνοδο του PSA τουλάχιστον ένα χρόνο μετά την επέμβαση και χρόνο διπλασιασμού του PSA μεγαλύτερο των 10 μηνών. Αντιθέτως, η μετάσταση θεωρείται πιο πιθανή σε έναν άντρα με θετικούς λεμφαδένες, διηθημένες σπερματοδόχους κύστες, Gleason score >7, εμφάνιση βιοχημικής υποτροπής στους 6 πρώτους μήνες από την επέμβαση και χρόνο διπλασιασμού του PSA μικρότερο των 6 μηνών (66). Στους πρώτους η τοπική ακτινοθεραπεία αποτελεί τη θεραπεία εκλογής (αν και δεν έχει επιβεβαιωθεί βελτίωση της συνολικής επιβίωσης παρά μόνο μείωση του ποσοστού τοπικής υποτροπής), ενώ στους δεύτερους θεραπεία εκλογής είναι η ορμονοθεραπεία (66).

ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΡΙΖΙΚΗΣ ΠΡΟΣΤΑΤΕΚΤΟΜΗΣ ΚΑΙ ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ

Κατά τις δύο τελευταίες δεκαετίες οι βελτιώσεις της χειρουργικής τεχνικής σε συνδυασμό με την πρόοδο της αναισθησίας έχουν οδηγήσει σε σημαντική μείωση του αριθμού των επιπλοκών της ριζικής προστατεκτομής. Παρά όμως τα πολύ καλά αποτελέσματα των διαφόρων ακαδημαϊκών κέντρων, με βάση τα αρχεία του Medicare οι επιπλοκές αφορούν έναν στους τέσσερις άντρες (67). Η ασυμφωνία αυτή οφείλεται στη μέθοδο συλλογής των δεδομένων. Έτσι, τα ερωτηματολόγια που συμπληρώνονται από τους ασθενείς εμφανίζουν δραματικά χαμηλότερα ποσοστά επιτυχίας στους τομείς που σχετίζονται με την ποιότητα ζωής, απ' ό,τι οι συνεντεύξεις που λαμβάνουν οι παροχείς υγείας από τους ασθενείς. Εξήγηση του φαινομένου έχει γίνει από τον P. Walsh: αν οι ασθενείς ερωτηθούν για τα αποτελέσματα της επέμβασης και πώς αυτά επηρεάζουν τη ζωή τους με σκοπό να βοηθηθούν στο πρόβλημά τους, περιγράφουν ειλικρινώς την κατάστασή τους (28).

Οι επιπλοκές από τη ριζική προστατεκτομή διακρίνονται σε άμεσες (διεγχειρητικές και περιεγχειρητικές) και απώτερες (68). Οι τελευταίες καθορίζουν και την ποιότητα ζωής των ασθενών. Η επέμβαση πρέπει να καθυστερεί 4-6 εβδομάδες μετά τη βιοψία του προστάτη και 3-4 μήνες μετά από διουρηθρική προστατεκτομή προκειμένου να υποχωρήσουν τα τοπικά φαινόμενα φλεγμονής. Κατ' αυτόν τον τρόπο επιτυγχάνεται ανατομική χειρουργική παρασκευή του προστάτη με τις σπερματοδόχους κύστες, με συνέπεια μειωμένες πιθανότητες τραυματισμού του ορθού και ευκολότερη διατήρηση του αγγειονευρώδους δεματίου.

Οι διεγχειρητικές επιπλοκές είναι:

- α) Η αιμορραγία, κυρίως από την εν τω βάθει ραχιαία φλέβα του πέους. Η αιμορραγία είναι στατιστικά σημαντικότερη στις επεμβάσεις διατήρησης του αγγειονευρώδους δεματίου.
- β) Ο τραυματισμός του ορθού. Όταν γίνεται αντιληπτός κατά τη διάρκεια της επέμβασης το ορθό συρράπτεται σε δύο στρώματα και τοποθετείται επίπλου ανώθεν του σημείου συρραφής. Σε διαφορετική περίπτωση ο τραυματισμός του ορθού οδηγεί σε σχηματισμό αποστήματος και συριγγίων.
- γ) Ο τραυματισμός των ουρητήρων, κυρίως όταν συνυπάρχει μεγάλου βαθμού καλοήθους υπερπλασία του προστάτη.
- δ) Ο τραυματισμός του θυρεοειδούς νεύρου.

Οι περιεγχειρητικές επιπλοκές διακρίνονται σε παθολογικές και χειρουργικές. Εν τω βάθει φλεβική

θρόμβωση, αναπνευστική ανεπάρκεια, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, ειλεός και πνευμονική εμβολή αποτελούν τις κυριότερες της πρώτης κατηγορίας, είναι δε συχνότερες όσο μεγαλύτερο είναι το score των συνυπαρχουσών νόσων ανεξαρτήτως ηλικίας. Η χρήση αντιθρομβωτικών καλτσών κατά τη διάρκεια της επέμβασης, η προφυλακτική δόση ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους και η γρήγορη κινητοποίηση του ασθενούς θεωρούνται εκ των ουκ άνευ στην πρόληψη της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης. Στις χειρουργικές επιπλοκές περιλαμβάνονται η αιμορραγία, η απώλεια του ουροκαθετήρα (ο οποίος αποτελεί "νάρθηκα" της αναστόμωσης μεταξύ ουροδόχου κύστης και προστάτη), η διαρροή ούρων από την αναστόμωση και η λεμφοκήλη. Η τελευταία αντιμετωπίζεται με διαδερμική παροχέτευση υπό U/S ή C/T έλεγχο.

Στις απώτερες επιπλοκές περιλαμβάνονται:

- α) η δημιουργία στενώματος στην αναστόμωση,
- β) η ακράτεια ούρων,
- γ) η ακράτεια κοπράνων και
- δ) η στυτική δυσλειτουργία.

Η ποιότητα ζωής των ασθενών εξαρτάται άμεσα από τις παραμέτρους αυτές, δεδομένου ότι η ακράτεια των ούρων και ειδικά των κοπράνων μπορούν να περιορίσουν σημαντικά τις κοινωνικές τους δραστηριότητες. Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε ριζική προστατεκτομή, πρέπει να είναι ενήμεροι των μεταβολών που μπορεί να προκύψουν μετεγχειρητικά στην εγκράτεια των ούρων και των κοπράνων καθώς και στη στυτική τους ικανότητα. Η εμπειρία του χειρουργού αποτελεί εξάλλου καθοριστικό παράγοντα εμφάνισης ή αποτροπής τους, καθώς λεπτομέρειες στη χειρουργική τεχνική είναι αυτές που καθορίζουν την ανάκτηση της εγκράτειας και της στυτικής ικανότητας.

Το στένωμα στην αναστόμωση αντιμετωπίζεται με αυχενοτομή με τον ψυχρό ουρηθροτόμο και επί αποτυχίας αυτού με εξαίρεσή του με τον ηλεκτροτόμο.

Ο κίνδυνος της ακράτειας των ούρων μετά από ριζική προστατεκτομή ποικίλλει από 5%-10% όταν τα στοιχεία προέρχονται από τους χειρουργούς έως 19%-31% όταν πηγή των στοιχείων είναι ερωτηματολόγια που έχουν συμπληρώσει οι ασθενείς (28). Ο πιο σημαντικός παράγοντας για ανάκτηση της εγκράτειας μετεγχειρητικά είναι η διατήρηση ικανού λειτουργικού τμήματος μεμβρανώδους ουρήθρας, και ο μέσος χρόνος που ανακτάται η εγκράτεια 6 εβδομάδες. Βελτίωση της εγκράτειας παρατηρείται έως και ένα με δύο χρόνια μετά την επέμβαση γι' αυτό και επεμβατικές μέθοδοι αντιμετώπισης της μετεγχειρητικής ακράτειας (εγχύσεις κολλαγόνου ή τεχνητός

σφιγκτήρας) μετατίθενται για τουλάχιστον ένα χρόνο μετά τη ριζική προστατεκτομή. Οι ασκήσεις του πυελικού εδάφους καθώς και οι τεχνικές βιοανατροφοδότησης ωφελούν επίσης πολλούς από τους πάσχοντες. Σε περίπτωση απουσίας στενώματος στην αναστόμωση ο έλεγχος της ακράτειας πρέπει να ολοκληρώνεται με ουροδυναμική μελέτη. Κι αυτό γιατί σε κάποιες περιπτώσεις η μετεγχειρητική ακράτεια δεν οφείλεται σε διαταραχή του σφιγκτηριακού μηχανισμού, αλλά σε δυσλειτουργία της ουροδόχου κύστης, οπότε και η θεραπεία είναι φαρμακευτική κι όχι χειρουργική.

Η ακράτεια κοπράνων μετά από ριζική προστατεκτομή παρουσιάζεται ως απώτερη επιπλοκή πιο συχνά απ' ό,τι γενικώς πιστεύουμε και σαφώς ξεπερνά το 4% που αναμένεται σε φυσιολογικά άτομα ηλικίας 60 ως 70 ετών (69). Σιγά-σιγά αναγνωρίζονται τόσο οι κοινωνικές όσο και οι οικονομικές διαστάσεις αυτού του προβλήματος. Οι ασθενείς δύσκολα αναφέρονται σε αυτό το πρόβλημα λόγω του κοινωνικού στίγματος που το συνοδεύει, οι περιορισμοί όμως που δημιουργούνται στην κοινωνική τους ζωή είναι δραματικοί (69).

Τελευταία παράμετρος που σχετίζεται με την ποιότητα ζωής είναι η διατήρηση της στυτικής ικανότητας. Η διατήρηση της στυτικής ικανότητας σχετίζεται άμεσα με την ηλικία του ασθενούς, τη στυτική του ικανότητα προ της επέμβασης και τη διατήρηση των αγγειοενυρωδών δεματίων. Παρά το ότι τα ποσοστά επανάκτησης της στυτικής ικανότητας είναι καλύτερα όταν διατηρούνται και τα δύο αγγειοενυρωδή δεμάτια απ' ό,τι το ένα μόνο (73% έναντι 68%), η διαφορά αυτή είναι μη στατιστικά σημαντική. Κατά συνέπεια, είναι δυνατή η θυσία ενός εκ των δύο δεματίων άφοβα προκειμένου να έχουμε καλύτερο ογκολογικό αποτέλεσμα (70). Σε άλλες σειρές πάντως, η θυσία ενός εκ των δύο δεματίων συνεπάγεται μείωση της πιθανότητας ανάκτησης της στυτικής ικανότητας κατά 25% (73). Η διατήρησή τους πάντως πρέπει να περιορίζεται αυστηρά και μόνο σε εκείνους τους ασθενείς που έχουν μικρές πιθανότητες να έχουν θετικά χειρουργικά όρια στο παρασκεύασμα, και παράλληλα λόγω καλής προϋπάρχουσας στυτικής λειτουργίας έχουν πιθανότητες να έχουν καλή στύση μετεγχειρητικά. Εδώ θα πρέπει να τονιστεί ότι η διατήρηση της στυτικής ικανότητας αποτελεί σημαντική παράμετρο, ειδικά για τους νέους σε ηλικία άντρες, ικανή να επηρεάσει ακόμη και την επιλογή της θεραπείας. Η χρήση των ενδοπεϊκών ενέσεων και της σιλδεναφίλης έχει αποδειχθεί ότι βοηθούν στην επάνοδο της στυτικής ικανότητας. Επί αποτυχίας των συντηρητικών μορφών αντιμετώπι-

σης, η τοποθέτηση ενδοπεϊκής πρόθεσης αποτελεί οριστική λύση του προβλήματος.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο καρκίνος του προστάτη, με τη μεγάλη ετερογένεια στη βιολογική του συμπεριφορά, αποτελεί μία πρόκληση για την ιατρική κοινότητα αλλά και την κοινωνία. Υπάρχουν περιπτώσεις ασθενών που ζουν φυσιολογικά χωρίς θεραπεία αν και πάσχουν από καρκίνο του προστάτη. Σε άλλες περιπτώσεις ο καρκίνος είναι επιθετικός, δεν ανταποκρίνεται στη θεραπεία και προκαλεί θάνατο σε λίγα χρόνια. Αν και έχουν γίνει σημαντικά βήματα στη θεραπεία του καρκίνου του προστάτη, απαιτείται ακριβέστερη ταξινόμηση του πρωτοπαθούς όγκου κάθε ασθενούς, ώστε να καθορίζεται επακριβώς η φύση του καρκίνου του προστάτη σε κάθε πάσχοντα και αναλόγως να εφαρμόζεται η κατάλληλη θεραπεία (συντηρητική ή επιθετική, χειρουργική ή ακτινοβολία) (51).

Οι άντρες στους οποίους διαγιγνώσκεται εντοπισμένος καρκίνος του προστάτη είναι υποψήφιοι για ριζική χειρουργική θεραπεία υπό την προϋπόθεση ότι βρίσκονται σε καλή γενική κατάσταση κι έχουν προσδόκιμο επιβίωσης \geq των 10 ετών. Τα μέχρι τώρα δεδομένα για τη ριζική προστατεκτομή ξεκάθαρα αποδεικνύουν ότι η θεραπεία αυτή είναι αποτελεσματική στην εξάλειψη του καρκίνου στη μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών, συνοδεύεται δε από μικρό ποσοστό νοσηρότητας και θνησιμότητας (51).

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Dijkman GA, Debruyne FM. Epidemiology of prostate cancer. *Eur Urol* 1996, 30:281-295.
2. Parker SL, Tong T, Bolden S, et al. Cancer statistics. *CA Cancer J* 1996, 46:5-27.
3. Hankey BF, Feuer EJ, Clegg LX, et al. Cancer surveillance series: interpreting trends in prostate cancer-part 1: Evidence of the effects of screening in recent prostate cancer incidence, mortality, and survival rates. *J Natl Cancer Inst* 1999, 91:1017.
4. Μουτζούρης Γ. Πρόληψη του καρκίνου του προστάτη: χημειοπροφύλαξη και μαζικός πληθυσμιακός έλεγχος. 40 Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Ουρολογικού Καρκίνου, 19-31.
5. Brasso K, Friis S, Kjaer SK, et al. Prostate cancer in Denmark: A 50-year population-based study. *Urology* 1998, 51:590.
6. American Medical Association. AMA report 9 of the Council of Scientific Affairs. Screening and early detection of the prostate cancer. Report 9-a-00. 2000, 1-22.
7. Reiter RE, DeKernion JB. Epidemiology, etiology, and

- prevention of prostate cancer. *Campbell's Urology*. 8th edition. 3003-3024.
8. American Urological Society. Executive Committee Report. Baltimore: American Urological Association 1992.
 9. American College of Physicians. Clinical guidelines: Part III. Screening for prostate cancer. *Ann Intern Med* 1997, 126:480-484.
 10. Schmid HP, Prikler L, et al. Diagnosis of prostate cancer-The clinical use of Prostatic Specific Antigen. *EAU Update Series* 2003, 1:3-8.
 11. Rosenblum N, Lepor H. Radical Retropubic prostatectomy. *The Urologic Clinics of North America* 2001, 28(3):499-508.
 12. Lepor H. Selecting candidates for radical retropubic prostatectomy. *Prostatic Diseases* 2000, 478.
 13. Βίγη Α. Ο ρόλος της ακτινοθεραπείας στην αντιμετώπιση του καρκίνου του προστάτη. 40 Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Ουρολογικού Καρκίνου, 41-45.
 14. D'Amico AV, Crook J, et al. Radiation therapy for prostate cancer. *Campbell's Urology*. 8th edition, 3154.
 15. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999, 281:1591.
 16. Bolla M. Treatment of localized or locally advanced prostate cancer: the clinical use of radiotherapy. *EAU Update Series* 2003, 1:23-31.
 17. Benson MC, Olcon CA. The staging and grading of prostate cancer. *The prostate* 1989:261-272.
 18. Guinan P, Bush I, Ray V, et al. The accuracy of the rectal examination in the diagnosis of the rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1980, 303:499-503.
 19. Partin AW, Kattan MW, Subong EN, et al. Combination of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer: A multi-institutional update. *JAMA* 1997, 277:1445-1451.
 20. Polascik TJ, Oesterling JE, Partin AW. Prostate specific antigen: A decade of discovery-what we have learned and where we are going. *J Urol* 1999, 162:293-306.
 21. Stamey TA, Yang N, Hay AR, et al. Prostate specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987, 317:909-916.
 22. Jacobsen S, Katusic S, et al. Incidence of prostate cancer diagnosis in the eras before and after serum prostate specific antigen testing. *JAMA* 1995, 274:1445-1449.
 23. Partin AW, Carter HB, Chan DW, et al. Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer: Influence of tumor differentiation, tumor volume and benign hyperplasia. *J Urol* 1990, 143:747.
 24. Partin AW, Yoo JK, Carter HB, et al. The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol* 1993c, 150:110.
 25. Gleason DF. Histologic grading of prostate cancer: A perspective. *Hum Pathol* 1992, 23:273.
 26. Kattan MW, Eastham JA, et al. A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998, 90:766-771.
 27. Eagle KA, Brundage BH, et al. Guidelines for perioperative cardiovascular evaluation for non-cardiac surgery. *Mayo Clin Proc* 1997, 75:524.
 28. Noldus J, Palisaar J, Huland H. Treatment of prostate cancer-The clinical use of radical prostatectomy. *EAU Update Series* 2003, 1:16-22.
 29. Carter HB, Partin AW. Diagnosis and staging of prostate cancer. *Campbell's Urology*. 8th edition, 3065-79.
 30. Moul JW, et al. The role of imaging studies and molecular markers for selecting candidates for radical prostatectomy. *The Urologic Clinics of North America* 2001, 28(3):459-472.
 31. Scott WW. Origins of radical perineal and nerve-sparing retropubic prostatectomy. *The Prostate* 1997, 32:149-151.
 32. Gibbons RP. Radical Perineal Prostatectomy. *Campbell's Urology*, 8th edition 2002:3131-3146.
 33. Resnick MI. Radical perineal prostatectomy. *BJU International* 2003, 92(6):522-523.
 34. Graham JR. Radical Perineal Prostatectomy. *Glenn's Urologic Surgery*, 5th edition 1998:285-294.
 35. Billroth T. Carcinoma der Prostata. *Chir Erfahrungen, Zurich*, 1860-67. *Archiv Fur Klinische Chirurgie*. Bd X,S. 548, 1869.
 36. Belt E, Ebert CE, Surber AC Jr. A new anatomic approach in perineal prostatectomy. *J Urol* 1939, 41:482.
 37. Millin T. Retropubic prostatectomy. A new extravesical technique; report of 20 cases. *Lancet* 1945, 2:693-696.
 38. Reiner WJ, Walsh PC. An anatomical approach to the surgical management of the dorsal vein and Santorini's plexus during radical retropubic surgery. *J Urol* 1979, 121:198-200.
 39. Walsh PC, Donker PJ. Impotence following radical prostatectomy. Insight into etiology and prevention. *J Urol* 1982, 128:492-497.
 40. Weldon VE. Extended radical perineal prostatectomy: An anatomical and surgical study. *J Urol* 1988, 139:448
 41. Weldon VE, Travel FR. Potency sparing radical perineal prostatectomy. Anatomy, surgical technique and initial results. *J Urol* 1988, 140:559-562.
 42. Harris MJ. Radical perineal prostatectomy: cost efficient, outcome effective, minimally invasive prostate cancer management. *Eur Urol* 2003, 44:303-308.
 43. Fleming C, Wasson JH, et al. A decision analysis of alternative treatment strategies for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1993, 269:2650-2658.
 44. Cowen ME, Miles BJ, et al. The danger of applying group level utilities in decision analyses of the treatment of localized prostate cancer in individual patients. *Med Decis Making* 1998, 18(4):376-380.
 45. Franks LM. Latent carcinoma of the prostate. *J Pathol Bacteriol* 1954, 58:603-616.
 46. Greenlee RT, et al. Cancer statistics, 2001. *CA Cancer J Clin* 2001, 51:15-36.

47. Smith DS, Catalona WJ. Nature of prostate cancer detected through prostate specific antigen based screening. *J Urol* 1994, 152:1732-1736.
48. Epstein JI, Walsh PC, et al. Radical prostatectomy for impalpable prostate cancer: The John Hopkins experience with tumors found on transurethral resection and on needle biopsy. *J Urol* 1994, 152:1721-1729.
49. Albertsen PC, Hanley JA, Gleason DF, et al. Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998, 280:975-980.
50. Lerner SE, Blute ML, et al. Primary surgery for clinical stage T3 adenocarcinoma of the prostate. *Comprehensive textbook of genitourinary oncology*. 2000:789-799.
51. Eastham JA, Scardino PT. Radical Prostatectomy. Campbell's Urology. 8th edition. 2002:3080-3106.
52. Gibbons RP, Correa Jr RJ, et al. Total prostatectomy for clinically localized prostatic cancer: long term results. *J Urol* 1989, 141:564-566.
53. Pound CR, Partin AW, Epstein JI, et al. Prostatic specific antigen after anatomic radical retropubic prostatectomy. *Urol Clin North Am* 1997, 24:395-406.
54. Iselin CE, Robertson JE, Paulson DF. Radical perineal prostatectomy: oncological outcome during a 20-year period. *J Urol* 1999, 161:163-168.
55. Hull GW, Kattan MW, Scardino PT, et al. Cancer control with radical prostatectomy alone in 1000 consecutive cases. *J Urol* 2002, 167:528-534.
56. Epstein JI, Pizov G, Walsh PC. Correlation of pathologic findings with progression after radical retropubic prostatectomy. *Cancer* 1993, 71:3582-3593.
57. Link RE, Morton RA. Indications for pelvic lymphadenectomy in prostate cancer. *Urologic Clinics of North America* 2001, 28(3):491-498.
58. Salomon L, Hoznec A, Lefrere-belda MA, et al. Non-dissection of pelvic lymph nodes does not influence the results of perineal radical prostatectomy in selected patients. *Eur Urol* 2000, 37:297-300.
59. EL-Galley RES, Keane TE, Petros JA, et al. Evaluation of staging lymphadenectomy in prostate cancer. *Urology* 1998, 52:663-667.
60. Petros JA, Catalona WJ. Lower incidence of unsuspected lymph node metastasis in 521 consecutive patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 1992, 147:1574-1575.
61. Catalona WJ, Smith DS. Cancer recurrence and survival rates after anatomic radical retropubic prostatectomy for prostate cancer: intermediate-term results. *J Urol* 1998, 160:2428-2434.
62. Στεφανάκης Σ, Μαλόβρουβας Δ, Πετράκη Κ, Ευθυμίου Ι, Παπαδανιήλ Π, Φαρμάκης Γ, Κοντοθανάσης Δ, Σύρμος Χ. Είναι απαραίτητος ο λεμφαδενικός καθαρισμός κατά τη ριζική προστατεκτομή; Η εμπειρία μας μετά 15 έτη. 17ο Πανελλήνιο Ουρολογικό Συνέδριο, Βιβλίο περιλήψεων, σελ 22.
63. Zincke H, et al. Bilateral pelvic lymphadenectomy and radical prostatectomy for clinical stage C prostatic cancer: role of adjuvant treatment for residual cancer and disease progression. *J Urol* 1986, 135:1199-1205.
64. Walsh PC. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node positive prostate cancer. *J Urol* 2000, 164:246-247.
65. Schild SE, Pisansky TM. The role of radiotherapy after radical prostatectomy. *Urologic Clinics of North America* 2001, 28(3):629-637.
66. Ferrigni RG, Schild SE. The evaluation and treatment of biochemical failure following radical prostatectomy. *AUA Update series* 1999, 18:31.
67. Lu-Yao GL, Albertsen P, Warren J, et al. Effect of age and surgical approach on complications and short-term mortality after radical prostatectomy-a population-based study. *Urology* 1999, 54:301-307.
68. Shekarriz B, Upadhyay J, Wood DP. Intraoperative, perioperative, and long term complications of radical prostatectomy. *Urologic Clinics of North America* 2001, 28(3):639-653.
69. Bishoff JT, Motley G, Optenberg SA, et al. Incidence of fecal and urinary incontinence following radical perineal and retropubic prostatectomy in a national population. *J Urol* 1998, 160:454-458.
70. Weldon VE, Tavel FR, Neuwirth H. Continence potency and morbidity after radical perineal prostatectomy. *J Urol* 1997, 158:1470-1475.
71. Meng MV, Carroll PR. When is pelvic lymph node dissection necessary before radical prostatectomy? A decision analysis. *J Urol* 2000, 163:1235-1240.
72. Leventis AK, Shariat SF, Kattan MW, et al. Prediction of response to salvage radiation therapy in patients with prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2001, 19(4):1030-1039.
73. Rabbani F, Stapleton AMF, Kattan MW, et al. Factors predicting recovery of erection after radical prostatectomy.

Αυτοάνοσες εκδηλώσεις σε νεαρό ασθενή με οξεία λοίμωξη από ιό Epstein-Barr

Ε Ανδρεάδης¹, Μ Φωτιά¹, Γ Βέργος¹, Δ Ροντογιάννη², ΕΙ Διαμαντόπουλος¹

SUMMARY

ANDREADIS E, FOTIA M, VERGOS G, RONTOGIANNI D, DIAMANTOPOULOS EJ. Autoimmune reactions in a young patient with Epstein-Barr infection. We present the case of a 22-year-old man with fever and pain in the epigastrium for fifteen days. Histologic examination of gastric biopsy specimens revealed findings consistent with phlegmonous - suppurative gastritis. Causative microorganisms could not be isolated from the cultures of these specimens. Specific serologic testing for Epstein-Barr virus infection revealed acute infection. The detailed investigation of humoral and cell-mediated immunodeficiency was negative. During the course of his illness the patient complained of dry eyes and difficulty in swallowing dry foods. The biopsy from the salivary gland was consistent with Sjögren's syndrome (grade 2). The course of suppurative gastritis is usually chronic, refractory to medical treatment and fulminant in the majority of the patients. The only management reported to be effective is surgery. However, the condition of the patient improved with supportive care and he was doing well at follow up three months after the onset of his illness. *Nosokomiaka Chronika, 66, 144-148, 2004.*

Key words: suppurative gastritis, causative microorganisms, Epstein-Barr virus, serologic testing, immunodeficiency, Sjögren's syndrome

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ανακοινώνεται η περίπτωση νεαρού άνδρα, με εμπύρετο επιγαστραλγία από 15ημέρου. Η ιστολογική εξέταση του στομάχου αποκάλυψε την ύπαρξη φλεγμονώδους γαστρίτιδας. Από την εργαστηριακή διερεύνηση δεν απομονώθηκε υπεύθυνος μικροβιακός παράγοντας, ενώ ο ορολογικός έλεγχος αποκάλυψε τίτλους αντισωμάτων ενδεικτικούς οξείας λοίμωξης από ιό Epstein-Barr. Η λεπτομερής μελέτη της χυμικής και κυτταρικής ανοσίας δεν ανέδειξε στοιχεία πρωτοπαθούς ανοσοανεπάρκειας. Κατά τη νοσηλεία του ο ασθενής εμφάνισε επιπλέον ξηροφθαλμία και ξηροστομία. Από τη βιοψία του σιελογόνου αδένου διαπιστώθηκαν ιστολογικά ευρήματα συμβατά με σύνδρομο Sjögren (grade 2 κατά Tarpley). Παρά την κατά κανόνα χρονίζουσα πορεία και τη δυσμενή έκβαση των διαπυητικών γαστριτίδων, στον συγκεκριμένο ασθενή η κλινική εικόνα και τα ιστολογικά ευρήματα υποχώρησαν πλήρως μετά τρίμηνο. Η περίπτωση αυτή ανακοινώνεται λόγω της σπανιότητάς της και της ασυνήθους ευνοϊκής της εξέλιξης, ενώ επιπρόσθετα υποδηλώνει την ανάγκη ενδελεχούς ορολογικής διερεύνησης από μων με πυώδη γαστρίτιδα. *Νοσοκ. Χρονικά, 66, 144-148, 2004.*

Όροι Ευρητηρίου: φλεγμονώδης γαστρίτιδα, μικροβιακός παράγοντας, ιός Epstein-Barr, ορολογικός έλεγχος, ανοσοανεπάρκεια, σύνδρομο Sjögren

¹Δ' Παθολογικό Τμήμα και ²Παθολογοανατομικό Εργαστήριο, Γ.Ν.Α. «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ»

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η φλεγμονώδης ή πυώδης γαστρίτιδα (phlegmonous ή suppurative gastritis) είναι μία πυογόνος βακτηριδιακή λοίμωξη, η οποία αφορά κυρίως τον υποβλεννογόνο χιτώνα του στομάχου. Παρατηρείται συνήθως σε ανοσοκατασταλμένα άτομα και οφείλεται σε λοιμώδεις παράγοντες, όπως στρεπτόκοκκο της ομάδας A, σταφυλόκοκκο, κολοβακτηρίδιο, αιμόφιλο της ινφλουέντζας, και άλλα (1-3). Φλεγμονώδης γαστρίτιδα έχει επίσης περιγραφεί και σε ασθενή με σύνδρομο Sjögren (4,5).

Η συσχέτιση του συνδρόμου Sjögren με τον ιό Epstein-Barr αποτελεί αντικείμενο εκτεταμένων συζητήσεων (6). Στη μέχρι σήμερα γνωστή βιβλιογραφία δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν, ότι ο ιός Epstein-Barr μπορεί να είναι υπεύθυνος για την εμφάνιση συνδρόμου Sjögren και φλεγμονώδους γαστρίτιδας σε μη ανοσοκατασταλμένους ασθενείς. Ο ιός Epstein-Barr προκαλεί, ως γνωστόν, σε παιδιά και νεαρά άτομα λοιμώδη μονοκυρήνωση. Αντίθετα, σε ενήλικες φαίνεται να σχετίζεται με λεμφοϋπερπλαστική νόσο από Β-κύτταρα επί εδάφους ανοσοανεπάρκειας (7).

Η συγκεκριμένη περίπτωση ανακοινώνεται όχι μόνο για τη σπανιότητά της, αλλά και για την ευνοϊκή της εξέλιξη, δεδομένου ότι η πρόγνωση της φλεγμονώδους γαστρίτιδας είναι δυσμενής. Επιπλέον, επισημαίνεται η αξία της σχολαστικής ορολογικής διερεύνησης ασθενών με πυώδη γαστρίτιδα.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΣ

Άνδρας, ηλικίας 22 ετών, προσήλθε λόγω επιγαστραλγίας και πυρετού μέχρι 39 °C, από 15ημέρου, που συνοδεύονταν από αρθραλγίες, μυαλγίες και εφιδρώσεις. Κατά τη νοσηλεία του ο ασθενής παρουσίασε επιπλέον φαρυγγαλγία, ξηροστομία και ξηροφθαλμία. Το ατομικό αναμνηστικό ήταν ελεύθερο, ενώ δεν αναφερόταν λήψη φαρμάκων. Ήταν μη καπνιστής και δεν έκανε χρήση αλκοολούχων ποτών. Από την αντικειμενική εξέταση διαπιστώθηκε ότι ήταν άτομο λεπτόσωμο, με ερυθρότητα και ξηρότητα των επιπεφυκότων, υποσημαινόμενο οίδημα βλεφάρων, ερυθρότητα παρισθμίων και μικρή (μεγέθους 1X1 cm) ανώδυνη διόγκωση των τραχηλικών λεμφαδένων αμφοτερόπλευρα. Επιπλέον ψηλαφητό χείλος σπληνός στη βαθιά εισπνοή. Η λοιπή κατά συστήματα αντικειμενική εξέταση ήταν αρνητική.

Εργαστηριακή διερεύνηση. Αιματολογικός και βιοχημικός έλεγχος: Ht 34%, Hb 11,5 g/dl, MCV 93 fl, Λευκά 10260 κ.κ.χ. (Π 70, Λ 12, Μ 18, Β 1%), Αιμοπε-

τάλια 231000 κ.κ.χ, ΔΕΚ 1,2%, Τ.Κ.Ε. 53-10 mm/1h, CRP 6,84-0 mg/dl, PT 12,6", INR 1.16, aPTT 28,9", Ινωδογόνο 620 mg/dl, B₁₂ 519 pg/ml, φυλλικό 1,5 ng/ml, Na 140, Κ 4,9 mmol/L, Ca⁺⁺ 9,9 mg/dl, Ρ 5,0 mg/dl, Ουρία 23 mg/dl, Κρεατινίνη 0,9 mg/dl, Ουρικό οξύ 3,5 mg/dl, Χοληστερίνη 190, Τριγλυκερίδια 105 mg/dl, HDL 45 mg/dl.

Ηπατική λειτουργία φυσιολογική. Ποσοτικός προσδιορισμός ανοσοσφαιρινών και υποτάξεων IgG ανοσοσφαιρίνης εντός φυσιολογικών ορίων με παροδική μείωση της IgG₁. Πλήρης κολλαγονικός έλεγχος αρνητικός (Ra-test, ANA, anti-DNA, anti-ENA: (anti-Ro, anti-La, anti-Sm, antiU1Rnp), anti-Scl70, SMA, AMA, P-ANCA, C-ANCA, κρουσφαιρίνες, ψυχροσυγκολλητίνες και συμπλήρωμα ορού). Ορολογικός έλεγχος λοιμώξεων αρνητικός (Widal, Wright, Weil-Felix, VDRL, FA για βρουκέλλα, ρικέτσια, σύφιλη, λείσμανια, μυκόπλασμα, τοξόπλασμα, μύκητες και αμοιβάδα, IgG και IgM αντισώματα για CMV, HSV 1 και 2, HZV, anti-HIV 1 και 2). Αντισώματα κατά του ιού Epstein-Barr αναφέρονται λεπτομερώς (Πίνακας). Αντίδραση φυματίνης αρνητική. Καλλιέργειες αίματος, ούρων, πτυέλων και γαστρικού υγρού για κοινά μικρόβια και για β-Koch αρνητικές. ASTO <200 IU/ml, Αντιγόνα ιστοσυμβατότητας HLA: A2, A9(24), B16(39), B7, DQ1(5), DQ3(7), DR1, DR5(12), DRW52. Υποπληθυσμοί λεμφοκυττάρων και λειτουργικές δοκιμασίες εντός των φυσιολογικών ορίων. Α/α θώρακος: επίταση βροχοαγγειακού δικτύου αμφοτέρων των πνευμονικών πεδίων. ΗΚΓ και US-καρδίας χωρίς παθολογικά ευρήματα. Schirmer's-test: θετικό και στους δυο οφθαλμούς (ροή δακρύων <5mm σε 5min). Βυθοσκόπηση και εξέταση με σχισμοειδή λυχνία αρνητική. US άνω και κάτω κοιλίας χωρίς παθολογικά ευρήματα. CT-θώρακα: διάσπαρτα ινώδη στοιχεία στους πνεύμονες άμφω, πιθανώς λόγω αποδραμύωσης φλεγμονώδους αντίδρασης. CT-άνω και κάτω κοιλίας: μετρίου βαθμού σπληνομεγαλία και οριακή διόγκωση ήπατος. Γαστροσκόπηση: υπεραϊμία κάτω τριτημορίου οισοφάγου και βλεννογόνου στομάχου. Οίδημα και ευθρυπτότητα με υπερτροφία και μικροεξελκώσεις στο σώμα. Ο βλεννογόνος έχει μορφολογία "δέρματος φιδιού". Παρόμοια εικόνα στο πυλωρικό άντρο, με

ΠΙΝΑΚΑΣ. Αντισώματα έναντι ιού Epstein-Barr

Ειδικά αντισώματα	Τίτλος αντισωμάτων	
	Είσοδος	Τρεις μήνες μετά
VCA-IgM (IIF)	Θετικό	Θετικό
VCA-IgG (IIF)	1/320	1/640
Αντι-EBNA (ACIF)	<1/20	<1/20
EA-IgG (IIF)	<1/80	<1/80

μικρότερη υπεραιμία του βλεννογόνου. Ο βολβός έντονα υπεραιμικός, με μία εξέλκωση στο οπίσθιο τοίχωμά του. Συμπερασματικά διαπιστώνεται εικόνα πανγαστρίτιδας. *Βιοψία άντρου-σώματος-θόλου*: ικανής βαρύτητας αλλοιώσεις οξείας γαστρίτιδας, με ανάπτυξη ενδοαδενικών και ενδοβλεννογονικών αποστημάτων, όπως παρατηρείται σε φλεγμονώδη γαστρίτιδα. *Βαριούχος υποκλυσμός-εντερόκλυση*: χωρίς εμφανείς τοιχωματικές αλλοιώσεις. *Κολονοσκόπηση*: διάσπαρτα αφθοειδή έλκη σιγμοειδούς. *Βιοψία τυφλού-εγκαρσίου-σιγμοειδούς-ορθού*: ευρήματα συμβατά με μη ειδικού τύπου κολίτιδα. *Βιοψία μικρού σιελογόνου αδένου κάτω χείλους*: λοβία σιελογόνου αδένου οροβλεννώδους τύπου, με περιπορική λεμφοπλασματοκυτταρική διήθηση, της οποίας η κατανομή και το ποσό του διηθήματος είναι συμβατό με σύνδρομο Sjögren grade +2 κατά Tarpley. (Σημειώνεται, ότι για να χαρακτηριστεί μια βιοψία επικουρικού σιελογόνου αδένου χείλους ως θετική θα πρέπει να υπάρχει τουλάχιστον μία μεγάλη λεμφοκυτταρική άθροιση με λεμφοκύτταρα >50 σε επιφάνεια 4 τετρ. χιλ. ιστού= grade 1) (5). Η *οστεομυελική βιοψία* έδειξε μυελό των οστών ελαφρά υποκυτταρικό, με επιμέρους στοιχεία αντιδραστικού τύπου.

Λόγω της κλινικής του εικόνας και των ευρημάτων διαπυητικής γαστρίτιδας, παρά τις αρνητικές καλλιέργειες, ο ασθενής τέθηκε σε συνδυασμένη χημειοθεραπευτική αγωγή παρεντερικά.

Τρεις μήνες αργότερα, ο ασθενής ήταν σε καλή κατάσταση, με σαφή βελτίωση της ενδοσκοπικής εικόνας και των ιστολογικών ευρημάτων.

Ο τίτλος των αντισωμάτων στον ορό έναντι του ιού Epstein-Barr ήταν συμβατός με λοίμωξη σε αποδρομή (Πίνακας). Στη δεύτερη βιοψία του σιελογόνου αδένου χείλους διαπιστώθηκε σημαντική μείωση της λεμφοπλασματοκυτταρικής διήθησης, ενώ η αναζήτηση του γενετικού υλικού του Epstein-Barr στα επιθηλιακά κύτταρα των πόρων, με τη μέθοδο του *in situ* υβριδισμού, ήταν αρνητική.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η φλεγμονώδης ή διαπυητική γαστρίτιδα έχει περιγραφεί σαν ιστολογική οντότητα από 25ετίας περίπου (1). Αφορά κυρίως τον υποβλεννογόνο χιτώνα του στομάχου και χαρακτηρίζεται από βαριά πυογόνο βακτηριδιακή κυτταρίτιδα. Η είσοδος των μικροβίων στον υποβλεννογόνο ιστό γίνεται μέσω μικροδιαβρώσεων του βλεννογόνου. Ως προδιαθεσικοί παράγοντες αναφέρονται ο αλκοολισμός, η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, η ανοσοανεπάρκεια και η υποχλωρυδρία. Η νόσος έχει συχνά βαριά κλινική ει-

κόνα και δυσμενή πρόγνωση. Η αγωγή με ευρέος φάσματος αντιβιοτικά δεν είναι συνήθως αποτελεσματική, γι' αυτό και η χειρουργική αντιμετώπιση αποτελεί το τελευταίο μέσο θεραπείας (3).

Στον ασθενή δεν απομονώθηκε υπεύθυνος μικροβιακός παράγοντας, παρά τον λεπτομερή έλεγχο. Το ιστορικό, η κλινική εικόνα και ο εργαστηριακός έλεγχος δεν αποκάλυψαν πρωτοπαθή ανοσοανεπάρκεια. Συγκεκριμένα, ο ποσοτικός προσδιορισμός των ανοσοσφαιρινών, οι παράγοντες του συμπληρώματος, οι υποπληθυσμοί των T-λεμφοκυττάρων και η δοκιμασία διέγερσης αυτών από τα μιτογόνα ήταν φυσιολογικοί. Η IgG₁, που αρχικά βρέθηκε ελαττωμένη, επανήλθε στα φυσιολογικά επίπεδα μετά πάροδο τριών μηνών από τον αρχικό της προσδιορισμό. Επιπλέον, η ανοσολογική απάντηση στα εμβόλια του τετάνου και του πνευμονιοκόκκου ήταν φυσιολογική. Η παροδική διαταραχή της χυμικής ανοσίας, δηλαδή η μείωση της IgG₁ ανοσοσφαιρίνης, αποδόθηκε στην οξεία λοίμωξη από τον ιό Epstein-Barr.

Ο ιός Epstein-Barr έχει συσχετισθεί με την παθογένεια αυτοάνοσων νοσημάτων. Έτσι, αντισώματα κατά του αντιγόνου του πυρήνα (EBNA-1) έχουν βρεθεί σε αρθρικό υγρό ασθενών που πάσχουν από ρευματοειδή αρθρίτιδα (8,9). Επιπρόσθετα, άτομα με συστηματικό ερυθρεμάτωδη λύκο παρουσιάζουν υψηλούς τίτλους αντισωμάτων κατά του ιού Epstein-Barr, ενώ παράλληλα εμφανίζουν σε ένα σημαντικό ποσοστό θετικά τα αντισώματα Sm (D, B και B'), τα οποία θεωρούνται ότι έχουν δομικές ομοιότητες με το EBNA-1 (10).

Η παρουσία του ιού Epstein-Barr σε άτομα με σύνδρομο Sjögren αποκαλύπτεται με διάφορες μεθόδους. Ο ιός έχει επίσης απομονωθεί στο σίελο και τα επιθηλιακά κύτταρα των σιελογόνων αδένων. Τα anti-La (SSB) αντισώματα, τα οποία είναι χαρακτηριστικά του συνδρόμου, θεωρούνται σαν αποτέλεσμα του σχηματισμού συμπλέγματος μεταξύ του αντιγόνου La (SSB) και μέρους του DNA του ιού (11). Το σύνδρομο Sjögren εκδηλώνεται κλινικά με ξηροστομία και ξηροφθαλμία που οφείλονται σε λεμφοκυτταρική διήθηση των εξωκρινών αδένων.

Ο ασθενής μας παρουσίαζε ξηροστομία και ξηροφθαλμία, παθολογική δοκιμασία Schirmer και ιστολογικά ευρήματα, συμβατά με σύνδρομο Sjögren (12). Η απουσία ευρημάτων, ενδεικτικών άλλου αυτοάνοσου νοσήματος, μας απομακρύνει από τη διάγνωση του δευτεροπαθούς συνδρόμου. Το γεγονός ότι δεν απομονώθηκε ο ιός στο υλικό της βιοψίας του σιελογόνου αδένου δεν αποκλείει την αιτιολογική συσχέτιση με αυτόν. Όπως είναι γνωστό, η ανεύρεση του ιού σε βιοψία επιτυγχάνεται σε μερικές μόνον περιπτώ-

σεις ασθενών με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren. Σε σχετική μελέτη, ο ιός Epstein-Barr βρέθηκε σε δύο μόνο από τις δώδεκα περιπτώσεις πρωτοπαθούς συνδρόμου με συνυπάρχουσα οξεία λοίμωξη (13).

Στη διεθνή βιβλιογραφία έχουν αναφερθεί μεμονωμένα περιστατικά διαπηθητικής γαστρίτιδας με σύνδρομο Sjögren (4). Συνυπάρχουσα όμως λοίμωξη από ιό Epstein-Barr δεν έχει περιγραφεί.

Φαίνεται ότι ο ιός Epstein-Barr, στην οξεία φάση, ενδεχόμενα να συμμετέχει στην πρόκληση διαπηθητικής γαστρίτιδας και εικόνας συμβατής με σύνδρομο Sjögren.

Το περιστατικό αυτό ανακοινώνεται όχι μόνο λόγω της σπανιότητάς του, αλλά και για να τονισθεί το γεγονός ότι ο ιός Epstein-Barr μπορεί να προκαλέσει σημαντικές ανοσολογικές διαταραχές, μέσω των οποίων είναι δυνατόν να συμμετέχει στην παθογένεια και άλλων νοσημάτων, πέραν των μέχρι σήμερα ήδη γνωστών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Sternberg SS. Suppurative Gastritis. *In* Diagnostic Surgical Pathology. Raven Press 1993, p. 1284.
2. Miller AI, Smith B, Rogers AI. Phlegmonous gastritis. *Gastroenterology* 1975, 68:231-238.
3. Weinstein WM. Gastritis and gastropathies. *In* Sleisenger MH, Fordran JS (eds): *Gastrointestinal Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*. 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1993, p. 545.
4. Van Leeuwen ML, Tjiong HL, Van Blankenstein M, et al. Phlegmonous gastritis an unusual presenting symptom of Sjögren's syndrome. *Gut* 1993;1142-1143.
5. Klippel JH, Camelia MW, Robert L, et al. *Primer of the Rheumatic Diseases*. Copyright 1997 by the Arthritis Foundation. Atlanta Georgia.
6. Rhodus NL. Sjögren syndrome. *Quintessence Int* 1999, 30(10):689-699.
7. Jeffrey I Cohen. Epstein barr virus infection. *New Eng J Med* 2000, 17(7):481-492.
8. Vaughan JH. Viruses and autoimmune disease. *Journal of Rheumatol* 1996, 23(11):1831-1833.
9. Billings PB, Hooch SO, White OHM, et al. Antibodies to the Epstein-Barr virus nuclear antigen and to rheumatoid arthritis nuclear antigen identify the same polypeptide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983, 80:7104-7108.
10. James JA, Gross T, Scofield RH, et al. Immunoglobulin epitope spreading autoimmune disease after peptide immunization. Sm B/B-derived PPPGMRPP and PPGIR-GP induce spliceosome autoimmunity. *J Exp Med* 1995, 181:453-461.
11. Fox RI, Pearson G, Vaughan JH. Detection of Epstein-Barr virus associated atigens and DNA in salivary gland biopsies from patients with Sjögren syndrome. *J Immunol* 1986, 137:3162-3168.
12. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, et al. Preliminary criteria for the classification of Sjögren's syndrome. Results of a prospective concerted action supported by the European Community. *Arthritis Rheum* 1993, 36(3):340-347.
13. Venables PJ, Baboonian C, Horsfall AC, et al. The response to Epstein-Barr virus infection in Sjögren syndrome. *J Autoimmun* 1989, 2(4):439-448.



17 - 21 Μαΐου 2005

ΞΕΝΟΔΟΧΕΙΟ HILTON, ΑΘΗΝΑ

Το Επιστημονικό πρόγραμμα του Συνεδρίου περιλαμβάνει:

Συζήτηση Στρογγυλής Τράπεζας,
Διαιτητικές συζητήσεις, Κλινικά Φροντιστήρια
Σεμινάρια, Συμπόσια,
Προφορικές ανακοινώσεις, Poster Ανάρτηση

ΥΠΟΒΟΛΗ ΠΕΡΙΛΗΨΕΩΝ

10 ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΥ 2005

Πληροφορίες: ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΑΘΗΝΩΝ

Μαιάνδρου 23 - 115 28 Αθήνα

τηλ.: 210.7211845, 210.7243161, fax 210.7215082

ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ 1η. ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ ΠΟΛΛΑΠΛΩΝ ΑΠΑΝΤΗΣΕΩΝ

(Οι σωστές απαντήσεις μπορεί να είναι μία ή περισσότερες)

ΕΡΩΤΗΣΗ 1η: Η αυξημένη κατανάλωση των κάτωθι τροφών αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης ουρικής νόσου:

- A. Αρτοσκευάσματα
- B. Γαλακτοκομικά προϊόντα
- Γ. Θαλασσινά
- Δ. Κρέας

ΕΡΩΤΗΣΗ 2η: Η θεραπευτική αντιμετώπιση της διφθερίτιδας περιλαμβάνει:

- A. Άμεση χορήγηση διφθεριτικής αντιτοξίνης
- B. Άμεση χορήγηση διφθεριτικής ανατοξίνης
- Γ. Χορήγηση διφθεριτικής αντιτοξίνης μετά το 2ο 24ωρο αντιβιοτικής αγωγής
- Δ. Πενικιλίνη
- E. Δεν χρειάζεται αντιβιοτική αγωγή

ΕΡΩΤΗΣΗ 3η: Έλεγχος για *Legionella* πρέπει να γίνεται σε κάθε ασθενή με πνευμονία μη εμφανούς αιτιολογίας όταν:

- A. Δεν ανταποκρίνεται ικανοποιητικά σε β-λακταμικά αντιβιοτικά ή μακρολίδες σε συνήθη δοσολογία
- B. Η βαρύτητά της απαιτεί νοσηλεία σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας
- Γ. Ο πυρετός εμφανίζει μεγάλες διακυμάνσεις μέσα στο 24ωρο
- Δ. Συνυπάρχει σακχαρώδης διαβήτης ή στεφανιαία νόσος
- E. Υπάρχει επιδημία λεγιονέλλωσης

ΕΡΩΤΗΣΗ 4η: Η μετφορμίνη ασκεί την υπογλυκαιμική της δράση με τους εξής μηχανισμούς:

- A. Αναστολή της γλυκονεογένεσης στο ήπαρ
- B. Αναστολή της έκκρισης γλυκαγόνης από το πάγκρεας
- Γ. Αύξηση της πρόσληψης γλυκόζης από τα μυϊκά κύτταρα
- Δ. Διέγερση της έκκρισης ινσουλίνης από το πάγκρεας
- E. Παρεμπόδιση της λιπόλυσης στο λιπώδη ιστό

ΕΡΩΤΗΣΗ 5η: Η αζτρεονάμη είναι συνήθως δραστική έναντι:

- A. Αερόβιων θετικών κατά Gram κόκκων
- B. Αερόβιων αρνητικών κατά Gram βακτηριδίων
- Γ. Αναερόβιων μικροοργανισμών
- Δ. Πρωτοζώων
- E. Χλαμυδίων

ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ 2η. ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ ΜΙΑΣ ΜΟΝΗΣ ΑΠΑΝΤΗΣΕΩΣ

(Η σωστή απάντηση είναι μόνο μία)

ΕΡΩΤΗΣΗ 1η: Οι συνθέστερες επιπλοκές της διφθερίτιδας αφορούν:

- A. Καρδιά και δέρμα
- B. Καρδιά και κεντρικό νευρικό σύστημα
- Γ. Καρδιά και περιφερικά νεύρα
- Δ. Κεντρικό νευρικό σύστημα και δέρμα

ΕΡΩΤΗΣΗ 2η: Σε γυναίκες που εμφανίζουν τοπική κυτταρίτιδα μετά από μαστεκτομή και λεμφαδενικό καθαρισμό μασχάλης λόγω Ca μαστού το συνηθέστερο παθογόνο είναι:

- A. Αναερόβια βακτηρίδια
- B. Σταφυλόκοκκος
- Γ. Στρεπτόκοκκος
- Δ. Ψευδομονάδα

ΕΡΩΤΗΣΗ 3η: Έναρξη εμπειρικής αντιμυκητιασικής αγωγής σε ουδετεροπενικούς ασθενείς με πυρετό συνιστάται:

- A. Αμέσως με την εμφάνιση του πυρετού
- B. Εφ' όσον ο πυρετός επιμένει 4-7 ημέρες ασχέτως αν έχει χορηγηθεί οποιαδήποτε αγωγή
- Γ. Εφ' όσον ο πυρετός επιμένει 4-7 ημέρες από την εφαρμογή κατάλληλης αντιμικροβιακής αγωγής
- Δ. Εφ' όσον ο πυρετός επιμένει τουλάχιστον 10 ημέρες από την εφαρμογή κατάλληλης αντιμικροβιακής αγωγής
- E. Μόνο όταν υπάρχει σαφής κλινική υποψία συστηματικής μυκητιάσεως

ΕΡΩΤΗΣΗ 4η: Ασθενής 60 ετών με δυσουρικά ενοχλήματα εμφανίζει διόγκωση προστάτου και τιμή PSA 15 ng/ml. Το ποσοστό του ελεύθερου PSA είναι 28%. Το εύρημα αυτό:

- A. Συνηγορεί υπέρ καλοήθους υπερτροφίας του προστάτου
- B. Συνηγορεί υπέρ καρκίνου του προστάτου
- Γ. Δεν βοηθά στη διαφορική διάγνωση

ΕΡΩΤΗΣΗ 5η: Το ένζυμο οξειδάση της ξανθίνης καταλύει:

- A. Μόνο τη μετατροπή της υποξανθίνης σε ξανθίνη
- B. Μόνο τη μετατροπή της ξανθίνης σε ουρικό οξύ
- Γ. Μόνο τη μετατροπή του ουρικού οξέος σε αλλαντοΐνη
- Δ. Τις αντιδράσεις A και B
- E. Τις αντιδράσεις A και Γ

ΛΥΣΕΙΣ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΩΝ ΤΩΝ ΣΕΛΙΔΩΝ ΣΥΝΕΧΙΖΟΜΕΝΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ

ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ 1η

ΕΡΩΤΗΣΗ 1η: Γ, Δ: σωστά, Α, Β: λάθος

Απάντηση: (Η αυξημένη κατανάλωση κρέατος και θαλασσινών αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης ουρικής νόσου, ενώ αντίθετα η κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων φαίνεται ότι τη μειώνει).

ΕΡΩΤΗΣΗ 2η: Α, Δ: σωστά, Β, Γ, Ε: λάθος

Απάντηση: (Η θεραπευτική αντιμετώπιση της διφθερίτιδας περιλαμβάνει άμεση χορήγηση διφθεριτικής αντιτοξίνης -ώστε να αδρανοποιηθεί η διφθεριτική τοξίνη πριν εισέλθει στα κύτταρα- και προκαϊνικής πενικιλίνης για την εκκρίζωση της λοίμωξης).

ΕΡΩΤΗΣΗ 3η: Α, Β, Ε: σωστά, Γ, Δ: λάθος

Απάντηση: (Έλεγχος για *Legionella* πρέπει να γίνεται σε κάθε ασθενή με πνευμονία μη εμφανούς αιτιολογίας όταν είναι αρκετά βαριά ώστε να απαιτεί νοσηλεία σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, υπάρχει επιδημία λεγιονέλλωσης ή δεν υπάρχει ικανοποιητική ανταπόκριση σε αγωγή με β-λακταμικά αντιβιοτικά ή μακρολίδες σε συνήθη δοσολογία).

ΕΡΩΤΗΣΗ 4η: Α, Γ, Ε: σωστά, Β, Δ: λάθος

Απάντηση: (Η μετφορμίνη ασκεί την υπογλυκαιμική της δράση μέσω αναστολής της γλυκονεογένεσης -και πιθανώς και της γλυκογονόλυσης- στο ήπαρ, αύξησης της προσλήψεως γλυκόζης από τα μυϊκά κύτταρα και παρεμπόδισης της λιπολύσεως στο λιπώδη ιστό).

ΕΡΩΤΗΣΗ 5η: Β: σωστό, Α, Γ, Δ, Ε: λάθος

Απάντηση: (Η αζτρεονάμη είναι κυρίως δραστική έναντι αερόβιων αρνητικών κατά Gram βακτηριδίων).

ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ 2η

ΕΡΩΤΗΣΗ 1η: Γ

Απάντηση: (Οι συνηθέστερες επιπλοκές της διφθερίτιδας αφορούν την καρδιά [μυοκαρδίτιδα] και τα περιφερικά νεύρα [παραλύσεις υπερβίου ιστίου, αναπνευστικών μυών]).

ΕΡΩΤΗΣΗ 2η: Γ

Απάντηση: (Σε γυναίκες που εμφανίζουν τοπική κυτταρίτιδα μετά από μαστεκτομή και λεμφαδενικό καθαρισμό μασχάλης λόγω Ca μαστού το συνηθέστερο παθογόνο είναι ο αιμολυτικός στρεπτόκοκκος).

ΕΡΩΤΗΣΗ 3η: Γ

Απάντηση: (Έναρξη εμπειρικής αντιμυκητιασικής αγωγής σε ουδετεροπενικούς ασθενείς με πυρετό συνιστάται εφ' όσον ο πυρετός επιμένει χωρίς σαφή ερμηνεία 4-7 ημέρες από την εφάρμογη κατάλληλης αντιμικροβιακής αγωγής).

ΕΡΩΤΗΣΗ 4η: Α

Απάντηση: (Η ανεύρεση υψηλού ποσοστού ελεύθερου PSA συνηγορεί υπέρ καλοήθους υπερτροφίας του προστάτου. Σε καρκίνο του προστάτου το ποσοστό είναι συνήθως κάτω του 10% και πάντως σπανίως υπερβαίνει το 25%).

ΕΡΩΤΗΣΗ 5η: Δ

Απάντηση: (Το ένζυμο οξειδάση της ξανθίνης καταλύει τη μετατροπή της υποξανθίνης σε ξανθίνη αλλά και της ξανθίνης σε ουρικό οξύ. Για το λόγο αυτό η αλλοπουρινόλη -που είναι αναστολέας του ενζύμου- παρεμποδίζει τη σύνθεση ουρικού οξέος στον οργανισμό).

Α.Γ.Γ.

The Lancet

Breast cancer and abortion: collaborative reanalysis of data from 53 epidemiological studies, including 83 000 women with breast cancer from 16 countries

Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer*

*Collaborators listed at <http://image.thelancet.com/extras/04art2192webappendix.pdf>

Background The Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer has brought together the worldwide epidemiological evidence on the possible relation between breast cancer and previous spontaneous and induced abortions.

Methods Data on individual women from 53 studies undertaken in 16 countries with liberal abortion laws were checked and analysed centrally. Relative risks of breast cancer--comparing the effects of having had a pregnancy that ended as an abortion with those of never having had that pregnancy--were calculated, stratified by study, age at diagnosis, parity, and age at first birth. Because the extent of under-reporting of past induced abortions might be influenced by whether or not women had been diagnosed with breast cancer, results of the studies--including a total of 44 000 women with breast cancer--that used prospective information on abortion (ie, information that had been recorded before the diagnosis of breast cancer) were considered separately from results of the studies--including 39 000 women with the disease--that used retrospective information (recorded after the diagnosis of breast cancer).

Findings The overall relative risk of breast cancer, comparing women with a prospective record of having had one or more pregnancies that ended as a spontaneous abortion versus women with no such record, was 0.98 (95% CI 0.92-1.04, $p=0.5$). The corresponding relative risk for induced abortion was 0.93 (0.89-0.96, $p=0.0002$). Among women with a prospective record of having had a spontaneous or an induced abortion, the risk of breast cancer did not differ significantly according to the number or timing of either type of abortion. Published results on induced abortion from the few studies with prospectively record-

ed information that were not available for inclusion here are consistent with these findings. Overall results for induced abortion differed substantially between studies with prospective and those with retrospective information on abortion (test for heterogeneity between relative risks: $\chi^2_{21} = 33.1$, $p < 0.0001$).

Interpretation Pregnancies that end as a spontaneous or induced abortion do not increase a woman's risk of developing breast cancer. Collectively, the studies of breast cancer with retrospective recording of induced abortion yielded misleading results, possibly because women who had developed breast cancer were, on average, more likely than other women to disclose previous induced abortions.

Lancet 2004; 363: 1007-16

Laparoscopic resection of rectosigmoid carcinoma: prospective randomised trial

Ka Lau Leung, Samuel PY Kwok, Steve CW Lam, Janet FY Lee, Raymond YC Yiu, Simon SM Ng, Paul BS Lai, Wan Yee Lau

Background Although laparoscopic resection of colorectal carcinoma improves post-operative recovery, long-term survival and disease control are the determining factors for its application. We aimed to test the null hypothesis that there was no difference in survival after laparoscopic and open resection for rectosigmoid cancer.

Methods From Sept 21, 1993, to Oct 21, 2002, 403 patients with rectosigmoid carcinoma were randomised to receive either laparoscopic assisted ($n=203$) or conventional open ($n=200$) resection of the tumour. Survival and disease-free interval were the main endpoints. Patients were last followed-up in March, 2003. Perioperative data were recorded and direct cost of operation estimated. Data were analysed by intention to treat.

Findings The demographic data of the two groups were similar. After curative resection, the probabilities of survival at 5 years of the laparoscopic and open resection groups were 76.1% (SE 3.7%) and 72.9% (4.0%) respectively. The probabilities of being

disease free at 5 years were 75.3% (3.7%) and 78.3% (3.7%), respectively. The operative time of the laparoscopic group was significantly longer, whereas postoperative recovery was significantly better than for the open resection group, but these benefits were at the expense of higher direct cost. The distal margin, the number of lymph nodes found in the resected specimen, overall morbidity and operative mortality did not differ between groups.

Interpretation Laparoscopic resection of rectosigmoid carcinoma does not jeopardise survival and disease control of patients. The justification for adoption of laparoscopic technique would depend on the perceived value of its effectiveness in improving short-term post-operative outcomes.

Lancet 2004; 363:1187-92

Alcohol intake and risk of incident gout in men: a prospective study

Hyon K Choi, Karen Atkinson, Elizabeth W Karlson, Walter Willett, Gary Curhan

Background The association between alcohol consumption and risk of gout has been suspected since ancient times, but has not been prospectively confirmed. Additionally, potential differences in risk of gout posed by different alcoholic beverages have not been assessed.

Methods Over 12 years (1986-98) we used biennial questionnaires to investigate the relation between alcohol consumption and risk of incident gout in 47150 male participants with no history of gout at baseline. We used a supplementary questionnaire to ascertain whether reported cases of gout met the American College of Rheumatology survey gout criteria.

Findings We documented 730 confirmed incident cases of gout. Compared with men who did not drink alcohol, the multivariate relative risk (RR) of gout was 1.32 (95% CI 0.99-1.75) for alcohol consumption 10.0-14.9 g/day, 1.49 (1.14-1.94) for 15.0-29.9 g/day, 1.96 (1.48-2.60) for 30.0-49.9 g/day, and 2.53 (1.73-3.70) for ≥ 50 g/day (*p* for trend <0.0001). Beer consumption showed the strongest independent association with the risk of gout (multivariate RR per 12-oz serving per day 1.49; 95% CI 1.32-1.70). Consumption of spirits was also significantly associated with gout (multivariate RR per drink or shot per day 1.15; 95% CI 1.04-1.28); however, wine consumption was not

(multivariate RR per 4-oz serving per day 1.04; 95% CI 0.88-1.22).

Interpretation Alcohol intake is strongly associated with an increased risk of gout. This risk varies substantially according to type of alcoholic beverage: beer confers a larger risk than spirits, whereas moderate wine drinking does not increase the risk.

Lancet 2004; 363:1277-81

Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial

Stevó Julius, Sverre E Kjeldsen, Michael Weber, Hans R Brunner, Steffan Ekman, Lennart Hansson, Tsushung Hua, John Laragh, Gordon T McInnes, Lada Mitchell, Francis Plat, Anthony Schork, Beverly Smith, Alberto Zanchetti, for the VALUE trial group

Background The Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation (VALUE) trial was designed to test the hypothesis that for the same blood-pressure control, valsartan would reduce cardiac morbidity and mortality more than amlodipine in hypertensive patients at high cardiovascular risk.

Methods 15245 patients, aged 50 years or older with treated or untreated hypertension and high risk of cardiac events participated in a randomised, double-blind, parallel-group comparison of therapy based on valsartan or amlodipine. Duration of treatment was event-driven and the trial lasted until at least 1450 patients had reached a primary endpoint, defined as a composite of cardiac mortality and morbidity. Patients from 31 countries were followed up for a mean of 4.2 years.

Findings Blood pressure was reduced by both treatments, but the effects of the amlodipine-based regimen were more pronounced, especially in the early period (blood pressure 4.0/2.1 mm Hg lower in amlodipine than valsartan group after 1 month; 1.5/1.3 mm Hg after 1 year; *p*<0.001 between groups). The primary composite endpoint occurred in 810 patients in the valsartan group (10.6%, 25.5 per 1000 patient-years) and 789 in the amlodipine group (10.4%, 24.7 per 1000 patient-years; hazard ratio 1.04, 95% CI 0.94-1.15, *p*=0.49).

Interpretation The main outcome of cardiac disease did not differ between the treatment groups.

Unequal reductions in blood pressure might account for differences between the groups in cause-specific outcomes. The findings emphasise the importance of prompt blood-pressure control in hypertensive patients at high cardiovascular risk.

Lancet 2004; 363:2022-31

Convergence of atherosclerosis and Alzheimer's disease: inflammation, cholesterol, and misfolded proteins

Ivan Casserly, Eric Topol

Late-onset sporadic Alzheimer's disease is a heterogeneous disorder. In elderly patients, increasing evidence suggests a link between this neurodegenerative disease, and vascular risk factors and atherosclerosis. The nature of this link remains speculative. Some investigators have suggested that the disease arises as a secondary event related to atherosclerosis of extracranial or intracranial vessels. A toxic effect of vascular factors on the microvasculature of susceptible brain regions has also been argued. An alternative explanation is that atherosclerosis and Alzheimer's disease are independent but convergent disease processes. This hypothesis is lent support by observations of shared epidemiology, pathophysiological elements, and response to treatment in both disorders. It provides a potential framework for an improved understanding of the pathogenesis of Alzheimer's disease, especially in elderly patients with vascular risk factors, and offers some promise toward the search for preventive and therapeutic treatments.

Lancet 2004; 363:1139-46

Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial

MRC Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group

Background *Among patients with substantial carotid artery narrowing but no recent neurological symptom (stroke or transient ischaemia), the balance*

of surgical risks and long-term benefits from carotid endarterectomy (CEA) was unclear.

Methods *During 1993-2003, 3120 asymptomatic patients with substantial carotid narrowing were randomised equally between immediate CEA (half got CEA by 1 month, 88% by 1 year) and indefinite deferral of any CEA (only 4% per year got CEA) and were followed for up to 5 years (mean 3.4 years). Kaplan-Meier analyses of 5-year risks are by allocated treatment.*

Findings *The risk of stroke or death within 30 days of CEA was 3.1% (95% CI 2.3-4.1). Comparing all patients allocated immediate CEA versus all allocated deferral, but excluding such perioperative events, the 5-year stroke risks were 3.8% versus 11% (gain 7.2% [95% CI 5.0-9.4], $p < 0.0001$). This gain chiefly involved carotid territory ischaemic strokes (2.7% vs 9.5%; gain 6.8% [4.8-8.8], $p < 0.0001$), of which half were disabling or fatal (1.6% vs 5.3%; gain 3.7% [2.1-5.2], $p < 0.0001$), as were half the perioperative strokes. Combining the perioperative events and the non-perioperative strokes, net 5-year risks were 6.4% versus 11.8% for all strokes (net gain 5.4% [3.0-7.8], $p < 0.0001$), 3.5% versus 6.1% for fatal or disabling strokes (net gain 2.5% [0.8-4.3], $p = 0.004$), and 2.1% versus 4.2% just for fatal strokes (net gain 2.1% [0.6-3.6], $p = 0.006$). Subgroup-specific analyses found no significant heterogeneity in the perioperative hazards or (apart from the importance of cholesterol) in the long-term postoperative benefits. These benefits were separately significant for males and females; for those with about 70%, 80%, and 90% carotid artery narrowing on ultrasound; and for those younger than 65 and 65-74 years of age (though not for older patients, half of whom die within 5 years from unrelated causes). Full compliance with allocation to immediate CEA or deferral would, in expectation, have produced slightly bigger differences in the numbers operated on, and hence in the net 5-year benefits. The 10-year benefits are not yet known.*

Interpretation *In asymptomatic patients younger than 75 years of age with carotid diameter reduction about 70% or more on ultrasound (many of whom were on aspirin, antihypertensive, and, in recent years, statin therapy), immediate CEA halved the net 5-year stroke risk from about 12% to about 6% (including the 3% perioperative hazard). Half this 5-year benefit involved disabling or fatal strokes. But, outside trials, inappropriate selection of patients or poor surgery could obviate such benefits.*

Lancet 2004; 363:1491-502

Educating, with evidence

Most practitioners probably agree that evidence-based practice guidelines are a good thing, at least in theory. But, as someone once, surely apocryphally, said, "in theory, there's no difference between theory and practice, but in practice there is". Moving research findings into clinical practice continues to pose formidable challenges. A Research letter in this week's issue of *The Lancet* (see p 1525) highlights the difficulty. James Ryan and colleagues show that guidance issued by the UK's National Institute for Clinical Excellence (NICE) on two procedures, wisdom tooth extraction and primary total hip replacement, has had little effect on clinicians' behaviour.

NICE is not alone in its efforts to change practice. Having witnessed the techniques used by drug companies to promote their products, funding agencies, including the US National Institutes of Health (NIH), are appropriating the remarkably successful marketing tactics of industry. "Academic detailing" sends clinical experts, not drug-industry equivalents, into doctors' offices to inform them about the best evidence for treatment, based on the published findings of large clinical trials. The NIH is now asking investigators seeking funding for large trials to develop plans for disseminating their findings. And the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) will soon begin an initiative aimed at educating doctors about the results of its Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial, which showed that most patients with hypertension should be started on or switched to a cheap thiazide diuretic, not newer and more expensive agents.

Some professional societies are working on other projects. The American Society of Hypertension (ASH), for example, has developed a programme deployed through its network of local chapters. Doctors who become certified as clinical hypertension specialists act as community resources for primary-care providers, including physician assistants and nurse

practitioners, educating them about clinical guidelines and facilitating treatment recommendations.

But these efforts are under-resourced compared with those backed by the deep pockets of the private sector. Novartis recently announced *Take Action for Healthy BP*, a consumer awareness campaign that includes a 30-day free trial of medication (the drugs include, some in combination, an angiotensin II antagonist, an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, and a calcium-channel blocker), complete with a money-back guarantee. The company acknowledges in a note that its combination drugs are not indicated for the initial treatment of hypertension. That detail, which effectively excludes the first level of evidence-based treatment, is likely to be obscured by the short-term economic lure of the guarantee.

Although neither NHLBI nor ASH recommends any particular drug or treatment regimen, both organisations are supporting the Novartis campaign. Such partnership might be interpreted as private-sector appropriation of what ought to be a public-health programme. While the unaffordability of drugs is a big problem in hypertension control, incentives such as Novartis' are only temporary fixes. They deflect attention away from evidence-based recommendations and can undermine the promotion of cost-effective care.

Some 60 million Americans have hypertension. Many patients do not even know whether they are affected, and far more have uncontrolled hypertension, often the result of inadequate compliance (they do not have symptoms or the drugs cost too much) or inappropriate prescribing. Educating patients about the disease is a laudable undertaking. But a national health plan, affordable drugs, and evidence-based treatment regimens devised by knowledgeable clinicians who use their best judgment about the needs and wishes of individual patients would go much further to solve this public-health problem. What patients and doctors need are public programmes, not industry-sponsored initiatives that parade as education but are in fact thinly disguised marketing tools.