

ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ-ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ 2016 ΤΟΜΟΣ 105 ΤΕΥΧΟΣ 1-6

ιατρική

ΔΙΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ



Πρόωρη εκσπερμάτιση
Καρκίνοι του θυρεοειδούς
Παλμική οξυμετρία
Θεραπεία HCV σε νεφροπαθείς
Θεραπευτική παρέμβαση με κούκλα στην άνοια
Μελάνωμα. Από τον 5ο αιώνα π.Χ. έως σήμερα
Η Ανατομία του Ρούφου του Εφεσίου

Premature ejaculation
Thyroid cancers
Pulse oximetry
Treatment of HCV in renal insufficiency
Therapeutic intervention with a doll in dementia
Melanoma. From 5th century B.C. until today
Rufus of Ephesus on anatomy



iatriki

PUBLISHED BIMONTHLY BY THE SOCIETY FOR MEDICAL STUDIES

JANUARY-DECEMBER 2016 VOLUME 105 No 1-6

ΙΑΤΡΙΚΗ

ΔΙΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ
ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ



iatriki

BIMONTHLY PUBLISHED BY THE
SOCIETY FOR MEDICAL STUDIES

ΙΔΙΟΚΤΗΣΙΑ, ΣΥΝΤΑΞΗ

ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

Σεβαστουπόλεως 76, 115 26 Αθήνα
Τηλ. (210) 69 82 950 – 69 94 258

FAX: (210) 69 94 258

e-mail: eis-iatriki@otenet.gr

www.etaireia-iatrikon-spoudon.org.gr

ΕΚΔΟΤΗΣ-ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ

Ιωάννης Καραϊτιανός

ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ ΕΚΔΟΣΗΣ

Διαφημίσεις

Εγγραφές συνδρομητών-Επιταγές:



BETA Ιατρικές Εκδόσεις

ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ ΕΠΕ

ΑΔΡΙΑΝΕΙΟΥ 3 & ΚΑΤΕΧΑΚΗ

115 25 ΑΘΗΝΑ (Ν. ΨΥΧΙΚΟ)

☎ 210-67 14 371 – 67 14 340

FAX: 210-67 15 015

e-mail: betamedarts@otenet.gr

e-shop: www.betamedarts.gr

EN ISO 9001:2000

Υπεύθυνος τυπογραφείου

Α. Βασιλάκου

Αδριανείου 3 – 115 25 Αθήνα

Τηλ. (210) 67 14 340

Εργασίες

Επιστημονική αλληλογραφία

Συνδρομές μελών

ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

Συνδρομή μελών 60 €

ΕΤΗΣΙΕΣ ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ 2016

(περιλαμβανομένου Φ.Π.Α. 6%)

Γιατροί 60 €

Φοιτητές 40 €

Εταιρείες-Οργανισμοί- 130 €

Βιβλιοθήκες 130 €

Ευρωπαϊκή Ένωση 90 €

Λοιπές Χώρες 120 €

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ

Πρόεδρος

Ι. Καραϊτιανός

Αντιπρόεδρος

Κ. Μαυραντώνης

Γενικός Γραμματέας

Α. Γαλήνας

Αν. Γενικός Γραμματέας

Κ. Στάμου

Ταμίας

Π. Αθανασίου

Μέλη

Δ. Δημητρουλόπουλος

Α. Ζέτος

Χρ. Καλαντζής

Ι. Καλλιάντος

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Διευθυντής Σύνταξης

Α. Πεφάνης

Αν. Διευθύντρια Σύνταξης

Ντ. Τηνιακού

Μέλη

Α. Αδαμόπουλος

Π. Αθανασίου

Α. Αλεξοπούλου

Π. Καλοχαιρέτης

Α. Καραϊτιανού-Βελονάκη

Ι. Καραϊτιανός

Μ. Καραμάνου

Α. Καραφουλίδου

Α. Κυρούδη-Βούλγαρη

Χ. Κώσταλος

Η. Μυγδάλης

Ν. Παπαντωνίου

Θ. Πέππας

Λ. Ραλλιδης

Γ. Σακοράφας

Κ. Συρίγος

Π. Τζαρδής

EDITED BY THE

SOCIETY FOR MEDICAL STUDIES

76, Sevastoupoleos str,

GR-115 26 Athens, Greece

Tel. (+30) 210-69 82 950 – 69 94 258

FAX: (+30) 210-69 94 258

e-mail: eis-iatriki@otenet.gr

PUBLISHER-DIRECTOR

I. Karaitianos

EDITING

Subscription and
Advertising Enquiries:



BETA Medical Publications

3, ADRIANIΟΥ STR.

GR-115 25 ATHENS -GREECE

☎ +30210-67 14 371 – 67 14 340

FAX: +30210-67 15 015

e-mail: betamedarts@otenet.gr

e-shop: www.betamedarts.gr

EN ISO 9001:2000

Printing supervision

A. Vassilakou

3, Adrianiou str. – GR-115 25 Athens

Tel. (+30) 210-67 14 340

Papers' submission

Scientific correspondence

Fees payment

SOCIETY FOR MEDICAL STUDIES

Members' subscription 60 €

2016 ANNUAL SUBSCRIPTION

(VAT 6% included)

Greece

Personal edition 60 €

Student edition 40 €

Library edition 130 €

European Union 90 €

Other Countries 120 €

ADVISORY BOARD

President

I. Karaitianos

Vice President

K. Mavrandonis

Secretary General

A. Galinas

Dep. Secretary General

K. Stamou

Treasurer

P. Athanassiou

Members

D. Dimitroulopoulos

A. Zetos

Chr. Kalantzis

I. Kalliatos

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief

A. Pefanis

Dep. Editor in Chief

D. Tiniakos

Members

A. Adamopoulos

P. Athanassiou

A. Alexopoulou

P. Kalocheritis

A. Karaitianou-Velonaki

I. Karaitianos

M. Karamanou

A. Karafoulidou

A. Kiroudi-Voulgari

Ch. Kostalos

H. Migdalis

N. Papantoniou

Th. Peppas

L. Rallidis

G. Sakorafas

K. Syrigos

P. Tzardis

Περιεχόμενα

Ανασκοπήσεις

Πρόωρη (γρήγορη) εκσπερμάτιση
N. Βαϊδάκης 11

Εξελίξεις και προοπτικές στη διάγνωση, πρόγνωση και θεραπεία των καρκίνων του θυρεοειδούς
Π.Ν. Συγκελλάκης 21

Παλμική οξυμετρία: Ορθολογική ερμηνεία των μετρήσεων
Χ. Μαρκέτος, Δ. Θεόφιλος, Α. Ζέτος, Γ. Πολίτης 40

Θεραπευτικά σχήματα χωρίς ιντερφερόνη σε ασθενείς με HCV λοίμωξη και νεφρική δυσλειτουργία ή μεταμόσχευση νεφρού
Χρ. Μάντσιου, Ευ. Χολόγκιτας, Χρ. Πιπιλή, Γ.Β. Παπαθεοδωρίδης 55

Κλινική μελέτη

Θεραπευτική παρέμβαση με παιδική κούκλα σε χρόνια νοσηλευόμενες γυναίκες ασθενείς με σύνδρομο άνοιας μετρίου προς σοβαρού βαθμού
Γρ. Τσουκαλάς, Μ. Σγάντζος, Α. Αντωνίου, Α. Γαλανός, Κ. Γάτος 68

Ιστορία της Ιατρικής

Μελάνωμα. Από τον 5ο αιώνα π.Χ. έως σήμερα
Δ. Βουδούρη, Χ. Τεσσαρομάτη 77

Η Ανατομία στο έργο του Ρούφου του Εφεσίου (περ. 100 μ.Χ.)
Κ. Λάιος, Μ.Μ. Μόσχου, Γρ. Τσουκαλάς, Μ. Σγάντζος 83

Οδηγίες για τους Συγγραφείς 87

Contents

Reviews

Premature (early) ejaculation
N. Vaidakis 11

Advances and perspectives in diagnosis, prognosis and treatment on thyroid cancer
P.N. Singhellakis 21

Pulse oximetry: A rational evaluation
Ch. Marketos, D. Theofilos, A. Zetos, G. Politis 40

Interferon-free regimens in patients with HCV infection and renal dysfunction or kidney transplantation
Chr. Mantsiou, Ev. Cholongitas, Chr. Pipili, G.V. Papatheodoridis 55

Clinical study

Therapeutic intervention with a children's doll in chronic institutionalized female patients with moderate to severe dementia syndrome
Gr. Tsoucalas, M. Sgantzios, A. Antoniou, A. Galanos, K. Gatos 68

History of Medicine

Melanoma. From 5th century B.C. until today
D. Voudouri, Ch. Tesseromatis 77

Rufus of Ephesus (c. 100 A.D.) on anatomy
K. Laios, M.M. Moschos, Gr. Tsoucalas, M. Sgantzios 83

Instructions to Authors 89

Ιατρική 2016, 105(1–6):11–20

Iatriki 2016, 105(1–6):11–20

Πρόωρη (γρήγορη) εκσπερμάτιση

N. Βαϊδάκης

Α΄ Ψυχιατρική Κλινική, Αιγινήτειο Νοσοκομείο, Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Από όλες τις ανδρικές σεξουαλικές διαταραχές αυτή που παρουσίασε τις μεγαλύτερες μεταβολές τα τελευταία δέκα πέντε χρόνια είναι η πρόωρη (γρήγορη) εκσπερμάτιση. Μέχρι πρόσφατα η διεθνής βιβλιογραφία τη θεωρούσε τη συχνότερη ανδρική σεξουαλική διαταραχή με επικράτηση, στις περισσότερες μελέτες, από 30% έως 40% στον γενικό πληθυσμό. Νεότερες μελέτες, όμως, χρησιμοποιώντας τον λανθάνοντα ενδοκολπικό χρόνο (EAXE) και το αίσθημα ελέγχου της εκσπερμάτισης, διέκριναν τέσσερις τύπους πρόωρης εκσπερμάτισης (α) την υποκειμενική ΠΕ, (β) τη φυσιολογική ποικιλομορφία ΠΕ, (γ) την πρωτογενή ΠΕ, (δ) τη δευτερογενή ΠΕ. Από αυτές, γνήσιες διαταραχές θεωρούνται οι δύο τελευταίες. Έτσι στις πολύ πρόσφατες μελέτες επιπολασμός (prevalence) της πρωτογενούς και δευτερογενούς ΠΕ ήταν 2,3% και 3%, αντίστοιχα. Οι θεραπευτικές προσεγγίσεις για την αντιμετώπιση της πρόωρης εκσπερμάτισης περιλαμβάνουν κυρίως: γνωσιακές-συμπεριφορικές στρατηγικές, φαρμακευτικές ουσίες όπως τα SSRIs, τοπικά αναισθητικά. Στη δευτερογενή ΠΕ απαιτείται η αποκατάσταση της πρωταρχικής αιτίας (π.χ. θυρεοειδικής λειτουργίας) και αν χρειαστεί συμπληρώνεται από ψυχολογική θεραπεία.

Λέξεις ευρετηρίου Εκσπερμάτιση, πρόωρη, γρήγορη, λανθάνων χρόνος εκσπερμάτισης, τύποι πρόωρης εκσπερμάτισης, επιπολασμός, θεραπεία.

1. Εισαγωγή

Ο πρώτος που περιέγραψε στην ιατρική βιβλιογραφία, μια περίπτωση από ό,τι σήμερα ονομάζουν γρήγορη εκσπερμάτιση ήταν ο Gross το 1887, ο οποίος θεώρησε ότι οφείλεται σε σεξουαλικές καταχρήσεις και γονόρροια.¹ Η επιστημονική βιβλιογραφία άρχισε να αναφέρεται στη «γρήγο-

Αλληλογραφία: N. Βαϊδάκης, Αιγινήτειο Νοσοκομείο, Δημητρώσας 10, 115 28 Αθήνα
vaidanik@med.uoa.gr

Premature (early) ejaculation

N. Vaidakis

Α΄ Psychiatric Clinic, Aiginition Hospital, Athens, Greece

ABSTRACT Premature ejaculation (PE) is the sexual disorder studied the most over the past 15 years. Until recently it was considered as the most frequent male sexual dysfunction with a worldwide general population prevalence ranging from 30–40%. Recent studies, however, making use of the intravaginal ejaculation latency time and the feeling of ejaculation control, differentiated between four types of premature ejaculation; (a) subjective PE, (b) natural variable PE, (c) lifelong PE, and, (d) acquired PE. Of them, only (c) and (d) are considered genuine disorders. Thus, in very recent studies prevalence for lifelong PE was 2.3% and of acquired PE 3%. Therapeutic approaches for treating PE include mainly Cognitive Behavioral strategies, and medication strategies such as the use of SSRIs and local anesthetics. In acquired PE treatment of the primary cause is necessary (i.e. thyroid function) and this can be supplemented by psychological treatments, if necessary.

Key words Ejaculation, premature, early, intravaginal ejaculation latency time, types of premature ejaculation, prevalence, treatment.

ρη» εκσπερμάτιση από τις αρχές του 20ού αιώνα. Παρά τις ψυχαναλυτικές απόψεις που κυριαρχούσαν το πρώτο μισό του 20ού αιώνα, ο Γερμανός ενδοκρινολόγος Bernhard Schapiro δημοσίευσε το 1943 μια ανασκόπηση με 1.130 περιπτώσεις ΠΕ, υποστηρίζοντας ότι η αιτιολογία αυτής της διαταραχής δεν είναι ούτε μόνο ψυχολογική ούτε μόνο οργανική, αλλά αποτελεί ψυχοσωματική διατα-

Corresponding author: N. Vaidakis, Aiginition Hospital, 10 Dimitrassas street, GR-115 28 Athens, Greece
vaidanik@med.uoa.gr

ραχή. Ο Scharfio περιέγραψε επίσης, δύο τύπους ΠΕ, τον τύπο Α που οδηγεί σε στυτική δυσλειτουργία και τον τύπο Β που εμφανίζεται από την αρχή της σεξουαλικής δραστηριότητας ενός άνδρα.²

Από όλες τις σεξουαλικές διαταραχές αυτή που παρουσίασε τις μεγαλύτερες μεταβολές τα τελευταία δέκα πέντε χρόνια είναι η πρόωρη (γρήγορη) εκσπερμάτιση. Μέχρι πρόσφατα η διεθνής βιβλιογραφία τη θεωρούσε τη συχνότερη ανδρική σεξουαλική διαταραχή με επικράτηση, στις περισσότερες μελέτες, από 30% έως 40% στον γενικό πληθυσμό.³

2. Φυσιολογία εκσπερμάτισης

Η ανδρική σεξουαλική συμπεριφορά είναι μια παρωθητική (motivated) συμπεριφορά που εξαρτάται από εσωτερικά και εξωτερικά σήματα. Είναι πολύπλοκη συμπεριφορά και περιλαμβάνει πολλές παραμέτρους όπως την αναζήτηση του θηλυκού, την εφίππευση και τη διείσδυση, η κορύφωση των οποίων έχει ως αποτέλεσμα την εκσπερμάτιση.⁴

Ως εκσπερμάτιση ορίζεται η εκτόξευση σπέρματος από το ουρηθρικό στόμιο. Στον άνδρα, ο οργασμός συμπίπτει με την εκσπερμάτιση. Παρόλ' αυτά, οργασμός και εκσπερμάτιση είναι διαφορετικά φαινόμενα και ορισμένες φορές, σε ειδικές καταστάσεις, μπορεί να συμβούν ανεξάρτητα το ένα από το άλλο. Έτσι, μπορεί να νιώσει κανείς οργασμό χωρίς να παρουσιάσει εκσπερμάτιση ή να έχει εκσπερμάτιση χωρίς ηδονή.⁵

Η εκσπερμάτιση διαιρείται σε δύο φάσεις: (α) την προπαρασκευαστική φάση, και (β) την κυρίως εκσπερμάτιση. Η προπαρασκευαστική φάση της εκσπερμάτισης οφείλεται σε μια σειρά μικροσυσπάσεων, που συγκεντρώνουν το σπερματικό υγρό στη βάση της ουρήθρας για την εκτόξευση ενώ στην κυρίως εκσπερμάτιση, το σπερματικό υγρό εκτοξεύεται μέσα από την ουρήθρα, με τις συσπάσεις του βολβοσηραγγώδους μυός και άλλων μυών του περινέου προς την έξοδο από το ουρηθρικό στόμιο, προκαλώντας το αίσθημα του οργασμού.⁶

2.1. Νευροφυσιολογία της εκσπερμάτισης

Η εκσπερμάτιση είναι ένα αντανακλαστικό που ρυθμίζεται κυρίως από ένα νωτιαίο κέντρο, γνωστό ως ρυθμιστικό κέντρο νωτιαίου μυελού,

στη διεθνή βιβλιογραφία αναφέρεται ως "spinal ejaculation generator", "spinal pattern generator", "spinal pacemaker" ή "central pattern generator". Το ρυθμιστικό αυτό κέντρο του νωτιαίου μυελού, συντονίζει και ενορχηστρώνει τις συμπαθητικές, παρασυμπαθητικές και κινητικές ώσεις (outflow) για να οδηγήσει στις δύο φάσεις της εκσπερμάτισης, την προπαρασκευαστική (emission) και την κυρίως εκσπερμάτιση (expulsion).⁴ Το νωτιαίο ρυθμιστικό κέντρο δέχεται ευοδωτικές και ανασταλτικές ώσεις από υπερνωτιαία κέντρα καθώς και από περιοχές του φλοιού.⁴

2.2. Νευροχημεία εκσπερμάτισης

Η σεροτονίνη είναι ένας νευροδιαβιβαστής με μεγάλη σημασία για τον έλεγχο της εκσπερμάτισης και έχει τα πιο ισχυρά δεδομένα από μελέτες σε ζώα και σε ανθρώπους. Ο Waldinger υπέθεσε ότι η πρωτογενής πρόωρη εκσπερμάτιση στους ανθρώπους μπορεί να αποδοθεί σε μια υποευαισθησία των 5-HT_{2C} και/ή σε υπερευαισθησία των 5-HT_{1A} υποδοχέων.⁷ Καθώς η σεροτονίνη τείνει να καθυστερεί την εκσπερμάτιση, άνδρες με χαμηλή σεροτονινεργική νευροδιαβίβαση και/ή υποευαισθησία των 5-HT_{2C} υποδοχέων, μπορεί να έχουν ουσιαστικά χαμηλότερο ουδό εκσπερμάτισης.

Η ντοπαμίνη και η ωκυτοκίνη, επίσης, φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο στην εκσπερμάτιση, η βιολογία αυτών των νευροδιαβιβαστών είναι λιγότερο καλά μελετημένη, αλλά από μελέτες σε ζώα φαίνεται και οι δύο να έχουν διεγερτική επίδραση στην εκσπερμάτιση.^{8,9}

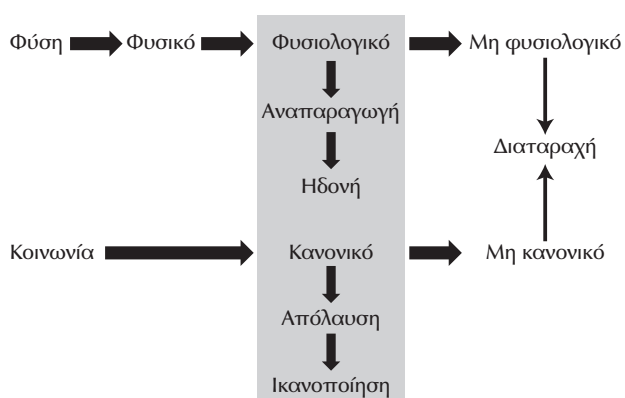
3. Είναι η πρόωρη (γρήγορη) εκσπερμάτιση διαταραχή;

Για να χαρακτηριστεί μια εκδήλωση ή μια σειρά εκδηλώσεων, ως διαταραχή θα πρέπει καταρχήν, να εμποδίζει τη φυσιολογική τέλεση μιας λειτουργίας, διαταράσσοντας έτσι, ό,τι ονομάζουμε υγεία του ατόμου. Προκειμένου για τη σεξουαλική λειτουργία, η μη τέλεση της οποίας δεν συσχετίζεται άμεσα αιτιοπαθογενετικά με καμία νόσο, θα πρέπει να καταφύγουμε στο αν διαταράσσεται ο βιολογικός στόχος της λειτουργίας αυτής, δηλαδή, η αναπαραγωγή. Στην περίπτωση αυτή, μόνο εάν ένας άνδρας εκσπερματίζει πριν τη διείσδυση στον

κόλπο (εκσπερμάτιση ante portas), θα μπορούσε κανείς να ισχυριστεί με βεβαιότητα ότι παραβλάπεται η αναπαραγωγή του είδους. Επειδή ακριβώς η λειτουργία αυτή πρωτογενώς, αναφέρεται στη διαίωσιση του είδους και όχι του ατόμου, δεν οδηγείται το άτομο σε νοσηρή κατάσταση.¹⁰

Ο άνθρωπος είναι το μόνο ζώο στη γη που δεν έχει συγκεκριμένη χρονική περίοδο (οίστρος) για την επιτέλεση της λειτουργίας της αναπαραγωγής γι' αυτό μπορεί να αναπαράγεται οποιαδήποτε χρονική στιγμή του έτους. Ωστόσο, θα πρέπει να σημειώσουμε ότι η γυναίκα είναι γόνιμη μόνο μία μέρα τον μήνα, αλλά μπορεί να κάνει σεξ όλες τις μέρες, άρα πολύ πριν την ανακάλυψη του προφυλακτικού, των αντισυλληπτικών φαρμάκων και των άλλων αντισυλληπτικών μεθόδων, φαίνεται πως η φύση είχε αποδεσμεύσει τη σεξουαλική λειτουργία από τη λειτουργία της αναπαραγωγής. Με άλλα λόγια, ο άνθρωπος μπορεί να κάνει σεξ αποφεύγοντας τελείως τη σύλληψη, δηλαδή, να το κάνει για προσωπική απόλαυση. Γιατί η φύση έδωσε αυτό το πλεονέκτημα στον άνθρωπο είναι δύσκολο να απαντηθεί, ασφαλώς έχουν διατυπωθεί διάφορες υποθέσεις, οι παραθέσεις τους όμως, είναι πέραν του στόχου του συγκεκριμένου άρθρου. Επομένως, στον άνθρωπο δημιουργείται μια νέα παράμετρος αξιολόγησης της σεξουαλικής λειτουργίας και αυτή είναι η κοινωνική, δηλαδή, η απόλαυση και ικανοποίηση των συμβαλλομένων ατόμων (σχήμα 1). Έτσι, υπεισέρχεται η χρονική διάρκεια της σεξουαλικής δραστηριότητας και ιδιαίτερα ο χρόνος ενδοκολπικής παραμονής του πέους στον κόλπο, ώστε μια σεξουαλική συναλλαγή να είναι απολαυστική και για τους δύο συμβαλλόμενους συντρόφους.¹⁰

Ο άνδρας ακόμα και με χρονική διάρκεια ενδοκολπικής παραμονής κάτω από 1 λεπτό, βιώνει την απόλαυση της ηδονής, ενώ υποστηρίζεται ότι ο χρόνος αυτός είναι πολύ βραχύς για να προλάβει η σύντροφος να φτάσει σε οργασμό κατά τη συνουσία. Επομένως, χρεώνεται ο άνδρας με την υποχρέωση να εκπαιδευτεί να παρατείνει τον χρόνο εκσπερμάτισης, μέχρις ότου η σύντροφός του να φτάσει σε οργασμό. Έρχεται σχεδόν αυτόματα το ερώτημα, γιατί να μην εκπαιδευτεί και η σύντροφος να έρχεται σε οργασμό ταχύτερα, αν υποθέσουμε ότι υπάρχει κάποια ασυμφωνία στους χρόνους επιτέλεσης της σεξουαλικής διαδικασίας.¹⁰



Σχήμα 1. Παράμετροι που εμπλέκονται στον προσδιορισμό μιας διαταραχής

4. Πρόωρη (γρήγορη) εκσπερμάτιση: ορισμός

Ένα μεγάλο πρόβλημα στη μελέτη των σεξουαλικών διαταραχών ήταν (και σε κάποιον βαθμό παραμένει) η απουσία γενικώς αποδεκτών, λειτουργικών ορισμών βασισμένων σε αντικειμενικά κριτήρια. Τα κριτήρια που έχουν χρησιμοποιηθεί κατά καιρούς στο παρελθόν για τον προσδιορισμό της προωρότητας, φαίνονται στον πίνακα 1, ωστόσο, κανένα από αυτά δεν ικανοποιούσε την επιστημονική κοινότητα.

Η πρόωρη εκσπερμάτιση εμφανίζεται για πρώτη φορά στις ταξινομήσεις της Αμερικανικής Ψυχιατρικής Εταιρείας (DSM) στην έκδοση του DSM-III (1980). Στην έκδοση αυτή η ΠΕ προσδιοριζόταν ως «εκσπερμάτιση που συμβαίνει πριν την επιθυμία του ατόμου εξαιτίας επαναλαμβανόμενης και επίμονης ανεπάρκειας λογικού βουλευτικού ελέγχου της εκσπερμάτισης κατά τη σεξουαλική δραστηριότητα.¹¹ Ωστόσο, εξαιτίας διαφωνιών για το κριτήριο του «λογικού βουλευτικού ελέγχου» το κριτήριο αυτό απαλείφτηκε από το DSM-III-R (1987) και αργότερα από το DSM-IV (1994)^{12,13} και αντικαταστάθηκε από το κριτήριο «βραχύς χρόνος εκσπερμάτισης» (short ejaculation time). Τα τελευταία χρόνια γίνονται προσπάθειες εξεύρεσης αντικειμενικών κριτηρίων προσδιορισμού της πρόωρης εκσπερμάτισης. Στους πρόσφατους ορισμούς επικρατούν τρεις βασικοί παράγοντες στον ορισμό της ΠΕ:

1. Βραχύς λανθάνων χρόνος ενδοκολπικής εκσπερμάτισης.

Πίνακας 1. Κριτήρια που έχουν χρησιμοποιηθεί για τον προσδιορισμό της προωρότητας

- Χρόνος (από εισαγωγή πέους στον κόλπο έως εκσπερμάτιση)
- Αριθμός ωθητικών κινήσεων λεκάνης
- Έλεγχος της εκσπερμάτισης
- Ικανοποίηση ατόμου με τον χρόνο που χρειάζεται για να εκσπερματίσει (αναγνώριση του εαυτού του ως υγιούς ή ασθενούς)
- Ικανοποίηση της συντρόφου
- Ύπαρξη ή απουσία συναισθηματικής επιβάρυνσης με βάση τον χρόνο έως την εκσπερμάτιση
- Σύνθεση περισσότερων από ένα κριτηρίων

2. Ανεπάρκεια ελέγχου ή αδυναμίας καθυστέρησης της εκσπερμάτισης, και οι δύο αυτές παράμετροι συνδέονται με την αντίληψη της αυτοπεποίθησης, και

3. Δυσφορία και διαπροσωπικά προβλήματα του ατόμου και/ή της συντρόφου (σχετιζόμενα με τη δυσλειτουργία της εκσπερμάτισης).^{14,15}

Με άλλα λόγια, τα κομβικά σημεία των ορισμών επικεντρώνονται στη χρονική διάρκεια ενδοκοιλιακής παραμονής του πέους (με απώτερο στόχο τον οργασμό της συντρόφου), στην ικανότητα ελέγχου της εκσπερμάτισης ώστε να μη γίνεται πολύ γρήγορα (πάλι με απώτερο στόχο τον οργασμό της συντρόφου) και τέλος, στη δυσφορία του άνδρα που απορρέει όχι από την αδυναμία να βιώσει την ηδονή, αλλά από την ανεπάρκειά του ως αρσενικό να κάνει τη σύντροφό του να φτάσει σε οργασμό.

Στον πίνακα 2 περιγράφονται σε συντομία οι ορισμοί από μεγάλους επίσημους οργανισμούς. Στην τελευταία έκδοση του εγχειριδίου ταξινόμησης των ψυχικών διαταραχών της Αμερικανικής Ψυχιατρικής Εταιρείας, το DSM-5 (2013)⁷ η πρόωρη (γρήγορη) εκσπερμάτιση χαρακτηρίζεται από εκσπερμάτιση που συμβαίνει πριν ή αμέσως μετά τη διείσδυση στον κόλπο, και καθορίζεται από τον ενδοκοιλιακό λανθάνοντα χρόνο εκσπερμάτισης (ΕΛΧΕ) του ατόμου.¹⁷

Ο ενδοκοιλιακός λανθάνων χρόνος εκσπερμάτισης 60 δευτερολέπτων θεωρείται το όριο για τη διάγνωση της πρωτογενούς πρόωρης (γρήγορης) εκσπερμάτισης σε ετεροφυλόφιλους άνδρες. Υπάρχουν ανεπαρκή δεδομένα για το αν αυτή η χρονική διάρκεια ισχύει για τη δευτερογενή πρόωρη (γρήγορη) εκσπερμάτιση.

Πίνακας 2. Ορισμοί ΠΕ από μεγάλους επίσημους οργανισμούς¹⁶

International Classification of Diseases (ICD-10) (1992)	Ανεπάρκεια ελέγχου στην επέλευση της εκσπερμάτισης, σε βαθμό που δεν επιτρέπει την ικανοποίηση και των δύο συντρόφων από τη σεξουαλική συνεύρεση.
European Association of Urology (EAU) (2001)	Ανεπάρκεια ελέγχου της εκσπερμάτισης για επαρκή διάρκεια χρόνου πριν τη διείσδυση στον κόλπο. Δεν ελαττώνει τη γονιμότητα όταν η εκσπερμάτιση συμβεί ενδοκοιλιακά.
International Consultation on Sexual Dysfunctions (ICSD 2003)	Εκσπερμάτιση με ελάχιστο ερεθισμό πριν την επιθυμία του ατόμου, πριν ή αμέσως μετά τη διείσδυση στον κόλπο, χωρίς βουλητικό έλεγχο και η οποία προκαλεί δυσφορία.
American Urological Association (AUA 2004)	Εκσπερμάτιση που συμβαίνει πριν την επιθυμία, πριν ή αμέσως μετά τη διείσδυση στον κόλπο και προκαλεί δυσφορία στον έναν ή και στους δύο συντρόφους.
DSM-III (1980)	Εκσπερμάτιση που συμβαίνει πριν την επιθυμία του ατόμου εξαιτίας επαναλαμβανόμενης και επίμονης ανεπάρκειας λογικού βουλητικού ελέγχου της εκσπερμάτισης κατά τη σεξουαλική δραστηριότητα.
DSM-IV-TR (2000)	Επίμονη και επαναλαμβανόμενη εκσπερμάτιση με ελάχιστο σεξουαλικό ερεθισμό πριν ή αμέσως μετά τη διείσδυση στον κόλπο και πριν την επιθυμία του ατόμου. Η κατάσταση πρέπει επίσης να προκαλεί σημαντική δυσφορία ή διαπροσωπικές δυσκολίες και δεν μπορεί να αποδοθεί σε άμεση δράση κάποιας ουσίας.

Το 2009 η Διεθνής Εταιρεία Σεξουαλικής Ιατρικής (International Society of Sexual Medicine) (ISSM) συγκάλεσε μια συνάντηση ειδικών για να αναπτύξει κατευθυντήριες οδηγίες τεκμηριωμένες σε ενδείξεις για άτομα που παρουσιάζουν πρωτογενή πρόωρη εκσπερμάτιση.¹⁸

Η επιτροπή της ISSM πρότεινε έναν συνολικό ορισμό για την πρωτογενή και δευτερογενή ΠΕ με βασικά χαρακτηριστικά τα ακόλουθα: Εκσπερμάτιση που συμβαίνει πάντοτε ή σχεδόν πάντοτε πριν ή εντός 1 λεπτού από τη διείσδυση στον κόλπο από την έναρξη των σεξουαλικών εμπειριών (πρωτογενής ΠΕ) ή από σημαντική κλινικά ελάττωση του λανθάνοντος χρόνου εκσπερμάτισης συχνά γύρω στα 3 λεπτά ή λιγότερο (δευτερογενής ΠΕ), αδυναμία να καθυστερήσει την εκσπερμάτιση σε όλες ή σχεδόν σε όλες τις συνουσίες, αρνητικές προσωπικές συνέπειες όπως δυσφορία, ματαίωση, και/ή αποφυγή σεξουαλικής προσέγγισης». Διαγνωστικά κριτήρια που υιοθέτησε το DSM-5 (2013).¹⁸

4.1. *Εκσπερμάτιση προ των πυλών»* (*ante portas ejaculation*)

Ένα ποσοστό ανδρών με πρωτογενή ΠΕ εκσπερματίζουν πριν τη διείσδυση στον κόλπο και θεωρείται η πιο σοβαρή μορφή πρόωρης εκσπερμάτισης και αναφέρεται στη βιβλιογραφία ως «εκσπερμάτιση προ των πυλών» (*ante portas ejaculation*). Οι άνδρες αυτοί ή τα ζευγάρια, τυπικά αναζητούν θεραπεία όταν θελήσουν να αποκτήσουν παιδιά. Υπολογίζεται ότι μεταξύ 5% και 20% των ανδρών με πρωτογενή ΠΕ υποφέρουν από «εκσπερμάτιση προ των πυλών».¹⁹

4.2. *Ενδοκολπικός Λανθάνων Χρόνος* *Εκσπερμάτισης (ΕΛΧΕ)*

Οι Waldinger et al σε δύο μελέτες με χρονόμετρο (2005 και 2009)^{20,21} μέτρησαν τον ΕΛΧΕ σε 491 άνδρες στην πρώτη μελέτη και σε 474 στη δεύτερη. Οι διάμεσοι χρόνοι που καταγράφηκαν ήταν 5,4 λεπτά στην πρώτη και 6,0 στη δεύτερη. Το 1998 οι Waldinger et al σε μια μελέτη με χρονόμετρο, 110 ανδρών με χρόνια (πρωτογενή) ΠΕ, διαπίστωσαν ότι περίπου το 10% των ανδρών αυτών εκσπερμάτιζαν μεταξύ 1–2 min, αλλά η πλειονότητα (90%) εκσπερμάτιζαν εντός 1 min από τη διείσδυση. Λεπτομερέστερα, το 80% των ανδρών αυτών εκσπερμάτιζε μέσα σε 30 sec, και 60% εκσπερμάτιζε εντός 20 sec.

Βασισμένοι σε αυτές τις μελέτες οι Waldinger et al εμπειρικά προσδιόρισαν τα άτομα με χρόνια (πρωτογενή) ΠΕ ως τους άνδρες που είχαν ενδοκολπικό λανθάνοντα χρόνο εκσπερμάτισης (ΕΛΧΕ), μικρότερο από 1 min στις περισσότερες από το 90% των συνουσιών, ανεξάρτητα από την ηλικία και τη διάρκεια της σχέσης.²² Ο ορισμός αυτός δεν περιλαμβάνει παράγοντες όπως δυσφορία από τη σχέση ή ψυχολογική. Ωστόσο, μια πολυκεντρική μελέτη των Patrick et al (2005)²³ διαπίστωσε επικάλυψη στην κατανομή του ΕΛΧΕ μεταξύ της ομάδας με ΠΕ και αυτής χωρίς ΠΕ, ένας αριθμός ανδρών με ΠΕ εμφανίζει αξιοσημείωτη επικάλυψη στην κατανομή του ΕΛΧΕ μεταξύ κανονικού χρόνου και κοντά στον χρόνο που προσδιορίζει την ΠΕ στο χρονικό πλαίσιο μεταξύ 1–4 λεπτά. Ενενήντα πέντε τοις εκατό των ανδρών χωρίς ΠΕ είχαν ΕΛΧΕ τουλάχιστον 1,88 λεπτά, ενώ το 49% των ατόμων με ΠΕ επιτύγχαναν αυτόν τον χρόνο. Η επικάλυψη των τιμών μεταξύ των ατόμων με ΠΕ και αυτών

χωρίς ΠΕ υποδηλώνει ότι χρειάζονται επιπλέον εκτιμήσεις, σε συνδυασμό με τον ΕΛΧΕ, για ασφαλέστερη διάγνωση της ΠΕ.²⁷

5. Έλεγχος εκσπερμάτισης

Παρόλο που οι Masters & Johnson (1970)²⁴ χρησιμοποίησαν τον όρο «έλεγχος» ως δυνατότητα να καθυστερεί κάποιος την εκσπερμάτιση μέχρις ότου η γυναίκα να ικανοποιηθεί, ωστόσο, πρόσφατα η Διεθνής Εταιρεία Σεξουαλικής Ιατρικής (ISSM) ορίζει τον έλεγχο ως εξής «Η ικανότητα να παρατείνεται η σεξουαλική συνουσία καθυστερώντας την εκσπερμάτιση μαζί με το υποκειμενικό αίσθημα επαρκούς ελέγχου της εκσπερμάτισης, συνιστούν την πολύπλοκη δομή του ελέγχου της εκσπερμάτισης».²⁵ Αυτό δεν σημαίνει ότι η αδυναμία να συγκρατήσει κάποιος την εκσπερμάτιση του όλες τις φορές θα σήμαινε αυτόματα ότι πάσχει από ΠΕ.

Εάν, πράγματι, υπάρχει έλεγχος της εκσπερμάτισης θα πρέπει να γίνεται από περιοχές του φλοιού του εγκεφάλου (μετωπιαίος;), ωστόσο, τέτοιες περιοχές δεν αναφέρονται, προς το παρόν, στη βιβλιογραφία. Από την κλινική εμπειρία όταν ερωτώνται οι άνδρες που αναφέρουν καλό έλεγχο της εκσπερμάτισης, πώς τα καταφέρνουν, δεν μπορούν να δώσουν σαφείς οδηγίες ή όταν λένε κάποιους τρόπους συνήθως είναι προσπάθειες με περισπασμό της προσοχής που δεν επιτυγχάνουν το ποθητό αποτέλεσμα.¹⁰

Η μοναδική εργασία που μπορέσαμε να βρούμε στο PubMed, που αναφέρεται στη διερεύνηση των διεργασιών που κάνουν οι άνδρες για να καθυστερήσουν την εκσπερμάτιση κατά τη συνουσία, είναι αυτή των Grenier & Byers (1997).²⁶ Παρά τους περιορισμούς της εργασίας αυτής η οποία διερευνά τις σκέψεις και τεχνικές που κάνουν 57 νεαροί άνδρες (μέσης ηλικίας 19 ετών) και τη δυσκολία να γενικευθούν τα ευρήματά τους, ωστόσο, έχουν ενδιαφέρον οι σκέψεις και οι τεχνικές που κάνουν οι νεαροί αυτοί άνδρες για να καθυστερήσουν την εκσπερμάτιση τους κατά τη συνουσία. Οι σκέψεις τους κατά τη συνουσία ταξινομήθηκαν σε έξι κατηγορίες όπου οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενες σκέψεις, στο συγκεκριμένο δείγμα, ήταν οι «Σεξουαλικά ουδέτερες σκέψεις» (65%).

Θεωρούμε εύλογο να υποθέσουμε ότι ένας σαφής «βουλητικός έλεγχος της εκσπερμάτισης»

όπως για παράδειγμα, το άνοιγμα και κλείσιμο μιας βρύσης, δεν ισχύει για την εκσπερμάτιση. Αυτό που ίσως μπορεί να προσφέρει κάποια ερμηνεία είναι ένα είδος αυτοματοποίησης όπως, για παράδειγμα, συμβαίνει με το άνοιγμα και κλείσιμο των βλεφάρων. Μπορούμε βουλητικά να κρατήσουμε ανοικτά τα βλέφαρα, αλλά για μικρό μόνο χρονικό διάστημα. Το ίδιο συμβαίνει και με την αναπνοή μας, οι περισσότεροι άνθρωποι μπορούν να κρατήσουν την αναπνοή τους μόνο λίγα λεπτά, ωστόσο, λέγεται ότι οι αλιείς μαργαριταριών των νησιών του Ειρηνικού, μπορούσαν να κρατήσουν την αναπνοή τους για 10–20 λεπτά. Με άλλα λόγια, φαίνεται ότι ορισμένες ανθρώπινες λειτουργίες μπορούν να τροποποιηθούν βουλητικά (μαθησιακά), αλλά μόνο σε ένα χρονικό πλαίσιο που προσδιορίζεται και περιορίζεται από τις βιολογικές ανάγκες του οργανισμού. Να είναι, άραγε, η εκσπερμάτιση μια λειτουργία που αφήνει περιθώρια ρύθμισης της διάρκειας επέλευσής της και για τόσο χρονικό διάστημα;¹⁰

6. Τύποι πρόωρης εκσπερμάτισης

Προκειμένου να ερμηνεύσουν το φάσμα των πιθανών συνδυασμών μεταξύ του ενδοκολπικού λανθάνοντος χρόνου (ΕΛΧΕ) και της ανεπάρκειας ελέγχου της εκσπερμάτισης οι Waldinger et al (2006)²⁷ διέκριναν τέσσερις συνδυασμούς:

1. Άνδρες με ΠΕ που εκφράζεται με βραχύ ΕΛΧΕ.
2. Άνδρες χωρίς ΠΕ που αναφέρουν κανονικές τιμές ΕΛΧΕ.
3. Άνδρες με ΠΕ χωρίς έλεγχο εκσπερμάτισης.
4. Άνδρες χωρίς ΠΕ με κανονικό έλεγχο.

Έτσι, προκύπτουν τέσσερις υποομάδες, όπου μόνο μία ομάδα παρουσιάζει «βραχύ ΕΛΧΕ» και «χωρίς έλεγχο» (πίν. 3).

Με βάση αυτές τις ενδείξεις η ομάδα Waldinger et al προτείνει τέσσερις τύπους πρόωρης εκσπερμάτισης:

- α. Υποκειμενική ΠΕ.
- β. Φυσιολογική ποικιλομορφία ΠΕ.
- γ. Πρωτογενής ΠΕ.
- δ. Δευτερογενής ΠΕ.

6.1. Υποκειμενική πρόωρη εκσπερμάτιση

Η υποκειμενική ΠΕ (SPE), σύμφωνα με τους παραπάνω ερευνητές, χαρακτηρίζεται από ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω:

1. Υποκειμενική εντύπωση από σταθερό ή ασταθή βραχύ ενδοκολπικό λανθάνοντα χρόνο εκσπερμάτισης (ΕΛΧΕ).
2. Ενασχόληση με έναν φανταστικό βραχύ ενδοκολπικό λανθάνοντα χρόνο εκσπερμάτισης ή από ανεπάρκεια ελέγχου του χρόνου εκσπερμάτισης.
3. Πραγματικός ΕΛΧΕ εντός των κανονικών ορίων ή ακόμα μεγαλύτερης διάρκειας (π.χ. εκσπερμάτιση που συμβαίνει μετά 5 λεπτά).
4. Ικανότητα ελέγχου της εκσπερμάτισης (π.χ. να συγκρατήσει την εκσπερμάτιση κατά τη στιγμή που επίκειται) που μπορεί να έχει ελαττωθεί ή να απουσιάζει.
5. Η ενασχόληση αυτή δεν ερμηνεύεται καλύτερα από άλλη ψυχική διαταραχή.^{28,29}

6.2. Γρήγορη εκσπερμάτιση

ως φυσιολογική ποικιλομορφία

Αρκετές συνθήκες μπορεί να οδηγήσουν σε ασυνήθιστες σεξουαλικές συμπεριφορές όπως μεγάλα διαστήματα αποχής, διαστήματα πιο μεγάλης σεξουαλικής δραστηριότητας, καινούργια σεξουαλική σύντροφος, μη επιθυμητή σύντροφος κ.ά. Σε αυτές τις συνθήκες ο χρόνος εκσπερμάτισης δεν είναι ποτέ σταθερά βραχύς, αλλά μπορεί να μεταβάλλεται ανάλογα με την κατάσταση. Υπάρχουν ενδείξεις (Waldinger et al (2005) & (2006) (2007) ότι αυτός ο τύπος της ΠΕ δεν πρέπει να θεωρείται ως σύμπτωμα ή να ερμηνεύεται ως παθολογική κα-

Πίνακας 3. Τέσσερις συνδυασμοί του ενδοκολπικού λανθάνοντος χρόνου εκσπερμάτισης (ΕΛΧΕ) και αίσθησης ελέγχου της εκσπερμάτισης

ΠΕ (ΕΛΧΕ < 1,5 min)		Όχι ΠΕ (ΕΛΧΕ > 1,5 min)	
Βραχύς ΕΛΧΕ με έλεγχο	Βραχύς ΕΛΧΕ χωρίς έλεγχο	Κανονικός ΕΛΧΕ χωρίς έλεγχο	Κανονικός ΕΛΧΕ με έλεγχο
Κανονικός έλεγχος	Χωρίς έλεγχο		Κανονικός έλεγχος

ΠΕ: Πρόωρη εκσπερμάτιση, ΕΛΧΕ: Ενδοκολπικός λανθάνον χρόνος εκσπερμάτισης

τάσταση, αλλά ως φυσιολογική ποικιλομορφία της σεξουαλικής διαδικασίας.^{20,27,31}

Διαγνωστικά κριτήρια φυσιολογικής ποικιλομορφίας πρόωρης εκσπερμάτισης:

1. Η γρήγορη εκσπερμάτιση εμφανίζεται απρόβλεπτα και ακανόνιστα.
2. Η ικανότητα καθυστέρησης της επικείμενης εκσπερμάτισης είναι ελαττωμένη ή απύσχα.
3. Ο ενδοκολπικός λανθάνων χρόνος εκσπερμάτισης μπορεί να είναι βραχύς ή κανονικός.
4. Η ψυχοθεραπεία θα πρέπει να συνιστάται ως θεραπεία πρώτης επιλογής.^{27,30,32}

6.3. Πρωτογενής ΠΕ

6.3.1. Διαγνωστικά κριτήρια πρωτογενούς πρόωρης εκσπερμάτισης

1. Η γρήγορη εκσπερμάτιση συμβαίνει σχεδόν σε όλες τις συνουσίες.
2. Συμβαίνει σχεδόν με όλες τις γυναίκες.
3. Συμβαίνει σχεδόν από την πρώτη σεξουαλική επαφή.
4. Η γρήγορη εκσπερμάτιση συμβαίνει στην πλειονότητα των περιπτώσεων: εντός 30 sec (70%), 60 sec (90%) ή 1–2 min (10%).
5. Παραμένει γρήγορη σε όλη τη διάρκεια της ζωής του ατόμου (70%) και μπορεί να αυξάνεται με την ηλικία (30%).
6. Η ικανότητα καθυστέρησης της επικείμενης εκσπερμάτισης είναι ελαττωμένη ή απύσχα.^{27–29}

6.4. Δευτερογενής πρόωρη εκσπερμάτιση

Άνδρες με δευτερογενή ΠΕ έχουν επαναλαμβανόμενα προβλήματα εκσπερμάτισης που εμφανίζονται σταδιακά ή αιφνίδια αργότερα στη ζωή π.χ. μετά τις πρώτες σεξουαλικές επαφές. Οι άνδρες με δευτερογενή ΠΕ είναι μεγαλύτερης ηλικίας, έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να παρουσιάζουν στυτική δυσλειτουργία, να συνυπάρχει κάποια σωματική διαταραχή και καρδιαγγειακά προβλήματα και έχουν μεγαλύτερο ενδοκολπικό λανθάνοντα χρόνο εκσπερμάτισης (ΕΛΧΕ) σε σύγκριση με άνδρες με πρωτογενή ΠΕ.

Η δευτερογενής ΠΕ μπορεί να οφείλεται σε διάφορες παθολογικές αιτίες. Οι πιο συχνές καταστάσεις που συνδέονται με δευτερογενή ΠΕ περιλαμβάνουν: προβλήματα από τον θυρεοειδή (συνήθως

υπερθυρεοειδισμό), προβλήματα από τον προστάτη, προβλήματα στυτικής λειτουργίας, άγχος επίδοσης. Η συμπτωματολογία σε αυτές τις περιπτώσεις χρωματίζεται από την υποκείμενη νόσο.³³

7. Επιδημιολογία πρόωρης εκσπερμάτισης

Μέχρι πρόσφατα η ΠΕ θεωρείτο η πιο συχνή ανδρική σεξουαλική διαταραχή με επικράτηση από 30% έως 75% (Kinsey)^{34–36} στον ανδρικό πληθυσμό. Νεότερες μελέτες, όμως, βασισμένες στη νέα ταξινόμηση που θεωρεί γνήσιες διαταραχές μόνο την πρωτογενή και δευτερογενή πρόωρη εκσπερμάτιση αναφέρουν πολύ χαμηλότερα ποσοστά επίπτωσης.

Οι Serefoglu et al σε δύο μελέτες το 2010 και το 2011^{37,38} μελέτησαν τη συχνότητα των διαφόρων υποτύπων στον γενικό ανδρικό πληθυσμό στην Τουρκία όπως περιγράφονται από τους Waldinger & Schweitzer.²⁷ Ανάλογη μελέτη διεξήχθη από τους Zhang et al³⁹ & Gao et al⁴⁰ σε ανδρικό πληθυσμό της Κίνας. Και στις δύο μελέτες σχετικά μεγάλη αναλογία ανδρών (20% στην Τουρκία και 25,85% στην Κίνα) ανέφεραν κάποιου βαθμού ανησυχία σχετικά με γρήγορη εκσπερμάτιση. Εφαρμόζοντας τον ορισμό του Waldinger,²⁹ στον γενικό ανδρικό πληθυσμό των δύο αυτών χωρών, η επικράτηση της πρωτογενούς και δευτερογενούς ΠΕ ήταν 2,3% και 3% αντίστοιχα.^{39,40}

Το DSM-5 (2013) αναφέρει ότι: «με τον νέο ορισμό της πρόωρης (γρήγορης) εκσπερμάτισης (δηλ. εκσπερμάτιση εντός 1 λεπτού από τη διείσδυση στον κόλπο), μόνο 1–3% των ανδρών μπορούν να διαγνωστούν με αυτή τη διαταραχή. Η επικράτηση της πρόωρης (γρήγορης) εκσπερμάτισης μπορεί να αυξάνεται με την πάροδο της ηλικίας».²¹

8. Κλινική εκτίμηση

Η διερεύνηση της σεξουαλικής συμπεριφοράς απαιτεί πολύ προσοχή. Οι ερωτήσεις πρέπει να γίνονται σε κλίμα εμπιστοσύνης, εχεμύθειας, με επισημονικό ενδιαφέρον και χωρίς να διαφαίνεται περιέργεια ή οποιοσδήποτε σχολιασμός λεκτικός ή εξωλεκτικός. Βασικές ερωτήσεις είναι οι παρακάτω:

- Πόσος χρόνος μεσολαβεί από τη διείσδυση στον κόλπο έως την εκσπερμάτιση;
- Μπορείς να καθυστερήσεις την εκσπερμάτιση;

- Νιώθεις ενοχλημένος, ματαιωμένος, δυσαρεστημένος από τη γρήγορη εκσπερμάτιση;
- Πόσο δυσαρεστημένη είναι η σύντροφος από τη γρήγορη εκσπερμάτισή σου; Η σύντροφός σου αποφεύγει τις σεξουαλικές επαφές;
- Η γρήγορη εκσπερμάτιση έχει επηρεάσει τις γενικές σχέσεις με τη σύντροφο;
- Αποφεύγεις τις σεξουαλικές επαφές λόγω ενόχλησης από τη γρήγορη εκσπερμάτιση;
- Νιώθεις άγχος, θλίψη ή δυσαρέσκεια εξαιτίας της γρήγορης εκσπερμάτισης;¹⁰

9. Θεραπεία πρόωρης εκσπερμάτισης

Υπάρχουν πολλές προσεγγίσεις για την αντιμετώπιση της πρόωρης εκσπερμάτισης όπως οι γνωσιακές-συμπεριφορικές στρατηγικές, φαρμακευτικές ουσίες όπως τα SSRIs, χειρουργικές επεμβάσεις, αναστολείς φωσφοδιεστεράσης 5, και τα τοπικά αναισθητικά, καμία από αυτές δεν φαίνεται να αποτελεί ιδεώδη θεραπεία για την ΠΕ.

9.1. Ψυχοθεραπευτική προσέγγιση

Σύμφωνα με τις πρόσφατες πληροφορίες η μεγάλη ομάδα των ανδρών που ανησυχούν για τη διάρκεια του ενδοκολπικού χρόνου εκσπερμάτισης ανήκει στις κατηγορίες της φυσιολογικής ποικιλομορφίας και της υποκειμενικής ΠΕ. Και στις δύο αυτές μορφές η ενδεικνυόμενη προσέγγιση είναι μερικές συνεδρίες ψυχοεκπαίδευσης και όχι φαρμακευτική αγωγή. Κατά την ψυχοεκπαίδευση που είναι καλύτερα να γίνεται παρουσία της συντρόφου, προσφέρονται βασικές γνώσεις της φυσιολογίας της εκσπερμάτισης, αναλύεται η σημασία της χρονικής διάρκειας της συνουσίας, διευθετούνται θέματα που απορρέουν από τη διαπροσωπική σχέση και τονίζεται η σημασία της επικοινωνίας του ζεύγους.

Η ψυχοθεραπευτική προσέγγιση για άνδρες και ζευγάρια που υποφέρουν από ΠΕ έχουν πολλούς επικαλυπτόμενους στόχους που αποσκοπούν:

1. Να βοηθήσουν τον άνδρα να αναπτύξει σεξουαλικές δεξιότητες που τον καθιστούν ικανό να καθυστερήσει την εκσπερμάτιση.
2. Να διευρύνει το σεξουαλικό του ρεπερτόριο.
3. Να αυξήσουν την αυτοεκτίμησή του.
4. Να ελαττώσουν το άγχος επίδοσης.

5. Να επιλύσουν τα ψυχολογικά και διαπροσωπικά θέματα τα οποία μπορεί να επιτείνουν, να συντηρούν ή να ακολουθούν τα συμπτώματα της ΠΕ στον άνδρα, στη σύντροφο ή στο ζευγάρι.⁴¹⁻⁴³

Οι στρατηγικές που χρησιμοποιούνται στην ψυχοθεραπεία της πρόωρης εκσπερμάτισης περιλαμβάνουν:

- Σωματική χαλάρωση
- Εκπαίδευση στην ενημερότητα των αισθήσεων του σώματος
- Συμπεριφορική τεχνική «διακοπής-έναρξης»
- Τεχνική γνωσιακής διέγερσης
- Τεχνική ελέγχου του ηβοκοκκυγικού μυός (pubococcygeal)
- Τεχνική αναμόρφωσης του πυελικού εδάφους
- Ασκήσεις αισθησιακού εστιασμού
- Τεχνική εξοικείωσης με τη συνουσία.¹⁰

9.2. Φαρμακευτική θεραπεία πρόωρης εκσπερμάτισης

Διάφορες μορφές φαρμακοθεραπείας έχουν χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία της ΠΕ. Αυτές περιλαμβάνουν τη χρήση τοπικών αναισθητικών, επιλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs), tramadol, αναστολείς φωσφοδιεστεράσης τύπου 5 (PDE5i), και άλφα αδρενεργικούς αποκλειστές. Η εισαγωγή των, χωρίς έγκριση, SSRIs, παροξετίνης (paroxetine), σετραλίνης (sertraline), φλουοξετίνης (fluoxetine), σιταλοπράμης (citalopram), του τρικυκλικού αντικαταθλιπτικού χλωριμιπραμίνη (clomipramine) και τελευταία της δαποξετίνης (dapoxetine) (η μόνη που έχει έγκριση σε μερικές χώρες), αποτέλεσαν μια νέα θεραπευτική προσέγγιση στη θεραπεία της ΠΕ.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση και θεραπεία της πρόωρης εκσπερμάτισης της διεθνούς εταιρείας σεξουαλικής ιατρικής συνοψίζουν τη φαρμακευτική θεραπεία της ΠΕ στον πίνακα 4.

9.3. Ψυχοκοινωνικοί παράγοντες που πρέπει να συνεκτιμώνται από τη φαρμακοθεραπεία

Παράγοντες που δεν τους δίνεται μεγάλη σημασία κατά τη φαρμακοθεραπεία, μπορούν, όμως, να παρεμβαίνουν στην έναρξη ή διατήρηση της ΠΕ, είναι:

Πίνακας 4. Φαρμακευτική θεραπεία της πρόωρης εκσπερμάτισης¹⁸

Φάρμακα	Ημερήσια δόση/ περιστασιακά	Δόση	Αύξηση του ΕΛΧΕ	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Έγκριση
Δαποξετίνη (dapoxetine)	Περιστασιακή χρήση	30 mg ή 60 mg	2,5–3 φορές	Ναυτία, διάρροια, πονοκέφαλος ζάλη	Έγκριση σε μερικές χώρες
Παροξετίνη (paroxetine)	Ημερήσια δόση	10–40 mg	8 φορές	Κόπωση	Χωρίς έγκριση
Χλωριμιπραμίνη	Ημερήσια δόση	12,5–50 mg	6 φορές	Χασμήματα	Χωρίς έγκριση
Σερτραλίνη	Ημερήσια δόση	50–200 mg	5 φορές	Ναυτία	Χωρίς έγκριση
Φλουοξετίνη	Ημερήσια δόση	20–40 mg	5 φορές	Διάρροια	Χωρίς έγκριση
Σιταλοπράμη	Ημερήσια δόση	20–40 mg	2 φορές	Ιδρώτες	Χωρίς έγκριση
Παροξετίνη	Ημερήσια δόση για 30 ημέρες και μετά περιστασιακά	10–40 mg	11,6 φορές	Ελάττωση σεξουαλικής επιθυμίας	Χωρίς έγκριση
Παροξετίνη	Περιστασιακή χρήση	10–40 mg	1,4 φορές	Στυτική δυσλειτουργία	
Χλωριμιπραμίνη	Περιστασιακή χρήση	12,5–50 mg	4 φορές		Χωρίς έγκριση
Τοπική θεραπεία λιδοκαΐνη/πριλοκαΐνη	Περιστασιακή χρήση	25 mg/g λιδοκαΐνη 25 mg/g πριλοκαΐνη	4–6,3 φορές	Μούδιασμα πέους, μούδιασμα γεννητικών οργάνων συντρόφου, στυτική δυσλειτουργία	Χωρίς έγκριση

α. Παράγοντες του πάσχοντος (άγχος επίδοσης, αυτοεκτίμηση).

β. Παράγοντες από τη σύντροφο (σεξουαλική δυσλειτουργία της συντρόφου).

γ. Παράγοντες από τη διαπροσωπική σχέση (συγκρούσεις, κακή επικοινωνία).

δ. Σεξουαλικοί παράγοντες (σεξουαλικές δεξιότητες, σεξουαλική ικανοποίηση).

ε. Περιβαλλοντικοί παράγοντες (κοινωνικό στρες).¹⁰

9.4. Τοπικά αναισθητικά για την αντιμετώπιση της πρόωρης εκσπερμάτισης

Η χρήση των τοπικών αναισθητικών όπως λιδοκαΐνη (lidocaine), πριλοκαΐνη (prilocaine) ή βενζοκαΐνη (benzocaine), μόνες τους ή σε συνδυασμό, για να ελαττώσουν την ευαισθησία της βάλανου του πέους, είναι τα παλαιότερα φάρμακα για τη θεραπεία της ΠΕ.² Τα τοπικά αναισθητικά χαρα-

κτηρίζονται από ελάχιστες ανεπιθύμητες ενέργειες και δυνατότητα να χρησιμοποιούνται κατ'επίκληση. Αμφισβητήσεις περιβάλλουν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των τοπικών αναισθητικών από τότε που πρωτοπεριγράφηκαν το 1943 από τον Schariro.

Αργότερα οι Xin et al^{44,45} υποστήριξαν ότι η αιτιολογία της ΠΕ περιλαμβάνει κάποια υπερευαίσθησία του πέους προσφέροντας τη βάση για τη χρήση τοπικών αναισθητικών στην ΠΕ. Έτσι η πρωτογενής ΠΕ μπορεί να αντιμετωπισθεί αναισθητοποιώντας τις αισθητηριακές απολήξεις της βάλανου του πέους. Ο συνηθέστερος συνδυασμός είναι λιδοκαΐνη και/ή πριλοκαΐνη σε κρέμα, ζελ ή σπρέι.

Υπάρχουν ενδείξεις που δείχνουν ότι η ελάττωση της ευαισθησίας της βάλανου μπορεί να αναστείλει κάπως, το νωτιαίο αντανακλαστικό τόξο της εκσπερμάτισης.⁴⁶

Βιβλιογραφία

1. Waldinger DM. History of Premature Ejaculation. In: Jannini EA et al (eds) *Premature Ejaculation*, DOI: 10.1007/978-88-470-2646-9_2, Springer-Verlag Italia, 2013
2. Schapiro B. Premature ejaculation: a review of 1130 cases. *J Urol* 1943, 50:374–379
3. Βαϊδάκης Ν. *Σεξουαλική συμπεριφορά του ανθρώπου*. ΒΗΤΑ Ιατρικές Εκδόσεις, Αθήνα, 2005
4. Coolen LM, Allard J, Truitt WA et al. Central regulation of ejaculation. *Physiol Behav* 2004, 83:203–215
5. Allard J, Truitt AW, McKenna EK et al. Spinal cord control of ejaculation. *World J Urol* 2005, 23:119–126
6. Phillips E, Carpenter C DR. Ejaculatory Dysfunction. *Urol Clin N Am* 2014, 41:115–128
7. Waldinger M. The neurobiological approach to premature ejaculation. *J Urol* 2002, 168:2359–2367

8. Clement P, Bernabe J, Compagnie S et al. Inhibition of ejaculation by the non-peptide oxytocin receptor antagonist GSK557296: A multi-level site of action. *Br J Pharmacol* 2013, 169:1477–1485
9. Clement P, Pozzato C, Heidbreder C et al. Delay of ejaculation induced by SB-277011, a selective dopamine D3 receptor antagonist, in the rat. *J Sex Med* 2009, 6:980–988
10. Βαϊδάκης Ν. *Πρόωρη (γρήγορη) εκσπερμάτιση*. ΒΗΤΑ Ιατρικές Εκδόσεις, Αθήνα, 2016
11. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 3rd edition (DSM-III). Washington, DC: American Psychiatric Association, 1980
12. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 3rd edition, revised (DSM-III-R). Washington, DC: American Psychiatric Association, 1987
13. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th edition (DSM-IV). Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994
14. McMahon C, Althof S, Waldinger M et al. An evidence-based definition of lifelong premature ejaculation: Report of the International Society for Sexual Medicine (ISSM) Ad Hoc Committee for the definition of premature ejaculation. *J Sex Med* 2008, 5:1590–1606
15. Meuleman E, Perelman M, Rosen R et al. An evidence-based definition of lifelong premature ejaculation: Report of the International Society for Sexual Medicine (ISSM) Ad Hoc Committee for the definition of premature ejaculation. *J Sex Med* 2008, 5:1590–1606
16. Broderick GA. Premature ejaculation: On defining and quantifying a common male sexual dysfunction. *J Sex Med* 2006, 3(Suppl 4):295–302
17. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th edition (DSM-5). Washington, DC: American Psychiatric Association, 2013
18. Althof SE, McMahon CG, Waldinger MD et al. An update of the International Society of Sexual Medicine's guidelines for the diagnosis and treatment of premature ejaculation (PE). *J Sex Med* 2014, 11:1392–1422
19. Pagani E, Rodrigues O, Torselli M et al. Characterization of 305 men with complaints of premature ejaculation. *Int J Impot Res* 1996, 8:172
20. Waldinger MD, Quinn P, Dilleen M et al. A Multi-national population survey of intravaginal ejaculation latency time. *J Sex Med* 2005, 2:492–497
21. Waldinger MD, McIntosh J, Schweitzer DH. A five-nation survey to assess the distribution of the intravaginal ejaculatory latency time among the general male population. *J Sex Med* 2009, 6:2888–2895
22. Waldinger MD, Hengeveld MW, Zwinderman AH et al. An empirical operationalization study of DSM-IV diagnostic criteria for premature ejaculation. *Int J Psychiatry Clin Pract* 1998, 2:287–293
23. Patrick DL, Althof SE, Pryor JL et al. Premature ejaculation. An observational study of men and their partners. *J Sex Med* 2005, 2:358–367
24. Masters WH, Johnson VE. *Human sexual response*. Little Brown & Co, Boston, 1966
25. Serefoglu EC, McMahon CG, Waldinger MD et al. An evidence-based unified definition of lifelong and acquired premature ejaculation: Report of the second International Society for Sexual Medicine Ad Hoc Committee for the Definition of Premature Ejaculation. *J Sex Med* 2014, 11: 1423–1441
26. Grenier G, Byers ES. The relationships among ejaculatory control, ejaculatory latency and attempts to prolong heterosexual intercourse. *Arch Sex Behav* 1997, 26:27–47
27. Waldinger MD, Schweitzer DH. Changing paradigms from a historical DSM-III and DSM-IV view toward an evidence-based definition of premature ejaculation. Part II-Proposals for DSMV and ICD-11. *J Sex Med* 2006, 3:693–705
28. Gao J, Zhang X, Su P et al. Prevalence and factors associated with the complaint of premature ejaculation and the four premature ejaculation syndromes: a large observational study in China. *J Sex Med* 2013, 10:1874–1881
29. Waldinger MD. Premature Ejaculation: Different Pathophysiologies and Etiologies Determine Its Treatment. *J Sex Marit Ther* 2008, 34:1–13
30. Waldinger MD, Quinn P, Dilleen M et al. A Multi-national population survey of intravaginal ejaculation latency time. *J Sex Med* 2005, 2:492–497
31. Waldinger MD. Premature Ejaculation: Different Pathophysiologies and Etiologies Determine Its Treatment. *J Sex Marit Ther* 2007, 34:1–13
32. Rowland D, Perelman M, Althof S et al. Self-reported premature ejaculation and aspects of sexual functioning and satisfaction. *J Sex Med* 2004, 1:225–232
33. Giuliano F, Patrick DL, Porst H et al. 3004 Study Group. Premature ejaculation: Results from a five country European observational study. *Eur Urol* 2008, 53:1048–1057
34. Kinsey AC, Pomeroy WB, Martin CE. *Sexual behavior in human male*. Saunders, Philadelphia, 1948
35. Laumann E, Paik A, Rosen R. Sexual dysfunction in the United States: Prevalence and predictors. *J Am Med Assoc* 1999, 281:537–544
36. Hatzimouratidis K, Amar E, Eardley I et al. Guidelines on male sexual dysfunction: Erectile dysfunction and premature ejaculation. *Eur Urol* 2010, 57:804–814
37. Serefoglu EC, Cimen HI, Atmaca AF et al. The distribution of patients who seek treatment for the complaint of ejaculating prematurely according to the four premature ejaculation syndromes. *J Sex Med* 2010, 7:810–815
38. Serefoglu EC, Yaman O, Cayan S et al. Prevalence of the complaint of ejaculating prematurely and the four premature ejaculation syndromes: Results from the Turkish Society of Andrology Sexual Health Survey. *J Sex Med* 2011, 8:540–548
39. Zhang X, Gao J, Liu J et al. Distribution and factors associated with four premature ejaculation syndromes in outpatients complaining of ejaculating prematurely. *J Sex Med* 2013, 10:1603–1611
40. Gao J, Zhang X, Su P et al. Prevalence and factors associated with the complaint of premature ejaculation and the four premature ejaculation syndromes: A large observational study in china. *J Sex Med* 2013, 10:1874–1881
41. Althof S. Psychological approaches to the treatment of rapid ejaculation. *J Mens Health Gend* 2006, 3:180–186
42. Althof S. Treatment of rapid ejaculation: Psychotherapy, pharmacotherapy, and combined therapy. In: Leiblum S (ed) *Principles and practice of sex therapy*. 4th ed. New York, Guilford Press, 2007:212–240
43. Jannini E, Simonelli C, Lenzi A. Sexological approach to ejaculatory dysfunction. *Int J Androl* 2002, 25:317–323
44. Xin ZC, Choi YD, Rha KH et al. Somatosensory evoked potentials in patients with primary premature ejaculation. *J Urol* 1997, 158:451–455
45. Rosenbaum TY. Pelvic floor involvement in male and female sexual dysfunction and the role of pelvic floor rehabilitation in treatment: a literature review. *J Sex Med* 2007, 4:4–13
46. Wieder JA, Brackett NL, Lynne CM et al. Anesthetic block of the dorsal penile nerve inhibits vibratory induced ejaculation in men with spinal cord injuries. *Urology* 2000, 55:915–917

Ιατρική 2016, 105(1–6):21–39

Iatriki 2016, 105(1–6):21–39

Εξελίξεις και προοπτικές στη διάγνωση, πρόγνωση και θεραπεία των καρκίνων του θυρεοειδούς

Π.Ν. Συγκελλάκης

Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Ραγδαίες και πολύ σημαντικές εξελίξεις σημειώθηκαν τα τελευταία χρόνια στη διάγνωση, πρόγνωση και θεραπεία όλων των μορφών του καρκίνου του θυρεοειδούς, που οφείλονται στις προόδους και στην κατανόηση των γενετικών και βιολογικών χαρακτηριστικών τους. Οι γονιδιακές διαταραχές –συνήθως αύξηση της δράσεως ογκογονιδίων από μεταλλάξεις, συντήξεις, αναδιατάξεις– έχουν ταυτοποιηθεί για τους περισσότερους καρκίνους του θυρεοειδούς ενδοδερμικής προελεύσεως (θηλώδη, ελάχιστα διαφοροποιημένα, αναπλαστικό) και για το από τη νευρική ακρολοφία μυελοειδές. Επιπλέον οι πρόοδοι στη βιοτεχνολογία και τη χημεία των φαρμάκων οδήγησαν στη σύνθεση πλήθους νέων ουσιών (αναστολείς των πρωτεϊνικών κινασών) με στοχευμένη δράση στους διαταραγμένους μηχανισμούς της ογκογένεσης. Η χορήγηση των ουσιών αυτών σε ασθενείς με καρκίνους του θυρεοειδούς μη ανταποκρινόμενους στις υπάρχουσες θεραπείες είχε ως αποτέλεσμα: (α) τη δυνατότητα χορήγησης θεραπευτικού ^{131}I σε διαφοροποιημένα καρκινώματα του θυρεοειδούς που προηγουμένως δεν προσελάμβαναν το ραδιοϊώδιο («αποκατάσταση» της προσλήψεως ιωδίου από τα καρκινικά αυτά κύτταρα) και (β) τη σημαντική αναστολή της εξέλιξεως (αύξηση του χρόνου επιβίωσης χωρίς συμπτώματα) προογκωμένων (τοπική υποτροπή ή μεταστάσεις) καρκίνων του θυρεοειδούς είτε διαφοροποιημένων αλλά με αδυναμία προσλήψεως ^{131}I είτε μυελοειδούς. Αναμένονται, εν προκειμένω, ακόμα καλύτερα αποτελέσματα από νέους αναστολείς με ισχυρότερη και πιο εξειδικευμένη δράση. Το μέλλον προβλέπεται ευοίωνο.

Λέξεις ευρετηρίου Καρκίνος θυρεοειδούς, θηλώδη μικροκαρκινώματα, ογκογονίδια (παθογόνες μεταλλάξεις), αναστολείς των πρωτεϊνικών κινασών, υπερηχογράφημα, καλσιτονίνη, αναρρόφηση με λεπτή βελόνα και κυταρολογική εξέταση (FNAC), θεραπεία με ραδιοϊώδιο (^{131}I), μυελοειδές καρκίνωμα θυρεοειδούς, ιονίζουσα ακτινοβολία.

Αλληλογραφία: Π.Ν. Συγκελλάκης, Γράμμου 2, 172 34 Δάφνη-Υμηττός, Αθήνα
e-mail: p.singhellakis@gmail.com

Advances and perspectives in diagnosis, prognosis and treatment on thyroid cancer

P.N. Singhellakis

Medical Department, University of Athens, Athens, Greece

ABSTRACT Recently the diagnosis, prognosis and treatment of thyroid cancer have been improved significantly because of the advances in the understanding of the genetic and biologic characteristics on almost all the types of the disease. The genetic defects –usually gain-of-function oncogenes (mutations, fusions, rearrangements etc) –in the majority of endodermal-derived thyroid cancers (papillary, poorly differentiated and anaplastic) and those of neural crest-derived (medullary carcinoma) have been defined. These discoveries and the advances in biotechnology and medicinal chemistry have led to the development of many new compounds (protein multikinase inhibitors) with targeted inhibitory action on the disturbed mechanisms of oncogenesis. Administration of protein multikinase inhibitors in patients with thyroid cancers, unresponsive to the existing therapies was proved effective for: (a) the treatment with ^{131}I of patients with previously radioiodine-refractory metastatic differentiated thyroid cancer (restoration of radioiodine uptake) and (b) the significant prolongation of progression-free survival in patients with progressive advanced either differentiated but refractory to ^{131}I or medullary thyroid cancers. Much more are expected with the use of new compounds under development with greater efficacy and specificity for oncogenic targets to improve the treatment of such kind of cancers and not only.

Key words Thyroid cancer, papillary microcarcinomas, oncogenes (gain-of-function: mutations, fusions re-arrangements, etc), protein multikinase inhibitors, ultrasonography, calcitonin, fine needle aspiration cytology (FNAC), radioiodine (^{131}I) therapy, medullary thyroid carcinoma, ionizing radiation.

Corresponding author: P.N. Singhellakis, 2 Grammou street, GR-172 34 Daphni-Hymittos, Athens, Greece
e-mail: p.singhellakis@gmail.com

1. Εισαγωγή

Οι πρόσφατες πρόοδοι στη μοριακή ιατρική, οι εξελίξεις στη βιοτεχνολογία και η σύνθεση νέων φαρμακευτικών ουσιών, με εξειδικευμένη δράση στις οδούς ενέργειας των γονιδίων, οδήγησαν, αφενός μεν στην κατανόηση των γενετικών και βιολογικών χαρακτηριστικών των καρκίνων του θυρεοειδούς, αφετέρου δε στην ακριβέστερη, ασφαλέστερη και ταχύτερη διάγνωση και –το σημαντικότερο– στη δυνατότητα θεραπευτικής αντιμετώπισης, εκεί όπου οι παραδοσιακές θεραπευτικές αγωγές δεν είναι αποτελεσματικές, με τη χορήγηση των ουσιών αυτών.¹⁻⁵

Οι εξελίξεις αυτές, που επεκτείνονται σ' όλους σχεδόν τους τύπους των καρκίνων του θυρεοειδούς, αποτελούν και τον σκοπό της παρούσας ανασκόπησης.

2. Ιστολογική προέλευση των καρκίνων του θυρεοειδούς

Οι καρκίνοι του θυρεοειδούς –εκτός του μυελοειδούς– είναι ενδοδερμικής προελεύσεως από μεταμόρφωση των θυλακιωδών κυττάρων του αδένου σε δύο διαφορετικούς τύπους καρκίνων, το θηλώδες, και το θυλακιώδες. Σπάνια, από τα ίδια θυλακιώδη κύτταρα δημιουργούνται τα ελάχιστα διαφοροποιημένα και το αναπλαστικό καρκίνωμα του θυρεοειδούς που αμφότερα έχουν ταχεία εξέλιξη και κακή πρόγνωση.¹

Το μυελοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδούς προέρχεται από τα C κύτταρα της νευρικής ακρολοφίας, που παράγουν την ορμόνη καλσιτονίνη. Διαφέρει πλήρως από τους λοιπούς καρκίνους του θυρεοειδούς και γι' αυτό θα αναφερθεί σε ιδιαίτερο κεφάλαιο.

3. Καρκίνοι θυρεοειδούς ενδοδερμικής προελεύσεως

3.1. Θηλώδη καρκινώματα

Σήμερα τα θηλώδη καρκινώματα του θυρεοειδούς αποτελούν το 85% του συνόλου (πίν. 1). Επιπλέον, η συχνότητα των καρκίνων του θυρεοειδούς έχει προοδευτικά τριπλασιαστεί περίπου κατά τα τελευταία 40 χρόνια.^{1,6,7} Η αύξηση αυτή θεωρείται πλασματική και αποδίδεται σε τυχαία

Πίνακας 1. Καρκίνοι θυρεοειδούς

Προέλευση-Ιστολογικοί τύποι	Συχνότητα
A. Ενδόδερμα	
– Θηλώδες	85%
– Θυλακιώδες	2–5%
– Κυττάρων Hürthle	1%
– Ελάχιστα διαφοροποιημένα	6%
– Αναπλαστικό	1%
– Λοιπά	1%
B. Νευρική ακρολοφία	
– Μυελοειδές	4%

αποκάλυψη προϋπαρχόντων μικρών καρκινωμάτων (<10 mm) με τις εισαχθείσες νεότερες απεικονιστικές τεχνικές (κυρίως υπερηχογράφημα) και τα οποία ως θηλώδη μικροκαρκινώματα –κατά κανόνα– είναι αθώα χωρίς κλινική σημασία στην πλειονότητά τους.^{1,6,7}

Γενικά τα θηλώδη καρκινώματα του θυρεοειδούς έχουν καλή πρόγνωση, κι' αυτό αποδίδεται στο ότι παρουσιάζουν πολύ λίγες μεταλλάξεις γονιδίων σε σχέση με τους περισσότερους άλλους καρκίνους.^{1,8} Παρόλο που παλαιότερα εθεωρείτο ότι το θηλώδες καρκίνωμα αποτελεί μία οντότητα, όμως στην πραγματικότητα περιλαμβάνει μερικούς τύπους καρκίνου με αποκλειστικές αμοιβαίες σωματικές –somatic– (μόνο στα κύτταρα του όγκου) μεταλλάξεις γονιδίων (πίν. 2) που κωδικοποιούν δράσεις σηματοδοτούμενες διαμέσου ενεργοποίησης της μιτογόνου πρωτεϊνικής κινάσης (MARK).^{1,9,10} Από τις μεταλλάξεις αυτές το 60% περίπου οφείλεται σε εκείνη του ταχέως αναπτυσσόμενου ινοσαρκώματος-RAF-(BRAF V600E), ακολουθούν εκείνες του RAS (~15%), καθώς και χρωμοσωματικές αναδιατάξεις που οδηγούν σε αθέμιτη έκφραση περιοχών του BRAF ή των υποδοχέων των κινασών της τυροσίνης όπως των RET, NTRK και ALK (~12%). Πολύ πρόσφατα ενοχοποιούνται και γενομικές –germline (σ' όλα τα κύτταρα του οργανισμού) μεταλλάξεις που «κολοβώνουν» επανορθωτικά γονίδια του DNA όπως BRCA1 και 2, CHEK 2, MSH6 και ATM. Επιπλέον σωματικές μεταλλάξεις των CHEK2 και PPM1D ανιχνεύθηκαν σε υψηλού κινδύνου θηλώδες καρκίνωμα του θυρεοειδούς (N Engl J Med 2016, 375:2036–2037, correspondence). Δεν έχουν ακόμα αναγνωριστεί μεταλλάξεις για το <10%

Πίνακας 2. Ποικιλίες θηλώδους καρκινώματος του θυρεοειδούς

Ιστολογικοί τύποι	Μεταλλάξεις γονιδίων (συνήθειες)	Συχνότητα*
Κλασικός	<i>BRAF</i> > <i>RTK</i> ** (συγχωνεύσεις)	32%
- Υψηλών κυττάρων	<i>BRAF</i>	7%
- Θυλακιώδης, παραλλαγή εντός κάψης χωρίς διήθηση***	<i>RAS</i>	17%
- Θυλακιώδης, παραλλαγή διηθητική	<i>BRAF</i> > <i>RAS</i>	6%
- Θυλακιώδης, παραλλαγή εντός κάψης με διήθηση	<i>RAS</i> ή <i>PAX8-PPARG</i>	4%
- Μικροκαρκινώματα (όλες οι παραλλαγές)	;	33%
Λοιποί	;	<1%

* Δεδομένα από ΗΠΑ¹** *RTK*: Υποδοχέας της πρωτεϊνικής κινάσης της τυροσίνης*** Πρόσφατη αναθεώρηση-ταξινόμηση ως καλοήθους οντότητας με την ονομασία: «μη διηθητικό θυλακιώδες νεόπλασμα του θυρεοειδούς με χαρακτηριστικά πυρήνα μοιάζοντα προς θηλώδες, “noninvasive follicular thyroid neoplasms with papillary-like nuclear features”»¹⁵

περίπου των καρκίνων αυτών. Είναι φυσικό οι διαπιστωθείσες ποικιλίες αυτές μεταλλάξεις να προκαλούν διαφορετικά πρότυπα έκφρασης και δράσης των παθολογικών γονιδίων που δικαιολογούν τις διαφορετικές ιστολογικές παραλλαγές του θηλώδους καρκινώματος του θυρεοειδούς και τα διαφορετικά κλινικά χαρακτηριστικά.^{1,10}

Τα θηλώδη καρκινώματα από μεταλλάξεις του *BRAF* (κλασική μορφή ή παραλλαγή από υψηλά κύτταρα) (πίν. 2) παρουσιάζουν υψηλή συχνότητα λεμφαδενικών μεταστάσεων και υποτροπών μετά θυρεοειδεκτομή.^{1,11} Επιπλέον, δεν προσλαμβάνουν το ραδιοϊώδιο γιατί η μετάλλαξη *V600E* της ογκοπρωτεΐνης *BRAF* προκαλεί τελικά καταστολή της έκφρασης των απαραίτητων για την ενσωμάτωση του ιωδίου γονιδίων.^{1,12}

Από τα θηλώδη καρκινώματα με μεταλλάξεις του *RAS* (θυλακιώδεις ποικιλίες) (πίν. 2) εκείνα που παρουσιάζουν αγγειακή διήθηση σπάνια μεθίστανται στους επιχώριους λεμφαδένες και συνήθως διατηρούν την ικανότητα πρόσληψης ραδιοϊωδίου, επειδή διατηρείται σ'αυτά η έκφραση των γονιδίων που σχετίζονται με τον μεταβολισμό του ιωδίου.^{1,2,10,13,14}

Πρόσφατα, η μη διηθητική και εντός κάψης παραλλαγή του θηλώδους καρκινώματος του θυρεοειδούς (πίν. 2) έχει αναταξινομηθεί ως καλοήθης

γενικά οντότητα με μικρή δυνατότητα κακοήθειας και με την ονομασία «μη διηθητικό θυλακιώδες νεόπλασμα του θυρεοειδούς με χαρακτηριστικά πυρήνα που ομοιάζουν με θηλώδες-noninvasive follicular thyroid neoplasms with papillary-like nuclear features».¹⁵ Η νέα αυτή ιστολογική διάκριση μειώνει σημαντικά (περίπου κατά 20%) τον αριθμό των ασθενών που θεωρούνται ότι έχουν καρκίνο του θυρεοειδούς.

3.1.1. Ιονίζουσα ακτινοβολία και καρκίνος του θυρεοειδούς. Η έκθεση σε ιονίζουσα ακτινοβολία αποτελεί παράγοντα κινδύνου για ανάπτυξη θηλώδους καρκινώματος του θυρεοειδούς. Τούτο αρχικά παρατηρήθηκε μετά τις εκρήξεις των ατομικών βομβών στη Χιροσίμα και το Ναγκασάκι το 1945 και αργότερα μετά το πυρηνικό ατύχημα σε πυρηνικό αντιδραστήρα στο Τσερνομπίλ το 1986. Στις περιπτώσεις αυτές η απότομη αύξηση του θηλώδους καρκινώματος του θυρεοειδούς ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στα πολύ νέα παιδιά και ιδιαίτερα επί ιωδιοπενίας.^{1,16} Αύξηση της συχνότητας του καρκίνου αυτού –επίσης μεγαλύτερη σε μικρές ηλικίες– παρατηρήθηκε και σε άτομα που υποβλήθηκαν σε εξωτερική ακτινοθεραπεία της κεφαλής και του τραχήλου.^{1,17}

Τα υπάρχοντα δεδομένα δείχνουν πως η ιονίζουσα αυτή ακτινοβολία (πολύ μεγαλύτερη στις εκρήξεις ατομικών βομβών ή τα πυρηνικά ατυχήματα και λόγω απελευθέρωσης αρχικά μεγάλων ποσοτήτων ραδιενεργών ισοτόπων του ιωδίου που προσλαμβάνονται εκλεκτικά από τον θυρεοειδή και περισσότερο επί ιωδιοπενίας) προκαλεί αύξηση της συγχώνευσης ογκογονιδίων, αναδιατάξεις που ενεργοποιούν τον *RET* ή –λιγότερο συχνά– διέγερση των υποδοχέων της κινάσης της τυροσίνης, που κωδικοποιούνται από τον *NTRK* και οδηγούν τελικά στην ογκογένεση και ανάπτυξη θηλώδους καρκινώματος του θυρεοειδούς.^{1,18} Αξιοσημείωτο είναι πως το θηλώδες αυτό καρκίνωμα του θυρεοειδούς παρουσιάζει χαμηλή θνησιμότητα τόσο σε ασθενείς που παρακολούθησαν για μερικές 10ετίες όσο και σε παιδιά με τη σποραδική μορφή της νόσου.¹

3.2. Θυλακιώδη καρκινώματα

Τα αμιγή θυλακιώδη καρκινώματα του θυρεοειδούς δεν είναι συχνά (2–5% του συνόλου των

καρκίνων του θυρεοειδούς) (πίν. 1) Τόσο αυτά όσο κι οι θυλακιδώδεις παραλλαγές του θηλώδους καρκινώματος του θυρεοειδούς (πίν. 2) εμφανίζουν σχεδόν αποκλειστικά αμοιβαίες μεταλλάξεις του *RAS* ή συγχώνευση μεταξύ των *RAX8-PPARG*.¹ Η πρόγνωση στους καρκίνους αυτούς εξαρτάται από το μέγεθος του όγκου, την ηλικία του ασθενούς και τον βαθμό διηθήσεως των αγγείων που αποτελεί προγνωστικό παράγοντα κινδύνου για απομακρυσμένες μεταστάσεις.¹

Τα σπάνια καρκινώματα από κύτταρα Hüllthle (πίν. 1) –γνωστά και ως ογκοκυτταρικά ή οξύφιλα– κατατάσσονται ως παραλλαγή του θυλακιδώδους καρκινώματος του θυρεοειδούς, παρόλο ότι διαφέρουν γενετικά.^{1,19} Από αυτά, όσα παρουσιάζουν εκτεταμένη διήθηση κάψης και αγγείων, συχνά μεθίστανται στους πνεύμονες και τα οστά και δεν προσλαμβάνουν το ραδιοϊώδιο.¹

3.3. Λοιπά διαφοροποιημένα

Γενομικές παραλλαγές στο μακρύ σκέλος των χρωμοσωμάτων 9 και 14 (q22,31 και q13,3 αντίστοιχα) συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο διαφοροποιημένου καρκινώματος του θυρεοειδούς.²⁰ Τα γονίδια που κωδικοποιούν τα *FOXE1* και *NKX2-1* (κύριους ρυθμιστές της αναπτύξεως και διαφοροποίησης της λειτουργίας του θυρεοειδούς) γειτνιάζουν στις θέσεις αυτές.^{1,20}

Σημειώνεται επίσης πως το 3–9% των διαφοροποιημένων καρκίνων του θυρεοειδούς είναι οικογενείς και εμφανίζονται συνήθως ως μεμονωμένη οντότητα σε συγγενείς πρώτου βαθμού.¹ Επιπλέον, μπορεί να αποτελούν εκδήλωση μέρους καρκινικών συνδρόμων όπως το σύνδρομο Cowden (αμαρτώματα, καρκίνοι μαστού, θυρεοειδούς), η οικογενής αδενωματώδης πολυποδίαση και το σύνδρομο Gardner (αδενώματα παχέος εντέρου, οστεώματα, όγκοι μαλακών μορίων, λιπο-ινο-σαρκώματα, οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση, καρκίνος φύματος Vater), καθώς και το σύνδρομο Werner (προγηρία ενήλικος), που οφείλονται σε γενομικές αδρανοποιητικές μεταλλάξεις των γονιδίων *PTEN*, *ARC* και *WRN* αντίστοιχα.^{1,21,22} Πρόσφατα, γενομική γονιδιακή παραλλαγή του *HABP2* συσχετίστηκε με θηλώδες καρκίνωμα θυρεοειδούς σε συγγενείς μεγάλης οικογένειας.²³

Παρόλο που, διαφοροποιημένα καρκινώματα θυρεοειδούς έχουν παρατηρηθεί και σε ασθενείς με τα σύνδρομα Beckwith-Wiedemann, οικογενές παραγαγγλίωμα, Li-Fraumeni, McCune-Albright και Peutz-Jeghers, δεν είναι ακόμη σαφές εάν οι καρκίνοι αυτοί του θυρεοειδούς σχετίζονται άμεσα με την υποκείμενη γενετική διαταραχή καθενός από τα σύνδρομα αυτά.^{21,22}

3.4. Ελάχιστα διαφοροποιημένα και αναπλαστικά

Τα ελάχιστα διαφοροποιημένα καρκινώματα του θυρεοειδούς αποτελούν το 6% περίπου του συνόλου (πίν. 1). Ιστολογικά χαρακτηρίζονται από διαταραχή της αρχιτεκτονικής και υψηλό βαθμό κακοήθειας (αυξημένος αριθμός μιτώσεων και παρουσία νεκρώσεων).^{24,25} Η μέση επιβίωση υπολογίζεται στα 3,2 έτη.¹ Επειδή η πρόσληψη ραδιοϊωδίου είναι ελάχιστη, ακόμα και στις ηπιότερες περιπτώσεις, η περαιτέρω αντιμετώπιση, μετά τη θυρεοειδεκτομή, είναι αναγκαία, τόσο με τοπικά μέσα για την καταστροφή υπολειμμάτων θυρεοειδούς ή μεταστάσεων όσο και με γενικά (κυτταροστατικά, βιολογικοί παράγοντες), όπως θα αναφερθεί στο κεφάλαιο της θεραπείας. Ακόμα, επειδή οι υπεύθυνες γονιδιακές μεταλλάξεις είναι πολλές και ποικίλες και παρόμοιες με εκείνες των αναπλαστικών θα συζητηθούν μαζί κατωτέρω.

Τα αναπλαστικά καρκινώματα του θυρεοειδούς έχουν πολύ κακοήθη πορεία (μέση επιβίωση 6 μήνες), αλλά ευτυχώς είναι πολύ σπάνια (1% περίπου όλων του καρκίνων του θυρεοειδούς) (πίν. 1). Λόγω του υψηλού βαθμού κακοήθειας δεν προσλαμβάνουν το ραδιοϊώδιο και η συμβατική χημειο- και ακτινο-θεραπεία έχουν πενιχρά αποτελέσματα.²⁶ Πιθανότατα αναπτύσσονται σε προϋπάρχοντα διαφοροποιημένα ή ελάχιστα διαφοροποιημένα θυρεοειδικά καρκινώματα και εμφανίζουν μεταλλάξεις σε πλήθος γονιδίων.^{10,27}

Οι κυριότερες μεταλλάξεις αφορούν στα γονίδια *BRAF* και *RAS*. Επιπλέον χαρακτηρίζονται και από συχνές μεταλλάξεις της *TP53*, του υποκινητή *TERT*, των ενεργοποιητών της κινάσης 3 της φωσφορινοσιτόλης (*PI3K*)-*AKT* – στον στόχο δράσεως της ραπαμυσίνης στα θηλαστικά (*mTOR*), καθώς και σε γονίδια που εμπλέκονται σε επιγενετική ρύθμιση που περιλαμβάνει τμήματα του

συμπλέγματος *SWI/SNF* και μεθυλοτρανσφεράσες της ιστόνης.²⁷ Μεταλλάξεις του *EIF1A*, μέρους του συμπλέγματος πρώιμης μεταγραφής, είναι εξαιρετικά πολλές τόσο στα ελάχιστα διαφοροποιημένα όσο και στα αναπλαστικά καρκινώματα του θυρεοειδούς και παρουσιάζουν ένα πολύ ενδιαφέρον πρότυπο συνύπαρξης με μεταλλάξεις του *RAS*.^{1,10,27}

Η γενετική πολυπλοκότητα των ανωτέρω καρκίνων του θυρεοειδούς υποδηλώνει και τη μεγάλη τους κακοήθεια. Παρόλ' αυτά τελευταίες μελέτες δείχνουν πως ορισμένα αναπλαστικά καρκινώματα του θυρεοειδούς διατηρούν την εξάρτησή τους από τους γενετικούς καθοδηγητές τους.^{1,28,29} Η διαπίστωση αυτή δίνει πολλές ελπίδες για την καλύτερη αντιμετώπιση στο άμεσο μέλλον, σε σύγκριση με τις μέχρι σήμερα συμβατικές θεραπείες (θυρεοειδεκτομή, ακτινο- και χημειο-θεραπεία, ανακουφιστικές επεμβάσεις για διατήρηση ανοικτής της αναπνευστικής οδού), με τη χορήγηση ουσιών με στοχευμένη δράση στους διαταραγμένους μηχανισμούς λειτουργίας των κυττάρων που προκαλούν οι συγκεκριμένες γονιδιακές μεταλλάξεις.²⁷⁻²⁹

3.5. Διάγνωση

Η διάγνωση, εκτός από το ιστορικό και τη φυσική εξέταση, στηρίζεται στην απεικόνιση τού ή των όζων του θυρεοειδούς (κυρίως με το υπερηχογράφημα) και όταν κρίνεται σκόπιμο με την κυτταρολογική εξέταση του αναρροφηθέντος υλικού από παρακέντηση με λεπτή βελόνα (FNAC). Τελευταία, οι μοριακές τεχνικές αναδείξεως γονιδιακών μεταλλάξεων αρχίζουν να γίνονται ιδιαίτερα χρήσιμες σε πολλές περιπτώσεις.

3.5.1. Απεικονιστικός έλεγχος. Η εισαγωγή των νέων απεικονιστικών μεθόδων (υπερηχογράφημα κυρίως και λιγότερο αξονική και μαγνητική τομογραφία) από τις αρχές του 1980 άλλαξε τελείως τις γνώσεις μας σχετικά με τους όζους του θυρεοειδούς.^{1,7,17,30-33} Ιδιαίτερα, η μεγάλη διακριτική ικανότητα του υπερηχογραφήματος οδήγησε στη διαπίστωση πως οι μικροί όζοι του θυρεοειδούς (μεγίστη διάμετρος <10 mm) –που δεν ψηλαφούνται και δεν απεικονίζονται συνήθως σπινθηρογραφικά– είναι πολύ συχνοί στον γενικό πληθυσμό (>30% στους ενήλικες).^{1,7,17,30-33} Η περαιτέρω

ιστολογική εξέταση (FNAC, εγχειρητικό παρασκευάσμα) έδειξε πως στην πλειονότητά τους είναι μεν θηλώδη καρκινώματα, ευτυχώς –όμως– δεν έχουν συνήθως κλινική σημασία, όπως απέδειξε μακροχρόνια παρακολούθηση.^{1,7,17,30-33} Αλλά, όπως ήταν φυσικό, η προσδευτική μεγάλη αύξηση της συχνότητας του καρκίνου του θυρεοειδούς (από την αποκάλυψη με το υπερηχογράφημα προϋπαρχόντων μικροκαρκινωμάτων) δημιούργησε πανικό στις 10ετίες που ακολούθησαν, τόσο στον πληθυσμό και ιδιαίτερα στις γυναίκες, όσο και στους φορείς υγείας με συνέπεια φαύλο κύκλο, αφού όλο και περισσότερα άτομα υποβάλλονται σε υπερηχογραφικό έλεγχο του θυρεοειδούς και αποκαλύπτονται όλο και περισσότερα μικροκαρκινώματα του θυρεοειδούς από τη μεγάλη παρακαταθήκη στον γενικό πληθυσμό.^{7,30-33}

Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η στατιστική αύξηση του καρκίνου του θυρεοειδούς (από τα θηλώδη μικροκαρκινώματα του θυρεοειδούς που διαπιστώθηκαν υπερηχογραφικά) προσδευτικά, ακόμα και στο 5πλάσιο και πλέον της συχνότητας τής προ του 1980 εποχής, σε γυναίκες νεαρής και μέσης ηλικίας (που φοβούνται περισσότερο τον καρκίνο και προσφεύγουν συχνότερα από άλλες ηλικιακές ομάδες και από τους άνδρες σε προληπτικό υπερηχογραφικό έλεγχο του θυρεοειδούς) ιδιαίτερα σε ορισμένες χώρες με ευκολότερη πρόσβαση στους φορείς υγείας (Νότια Κορέα, Γαλλία, Αγγλία, Σκωτία, ΗΠΑ).^{7,30-33} Η αύξηση αυτή της συχνότητας του καρκίνου του θυρεοειδούς προβλέπεται να συνεχίζεται απεριόριστα όσο περισσότερα άτομα από τον γενικό πληθυσμό υποβάλλονται σε προληπτικό υπερηχογραφικό έλεγχο του θυρεοειδούς.^{7,30-33}

Άλλο «εντυπωσιακό» παράδειγμα αποτέλεσε, η αύξηση της συχνότητας του καρκίνου του θυρεοειδούς στο 30πλάσιο της μέσης συχνότητας της χώρας, που παρατηρήθηκε σε παιδιά και εφήβους λίγους μόλις μήνες μετά το πυρηνικό ατύχημα στη Fukushima της Ιαπωνίας, με την εφαρμογή εντατικού προγράμματος ανίχνευσης του καρκίνου του θυρεοειδούς σε νεαρά άτομα.^{7,30-34} Η εντυπωσιακή αυτή αύξηση αποδίδεται στη συστηματική αναζήτηση των προϋπαρχόντων μικρών όζων του θυρεοειδούς (οι περισσότεροι

θηλώδη μικροκαρκινώματα) στα νεαρά αυτά άτομα.^{7,30-34}

Εν προκειμένω, η έκθεση στη ραδιενεργό ακτινοβολία στη Fukushima δεν μπορεί να ενοχοποιηθεί προς το παρόν, γιατί το πλήθος των μεταλλάξεων που προκαλεί στα σχετιζόμενα γονίδια (*BRAF*, *RAS* υποδοχείς των κινασών της τυροσίνης όπως *RET*, *NTRK*, *ALK*, κ.λπ.) αργεί να εκδηλώσει την εξ' αυτής καρκινογένεση.^{1,16,18} Από τις μελέτες μετά την έκρηξη των ατομικών βομβών στην Ιαπωνία και από το πυρηνικό ατύχημα στο Chernobyl, καθώς και μετά ακτινοθεραπεία στην περιοχή του τραχήλου, ο ελάχιστος λανθάνων χρόνος για την εμφάνιση καρκίνου του θυρεοειδούς προσδιορίζεται στα 5–10 έτη και φθάνει στο μέγιστο μετά 15–25 έτη.^{17,35,36} Ο κίνδυνος αυτός είναι μεγαλύτερος σε νέα άτομα και με δόσεις ακτινοβολίας άνω των 20–29 Gy.^{37,38} Επομένως, ως προς τα νεαρά αυτά άτομα της Fukushima δεν έχουμε αρκετό ανάλογο χρονικό διάστημα για την εκτίμηση της πρόκλησης καρκίνου του θυρεοειδούς από την έκθεση στη ραδιενεργό ακτινοβολία μετά το πυρηνικό αυτό ατύχημα.^{1,34}

Ατυχώς, η υπερδιάγνωση του καρκίνου του θυρεοειδούς (λόγω αναγνώρισης προϋπαρχόντων θηλωδών μικροκαρκινωμάτων χωρίς συνήθως κλινική σημασία) δεν προκάλεσε μόνο στατιστική αύξηση της συχνότητάς του, αλλά οδήγησε σε άσκοπη και σημαντική αύξηση της συχνότητας των θυρεοειδεκτομών και άλλων συμπληρωματικών και δυνητικά επιζήμιων θεραπευτικών επιλογών, όπως ο λεμφαδενικός καθαρισμός του τραχήλου και η χορήγηση ραδιενεργού ¹³¹I σε «θεραπευτικές» δόσεις.^{7,30,39}

Βέβαια, ορισμένα μικροκαρκινώματα του θυρεοειδούς έχουν κακοήγη πορεία ιδιαίτερα όταν συνυπάρχουν ορισμένοι παράγοντες κινδύνου, όπως η έκθεση σε ιονίζουσα ακτινοβολία κυρίως του τραχήλου ή οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του θυρεοειδούς.^{1,7,17,31,32} Στην αναγνώριση υπόπτων όζων βοηθά πολύ το υπερηχογράφημα που αποτελεί την καλύτερη απεικονιστική τεχνική αξιολόγησης των όζων του θυρεοειδούς χάρις στη δυνατότητα ανίχνευσης μορφολογικών ευρημάτων ενδεικτικών κακοήθειας.^{1,7,17} Υποπτα για κακοήθεια υπερηχογραφικά ευρήματα στους όζους αποτελούν η υποηχογένεια, η παρουσία

μικρο-αποτιτανώσεων, το ανώμαλο περίγραμμα, η απουσία ή ανώμαλη άλω, η αυξημένη αιματική ροή και περισσότερο (ή σχεδόν βέβαια) η διηθητική του ανάπτυξη ή η διαπίστωση περιοχικής λεμφαδενοπάθειας.^{1,17,31-39} Στις λίγες αυτές περιπτώσεις, εφόσον και τα αποτελέσματα της FNAC συνηγορούν, είναι αναγκαία η εγχείρηση.^{1,7,31-35} Στο υπόλοιπο μεγάλο σύνολο συνιστάται μόνο η υπερηχογραφική παρακολούθηση.^{1,7,31-35}

Το ότι η συνεχιζόμενη αύξηση της συχνότητας των καρκίνων του θυρεοειδούς οφείλεται στην αποκάλυψη με το υπερηχογράφημα των χωρίς σημασία, συνήθως, μικροκαρκινωμάτων του αδένου επιβεβαιώνεται και από τη μελέτη των Ito et al,³⁹ στην οποία η παρακολούθηση 1237 Ιαπώνων ασθενών με θηλώδη μικροκαρκινώματα του θυρεοειδούς για πάνω από 6 χρόνια (75 μήνες), έδειξε πως μόνο το 3,5% των ασθενών αυτών εμφάνισε πρόοδο της νόσου και κανέναν θάνατο. Επιπλέον, η θνησιμότητα από τους καρκίνους του θυρεοειδούς παγκοσμίως, όχι μόνο δεν αυξήθηκε, αλλά, αντίθετα παρουσιάζει και τάση ελαφράς ελάττωσης (προφανώς λόγω νωρίτερης διάγνωσης και καλύτερης αντιμετώπισης των καρκίνων εκείνων που πράγματι χρήζουν θεραπείας).^{7,32,39}

Το πρακτικό συμπέρασμα είναι ότι η προοδευτικά μεγάλη αύξηση της συχνότητας των καρκίνων του θυρεοειδούς τις τελευταίες 10ετίες –αποτελεσμα της ανάδειξης με το υπερηχογράφημα πλήθους προϋπαρχόντων θηλωδών συνήθως μικροκαρκινωμάτων του αδένου χωρίς κλινική σημασία– δεν θα πρέπει να προκαλεί ανησυχία, ανασφάλεια ή και πανικό και πως ο προληπτικός υπερηχογραφικός έλεγχος του θυρεοειδούς θα πρέπει να γίνεται όταν υπάρχουν σχετικές ενδείξεις.

3.5.2. Κυτταρολογική εξέταση-γονιδιακές εν σειρά αναλύσεις. Η κυτταρολογική εξέταση του υλικού που λαμβάνεται από παρακέντηση των όζων (FNAC) του θυρεοειδούς αποτελεί εξαιρετικά χρήσιμη μέθοδο γιατί μπορεί να διαχωρίσει τους καλοήθεις από τους κακοήθεις όγκους.^{1,17} Όμως, δεν μπορεί να θέσει τη διάγνωση με βεβαιότητα στο 20–30% των περιπτώσεων.^{1,40}

Εν προκειμένω, οι πρόσφατες εν σειρά μέθοδοι αναγνώρισης μεταλλάξεων ογκογονιδίων ή κατασταλικών της ογκογενέσεως γονιδίων, που σχε-

τίζονται με την καρκινογένεση στους όζους του θυρεοειδούς, μπορούν να μειώσουν τη συχνότητα άσκοπων θυρεοειδεκτομών.^{1,41,42} Όμως, παρουσιάζουν και αυτές υψηλά ποσοστά ψευδώς θετικών και αρνητικών προγνωστικών αποτελεσμάτων και η αξιοπιστία τους στην κλινική πράξη μένει να καθοριστεί στο άμεσο μέλλον.^{1,41,42}

3.6. Θεραπεία

Θα συζητηθούν σε σχέση και με τις παρατηρούμενες γονιδιακές μεταλλάξεις οι ενδείξεις και το είδος των χειρουργικών επεμβάσεων, της χορηγήσεως θεραπευτικού ¹³¹I, ολικής καταστολής της TSH με θυροξίνη, συστηματικών θεραπειών επί αστοχίας-αδυναμίας χειρουργικής επεμβάσεως και υποτροπών, καθώς και οι πρόσφατες εφαρμογές από τη χορήγηση διαφόρων αναστολέων των πρωτεϊνικών κινασών.

3.6.1. Χειρουργική. Τα περισσότερα θηλώδη μικροκαρκινώματα του θυρεοειδούς, επειδή έχουν καλοήγη πορεία, όπως έδειξαν μακροχρόνιες προοπτικές μελέτες,^{7,32,39} δεν θα πρέπει να χειρουργούνται, αλλά απλώς να παρακολουθούνται.^{1,43} Βέβαια, η θυρεοειδεκτομή (κατά προτίμηση ολική) αποτελεί τη θεραπεία επιλογής για καρκίνους του θυρεοειδούς μεγίστης διαμέτρου από 1–4 cm.^{1,44} Ολική θυρεοειδεκτομή χωρίς προφυλακτικό λεμφαδενικό καθαρισμό του κεντρικού διαμερίσματος κρίνεται αρκετή για τα μη διηθητικά χωρίς λεμφαδενικές μεταστάσεις θηλώδη καρκινώματα του θυρεοειδούς σταδίου T1 (μέγιστη διάμετρος όγκων ≤ 2 cm, ενδοθυρεοειδικά) ή T2 (μέγιστη διάμετρος όγκων > 2 cm και ≤ 4 cm, ενδοθυρεοειδικά) και για τα περισσότερα θυλακιώδη. Επί κλινικών ενδείξεων απαραίτητος καθίσταται και ο λεμφαδενικός καθαρισμός του αντιστοίχου διαμερίσματος (πλαγίων ή κεντρικού). Για όγκους μεγαλύτερους των 4 cm εκτός από την ολική θυρεοειδεκτομή θα πρέπει να γίνεται και ο ανάλογος λεμφαδενικός καθαρισμός.^{1,27,28}

Η 10ετής θνησιμότητα από τα διαφοροποιημένα καρκινώματα του θυρεοειδούς υπολογίζεται μικρότερη του 5%.^{1,45} Αυτό βέβαια εξαρτάται και από τη σταδιοποίηση της νόσου που μέχρι σήμερα περιλαμβάνει ως κριτήρια την ηλικία του ασθενούς, το μέγεθος του όγκου, τη διηθητικότητα του, την ύπαρξη και τη θέση των λεμφαδενικών

μεταστάσεων και την παρουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων.^{1,45} Όμως, τα κριτήρια αυτά δεν απεδείχθησαν επαρκή επειδή δεν λαμβάνουν υπ' όψιν και δυναμικά κριτήρια της νόσου και κυρίως την ανταπόκριση στην αρχική θεραπεία, που κάνουν ακριβέστερη την πρόγνωση.^{1,45}

Συγκεκριμένα, σε πρόσφατες σχετικές οδηγίες της Αμερικανικής Θυρεολογικής Εταιρείας, για την αναγνώριση-κατάταξη των ασθενών με χαμηλό ενδιάμεσο ή υψηλό κίνδυνο υποτροπών, προτείνεται να συμπεριληφθούν και άλλες μεταβλητές επιπλέον των ήδη καθιερωμένων, όπως ιστολογικά χαρακτηριστικά, λειτουργική κατάσταση (πρόσληψη ή μη ραδιοϊωδίου, απεικόνιση απομακρυσμένων μεταστάσεων με τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων με 18F-φλουοροδεσοξυγλυκόζη-FDG PET scan-), αρχική ανταπόκριση στη θεραπεία. Επίσης, η ενσωμάτωση στα ανωτέρω πρόσθετα κριτήρια και ουσιαστών μοριακών δεικτών υπόσχεται πολλά.^{1,45}

Εν προκειμένω, μόνη η μετάλλαξη *BRAF V600E* δεν φαίνεται να έχει πρακτική σημασία στην κατηγοριοποίηση του κινδύνου υποτροπής λεμφαδενικών μεταστάσεων στα θηλώδη καρκινώματα του θυρεοειδούς, αν και ο κίνδυνος αυτός φαίνεται να είναι αυξημένος σε σχέση με εκείνον μεταλλάξεων άλλων ογκογονιδίων.^{1,46} Αντίθετα, σωματικές μεταλλάξεις του υποκινητή (promoter) του γονιδίου της τελομεράσης (*TERT*), που παρατηρούνται στο 9% περίπου των θηλωδών καρκίνων του θυρεοειδούς, ενισχύουν – μέσω μεταγραφικών παραγόντων – την έκφραση του γονιδίου αυτής με επακόλουθο τον συνεχή και ταχύ πολλαπλασιασμό– ανανέωση των νεοπλασματικών κυττάρων και με τελικό αποτέλεσμα την πρόσθετη επιτάχυνση των διαδικασιών ογκογένεσης και της πρόοδου της νόσου.^{1,10,19,47–49} Αναμενόμενο είναι ότι ασθενείς με θηλώδες καρκίνωμα του θυρεοειδούς, που εμφανίζουν μεταλλάξεις και των δύο γονιδίων (*BRAF V600E* και *TERT*), να έχουν πολύ μικρότερο χρόνο επιβίωσης χωρίς πρόοδο της νόσου σε σχέση με εκείνους που έχουν μόνο τη μετάλλαξη *BRAF V600E*.^{1,50} Κατά πόσο στοχευμένες θεραπείες, που δρουν αποκλειστικά στις γονιδιακές αυτές διαταραχές (π.χ. αναστολείς των πρωτεϊνικών κινασών), μπορεί να είναι αποτελεσματικές, μένει να αποδειχθεί στο άμεσως προσεχές μέλλον.

Η μεγάλη κακοήθεια των ελάχιστα διαφοροποιημένων και ιδιαίτερα των αναπλαστικών καρκίνων του θυρεοειδούς, που οφείλεται στη γενετική πολυπλοκότητα και το πλήθος των μεταλλάξεων των εμπλεκόμενων γονιδίων, έχει ως αποτέλεσμα ταχεία διήθηση των παρακείμενων του θυρεοειδούς ιστών, λεμφαδενικές μεταστάσεις εγγύς και μακράν του θυρεοειδούς καθώς και απομακρυσμένες μεταστάσεις.^{1,10,27,50} Η ταχεία αυτή εξέλιξη κάνει προβληματική την ολική θυρεοειδεκτομή και τον λεμφαδενικό καθαρισμό. Ασφαλώς, όμως θα πρέπει να επιχειρείται όσο και όπου αυτό κρίνεται εφικτό και να ακολουθεί τοπική ακτινοθεραπεία και συστηματική χημειοθεραπεία με ταξάνες μόνο ή σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη ή δοξορουμπικίνη.^{1,51}

Σε ανεγχείρητες περιπτώσεις ή μη ελεγχόμενη τοπική υποτροπή, η μόνη περαιτέρω επιλογή είναι η ανακουφιστική επέμβαση για διατήρηση ανοικτής της αναπνευστικής οδού, ενέργεια απαραίτητη για την επιβίωση του ασθενούς.^{1,51}

Παρόλ' αυτά, όπως και προηγουμένως αναφέρθηκε, ορισμένα αναπλαστικά καρκινώματα του θυρεοειδούς εξακολουθούν να εξαρτώνται από τους γενετικούς καθοδηγητές τους παρά τις υπάρχουσες μεταλλάξεις.^{1,26,29,51} Τα ευρήματα αυτά δίνουν ελπίδες για καλύτερη-στοχευμένη αντιμετώπιση με ουσίες, όπως οι αναστολείς των πρωτεϊνικών κινάσων στα αρχικά στάδια της νόσου, τουλάχιστον για μερικά από τα αναπλαστικά αυτά καρκινώματα.^{1,26,28,29}

3.6.2. Συντηρητική

3.6.2.1. Ραδιενεργό ιώδιο. Σήμερα η θεραπευτική χορήγηση του ραδιενεργού ιωδίου (¹³¹I) για καταστροφή των μετεγχειρητικών υπολειμμάτων θυρεοειδικού ιστού και πιθανών μικροσκοπικών καρκινικών εστιών έχει περιοριστεί κατά πολύ, όχι βέβαια γιατί μέρος μόνο των διαφοροποιημένων καρκίνων του θυρεοειδούς διατηρούν την ικανότητα πρόσληψης του ιωδίου, αλλά γιατί τα αναμενόμενα οφέλη από τη χρήση του είναι μικρά ή μηδαμικά για τους καρκίνους που δεν έχουν υψηλό βαθμό κακοήθειας.^{1,52,53}

Συγκεκριμένα, δεν συνιστάται πλέον η θεραπεία με ¹³¹I σε ασθενείς με καρκίνο θυρεοειδούς χαμηλού κινδύνου, γιατί η συχνότητα υποτροπής

και θνησιμότητας είναι μικρή και μελέτες με μεγάλο αριθμό ασθενών και πολλά χρόνια παρακολούθησής (συμπεριλαμβανομένων και θηλωδών μικροκαρκινωμάτων, ιδιαίτερα μελέτη 900 ατόμων για 60 χρόνια), έδειξαν πως η θεραπευτική χορήγηση ¹³¹I δεν βελτιώνει την εξέλιξη.^{1,39,52,53} Επίσης, η χορήγηση του ¹³¹I σε ασθενείς με ενδιάμεσο κίνδυνο δεν είναι υποχρεωτική.^{1,53} Όμως, η θεραπευτική χορήγηση ¹³¹I είναι αναγκαία σε υποομάδα ασθενών με μετεγχειρητικά υψηλές τιμές θυρεοσφαιρίνης ορού και εμμένοντα υπολείμματα θυρεοειδικού ιστού.^{1,54}

Η δόση του χορηγούμενου μετεγχειρητικά ¹³¹I, είτε των 30 ή των 100 mCi (1,1 ή 3,7 GBq), αποδεικνύεται εξίσου αποτελεσματική για την εξάλειψη του θυρεοειδικού ιστού, ανεξάρτητα αν η αύξηση της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH) έχει επιτευχθεί με διακοπή της χορηγούμενης θυρεοειδικής ορμόνης ή χωρίς διακοπή αλλά με ενέσεις ανασυνδυασμένης ανθρώπινης TSH.^{1,54}

Τα θηλώδη καρκινώματα που παρουσιάζουν τη μετάλλαξη *BRAF V600E* δεν προσλαμβάνουν –κατά κανόνα– το ραδιοϊώδιο, γιατί η μετάλλαξη αυτή καταστέλλει την έκφραση των γονιδίων που σχετίζονται με τη μεταφορά και τον μεταβολισμό του ιωδίου.^{1,10-12}

Σε τέτοιες περιπτώσεις και για να καταστεί δυνατή η θεραπεία με ¹³¹I έχουν χορηγηθεί αναστολείς των πρωτεϊνικών κινάσων *RAF* ή *MEK*.^{1-3,11,12} Πειραματικές μελέτες σε ασθενείς με τοπική υποτροπή ή μεταστάσεις διαφοροποιημένου καρκίνου του θυρεοειδούς που δεν προσελάμβανε το ραδιοϊώδιο, έδειξαν πως η χορήγηση του αναστολέα selumetinib της πρωτεϊνικής κινάσης *MEK* αποκατέστησε την πρόσληψη του ιωδίου στις μεταστάσεις (14/20 ασθενείς) και σε 8 από τους 14 ασθενείς ήταν τόσο επαρκής ώστε να επιτρέψει τη θεραπευτική χορήγηση ¹³¹I με άριστα κλινικά αποτελέσματα.^{1,2} Παρόμοια αποτελέσματα έχουν επιτευχθεί και με τον αναστολέα dabrafenib της πρωτεϊνικής κινάσης *BRAF* σε ασθενείς με εξελισσόμενο διαφοροποιημένο καρκίνωμα θυρεοειδούς και αδυναμία προσλήψεως ραδιοϊωδίου.^{1,3} Άλλη τυχαίοποιημένη διπλή-τυφλή και με χορήγηση ειδικού φαρμάκου μελέτη, που –όπως αναφέρεται– βρίσκεται στη φάση 3 των κλινικών δοκιμών, εκτιμά την ικανότητα του selumetinib για αύξηση

της απάντησης στη θεραπεία με ^{131}I σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για τοπική υποτροπή.¹

Μετά τη χορήγηση του θεραπευτικού ^{131}I , η παρακολούθηση των ασθενών συνιστάται να γίνεται με υπερηχογράφημα του θυρεοειδούς και μετρήσεις της θυρεοσφαιρίνης ορού, που επί παρουσίας αντιθυρεοσφαιρινικών αντισωμάτων μπορεί να μην είναι πολύ αξιόπιστες. Εν προκειμένω σταθερά ή προοδευτικά αυξανόμενα επίπεδα των αντισωμάτων αυτών είναι επίσης ενδεικτικά δραστηριότητας της νόσου.^{1,17}

Σημειώνεται, ακόμα, πως η χρησιμοποίηση του σπινθηρογραφήματος σώματος (whole body scan) με ραδιοϊώδιο έχει σημαντικά περιοριστεί λόγω χαμηλής ευαισθησίας. Ενδείκνυται μόνο επί ανατομικών ή βιοχημικών ευρημάτων ενδεικτικών υποτροπής του καρκίνου.^{1,17} Οι λοιπές απεικονιστικές εξετάσεις (αξονική και μαγνητική τομογραφία καθώς και το σπινθηρογράφημα ^{18}F -FDG-PET) μπορεί να βοηθήσουν σε περιπτώσεις με αυξανόμενα επίπεδα θυρεοσφαιρίνης ή αντιθυρεοσφαιρινικών αντισωμάτων.^{1,17}

Η παρακολούθηση αυτή έδειξε πως σε ποσοστό της τάξεως 10% μπορεί να παρατηρηθεί εμμόνη ή υποτροπή τραχηλικής λεμφαδενοπάθειας. Στις περιπτώσεις αυτές σκόπιμος είναι νέος λεμφαδενικός καθαρισμός ή αναμονή-παρακολούθηση επί ασθενών με χαμηλό-ενδιάμεσο κίνδυνο. Σε επιλεγμένες περιπτώσεις μπορεί να δοκιμαστεί καταστροφή τού ή των λεμφαδένων με ραδιοσυχνότητες ή έγχυση αλκοόλης.^{55,56}

3.6.2.2. Χορήγηση θυροξίνης (T4) – Δόση υποκατάστασης ή πλήρους καταστολής της TSH: Στους καρκίνους του θυρεοειδούς, μετά τη θυρεοειδεκτομή (ή και τη θεραπεία με ^{131}I), η θυροξίνη χορηγείται σε δόσεις υποκατάστασης.^{1,17} Όμως, στα διαφοροποιημένα καρκινώματα του θυρεοειδούς συνηθίζεται να είναι μεγάλη ώστε να καταστέλλεται πλήρως η έκκριση της TSH παρά τον κίνδυνο παρενεργειών.^{1,17} Παρόλο που η τακτική αυτή φαίνεται ορθή, όμως υπάρχει αμφιβολία αν, η πλήρης αυτή καταστολή της TSH, είναι αποτελεσματική στα θηλώδη καρκινώματα του θυρεοειδούς με μεταλλάξεις της πρωτεϊνικής κινάσης *BRAF*, γιατί στις περιπτώσεις αυτές οι περισσότεροι όγκοι εκφράζουν χαμηλά επίπεδα των υποδοχέων της TSH.^{1,10}

3.6.3. Καρκίνοι θυρεοειδούς με τοπική υποτροπή ή μεταστάσεις που δεν προσλαμβάνουν το ^{131}I

3.6.3.1. Συστηματικές θεραπείες. Στους καρκίνους του θυρεοειδούς που δεν προσλαμβάνουν το ^{131}I , όταν παρατηρείται τοπική υποτροπή ή εξέλιξη των μεταστάσεων με συμπτώματα ή και απειλή ζωτικών λειτουργιών του οργανισμού, η χειρουργική αφαίρεση του όγκου που υποτροπίασε ή των μεταστάσεων –έστω και μερική– αποτελεί την καλύτερη αντιμετώπιση. Όταν αυτό δεν είναι εφικτό, η μόνη μέχρι σήμερα επιλογή –με πενιχρά, όμως, αποτελέσματα– ήταν η ανακουφιστική ακτινοθεραπεία μόνη ή σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία ή τοπική καταστροφή των μεταστάσεων με ραδιοσυχνότητες ή εγχύσεις αλκοόλης.^{1,55–57}

Ακόμα, επί οστικών μεταστάσεων η χορήγηση φαρμάκων κατά της οστεοπορώσεως (δισφωσφονικά, μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του RANKL) σε συχνές, μεγάλες δόσεις μπορεί να βελτιώσει την ποιότητα ζωής των ασθενών αυτών, συνήθως, όμως, χωρίς να αυξήσει τον χρόνο επιβίωσης,^{1,58} όπως ακριβώς παρατηρείται σ' όλους γενικά τους καρκίνους με οστικές μεταστάσεις.

3.6.3.2. Αναστολείς των πρωτεϊνικών κινασών. Σημαντική πρόοδος επιτελέστηκε τα τελευταία χρόνια με τη σύνθεση αναστολέων των πρωτεϊνικών κινασών και τη χορήγησή τους σε ασθενείς με υποτροπή ή μεταστάσεις διαφοροποιημένων καρκίνων του θυρεοειδούς που δεν προσλαμβάνουν το ^{131}I . Συγκεκριμένα, σε δύο ερευνητικές τυχαιοποιημένες μελέτες (διπλές τυφλές με ομάδα ελέγχου και χορήγηση εικονικού φαρμάκου) στη φάση 3 των κλινικών δοκιμών, στις οποίες χορηγήθηκαν δύο πολυαναστολείς των πρωτεϊνικών κινασών (sorafenib και lenvatinib, αντίστοιχα) σε ασθενείς με διαφοροποιημένο καρκίνωμα του θυρεοειδούς με τοπική υποτροπή ή και μεταστάσεις και αδυναμία προσλήψεως ^{131}I , παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση του χρόνου επιβίωσης χωρίς πρόοδο της νόσου και με τους δύο αυτούς αναστολείς των πρωτεϊνικών κινασών (πίν. 3).^{59,60} Εν προκειμένω, φαίνεται πως το lenvatinib είναι πιο αποτελεσματικό από το sorafenib αν και δεν έχει γίνει άμεση σύγκριση μεταξύ των δύο φαρμάκων (πίν. 3).^{59–61}

Ασφαλώς απαιτούνται περαιτέρω μελέτες ενδεχομένως και με μεγαλύτερες δόσεις των φαρμά-

Πίνακας 3. Αποτελέσματα κλινικών δοκιμών με πολυαναστολείς των πρωτεϊνικών κινασών σε ασθενείς με διαφοροποιημένο (DTC) ή μυελοειδές (MTC) καρκίνωμα θυρεοειδούς (φάση 3)

Αναστολέας/Μελέτη	Θεραπεία (N)		Καρκίνος (μορφές)	Στασιμότητα νόσου (μήνες) θεραπεία		Τιμές P	Ομάδα υπό θεραπεία	
	Ναι	Όχι		Ναι	Όχι		Συνέπειες ανεπιθύμητων ενεργειών (%)	Θάνατοι (σύνολο/σχετιζόμενοι με θεραπεία)
Sorafenib (DECISION) ⁵⁹	207	210	DTC	10,8	5,8	<0,001	64 μείωση, 18 διακοπή	12/1
Lenvatinib (SELECT) ⁶⁰	261	131	DTC	18,3	3,6	<0,001	68 μείωση, 14 διακοπή	20/6
Vandetanib (ZETA) ⁴	231	100	MTC	30,5	19,3	<0,001	35 μείωση, 12 διακοπή	5/1
Cabozantinib (EXAM) ⁵	219	111	MTC	11,2	4,0	<0,001	79 μείωση, 22 διακοπή	12/9

DTC=ασθενείς με αδυναμία προσλήψεως ραδιοϊωδίου και τοπική υποτροπή ή μεταστάσεις διαφοροποιημένου καρκινώματος θυρεοειδούς,⁵⁹ ή με εξελισσόμενο διαφοροποιημένο καρκίνωμα θυρεοειδούς και αδυναμία προσλήψεως ραδιοϊωδίου⁶⁰

MTC=ασθενείς με τοπικά εξελισσόμενο μυελοειδές καρκίνωμα θυρεοειδούς,⁴ ή ασθενείς με προοδευτικά εξελισσόμενο μυελοειδές καρκίνωμα θυρεοειδούς⁵

κων αυτών για εκτίμηση του κατά πόσο αυτές αυξάνουν την αποτελεσματικότητα και βελτιώνουν περισσότερο την ποιότητα ζωής των ασθενών. Όμως, επειδή η ανασταλτική τους δράση δεν είναι ειδική και επεκτείνεται και σε άλλες πρωτεϊνικές κινάσες (μειονέκτημα, προς το παρόν, και όλων των άλλων αναστολέων των πρωτεϊνικών κινασών), υπάρχει επιφύλαξη μήπως η αύξηση της ποσότητας και η μακροχρόνια χορήγησή τους επιδεινώσει τις ήδη παρατηρηθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες που είναι πολλές και μερικές σοβαρές (πίν. 3) ή να προκαλέσει και νέες.⁵⁹⁻⁶¹

Ο μηχανισμός δράσεως των φαρμάκων αυτών δεν έχει σαφώς διευκρινιστεί. Υποστηρίζεται ότι δρουν καταστέλλοντας την αγγειογένεση στους νεοπλασματικούς ιστούς, επειδή αναστέλλουν τους υποδοχείς 1, 2 και 3 του αυξητικού παράγοντα του ενδοθηλίου (VEGF).^{62,63} Ήδη, διάφοροι πολυαναστολείς των πρωτεϊνικών κινασών που εμποδίζουν τη μετάδοση σημάτων των υποδοχέων του VEGF (motesanib, pazopanib, axitinib) έχουν δοκιμαστεί στους καρκίνους αυτούς του θυρεοειδούς (φάση 2 των κλινικών δοκιμών) με κατώτερα, όμως, αποτελέσματα.⁶⁴⁻⁶⁶

Η διαπίστωση αυτή δείχνει πως τόσο το sorafenib όσο και το lenvatinib φαίνεται ότι δρουν –εκτός από την καταστολή της αγγειογένεσεως– και με άλλους ανασταλτικούς μηχανισμούς στην ογκογένεση που μέλλει να διευκρινιστούν.

Τα ελάχιστα διαφοροποιημένα και τα αναπλαστικά καρκινώματα του θυρεοειδούς παρουσιάζουν, όπως ήδη αναφέρθηκε, μεταλλάξεις πολλών ογκογονιδίων, όπως και αναδιατάξεις των *ALK*, *RET*, *NTRK1*, *NTRK3* και *FGFR*, γεγονός που επιτρέπει την καταστολή της δράσεώς τους με ποικίλους αναστολείς των πρωτεϊνικών κινασών.^{1,27} Η πιο συχνή μετάλλαξη είναι η *BRAF V600E* που επεκτείνεται και σ' όλο το φάσμα των καρκίνων του θυρεοειδούς.^{1,27} Αναμενόμενο θα ήταν, η χορήγηση ενός αναστολέα της *RAF* πρωτεϊνικής κινάσης, όπως το vemuzafenib, να είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική στα θηλώδη, κυρίως, καρκινώματα του θυρεοειδούς που στην πλειονότητά τους παρουσιάζουν τη μετάλλαξη *BRAF V600E*.^{1,27} Όμως, η αποτελεσματικότητα είναι μικρότερη της αναμενόμενης γιατί η μη ειδική δράση του αναστολέα αυτού διεγείρει και άλλους μηχανισμούς που –αντίθετα– προάγουν την ογκογένεση.¹ Συγκεκριμένα, η χορήγηση του vemuzafenib σε καρκίνους με τη *BRAF* μετάλλαξη, ενώ είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική σε μελάνωμα και λευχαιμία εκ τριχωτών κυττάρων, παρουσιάζει μικρή αποτελεσματικότητα στο θηλώδες καρκίνωμα του θυρεοειδούς και στο ορθοπρωκτικό, που αποδίδεται –τουλάχιστον εν μέρει– σε ενεργοποίηση του υποδοχέα 3 του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (*HER3*).^{1,67-69}

Τα ευρήματα αυτά, καθώς και άλλα ανάλογα, οδήγησαν σε κλινικές δοκιμές με συνδυασμούς αναστολέων των *RAF* και *MEK*, καθώς και των *RAF* και *HER3*.¹ Επειδή, όπως αναφέρθηκε, υπάρχουν και άλλες πολλές μεταλλάξεις ογκογονιδίων στους προχωρημένους καρκίνους του θυρεοειδούς, οι διαδοχικές δοκιμές με διαφόρους συνδυασμούς εκλεκτικών αναστολέων των πρωτεϊνικών κινασών, σε συγκεκριμένες περιπτώσεις, αναμένεται να βοηθήσουν πάρα πολύ στη δύσκολη θεραπευτική αντιμετώπιση των καρκίνων αυτών.¹

Από θεωρητική και πρακτική πλευρά και επί του παρόντος, η αντιμετώπιση των μεταστατικών διαφοροποιημένων, κυρίως, καρκίνων του θυρεοειδούς, που δεν προσλαμβάνουν το ¹³¹I, με τη χορήγηση διαφόρων εκλεκτικών αναστολέων των πρωτεϊνικών κινασών μπορεί να επιτευχθεί με δύο μηχανισμούς: διάσπαση της αποδιοργανωμένης αγγειώσεως του όγκου και αναστολή της πρωταρχικής από τα παθογόνα γονίδια διαταραχής που οδηγεί στην ογκογένεση.

4. Μυελοειδές καρκίνωμα θυρεοειδούς

Το μυελοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδούς αποτελεί διαφορετική οντότητα από τους ενδοδερμικής προελεύσεως καρκίνους του αδένου, αφού υπάγεται στους νευροενδοκρινικούς όγκους (πρόλευση των παραθυλακιωδών ή C κυττάρων του από την εμβρυϊκή νευρική ακρολοφία). Παράγει χαρακτηριστικά καλσιτονίνη και άλλες νευρογενείς αμίνες, εμφανίζει (συνήθως) χαρακτηριστικές κλινικές εκδηλώσεις (ακόμα και άλλους ενδοκρινικούς όγκους), είναι κακοηθέστερο και η θεραπευτική του αντιμετώπιση παρουσιάζει πολλές φορές δυσκολίες.

4.1. Συχνότητα-κλινικές μορφές

Το καρκίνωμα αυτό δεν είναι συχνό (περίπου 5% όλων των καρκίνων του θυρεοειδούς). Στο 75% περίπου των περιπτώσεων είναι σποραδικό και εκδηλώνεται συνήθως στη μέση ηλικία (4η–6η δεκαετία). Το υπόλοιπο 25% αποτελεί βασική εκδήλωση του συνδρόμου της κληρονομικής πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας (σύνδρομο MEN2, Τύποι 2A και 2B), (πίν. 4).^{1,70–77}

Τον τύπο 2A (95% περίπου των περιπτώσεων MEN2) διαχωρίζουν σήμερα σε 4 παραλλαγές:

την κλασική (με φαιοχρωμοκύττωμα στο 15–50% και υπερπαραθυρεοειδισμό στο <12–30%, με νόσο Hirschsprung (συγγενής αγαγγίωση-μεγάκολο), με αμυλοείδωση δέρματος, συνήθως ράχεως και κνησμώδη λειχήνα και την οικογενή χωρίς άλλα ιδιαίτερα κλινικά χαρακτηριστικά (πίν. 4).^{1,73–76}

Ο τύπος 2B (σπάνιος, ~1% των μυελοειδών) χαρακτηρίζεται από τυπική φυσική εμφάνιση (μαρφανοειδή) και άλλες ανωμαλίες (γαγγλιονευρωμάτωση πεπτικού με αεροπλήθεια, πάχυνση –εμμυελίνωση– νευρών κερατοειδούς, νευρώματα βλεννογόνων χειλέων, στόματος και γλώσσας) (πίν. 4).^{1,77}

4.2. Γονιδιακές μεταλλάξεις

Ενεργοποιητικές μεταλλάξεις του *RET* ογκογονιδίου –που κωδικοποιεί έναν υποδοχέα της κυτταρικής μεμβράνης με ιδιότητες κινάσης της τυροσίνης– αποτελούν την κυρίαρχη γονιδιακή βλάβη (εξαιρείται το 50% των σποραδικών) στο μυελοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδούς. Έχουν περιγραφεί πάνω από 100 τέτοιες μεταλλάξεις είτε γενομικές (κληρονομικό μυελοειδές) είτε σωματικές (σποραδικό μυελοειδές).^{1,76} Στο κληρονομούμενο (μεταβιβάζεται κατά τον επικρατούντα χαρακτήρα) –δηλαδή στα σύνδρομα MEN2– υπάρχει συσχέτιση μεταξύ γονοτύπου και φαινοτύπου (πίν. 4).

Ειδικότερα, στα σύνδρομα MEN 2A ή MEN 2B, η ανάπτυξη του μυελοειδούς καρκινώματος του θυρεοειδούς είναι συνήθως πολυεστιακή, συνοδεύεται συχνά και από άλλα ενδοκρινικά νεοπλασμάτα καθώς και από άλλες διαταραχές-ανωμαλίες και η εμφάνισή τους εξαρτάται από τη συγκεκριμένη μετάλλαξη του *RET* (πίν. 4).^{1,73–75,77}

Το σποραδικό μυελοειδές είναι κατά κανόνα μονοεστιακό (συνήθως στον κάτω πόλο του αριστερού λοβού του θυρεοειδούς), οφείλεται κατά 50% περίπου σε σωματικές μεταλλάξεις του *RET* και το υπόλοιπο σε μεταλλάξεις του *RAS* και σπανιότερα των *KIT* ή *MET* ή σε συγχωνεύσεις των *RET* ή *ALK* (πίν. 4).^{1,70,71}

Ο βαθμός κακοήθειας των μυελοειδών καρκινωμάτων του θυρεοειδούς, ανεξάρτητα αν είναι σποραδικά ή κληρονομικά, εξαρτάται κυρίως από τη θέση της μετάλλαξης *RET*. Ειδικότερα η μετάλλαξη *RET M918T* σχετίζεται με τη μεγαλύτερη κακοήθεια (πίν. 4).⁷⁷

Πίνακας 4. Μυελοειδές καρκίνωμα θυρεοειδούς

Μορφές (συχνότητα)	Φαινότυπος	Μεταλλάξεις	Κλινικά χαρακτηριστικά
Σποραδική (συνήθης, 75%)	–	<i>RET</i> (50%), <i>HRAS</i> , <i>NPAS</i> ή <i>KRAS</i> (0–43%), σπανιότερα άλλες (<i>KIT</i> , <i>MET</i> , <i>ALK</i>)	Κακοηθέστερη η μετάλλαξη <i>RET M918T</i> από τις <i>RAS</i>
<i>MEN 2A</i> (24%)			
– Κλασική	Φαιοχρωμοκύττωμα (15–50%), υπερπαραθυρεοειδισμός (<12–30%)	<i>RET</i> στο εξόνιο 10 (κωδικόνια 609, 611, 620) ή στο εξόνιο 11 (κωδικόνιο 634)	Φαιοχρωμοκύττωμα σε <i>RET</i> μεταλλάξεις στο εξόνιο 11 (30–50%) και στο 10 (15%). Υπερπαραθυρεοειδισμός σε <i>RET</i> μεταλλάξεις στο εξόνιο 11 (30%) και <12% σε άλλα εξόνια
– Με <i>v. Hirschprung</i>	<i>v. Hirschprung</i> (συγγενές megάκολο)	<i>RET</i> στο εξόνιο 10 και κωδικόνιο 620 (50%), λιγότερο συχνά στα κωδικόνια 618, 609, 611	<i>MEN 2A</i> στο 2–5% των ασθενών με συγγενές megάκολο
– Με δερματική αμυλοειδωση-λειχήνα	Αμυλοειδωση δέρματος με κνησμώδη λειχήνα	<i>RET</i> συνήθως στο εξόνιο 11 (κωδικόνιο 634)	Στο 30% περίπου των ασθενών με <i>MEN 2A</i> . Μπορεί να προηγείται της εμφάνισης του μυελοειδούς καρκινώματος
– Οικογενής	–	<i>RET</i> (ευρείες μεταλλάξεις) Ειδικά στο εξόνιο 8 (κωδικόνιο 533) σε ελληνικές οικογένειες και μία ισπανικής προέλευσης από τη Βραζιλία (πιθανολογείται ιδρυτής πρόγονος από την αρχαία Ελλάδα)	Λιγότερο επιθετικό από το μυελοειδές καρκίνωμα της κλασικής μορφής
<i>MEN 2B</i> (σπάνια ~1%)	Τυπικό προσωπίο, μαρφανοειδής εμφάνιση, γαγγλιονευρωμάτωση γαστρεντερικού, εμμελίνωση νεύρων κερατοειδούς, νευρώματα βλεννογόνων	<i>RET M918T</i> (>95%) και <i>RET A833F</i> στο λοιπό	Περισσότερο επιθετικό το μυελοειδές καρκίνωμα στη συχνή μετάλλαξη (<i>RET M918T</i>)

Από τους Fagin J & Wells S¹ (τροποποιημένος)

4.3. Κλινική εικόνα

Το μυελοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδούς ως νευροενδοκρινικό νεόπλασμα παράγει –εκτός από την καλσιτονίνη– και διάφορες άλλες ουσίες, όπως νευρογενείς αμίνες, νευροπεπτιδία, ακόμα και ορμόνες. Ορισμένες από αυτές μπορεί να προκαλέσουν γενικά συμπτώματα, όπως επίμονες διάρροιες, εξάψεις ακόμα και σύνδρομο Cushing (πολύ σπάνια). Επιπλέον, από τις κληρονομικές μορφές το σύνδρομο *MEN 2A* χαρακτηρίζεται από συνοδά νοσήματα ή παθήσεις, που μπορεί να προηγούνται, ακολουθούν ή έπονται της εμφάνισης του μυελοειδούς (τύποι: κλασικός, με συγγενές megάκολο, με αμυλοειδωση δέρματος-λειχήνα και οικογενής). Το σπάνιο *MEN 2B* παρουσιάζει ιδιότυπη σωματική ανάπτυξη (μαρφανοειδή) και άλλες ανωμαλίες (πίν. 4).^{1,73–77}

Το σποραδικό μυελοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδούς τυπικά εμφανίζεται συνήθως στη μέ-

ση ηλικία (γύρω στα 50), είναι συχνότερο στις γυναίκες (Α/Γ 1,5/2) και εκδηλώνεται ως μονήρης ανώδυνος υπόσκληρος όζος. Τραχηλική λεμφαδενοπάθεια παρατηρείται στο 50% περίπου των περιπτώσεων κατά τον χρόνο της διαγνώσεως. Επίσης, μπορεί να εμφανιστούν γενικά συμπτώματα (έκκριση από τον όγκο νευρογενών αμινών, νευροπεπτιδίων, ορμονών) όπως διάρροια σε ποσοστό της τάξεως του 30% (βοηθά στην αντιμετώπιση η χορήγηση αναστολέων των προσταγλανδινών), εξάψεις προσώπου ή κορμού (10%) κυρίως μετά κατανάλωση αλκοόλης ή έγχυση ασβεστίου ή πενταγαστρίνης (στις δοκιμασίες διεγέρσεως καλσιτονίνης) και σπάνια –σε προχωρημένα στάδια– σύνδρομο Cushing από έκτοπη έκκριση ACTH.^{70,72,76,78,79}

Το κληρονομούμενο μυελοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδούς παρουσιάζει ίση συχνότητα μεταξύ ανδρών και γυναικών, εμφανίζεται νωρίτερα,

συνήθως μεταξύ 20–30 ετών, πιθανόν και λόγω πρωιμότερης αναζήτησής του. Είναι πολυεστιακό, συχνά στους άνω πόλους του θυρεοειδούς (φαίνεται πως προηγείται πολυεστιακή υπερπλασία των C κυττάρων, προκαρκινωματώδες στάδιο διαφόρου διάρκειας που σχετίζεται με τη θέση μετάλλαξης του *RET* ογκογονιδίου).^{73–76} Εμφανίζει τα ίδια γενικά συμπτώματα όπως το σποραδικό αλλά επιπλέον και τα συνοδά νοσήματα ή παθήσεις καθώς και τις λοιπές εκδηλώσεις των μορφών του συνδρόμου MEN 2A και του MEN 2B.^{73–76} Η διαπίστωση της θέσεως των μεταλλάξεων του *RET* ογκογονιδίου (πίν. 4) βοηθά και την κατάταξη σε μία από τις μορφές του MEN 2A, ιδίως όταν δεν έχουν ακόμα εμφανιστεί οι συνοδές εκδηλώσεις.^{1,73–76} Αντίθετα, ο τύπος MEN 2B εύκολα αναγνωρίζεται κλινικά από τη χαρακτηριστική μαρφανοειδή ιδιοσυστασία. Παρουσιάζει δύο μόνο μεταλλάξεις του *RET* ογκογονιδίου (*M918T* στο >95% των περιπτώσεων και *A833F* στο υπόλοιπο), που χαρακτηρίζουν και τον βαθμό κακοήθειάς του (πίν. 4).^{1,77,79}

4.4. Διάγνωση

Η διάγνωση του μυελοειδούς καρκινώματος του θυρεοειδούς, ακόμα και σε πρώιμα στάδια, γίνεται εύκολα από τα αυξημένα επίπεδα καλσιτονίνης πλάσματος (σε βασικές συνθήκες ή και σε δοκιμασίες διεγέρσεως με ασβέστιο ή πενταγαστρίνη).^{1,78–81} Η ιδιαιτερότητα αυτή του μυελοειδούς επιτρέπει και την προληπτική διερεύνηση μελών οικογενειών με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης της νόσου.^{1,78–81}

4.4.1. Προσδιορισμοί καλσιτονίνης-FNAC. Τα αυξημένα επίπεδα καλσιτονίνης πλάσματος αποτελούν τον πιο ευαίσθητο και ειδικό δείκτη ανίχνευσης του μυελοειδούς καρκινώματος του θυρεοειδούς.^{78–81} Επιπλέον, τα νεοπλασματικά C κύτταρα του μυελοειδούς –ως νευροεκκριτικά προερχόμενα από τη νευρική ακρολοφία– εκκρίνουν και άλλες ουσίες όπως το καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο-CEA, καθώς και νευρογενείς αμίνες, νευροπεπτίδια ακόμα και ορμόνες (σεροτονίνη, ισταμίνη, αγγειοδραστικό εντερικό πεπτίδιο, χρωμογρανίνη A, νευρονική ενολάση, πεπτίδιο που σχετίζεται με το γονίδιο της καλσιτονίνης –CGRP, προοπιομελανοκορτίνη, προσταγλανδίνες, σωματοστατί-

νη, προλακτίνη, ACTH κ.λπ.).^{76–81} Αν και δεν είναι απαραίτητο να προσδιορίζονται οι ουσίες αυτές στο αίμα (εκτός από το CEA), υπενθυμίζεται πως ορισμένες από αυτές ευθύνονται για μερικές από τις εκδηλώσεις της νόσου (διάρροιες, εξάψεις, σύνδρομο Cushing σπάνια).^{76–81}

Βέβαια, τα αυξημένα επίπεδα καλσιτονίνης πλάσματος αποτελούν ουσιαστικά τον μοναδικό ειδικό δείκτη διάγνωσης –ακόμα και πολύ πρώιμης με ενδεχομένως και δοκιμασίες διέγερσης– του μυελοειδούς καρκινώματος του θυρεοειδούς.^{76,78–81} Επιπλέον, η συσχέτιση με εκείνα του CEA (μη ειδικός δείκτης, αυξάνει στο 70% των ασθενών) είναι ενδεικτική της μάζας του μυελοειδούς καρκινώματος και ιδιαίτερα χρήσιμη για την ανίχνευση εμμένουσας ή υποτροπιάζουσας νόσου μετά τη θυρεοειδεκτομή, καθώς και για την εκτίμηση-ρύθμιση της τοπικής ή συστηματικής θεραπείας όπου και όταν αυτό είναι αναγκαίο.^{1,76,78–81} Δυσανάλογη αύξηση του CEA σε σχέση με εκείνη της καλσιτονίνης υποδηλώνει δυσμενή εξέλιξη του μυελοειδούς σε περισσότερο αδιαφοροποιημένη μορφή.^{1,78–81}

Επίσης, η μέτρηση της καλσιτονίνης πλάσματος είναι ιδιαίτερα χρήσιμη για τον έλεγχο μελών οικογενειών με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης του καρκίνου αυτού.^{1,78–81} Σε περιπτώσεις οριακά αυξημένων τιμών η δοκιμασία ενδοφλέβιας έγχυσης ασβεστίου ή πενταγαστρίνης βοηθούν στη διάγνωση: υπεραπάντηση της καλσιτονίνης (αύξηση των βασικών τιμών στο τριπλάσιο και περισσότερο) είναι ενδεικτική μυελοειδούς καρκινώματος του θυρεοειδούς, ή και μόνο στο προκαρκινικό στάδιο της υπερπλασίας των C κυττάρων.^{78–81} Όμως, κατά την εκτίμηση των επιπέδων της καλσιτονίνης στο πλάσμα, θα πρέπει να ληφθεί υπ' όψιν ότι ορισμένες νεοπλασίες, όπως και μη νεοπλασματικές νόσοι ή καταστάσεις μπορεί να εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα καλσιτονίνης (πίν. 5).^{78–81}

Από πρακτική πλευρά, είναι σκόπιμο να γίνεται μέτρηση καλσιτονίνης πλάσματος σε όλους τους ασθενείς με όζους του θυρεοειδούς ως προληπτική εξέταση. Η τυχαία διαπίστωση μυελοειδούς καρκινώματος του θυρεοειδούς στις περιπτώσεις αυτές υπολογίστηκε στο 0,4%.^{1,80,81}

Γενικά στην Ευρώπη η ανίχνευση για μυελοειδές καρκίνωμα θυρεοειδούς σε όλους τους ασθε-

Πίνακας 5. Παραγωγή καλσιτονίνης σε άλλες νόσους (εκτός του μυελοειδούς καρκινώματος)

Νεοπλασίες

- Μικροκυτταρικό Ca πνευμόνων
- Καρκινοειδή βρόγχων, θύμου, λεπτού εντέρου
- Λοιποί νευροενδοκρινικοί όγκοι
- Hodgkin και non-Hodgkin λέμφωμα
- Λευχαιμίες (οξεία μονοκυτταρική, μυελοβλαστική, χρ. μυελογενής)
- Καρκίνος μαστού
- Μελάνωμα
- Θηλώδες και θυλακιώδες καρκίνωμα θυρεοειδούς

Μη νεοπλασματικές νόσοι

- Κακοήθης αναιμία-Υπεργαστριναιμία
- Υπερασβεστιαμία
- Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια
- Πνευμονοπάθειες
- Σήψη

νείς με όζους του θυρεοειδούς στηρίζεται στους προσδιορισμούς της καλσιτονίνης στο αίμα.^{1,78-81}

Σε άλλες χώρες και ιδιαίτερα στις ΗΠΑ προτιμούν την παρακέντηση των όζων υπό υπερηχογραφικό έλεγχο και την κυτταρολογική εξέταση του υλικού (βασικό εύρημα η παρουσία αμυλοειδούς, βεβαία διάγνωση στο 50-80% των περιπτώσεων).^{1,78,80,81} Όταν υπάρχει αμφιβολία ως προς τη διάγνωση ή επί ασαφών ευρημάτων κρίνεται απαραίτητη η ανοσοϊστοχημική εξέταση για καλσιτονίνη στα αναρροφηθέντα κύτταρα ή η μέτρηση της καλσιτονίνης στο έκπλυμα του υγρού από την παρακέντηση.^{1,82}

4.4.2. Έλεγχος μεταλλάξεων γονιδίων. Ο έλεγχος για μεταλλάξεις του *RET* ογκογονιδίου με άμεση ανάλυση του DNA των λευκών αιμοσφαιρίων του αίματος είναι αναγκαίος σε μέλη οικογενειών με κίνδυνο εμφάνισης μυελοειδούς καρκίνου του θυρεοειδούς ως προληπτικής εξετάσεως (όπως και οι δοκιμασίες διεγέρσεως της καλσιτονίνης), σε ασθενείς με υποτιθέμενο σποραδικό μυελοειδές (πιθανότητα 7% περίπου να έχουν σύνδρομο MEN 2A), καθώς και επί αμφιβολιών αν πρόκειται για κληρονομική μορφή της νόσου ή για κατάταξη στους τύπους του MEN 2A επί ελλείψεως συνόδων εκδηλώσεων.^{1,83}

Ός προς τις κληρονομικές μορφές, η πιο συχνή -η MEN 2A- παρουσιάζει γενομικές μεταλλά-

ξεις στο εξωκυττάριο τμήμα του υποδοχέα στα κωδικόνια 634, 620, 609, 611 και 618 που γενικά σχετίζονται με ηπιότερη πορεία του μυελοειδούς.^{1,73-77} Τα τελευταία χρόνια περιγράφηκε και νέα μετάλλαξη στο εξόνιο 8 και συγκεκριμένα στο κωδικόνιο 533 (G 533 C) σε ελληνικές οικογένειες στην περιοχή κυρίως της Θεσσαλίας και σε μία οικογένεια στη Βραζιλία, ισπανικής καταγωγής. Πιθανολογείται πως το ήπιο αυτό οικογενές σύνδρομο MEN 2A έχει Έλληνα πρόγονο από την αρχαιότητα (Αλεβιζάκη Μ, προσωπική επικοινωνία). Αντίθετα, στην πιο σπάνια μορφή -τη MEN 2B- παρατηρούνται δύο μόνο μεταλλάξεις και αυτές στο ενδοκυττάριο τμήμα και στις θέσεις 833 και 918 (η πιο συχνή 95%, και με κακοηθέστερη πορεία του μυελοειδούς) (πίν. 4).^{1,77}

Ός προς τη σποραδική μορφή -εντόπιση των μεταλλάξεων μόνο στα κύτταρα των όγκων (σωματικές)-, στο 50% περίπου παρατηρούνται μεταλλάξεις του *RET* ογκογονιδίου. Η μετάλλαξη στο κωδικόνιο 918 του *RET* ογκογονιδίου παρουσιάζει, όπως και στο MEN 2B, κακοηθέστερη πορεία του μυελοειδούς. Στο υπόλοιπο 50% της σποραδικής μορφής οι σωματικές μεταλλάξεις δεν αφορούν στο *RET* ογκογονίδιο αλλά διαφορετικά, κυρίως της οικογένειας των RAS σε συχνότητα μέχρι 43% (πίν. 4).^{1,70-72}

Η διαπίστωση μεταλλάξεων σε ορισμένες θέσεις του γονιδίου *RET* έχει μεγάλη σημασία όχι μόνο γιατί εκτιμάται ο βαθμός κακοήθειας του μυελοειδούς αλλά και γιατί οι γενομικές μεταλλάξεις του *RET* επιτρέπουν την ταυτοποίηση των κληρονομικών μορφών της νόσου ακόμα και όταν δεν έχουν εμφανιστεί οι συνοδές εκδηλώσεις ιδιαίτερα στο MEN 2A (πίν. 4).^{1,70-77} Σημειώνεται επίσης, πως στην κλασική μορφή του MEN 2A, το ενδεχόμενο εμφάνισης φαιοχρωμοκυττώματος υπολογίζεται στο 15-50% και του πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού στο <12-30%, γεγονός που καθιστά υποχρεωτικό τον προεγχειρητικό έλεγχο για τις ενδοκρινοπάθειες αυτές.^{1,73-76}

4.4.3. Απεικονιστικός έλεγχος. Το υπερηχογράφημα αποτελεί τη βασική μη ειδική προκαταρκτική εξέταση επειδή το μυελοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδούς εμφανίζεται συνήθως υπό μορφή μονήρους συμπαγούς όζου (ψυχρού στο σπινθηρογράφημα), ακόμα στις κληρονομικές μορφές

ενίστε με διογκωμένους τραχηλικούς λεμφαδένες και μερικές φορές με ανώμαλες αποτιτανώσεις σε αμφότερα.^{1,79}

Μετεγχειρητικά, στην αναγνώριση τοπικής υποτροπής ή μεταστάσεων βοηθούν το υπερηχογράφημα, η αξονική και μαγνητική τομογραφία και το FDG-PET σπινθηρογράφημα.^{1,79} Μπορούν ακόμα να βοηθήσουν τα σπινθηρογραφήματα με sestamibi, οκτρεοτίδιο, πεντασθενές DMSA και M¹³¹IBG.

4.5. Θεραπεία

4.5.1. Χειρουργική. Αποτελεί τη βασική αντιμετώπιση είτε πρόκειται για σποραδικό είτε για κληρονομικό μυελοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδούς.^{1,79} Οι ασθενείς με το σύνδρομο MEN 2A αναγκαίο είναι να ελέγχονται προεγχειρητικά για το ενδεχόμενο φαιοχρωμοκυττώματος.^{1,73,76}

Βασικά η θυρεοειδεκτομή είναι απαραίτητη. Ο τύπος της εγχειρήσεως ποικίλλει ανάλογα με την ηλικία του ασθενούς και την έκταση της νόσου όπως αυτή εκτιμάται από τη φυσική εξέταση, τα ευρήματα από τις απεικονιστικές εξετάσεις του τραχήλου και τα επίπεδα της καλσιτονίνης πλάσματος.^{1,76,78,79}

Λοβεκτομή συνιστάται μόνο σε επιλεγμένες περιπτώσεις σποραδικού μυελοειδούς. Σε όλες τις άλλες περιπτώσεις είναι αναγκαία η ολική θυρεοειδεκτομή και— αναλόγως των περιπτώσεων— με ή χωρίς κεντρικό λεμφαδενικό καθαρισμό ή και με λεμφαδενικό καθαρισμό του κεντρικού ή και του ετερόπλευρου ή αμφοτερόπλευρου πλάγιου διαμερίσματος.^{1,76,79}

Στα παιδιά οικογενειών με τα σύνδρομα MEN 2A και MEN 2B, που δεν παρουσιάζουν κλινικά ευρήματα, αλλά κληρονόμησαν ένα μεταλλαγμένο αλληλίο RET (μετάδοση της νόσου κατά τον επικρατούντα χαρακτήρα), ενδείκνυται η προφυλακτική θυρεοειδεκτομή.^{1,76,79,84} Εν προκειμένω, παρόλο ότι η ηλικία έναρξης της νόσου φαίνεται να εξαρτάται από τη θέση της μετάλλαξης RET, εντούτοις ποικίλλει ακόμα και σε άτομα της ίδιας οικογένειας.^{1,76}

Σε ασθενείς με κληρονομική μετάλλαξη RET αλληλίου, ο πιο ευαίσθητος δείκτης για τον χρόνο της θυρεοειδεκτομής είναι τα επίπεδα της καλσιτονίνης πλάσματος παρά η ειδική μετάλλαξη

RET.^{1,76,79} Στα παιδιά επειδή ο κίνδυνος λεμφαδενικών μεταστάσεων είναι μικρός κάτω των 10 ετών και η ύπαρξη υπολείμματος μυελοειδούς μετά θυρεοειδεκτομή ασυνήθης κάτω των 8 ετών, τα περισσότερα κάτω από την ηλικία αυτή θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με ολική θυρεοειδεκτομή χωρίς λεμφαδενικό καθαρισμό του κεντρικού διαμερίσματος.^{1,76,84}

Όμως, αυτό δεν ισχύει για τα παιδιά που παρουσιάζουν το σύνδρομο MEN 2B επειδή στην περίπτωση αυτή το μυελοειδές εμφανίζει υψηλή κακοήθεια και γι' αυτό η θυρεοειδεκτομή θα πρέπει να γίνεται μόλις τεθεί η διάγνωση ακόμα και στο πρώτο έτος της ζωής.^{1,76,79,84}

Μετά τη θυρεοειδεκτομή, οι ασθενείς συνιστάται να ελέγχονται ανά 6μηνο τόσο με φυσική εξέταση όσο και με μετρήσεις της καλσιτονίνης πλάσματος.^{1,76,78,80,81} Μη ανιχνεύσιμα επίπεδα καλσιτονίνης σημαίνουν απουσία C κυττάρων. Αν παραμένουν μη ανιχνεύσιμα για 5 χρόνια μετά τη θυρεοειδεκτομή θεωρείται ότι οι ασθενείς αυτοί έχουν πιθανώς θεραπευθεί.¹

Αντίθετα, μετρητά επίπεδα καλσιτονίνης, ακόμα και στα φυσιολογικά όρια είναι ενδεικτικά παρουσίας C κυττάρων σε υπόλειμμα θυρεοειδούς ή στους επιχώριους λεμφαδένες ή σε απομακρυσμένες θέσεις ή τέλος, παρουσίας άλλης μη θυρεοειδικής νεοπλασίας ή νόσου που εκκρίνει καλσιτονίνη (πίν. 5).^{1,78-81} Παρόλ' αυτά ορισμένοι ασθενείς με μετρητά ή και αυξημένα (σπάνια και πολύ αυξημένα) επίπεδα καλσιτονίνης μετά θυρεοειδεκτομή μπορεί να παραμείνουν ασυμπτωματικοί για πολλά χρόνια, χωρίς ενδείξεις υποτροπής του μυελοειδούς.^{1,78,80}

Μετά τη θυρεοειδεκτομή, ο διπλασιασμός των επιπέδων καλσιτονίνης ή CEA αποτελεί τον πλέον αξιόπιστο δείκτη επιθετικότητας της νόσου. Στην περίπτωση αυτή η πρόγνωση σχετίζεται με τον χρόνο στον οποίο εμφανίστηκε ο διπλασιασμός των τιμών σ' αυτούς τους δείκτες. Συγκεκριμένα, η πρόγνωση είναι κακή, αν ο διπλασιασμός αυτός των δεικτών εμφανίζεται ενωρίτερα από το 6μηνο και καλή (μακρά επιβίωση) αν παρατηρείται μετά τα δύο πρώτα χρόνια από την εγχείρησή.^{1,76,79}

4.5.2. Συστηματική θεραπεία-αναστολείς των πρωτεϊνικών κινασών. Παρόλο που πολλές φορές α-

σθενείς με μεταστατικό μυελοειδές καρκίνωμα μπορεί επί χρόνια να μην παρουσιάζουν αξιόλογη πρόοδο της νόσου, άλλοι εμφανίζουν προοδευτική επιδείνωση και έχουν ανάγκη συστηματικής θεραπείας.^{1,76,78,80}

Η συνήθης χημειοθεραπεία αποδίδει πενιχρά και βραχείας διάρκειας αποτελέσματα και γι' αυτό εφαρμόζεται συνήθως στο τελικό στάδιο της νόσου.^{1,17,76} Στο πρόβλημα αυτό υπήρξε πρόσφατα πρόοδος με την εισαγωγή στη θεραπευτική των αναστολέων των πρωτεϊνικών κινασών. Συγκεκριμένα χορηγήθηκαν οι πολυαναστολείς των πρωτεϊνικών κινασών vandetanib και cabozantinib σε ασθενείς με προχωρημένο μυελοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδούς (χωριστές τυχαιοποιημένες μελέτες με ομάδα ελέγχου εκάστη) και στόχο την αύξηση του χρόνου χωρίς πρόοδο της νόσου (πίν. 3).^{4,5} Στη φάση 3 των κλινικών αυτών δοκιμών παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση του χρόνου χωρίς πρόοδο της νόσου (σε σχέση με τις αντίστοιχες ομάδες ελέγχου), αν και αρκετοί ασθενείς είχαν προχωρημένη και προοδευτικά εξελισσόμενη πορεία της νόσου.^{4,5} Όμως, τα ευνοϊκά αυτά αποτελέσματα δεν φαίνεται να συνοδεύονται και από παράταση του χρόνου επιβίωσης. Επιπλέον, τα φάρμακα αυτά, εκτός από το υψηλό κόστος, παρουσίασαν και σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες που συχνά οδήγησαν σε μείωση ή και διακοπή της θεραπείας (πίν. 3).^{1,4,5}

Ο μηχανισμός δράσεώς τους είναι ακόμα ασαφής, όπως προηγουμένως σχολιάστηκε και για άλλους αναστολείς των πρωτεϊνικών κινασών. Ακόμα, η έλλειψη ειδικότητας, ως προς την ανασταλτική τους δράση προς το *RET* ογκογονίδιο,

μειώνει το θεραπευτικό τους εύρος, δεδομένου ότι σε υψηλές δόσεις αναστέλλουν και άλλες κινάσες, των οποίων η δράση είναι χρήσιμη και απαραίτητη για τον οργανισμό, με συνέπεια εκδήλωση τοξικών φαινομένων-παρενεργειών.^{1,4,5}

Πολλές ελπίδες για καλύτερα αποτελέσματα αναμένονται από την ανάπτυξη νέων αναστολέων των πρωτεϊνικών κινασών με περισσότερο εκλεκτική δράση στο *RET* ογκογονίδιο, όχι μόνο για το μυελοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδούς αλλά και για άλλους καρκίνους που σχετίζονται με μεταλλάξεις του ίδιου γονιδίου, όπως το μη μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα, το θηλώδες του θυρεοειδούς και τη μυελομονοκυτταρική λευχαιμία.¹

5. Επίλογος

Η πιστοποίηση των ποικίλων μεταλλάξεων που σχετίζονται με τους διαφόρους τύπους των καρκίνων του θυρεοειδούς, οδήγησε στην κατανόηση της βιολογικής συμπεριφοράς των καρκίνων αυτών και –το σημαντικότερο– βοήθησε στην ταχύτερη και ακριβέστερη διάγνωση καθώς και στη θεραπευτική αντιμετώπιση, των μη ή μερικώς ανταποκρινόμενων στις κλασικές αγωγές περιπτώσεων, με τη χορήγηση νέων φαρμάκων με στοχευμένη δράση (αναστολείς των πρωτεϊνικών κινασών) και πολύ ικανοποιητικά αποτελέσματα.

Η σύνθεση ουσιών με μεγαλύτερη εξειδικευμένη ανασταλτική δράση στους διαταραγμένους –από τις παθολογικές μεταλλάξεις των γονιδίων– μηχανισμούς της ογκογένεσης, καθώς και η δυνατότητα συνδυασμού στη χορήγησή τους για ακόμα καλύτερα αποτελέσματα, αποτελούν τα αμέσως επόμενα βήματα.

Βιβλιογραφία

1. Fagin JA, Wells SA. Biological and clinical perspectives on thyroid cancer. *N Engl J Med* 2016, 375:1054–1067
2. Ho AL, Grewal RK, Leboeuf R et al. Selumetinib-enhanced radioiodine uptake in advanced thyroid cancer. *N Engl J Med* 2013, 368:623–632
3. Rothenberg SM, McFadden DG, Palmer EL et al. Redifferentiation of iodine-refractory BRAF V600E-mutant metastatic papillary thyroid cancer with dabrafenib. *Clin Cancer Res* 2015, 21:1028–1035
4. Wells SA Jr, Robinson BG, Gagel RF et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized double-blind phase III trial. *J Clin Oncol* 2012, 30:134–141
5. Elisei R, Schlumberger MJ, Müller SP et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2013, 31:3639–3646
6. Davies L, Welch HG. Current thyroid cancer trends in the United States. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2014, 140:317–322
7. Vaccarella S, Franceschi S, Bray F et al. Worldwide thyroid-cancer epidemic? The increasing impact of overdiagnosis. *N Engl J Med* 2016, 375:614–617

8. Lawrence MS, Stojanov P, Polak P et al. Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes. *Nature* 2013, 499:214–218
9. Kimura ET, Nikiforova MN, Zhu Z et al. High prevalence of BRAF mutations in thyroid cancer: genetic evidence for constitutive activation of the RET/PTC-RAS-BRAF signaling pathway in papillary thyroid carcinoma. *Cancer Res* 2003, 63:145–147
10. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell* 2014, 159:676–690
11. Xing M, Westra WH, Tufano RP et al. BRAF mutation predicts a poorer clinical prognosis for papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90:6373–6379
12. Chakravarty D, Santos E, Ryder M et al. Small-molecule MARK inhibitors restore radioiodine incorporation in mouse thyroid cancers with conditional BRAF activation. *J Clin Invest* 2011, 121:4700–4711
13. Montero-Conde C, Ruiz-Llorente S, Dominguez JM et al. Relief of feedback inhibition of HER3 transcription by RAF and MEK inhibitors attenuates their antitumor effects in BRAF-mutant thyroid carcinomas. *Cancer Discov* 2013, 3:520–533
14. Sabra MM, Dominguez JM, Grewal RK et al. Clinical outcomes and molecular profile of differentiated thyroid cancers with radioiodine-avid distant metastases. *J Clin Endocrinol Metab* 2013, 98:E829–836
15. Nikiforov YE, Seethala RR, Tallini G et al. Nomenclature revision for encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a paradigm shift to reduce over treatment of indolent tumors. *JAMA Oncol* 2016, 2:1023–1029
16. Rabes HM, Demidchik EP, Sidorow JD et al. Pattern of radiation-induced RET and NTRK1 rearrangements in 191 post-Chernobyl papillary thyroid carcinomas: biological, phenotypic and clinical implications. *Clin Cancer Res* 2000, 6:1093–1103
17. Ντάλλες Κ, Κώστογλου-Αθανασίου Ι. Καρκίνος του θυρεοειδούς. *Αρχ Ελλην Ιατρ* 2007, 24:250–264
18. Ricarte-Filho JL, Li S, Garcia-Rendueles ME et al. Identification of Kinase fusion oncogenes in post-Chernobyl radiation-induced thyroid cancers. *J Clin Invest* 2013, 123:4935–4944
19. Landa I, Ganly I, Chan TA, et al. Frequent somatic TERT promoter mutations in thyroid cancer: higher prevalence in advanced forms of the disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2013, 98:1562–1566
20. Gudmundsson J, Sulem P, Gudbjartsson DE et al. Common variants on 9q22.23 and 14q13.3 predispose to thyroid cancer in European populations. *Nat Genet* 2009, 41:460–464
21. Lapunzina P. Risk of tumorigenesis in overgrowth syndromes: a comprehensive review. *Am J Med Genet, Seminars in Medical Genetics* 2005, 1376:53–71
22. Ziggiani V, Guastamacchia E, Renzulli G et al. Papillary thyroid carcinoma in Peutz-Jeghers syndrome. *Thyroid* 2011, 21:1273–1277
23. Gara SK, Jia L, Merino MJ et al. Germline HAP2 mutation causing familial non-medullary thyroid cancer. *N Engl J Med* 2015, 373:448–455
24. Volante M, Collin P, Nikiforov YE et al. Poorly differentiated thyroid carcinoma: the Turin proposal for the use of uniform diagnostic criteria and an algorithmic diagnostic approach. *Am J Surg Pathol* 2007, 31:1256–1264
25. Hiltzik D, Carlson DL, Tuttle RM et al. Poorly differentiated thyroid carcinomas defined on the basis of mitosis and necrosis: a clinicopathologic study of 58 patients. *Cancer* 2006, 106:1285–1295
26. Smallrigde RC, Marlow LA, Copland JA. Anaplastic thyroid cancer: molecular pathogenesis and emerging therapies. *Endocr Relat Cancer* 2009, 16:17–44
27. Landa I, Ibrahimipasic T, Boucai L et al. Genomic and transcriptomic hallmarks of poorly differentiated and anaplastic thyroid cancers. *J Clin Invest* 2016, 126:1052–1066
28. Hyman DM, Puzanov I, Subbian V et al. Vemurafenib in multiple non-melanoma cancer with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med* 2015, 373:726–736
29. Godbert Y, Henriques de Figueiredo B, Bonichon F et al. Remarkable response to crizotinib in woman with anaplastic lymphoma kinase-rearranged anaplastic thyroid carcinoma. *J Clin Oncol* 2015, 33:e84–87
30. Ahn HS, Welch HG. South Korea’s thyroid-cancer “epidemic” – turning the tide. *N Engl J Med* 2015, 373:2389–2390
31. Davies L, Morris LG, Haymart M et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology disease state clinical review: the increasing incidence of thyroid cancer. *Endocr Pract* 2015, 21:286–296
32. La Vecchia C, Malvezzi M, Bosetti C et al. Thyroid cancer mortality and incidence: a global overview. *Int J Cancer* 2015, 136:2187–2195
33. Vaccarella S, Dal Maso L, Laversanne M et al. The impact of diagnostic changes on the rise in thyroid cancer incidence: a population-based study in selected high-resource countries. *Thyroid* 2015, 25:1127–1136
34. Tsuda T, Tokinobu A, Yamamoto E et al. Thyroid cancer detection by ultrasound among residents ages 18 years and younger in Fukushima, Japan: 2011 to 2014. *Epidemiology* 2016, 27:316–322
35. Schneider AB, Bekerman C, Leland J et al. Thyroid nodules in the follow-up of irradiated individuals: comparison of thyroid ultrasound with scanning and palpation. *J Clin Endocrinol Metab* 1997, 82:4020–4027
36. Ito M, Yamashita S, Ashizawa K et al. Childhood thyroid diseases around Chernobyl evaluated by ultrasound examination and fine needle aspiration cytology. *Thyroid* 1995, 5:365–368
37. Ronckers CM, Sigurdson AJ, Stovall M et al. Thyroid cancer in childhood cancer survivors: a detailed evaluation of radiation dose response and its modifiers. *Radiation Res* 2006, 166:618–628
38. Meadows AJ, Friedman DL, Neglia JP et al. Second neoplasms in survivors of childhood cancer: findings from the childhood cancer survivor study cohort. *J Clin Oncol* 2009, 27:2356–2362

39. Ito Y, Miyanchi A, Kihara M et al. Patient age is significantly related to the progression of papillary microcarcinoma of the thyroid under observation. *Thyroid* 2014, 24:27–34
40. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Am J Clin Pathol* 2009, 132:658–665
41. Santhanam P, Khthir R, Gress T et al. Gene expression classifier for the diagnosis of indeterminate thyroid nodules: a meta-analysis. *Med Oncol* 2016, 33:14
42. Nikoforov YE, Carty SE, Chiosea SI et al. Impact of the multi-gene ThyroSeq next-generation sequencing assay on cancer diagnosis in thyroid nodules with atypia of undetermined significant/follicular lesion of undetermined significance cytology. *Thyroid* 2015, 25:1217–1223
43. Oda H, Miyauchi A, Ito Y et al. Incidences of unfavorable events in the management of low-risk papillary microcarcinoma of the thyroid by active surveillance versus immediate surgery. *Thyroid* 2016, 26:150–155
44. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016, 26:1–133
45. Tuttle RM, Tala H, Shah J et al. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: using response to therapy variable to modify the initial risk estimates predicted by the new American Association Staging System. *Thyroid* 2010, 20:1341–1349
46. Xing M, Alzahrani AS, Carlson KA et al. Association between BRAF V600E mutation and recurrence of papillary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2015, 33:42–50
47. Liu X, Bishop J, Shan Y et al. Highly prevalent TERT promoter mutations in aggressive thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2013, 20:603–610
48. Vinagre J, Almeida A, Populo H et al. Frequency of TERT promoter mutations in human cancers. *Nat Commun* 2013, 4:2185
49. Huang FW, Hodis E, Xu MJ et al. Highly recurrent TERT promoter mutations in human melanoma. *Science* 2013, 339:957–959
50. Xing M, Liu R, Liu X et al. BRAF V600E and TERT promoter mutations cooperatively identify the most aggressive papillary thyroid cancer with highest recurrence. *J Clin Oncol* 2014, 32:2718–2726
51. Bible KC. Treating advanced radioresistant differentiated thyroid cancer. *Lancet Oncol* 2012, 13:854–855
52. Schwartz C, Bonnetain F, Dabakuyo S et al. Impact of overall survival of radioactive iodine in low-risk differentiated thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2012, 97:1526–1535
53. Hay ID, Hutchinson ME, Gonzalez-Losada T et al. Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 900 cases observed in a 60-year period. *Surgery* 2008, 144:980–987
54. Schlumberger M, Catargi B, Borget I et al. Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. *N Engl J Med* 2012, 366:1663–1673
55. De Benardi IC, Floridi C, Muollo A et al. Vascular and interventional radiology radiofrequency ablation of benign thyroid nodules and recurrent thyroid cancers: literature review. *Radiol Med* 2014, 119:512–520
56. Hay ID, Lee RA, Davidge-Pitts C et al. Long term outcome of ultrasound-guided percutaneous ethanol ablation of selected “recurrent” neck nodal metastases in 25 patients with TNM stages III or IVA papillary thyroid carcinoma previously treated by surgery and ¹³¹I therapy. *Surgery* 2013, 154:1448–1454
57. Romesser PB, Sherman EJ, Shaha AR et al. External beam radiotherapy with or without concurrent chemotherapy in advanced or recurrent non-anaplastic non-medullary thyroid cancer. *J Surg Oncol* 2014, 110:375–382
58. Orita Y, Sugitani I, Toda K et al. Zoledronic acid in the treatment of bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid* 2011, 21:31–35
59. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomized, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2014, 384:319–328
60. Schlumberger M, Tabara M, Wirth IJ et al. Lenvatinib versus placebo in radio-iodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med* 2015, 372:621–630
61. Dunn L, Fagin JA. Therapy: Lenvatinib and radioiodine-refractory thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol* 2015, 11:325–327
62. Hick AC, Delmarcelle AS, Bouquet M et al. Reciprocal epithelial: endothelial paracrine interactions during thyroid development govern follicular organization and C-cells differentiation. *Dev Biol* 2013, 381:227–240
63. Jain RK. Antiangiogenesis strategies revisited: from starving tumors to alleviating hypoxia. *Cancer Cell* 2014, 26 : 605–622
64. Bible KC, Suman VJ, Molina JR et al. Efficacy of pazopanib in progressive, radio-iodine-refractory, metastatic differentiated thyroid cancers: results of a phase 2 consortium study. *Lancet Oncol* 2010, 11:962–972
65. Sherman SI, Wirth LJ, Droz JP et al. Motesanib diphosphate in progressive differentiated thyroid cancer. *N Engl J Med* 2008, 359:31–42
66. Cohen EE, Rosen LS, Vokes EE et al. Axitinib in an active treatment for all histologic subtypes of advanced thyroid cancer: results from a phase II study. *J Clin Oncol* 2008, 26:4708–4713
67. Chapman PB, Hauschild A, Robert C et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011, 364:2507–2516
68. Tiacci E, Park JH, De Carolis L et al. Targeting mutant BRAF in relapsed or refractory hairy-cell leukemia. *N Engl J Med* 2015, 373:1733–1747
69. Kopetz S, Desai J, Chan E et al. Phase II pilot study of vemurafenib in patients with metastatic BRAF-mutated colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2015, 33:4032–4038

70. Moura MM, Cavaco BM, Leite V. RAS proto-oncogene in medullary thyroid carcinoma. *Endocr Relat Cancer* 2015, 22:R 235–252
71. Grubbs EG, NG PK, Bui J et al. *RET* fusion as a novel driver of medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2015, 100:788–793
72. Elisei R, Cosci B, Romei C et al. Prognostic significance of somatic *RET* oncogene mutations in sporadic medullary thyroid cancer: a 10year follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, 93:682–687
73. Frank-Raue K, Rybicki LA, Erlic Z et al. Risk profiles and penetrance estimations in multiple endocrine neoplasia type 2A caused by germline *RET* mutations located in exon 10. *Hum Mutat* 2011, 32:51–58
74. Moore SW, Zaahi M. The Hirschsprung's multiple endocrine neoplasia connection. *Clinics (Sao Paulo)* 2012, 67:(Suppl 1): 63–67
75. Ceccherini I, Romei C, Barone V et al. Identification of the Cys634→Tyr mutation of the *RET* proto-oncogene in a pedigree with multiple endocrine neoplasia type 2A and localized cutaneous lichen anyloidosis. *J Endocrinol Invest* 1994, 17:201–204
76. Wells SA Jr, Robonson BG, Santoro M et al. Multiple endocrine neoplasia type 2 and familial medullary thyroid carcinoma: an update. *J Clin Endocrinol Metab* 2015, 98:3149–3164
77. Jasim S, Ying AK, Waguespack SG et al. Multiple endocrine neoplasia type 2B with a *RET* ptoto-oncogene A883F mutation displays a more indolent form of medullary thyroid carcinoma compared with a *RET* M918T mutation. *Thyroid* 2011, 21:189–192
78. Engelbach M, Görge R, Forst T et al. Improved diagnostic methods in the follow-up of medullary thyroid carcinoma by highly specific calcitonin measurements. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85: 1890–1894
79. Αλεβιζάκη Μ. Μυελοειδές καρκίνωμα θυρεοειδούς: Κλινική παρουσίαση και διάγνωση. Στο: *Καρκίνος Θυρεοειδούς*. Θεσσαλονίκη, 2006:395–411
80. Elisei R, Bottici V, Luchetti F et al. Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10.864 patients with nodular thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89:163–168
81. Daniels GH. Screening for medullary thyroid carcinoma with serum calcitonin measurements in patients with thyroid nodules in the United States and Canada. *Thyroid* 2011, 21:1199–1207
82. Tzimboli P, Cremonini N, Ceriani L et al. Calcitonin measurement in aspiration needle washout fluids has higher sensitivity than cytology in detecting medullary thyroid cancer: a retrospective multicenter study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014, 80:135–140
83. Elisei R, Romei C, Cosci B et al. *RET* genetic screening in patients with medullary thyroid cancer and their relatives: experience with 807 individuals at one center. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, 92: 4725–4729
84. Skinner MA, Moley JA, Dilley WG et al. Prophylactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2A. *N Eng J Med* 2005, 353:1105–1113
-

Iatriki 2016, 105(1-6):40–54

Iatriki 2016, 105(1-6):40–54

Παλμική οξυμετρία Ορθολογική ερμηνεία των μετρήσεων

**Χ. Μαρκέτος, Δ. Θεόφιλος,
Α. Ζέτος, Γ. Πολίτης**

*Πνευμονολογική Κλινική ΓΑΟΝΑ «Ο Άγιος Σάββας»,
Αθήνα*

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Η παλμική οξυμετρία είναι η συχνότερα χρησιμοποιούμενη μη επεμβατική μέθοδος προσδιορισμού, στο αρτηριακό αίμα, του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο. Το παλμικό οξύμετρο αποτελείται από μια πηγή εκπομπής φωτός και έναν ανιχνευτή φωτός. Η πηγή εκπομπής φωτός εκπέμπει φωτεινή ακτινοβολία σε δύο διαφορετικά μήκη κύματος και συγκεκριμένα στην περιοχή του υπέρυθρου και στην περιοχή του ερυθρού φωτός, όπου η οξυαιμοσφαιρίνη και η δεοξυαιμοσφαιρίνη εμφανίζουν αντίστοιχα τα πλέον διακριτά φάσματα απορρόφησης της φωτεινής ακτινοβολίας. Από τη σχέση των ποσοτήτων της φωτεινής ακτινοβολίας που απορροφώνται από την οξυαιμοσφαιρίνη και τη δεοξυαιμοσφαιρίνη στα δύο αυτά συγκεκριμένα μήκη κύματος υπολογίζεται ο κορεσμός της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο στο αρτηριακό αίμα. Επιπλέον, με την επεξεργασία διαδοχικών παλμικών σημάτων μετράται η καρδιακή συχνότητα. Οι ενδείξεις της παλμικής οξυμετρίας περιλαμβάνουν όλες τις καταστάσεις όπου απαιτείται η άμεση εκτίμηση ή/και η μακροχρόνια παρακολούθηση της οξυγόνωσης. Ωστόσο η αξιοπιστία της μεθόδου περιορίζεται από διάφορους παράγοντες που η παρουσία τους μπορεί να οδηγήσει σε εσφαλμένα αποτελέσματα. Φαίνεται λοιπόν ότι η παλμική οξυμετρία αποτελεί μια αξιόπιστη, απλή και εύκολα αναπαραγωγίσιμη μη επεμβατική μέθοδο που παρέχει τη δυνατότητα άμεσης εκτίμησης της οξυγόνωσης του αρτηριακού αίματος. Η ακριβής όμως γνώση των ενδείξεων και κυρίως των περιορισμών της μεθόδου αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση για την ορθολογική ερμηνεία των αποτελεσμάτων.

Λέξεις ευρετηρίου Έλεγχος οξυγόνωσης, κορεσμός οξυγόνου, παλμική οξυμετρία.

Αλληλογραφία: Χ. Μαρκέτος, Πνευμονολογική Κλινική ΓΑΟΝΑ «Ο Άγιος Σάββας» Λεωφ. Αλεξάνδρας 171, 115 22 Αθήνα
e-mail: pnemoagsavvas@gmail.com

Pulse oximetry A rational evaluation

**Ch. Marketos, D. Theofilos,
A. Zetos, G. Politis**

Pulmonology Department, Anticancer Hospital “Saint Savvas” Athens, Greece

ABSTRACT Pulse oximetry is one of the most commonly employed non-invasive monitoring modalities for assessment of hemoglobin oxygen arterial saturation. Pulse oximeter comprises two light-emitting diodes (LEDs) and a detector of light. LED emits light at the 660 nm (red) and 940 nm (infrared) wavelengths in which reduced hemoglobin and oxygenated hemoglobin have a broad spectrum of light absorption. The ratio of absorbencies at these two particular wavelengths of oxyhemoglobin and reduced hemoglobin can be calculated and the corresponding O₂Hb-saturation is found on the basis of a specific algorithm formulated from direct measurements of arterial blood oxygen saturation in normal volunteers. In addition the LED cycles between successive pulsatile signals can be used to calculate the cardiac frequency. Pulse oximetry should be performed in various circumstances in which the patient is suspected of having hypoxemia, permitting direct evaluation and/or continuous monitoring of oxygen arterial saturation. However, pulse oximetry has a number of limitations which may lead to inaccurate readings. In conclusion pulse oximetry is an important, well-established and accurate, non-invasive procedure which provide the opportunity for a simple and rapid assessing of arterial blood oxygenation in almost any clinical situation where hypoxemia may occur. However, caution is needed for the appropriate interpretation of the results.

Key words Respiratory monitoring, oxygen saturation, pulse oximetry.

Corresponding author: Ch. Marketos, Pulmonology Department, Anticancer Hospital “Saint Savvas”, 171 Alexandras Ave., GR-115 22 Athens, Greece
e-mail: pnemoagsavvas@gmail.com

1. Εισαγωγή

Η παρουσία υποξαιμίας σε ασθενείς, κατά τη προσέλευσή τους στα τμήματα επειγόντων περιστατικών των νοσοκομείων, είναι κατά πολύ συχνότερη από ό,τι υπολογίζεται. Σε μεγάλη μελέτη, επεισόδια υποξαιμίας, που ορίζονταν από τιμές κορεσμού σε οξυγόνο του αρτηριακού αίματος χαμηλότερες από 90% ($\text{SaO}_2 < 90\%$), διάρκειας τουλάχιστον πέντε λεπτών, τις πρώτες 24 ώρες από την εισαγωγή των ασθενών στο νοσοκομείο, παρατηρήθηκαν σε ποσοστό 26%. Επιπλέον, βρέθηκε ότι η υποξαιμία σχετιζόταν με δυσμενέστερη μακροχρόνια πρόγνωση συγκριτικά με τους ασθενείς που δεν εμφάνιζαν υποξαιμικά επεισόδια. Πράγματι, παρά το γεγονός ότι η υποξαιμία μπορεί να είναι απλά ένας δείκτης αυξημένου κινδύνου και όχι άμεσο αίτιο μειωμένης επιβίωσης, η μακροχρόνια παρακολούθηση αυτών των ασθενών έδειξε σημαντικά αυξημένα ποσοστά θνητότητας, μετά από προσαρμογή των αποτελεσμάτων ως προς τη βαρύτητα της βασικής νόσου.¹⁻⁴

Από την άλλη η δυνατότητα κλινικής ανίχνευσης της υποξαιμίας φαίνεται ότι είναι περιορισμένη. Έχει βρεθεί ότι περίπου το 47% των εξεταστών δεν διαπιστώνουν κλινικά την παρουσία υποξαιμίας μέχρι τιμές κορεσμού γύρω στο 80%, ενώ όταν οι τιμές κορεσμού είναι χαμηλότερες από 75% το αντίστοιχο ποσοστό είναι 25%. Ακόμη, όταν οι ασθενείς υποβάλλονταν αρχικά σε κλινική εκτίμηση και ακολούθως σε μέτρηση του κορεσμού με παλμικό οξύμετρο, αλλαγές στην αρχική διάγνωση και αντιμετώπιση με βάση τις μετρήσεις με το οξύμετρο ήταν περισσότερο πιθανές για τιμές κορεσμού μέχρι 89%, ενώ ήταν λιγότερο συχνές σε χαμηλότερες τιμές κορεσμού. Το γεγονός αυτό αποδίδεται στην αυξημένη ικανότητα των εξεταστών να αναγνωρίζουν κλινικά τη παρουσία υποξαιμίας σε χαμηλότερα επίπεδα κορεσμού.^{1,4-10}

Ο κορεσμός του αρτηριακού αίματος σε οξυγόνο προκύπτει από τη σχέση του όγκου του οξυγόνου που βρίσκεται ενωμένο με την αιμοσφαιρίνη, δηλαδή το περιεχόμενο οξυγόνο, προς την ικανότητα κορεσμού της αιμοσφαιρίνης:

$$\text{κορεσμός O}_2\% = \frac{\text{περιεχόμενο O}_2}{\text{ικανότητα κορεσμού}} \times 100$$

Η μέση φυσιολογική τιμή κορεσμού του αρτηριακού αίματος, στο επίπεδο της θάλασσας σε ηρεμία, κυμαίνεται από το 97,1% στην ηλικία των 18 ετών, στο 95,4% στην ηλικία των 70 ετών, με κατώτερα φυσιολογικά όρια 96% και 94%, αντίστοιχα. Τιμές κορεσμού μεγαλύτερες από 90–92% θεωρείται ότι αντιστοιχούν γενικότερα σε ασφαλή επίπεδα οξυγόνωσης. Στα παιδιά οι τιμές του κορεσμού κυμαίνονται στο 97–99%, με χαμηλότερα όρια στα νεογνά και τα νεαρά νήπια.³

Η ανάλυση των αερίων του αρτηριακού αίματος (ηλεκτροχημικός προσδιορισμός) αποτελεί τη μέθοδο εκλογής για τον υπολογισμό της μερικής πίεσης του οξυγόνου (PaO_2), του κορεσμού σε οξυγόνο του αρτηριακού αίματος (SaO_2), καθώς και άλλων παραμέτρων απαραίτητων για την εκτίμηση του αερισμού και της οξεοβασικής ισορροπίας, όπως είναι η μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα (PaCO_2) και το pH. Η μέθοδος αυτή απαιτεί τη λήψη αρτηριακού αίματος, με μικρό αλλά υπαρκτό κίνδυνο επιπλοκών και ενόχληση του ασθενούς, ενώ δεν είναι πάντα, άμεσα διαθέσιμη. Έτσι, η χρήση μιας απλούστερης, γρήγορης και εύκολα αναπαραγωγίσιμης, μη-επεμβατικής τεχνικής προσδιορισμού του κορεσμού, όπως η παλμική οξύμετρία (φωτοηλεκτρικός προσδιορισμός), αποτελεί μια αξιόπιστη εναλλακτική μέθοδο, εύκολα εφαρμόσιμη σε όλες σχεδόν εκείνες τις κλινικές καταστάσεις όπου απαιτείται άμεση εκτίμηση ή/και συστηματική παρακολούθηση της οξυγόνωσης.^{1-3,7,9}

2. Βασικές αρχές της παλμικής οξύμετρίας

Οι βασικές αρχές της παλμικής οξύμετρίας στηρίζονται σε δύο φυσικά φαινόμενα:

1. Παρουσία παλμικού σήματος που δημιουργείται από το αρτηριακό αίμα και το οποίο είναι σχετικά ανεξάρτητο από το μη-παλμικό σήμα του αρτηριακού αίματος, του φλεβικού και τριχοειδικού αίματος και των άλλων ιστών.
2. Η οξυγονωμένη (HbO_2) και η μη-οξυγονωμένη αιμοσφαιρίνη (Hb) εμφανίζουν διαφορετικό φάσμα απορρόφησης της φωτεινής ακτινοβολίας.

Σύμφωνα με τους νόμους των Beer-Lambert, που αποτελούν και τις βάσεις της φασματοφωτομετρίας, η οπτική πυκνότητα μιας ομοιογενούς φωτο-απορροφητικής ουσίας είναι ευθέως ανάλογη προς τη συγκέντρωσή της. Έτσι η συγκέντρωση μιας δεδομένης ουσίας σε ένα διάλυμα μπορεί να υπολογισθεί από την ποσότητα του φωτός που απορροφάται από την ουσία σε ένα συγκεκριμένο μήκος κύματος της φωτεινής ακτινοβολίας στο οποίο η ουσία αυτή εμφανίζει τη μεγαλύτερη απορροφητικότητα.^{1-3,7,9} Είναι γνωστό ότι η οξυαιμοσφαιρίνη εμφανίζει τη μεγαλύτερη απορροφητικότητα σε μήκος κύματος της φωτεινής ακτινοβολίας 940 nm (περιοχή υπέρυθρου φωτός) ενώ η μη οξυγονωμένη αιμοσφαιρίνη σε μήκος κύματος 660 nm (περιοχή ερυθρού φωτός). Με την παλμική οξυμετρία ο κορεσμός σε οξυγόνο της αιμοσφαιρίνης του αρτηριακού αίματος υπολογίζεται από τον λόγο της ποσότητας του ερυθρού φωτός (660 nm) που απορροφάται από τη μη-οξυγονωμένη αιμοσφαιρίνη (Hb) και της ποσότητας του υπέρυθρου φωτός (940 nm) που απορροφάται από την οξυαιμοσφαιρίνη (HbO₂). Με την απλουστευμένη, λοιπόν, υπόθεση της παρουσίας στο αρτηριακό αίμα δύο μόνο απορροφητικών ουσιών, μπορούμε να υπολογίσουμε από την αναλογία απορρόφησης ερυθρού/υπέρυθρου φωτός την αναλογία των συγκεντρώσεων (HbO₂)/(Hb) του αρτηριακού αίματος. Η αναλογία αυτή εκφράζεται ως εκατοστιαίος κορεσμός της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο (% SpO₂).^{1,3,9}

3. Το παλμικό οξύμετρο

Η πρώτη συσκευή παλμικής οξυμετρίας κατασκευάστηκε το 1935, ενώ ο όρος οξύμετρο καθιερώθηκε το 1942 από τον Glen Milliken. Η κατασκευή του πρώτου παλμικού οξυμέτρου με βάση τον συνδυασμό των αρχών της φασματοφωτομετρίας, με την οποία μετράται ο κορεσμός σε οξυγόνο της αιμοσφαιρίνης και της οπτικής πληθυσμογραφίας, με την οποία υπολογίζονται οι παλμικές μεταβολές του όγκου του αρτηριακού αίματος, έγινε από τον Takuo Aoyagi. Η κατασκευή του πρώτου παλμικού οξυμέτρου με ευρεία κλινική εφαρμογή έγινε στα μέσα της δε-

καετίας του 1970 από τον Scott Wilbur στο Κολοράντο των ΗΠΑ.

Τα σύγχρονα παλμικά οξύμετρα αποτελούνται από μία πηγή εκπομπής φωτός (ΠΕΦ-LED: Light Emitting Diode) διπλής δίοδου και έναν ανιχνευτή φωτός, που είναι συνδεδεμένα με έναν ενσωματωμένο στη συσκευή μικροϋπολογιστή. Υπάρχουν δύο τύποι παλμικών οξυμέτρων, οξύμετρα μεταβίβασης (transmittance type) και οξύμετρα ανάκλασης (reflectance type), οι αρχές λειτουργίας των οποίων είναι ίδιες. Στα πρώτα, που είναι και τα συχνότερα χρησιμοποιούμενα, η πηγή εκπομπής φωτός (ΠΕΦ) και ο ανιχνευτής φωτός τοποθετούνται αντιδιαμετρικά, σε σημεία όπου το πάχος των παρεμβαλλόμενων δομών διαμέσου των οποίων διαχέεται η εκπεμπόμενη φωτεινή ακτινοβολία, δεν υπερβαίνει τα 5–10 mm, όπως τα δάκτυλα ή το λοβίο των αυτιών. Στα δεύτερα, η πηγή εκπομπής φωτός και ο φωτοανιχνευτής τοποθετούνται «εν σειρά», δηλαδή δίπλα η μία στον άλλον, σε επίπεδες και ομαλές επιφάνειες του σώματος, όπως το μέτωπο και το φως στην περίπτωση αυτή ανακλάται μέσω των ιστών.

Τα παλμικά οξύμετρα ανάκλασης παρέχουν πιο ακριβείς μετρήσεις του κορεσμού καθώς εμφανίζουν χαμηλότερη ευαισθησία στα παράσιτα από κινήσεις, στη χαμηλή περιφερική αιμάτωση, τη μειωμένη καρδιακή παροχή και την υψηλή θερμοκρασία του σώματος. Ακόμη επειδή ο αισθητήρας είναι τοποθετημένος πιο κεντρικά διαθέτουν πιο γρήγορη απόκριση στις ταχείες μεταβολές του κορεσμού συγκριτικά με τους περιφερικούς αισθητήρες.^{1,3,8,9} Νεότερης γενιάς οξύμετρα μπορούν επιπρόσθετα να υπολογίσουν την ανθρακυλαιμοσφαιρίνη και τη μεθαιμοσφαιρίνη, ενώ ακόμη διαθέτουν αυξημένη χωρητικότητα μνήμης καθώς και μειωμένη ευαισθησία στα παράσιτα από κινήσεις.¹⁰⁻¹²

Η λειτουργία του παλμικού οξυμέτρου στηρίζεται στη διάχυση και την απορρόφηση της φωτεινής ακτινοβολίας διαμέσου του αρτηριακού, τριχοειδικού και φλεβικού αίματος καθώς και διαμέσου των ιστών που παρεμβάλλονται μεταξύ πηγής εκπομπής φωτός και φωτοανιχνευτή. Οι δύο δίοδοι της ΠΕΦ εκπέμπουν φωτεινή ακτινοβολία σε δύο μήκη κύματος και

συγκεκριμένα η μία στα 660 nm (ερυθρό) και η άλλη στα 940 nm (υπέρυθρο). Στην περιοχή του ερυθρού φωτός η δεοξυαιμοσφαιρίνη (Hb) εμφανίζει μεγαλύτερη απορροφητικότητα από την οξυαιμοσφαιρίνη (HbO₂) και το αντίθετο συμβαίνει στην περιοχή του υπέρυθρου φωτός. Συνεπώς στα 660 nm η ένταση της μετάδοσης της φωτεινής ακτινοβολίας εξαρτάται από τη συγκέντρωση στο αίμα της HbO₂ ενώ η μετάδοση στα 940 nm καθορίζεται κυρίως από τη συγκέντρωση της Hb. Ο φωτοανιχνευτής, με τη σειρά του, αποτελείται από δύο φωτοηλεκτρικά κύτταρα που το καθένα έχει ένα ειδικό, για το αντίστοιχο μήκος κύματος της φωτεινής ακτινοβολίας, φίλτρο.

Η απορροφώμενη ακτινοβολία αποτελείται από δύο βασικές συνιστώσες: μία μεταβαλλόμενη συνιστώσα (AC: Alternating Current), η οποία οφείλεται στην παλμικότητα του αρτηριακού αίματος και μία σταθερή συνιστώσα (DC: Direct Current) που οφείλεται στα υπόλοιπα στοιχεία, δηλαδή στο μη-παλμικό σήμα του αρτηριακού αίματος, του τριχοειδικού και φλεβικού αίματος και των άλλων ιστών. Μοναδική, λοιπόν, μεταβαλλόμενη απορρόφηση της φωτεινής ακτινοβολίας μεταξύ της πηγής φωτός και του φωτοανιχνευτή θεωρείται αυτή που συνδέεται με την παλμικότητα του αρτηριακού αίματος. Πράγματι η παλμική διάταση του αρτηριακού τοιχώματος που οφείλεται στη μεταβολή του όγκου του αρτηριακού αίματος με την καρδιακή συστολή, προκαλεί αύξηση του μήκους διαδρομής της φωτεινής ακτινοβολίας με αποτέλεσμα την αυξημένη απορρόφησης της. Έτσι το οξύμετρο μπορεί να διακρίνει τη φάση της συστολής (φάση μέγιστης απορρόφησης) από τη φάση της διαστολής (φάση ελάχιστης απορρόφησης) και να διακρίνει την απορρόφηση που προκαλείται από το αρτηριακό αίμα μόνο. Μπορούμε λοιπόν να υπολογίσουμε τον κορεσμό σε οξυγόνο του αρτηριακού αίματος αφαιρώντας τη σταθερή συνιστώσα της απορρόφησης από τη συνολική απορρόφηση και ακολούθως προσδιορίζοντας από το καρδιοσυγχρονιζόμενο μεταβαλλόμενο σήμα τον κορεσμό σε οξυγόνο του αρτηριακού αίματος. Το μεταβαλλόμενο αυτό σήμα αυξάνεται όταν οι αρτηρίες είναι γεμάτες με αίμα και μειώνεται όταν αυτές αδειάζουν,

γεγονός που συμβαίνει σε χρονική αντιστοιχία με την καρδιακή συστολή. Είναι προφανές ότι ο εντοπισμός του παλμού είναι καθοριστικός για τη λειτουργία του οξύμετρου και για αυτό άλλωστε ονομάζεται παλμικό οξύμετρο.^{1-3,7,9,10}

Με τη βοήθεια μικροϋπολογιστή που είναι ενσωματωμένος στο παλμικό οξύμετρο, υπολογίζεται ο λόγος της μεταβαλλόμενης συνιστώσας απορρόφησης προς τη σταθερή συνιστώσα σε κάθε ένα από τα δύο συγκεκριμένα μήκη κύματος, δηλαδή στο ερυθρό (AC 660 nm/DC 660 nm) και στο υπέρυθρο (AC 940 nm/DC 940 nm). Στη συνέχεια από τον λόγο των ποσοτήτων αυτών και ύστερα από προσαρμογή των τιμών ως προς τον φωτισμό του περιβάλλοντος, υπολογίζεται ο συντελεστής

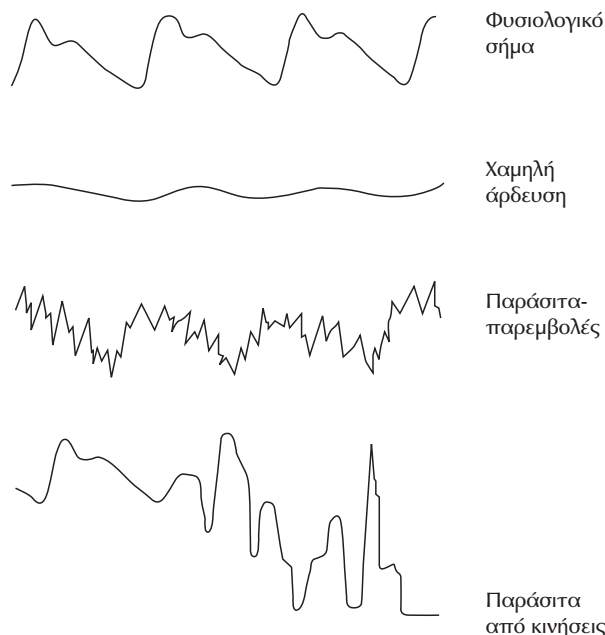
$$R = \frac{AC\ 660\ \text{nm}/DC\ 660\ \text{nm}}{AC\ 940\ \text{nm}/DC\ 940\ \text{nm}}$$

Από την τιμή του συντελεστή R προσδιορίζεται η τιμή του κορεσμού σε οξυγόνο που αντιστοιχεί σε κάθε δεδομένη τιμή του R. Ο υπολογισμός αυτός γίνεται με βάση έναν εμπειρικά διαμορφωμένο υπολογιστικό αλγόριθμο που έχει καταρτισθεί μετά από μετρήσεις σε υγιείς εθελοντές στους οποίους χορηγούνται προοδευτικά μειούμενες συγκεντρώσεις οξυγόνου στον εισπνεόμενο αέρα ενώ γίνεται ταυτόχρονη μέτρηση του κορεσμού με το παλμικό οξύμετρο (SpO₂) και με ανάλυση των αερίων του αρτηριακού αίματος (SaO₂). Όταν ο λόγος αυτός είναι ίσος με 1 (R=1) η αντίστοιχη τιμή του κορεσμού είναι 85%, ενώ σε τιμή κορεσμού 100% αντιστοιχεί R=0,4. Πάντως, επειδή οι μετρήσεις του κορεσμού σε υγιείς εθελοντές, με βάση τις οποίες διαμορφώνεται ο υπολογιστικός αυτός αλγόριθμος, για λόγους ασφαλείας δεν μπορεί να είναι χαμηλότερες από τιμές κορεσμού γύρω στο 80%, οι μετρήσεις της παλμικής οξύμετρίας δεν είναι γενικά αξιόπιστες για τιμές κορεσμού μικρότερες από 75-80%. Η σχέση του R προς τη μετρούμενη τιμή του κορεσμού (καμπύλη ρύθμισης), εκφράζεται από τον τύπο: [SpO₂=a+bR+cR²], όπου a, b και c είναι συντελεστές εξαρτώμενοι από παράγοντες του παλμικού οξύμετρου όπως το υλικό του φωτοανιχνευτή, τα χρησιμοποιούμενα μήκη κύματος φωτός κ.ά.^{1-3,7,9,10}

3.1. Λειτουργία του παλμικού οξυμέτρου

Τα σύγχρονα παλμικά οξυμέτρα αποτελούνται από έναν περιφερικό αισθητήρα και μια μονάδα μικροϋπολογιστή που δείχνει την κυματομορφή του σήματος (εικ. 1), τον κορεσμό σε οξυγόνο της αιμοσφαιρίνης και την καρδιακή συχνότητα. Η αναδεικνυόμενη στο παλμικό οξυμέτρο τελική τιμή του SpO_2 αποτελεί τον μέσον όρο των τιμών του κορεσμού στα προηγούμενα 3–6 δευτερόλεπτα, με ενημέρωση που ανανεώνεται κάθε 0,5–1 δευτερόλεπτο. Η διαδικασία αυτή περιορίζει σημαντικά την πιθανότητα λανθασμένων ενδείξεων εξαιτίας παράσιτων, κακού σήματος κ.λπ.

Τα παλμικά οξυμέτρα διαθέτουν συνήθως δακτυλική μήλη (αισθητήρα) πολλαπλών χρήσεων. Λιγότερο συχνά χρησιμοποιείται μήλη που εφαρμόζεται στο λοβίο του αυτιού, στα δάκτυλα των ποδιών, στη μύτη ή στο μέτωπο, ενώ υπάρχουν διαφορετικά είδη μήλης κατάλληλα για νεογνά, παιδιά και ενήλικες.^{1,2,5,7,9,10} Πάντως η δακτυλική μήλη αποτελεί την καλύτερη επιλογή καθώς η ανατομική δομή του δακτύλου το καθιστά το καταλληλότερο σημείο για την τοποθέτηση της μήλης (αισθητήρα). Πράγματι στην περιοχή του ακροδακτύλου το αγγειακό δίκτυο που βρίσκεται κάτω από το νύχι, όπου τοποθετείται ο αισθη-



Εικόνα 1. Κυματομορφές παλμικής οξυμετρίας

τήρας, παρέχει ένα πλούσιο στρώμα αρτηριακού αίματος που είναι σχετικά διαχωρισμένο από το φλεβικό αίμα που διατρέχει στις μικρές φλέβες κυρίως στην περιφέρεια του ακροδακτύλου. Έτσι ελέγχεται η φωτεινή ακτινοβολία που προσπίπτει κάθετα στο αρτηριακό αίμα, μειώνοντας με αυτόν τον τρόπο το μέγεθος της σταθερής συνιστώσας απορρόφησης (DC) σε σχέση με αυτό της μεταβαλλόμενης συνιστώσας (AC). Η τοποθέτηση του αισθητήρα στο δάκτυλο έχει ακόμη το πλεονέκτημα της μικρότερης επίδρασης στις μετρήσεις του οξυμέτρου του χρώματος του δέρματος. Η φωτεινή ακτινοβολία πράγματι εμφανίζει διαφορετική απορρόφηση ανάλογα με το χρώμα του δέρματος, που ποικίλλει σημαντικά στις διάφορες φυλές, όμως στην περιοχή της ονυχοφόρου φάλαγγας ο χρωματισμός του δέρματος δεν αλλάζει ουσιαστικά.

Μια σημαντική παράμετρος της λειτουργίας των παλμικών οξυμέτρων είναι ο χρόνος «ανταπόκρισης» δηλαδή ο χρόνος που απαιτείται για την καταγραφή και επεξεργασία των δεδομένων και την ανάδειξη της μετρούμενης τιμής κορεσμού. Φαίνεται ότι ο χρόνος αυτός συνδέεται κυρίως με τον τύπο της χρησιμοποιούμενης μήλης και είναι ταχύτερος για τη μήλη που τοποθετείται στο αυτί σε σύγκριση με τη δακτυλική. Για την ανίχνευση της σταδιακής μείωσης του εισπνεόμενου κλάσματος οξυγόνου (FiO_2) σε μετρήσεις σε υγιείς εθελοντές, ήταν πράγματι σημαντικά μεγαλύτερος με τη δακτυλική μήλη και η διαφορά από τη μήλη ωτός έφθανε μέχρι και τα 10–15 sec.^{9,10-13}

Μελέτες ολονύχτιας καταγραφής με παλμικό οξυμέτρο έδειξαν ότι ο υπολογιζόμενος κορεσμός σε οξυγόνο (SpO_2) μπορεί να εκτιμηθεί λανθασμένα σε βραδύτερους χρόνους ανταπόκρισης του οξυμέτρου. Πράγματι, αποδείχθηκε ότι ο αριθμός των επεισοδίων αποκορεσμού (κατά 4%) ανά ώρα, ήταν σημαντικά μικρότερος για χρόνο ανταπόκρισης 12 sec συγκριτικά με τον χρόνο των 6 sec (μέση τιμή 1,9 έναντι 5,8). Γενικότερα, ταχύτερος χρόνος ανταπόκρισης απαιτείται στις περιπτώσεις δοκιμασιών άσκησης, όπου χρόνος 3 sec θεωρείται ικανοποιητικός. Σε περιπτώσεις παρατεταμένης παρακολούθησης χρόνος 12 sec είναι καταλληλότερος και τέλος σε μελέτες ύπνου χρησιμοποιείται συνήθως χρόνος 5–6 sec.^{1,3,7,9,10,14-16}

Η ακρίβεια της μήλης φαίνεται ότι εξαρτάται κυρίως από τον τύπο και τη θέση τοποθέτησής της. Η δακτυλική μήλη είναι γενικά περισσότερο ακριβής, στα παιδιά όμως ο τύπος της μήλης δεν φαίνεται να επηρεάζει την ακρίβεια των μετρήσεων. Σε σύγκριση με τη μέτρηση των αερίων του αρτηριακού αίματος η δακτυλική μήλη εμφανίζει ακρίβεια μεταξύ 0,2 και 1,7%, σαφώς μεγαλύτερη από αυτή των άλλων τύπων. Όμως σε ασθενείς με χαμηλή καρδιακή παροχή μπορεί να παρατηρηθεί μειωμένη ακρίβεια της δακτυλικής μήλης. Ακόμη, διαφορά 1–2% παρατηρείται μεταξύ της μήλης που τοποθετείται στο αυτί και της δακτυλικής, ιδιαίτερα στις περιπτώσεις που το δάκτυλο στο οποίο εφαρμόζεται η μήλη είναι τοποθετημένο σε χαμηλότερη θέση. Μεγαλύτερες ακόμη διαφορές αναφέρονται σε ασθενείς με φλεβική συμφόρηση, ανεπάρκεια της τριγλώχινας ή καταστάσεις υπερδυναμικής κυκλοφορίας, λόγω της δημιουργίας ουσιαστικά φλεβικής «παλμικότητας».

Η επιλογή του τύπου της μήλης εξαρτάται ακόμη από το είδος της μελέτης. Στις περιπτώσεις ολονύχτιας καταγραφής η δακτυλική μήλη θεωρείται περισσότερο κατάλληλη, ενώ σε δοκιμασίες άσκησης σε κυλιόμενο τάπητα, προτιμάται συνήθως μήλη προσαρμοζόμενη στο λοβίο του αυτιού, με την οποία αποφεύγεται το ενδεχόμενο σφάλματος λόγω κακού σήματος ή και μειωμένης αιμάτωσης, που μπορεί να παρατηρηθεί με τη χρήση της δακτυλικής μήλης, όταν τα χέρια του εξεταζόμενου συγκρατούνται σφικτά στις χειρολαβές του κυλιόμενου τάπητα.

Τα σύγχρονα παλμικά οξύμετρα διαθέτουν ειδικό μηχανισμό «μνήμης» με δυνατότητα καταγραφής και αποθήκευσης μετρήσεων διάρκειας 8–24 ωρών. Η δυνατότητα αυτή είναι ιδιαίτερα σημαντική σε περιπτώσεις ολονύχτιας παρακολούθησης ασθενών με διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο, για την παρακολούθηση και την αξιολόγηση της θεραπείας σε ασθενείς που βρίσκονται σε μη-επεμβατικό μηχανικό αερισμό, όπως ο αερισμός συνεχούς θετικής πίεσης (CPAP) στο σπίτι, για την παρακολούθηση στην καθημερινή τους δραστηριότητα ασθενών που λαμβάνουν χρόνια οξυγονοθεραπεία, σε

δοκιμασίες άσκησης κ.ά. Η συχνότητα αποθήκευσης των μετρήσεων εξαρτάται από το είδος της μελέτης και συνήθως γίνεται κάθε 5 sec μέχρι και κάθε 12 sec. Σε μελέτες ασθενών με υπνοαπνοϊκές διαταραχές όπου παρατηρούνται συχνά ταχείες διακυμάνσεις του κορεσμού, είναι αναγκαία η συχνότερη καταγραφή προκειμένου να ανιχνευθούν τα απνοϊκά επεισόδια.^{1–3,5,7,9,10,16–20}

Η ακρίβεια των μετρήσεων με το παλμικό οξύμετρο εξαρτάται από διάφορους παράγοντες. Επιπλέον, και οι μετρήσεις με διαφορετικούς τύπους οξυμέτρων μπορεί να ποικίλουν σημαντικά, πιθανόν λόγω διαφορετικών καμπυλών ρύθμισης, πηγής εκπομπής φωτός (LED) και παραγόντων που χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο της ακρίβειας των συσκευών. Κατά τη χρησιμοποίηση, λοιπόν, διαφορετικού τύπου οξυμέτρων, στον ίδιο ασθενή, διαφορές ανάμεσα στις μετρήσεις ενδεχομένως να οφείλονται στη μεταβλητότητα παραμέτρων των οργάνων και να μην αντιστοιχούν σε πραγματικές μεταβολές της κατάστασης του ασθενούς.^{1,7,9,10,13,14,18}

Σε υγιείς εθελοντές τα παλμικά οξύμετρα εμφανίζουν αποκλίσεις από τις τιμές των αερίων αίματος μικρότερες του 2% όταν ο κορεσμός είναι ίσος ή μεγαλύτερος από 90%. Για τιμές κορεσμού μικρότερες από 80% η ακρίβεια μειώνεται σημαντικά. Μελέτη ασθενών που βρίσκονταν σε μηχανική υποστήριξη της αναπνοής ανέδειξε αποκλίσεις $1,7 \pm 1,2$ για τιμές πραγματικού κορεσμού μεγαλύτερες από 90%, που αυξάνονταν στο $5,1 \pm 2,7$ για χαμηλότερες τιμές κορεσμού. Γενικά, η αναφερόμενη ακρίβεια των παλμικών οξυμέτρων είναι $\pm 2\%$ για SaO_2 70–100% και $\pm 3\%$ για SaO_2 50–70%. Στην πραγματικότητα όμως τα ποσοστά αυτά μπορεί να είναι παραπλανητικά, καθώς πολλές συγκριτικές μελέτες απέδειξαν ότι οι αποκλίσεις μεταξύ SpO_2 και SaO_2 μπορεί να φθάνουν το ± 4 –5%. Είναι λοιπόν γενικά παραδεκτό ότι για φυσιολογικές τιμές πραγματικού κορεσμού η ακρίβεια της παλμικής οξυμετρίας είναι περίπου $\pm 2\%$. Για τιμές κορεσμού χαμηλότερες από 80% η ακρίβεια μειώνεται σημαντικά, ενώ ακόμη ο μέγανος εύρους ή ταχύς αποκορεσμός, η υπόταση, η χαμηλή καρδιακή παροχή, η παρουσία παθολογικών

αιμοσφαιρινών και η υποθερμία μπορεί να μειώσουν σε μεγάλο βαθμό την ακρίβεια της μεθόδου.^{1,2,3,7,9,10,13-15}

4. Ενδείξεις της παλμικής οξυμετρίας

Η παλμική οξυμετρία αποτελεί μια απλή, γρήγορη και ανώδυνη μέθοδο, με την οποία μπορεί να επιτευχθεί μια αρκετά ακριβής εκτίμηση της οξυγόνωσης. Φαίνεται ότι με την παλμική οξυμετρία περιορίζονται οι πιθανότητες τεχνικού λάθους, ενώ η μέθοδος μπορεί να είναι περισσότερο ακριβής στην εκτίμηση της οξυγόνωσης, επιτρέποντας τη συνεχή καταγραφή της σε στατικές αλλά και δυναμικές συνθήκες. Επιπρόσθετα, με την επεξεργασία διαδοχικών παλμικών σημάτων, παρέχει τη δυνατότητα καταγραφής της καρδιακής συχνότητας. Με την αρτηριοκέντηση, αντίθετα, πέρα από τους κινδύνους λοίμωξης, θρόμβωσης και αγγειακής βλάβης, εκτιμάται η οξυγόνωση μόνο κατά τη στιγμή της αιμοληψίας. Όπως είναι γνωστό η οξυγόνωση στους υποξαιμικούς ασθενείς μεταβάλλεται σημαντικά με τον τύπο της αναπνοής. Έτσι, βαθιές αναπνοές μπορεί να έχουν ουσιαστική επίδραση στην παροδική αύξηση της οξυγόνωσης, ενώ ακόμη και μικρής διάρκειας άπνοιες έχουν ως συνέπεια τη γρήγορη πτώση του κορεσμού. Ακόμη, ο πόνος και ο ερεθισμός που προκαλείται από την αρτηριοκέντηση κατά τη λήψη του δείγματος αίματος, μπορεί να αυξήσει παροδικά την οξυγόνωση και φαίνεται πράγματι ότι με τη μέθοδο αυτή ο κορεσμός συνήθως υπερεκτιμάται.^{1,3,7,10}

Οι εφαρμογές της παλμικής οξυμετρίας περιλαμβάνουν όλες εκείνες τις περιπτώσεις όπου κρίνεται απαραίτητη η εκτίμηση και η παρακολούθηση της οξυγόνωσης (πίν. 1).

4.1. Παρακολούθηση χειρουργικών ασθενών

Φαίνεται ότι περιεγχειρητικά αλλά και μετεγχειρητικά, η χρήση της παλμικής οξυμετρίας μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης υποξαιμίας. Έχει βρεθεί ότι στη διάρκεια της περιεγχειρητικής και άμεσης μετεγχειρητικής περιόδου, η επίπτωση των επεισοδίων υποξαιμίας

Πίνακας 1. Κυριότερες ενδείξεις παλμικής οξυμετρίας

1. Παρακολούθηση χειρουργικών ασθενών
2. Παρακολούθηση ασθενών στις μονάδες εντατικής θεραπείας
3. Παρακολούθηση ασθενών με διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο
4. Παρακολούθηση της οξυγόνωσης κατά τη διάρκεια επεμβατικών τεχνικών
5. Παρακολούθηση ασθενών με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια
6. Δοκιμασίες άσκησης για την εκτίμηση της καρδιοαναπνευστικής λειτουργίας
7. Χορήγηση οξυγονοθεραπείας στο σπίτι
8. Παιδιατρικοί ασθενείς

μειώνεται κατά 1,5–3 φορές στους ασθενείς που βρίσκονται σε παρακολούθηση με παλμικό οξύμετρο. Δεν έχει διαπιστωθεί όμως καμία επίδραση στη γενικότερη επίπτωση των μετεγχειρητικών επιπλοκών όπως η θνησιμότητα, η ανάγκη εισαγωγής σε μονάδα εντατικής θεραπείας και η διάρκεια της νοσηλείας.^{1,7,10,21-23}

4.2. Παρακολούθηση ασθενών στις μονάδες εντατικής θεραπείας

Στους ασθενείς αυτούς η ακρίβεια των μετρήσεων φαίνεται ότι εξαρτάται εκτός από τον τύπο του οξυμέτρου, από τον βαθμό της υποξαιμίας, τη χορήγηση αγγειοσυσπαστικών ουσιών και την παρουσία οξέωσης. Έτσι παρατηρούνται σημαντικές διαφορές μεταξύ SpO₂ και SaO₂ που κυμαίνονται από -2% μέχρι +5%. Ωστόσο η οξυμετρία παρέχει μια βασική εκτίμηση της οξυγόνωσης και μπορεί να οδηγήσει στην κλινική υποψία της παρουσίας νοσημάτων όπως το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας.^{1,3,10,24}

4.3. Παρακολούθηση ασθενών με διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο

Η παλμική οξυμετρία με ολονύχτια παρακολούθηση (νυκτερινή οξυμετρία) κατέχει σημαντική θέση στη διάγνωση αναπνευστικών διαταραχών στον ύπνο, ιδιαίτερα της αποφρακτικής άπνοιας που χαρακτηριστικά εμφανίζει επαναλαμβανόμενα επεισόδια αποκορεσμού της οξυαιμοσφαιρίνης στη διάρκεια του ύπνου. Η ευαισθησία και η ειδικότητα της μεθόδου όσον αφορά στην ανίχνευση επεισοδίων άπνοιας-υπόπνοιας κυμαίνεται μεταξύ 31% και 98% και 41% και 100%, αντίστοιχα.

Οι περισσότεροι ερευνητές υποστηρίζουν τη χρησιμότητα της μεθόδου για την επιβεβαίωση της παρουσίας υπνο-απνοϊκού συνδρόμου, όχι όμως και για τον αποκλεισμό του. Η ολονύχτια καταγραφή με το οξύμετρο στο σπίτι είναι σημαντική σε αυτή την κατεύθυνση, με την εκτίμηση του δείκτη αποκορεσμού του οξυγόνου (ODI: oxygen desaturation index) που είναι ο αριθμός των επεισοδίων αποκορεσμού ανά ώρα παρακολούθησης. Γενικότερα η παλμική οξυμετρία φαίνεται ότι είναι αξιόπιστη για τη μελέτη και την παρακολούθηση ασθενών με υπνο-απνοϊκό σύνδρομο, ιδιαίτερα εκείνων με μέτριου και σοβαρού βαθμού νόσο, όπως αυτή εκτιμάται κυρίως από τον δείκτη αναπνευστικής διαταραχής (RDI: respiratory disturbance index) που είναι ο αριθμός επεισοδίων άπνοιας-υπόπνοιας (AHI: apnoea-hypopnoea index) και των αναπνευστικών προσπαθειών που σχετίζονται με αφύπνιση (RERA) ανά ώρα ύπνου. Στους ασθενείς αυτούς, πράγματι, η μέθοδος έχει σχετικά υψηλή ειδικότητα, όμως η ευαισθησία της ποικίλλει σημαντικά και εξαρτάται από τεχνικούς παράγοντες, τον δείκτη μάζας σώματος (BMI) καθώς φαίνεται ότι η ακρίβεια της μεθόδου μειώνεται όταν ο BMI είναι μικρότερος από 25 και κυρίως από επίπεδο RDI που χρησιμοποιείται. Για $RDI > 25$ η αναφερόμενη ευαισθησία είναι 100% και η ειδικότητα 95%. Για τιμές $RDI > 15$ τα ποσοστά ευαισθησίας και ειδικότητας ανέρχονται στο 75% και 86%, αντίστοιχα και τέλος για $RDI > 5$ τα ποσοστά αυτά είναι 60% και 80%.²⁵⁻³⁰

4.4. Παρακολούθηση της οξυγόνωσης κατά τη διάρκεια επεμβατικών τεχνικών

Η παλμική οξυμετρία χρησιμοποιείται στη διάρκεια βρογχοσκόπησης και άλλων ενδοσκοπικών τεχνικών, καρδιακού καθετηριασμού κ.λπ., όπως επίσης κατά τη μεταφορά ασθενών που χρήζουν συμπληρωματικής χορήγησης οξυγόνου.^{1,3,9,10}

4.5. Παρακολούθηση ασθενών με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια

Σε αυτούς τους ασθενείς έχει παρατηρηθεί χαμηλή σχετικά ακρίβεια των μετρήσεων, με αποκλίσεις που φθάνουν το 4,1%. Η μέθοδος, πάντως, φαίνεται ότι είναι γενικά αξιόπιστη για

την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της οξυγονοθεραπείας σε πάσχοντες από αναπνευστικές παθήσεις που λαμβάνουν χρόνια οξυγονοθεραπεία ή βρίσκονται σε μη επεμβατικό μηχανικό αερισμό στο σπίτι. Σε ασθενείς με ΧΑΠ που ελάμβαναν χρόνια οξυγονοθεραπεία στο σπίτι βρέθηκε υψηλή συχνότητα επεισοδίων αποκορεσμού, με τιμές $SpO_2 < 90\%$ στη διάρκεια της 18ωρης παρακολούθησής τους, με σημαντικές διακυμάνσεις της συχνότητας μεταξύ των ασθενών και ποσοστό ψευδών μετρήσεων που αποδόθηκαν σε παράσιτα από κινήσεις γύρω στο 8%. Φαίνεται λοιπόν ότι σε πολλούς ασθενείς η κλασική προσέγγιση με ανάλυση των αερίων του αρτηριακού αίματος για την αξιολόγηση της οξυγονοθεραπείας στο σπίτι μπορεί να οδηγήσει σε ανακριβή εκτίμηση και υποθεραπευτικά επίπεδα κορεσμού. Και αυτό γιατί μια μέτρηση των αερίων αίματος έχει σχετικά χαμηλή ευαισθησία στην ανάδειξη υποξαιμίας σε όλη τη διάρκεια του 24ώρου σε ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια. Επιβεβαιώνεται έτσι η χρησιμότητα της παλμικής οξυμετρίας ιδιαίτερα με επανειλημμένες ολονύχτιες μετρήσεις, στην εκτίμηση της θεραπείας και στην παρακολούθηση αυτών των ασθενών. Η παλμική οξυμετρία, ακόμη, αποτελεί αξιόπιστη μέθοδο για την εκτίμηση της οξυγόνωσης σε ασθενείς με χρόνια αναπνευστικά νοσήματα, οι οποίοι πρόκειται να ταξιδέψουν αεροπορικώς, προκειμένου να καθορισθεί η ανάγκη συμπληρωματικής χορήγησης οξυγόνου κατά τη διάρκεια της πτήσης.^{1,3,7,31-35}

4.6. Δοκιμασίες άσκησης για την εκτίμηση της καρδιοαναπνευστικής λειτουργίας

Η παλμική οξυμετρία είναι απαραίτητη για την εκτίμηση και την παρακολούθηση της οξυγόνωσης στη διάρκεια δοκιμασιών άσκησης όπως και κατά τη διάρκεια των προγραμμάτων πνευμονικής αποκατάστασης. Έχει βρεθεί ότι παρά το γεγονός ότι ο βαθμός αποκορεσμού στη διάρκεια δοκιμασίας άσκησης σε πάσχοντες από διάμεση πνευμονική ίνωση εμφανίζει ευρείες διακυμάνσεις, φαίνεται ότι είναι χρήσιμος προγνωστικός δείκτης θνησιμότητας της νόσου. Σε ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια η θέση της μεθόδου στη διάρκεια δοκιμασιών άσκησης δεν έχει πλήρως διευκρινισθεί,

καθώς εμφανίζει μειωμένη αξιοπιστία με αποκλίσεις γύρω στο 1,7% και περαιτέρω αύξηση που φθάνει μέχρι και 4,1% όταν οι μετρήσεις προσαρμόζονται ως προς τα επίπεδα της καρβοξυαιμοσφαιρίνης.³⁶

4.7. Χορήγηση οξυγονοθεραπείας στο σπίτι

Ένα ιδιαίτερα σημαντικό ζήτημα αφορά στη θέση της παλμικής οξυμετρίας στην αξιολόγηση ασθενών για τη χορήγηση μακροχρόνιας οξυγονοθεραπείας στο σπίτι. Οι σύγχρονες οδηγίες συνιστούν τη χορήγηση οξυγόνου στο σπίτι σε ασθενείς με PaO₂ ίση ή μικρότερη από 55 mmHg ή κορεσμό ίσο ή χαμηλότερο από 88%, ενώ σε ειδικές περιπτώσεις οι τιμές αυτές μπορεί να αυξηθούν. Επειδή όμως, η πραγματική τιμή κορεσμού όπως μετράται με την ανάλυση των αερίων του αρτηριακού αίματος, μπορεί να διαφέρει αισθητά από τη μετρούμενη με το παλμικό οξύμετρο, χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή στην αξιολόγηση αυτών των ασθενών. Σε συγκριτική μελέτη με ταυτόχρονη μέτρηση των αερίων του αρτηριακού αίματος και του κορεσμού με παλμικό οξύμετρο, βρέθηκε ότι το 80% των ασθενών με PaO₂ ίση ή μικρότερη από 55 mmHg είχαν SpO₂ ίσο ή και μεγαλύτερο από 88%, γεγονός που σημαίνει ότι οι ασθενείς αυτοί θα αποκλείονταν από τη χορήγηση οξυγόνου στο σπίτι, αν μόνη μέθοδος αξιολόγησης ήταν η παλμική οξυμετρία. Σε παρόμοια μελέτη βρέθηκε ότι το 31% των ασθενών της μελέτης δεν θα πληρούσε τα κριτήρια χορήγησης οξυγόνου στο σπίτι με βάση μόνο τις μετρήσεις του κορεσμού με το οξύμετρο.³⁵⁻³⁸

4.8. Παιδιατρικοί ασθενείς

Η παλμική οξυμετρία έχει σημαντικές εφαρμογές στις περιπτώσεις πρόωρων νεογνών και ιδιαίτερα σε αυτά με λιγότερο από 28 εβδομάδες κύησης, τα οποία εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο υποξαιμίας αλλά και υπεροξίας στη διάρκεια της θεραπείας τους, με υψηλή ευαισθησία στις επιπτώσεις του οξειδωτικού στρες. Η υποξαιμία αυξάνει τον κίνδυνο ανωμαλιών της ανάπτυξης του νευρικού συστήματος και αμφιβληστροειδοπάθειας της προωρότητας. Η υπεροξία, από

την άλλη, προκαλεί αύξηση του κινδύνου αμφιβληστροειδοπάθειας με ανάπτυξη οπισθοφακικής ινοπλασίας καθώς και βρογχοπνευμονικής δυσπλασίας.

Τα επίπεδα ασφαλείας του κορεσμού σε οξυγόνο του αρτηριακού αίματος στα νεογνά δεν έχουν επακριβώς καθορισθεί λόγω της παρουσίας της εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης που έχει διαφορετική μεταφορική ικανότητα για το οξυγόνο και την ασταθή σχέση μεταξύ των μετρήσεων με το παλμικό οξύμετρο και του περιεχομένου σε οξυγόνο του αρτηριακού αίματος. Σημαντική είναι επίσης η θέση της παλμικής οξυμετρίας στις περιπτώσεις συγγενών καρδιοπαθειών. Η ευαισθησία της μεθόδου ανέρχεται στο 76,5% και η ειδικότητα στο 99,9% με ψευδώς θετικά αποτελέσματα 0,14%. Τιμές SpO₂ χαμηλότερες από 95% στο δεξιό άνω άκρο ή στο κάτω άκρο του νεογνού ή διαφορά στις μετρήσεις ανάμεσα στα μέλη μεγαλύτερη από 2% επιβάλλει τη διενέργεια υπερηχοκαρδιογραφήματος και αυξάνει την πιθανότητα ανάδειξης σημαντικής συγγενούς καρδιοπάθειας.³⁹⁻⁴²

5. Περιορισμοί στην εφαρμογή της παλμικής οξυμετρίας

Η παλμική οξυμετρία έχει αρκετούς και σημαντικούς περιορισμούς (πίν. 2), η γνώση των οποίων είναι απαραίτητη για τη σωστή και ασφαλή εφαρμογή της, αλλά και για την ορθολογική αξιολόγηση των μετρήσεων. Οι περιορισμοί αυτοί μπορεί να συνδέονται με τους ίδιους τους μηχανισμούς στους οποίους στηρίζεται η μέθοδος ή να αφορούν σε καταστάσεις που σχετίζονται με τους ασθενείς ή/και τη λειτουργία της συσκευής του παλμικού οξυμέτρου.

Ένας σημαντικός περιορισμός της παλμικής οξυμετρίας είναι η αδυναμία μέτρησης της μερικής πίεσης του διοξειδίου του άνθρακα, με συνέπεια την πιθανότητα παρουσίας σοβαρής υπερκαπνίας, παρά τη μέτρηση φυσιολογικού κορεσμού (SpO₂). Το γεγονός αυτό μπορεί να έχει σημαντικές επιπτώσεις, ιδιαίτερα στις περιπτώσεις ασθενών με αναπνευστική ανεπάρκεια τύπου II, καθώς και σε ασθενείς με μειωμένο αε-

Πίνακας 2. Περιορισμοί στην εφαρμογή της παλμικής οξύμετρίας

1. Παράσιτα από κινήσεις
2. Κακή τοποθέτηση της μήλης
3. Χαμηλή παροχή αίματος στην περιοχή τοποθέτησης της μήλης
4. Παρουσία παθολογικών αιμοσφαιρινών
5. Παρουσία ενδοαγγειακών χρωστικών
6. Υπέρχρωση του δέρματος
7. Βαφές νυχιών
8. Πληκτροδακτυλία
9. Φωτισμός του περιβάλλοντος
10. Υπερχολερυθριναιμία
11. Αναιμία

ρισμό όπως είναι συχνά οι μετεγχειρητικοί ασθενείς.^{1,3,5,7,9,10}

Ένας ακόμη σοβαρός περιορισμός της παλμικής οξύμετρίας είναι το γεγονός ότι λόγω της σιγμοειδούς μορφής της καμπύλης διάστασης αιμοσφαιρίνης-οξυγόνου, στο ανώτερο επίπεδο τμήμα της καμπύλης μπορεί να παρατηρηθούν μεγάλες διακυμάνσεις της μερικής πίεσης του οξυγόνου με μικρές μόνο μεταβολές στις τιμές του κορεσμού. Αντίθετα, στο κατακόρυφο τμήμα της καμπύλης μικρές μεταβολές της μερικής πίεσης του οξυγόνου, συνοδεύονται από μεγάλες διακυμάνσεις των τιμών του κορεσμού. Αυτός είναι ένας από τους λόγους της μειωμένης δυνατότητας ανίχνευσης υπεροξίας με το παλμικό οξύμετρο, γεγονός ιδιαίτερα σημαντικό στις περιπτώσεις πρόωρων νεογνών, όπως και ασθενών με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και υπερκαπνία, στους οποίους το υποξαιμικό ερέθισμα είναι πολύ σημαντικό για τη διέγερση των αναπνευστικών κέντρων. Επιπρόσθετα, η καμπύλη διάστασης του οξυγόνου επηρεάζεται και από μια σειρά άλλων παραγόντων, όπως είναι το pH, η θερμοκρασία, το 2,3-DPG και η PaCO₂. Η αύξηση των τιμών των παραγόντων αυτών, προκαλώντας μετατόπιση της καμπύλης διάστασης του οξυγόνου προς τα δεξιά, μεταβάλλει τη σχέση μεταξύ μιας δεδομένης τιμής PaO₂ και της τιμής κορεσμού στην οποία αντιστοιχεί. Τα αποτελέσματα των μετρήσεων με το παλμικό οξύμετρο επηρεάζονται επιπλέον από μια σειρά παραγόντων που σχετίζονται με καταστάσεις που μπορεί να αφορούν τόσο στη λειτουργία της συσκευής, όσο και στους ίδιους τους ασθενείς.^{9,10}

5.1. Παράσιτα από κινήσεις

Η επίπτωση των κινήσεων και της χαμηλής αιμάτωσης στις μετρήσεις με το παλμικό οξύμετρο βρέθηκε να είναι σημαντική, με ποσοστά απόκλισης $\pm 3\%$. Η ταυτόχρονη παρουσία παρασίτων από κινήσεις και χαμηλής αιμάτωσης, οδηγεί σε αύξηση του ποσοστού των ψευδών μετρήσεων σε πάνω από 35%, με αποκλίσεις μεγαλύτερες από 3%. Παρατηρήθηκε ακόμη ότι χονδροειδείς κινήσεις μπορεί να οδηγήσουν σε απώλεια σήματος, ενώ δονήσεις με συχνότητες οι οποίες εμπίπτουν στο φάσμα της καρδιακής συχνότητας (0,5–3,5 Hz) μπορεί να έχουν επίσης ως αποτέλεσμα εσφαλμένες μετρήσεις.^{41–46}

Τα σύγχρονα οξύμετρα διαθέτουν ειδικούς μηχανισμούς για τη διάκριση των κανονικών σημάτων από τα σήματα από παράσιτα λόγω κινήσεων, θορύβου ή χαμηλής παροχής αίματος. Ένας τέτοιος μηχανισμός είναι η δυνατότητα ανάδειξης, ταυτόχρονα με την τιμή του κορεσμού, μιας χαρακτηριστικής πληθυσμογραφικής κυματομορφής, που μπορεί να συμβάλει στη διάκριση σημάτων από παράσιτα από τα κανονικά σήματα. Με τους μηχανισμούς αυτούς επιτυγχάνεται μείωση του αριθμού των «προειδοποιητικών συναγερμών» και μείωση του ποσοστού «ψευδών συναγερμών», με ιδιαίτερα καλά αποτελέσματα στις περιπτώσεις μη ρυθμικών κινήσεων και τρόμου. Φαίνεται ακόμη ότι η μείωση του ουδού κορεσμού σε οξυγόνο για την έκλυση ηχητικής προειδοποίησης προκειμένου να περιορισθεί ο αριθμός των «ψευδών συναγερμών», μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της συχνότητας ανίχνευσης μόνο των πιο σοβαρών επεισοδίων υποξαιμίας. Η ικανότητα τέλος των παλμικών οξύμετρων αναγνώρισης παρασίτων από κινήσεις φαίνεται ότι εξαρτάται και από τη σχέση ανάμεσα στην επέλευση της κίνησης και την έναρξη της μέτρησης. Όταν η κίνηση προηγείται της έναρξης καταγραφής η μείωση της ικανότητας της συσκευής είναι μεγαλύτερη. Ακόμη στα νεογνίδια και τα μικρά παιδιά, που έχουν μικρότερα δάκτυλα με δυσχερέστερη εφαρμογή του αισθητήρα, τα παράσιτα μπορεί να είναι συχνότερα ενώ η κατάλληλη τοποθέτηση του αισθητήρα μπορεί να οδηγήσει στη μείωσή τους σε μεγάλο βαθμό. Έχουν αναφερθεί

ακόμη «ηλεκτρικά παράσιτα» κατά τη διάρκεια χειρουργικών επεμβάσεων με χρήση συσκευών ηλεκτροκαυτηριασμού, με αποτέλεσμα την εσφαλμένη ανίχνευση «παλμικών σημάτων» ή και τη μέτρηση ψευδώς χαμηλών τιμών κορεσμού. Η επίδραση του φαινομένου αυτού, που είναι παροδικό, περιοριζόμενο στη διάρκεια του καυτηριασμού, μπορεί να μειωθεί τοποθετώντας τον αισθητήρα όσο γίνεται πιο μακριά από το χειρουργικό πεδίο και το καλώδιο της σύνδεσής του με το οξύμετρο σε απόσταση από τη συσκευή ηλεκτροκαυτηριασμού.⁴¹⁻⁴⁶

5.2. Κακή τοποθέτηση της μήλης

Έχει ως αποτέλεσμα ψευδώς χαμηλές τιμές κορεσμού. Με το γεγονός αυτό συνδέεται και το «φαινόμενο της replebra», το οποίο οφείλεται στον μη επαρκή φωτισμό του φωτο-ανιχνευτή από την πηγή εκπομπής φωτός λόγω κακής τοποθέτησης της μήλης. Στις περιπτώσεις αυτές φαίνεται ότι, επειδή μια ποσότητα του εκπεμπόμενου φωτός εκτρέπεται παρακάμπτοντας τον φωτο-ανιχνευτή, μπορεί να έχουμε ψευδώς χαμηλές τιμές κορεσμού.^{1,3,9}

5.3. Χαμηλή παροχή αίματος στην περιοχή τοποθέτησης της μήλης

Οδηγεί συχνά σε ψευδώς χαμηλές τιμές κορεσμού, καθώς για τη λειτουργία του οξύμετρου είναι απαραίτητη η παρουσία παλμικού σήματος, προκειμένου η συσκευή να διακρίνει τη μεταβλητή από τη σταθερή συνιστώσα της απορροφώμενης ακτινοβολίας. Ψευδώς χαμηλές τιμές κορεσμού παρατηρούνται σε περιπτώσεις χαμηλής καρδιακής παροχής, υπότασης, περιφερικής αγγειακής νόσου όπως είναι η νόσος Raynaud, λήψης αγγειοσυσπαστικών φαρμάκων, επεμβάσεων αορτοστεφανιαίας παράκαμψης, υποογκαιμίας και υποθερμίας. Να σημειωθεί ότι η θερμοκρασία του σώματος μπορεί να προκαλέσει τη μετατόπιση της καμπύλης κορεσμού της οξυαιμοσφαιρίνης και τη μετακίνηση του φάσματος εξόδου της ΠΕΦ κατά 0,2 nm/βαθμό Κελσίου.

Στη διάρκεια χειρισμών Valsalva μπορεί να παρατηρηθεί μείωση του εύρους παλμού με αποτέλεσμα λανθασμένες μετρήσεις του οξύμετρου,

ενώ η παρουσία καρδιακής αρρυθμίας μπορεί να οδηγήσει σε εσφαλμένη επεξεργασία του σήματος και ψευδείς μετρήσεις, ιδιαίτερα σε πάσχοντες από κολπική μαρμαρυγή με ταχεία κοιλιακή ανταπόκριση. Στις περιπτώσεις χαμηλής αιμάτωσης ή κακής ποιότητας σήματος θα πρέπει να τοποθετείται η μήλη σε διαφορετικό σημείο για τη λήψη του καλύτερου δυνατού σήματος ή να χρησιμοποιείται παλμικό οξύμετρο ανάκλασης που φαίνεται να είναι λιγότερο ευαίσθητο στις επιδράσεις της χαμηλής περιφερικής αιμάτωσης. Τα χαμηλότερα όρια της μέσης συστολικής πίεσης για τη σωστή λειτουργία των παλμικών οξύμετρων κυμαίνονται, ανάλογα με τον τύπο της συσκευής, από 47,1 ($\pm 13,5$) mmHg μέχρι 36,0 ($\pm 3,5$) mmHg. Από μελέτες σε βαριά πάσχοντες με σοβαρές αιμοδυναμικές διαταραχές, φαίνεται ότι στις καταστάσεις αυτές η ακρίβεια του παλμικού οξύμετρου μειώνεται αισθητά, όμως ο βαθμός μείωσης της αιμάτωσης που συνοδεύεται από μείωση της ακρίβειας του οξύμετρου δεν έχει διευκρινιστεί. Σε καρδιοχειρουργικούς ασθενείς που βρίσκονταν σε κατάσταση υποθερμίας και χαμηλής παροχής, μόνο δύο από είκοσι συνολικά οξύμετρα είχαν ικανοποιητική ακρίβεια με απόκλιση περίπου 4% από τις αντίστοιχες μετρήσεις με CO-οξύμετρο, ενώ σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με αγγειοσυσπαστικές ουσίες, αποκλίσεις μεγαλύτερες από 4% παρατηρήθηκαν στο 37% των ασθενών. Από την άλλη σε περιπτώσεις σημαντικής υπεραιμίας των άκρων μπορεί να παρατηρηθεί η παρουσία «παλμικότητας» του φλεβικού και τριχοειδικού αίματος με αποτέλεσμα τη μείωση της ακρίβειας των μετρήσεων. Έχει ακόμη βρεθεί ότι η τοποθέτηση του αισθητήρα κοντά στο σημείο έγχυσης στη διάρκεια μετάγγισης αίματος, μπορεί να οδηγήσει σε παροδική μείωση της τιμής του κορεσμού.^{46,47}

5.4. Παρουσία παθολογικών αιμοσφαιρινών

Παρουσία ανθρακυλαιμοσφαιρίνης και μεθαιμοσφαιρίνης σε υψηλά επίπεδα έχει ως αποτέλεσμα ψευδείς τιμές κορεσμού. Πράγματι επειδή με την παλμική οξύμετρία ανιχνεύονται όπως είδαμε μόνο δύο είδη αιμοσφαιρίνης, η δεοξυαιμοσφαιρίνη και η οξυαιμοσφαιρίνη και δεδομένου ότι η ανθρακυλαιμοσφαιρίνη (COHb) και η

μεθαιμοσφαιρίνη (MetHb) έχουν παρεμφερή φάσματα απορρόφησης της φωτεινής ακτινοβολίας με αυτές, υψηλά επίπεδα COHb και MetHb, μπορεί να επηρεάσουν σημαντικά τις μετρήσεις με το οξύμετρο. Η ανθρακυλαιμοσφαιρίνη επειδή έχει το ίδιο σχεδόν φάσμα απορρόφησης του φωτός με την οξυαιμοσφαιρίνη, ανιχνεύεται από το οξύμετρο σαν οξυαιμοσφαιρίνη και έτσι οδηγεί σε ψευδώς υψηλές τιμές κορεσμού. Σε μη καπνιστές τα επίπεδα της COHb είναι μικρότερα του 2%, ενώ στους καπνιστές μπορεί να ανέρχονται στο 10–20%.

Έχει βρεθεί ότι για κάθε 1% αύξηση των επιπέδων της ανθρακυλαιμοσφαιρίνης το παλμικό οξύμετρο υπερεκτιμά την πραγματική τιμή κορεσμού κατά 1%. Το γεγονός αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό αν λάβουμε υπόψη ότι το 50% των τσιγάρων που καπνίζονται έχουν συγκέντρωση ανθρακυλαιμοσφαιρίνης γύρω στο 6%. Η απόκλιση των μετρήσεων του κορεσμού με το παλμικό οξύμετρο, συγκριτικά με την ανάλυση των αερίων αρτηριακού αίματος βρέθηκε σημαντικά μεγαλύτερη στους καπνιστές σε σχέση με τους μη καπνιστές ($5,6 \pm 3,1$ έναντι $2,1 \pm 2,1$). Προτείνεται μάλιστα η αναπροσαρμογή των μετρούμενων τιμών του SrO_2 με βάση ειδικό μαθηματικό τύπο, για την αύξηση της ακρίβειας της παλμικής οξυμετρίας στους καπνιστές.

Η μεθαιμοσφαιρίνη απορροφά τις ίδιες περιόδους ποσότητες φωτεινής ακτινοβολίας στο φάσμα του ερυθρού και κοντά στο φάσμα του υπέρυθρου φωτός. Επειδή λοιπόν σχέση μεταβλητής (AC) και σταθερής (DC) συνιστώσας της απορροφώμενης φωτεινής ακτινοβολίας στα συγκεκριμένα μήκη κύματος ίση με 1 ($R=1$) αντιστοιχεί σε κορεσμό 85%, υψηλές συγκεντρώσεις μεθαιμοσφαιρίνης έχουν ως αποτέλεσμα τιμή κορεσμού μετρούμενη με το παλμικό οξύμετρο γύρω στο 85%. Δηλαδή, στις περιπτώσεις σοβαρής μεθαιμοσφαιριναιμίας, με το παλμικό οξύμετρο μετρώνται ψευδώς χαμηλές τιμές κορεσμού όταν η πραγματική τιμή κορεσμού είναι μεγαλύτερη από 85% και ψευδώς υψηλότερες τιμές κορεσμού όταν η πραγματική του τιμή είναι μικρότερη από 85%. Αυξημένα επίπεδα μεθαιμοσφαιρίνης έχουν λοιπόν ως αποτέλεσμα την υπερεκτίμηση ή την υποεκτίμηση του κορεσμού

σε οξυγόνο, ανάλογα με τις πραγματικές τιμές του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης.^{1,7,48–50} Η παρουσία εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης (HbF), τέλος, δεν φαίνεται να επηρεάζει τις μετρούμενες τιμές κορεσμού.

5.5. Παρουσία ενδαγγειακών χρωστικών

Η παρουσία ουσιών όπως το μπλε του μεθυλενίου και η ινδοκυανίνη, οδηγεί σε ψευδώς χαμηλές τιμές κορεσμού λόγω της υψηλής απορροφητικότητας των ουσιών αυτών στα 660 nm.^{50,51}

5.6. Υπέρχρωση του δέρματος

Σε φυσιολογικά επίπεδα οξυγόνου το χρώμα του δέρματος δεν φαίνεται να επηρεάζει τις μετρήσεις με το παλμικό οξύμετρο. Αντίθετα, σε χαμηλές τιμές κορεσμού, ιδιαίτερα χαμηλότερες από 90%, το πολύ σκούρο χρώμα του δέρματος μπορεί να έχει ως συνέπεια ψευδώς χαμηλές τιμές κορεσμού. Η ακρίβεια των μετρήσεων είναι μικρότερη στους μαύρους ασθενείς σε σύγκριση με τους λευκούς. Η απόκλιση πράγματι είναι μεγαλύτερη στους μαύρους ασθενείς ($3,3 \pm 2,7\%$ έναντι $2,2 \pm 1,8\%$ στους λευκούς), ενώ στους μαύρους επίσης παρατηρούνται συχνότερα τιμές απόκλισης μεγαλύτερες από 4%. Το φαινόμενο αυτό δεν έχει πλήρως διευκρινισθεί, φαίνεται όμως ότι η υπέρχρωση του δέρματος έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της έντασης του σήματος. Πιθανότατα ακόμη το φως που εκπέμπεται από την ΠΕΦ ακολουθεί την οδό των χαμηλότερων αντιστάσεων και φτάνει στον φωτοανιχνευτή χωρίς να έρχεται σε πλήρη επαφή με το αγγειακό δίκτυο του ασθενούς στην περιοχή της μήλης.⁵²

5.7. Βαφές νυχιών

Σε παλαιότερες μελέτες αναφέρεται ότι η ακρίβεια των παλμικών οξυμέτρων επηρεάζεται από ορισμένα χρώματα βαφής νυχιών, κυρίως από αυτές που απορροφούν τη φωτεινή ακτινοβολία στα ίδια μήκη κύματος με την οξυ- και τη δεοξυαιμοσφαιρίνη. Έτσι το μπλε και το πράσινο χρώμα οδηγούν σε ψευδώς χαμηλές τιμές κορεσμού λόγω της απορροφητικότητάς τους στα 660 nm, ενώ το μαύρο μειώνει τις τιμές κορεσμού σε μικρότερο βαθμό και τέλος το κόκκινο

που δεν απορροφά στα συγκεκριμένα μήκη κύματος δεν φαίνεται να επηρεάζει τις μετρήσεις. Νεότερες μελέτες με τη χρήση των σύγχρονων παλμικών οξυμέτρων υποστηρίζουν ότι οι μετρήσεις δεν επηρεάζονται ουσιαστικά από τις βαφές των νυχιών τουλάχιστον στους ασθενείς με μέτρια υποξαιμία. Το γεγονός αυτό φαίνεται ότι συνδέεται με τις καλύτερες τεχνικές δυνατότητες και τη μεγαλύτερη «φωτεινότητα» των σύγχρονων, εξελιγμένων παλμικών οξυμέτρων. Ωστόσο σε ασθενείς με σοβαρότερου βαθμού υποξαιμία, χαμηλή καρδιακή παροχή κ.λπ., η επίδραση στις μετρήσεις των βαφών των νυχιών όπως και των τεχνητών νυχιών μπορεί να είναι περισσότερο σημαντική.

Η παρουσία ονυχομυκητίασης με τη δημιουργία ενός κιτρινόφαιου χρώματος από τους μύκητες, μπορεί να οδηγήσει σε ψευδώς χαμηλές τιμές κορεσμού.⁵³⁻⁵⁵

5.8. Πληκτροδακτυλία

Όταν χρησιμοποιείται παλμικό οξύμετρο με δακτυλική μήλη η παρουσία πληκτροδακτυλίας οδηγεί σε ψευδώς χαμηλές τιμές κορεσμού, με αποκλίσεις που μπορεί να ξεπερνούν το 8%. Στις περιπτώσεις αυτές συνιστάται η χρήση διαφορετικού τύπου μήλης (π.χ. στο λοβίο του αυτιού).^{3,10}

5.9. Φωτισμός του περιβάλλοντος

Ο φυσικός φωτισμός δεν επιδρά στις μετρήσεις, ενώ λαμπτήρες ξένου, λαμπτήρες φθορισμού ή υπέρυθρου φως, όπως και το πολύ έντονο ηλιακό φως ίσως οδηγήσουν σε ψευδώς χαμηλές τιμές κορεσμού. Φαίνεται πάντως ότι οι παρατηρούμενες αποκλίσεις δεν είναι στατιστικά σημαντικές και συνήθως δεν έχουν κλινική σημασία.^{1,3}

5.10. Υπερχοληρυθριναιμία

Η παρουσία της δεν φαίνεται να επηρεάζει τις μετρήσεις. Διάφορες μελέτες ανέφεραν αποκλίσεις 2,9% σε ασθενείς με υπερχοληρυθριναιμία έναντι 1,7% στις ομάδες ελέγχου, όμως η προσαρμογή των μετρήσεων ως προς τα επίπεδα της COHb οδήγησε σε εξάλειψη αυτής της διαφοράς.⁵⁶

5.11. Αναιμία

Η παρουσία σοβαρής αναιμίας (αιμοσφαιρίνη <5 g/dL) μπορεί να επηρεάσει την ακρίβεια των μετρήσεων. Σε ασθενείς με φυσιολογικές τιμές κορεσμού και αναιμία (Hb:5,2±0,3 g/dL), οι μετρήσεις με την παλμική οξυμετρία είναι ακριβείς, με απόκλιση 0,53%. Όμως η ακρίβεια της μεθόδου σε υποξαιμικούς ασθενείς με αναιμία δεν έχει ακόμη διευκρινισθεί. Επιπλέον, στους πάσχοντες από δρεπανοκυτταρική αναιμία (παρουσία HbS), παρατηρείται μειωμένη ακρίβεια, με αποκλίσεις που κυμαίνονται από 4,5% μέχρι και 8%, με υποεκτίμηση των τιμών κορεσμού, γεγονός που αποδίδεται στη μετατόπιση προς τα δεξιά της καμπύλης διάστασης του οξυγόνου που παρατηρείται σε αυτούς τους ασθενείς. Φαίνεται ακόμη ότι στη διάρκεια αγγειοαποφρακτικών κρίσεων, με τη συσσώρευση πολυμερών της HbS και τον σχηματισμό δύσκαμπτων ερυθρών αιμοσφαιρίων, οι παρατηρούμενες διαταραχές της αιματικής ροής στα άκρα, όπως και η παγίδευση των ερυθρών αιμοσφαιρίων στα πνευμονικά τριχοειδή, μπορεί να συμβάλουν στη μέτρηση ψευδώς χαμηλών τιμών κορεσμού.⁵⁷⁻⁵⁹

6. Επιπλοκές της παλμικής οξυμετρίας

Οι επιπλοκές της παλμικής οξυμετρίας δεν είναι συχνές και περιλαμβάνουν κυρίως την πρόκληση εγκαυμάτων από κακή λειτουργία του ηλεκτρονικού κυκλώματος της συσκευής, βλάβες από πίεση και νέκρωση ιστών, που οφείλονται συνήθως σε κακή τοποθέτηση της μήλης (ιδιαίτερα τύπου δακτυλιδιού) ή και τη μη συχνή αλλαγή της θέσης της. Οι τελευταίες αυτές επιπλοκές παρατηρούνται κυρίως σε ασθενείς με κακή περιφερική αιμάτωση, σε ασθενείς που λαμβάνουν αγγειοσυσπαστικά φάρμακα και σε αυτούς με νοσήματα που προδιαθέτουν στην ανάπτυξη τέτοιου τύπου βλαβών. Έχουν επίσης αναφερθεί εγκαύματα στη θέση τοποθέτησης της μήλης ύστερα από φωτοδυναμικές θεραπείες, οι οποίες όπως είναι γνωστό συνοδεύονται από σημαντική και παρατεταμένη φωτοευαισθησία του δέρματος, καθώς και κατά τη διενέργεια τομογραφίας μαγνητικού συντονισμού (MRI).^{9,10,60}

Τέλος παρά το γεγονός ότι υπάρχει κίνδυνος μικροβιακής επιμόλυνσης της μήλης και πράγματι σε μελέτη με αισθητήρες πολλαπλών χρήσεων τα ποσοστά επιμόλυνσης ανέρχονταν στο 66%, δεν υπάρχουν σαφείς αναφορές για μετάδοση λοιμώξεων από τα παλμικά οξύμετρα. Για τον έλεγχο του δυνητικού αυτού κινδύνου μετάδοσης λοιμώξεων, έχουν προταθεί η χρησιμοποίηση

μήλης μίας χρήσης, ιδιαίτερα στις περιπτώσεις ανοσοκατεσταλμένων ασθενών, η εφαρμογή ειδικών πρωτοκόλλων απολύμανσης και η χρήση αισθητήρων με προστατευτικό κάλυμμα, του οποίου η επίδραση στην ακρίβεια των μετρήσεων αν και μπορεί να είναι περισσότερο εμφανής στη διάρκεια υποξαιμίας, δεν φαίνεται να είναι κλινικά σημαντική.^{60,61}

Βιβλιογραφία

- Jubran A. "Pulse oximetry." *Applied Physiology in Intensive Care Medicine*. Springer Berlin Heidelberg, 2009:45–48
- Sinex JE. Pulse oximetry: Principles and limitations. *Am J Emerg Med* 1999, 17:59–67
- Pretto JJ, Roebuck T, Beckert L et al. Clinical use of pulse oximetry: official guidelines from the Thoracic Society of Australia and New Zealand. *Respirology* 2014, 19:38–46
- Bowton DL, Scuderi PE, Haponik EF. The incidence and the effect on outcome of hypoxemia in hospitalized medical patients. *Am J Med* 1994, 97:38–45
- Bota GW, Rowe BH. Continuous monitoring of oxygen saturation in prehospital patients with severe illness: the problem of unrecognized hypoxemia. *J Emerg Med* 1995, 13:305–311
- Sittichanbuncha Y, Savatmongkornkul S, Jawroongrit P et al. Low oxygen saturation is associated with pre-hospital mortality among non-traumatic patients using emergency medical services: A national database of Thailand. *Turk J Emerg Med* 2015, 15:113–115
- Hanning CD, Alexander-Williams JM. Pulse oximetry: a practical review. *BMJ* 1995, 311:367–370
- Mower WR, Sachs C, Nicklin EL et al. Effect of routine emergency department triage pulse oximetry screening on medical management. *Chest* 1995, 108:1297–1302
- Ortega R, Hansen CJ, Elterman K et al. Videos in clinical medicine. Pulse oximetry. *N Engl J Med* 2011, 364:e33
- Barker SJ, Curry J, Redford D et al. Measurement of Carboxyhemoglobin and Methemoglobin by Pulse Oximetry a Human Volunteer Study. *Anesthesiology* 2007, 107:863
- Zaouter C, Zavorsky GS. The measurement of carboxyhemoglobin and methemoglobin using a non-invasive pulse CO-oximeter. *Respir Physiol Neurobiol* 2012, 182:88–92
- Cannesson M, Talke P. Recent advances in pulse oximetry. *F1000 Med Rep* 2009, 1:66
- Summers RL, Anders R, Woodward LH et al. Effect of routine pulse oximetry measurements on emergency department triage classification. *Am J Emerg Med* 1998, 16:5–7
- Goodman LP, Wolken FR. Παλμική οξύμετρία. Στο: Polly E, Parsons-John E (eds) *Heffner: Secrets πνευμονολογίας και θεραπευτικής του αναπνευστικού*. Εκδόσεις Πασχαλίδης Αθήνα, 2004, 8:82–88
- Kamat V. Pulse oximetry. *Indian J Anaesth* 2002, 46:261–268
- Kendrick AH, Wiltshire N, Catterall JR. Effect of signal averaging time (TSA) on-line pulse oximetry used for overnight sleep recording. *Am J Respir Crit Care Med* 1996, 153:A 714
- Farre R, Montserrat JM, Ballester E et al. Importance of the pulse oximeter averaging time when measuring oxygen desaturation in sleep apnea. *Sleep* 1998, 21:386–390
- Jensen LA, Onyskiw JE, Prasad NG. Meta-analysis of arterial oxygen saturation monitoring by pulse oximetry in adults. *Heart-Lung* 1998, 27:387–408
- Chiappini F, Fuso L, Pistelli R. Accuracy of pulse oximeter in the measurement of the oxyhaemoglobin saturation. *Eur Respir J* 1998, 11:716–719
- Perkins GD, McAuley DF, Giles S et al. Do changes in pulse oximeter oxygen saturation predict equivalent changes in arterial oxygen saturation? *Crit Care* 2003, 7:R67–R71
- Eichhorn JH. Pulse oximetry monitoring and late postoperative hypoxemia in the general care floor. *J Clin Monit Comput* 1998, 14:49–55
- Pedersen T, Dyrland-Pedersen B, Moller AM. Pulse oximetry for perioperative monitoring. Systematic review of randomized, controlled trials. *Anesth Analg* 2003, 96:426–431
- Pedersen T, Nicholson A, Hovhannisyantsyan K et al. *Pulse oximetry for perioperative monitoring*. The Cochrane Library, 2014
- Van de Louw A, Cracco C, Cerf C et al. Accuracy of pulse oximetry in the intensive care unit. *Intens Care Med* 2001, 27:1606–1613
- Levy P, Pepin JL, Deschaux-Blanc C et al. Accuracy of oximetry for detection of respiratory disturbances in sleep apnea syndrome. *Chest* 1996, 109:395–399
- Netzer N, Eliasson AH, Netzer C et al. Overnight pulse oximetry for sleep-disordered breathing in adults: a review. *Chest* 2001, 120:625–633
- Wiltshire N, Kendrick AH, Catterall JR. Home oximetry studies for diagnosis of sleep apnea/hypopnea syndrome. Limitation of memory storage capabilities. *Chest* 2001, 120:384–389
- Golpe R, Jimenez A, Carpizo R et al. Utility of home oximetry as a screening test for patients with moderate to severe symptoms of obstructive sleep apnea. *Sleep* 1999, 22:932–937
- Brown Lee K. Υπνο-απνοϊκά σύνδρομα. In: Polly E, Parsons-John E (eds) *Heffner Secrets - Πνευμονολογίας και θεραπείας του αναπνευστικού*. Εκδόσεις Πασχαλίδης, Αθήνα 2004, 49: 431–446
- Vázquez JC, Tsai WH, Flemons WW et al. Automated analysis of digital oximetry in the diagnosis of obstructive sleep apnoea. *Thorax* 2000, 55:302–307
- Pilling J, Cutaia M. Ambulatory oximetry monitoring in patients with severe COPD. *Chest* 1999, 116:314–321

32. McGovern JP, Sasse SA, Stansbury DW et al. Comparison of oxygen saturation by pulse oximetry and co-oximetry during exercise testing in patients with COPD. *Chest* 1996, 109:1151–1155
33. Brijker F, van den Elshout FJ et al. Underestimation of nocturnal hypoxemia due to monitoring conditions in patients with COPD. *Chest* 2001, 119:1820–1826
34. Lewis CA, Eaton TE, Fergusson W et al. Home overnight pulse oximetry in patients with COPD: More than one recording may be needed. *Chest* 2003, 123:1127–1133
35. Hagarty EM, Langbein W, Skorodin MS et al. Use of pulse oximetry to determinate oxygen prescription for hypoxemic patients with COPD. *Respir Care* 1996, 41:30–36
36. Carone M, Patessio A, Appendini L et al. Comparison of invasive and non-invasive saturation monitoring in pre scribing oxygen during exercise n COPD patients. *Eur Respir J* 1997, 10:446–451
37. Roberts CM, Franklin J, O'Neill A et al. Screening patients in general practice with COPD for long-term domiciliary oxygen requirement using pulse oximetry. *Respir Med* 1998, 92:1265–1268
38. Fussell KM, Ayo DS, Branca P et al. Assessing need for long-term oxygen therapy: a comparison of conventional evaluation and measures of ambulatory oximetry monitoring. *Respir Care* 2003, 48:115–119
39. Thangaratinam S, Brown K, Zamora J et al. Pulse oximetry screening for critical congenital heart defects (CCHD) in asymptomatic newborns: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012, 379:2459–2464
40. Ewer AK, Granelli AD, Manzoni P et al. Pulse oximetry screening for congenital heart defects. *Lancet* 2013, 382:856–857
41. Paky F, Koeck CM. Pulse oximetry in ventilated preterm newborns: reliability of detection of hyperoxemia and hypoxemia, and feasibility of alarm settings. *Acta Paediatr* 1995, 84:613–616
42. Bohnhorst B, Peter CS, Poets CF. Detection of hyperoxemia in neonates: data from three new pulse oximeters. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002, 87:F217–219
43. Barker SJ, Shah NK. Effects of motion on the performance of pulse oximeters in volunteers. *Anesthesiology* 1997, 86:101–108
44. Gehring H, Hornberger C, Matz H et al. The effects of motion artifact and low perfusion on the performance of a new generation of pulse oximeters in volunteers undergoing hypoxemia. *Respir Care* 2002, 47:48–60
45. Trivedi NS, Ghouri AF, Shah NK et al. Effects of motion, ambient light, and hypoperfusion on pulse oximeter function. *J Clin Anesth* 1997, 3:179–183
46. Barker SJ. The performance of six “motion-resistant” pulse oximeters during motion, hypoxemia, and low perfusion in volunteers. *ASA* 2001:A–587 (abstracts)
47. Hummler HD, Pohlandt F, Franz AR. Pulse oximetry during low perfusion caused by emerging pneumonia and sepsis in rabbit. *Crit Care Med* 2002, 30:2501–2508
48. Hampson NB. Pulse oximetry in severe carbon monoxide poisoning. *Chest* 1998, 114:1036–1041
49. Gomez J, Mota S, Casan P et al. Pulse oximetry in smokers. *Respir Med* 1998, 92:989–990
50. Glass KL, Dillard TA, Phillips YY et al. Pulse oximetry correction for smoking exposure. *Mil Med* 1996, 161:273–276
51. Salto S, Fukura H, Shimada H et al. Prolonged interference of blue dye “patent blue” with pulse oximetry readings. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995, 89:268–269
52. Adler JN, Hughes LA, Vivilecchia R et al. Effect of skin pigmentation on pulse oximetry accuracy in the emergency department. *Acad Emerg Med* 1998, 5:965–970
53. Rodden AM, Spicer L, Diaz VA et al. Does fingernail polish affect pulse oximeter readings? *Intens Crit Care Nurs* 2007, 23:51–55
54. Hinkelbein J, Genzwuerker HV, Sogl R et al. Effect of nail polish on oxygen saturation determined by pulse oximetry in critically ill patients. *Resuscitation* 2007, 72:82–91
55. Çiçek HS, Gümüş S, Deniz Ö et al. Effect of nail polish and henna on oxygen saturation determined by pulse oximetry in healthy young adult females. *Emerg Med J* 2011, 28:783–785
56. Chelluri L, Snyder JV, Bird JR. Accuracy of pulse oximetry in patients with hyperbilirubinemia. *Respir Care* 1991, 36:1383–1386
57. Ortiz FO, Aldrich TK, Nagel RL et al. Accuracy of pulse oximetry in sickle cell disease. *Am J Respir Care Med* 1999, 159:447–451
58. Fitzgerald RK, Johnson A. Pulse oximetry in sickle cell anemia. *Crit Care Med* 2001, 29:1803–1806
59. Comber JT, Lopez BL. Evaluation of pulse oximetry in sickle cell anemia patients presenting to the emergency department in acute vaso-occlusive crisis. *Am J Emerg Med* 1996, 14:16–18
60. Radu A, Zellweger M, Grosjean P et al. Pulse oximeter as a cause of skin burn during photodynamic therapy. *Endoscopy* 1999, 31:831–833
61. Cheung P, Hardman JG, Whiteside R. The effect of a disposable probe cover on pulse oximetry. *Anaesth Intensive Care* 2002, 30:211–214

Iatriki 2016, 105(1-6):55-67

Iatriki 2016, 105(1-6):55-67

Θεραπευτικά σχήματα χωρίς ιντερφερόνη σε ασθενείς με HCV λοίμωξη και νεφρική δυσλειτουργία ή μεταμόσχευση νεφρού

Χρ. Μάντσιου,¹ Ευ. Χολόγκιτας,¹
Χρ. Πιπιλί,² Γ.Β. Παπαθεοδωρίδης³

¹Δ' Παθολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή ΑΠΘ, Ιπποκράτειο Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης, ²Νεφρολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Queen Elizabeth, Ηνωμένο Βασίλειο, ³Γαστρεντερολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Λαϊκό Γενικό Νοσοκομείο, Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Η θεραπεία των ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο (XNN) και χρόνια ηπατίτιδα C (XHC) διαφέρει από αυτήν που εφαρμόζεται στον πληθυσμό των ασθενών με XHC χωρίς νεφρική δυσλειτουργία, ιδιαίτερα όταν ο ρυθμός σπειροματικής διήθησης (GFR) είναι <30 mL/min, καθώς η χρήση της σοφοσμπουβίρης, ενός από τα βασικά νεότερα αντι-ικα φάρμακα, αντενδείκνυται. Δεδομένου ότι τα αντι-ικα σχήματα χωρίς ριμπαβιρίνη προτιμώνται στη XNN, ο συνδυασμός ελμπασβίρης/γκραζοπρεβίρης προτιμάται στους ασθενείς με XHC με γονότυπο 1 ή 4 και ο συνδυασμός ομπιτασβίρης/παριταπρεβίρης και ντασαμπουβίρης σε ασθενείς με γονότυπο 1b για 12 εβδομάδες. Σχήματα που έχουν ως βάση τη σοφοσμπουβίρη έχουν χρησιμοποιηθεί στην καθημερινή κλινική πράξη παρόλο που η σοφοσμπουβίρη αντενδείκνυται σε ασθενείς με GFR<30 mL/min. Φαίνεται ότι η πρακτική αυτή έχει καλή συνολική ασφάλεια με μόνο 6% των ασθενών με XNN να διακόπτουν την αγωγή, 3,4% των ασθενών να εμφανίζουν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, ενώ τα ποσοστά της μακροχρόνιας ιολογικής ανταπόκρισης σε ασθενείς με XNN είναι συγκρίσιμα με τα αντίστοιχα των ασθενών με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Οι συστάσεις για θεραπεία σε αυτούς που υπεβλήθησαν σε επιτυχή μεταμόσχευση νεφρού είναι ίδιες με αυτές των ασθενών με XHC λαμβάνοντας υπ' όψιν πιθανές αλληλεπιδράσεις φαρμάκων και την τιμή του GFR πριν την έναρξη της θεραπείας.

Λέξεις ευρετηρίου Χρόνια λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας C, νεφρός, μεταμόσχευση νεφρού, άμεσα δρώντες αντι-ικαί παράγοντες, ρυθμός σπειροματικής διήθησης, ηπατίτιδα C.

Αλληλογραφία: Ευ. Χολόγκιτας, Ιπποκράτειο Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης, Κωνσταντινουπόλεως 49, 546 42 Θεσσαλονίκη, e-mail: cholongitas@yahoo.gr

Interferon-free regimens in patients with HCV infection and renal dysfunction or kidney transplantation

Chr. Mantsiou,¹ Ev. Cholongitas,¹
Chr. Pipili,² G.V. Papatheodoridis³

¹4th Department of Internal Medicine, Medical School of Aristotle University, Hippokraton General Hospital of Thessaloniki, ²Division of Nephrology, Queen Elizabeth University Hospital, UK, ³Department of Gastroenterology, Medical School of National and Kapodistrian University of Athens, Laiko General Hospital, Athens, Greece

ABSTRACT Treatment of patients with chronic kidney disease (CKD) and chronic hepatitis C (CHC) differs from that used in the general CHC population mostly when glomerular filtration rate (GFR) is below 30 mL/min, as sofosbuvir, the backbone of several current regimens, is officially contraindicated. Given that ribavirin free regimens are preferable in CKD, elbasvir/grazoprevir is offered in CHC patients with genotype 1 or 4 and ombitasvir/paritaprevir and dasabuvir in genotype 1b for 12 wk. In this setting, sofosbuvir-based regimens are often used, despite sofosbuvir contraindication. It seems to have good overall safety with only 6% or 3.4% of CKD patients to discontinue therapy or develop serious adverse events without drug discontinuation, while sustained virological response (SVR) rates with sofosbuvir based regimens in CKD patients appear to be comparable with SVR rates in patients with normal renal function. Treatment recommendations for kidney transplant recipients are the same with those for patients with CHC, taking into consideration potential drug-drug interactions and baseline GFR before treatment initiation.

Key words Chronic hepatitis C virus infection, kidney, kidney transplantation, direct acting antiviral agents, glomerular filtration rate, hepatitis C.

Corresponding author: Ev. Cholongitas, Hippokraton General Hospital of Thessaloniki, 49 Konstantinopoleos street, GR-546 42 Thessaloniki, Greece, e-mail: cholongitas@yahoo.gr

1. Εισαγωγή

Η συχνότητα της λοίμωξης με τον ιό της ηπατίτιδας C (HCV) στους ασθενείς υπό αιμοδιάλυση κυμαίνεται από 10% έως 25%.¹ Η χρόνια ηπατίτιδα C (ΧΗC) έχει συσχετισθεί με υψηλή νοσηρότητα και μειωμένη επιβίωση στους ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία αλλά και σε αυτούς που υπεβλήθησαν σε μεταμόσχευση νεφρού.² Η θεραπεία έναντι του HCV σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία αποτελούσε ένα πολύπλοκο και αμφιλεγόμενο θέμα πριν την εισαγωγή στη θεραπευτική φαρέτρα των άμεσα δρώντων αντι-ιικών φαρμάκων (DAAs). Η ιντερφερόνη α (IFN) ή η πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη (PEG-IFN) με ή χωρίς χαμηλές δόσεις ριμπαβιρίνης (RBV) (200–400 mg τρεις φορές την εβδομάδα) είχε συσχετισθεί με χαμηλή πιθανότητα επίτευξης μακροχρόνιας ιολογικής ανταπόκρισης (SVR) και σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες³ όπως οξεία απόρριψη ανθεκτική στα στεροειδή στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος.⁴

Γενικά, η εισαγωγή των πρώτης γενιάς DAAs (τελαπρεβίρη και μποσεπρεβίρη) βελτίωσε τα ποσοστά SVR στους ασθενείς με ΧΗC με γονότυπο 1 αλλά δεν βελτίωσε ουσιαστικά τα θεραπευτικά αποτελέσματα ασθενών με ΧΗC και νεφρική δυσλειτουργία ή μεταμόσχευση νεφρού.⁵ Καταρχήν, και η τελαπρεβίρη και η μποσεπρεβίρη έπρεπε να χρησιμοποιηθούν σε συνδυασμό με PEG-IFN και RBV, έχοντας ως αποτέλεσμα την πιθανή εμφάνιση σημαντικών ανεπιθύμητων ενεργειών από τη χρήση των PEG-IFN και RBV. Επίσης, η χρήση και των δύο φαρμάκων προκάλούσε σε ορισμένες περιπτώσεις σοβαρή αναιμία, η χρήση της τελαπρεβίρης εξάνθημα και κνησμό, ενώ της μποσεπρεβίρης δυσγευσία. Επιπλέον, η επιδείνωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR) έχει αναφερθεί σε περίπου 5% των ασθενών με ΧΗC που έλαβαν θεραπευτικά σχήματα βασιζόμενα στην τελαπρεβίρη ή στη μποσεπρεβίρη, ιδιαίτερα αν είχαν επιπλέον παράγοντες κινδύνου για εκδήλωση νεφρικής ανεπάρκειας (π.χ. αρτηριακή υπέρταση).^{6,7}

Μετά το 2014, τα νεότερα DAAs εγκρίθηκαν για τη θεραπεία της ΧΗC. Αυτά περιλαμβάνουν έναν νουκλεοτιδικό ανάλογο NS5B αναστολέα της πολυμεράσης, τη σοφοσμπουβίρη (δισκίο των 400 mg, Sovaldi®, Gilead),⁸ έναν αναστολέα πρωτεάσης NS3/4, τη σιμεπρεβίρη (δισκίο των 150 mg,

Olysis®, Janssen),⁹ τον NS5A αναστολέα, ντακλατασβίρη (δισκίο των 60 mg, Dankliza®, Bristol-Myers Squibb),¹⁰ τον fixed συνδυασμό ενός NS5A αναστολέα, της λεντιπασβίρης, με σοφοσμπουβίρη (δισκίο των 90/400 mg, Harvoni®, Gilead),¹¹ τον fixed συνδυασμό ενός NS5A αναστολέα, της ομπιτασβίρης με έναν NS3/4 αναστολέα πρωτεάσης, την παριταπρεβίρη, ενισχυμένο με ριτοναβίρη (δισκίο των 12,5/75 ανά 50 mg, Viekirax®, Abbvie), με έναν μη νουκλεοσ(τ)ιδικό ανάλογο NS5B αναστολέα πολυμεράσης, ντασαμπουβίρη (δισκίο των 250 mg, Exviera®, Abbvie),¹² τον fixed συνδυασμό ενός NS5A αναστολέα, την ελμπασβίρη, με έναν NS3/4 αναστολέα πρωτεάσης, τη γκραζοπρεβίρη (δισκίο των 50/100 mg, Zepatier®, Merck)¹³ και τον fixed συνδυασμό ενός NS5A αναστολέα, βελπατασβίρη, με σοφοσμπουβίρη (δισκίο των 100/400 mg, Epclusa®, Gilead)¹⁴ (πίν. 1).

Συνδυασμοί των νέων αντι-ιικών χωρίς χορήγηση ιντερφερόνης και ριμπαβιρίνης χορηγούμενα για 8–24 εβδομάδες έχουν συσχετισθεί με πολύ υψηλά (>95%) ποσοστά επίτευξης SVR στις περισσότερες υποομάδες των ασθενών με ΧΗC. Τέτοιοι συνδυασμοί φαίνεται να αποτελούν την ιδανική επιλογή θεραπείας ενάντια στην HCV λοίμωξη σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (XNN) ή σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού, παρόλο που οι πιθανές επιδράσεις στη νεφρική λειτουργία έχουν αρχίσει τώρα να αξιολογούνται. Όλα τα νέα DAAs καθαίρονται κυρίως από το ήπαρ, με εξαίρεση τη σοφοσμπουβίρη που απεκκρίνεται διαμέσου του νεφρού.¹⁵ Σύμφωνα με πιστοποιημένες μελέτες, ντακλατασβίρη, ντασαμπουβίρη, ομπιτασβίρη/παριταπρεβίρη/ριτοναβίρη και ελμπασβίρη/γκραζοπρεβίρη θα μπορούσαν να χορηγηθούν σε ασθενείς με οποιοδήποτε βαθμού νεφρική δυσλειτουργία. Ωστόσο, η σοφοσμπουβίρη και κατά συνέπεια και τα συσκευάσματά αυτής όπως η λεντιπασβίρη/σοφοσμπουβίρη και βελπατασβίρη/σοφοσμπουβίρη, δεν θα πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (eGFR < 30 mL/min ανά 1,73 m²) και/ή σε ασθενείς υπό αιμοδιάλυση. Επιπλέον, απαιτείται προσοχή όταν η σιμεπρεβίρη χορηγείται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία και/ή σε ασθενείς υπό αιμοδιάλυση διότι η γνώση σχετικά με την πιθανή επίδραση της στον νεφρό είναι περιορισμένη.¹⁵

Πίνακας 1. Τα κύρια χαρακτηριστικά των εγκεκριμένων άμεσα δρώντων αντι-ιικών φαρμάκων που χρησιμοποιούνται επί του παρόντος

ΔΑΑ (εμπορικό όνομα), δόση	Κατηγορία	Προσαρμογή της δόσης σε νεφρική δυσλειτουργία	Αντι-ική δράση	Συγχορήγηση αναστολέων καλσινευρίνης
Σοφοσμπουβίρη (Sovaldi®), δισκίο 400 mg, μία φορά την ημέρα	Νουκλεοτιδικό ανάλογο NS5B αναστολέας πολυμεράσης	Αντενδείκνυται σε ασθενείς με GFR < 30 mL/min	Γονότυποι 1–6 Υψηλός γενετικός φραγμός	Καμία αλλαγή
Σιμεπρεβίρη (Olysio®), δισκίο 150 mg, μία φορά την ημέρα με φαγητό	NS3/4A αναστολέας πρωτεάσης	Καμία αλλαγή σε νεφρική ανεπάρκεια	Γονότυποι 1,4 Χαμηλός γενετικός φραγμός	Αντενδείκνυται με κυκλοσπορίνη
Ντακλατασβίρη (Daklinza®), δισκίο 60 mg, μία φορά την ημέρα	NS5A αναστολέας	Καμία αλλαγή σε νεφρική ανεπάρκεια	Γονότυποι 1, 2, 3, 4 Χαμηλός γενετικός φραγμός	Καμία αλλαγή
Λεντιπασβίρη/σοφοσμπουβίρη/ (Harvoni®), δισκίο 90/400 mg, μία φορά την ημέρα	NS5A αναστολέας + νουκλεοτιδικό ανάλογο NS5B αναστολέας πολυμεράσης	Αντενδείκνυται σε ασθενείς με GFR < 30 mL/min	Γονότυποι 1, 4, 5, 6 Υψηλός γενετικός φραγμός	Καμία αλλαγή
Ομπιτασβίρη/παριταπρεβίρη/ριτοναβίρη (Viekirax®), δισκίο 12,5/75/50 mg, δύο – μία φορά την ημέρα με φαγητό	NS5A αναστολέας + NS3/4A αναστολέας πρωτεάσης ενισχυμένο με ριτοναβίρη	Καμία αλλαγή σε νεφρική δυσλειτουργία	Γονότυποι 1, 4 Γενετικός φραγμός εξαρτώμενος από τον γονότυπο του ιού	Κυκλοσπορίνη: 20% της συνολικής ημερήσιας δόσης προ θεραπείας, τακρόλιμους: 0,2 mg/72 h ή 0,5 mg μία φορά την εβδομάδα
Ντασαμπουβίρη (Exviera®), δισκίο 250 mg, κάθε 12 ώρες	Μη νουκλεο(τ)ιδικό ανάλογο NS5B αναστολέας πολυμεράσης	Καμία αλλαγή σε νεφρική δυσλειτουργία	Γονότυπος 1 Χαμηλός γενετικός φραγμός	
Ελμπασβίρη/Γκραζοπρεβίρη (Zepatier®), δισκίο 100/50 mg, μία φορά την ημέρα	NS5A αναστολέας + NS3/4A αναστολέας	Καμία αλλαγή σε νεφρική δυσλειτουργία	Γονότυποι 1,4	Η συγχορήγηση αυξάνει τις συγκεντρώσεις του τακρόλιμους
Βελπατασβίρη/σοφοσμπουβίρη/ (Epclusa®), δισκίο 100/400 mg, μία φορά την ημέρα	NS5A αναστολέας + νουκλεοτιδικό ανάλογο NS5B αναστολέας πολυμεράσης	Αντενδείκνυται σε ασθενείς με GFR < 30 mL/min	Γονότυποι 1–6 Υψηλός γενετικός φραγμός	Καμία αλλαγή

Ο σκοπός αυτής της ανασκόπησης είναι να συνοψίσει τα πιο πρόσφατα δεδομένα όσον αφορά στην επίδραση των νέων αντι-ιικών θεραπευτικών σχημάτων χωρίς ιντερφερόνη στη νεφρική λειτουργία των ασθενών με ΧΗC όπως επίσης και την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα αυτών των φαρμάκων στους ασθενείς με ΧΗC και ΧΝΝ ή μεταμόσχευση νεφρού.

2. Η επίδραση των νέων αντι-ιικών φαρμάκων στη νεφρική λειτουργία

2.1. Μη μεταμοσχευμένοι ασθενείς

Δεδομένου ότι η σοφοσμπουβίρη αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο των περισσότερων νέων IFN-free σχημάτων και ταυτόχρονα αποτελεί το μοναδικό

φάρμακο με νεφρική απέκκριση, μόνο η αγωγή με βάση τη σοφοσμπουβίρη έχει εκτιμηθεί ουσιαστικά για πιθανές επιδράσεις στη νεφρική λειτουργία. Σε μια μελέτη¹⁶ εκτιμήθηκε το ποσοστό νεφρικής ανεπάρκειας σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε θεραπεία με βάση τη σοφοσμπουβίρη και έγινε σύγκριση με το αντίστοιχο ποσοστό αυτών που έλαβαν θεραπεία με βάση την τελαπρεβίρη και τη μοσοεπρεβίρη, τα οποία έχει δείχθει ότι προκαλούν νεφρική ανεπάρκεια σε 5–7% των ασθενών με ΧΗC.⁷ Συνολικά, εκτιμήθηκαν 442 ασθενείς (50% με κίρρωση, >95% με αρχική τιμή GFR ≥ 60 mL/min). Νεφρική δυσλειτουργία (οριζόμενη ως αύξηση της κρεατινίνης ορού ≥ 50%) παρατηρήθηκε στα ίδια ποσοστά σε όλες τις ομάδες ασθενών: 7% των 228 ασθενών υπό θεραπεία με βάση τα φάρμακα μπο-

σεπρεβίρη/τελαπρεβίρη, 5% των 76 ασθενών υπό θεραπεία με σοφροσμπουβίρη και PEG-IFN/RBV και 4% των 152 ασθενών υπό αγωγή βασιζόμενη στη σοφροσμπουβίρη χωρίς IFN ($P=0,40$), αλλά η μέγιστη τιμή κρεατινίνης που εμφανίστηκε κατά τη θεραπεία ήταν χαμηλότερη στην ομάδα υπό μποσεπρεβίρη/τελαπρεβίρη συγκρινόμενη με την ομάδα που έλαβε σοφροσμπουβίρη (1,4 mg/dL vs 2,0 mg/dL, $P=0,04$). Στην πολυπαραγοντική ανάλυση, μόνο ο ασκίτης [odds ratio (OR)=3,16] και η προϋπάρχουσα πρωτεϊνουρία (OR=5,74) είχαν σημαντική συσχέτιση με την εμφάνιση νεφρικής δυσλειτουργίας ενώ η SVR δεν διέφερε ανάμεσα στους ασθενείς που ανέπτυξαν ή όχι νεφρική ανεπάρκεια (88% vs 86%, $P=0,90$). Σύμφωνα με τους συγγραφείς, η παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας και η εφαρμογή νεφροπροστατευτικών μέτρων ίσως είναι χρήσιμες όταν χορηγείται αγωγή με βάση τη σοφροσμπουβίρη, ιδίως σε ασθενείς με ασκίτη ή προϋπάρχουσα νεφρική νόσο. Αυτό το εύρημα επιβεβαιώθηκε σε μια πρόσφατη μελέτη,¹⁷ στην οποία 90 ασθενείς με HCV λοίμωξη έλαβαν αγωγή με σοφροσμπουβίρη και λεντιπασβίρη: 17 ασθενείς είχαν παθολογική αρχική νεφρική λειτουργία ($GFR < 60$ mL/min). Στην πολυπαραγοντική ανάλυση, αρχική τιμή $GFR < 60$ mL/min συσχετίστηκε ανεξάρτητα με την επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας ($P=0,04$).

Από την άλλη πλευρά, η χρόνια HCV λοίμωξη μπορεί να έχει αρνητική επίδραση στη νεφρική λειτουργία και έτσι η εκρίζωση του ιού θα μπορούσε να συσχετισθεί με βελτίωση του GFR. Αυτό φάνηκε σε μια πρόσφατη μελέτη¹⁸ στην οποία συμπεριλήφθηκαν 124 ασθενείς μετά από θεραπεία με DAAs (μέση ηλικία 53,8 έτη, 83% είχαν γονότυπο 1 και 41% κίρρωση). Η επίτευξη SVR συσχετίστηκε με βελτίωση της τιμής του GFR (αρχική τιμή: $78,55 \pm 8,96$ ενώ με την επίτευξη SVR τη 12η εβδομάδα (SVR12): $81,85 \pm 12,87$ mL/min, $P=0,037$). Συνεπώς, η νεφρική λειτουργία μπορεί να βελτιωθεί μετά από αποτελεσματική θεραπεία της λοίμωξης από τον HCV με DAAs. Ωστόσο, προσοχή χρειάζεται αν χορηγείται η σοφροσμπουβίρη σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, καθώς η νεφρική λειτουργία μπορεί να επιδεινωθεί ειδικά εάν συγχρηγηθεί και η RBV.

Σε μια άλλη μελέτη εκτιμήθηκε η πιθανή επίδραση των φαρμάκων με βάση τη σοφροσμπου-

βίρη στη νεφρική λειτουργία ασθενών με HCV μη αντιρροπούμενη κίρρωση, οι οποίοι αντιπροσωπεύουν μια ομάδα υψηλού κινδύνου για νεφρική δυσλειτουργία.¹⁹ Οι μεταβολές στην τιμή της συστατίνης C του όρου κατά τη θεραπεία, ως δείκτη σπειραματικής λειτουργίας, και της λιποκαλίνης της σχετιζόμενης με τη δράση των ουδετεροφίλων (NGAL), ως δείκτη της σωληναριακής λειτουργίας, εκτιμήθηκαν σε 52 ασθενείς με Child-Pugh score ≥ 7 οι οποίοι έλαβαν ως θεραπεία σοφροσμπουβίρη σε συνδυασμό με έναν NS5A αναστολέα (λεντιπασβίρη ή ντακλατασβίρη) και RBV για 12 εβδομάδες. Οι μισοί εκ των ασθενών είχαν έναν τουλάχιστον παράγοντα κινδύνου εμφάνισης νεφρικής νόσου (π.χ. αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη, λήψη διουρητικών), ενώ 14% των ασθενών είχαν $eGFR < 60$ mL/min. Η τιμή του $eGFR$ δεν μεταβλήθηκε σημαντικά κατά τη διάρκεια της αντι-ιικής θεραπείας, αλλά τα επίπεδα της συστατίνης C και της NGAL αυξήθηκαν την 4η εβδομάδα της θεραπείας (συστατίνη C: 1,46 mg/L vs 1,55 mg/L, $P < 0,01$ NGAL: 28,1 ng/mL vs 32,8 ng/mL, $P < 0,01$) το οποίο κατέδειξε μια παροδική εμφάνιση νεφρικής δυσλειτουργίας. Δυστυχώς, δεν προβλεπόταν σε αυτή τη μελέτη η εκτίμηση αυτών των νεφρικών δεικτών σε μεταγενέστερο χρόνο.

2.2. Ασθενείς με μεταμόσχευση ήπατος

Η επίδραση των φαρμάκων με βάση τη σοφροσμπουβίρη στη νεφρική λειτουργία εκτιμήθηκε σε λήπτες ηπατικού μοσχεύματος (HM) οι οποίοι βρίσκονταν σε αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης νεφρικής δυσλειτουργίας για ποικίλους λόγους, συμπεριλαμβανομένης της μακράς περιόδου χρήσης των αναστολέων καλσινευρίνης. Μια πρόσφατη πολυκεντρική μελέτη²⁰ αξιολόγησε 193 λήπτες HM με αναζωπύρωση του HCV υπό θεραπεία με σκευάσματα βασιζόμενα στη σοφροσμπουβίρη (μέση ηλικία $58,7 \pm 9,0$ έτη, 30,6% κίρρωτικοί). Νεφρική δυσλειτουργία παρουσιάστηκε στο 38% των ασθενών. Η παρουσία προϋπάρχουσας νεφρικής νόσου (OR=3,49), ο αρχικός GFR (OR=1,02) και η ανοσοκατασταλτική θεραπεία βασιζόμενη στο τακρόλιμους (OR=0,43) αποτέλεσαν προγνωστικούς παράγοντες της νεφρικής δυσλειτουργίας. Οι ίδιοι αναλυτές²¹ μελέτησαν 20 ασθενείς με μεταμόσχευση ήπατος-νεφρού (κίρρωση 25%, γονότυπος 1, 70%) που έλαβαν θεραπεία βασιζόμενη στη σοφροσμπου-

βίρη για την αντιμετώπιση της υποτροπής του HCV μετά τη μεταμόσχευση. Οι συγγραφείς ανέφεραν ότι ο GFR μειώθηκε σημαντικά από την αρχική του τιμή των 50,9 mL/min στα 41,8 mL/min τη 12η εβδομάδα και στα 42,7 mL/min τη 12η εβδομάδα μετά το πέρας της αντι-ϊικής θεραπείας ($P \leq 0,0001$).

Τέλος, 165 λήπτες ΗΜ με επανεμφάνιση του HCV²² έλαβαν αγωγή που είχε ως βάση τη σοφοσμπουβίρη. Επιβάρυνση της νεφρικής λειτουργίας παρατηρήθηκε στο 22% των ασθενών, και ιδίως σε εκείνους με αρχικό eGFR < 30 mL/min ($P = 0,01$) και κίρρωση ($P = 0,01$). Όπως και στην ομάδα ασθενών που δεν υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση ήπατος,¹⁸ βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας μετά τη θεραπεία παρατηρήθηκε στο 58% των ασθενών και κυρίως σε αυτούς που πέτυχαν SVR σε σύγκριση με αυτούς που δεν πέτυχαν SVR (81% με 19%, $P < 0,05$).

3. Φάρμακα χωρίς ιντερφερόνη σε ασθενείς με ΧΗC και ΧΝΝ

3.1. Αντι-ϊκά σχήματα χωρίς ιντερφερόνη που έχουν εγκριθεί για ΧΗC και ΧΝΝ

3.1.1. Θεραπεία με βάση τις δραστικές ουσίες ομπιτασβίρη/παριταπρεβίρη/ντασαμπουβίρη. Ο συνδυασμός ομπιτασβίρη/παριταπρεβίρη/ριτοναβίρη και ντασαμπουβίρη (ο οποίος σε συντομογραφία λέγεται σκεύασμα «3D») χρησιμοποιείται με ή χωρίς την προσθήκη ριμπαβιρίνης για τη θεραπεία ασθενών με ΧΗC με γονότυπο 1a ή 1b. Επιπλέον, ο συνδυασμός ομπιτασβίρη/παριταπρεβίρη/ριτοναβίρη («2D») με RBV χορηγείται για τη θεραπεία ασθενών με ΧΗC και γονότυπο 4. Η πιθανή επίδραση της νεφρικής ανεπάρκειας στη φαρμακοκινητική του συνδυασμού 3D εκτιμήθηκε σε περισσότερους από 2000 ασθενείς σε επτά μελέτες φάσης 2/3.²³ Η βαρύτητα της νεφρικής δυσλειτουργίας δεν φάνηκε να επηρεάζει την περιοχή κάτω από την καμπύλη της συγκέντρωσης στο πλάσμα (AUC) των ασθενών υπό 3D σε 22 ασθενείς με GFR μεταξύ 30 και 59 mL/min και επομένως δεν απαιτήθηκε προσαρμογή της δόσης. Ωστόσο, κανένας ασθενής με τελικού σταδίου νεφρική νόσο (GFR < 30 mL/min) δεν συμπεριλήφθηκε σε αυτήν την ανάλυση. Σε μια μικρότερη μελέτη,²⁴ HCV ασθενείς με φυσιολογική ή ήπια νεφρική δυσλειτουργία (N=38) συγκρίθηκαν με αυτούς σε στάδιο 4 ή 5 ΧΝΝ (N=19).

Κατά τη διάρκεια αγωγής 12 εβδομάδων με 3D, ο βαθμός της νεφρικής δυσλειτουργίας δεν επηρέασε σημαντικά τη φαρμακοκινητική των 3D. Έτσι, οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι δεν χρειάζεται καμία προσαρμογή της δόσης των 3D σκευασμάτων στους HCV ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.

Στη μελέτη RUBY-I,²⁵ αξιολογήθηκαν η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα των 3D χορηγούμενων για 12 εβδομάδες σε 20 ασθενείς με γονότυπο 1, μη κίρρωτους πρωτοθεραπευόμενους, με ΧΗC και ΧΝΝ σταδίου 4 ή 5 (η RBV δόθηκε στα 200 mg/d σε ασθενείς με γονότυπο 1a). Δεκατρείς ασθενείς υποβάλλονταν σε αιμοδιάλυση. Η αποτελεσματικότητα ήταν υψηλή καθώς επιτεύχθηκε SVR σε 18 (90%) από τους 20 ασθενείς (με έναν ασθενή γονότυπου 1a να υποτροπιάζει 4 εβδομάδες μετά τη θεραπεία και έναν δεύτερο ασθενή ο οποίος απεβίωσε 14 ημέρες μετά το τέλος της θεραπείας από συστηματική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας). Όσον αφορά στην ασφάλεια των φαρμάκων, οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ήπιες έως μέτριας βαρύτητας. Παρουσιάστηκαν 9 σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες σε 4 ασθενείς (συμπεριλαμβανομένου του ασθενούς που απεβίωσε) αλλά καμία από αυτές δεν φάνηκε να σχετίζεται με την αντι-ϊική θεραπεία (συμπεριλαμβανομένης της ριμπαβιρίνης). Καμία επιβάρυνση της ηπατικής ή νεφρικής λειτουργίας δεν παρατηρήθηκε κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Πιο πρόσφατα, "real life" δεδομένα έχουν παρουσιαστεί σε 2 μελέτες^{26,27} στις οποίες εκτιμήθηκε η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα των 3D με ή χωρίς ριμπαβιρίνη σε 69 ασθενείς με ΧΗC και σταδίου 4 ή 5 ΧΝΝ (δηλαδή GFR < 30 mL/min ή υπό αιμοδιάλυση). Εξήντα πέντε ασθενείς (94,2%) είχαν γονότυπο 1 εκ των οποίων 29 (44,6%) είχαν γονότυπο 1a. Εικοσιπέντε (75,7%) από 33 ασθενείς ήταν πρωτοθεραπευόμενοι²⁶ και 31 από 69 (45%) είχαν κίρρωση.^{26,27} Το σχήμα 3D δόθηκε για 12 εβδομάδες σε όλους τους 69 ασθενείς, σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε 32 από αυτούς (46,3%). Το ποσοστό της SVR τη 12η εβδομάδα (SVR12) ήταν 97% (65/67) [94,4% (17/18) για το 3D και 94,4% (17/18) για 3D με ριμπαβιρίνη]. Όσον αφορά στο προφίλ ασφαλείας, κανένας ασθενής δεν διέκοψε το 3D, 2 ασθενείς διέκοψαν τη ριμπαβιρίνη και 5 στους 69 ασθενείς (7,2%) εμφάνισαν σοβαρές ανεπιθύμητες

ενέργειες που απαιτούσαν νοσηλεία (1 λοίμωξη ουροποιητικού, 2 περιστατικά καρδιακής ανεπάρκειας, 1 αρθρίτιδα και 1 κολπική μαρμαρυγή) (πίν. 2).

3.1.2. Θεραπεία με βάση τις δραστικές ουσίες ελμπασβίρη/γκραζοπρεβίρη. Οι δραστικές ουσίες ελμπασβίρη/γκραζοπρεβίρη σε ένα δισκίο, με ή χωρίς την

Πίνακας 2. Μελέτες σχετικά με τα θεραπευτικά σκευάσματα χωρίς ιντερφερόνη έναντι του ιού της ηπατίτιδας C χορηγούμενα σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική νόσο ή υπό αιμοδιάλυση

References	Ασθενείς, N	Χαρακτηριστικά ασθενούς	Θεραπευτικό σχήμα: Αριθμός ασθενών (δόση σοφοσπουβίρης)	Μακροχρόνια ιολογική ανταπόκριση (SVR) τη 12η εβδομάδα, n/N	Ανεπιθύμητες ενέργειες, n
Pockros et al ²⁵	20	GT1: 20 ασθενείς (1a: 13)	3D±RBV: 20	18/20 (EOT-VR: 20/20)	Θάνατος από αίτια μη σχετιζόμενα με τη λήψη του φαρμάκου (καρδιακό επεισόδιο τη 14η μέρα μετά τη διακοπή της θεραπείας): 1
Gomez et al ²⁶	33	GT1: 29 (1a: 6) Ηλικία: 57 έτη	3D±RBV: 33	31/31	Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες: 5 (όλες μη σχετιζόμενες με τα υπό μελέτη φάρμακα)
Basu et al ²⁷	36	GT1: 36 (1a: 23)	3D±RBV: 36	34/36	Καμία σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια
Roth et al ²⁸	122	GT1: 122 ασθενείς	Ελμπασβίρη/ γκραζοπρεβίρη: 122	115/122	Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες: 16
Czul et al ²⁹	28	GT1: 26 (1a: 16) Ηλικία: 58 έτη	SOF+SMV: 26 SOF+RBV: 2 (200 mg/eod-400 mg/d)	21/25	Εγκεφαλοπάθεια: 1 Μη ελεγχόμενη διάρροια: 1
Beinhardt et al ³⁰	15	GT1: 11 ασθενείς Ηλικία: 52 έτη	SOF+DCV: 9 SOF+SMV: 5 SMV+DCV: 1 (400 mg/d)	1/1 (EOT-VR: 5/5)	Πανκυτταροπενία την 7η εβδομάδα: 1 (αλλαγή SOF από κάθε 24 h σε κάθε 48 h)
Dumortier et al ³¹	50	GT1: 28 ασθενείς Ηλικία: 60 έτη	SOF+RBV: 7 SOF+RBV+PEG-IFN: 2 SOF+DCV±RBV: 30 SOF+SMV±RBV: 11	24/26 (EOT-VR: 50/50)	Καμία σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια
Gane et al ³²	10	GT1: 9 (1a: 7) Ηλικία: 62 έτη	SOF + RBV: 10 (200 mg/d)	4/10	Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες: 2 (διαβητική οξέωση, στηθάγχη)
Nazario et al ³³	40	GT1: 26 (1a: 26) Ηλικία: 57 έτη	SOF+LDV: 9 SOF+DCV: 2 SOF+SMV: 29 (400 mg/d)	29/29	Διακοπή θεραπείας: 1 (άγνωστη αιτία)
Baliellias et al ³⁴	21 (10 υπό αιμοδιάλυση)	GT1: 20 ασθενείς (1a: 2) Ηλικία: 57 έτη	SMV+DCV: 12 SMV+DCV+RBV: 9	17/19	Καμία σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια
Moreno et al ³⁵	42	GT1: 25 (1a: 8) Ηλικία: 54 έτη	SOF+RBV: 5 LDV/SOF: 8 SOF+DCV: 14 SOF+SMV: 3 SMV+DCV: 12	32/42	Διακοπή θεραπείας: 11
Saxena et al ³⁶	19	GT1: 16 (1a: 8)	SOF+SMV+RBV: 2 SOF+SMV: 11 SOF+RBV: 5 SOF+RBV+PEG-IFN: 1 (400 mg/d)	SOF+SMV+RBV: 2/2 SOF+SMV: 8/10 SOF+RBV: 4/4 SOF+RBV+PEG: 1/1	Διακοπή θεραπείας: 1 Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες: 3
Martin et al ³⁷	10	GT1: 8 ασθενείς Ηλικία: 58 έτη	SOF + RBV: 10 (400 mg/d)	6/10	Οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια – Διακοπή θεραπείας: 1, Αιματέμηση: 1

DCV: Ντακλατασβίρη, EOT-VR: Ιολογική Απάντηση στο τέλος της θεραπείας, GT: Γονότυπος, RBV: Ριμπαβίρη, LDV: Λεντιπασβίρη, PEG-IFN: Πηγκυλιωμένη ιντερφερόνη-άλφα, SMV: Σιμεπρεβίρη, SOF: Σοφοσπουβίρη, 3D: Ομπιτασβίρη/παριταπρεβίρη/ριτοναβίρη συν ντασαμπουβίρη, eod: κάθε δεύτερη μέρα, HCV: Ιός ηπατίτιδας C

προσθήκη ριμπαβιρίνης, έχουν πρόσφατα εγκριθεί για τη θεραπεία του ΗCV γονοτύπου 1 και 4.¹³ Δεδομένου ότι αυτοί οι παράγοντες καθαιρούνται από το ήπαρ, θα μπορούσε να αποτελούν μια πολύ καλή επιλογή για τους ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 4 ή 5. Στη μελέτη C-SURFER φάσης 3,²⁸ 224 ασθενείς με eGFR<30 mL/min τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν ελμπασβίρη/γκραζοπρεβίρη (N=111) ή placebo (N=113) για 12 εβδομάδες. Τη 16η εβδομάδα, όλοι οι ασθενείς που λάμβαναν placebo άλλαξαν αγωγή σε ελμπασβίρη/γκραζοπρεβίρη. Σχεδόν οι μισοί (52%) των ασθενών είχαν γονότυπο 1a, 83% ήταν πρωτοθεραπευόμενοι για τον ΗCV, 6% είχαν κίρρωση, 19% είχαν ΧΝΝ σταδίου 4 και 81% ΧΝΝ σταδίου 5 (76% από αυτούς υπό αιμοδιάλυση). SVR επιτεύχθηκε στο 94% (115/122) των ασθενών: 1 μη κίρρωτικός ασθενής υποτροπίασε κατά τη διάρκεια των πρώτων 12 εβδομάδων μετά το τέλος της θεραπείας, ενώ 6 ασθενείς διέκοψαν τη θεραπεία για λόγους που δεν σχετίζονταν με την αντι-ιική αγωγή. Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίστηκαν σε 16 (14%) και 17 (15%) ασθενείς που έλαβαν ελμπασβίρη/γκραζοπρεβίρη και placebo, αντίστοιχα. Κανένας ασθενής και 4% των ασθενών στην ομάδα των δραστικών φαρμάκων και του placebo, αντίστοιχα, διέκοψαν τη θεραπεία εξαιτίας μιας ανεπιθύμητης ενέργειας. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες στην ομάδα των ασθενών με τα δραστικά φάρμακα ήταν πονοκέφαλος, ναυτία και κούραση (πίν. 2).

3.2. Αντι-ιικά σχήματα χωρίς ιντερφερόνη που δεν έχουν εγκριθεί για ασθενείς με ΧΗC και ΧΝΝ

Συνολικά, 9 μελέτες²⁶⁻³⁷ εκτίμησαν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα τέτοιων αντι-ιικών σχημάτων σε 235 ασθενείς με ΧΗC και ΧΝΝ. Όλοι οι ασθενείς είχαν σταδίου 4 ή 5 ΧΝΝ (GFR<30 mL/min ή υποβάλλονταν σε αιμοδιάλυση). Η μέση ηλικία των ασθενών αναφερόταν σε 7 μελέτες και κυμαινόταν μεταξύ 52,4 και 62 έτη.²⁹⁻³⁵ Με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα, 169 (71,9%) από τους 235 ασθενείς είχαν γονότυπο 1 [67/122 (54,9%) γονότυπο 1a].^{29,32-36} Εκατό (47,6%) από τους 210 ασθενείς ήταν πρωτοθεραπευόμενοι^{29,31,33-36} και 121 (51,4%) των 235 ασθενών είχαν κίρρωση.²⁹⁻³⁷

Η σοφοσμπουβίρη χορηγήθηκε για 12-24 εβδομάδες σε συνδυασμό με τη ριμπαβιρίνη σε 42 α-

σθενείς (και PEG-IFN σε 3),^{29,31,32,35-37} σιμεπρεβίρη σε 87^{29-31,33,35,36} (και RBV σε 2, αδιευκρίνιστο σε 11),^{31,36} ντακλατασβίρη σε 55 ασθενείς^{30,31,33,35} και λεντιπασβίρη σε 17.^{33,35} Η δοσολογία της σοφοσμπουβίρης ήταν 400 mg την ημέρα σε 84,^{29,30,33,36,37} 200 mg κάθε δεύτερη ημέρα σε 2²⁹ και μη προσδιοριζόμενη σε 82 ασθενείς. Η δοσολογία της PEG-IFN δεν προσδιορίστηκε στις λίγες μελέτες στις οποίες χορηγήθηκε, ενώ η δοσολογία της RBV ήταν 200 mg την ημέρα σε 20 ασθενείς,^{32,37} ποικίλη (200 mg τρεις φορές την εβδομάδα έως 600 mg την ημέρα) σε 35³⁷ και άγνωστη στους υπόλοιπους ασθενείς που λάμβαναν RBV. Η δοσολογία της λεντιπασβίρης κυμαινόταν ανάλογα με τη δοσολογία της σοφοσμπουβίρης.

Σύμφωνα με τα διαθέσιμα δεδομένα, τα ποσοστά της ιολογικής απόκρισης στο τέλος της θεραπείας και η SVR τη 12η εβδομάδα (SVR12) ήταν 100% (91/91) και 87,1% (129/148), αντίστοιχα [SVR: 55.2% (16/29) για σοφοσμπουβίρη και ριμπαβιρίνη, 92,1% (35/38) για σοφοσμπουβίρη και σιμεπρεβίρη (με ή χωρίς ριμπαβιρίνη), 100% (14/14) για λεντιπασβίρη/σοφοσμπουβίρη και 85,7% (12/14) για σοφοσμπουβίρη και ντακλατασβίρη].

Όσον αφορά στο προφίλ ασφαλείας, μόνο 14 (5,9%) από τους 235 ασθενείς διέκοψαν τη θεραπεία εξαιτίας των ανεπιθύμητων ενεργειών (ένας ασθενής σε θεραπεία με σοφοσμπουβίρη και ριμπαβιρίνη εξαιτίας οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας και ένας υπό σοφοσμπουβίρη και σιμεπρεβίρη για αδιευκρίνιστη αιτία, ενώ δεν υπήρχαν επιπλέον στοιχεία για τους υπόλοιπους 12 ασθενείς).^{33,35-37} Επιπρόσθετα, ένας ασθενής εμφάνισε πανκυτταροπενία την 7η εβδομάδα θεραπείας (δεν δόθηκαν επιπλέον δεδομένα αναφορικά με την αντι-ιική θεραπεία, αλλά η σοφοσμπουβίρη μειώθηκε από 400 mg την ημέρα σε 400 mg κάθε δεύτερη ημέρα).³⁰ Τέλος, 8 (3,4%) από 235 ασθενείς εμφάνισαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες εξαιτίας των οποίων απαιτήθηκε νοσηλεία αλλά όχι διακοπή της θεραπείας: αιματέμηση,³⁷ νεοεμφανιζόμενη εγκεφαλοπάθεια,²⁹ μη ελεγχόμενη διάρροια²⁹ διαβητική κετοξέωση ή στηθάγχη³² (αδιευκρίνιστα αίτια σε 3 ασθενείς).³⁶ Η ασφάλεια των αντι-ιικών σχημάτων αναφορικά με την επίδραση στη νεφρική λειτουργία αξιολογήθηκε σε 2 μελέτες^{31,36} στις οποίες δεν αναφέρθηκε σημαντική μεταβολή στην τιμή του GFR

από την αρχή έως το τέλος της θεραπείας σε ασθενείς που δεν υποβάλλονταν σε αιμοδιάλυση και βρίσκονταν υπό αγωγή με βάση τη σοφοσμπουβίρη (πίν. 2).

Πρόσφατα, το συσκέυασμα βελπατασβίρης/σοφοσμπουβίρης εγκρίθηκε για τη θεραπεία του HCV όλων των γονοτύπων. Η ασφάλεια και η φαρμακοκινητική εκτιμήθηκαν σε 10 ασθενείς με eGFR < 30 mL/min.³⁸ Η βελπατασβίρη έγινε καλά ανεκτή από τους ασθενείς και όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ήπιας βαρύτητας. Παρατηρήθηκε μόνο μία κατά προσέγγιση 50% αύξηση στην AUC της βελπατασβίρης. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η βελπατασβίρη θα μπορούσε να χορηγηθεί χωρίς προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς, ανεξάρτητα της τιμής του GFR. Ωστόσο, εφόσον η βελπατασβίρη είναι διαθέσιμη μόνο σε fixed συνδυασμό με τη σοφοσμπουβίρη, η χρήση της εξαρτάται από τους περιορισμούς της σοφοσμπουβίρης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

4. Αντι-ιικά φάρμακα χωρίς ιντερφερόνη σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού (MN) και ΧΗC

Συνολικά, 10 μελέτες³⁹⁻⁴⁸ εκτίμησαν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των νεότερων DAAs σε 330 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος (NM) και ΧΗC χορηγούμενων για 12-24 εβδομάδες. Η μέση ηλικία κυμάνθηκε από 53 έως 65 έτη. Σύμφωνα με τα διαθέσιμα δεδομένα, 247 από τους 281 ασθενείς (87,9%) είχαν γονότυπο 1 [54/143 (37,8%) είχαν γονότυπο 1a].³⁹⁻⁴⁶ Εκατόν πενήντα ένας από τους 238 ασθενείς (63,4%)^{40,42-44,46,47} ήταν πρωτοθεραπευόμενοι και 64 από τους 252 (25,4%) είχαν κίρρωση.^{39,40,43,44,46,47} Η σοφοσμπουβίρη δόθηκε σε συνδυασμό με RBV σε 30 ασθενείς, σιμεπρεβίρη (±RBV) σε 31, ντακλατασβίρη (±RBV) σε 20 και λεντιπασβίρη (±RBV) σε 230 για 12-24 εβδομάδες. Ο 3D (ή ο 2D) συνδυασμός (±RBV) δόθηκε σε 12 ασθενείς^{46,48} και ο συνδυασμός σιμεπρεβίρη και ντακλατασβίρη (±RBV) σε 7.⁴⁶ Η ημερήσια δόσολογία της RBV προσδιορίστηκε μόνο σε 2 μελέτες^{42,43} και κυμαινόταν από 200 mg έως 1200 mg ημερησίως.

Σύμφωνα με τα διαθέσιμα δεδομένα, τα ποσοστά της SVR τη 12η εβδομάδα μετά από θεραπεία με βάση τη σοφοσμπουβίρη ήταν 94,2% (193/205):

66,7% (10/15) για σοφοσμπουβίρη και ριμπαβιρίνη [100% (4/4) για γονότυπο 2], 88,5 (22/25) για σοφοσμπουβίρη και σιμεπρεβίρη (με ή χωρίς RBV), 75% (3/4) για σοφοσμπουβίρη και ντακλατασβίρη, 98% (158/161) για σοφοσμπουβίρη και λεντιπασβίρη (με ή χωρίς RBV). Επιπλέον, σε μια μελέτη τα ποσοστά SVR τη 12η εβδομάδα ήταν 97,8% (45/46) για ποικίλα αντι-ιικά σχήματα.⁴⁶ Δεν υπήρχαν διαθέσιμα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα του συνδυασμού 3D ή της σιμεπρεβίρης με την ντακλατασβίρη.^{46,48}

Αναφορικά με το προφίλ ασφαλείας, 7 (2,1%) από τους 330 λήπτες NM διέκοψαν τη θεραπεία,^{39,41,44,47} ενώ ένας ασθενής απεβίωσε 4 εβδομάδες μετά το πέρας της αντι-ιικής αγωγής λόγω αιμορραγίας.⁴⁰ Επιπρόσθετα, 15 λήπτες NM εμφάνισαν αναιμία η οποία οδήγησε σε μείωση της δόσης της RBV και/ή χορήγηση ερυθροποιητίνης ή μετάγγιση αίματος. Ένας ασθενής είχε ένα επεισόδιο βραδυκαρδίας μετά το οποίο χρειάστηκε η τοποθέτηση βηματοδότη, 2 ασθενείς εμφάνισαν επιδεινούμενη πρωτεϊνουρία (>3 g/d), 4 ασθενείς απόρριψη του νεφρικού μοσχεύματος, και 12 ασθενείς μη προσδιοριζόμενες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.⁴⁷ Δεν απαιτήθηκε προσαρμογή της δόσης των αναστολέων καλσινευρίνης. Η νεφρική και ηπατική λειτουργία παρέμεινε σταθερή κατά τη διάρκεια της αντι-ιικής αγωγής (πίν. 3).

5. Συζήτηση

Τα νεότερα DAAs έναντι του HCV παρουσιάζουν πολύ καλό προφίλ ασφαλείας. Ωστόσο, η αρχική τιμή GFR και οι πιθανές αλληλεπιδράσεις μεταξύ των φαρμάκων θα πρέπει πάντα να λαμβάνονται υπ' όψιν πριν την έναρξη της θεραπείας. Εφόσον η σοφοσμπουβίρη είναι το μοναδικό DAA με νεφρική απέκκριση, οι ανησυχίες για πιθανή νεφροτοξικότητα είναι αυξημένες γι' αυτόν τον παράγοντα. Υπάρχουν αναφορές ότι η σοφοσμπουβίρη ίσως έχει αρνητική επίδραση στη νεφρική λειτουργία σε ασθενείς αυξημένου κινδύνου (π.χ. μη αντιρροπούμενη κίρρωση, μεταμόσχευση ήπατος, πρωτεϊνουρία), ιδίως αν χρησιμοποιηθούν πιο ευαίσθητοι δείκτες νεφρικής λειτουργίας (π.χ. συστατίνη C ή NGAL ορού ή ούρων). Ωστόσο, η έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας σε τόσο υψηλού κινδύνου ασθενείς δεν αντανακλά απαραίτητα την τοξικότη-

Πίνακας 3. Μελέτες σχετικά με τα θεραπευτικά σκευάσματα χωρίς ιντερφερόνη έναντι του ιού της ηπατίτιδας C χορηγούμενα σε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε μεταμόσχευση νεφρού

References	Ασθενείς, N	Χαρακτηριστικά ασθενών	Θεραπευτικά σχήματα: Αριθμός ασθενών	Μακροχρόνια ιολογική ανταπόκριση (SVR) τη 12η εβδομάδα, n/N	Ανεπιθύμητες ενέργειες, N
Huard et al ³⁹	17	GT1: 16 ασθενείς (1a: 5) Ηλικία: 65 έτη	SOF+RBV: 17 (400 mg/d)	1/6	Διακοπή θεραπείας: 4 (3 εξαιτίας κνησμού, μυαλγίας, αναιμίας, 1 αδιευκρίνιστο) Αναιμία: 8
Lin et al ⁴⁰	15	GT1: 14 (1a: 10) Ηλικία: 55,8 έτη	SOF+SMV±RBV: 12 (SOF+SMV: 9) SOF+RBV: 2 SOF+LDV: 1	13/15	Καμία σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια κατά τη διάρκεια της θεραπείας (1 απεβίωσε από μαζική αιμορραγία 4 εβδομάδες μετά τη θεραπεία) Πρωτεϊνουρία: 2 Βραδυκαρδία υπό αμιοδαρόνη (τοποθέτηση βηματοδότη): 1
Bhamidimarri et al ⁴¹	14	GT1: 14 (1a: 12) Ηλικία: 54 έτη	SOF+LDV: 13 (in 9 plus RBV) SOF+SMV: 1	13/14	Καμία σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια Διακοπή θεραπείας: 1 Αναιμία: 7
Hussein et al ⁴²	3	GT4: 3	SOF+RBV (400 mg/d)	3/3	Καμία σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια
Sawinski et al ⁴³	20	GT1: 17 (1a: 7) Ηλικία: 57 έτη	SOF+SMV: 9 SOF/LDV: 7 SOF+RBV: 3 SOF+DCV: 1 (400 mg/d)	20/20	Καμία σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια
Moreno et al ⁴⁴	12	GT1: 11 (1a: 4) Ηλικία: 53 έτη	SOF+SMV: 1 SOF/LDV: 8 SOF+DCV: 3 (400 mg/d)	11/12	Διακοπή θεραπείας: 1
El-Halawany et al ⁴⁵	11	GT1: 10 (1a: 10) Ηλικία: 57,6 έτη	SOF+SMV: 2 SOF/LDV: 8 SOF+RBV: 1	10/11	Καμία σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια
Londono et al ⁴⁶	74	GT1: 61 (1a: 6) Ηλικία: 54 έτη	SOF/LDV±RBV: 37 SOF+DCV±RBV: 15 SOF+SMV±RBV: 6 SMV+DCV±RBV: 7 SOF+RBV: 4 3 "D" or 2 "D": 5	45/46	Επεισόδια απόρριψης: 3
Colombo et al ⁴⁷	114	GT1: 104	SOF/LDV	112/114	Διακοπή θεραπείας: 1 Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες: 12
Reddy et al ⁴⁸	50		SOF/LDV±RBV: 42 SOF+DCV±RBV: 1 3 "D": 7	10/10	Επεισόδια απόρριψης: 1

DCV: Ντακλασβίρη, GT: Γονότυπος, RBV: Ριμπαβιρίνη, LDV: Λεντιπασβίρη, PEG-IFN: Πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη-άλφα, SMV: Σιμεπρεβίρη, SOF: Σοφοσμπουβίρη, 3D: Ομπιτασβίρη/παριταπρεβίρη/ριτοναβίρη συν ντασαμπεβίρη, 2 "D": Ομπιτασβίρη/παριταπρεβίρη/ριτοναβίρη.

τα του φαρμάκου. Επιπρόσθετα, η βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας μετά την αντι-ιική θεραπεία έχει επίσης αναφερθεί σε ασθενείς που πέτυχαν SVR. Επομένως, κανένα ασφαλές συμπέρασμα δεν μπορεί να εξαχθεί, ενώ φαίνεται λογικό να εφαρμόζονται νεφροπροστατευτικά μέτρα και προσεκτική παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας

κατά τη διάρκεια της θεραπείας με βάση τη σοφοσμπουβίρη σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο νεφρικής δυσλειτουργίας. Σε κάθε περίπτωση, ο υπολογισμός του eGFR συστήνεται την 4η εβδομάδα της θεραπείας και για όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν οποιοδήποτε από τα νέα αντι-ιικά φάρμακα.

Όλα τα νεότερα DAAs μπορούν να χορηγηθούν στους ασθενείς με ΧΗC με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (δηλ. eGFR \geq 30 mL/min) χωρίς προσαρμογή της δόσης. Παρομοίως, όλα τα φάρμακα θα μπορούσαν να χορηγηθούν σε σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (δηλ. eGFR $<$ 30 mL/min) ή σε τελικού σταδίου νεφρική νόσο χωρίς προσαρμογή της δόσης επίσης, με εξαίρεση τη σοφουσμπουβίρη. Τα σύγχρονα προτεινόμενα σκευάσματα για ασθενείς με ΧΗC με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια ή τελικού σταδίου νεφρική νόσο σύμφωνα με τα AASLD και EASL παρουσιάζονται στον πίνακα 4.^{49,50} Μέχρι τώρα, η αγωγή έναντι του HCV συστήνεται σε ασθενείς που χρειάζονται επειγόντως θεραπεία της ηπατικής νόσου και δεν υπάρχει η άμεση επιλογή της μεταμόσχευσης νεφρού. Επιπρόσθετα, αντι-ηπατική θεραπεία μπορεί να δοθεί μετά τη μεταμόσχευση νεφρού όταν οι ασθενείς συνήθως έχουν eGFR $>$ 30 mL/min και μπορούν να λάβουν οποιοδήποτε φάρμακο. Η θεραπεία του HCV με ένα σχήμα χωρίς ιντερφερόνη είναι επιτακτική για ασθενείς με HCV, κίρρωση και σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια συνήθως εξαιτίας του ηπατονεφρικού συνδρόμου, εφόσον η εξάλειψη του HCV μπορεί να οδηγήσει στη σταθεροποίηση της ηπατικής λειτουργίας. Παρόλ' αυτά, περισσότερα δεδομένα απαιτούνται σε αυτήν την υποομάδα ασθενών.

Η χρήση των ελμπασβίρη/γκραζοπρεβίρη ως θεραπεία πρώτης γραμμής σε ασθενείς με ΧΗC γονότυπου 1 ή 4 και σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, πάλι χωρίς RBV για 12 εβδομάδες, βασίστηκε στα αποτελέσματα της δοκιμής C-SURFER. Σε αντίθεση με τους ασθενείς με γονότυπο 1a και eGFR $>$ 30 mL/min οι οποίοι πρέπει να ελεγχθούν για NS5A RAVs πριν τη θεραπεία και απαιτούνται 16 αντί για 12 εβδομάδες αγωγής (συνδυασμένα με RBV) σε περίπτωση παρουσίας NS5A RAVs, δεν υπάρχει καμία παρόμοια σύσταση για ασθενείς γονότυπου 1a και eGFR $<$ 30 mL/min. Ο συνδυασμός 3D είναι πιο ελκυστικός για χρήση σε ασθενείς με τουλάχιστον σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία και γονότυπο 1b χορηγούμενα για 12 εβδομάδες χωρίς RBV. Αντιθέτως, η ανάγκη προσθήκης RBV το κάνει λιγότερο ελκυστικό για τέτοιους ασθενείς με γονότυπο 1a. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα των σκευασμάτων 2D σε ασθενείς με γονότυπο 4 και XNN βρίσκεται επί του παρόντος υπό εκτίμηση στη μελέτη RUBY II.

Η πρόοδος της HCV θεραπείας φαίνεται να είναι μικρή για ασθενείς με ΧΗC, non-1, non-4 γονότυπο και XNN καθώς οι πρόσφατες οδηγίες ακόμα συστήνουν τον συνδυασμό PEG-IFN και RBV, ο οποίος σχετίζεται με μειωμένη αποτελεσματικότητα και πιθανώς σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Πίνακας 4. Προτεινόμενη αγωγή από την Αμερικανική Εταιρεία Μελέτης Ηπατικών Νοσημάτων (AASLD) και την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Μελέτης Ήπατος (EASL) για ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (Ρυθμός Σπειραματικής Διήθησης GFR $<$ 30 mL/min) οι οποίοι χρειάζονται επείγουσα αντι-ηπατική θεραπεία έναντι του HCV και η μεταμόσχευση νεφρού δεν αποτελεί άμεση επιλογή

HCV γονότυπος	AASLD προτεινόμενα θεραπευτικά σχήματα	EASL προτεινόμενα θεραπευτικά σχήματα ³
1	Ελμπασβίρη/γκραζοπρεβίρη για 12 εβδομάδες (για 1a ή 1b) ή ομπιτασβίρη/παριταπρεβίρη/ριτοναβίρη και ντασαμπουβίρη ¹ (για 1b) για 12 εβδομάδες	Ελμπασβίρη/γκραζοπρεβίρη ή ομπιτασβίρη/παριταπρεβίρη και ντασαμπουβίρη (για 1a ή 1b), για 12 εβδομάδες (συν RBV 200 mg/d για 1a αν τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης είναι $>$ 10 g/dL στην έναρξη της αγωγής)
2, 3, 5 ή 6	Πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη-άλφα και προσαρμοζόμενη δόση ριμπαβιρίνης (200 mg ημερησίως) ²	Σοφουσμπουβίρη/βελπατασβίρη ή σοφουσμπουβίρη συν ντακλατασβίρη (συν ριμπαβιρίνη αν τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης είναι $>$ 10 g/dL κατά την έναρξη για γονότυπο 3) για 12 εβδομάδες (ή για 24 εβδομάδες χωρίς ριμπαβιρίνη για γονότυπο 3) ⁴
4	Ελμπασβίρη/γκραζοπρεβίρη για 12 εβδομάδες	Ελμπασβίρη/γκραζοπρεβίρη για 12 εβδομάδες ή ομπιτασβίρη/παριταπρεβίρη συν ντασαμπουβίρη συν ριμπαβιρίνη (αν τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης είναι $>$ 10 g/dL κατά την έναρξη της αγωγής) για 12 εβδομάδες

¹Για HCV γονότυπο 1a: Ομπιτασβίρη/παριταπρεβίρη/ριτοναβίρη συν ντασαμπουβίρη συν ριμπαβιρίνη σε μειωμένες δόσεις (200 mg τρεις φορές την εβδομάδα ως καθημερινά) θα μπορούσαν επίσης να χρησιμοποιηθούν. ²Η ριμπαβιρίνη θα πρέπει να διακοπεί όταν η αιμοσφαιρίνη μειωθεί κατά $>$ 2 g/dL παρά τη χρήση ερυθροποιητίνης (ή σε περίπτωση σοβαρής αναιμίας με αιμοσφαιρίνη $<$ 8,5 g/dL σύμφωνα με τις οδηγίες του EASL). ³Σύμφωνα με τις οδηγίες του EASL: (1) αντι-ηπατική θεραπεία ενδείκνυται σε αυτούς χωρίς καμία ένδειξη για νεφρική μεταμόσχευση σε διαφορετική περίπτωση μπορεί να προτιμηθεί μετά τη μεταμόσχευση νεφρού και (2) η σοφουσμπουβίρη θα πρέπει να χορηγηθεί με επιφύλαξη (καμία σύσταση σχετικά με τη δόση δεν μπορεί να δοθεί επί του παρόντος για τέτοιους ασθενείς) και με προσεκτική παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας. ⁴Αν χρειάζεται επειγόντως θεραπεία. HCV: Hepatitis C virus, AASLD: American Association for the Study of Liver Diseases, EASL: European Association for the Study of the Liver

Συνεπώς, αρκετές μελέτες κλινικής πράξης έχουν μελετήσει τα αντι-ηικά σχήματα με βάση τη σοφοσμπουβίρη παρά το γεγονός ότι επισήμως αντενδείκνυται σε ασθενείς με σταδίου 4 ή 5 νεφρική νόσο (με GFR < 30 mL/min ή υπό αιμοδιάλυση).⁵¹ Τα φύλλα οδηγιών χρήσης αυτών των φαρμάκων αναφέρουν ότι πάνω από εικοσαπλάσια συσσώρευση του μεταβολίτη της σοφοσμπουβίρης GS-331007 αναμένεται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, αλλά η κλινική σημασία της συσσώρευσης του παραμένει άγνωστη. Επιπλέον, μια πρόσφατη προοπτική μελέτη παρατήρησης⁵² εκτίμησε τη φαρμακοκινητική της σοφοσμπουβίρης σε 2 δοσολογικά σχήματα (400 mg ημερησίως ή 3 φορές την εβδομάδα μετά την αιμοδιάλυση), σε ασθενείς με ΗCV λοίμωξη και υπό αιμοδιάλυση. Δεν παρατηρήθηκε συσσώρευση της σοφοσμπουβίρης, ενώ με την αιμοδιάλυση απομακρύνθηκε το 53% του GS-331007.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα των σκευασμάτων που βασίζονται στη σοφοσμπουβίρη σε ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική νόσο (XNN σταδίου 4 ή 5) που υποβάλλονται ή όχι σε αιμοδιάλυση έχουν αναλυθεί σε αρκετές "real life" μελέτες (πίν. 2). Το συνολικό προφίλ ασφαλείας ήταν πολύ καλό: μόνο 6% των ασθενών (14/235) διέκοψαν τη θεραπεία και 3,4% των ασθενών (8/235) εμφάνισαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες αλλά χωρίς διακοπή της θεραπείας. Τα ποσοστά SVR φαίνεται να είναι συγκρίσιμα με τα αντίστοιχα των ασθενών με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, παρόλο που κανένα βέβαιο συμπέρασμα δεν μπορεί να εξαχθεί εξαιτίας του μικρού αριθμού των ασθενών και της διαφορετικής δοσολογίας της σοφοσμπουβίρης. Δεδομένου ότι η μείωση της δόσης της σοφοσμπουβίρης οδηγεί σε μείωση όχι μόνο των συγκεντρώσεων του GS-331007 στο πλάσμα, αλλά και των συγκεντρώσεων στο ήπαρ του ενεργού μεταβολίτη της σοφοσμπουβίρης, GS-461203⁵³ και ότι δεν προέκυψαν σημαντικά θέματα ασφαλείας από τη χορήγηση οποιασδήποτε δόσης σοφοσμπουβίρης, η χορήγηση της τελευταίας στα 400 mg ημερησίως φαίνεται να είναι μια λογική επιλογή αλλά θα πρέπει να συνδυαστεί με στενότερη παρακολούθηση. Παρόλ' αυτά, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες με περισσότερους ασθενείς για να δώσουν πιο ασφαλείς απαντήσεις σχετικά με τη χρήση της σοφοσμπουβίρης σε

ασθενείς με XNN. Επιπλέον, περισσότερες έρευνες χρειάζεται να γίνουν σε παιδιά και εφήβους με ΧΗC καθώς αυτή τη χρονική στιγμή δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα και τις ανεπιθύμητες δράσεις των DAAs στα παιδιά με ΧΗC.⁵⁴

Για τους λήπτες NM, τα σχήματα χωρίς ιντερφερόνη και με βάση τη σοφοσμπουβίρη συστήνονται ανεπιφύλακτα εφόσον δεν υπάρχει σοβαρή υποκείμενη νεφρική δυσλειτουργία διότι είναι πολύ αποτελεσματικά, με καλή ανοχή, ασφάλεια και ελάχιστες αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα. Εναλλακτικά, οι συνδυασμοί 3D και 2D και ο συνδυασμός ελμπασβίρης/γκραζοπρεβίρης θα μπορούσε να είναι μια ακόμη επιλογή για ασθενείς με γονότυπο 1 ή 4, αλλά η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της χορήγησης σε λήπτες NM δεν έχουν εκτιμηθεί ακόμα. Γενικά, η ταυτόχρονη χρήση ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων δεν έχει φανεί να επηρεάζει την αποτελεσματικότητα των DAAs και η κύρια ανησυχία σε μεταμοσχευμένους ασθενείς είναι οι πιθανές αλληλεπιδράσεις μεταξύ των φαρμάκων. Από τα έως τώρα εγκεκριμένα DAAs, η σοφοσμπουβίρη, η ντακλατασβίρη και η λεντιπασβίρη δεν έχουν καμία αλληλεπίδραση με τα συνήθη ανοσοκατασταλτικά φάρμακα και συνεπώς δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε μεταμοσχευμένους ασθενείς. Από την άλλη πλευρά, η σιμπεπρεβίρη δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς που λαμβάνουν κυκλοσπορίνη και κατά τη χορήγηση των 2D ή 3D, τα ανοσοκατασταλτικά θα πρέπει να χορηγούνται με μειωμένη ημερήσια δόση (κυκλοσπορίνη: έναρξη με 20% της προηγούμενης δόσης, τακρόλιμους: έναρξη με 0,2 mg κάθε 72 ώρες ή 0,5 mg μία φορά εβδομαδιαίως) με παράλληλη στενή παρακολούθηση των επιπέδων των φαρμάκων και προσαρμογή των δόσεων αν χρειαστεί. Παρομοίως, στενή παρακολούθηση των επιπέδων του τακρόλιμους θα πρέπει να γίνεται σε ασθενείς που λαμβάνουν ελμπασβίρη/γκραζοπρεβίρη διότι η συγχορήγηση αυτών οδηγεί σε αυξημένες συγκεντρώσεις του τακρόλιμους στο πλάσμα (πίν. 1).

Συμπερασματικά, τα νεότερα IFN-free DAAs σχήματα παρέχουν για πρώτη φορά τη δυνατότητα της αποτελεσματικής και ασφαλούς θεραπείας των περισσότερων ασθενών με ΧΗC συμπεριλαμβανομένων και αυτών με σοβαρή νεφρική δυσλει-

τουργία ή μεταμόσχευση νεφρού. Πιο συγκεκριμένα, εξαιρετικές IFN και RBV free επιλογές είναι ήδη διαθέσιμες για χορήγηση σε ασθενείς με γονότυπο 1 ή 4 και σοβαρή νεφρική νόσο (eGFR < 30 mL/min) που υποβάλλονται ή όχι σε αιμοδιάλυση όπως η ελμπασβίρη/γκραζοπρεβίρη για γονότυπο 1 και 4 και ο συνδυασμός 3D για γονότυπο 1b. Μέχρι σήμερα, οι ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία και γονότυπο 2, 3, 5 ή 6 μπορούν επίσημα να

θεραπευτούν με PEG-IFN με ή χωρίς RBV. Παρόλα αυτά, τα θεραπευτικά σχήματα με βάση τη σοφουμπουβίρη χορηγούνται αν χρειάζεται επείγουσα θεραπεία της ηπατικής νόσου. Ειδάλλως, αυτοί οι ασθενείς μπορούν να αναμένουν για την εκρίζωση του HCV μετά τη μεταμόσχευση νεφρού ή για την κυκλοφορία νεότερων φαρμάκων με ασφαλέστερο προφίλ ασφαλείας, κάτι το οποίο αναμένεται μέσα στο επόμενο χρονικό διάστημα.

Βιβλιογραφία

- Roth D, Gaynor JJ, Reddy KR et al. Effect of kidney transplantation on outcomes among patients with hepatitis C. *J Am Soc Nephrol* 2011, 22:1152–1160
- Baid-Agrawal S, Pascual M, Moradpour D et al. Hepatitis C virus infection in haemodialysis and kidney transplant patients. *Rev Med Virol* 2008, 18:97–115
- Espinosa M, Hernández J, Arenas MD et al. Pegylated interferon (alone or with ribavirin) for chronic hepatitis C in haemodialysis population. *Kidney Blood Press Res* 2015, 40: 258–265
- Baid S, Tolkoff-Rubin N, Saidman Sv et al. Acute humoral rejection in hepatitis C-infected renal transplant recipients receiving antiviral therapy. *Am J Transplant* 2003, 3:74–78
- Pipili C, Cholongitas E. Pharmaceutical management of hepatitis B and C in liver and kidney transplant recipients. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2015, 6: 105–110
- Sise ME, Backman ES, Wenger JB et al. Short and long-term effects of telaprevir on kidney function in patients with hepatitis C virus infection: a retrospective cohort study. *PLoS One* 2015, 10:e0124139
- Mauss S, Hueppe D, Alshuth U. Renal impairment is frequent in chronic hepatitis C patients under triple therapy with telaprevir or boceprevir. *Hepatology* 2014, 59: 46–48
- Herbst DA, Reddy KR. Sofosbuvir, a nucleotide polymerase inhibitor, for the treatment of chronic hepatitis C virus infection. *Expert Opin Investig Drugs* 2013, 22:527–536
- Sanford M. Simeprevir: a review of its use in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Drugs* 2015, 75: 183–196
- McCormack PL. Daclatasvir: a review of its use in adult patients with chronic hepatitis C virus infection. *Drugs* 2015, 75:515–524
- Keating GM. Ledipasvir/Sofosbuvir: a review of its use in chronic hepatitis C. *Drugs* 2015, 75:675–685
- Klibanov OM, Gale SE, Santevecchi B. Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir tablets for hepatitis C virus genotype 1 infection. *Ann Pharmacother* 2015, 49:566–581
- Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR et al. Grazoprevir-Elbasvir combination therapy for treatment-naïve cirrhotic and non-cirrhotic patients with chronic Hepatitis C virus genotype 1, 4, or 6 infection: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2015, 163:1–13
- Lawitz EJ, Dvory-Sobol H, Doehle BP et al. Clinical Resistance to Velpatasvir (GS-5816), a novel pan-genotypic inhibitor of the Hepatitis C virus NS5A protein. *Antimicrob Agents Chemother* 2016, 60:5368–5378
- Cholongitas E, Papatheodoridis GV. Sofosbuvir: a novel oral agent for chronic hepatitis C. *Ann Gastroenterol* 2014, 27: 331–337
- Almarzooqi S, Klair JS, Karkada JG. Frequency of renal impairment in patients with hepatitis C infection treated with Sofosbuvir based-Antiviral regimens. *Hepatology* 2015, 62: 141A
- Rosenblatt R, Mehta A, Kumar S. Baseline creatinine clearance is a predictor of worsening renal function while on HCV treatment with Sofosbuvir-Ledipasvir. *J Hepatol* 2016, 64: S819
- Granados R, Serrano M, Santana N et al. Impact of sustained viral response on renal function in patients with chronic infection by hepatitis C virus (HCV). *J Hepatol* 2016, 64: S812
- Carey I, Verma S, Mrzljak A et al. Transient renal dysfunction during INF-free therapy in decompensated HCV cirrhosis patients. *Hepatology* 2015, 62:142A
- Anty R, Coilly A, Fougerou C et al. Renal dysfunction liver transplant patients treated with sofosbuvir based regimen for HCV recurrence: Results from a large French prospective multicentric ANRS CO23 CUPILT. *J Hepatol* 2016, 64: S550
- Dharancy S, Coilly A, Fougerou-Laerent C et al. Sofosbuvir based regimen for HCV recurrence after combined kidney-liver transplantation: Results from the ANRS CO23 CUPILT study. *J Hepatol* 2016, 64:S551
- Faisal N, Renner EL, Bilodeau M et al. Impact of sofosbuvir-based regimens on renal function in liver transplant recipients: Results of a multicentre study. *Hepatology* 2015, 62: 84A
- Polepally AR, Badri P, Eckert D et al. Effect of renal function on the pharmacokinetics of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir dasabuvir and ribavirin in over 2000 subjects with HCV GT1 infection. *Hepatology* 2015, 62:139A
- Shuster DL, Menon R, Cohen DE et al. Effect of chronic kidney disease on the pharmacokinetics of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir in subjects with HCV genotype 1 infection. *Hepatology* 2015, 62:140A
- Pockros PJ, Reddy KR, Mantry PS et al. Efficacy of direct-acting antiviral combination for patients with Hepatitis C virus

- genotype 1 infection and severe renal impairment or end-stage renal disease. *Gastroenterology* 2016, 150:1590–1598
26. Gomez RM, Rincon D, Hernandez E et al. Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir plus dasabuvir are safety and efficacy for treating HCV GT1 and 4 infection in patients with severe renal impairment or end-stage renal disease: a multicenter experience. *J Hepatol* 2016, 64:S813
 27. Basu PP, Shah NJ, Aloysius M et al. Ombitasvir (ABT 267), ritanavir boost with Dastasbuvir (ABT 333) and prataspravir (ABT 450) with or without ribavirin (RBV) in G1 special population in hemodialysis in chronic hepatitis C (HCV) patients Drop C trial. *J Hepatol* 2016, 64:S807–808
 28. Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A et al. Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naïve and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4–5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study. *Lancet* 2015, 386:1537–1545
 29. Czul F, Peyton A, O'Brien C et al. Safety, efficacy and tolerability in the treatment of patients with chronic hepatitis C and severe renal impairment. *Hepatology* 2015, 62:207A
 30. Beinhardt S, Kozbial K, Schmidt A et al. Real life experience with interferon/ribavirin-free antiviral treatment in renal transplant recipients and end stage renal disease-patients on dialysis infected with hepatitis C virus. *J Hepatol* 2015, 62:S667
 31. Dumortier J, Bailly F, Pageaux GF et al. Sofosbuvir-based antiviral therapy in HCV patients with severe renal failure. *Hepatology* 2015, 62:781A
 32. Gane E, Robson R, Bonacinie M et al. Safety, anti-viral efficacy and pharmacokinetics of sofosbuvir in patients with severe renal impairment. *Hepatology* 2014, 60:667A
 33. Nazario HE, Modi A, Ndungu M et al. Sofosbuvir-based, ribavirin-free regimens in patients with chronic hepatitis c and end-stage renal disease: a look at safety, tolerability and efficacy. *J Hepatol* 2016, 64:S771
 34. Baliellias C, Marquez-Rodriguez P, Castellote J et al. Treatment of HCV with simeprevir associated todaclatasvir in patients with stage 4 and 5 chronic renal failure. *J Hepatol* 2016, 64:S751
 35. Moreno A, Vivancos MJ, Quereda C et al. Real life data on DAAS use among HCV-patients with moderate to severe chronic kidney disease not on hemodialysis. *J Hepatol* 2016, 64:S746
 36. Saxena V, Korashy FM, Sise M et al. Safety and efficacy of sofosbuvir-containing regimens in hepatitis C infected patients with reduced renal function: real-world experience from HCV-target. *J Hepatol* 2015, 62:S267
 37. Martin P, Gane EJ, Otiz-Lasanta G et al. Safety and Efficacy of treatment with daily sofosbuvir 400 mg Ribavirin 200 mg for 24 weeks in genotype 1 or 3 HCV-infected patients with severe renal impairment. *Hepatology* 2015, 62:765A
 38. Mogalian E, Mathias A, Brainard D et al. The pharmacokinetics of gs-5816, a pangentotypic HCV-specific ns5a inhibitor, in uninfected subjects with severe renal impairment. *J Hepatol* 2015, 62:S590
 39. Huard G, Kim B, Patel A et al. Early safety and efficacy profiles of renal transplant recipients with chronic hepatitis C treated with sofosbuvir and ribavirin. *Hepatology* 2014, 60:540–541
 40. Lin MV, Sise ME, Pavlakis M et al. Safety and efficacy of novel antivirals in kidney transplant recipients with chronic hepatitis C virus (HCV) infection. *J Hepatol* 2015, 62:S284–285
 41. Bhamidimarri KR, Roth D, Guerra G et al. Preliminary experience of direct acting antiviral therapy in hepatitis C infected kidney transplant recipients who received grafts from hepatitis C positive or negative donors. *Hepatology* 2015, 62:144A
 42. Hussein NR, Saleem ZS. Successful treatment of hepatitis C virus genotype 4 in renal transplant recipients with direct-acting antiviral agents. *Am J Transplant* 2016, 16:2237–2238
 43. Sawinski D, Kaur N, Ajeti A et al. Successful treatment of hepatitis C in renal transplant recipients with direct-acting antiviral agents. *Am J Transplant* 2016, 16:1588–1595
 44. Moreno A, Fernandez A, Vivancos MJ et al. Real life safety and efficacy of IFN/RBV-free, full-dose SOF-based therapy in kidney transplanted patients. *J Hepatol* 2016, 64:S745
 45. El-Halawany H, Qureshi K. Treatment of chronic hepatitis C after deceased donor renal transplantation with direct acting antiviral regimens: interim data. *J Hepatol* 2016, 64: S785–786
 46. Londono MC, Fernandez I, Munoz-Gomez R et al. Efficacy and tolerability of interferon-free antiviral therapy in kidney transplant (KT) recipients with chronic hepatitis C: real-life data from the Spanish national registry (HEPA-C). *J Hepatol* 2016, 64:S793–794
 47. Colombo M, Aghemo A, Liu L et al. Ledipasvir/sofosbuvir for 12 or 24 weeks is safe and effective in kidney transplant recipients with chronic genotype 1 or 4 HCV infection. *J Hepatol* 2016, 64:S183
 48. Reddy KR, Sulkowski MS, Hassan M et al. Safety and efficacy of new DAA regimens in kidney and liver transplant recipients with hepatitis C: interval results from the HCV-target study. *J Hepatol* 2016, 64: S783–784
 49. AASLD/IDSA HCV Guidance Panel. Hepatitis C Guidance: AASLD-IDSA Recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. *Hepatology* 2016, (online)
 50. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2017, 66:153–194
 51. Cornpropst M, Denning J, Clemons D et al. The effect of renal impairment and end stage renal disease on the single-dose pharmacokinetics of GS-7977. *J Hepatol* 2012, 56:S433
 52. Desnoyer A, Pospai D, Lk MP et al. Pharmacokinetics, safety and efficacy of a full dose sofosbuvir-based regimen given daily in hemodialysis patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2016, 65:40–47
 53. Summers BB, Beavers JW, Klibanov OM. Sofosbuvir, a novel nucleotide analogue inhibitor used for the treatment of hepatitis C virus. *J Pharm Pharmacol* 2014, 66:1653–1666
 54. Domvnguez A, Bruguera M, Vidal J et al. Community-based seroepidemiological survey of HCV infection in Catalonia, Spain. *J Med Virol* 2001, 65: 688–693

Ιατρική 2016, 105(1-6):68-76

Iatriki 2016, 105(1-6):68-76

Θεραπευτική παρέμβαση με παιδική κούκλα σε χρόνια νοσηλευόμενες γυναίκες ασθενείς με σύνδρομο άνοιας μετρίου προς σοβαρού βαθμού

Γρ. Τσουκαλάς,^{1,2} Μ. Σγάντζος,^{2,3}
Α. Αντωνίου,¹ Α. Γαλανός,⁴ Κ. Γάτος¹

¹Νευρολογική Κλινική «Άγιος Γεώργιος», Κέντρο Νοσηλείας Ατόμων με Νόσο Alzheimer και Συναφή Σύνδρομα Άνοιας, Αλυκές, Βόλος, ²Ιστορία της Ιατρικής, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Λάρισα, ³Εργαστήριο Ανατομίας, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Λάρισα, ⁴Εργαστήριο Έρευνας για τον Μυοσκελετικό Πόνο, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα, Ελλάδα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Τα εξειδικευμένα κέντρα νοσηλείας ασθενών με Νόσο Alzheimer και συναφή σύνδρομα άνοιας, έχουν τα τελευταία χρόνια προτείνει ως θεραπεία πρώτης γραμμής μη φαρμακευτικές θεραπευτικές παρεμβάσεις, όπως είναι η χορήγηση για χρήση παιδικής κούκλας.

ΣΚΟΠΟΣ Η διερεύνηση της χρήσης παιδικής κούκλας από γυναίκες ασθενείς με μετρίου προς σοβαρού βαθμού άνοια.

ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ Στη μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε χρόνια νοσηλευόμενες γυναίκες ασθενείς για χρονική διάρκεια 21 ημερών, χορηγήθηκαν ερωτηματολόγια-κλίμακες μέτρησης διαφόρων παραγόντων, τα οποία και συμπληρώθηκαν με τη βοήθεια του προσωπικού και των συνοδών-φροντιστών, ενώ έγινε και η καταγραφή των ποιοτικών χαρακτηριστικών και των χορηγούμενων φαρμακευτικών σκευασμάτων.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ Οι δείκτες Οπτικής Κλίμακας Πόνου ($P < 0,0005$), HAD-D ($P = 0,014$), HAD-A ($P < 0,0005$), AIS ($P = 0,002$), παρουσίασαν όλοι στατιστικά σημαντική βελτίωση, άσχετα με το είδος της πάθησης (Νόσος Alzheimer vs Αγγειακή Άνοια). Η παρακολούθηση και καταγραφή των ποιοτικών χαρακτηριστικών συμπεριφοράς παρουσίασε σημαντική βελτίωση ως προς την επικοινωνία και την αφοσίωση και σημαντική μείωση της διέγερσης και της επιθετικότητας. Παρατηρήθηκε

Therapeutic intervention with a children's doll in chronic institutionalized female patients with moderate to severe dementia syndrome

Gr. Tsoucalas,^{1,2} M. Sgantzos,^{2,3}
A. Antoniou,¹ A. Galanos,⁴ K. Gatos¹

¹Neurological Clinic "Agios Georgios" Nursing Centre for People with Alzheimer's Disease and Related Dementia Syndromes, Alykes, Volos, ²History of Medicine, Department of Medicine, Faculty of Health Sciences, University of Thessaly, Larissa, ³Department of Anatomy, Faculty of Medicine, Health Sciences, University of Thessaly, Larissa, ⁴Research Laboratory for Musculoskeletal Pain, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

ABSTRACT Specialized centres for the treating of patients with Alzheimer's disease and related dementia syndromes have been proposed in recent years as a first-line treatment of non pharmaceutical therapeutic interventions, such as the doll therapy.

AIM Our study investigates the use of a child's doll in female patients with moderate to severe dementia.

MATERIAL-METHOD In the study, being contacted for a 21 day period, questionnaires-scales for the measurement of various factors were given to chronic institutionalized female patients with moderate to severe dementia, having been answered with the help of the staff and the attendants-carers.

RESULTS Indicators for the OPTICAL SCALE PAIN ($P < 0.0005$), HAD-D ($P = 0.014$), HAD-A ($P < 0.0005$), AIS ($P = 0.002$) showed all statistical significantly improvement, regardless of the type of disease (Alzheimer Disease vs Vascular Dementia). The monitoring and recording of the quality behavioural characteristics, showed significant improvement in communication and loyalty and significantly reduce in agitation and aggression. Significant reduction of the drug administration (planned or emergency) such as paracetamol, clobazam, bromazepam, olanzapine and zolpidem was observed.

CONCLUSIONS Despite the ethical dilemmas that may arise during the use of the doll therapy, this therapeutic

σημαντική μείωση της χορήγησης (προγραμματισμένης ή έκτακτης) φαρμακευτικών σκευασμάτων όπως της παρακεταμόλης, της κλοβαζάμης, της βρωμαζεπάμης, την ολανζαπίνης και της ζολπιδέμης.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ Παρά τα ηθικά διλήμματα που μπορεί να προκύπτουν κατά τη χρήση της κούκλας, η θεραπευτική αυτή ολιστική μη φαρμακευτική καινοτόμος παρέμβαση διέγερσης των αισθήσεων, χρήζει περαιτέρω διερεύνησης προκειμένου να αποδειχθεί η εξαιρετικά πιθανή θετική επίδρασή της σε ασθενείς με σύνδρομο άνοιας.

Λέξεις ευρετηρίου Νόσος Alzheimer, άνοια, θεραπεία με παιδική κούκλα, ολιστική ιατρική.

Αλληλογραφία: Γρ. Τσουκαλάς, Ιερολοχιτών 155, 383 34 Αλυκές, Βόλος
e-mail: gregorytsoucalas@yahoo.gr

holistic non pharmaceutical intervention, the innovative stimulation of the senses, deserves further investigation in order to prove the highly probable positive effect in patients with dementia syndromes.

Key words Alzheimer disease, dementia, doll therapy, holistic medicine.

Corresponding author: Gr. Tsoucalas, 155 Ieroloxiton street, GR-383 34 Alikes, Volos, Greece
e-mail: gregorytsoucalas@yahoo.gr

1. Εισαγωγή

Τα σύνδρομα της άνοιας αποτελούν μια σειρά από κλινικά εκφυλιστικά νοσήματα του εγκεφάλου, τα οποία χαρακτηρίζονται από πολλαπλές διαταραχές σε επίπεδο γνωσιακών λειτουργιών. Πάνω από 70 αίτια μπορούν να προκαλέσουν άνοια, ακόμη και σε ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 60 ετών. Οι εγκεφαλικές λειτουργίες που θίγονται περιλαμβάνουν τη γενική νοητική επάρκεια των ασθενών, την ικανότητα μάθησης και μνήμης, τον λόγο, τον προσανατολισμό, την αντίληψη, τη συγκέντρωση, την κρίση, τη συναισθηματική συνοχή, την ικανότητα επίλυσης προβλημάτων και τον κοινωνικό τους ρόλο. Όσο πιο ανώριμο και δυσπροσάρμοστο υπήρξε το άτομο κατά τη διάρκεια της ζωής του, τόσο πιο ευάλωτο καθίσταται στην επήρεια στρεσογόνων ερεθισμάτων και επιρροές που οδηγούν στην έκπτωση των ανώτερων νοητικών λειτουργιών, με αποτέλεσμα να θίγονται εν γένει τα συναισθήματα αλλά και η προσωπικότητα γενικότερα.^{1,2}

Ο αριθμός των ατόμων που πάσχουν από σύνδρομο άνοιας συνεχώς αυξάνεται με αποτέλεσμα να κυριαρχούν παγκόσμια οι έρευνες για την αντιμετώπιση αυτής της ομάδας ασθενών. Έχει

προταθεί μια σειρά από εναλλακτικές μεθόδους που αποσκοπούν στη βελτίωση της ποιότητας της ζωής, τη μείωση της χορήγησης φαρμάκων όπως παρακεταμόλης, βρωμαζεπάμης, ζολπιδέμης και ρισπεριδόνης, και γενικότερα στην καλύτερευση της καθημερινότητας ασθενών με μετρίου βαθμού (κυρίως) άνοια. Έτσι έχουν προταθεί η μουσικοθεραπεία, η αρωματοθεραπεία και οι διαδραστικές δραστηριότητες.^{3,4}

Μια σύγχρονη, νέα, καινοτόμος, αλλά και μη επαρκώς μελετημένη εναλλακτική μέθοδος είναι και η χρήση παιδικής κούκλας. Αν και η επιστημονική κοινότητα παρουσιάζεται διχασμένη, τα οφέλη της χρήσης της παιδικής κούκλας παρουσιάζονται ενθαρρυντικά, τόσο για τους ασθενείς, όσο και για τους συνοδούς-φροντιστές.^{3,5}

Η παρούσα μελέτη επιχειρεί να καταγράψει μετρήσιμα, αλλά και ποιοτικά αποτελέσματα της χρήσης παιδικής κούκλας σε ασθενείς πάσχοντες από σύνδρομο άνοιας, ασθενείς με μετρίου προς σοβαρού βαθμού άνοια. Καταγράφονται οι αλλαγές στον χαρακτήρα, τη συμπεριφορά, τη διάθεση αλλά και τις διαπροσωπικές σχέσεις και την επικοινωνία.

2. Σκοπός, ασθενείς και μέθοδος

Ο σκοπός της έρευνας αυτής είναι η καταγραφή της μεταβολής των διαφόρων χαρακτηριστικών των ασθενών με μετρίου προς σοβαρού βαθμού άνοια μετά τη χορήγηση για χρήση της παιδικής κούκλας (Εξωτερική Παρέμβαση Α, ΕΠΑ), και η πιθανή ένδειξη χρήσης της μεθόδου από τα εξειδικευμένα κέντρα για ασθενείς με σύνδρομο άνοιας. Για την εξωτερική παρέμβαση ΕΠΑ, επιλέχθηκε μια παιδική κούκλα κατασκευασμένη από μαλακά υλικά, ύψους 36 εκατοστών του μέτρου και βάρους 360 γραμμαρίων (εικόνες 1–3).

Στη μελέτη συμμετείχαν 34 ασθενείς (N=34) (πίν. 1), όλες γυναίκες, με μετρίου προς σοβαρού βαθμού άνοια, Mini Mental State Examination (MMSE) με σκοράρισμα 10–18 πόντοι⁶ και Gatos Clinic Test (GCT) με σκοράρισμα 9–18 πόντοι 7–8. Έγινε η καταγραφή των μετρήσιμων συμπτωμάτων τους όσον αφορά: (α) στον πόνο, Greek Brief Pain Inventory-Οπτική Κλίμακα Πόνου (GBPI-ΟΚΠ)^{7–10} (β) στην κατάθλιψη, HAD Depression Scale (HAD-D),¹¹ (γ) στο άγχος, HAD Anxiety Scale (HAD-A)¹¹ και (δ) στην αϋπνία, Athens Insomnia Scale (AIS),¹² ενώ καταγράφηκαν επίσης και τα ποιοτικά χαρακτηριστικά όσον αφορά στην ένταση της διέγερσης, στην επικοινωνία, στη θεραπευτική ενασχόληση με ένα συγκεκριμένο αντικείμενο (χρόνος, αφοσίωση) και στην επιθετικότητα.



Εικόνα 1. Περιστατικό 1. Νευρολογική Κλινική «Άγιος Γεώργιος». Ασθενής με MMSE 17, GCT 19. Παρουσίαζε βελτίωση των δεικτών, ενώ φρόντιζε το «μωρό» της συνεχώς (μεγάλη αφοσίωση σε αντικείμενο άγκυρα) και του έφτιαχνε από τις χαρτοπετσέτες της κλινικής καπελάκι για να ζεσταίνεται



Εικόνα 2. Περιστατικό 2. Νευρολογική Κλινική «Άγιος Γεώργιος». Ασθενής με MMSE 7, GCT 9, δεν μιλούσε μετά από πολλαπλά ΑΕΕ. Μετά τη χρήση παιδικής κούκλας αρθρώνει αρκετές λέξεις (αισθητηριακή ευαισθητοποίηση)



Εικόνα 3. Γυναίκα ασθενής μετά από την ΕΠΑ. Ασθενής με MMSE 14 και GCT 18, καταθλιπτική, έκλαιγε με λυγμούς πολλές ώρες της ημέρας. Μετά τη χρήση της παιδικής κούκλας κλαίει ελάχιστα, ενώ παρουσιάζει βελτίωση των δεικτών, αφοσίωση και βελτίωση της επικοινωνίας, ενώ πολλές φορές κατά τη διάρκεια την ημέρας τραγουδάει χαρούμενη

Τα κριτήρια εισαγωγής των ασθενών στη μελέτη ήταν: (α) το γυναικείο φύλο, (β) η μετρίου προς σοβαρού βαθμού άνοια, (γ) η χρόνια νοσηλεία σε Ειδικό Κέντρο Αναφοράς Νοσηλείας ασθενών με Νόσο Alzheimer και Συναφή Σύνδρομο Άνοιας (χρονική περίοδος > των 6 μηνών), (δ) καμία αλλαγή στη φαρμακευτική αγωγή δύο μήνες προ της έναρξης της μελέτης (τα αντιψυχωσικά φάρμακα, ανάλογα με τον ασθενή, παρουσιάζουν ως σημείο έναρξης της ανταπόκρισης έως και δύο μήνες μετά την έναρξη της θεραπευτικής αγωγής¹³) και (ε) πάσχοντες των οποίων οι

Πίνακας 1. Δημογραφικά στοιχεία συμμετεχόντων στην έρευνα

Φύλο	Περιβάλλον διαβίωσης	Νόσημα	Ηλικιακή κατανομή
Άρρεν-0	Αστικό-10	Νόσος Alzheimer-13	50–65 έτη-1
Θήλυ-24	Αγροτικό-11	Αγγειακή άνοια-11	66–70 έτη-3
	Παραθαλάσσιο-Νησιωτικό-3		71–80 έτη-12
			81+έτη-8

συνοδοί-φροντιστές επισκέπτονται τον ασθενή ανά τακτικά χρονικά διαστήματα (τουλάχιστον 3–4 φορές εβδομαδιαίως). Από τις 34 ασθενείς οι 7 αποχώρησαν από τη μελέτη θεωρώντας ως μη-χρήσιμη την παρέμβαση (οι συγγενείς-φροντιστές επέβαλαν ένσταση,⁶ τον αριθμό, ή οι ασθενείς αρνήθηκαν τη χρήση της παιδικής κούκλας μετά από την 1η ημέρα, 1 ασθενής).

Η παρακολούθηση των ασθενών διήρκεσε 3 εβδομάδες με συμπλήρωση των ερωτηματολογίων πριν την εφαρμογή της εξωτερικής παρέμβασης (χορήγηση παιδικής κούκλας) και μετά από χρονικό διάστημα 3 εβδομάδων (21 ημερών), ενώ τα ποιοτικά χαρακτηριστικά (διέγερση, επικοινωνία, αφοσίωση, επιθετικότητα) καταγράφονταν καθημερινά για χρονικό διάστημα 21 ημερών προ της ενάρξεως της παρέμβασης και για ισόχρονο διάστημα μετά την παρέμβαση. Διανεμήθηκαν έντυπα ενημέρωσης ασθενών-συνοδών-φροντιστών, καθώς και έντυπα συγκατάθεσης, τα οποία λόγω αδυναμίας των ασθενών, αφορούσαν τόσο ως προς την ενημέρωση, όσο και ως προς τη συγκατάθεση, τους φροντιστές-συνοδούς, ενώ η συνολική μελέτη πραγματοποιήθηκε σε πλήρη συμμόρφωση με την ισχύουσα νομοθεσία περί ιατρικής δεοντολογίας (Νόμος 3418/2005). Στη συμπλήρωση των πεδίων και των ερωτήσεων σε πολλές περιπτώσεις ήταν απαραίτητη η συνεργασία του ασθενούς, του συνοδού-φροντιστή, της αποκλειστικής εξειδικευμένης νοσηλεύτριας και του προσωπικού ειδικού ιατρού του εκάστοτε ασθενούς.

2.1. Στατιστική ανάλυση

Ο έλεγχος της κανονικότητας της κατανομής των μετρήσεων πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας το Kolmogorov-Smirnov test και το normal probability plot. Οι συγκρίσεις των απόλυτων τιμών των μεταβλητών ανάμεσα στις ομάδες

(αγγειακή άνοια vs νόσος Alzheimer) πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας το t-test για ανεξάρτητα δείγματα. Για τη διαχρονική σύγκριση των μεταβλητών, συνολικά και ανά ομάδα, χρησιμοποιήσαμε t-test κατά ζεύγη. Για την ανάλυση των διαφορών ανάμεσα στις ομάδες διαχρονικά, υπολογίσαμε την ποσοστιαία μεταβολή των μεταβλητών από το baseline στις 21 ημέρες. Οι συγκρίσεις της ποσοστιαίας μεταβολής των μεταβλητών ανάμεσα στις ομάδες πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας το t-test για ανεξάρτητα δείγματα και σε περίπτωση που δεν ικανοποιούντο οι προϋποθέσεις της κανονικής κατανομής των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε το μη παραμετρικό τεστ Mann-Whitney test. Όλες οι στατιστικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με το στατιστικό πακέτο SPSS, έκδοση 17.00 (SPSS Inc, Chicago, IL). Όλα τα τεστ είναι διπλής κατεύθυνσης (two-sided). Η τιμή P-value <0,05 καθορίστηκε σαν επίπεδο στατιστικά σημαντικής διαφοράς.

3. Αποτελέσματα

Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαχρονική αύξηση των δεικτών MMSE (P=0,026) και GCT (P=0,002) και μείωση των δεικτών GBPI-OKΠ (P<0,0005), HAD-D (P=0,014), HAD-A (P<0,0005) και AIS (P=0,002) (πίν. 2). Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαχρονική μείωση των δεικτών GBPI-OKΠ (P=0,013), HAD-A (P=0,003) και AIS (P=0,002) για τους ασθενείς με αγγειακή άνοια (πίν. 3). Υπήρξε, επίσης, στατιστικά σημαντική

Πίνακας 2. Διαχρονική ανάλυση των δεικτών στον συνολικό πληθυσμό

		Mean	SD	P-value
MMSE	Βασική τιμή	13,74	2,55	0,026
	21 ημέρες	14,07	2,93	
GCT	Βασική τιμή	15,22	3,14	0,002
	21 ημέρες	15,93	3,60	
GBPI-OKΠ	Βασική τιμή	6,37	3,25	<0,0005
	21 ημέρες	3,70	3,24	
HAD-D	Βασική τιμή	12,37	3,10	0,014
	21 ημέρες	11,59	2,91	
HAD-A	Βασική τιμή	14,15	3,72	<0,0005
	21 ημέρες	9,89	3,72	
AIS	Βασική τιμή	7,19	5,94	0,002
	21 ημέρες	4,07	2,72	

Mean: μέση τιμή, SD: τυπική απόκλιση

διαχρονική αύξηση του δείκτη GCT ($P=0,002$) και μείωση των δεικτών GBPI-OKΠ ($P=0,005$), HAD-A ($P=0,001$) και AIS ($P=0,043$) για τους ασθενείς με Alzheimer (πίν. 3). Διαπιστώθηκε η ύπαρξη στατιστικά σημαντικής διαφοράς ανάμεσα στις 2 ομάδες ασθενών (Νόσος Alzheimer vs Αγγειακή Άνοια) για τους δείκτες MMSE ($P=0,005$), GCT ($P=0,018$) και HAD-D ($P=0,029$) στις βασικές τιμές της ΕΠΑ (πίν. 4). Επίσης, υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες για τους δείκτες MMSE ($P=0,007$), GCT ($P=0,013$) και HAD-D ($P=0,011$) στις 21 ημέρες μετά την έναρξη της ΕΠΑ (πίν. 4). Παρόλ' αυτά, παρατηρούμε ότι δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες όσον

αφορά στην ποσοστιαία μεταβολή από τις βασικές τιμές της ΕΠΑ στις 21 ημέρες, για όλες τις μεταβλητές εκτός από τη μεταβλητή GBPI-OKΠ ($P=0,064$) όπου τα άτομα με νόσο Alzheimer παρουσίασαν πολύ υψηλότερη μείωση του δείκτη σε σχέση με την ομάδα της αγγειακής άνοιας (πίν. 5), ενώ ούτε και η διαφορά ανάμεσα στις ομάδες, όσον αφορά στην απόλυτη μεταβολή από τις βασικές τιμές στις 21 ημέρες, για όλες τις μεταβλητές παρουσιάζεται ως στατιστικά σημαντική (πίν. 6).

Η καταγραφή των ποιοτικών χαρακτηριστικών των ατόμων που έλαβαν μέρος στη μελέτη, μετά την ΕΠΑ έδειξε σημαντική βελτίωση (πίν. 7) ως

Πίνακας 3. Διαχρονική ανάλυση των δεικτών στους ασθενείς με Αγγειακή Άνοια (AA) και στους ασθενείς με νόσο Alzheimer (NA)

		Mean	SD	P-value	Mean	SD	P-value
		AA	AA	AA	NA	NA	NA
MMSE	Βασική τιμή	12,31	2,14	0,337	15,00	2,27	0,096
	21 ημέρες	12,46	2,26		15,38	2,75	
GCT	Βασική τιμή	13,69	3,22	0,102	16,54	2,44	0,020
	21 ημέρες	14,08	3,17		17,38	3,15	
GBPI-OKΠ	Βασική τιμή	7,15	2,61	0,013	6,00	3,58	0,005
	21 ημέρες	4,85	3,11		2,85	3,13	
HAD-D	Βασική τιμή	13,46	3,02	0,111	10,92	2,53	0,106
	21 ημέρες	13,00	2,74		10,15	2,54	
HAD-A	Βασική τιμή	14,46	4,41	0,003	13,31	2,39	0,001
	21 ημέρες	9,31	3,92		10,15	3,58	
AIS	Βασική τιμή	8,08	5,30	0,027	6,46	6,81	0,043
	21 ημέρες	4,62	1,71		3,62	3,52	

Mean: μέση τιμή, SD: τυπική απόκλιση

Πίνακας 4. Συγκρίσεις των βασικών τιμών μεταξύ των 2 ομάδων (BT) & Σύγκριση ανάμεσα στις 2 ομάδες στις 21 ημέρες (21)

		Mean	SD	P-value	Mean	SD	P-value
		BT	BT	BT	21	21	21
MMSE	Αγγειακή άνοια	12,31	2,14	0,005	12,46	2,26	0,007
	Alzheimer	15,00	2,27		15,38	2,75	
GCT	Αγγειακή άνοια	13,69	3,22	0,018	14,08	3,17	0,013
	Alzheimer	16,54	2,44		17,38	3,15	
GBPI-OKΠ	Αγγειακή άνοια	7,15	2,61	0,357	4,85	3,11	0,115
	Alzheimer	6,00	3,58		2,85	3,13	
HAD-D	Αγγειακή άνοια	13,46	3,02	0,029	13,00	2,74	0,011
	Alzheimer	10,92	2,53		10,15	2,54	
HAD-A	Αγγειακή άνοια	14,46	4,41	0,415	9,31	3,92	0,571
	Alzheimer	13,31	2,39		10,15	3,58	
AIS	Αγγειακή άνοια	8,08	5,30	0,507	4,62	1,71	0,367
	Alzheimer	6,46	6,81		3,62	3,52	

Πίνακας 5. Συγκρίσεις, μεταξύ των 2 ομάδων, της ποσοστιαίας μεταβολής των βασικών τιμών στις 21 ημέρες

		Mean (%)	SD	P-value
MMSE	Αγγειακή άνοια	1,18	4,27	0,544
	Alzheimer	2,24	4,52	
GCT	Αγγειακή άνοια	3,26	7,04	0,589
	Alzheimer	4,70	6,35	
GBPI-OKΠ	Αγγειακή άνοια	-31,67	31,09	0,064
	Alzheimer	-58,95	39,90	
HAD-D	Αγγειακή άνοια	-2,91	5,89	0,377
	Alzheimer	-6,76	14,25	
HAD-A	Αγγειακή άνοια	-32,71	30,95	0,454
	Alzheimer	-25,06	18,96	
AIS*	Αγγειακή άνοια	-3,46	4,96	0,744
	Alzheimer	-2,85	4,54	

*Απόλυτη μεταβολή

προς αυτά. Έτσι μετά από έλεγχο που πραγματοποιείται 7 φορές ημερησίως από διεπιστημονική ομάδα (παθολόγος, ψυχίατρος και νοσηλεύτης με πιθανό σφάλμα-BIAS υποκειμενικότητας), η διέγερση των ατόμων που ήταν καταγεγραμμένα στη βασική τιμή ως διεγερτικά μειώθηκε ανάλογα με τον βαθμό βελτίωσης από 9% έως και 36,4%. Αντίστοιχα, η επικοινωνία (τρόπος ομιλίας, αριθμός λέξεων, ολοκληρωμένες προτάσεις) βελτιώθηκε κατά 16,6%. Η ενασχόληση (αφοσίωση στην παιδική κούκλα, παρακολούθηση τηλεόρασης, χόμπι), αυξήθηκε από 12,5% έως και 50%. Τέλος η επιθετικότητα μειώθηκε από 20% έως και 40%.

Πίνακας 6. Συγκρίσεις, μεταξύ των 2 ομάδων, των απόλυτων μεταβολών από τις βασικές τιμές στις 21 ημέρες, προσαρμοσμένων ως προς τις βασικές τιμές (μοντέλο ANCOVA)

		Προσαρμοσμένη μέση τιμή	95% ΔΕ	P-value	
MMSE	Αγγειακή άνοια	0,297	-0,107	0,700	0,856
	Alzheimer	0,242	-0,161	0,645	
GCT	Αγγειακή άνοια	0,462	-0,139	1,062	0,589
	Alzheimer	0,769	0,169	1,369	
GBPI-OKΠ	Αγγειακή άνοια	-2,023	-3,611	-0,435	0,209
	Alzheimer	-3,439	-5,027	-1,851	
HAD-D	Αγγειακή άνοια	-0,257	-1,021	0,507	0,204
	Alzheimer	-0,974	-1,738	-0,209	
HAD-A	Αγγειακή άνοια	-4,836	-6,843	-2,828	0,334
	Alzheimer	-3,472	-5,479	-1,464	
AIS	Αγγειακή άνοια	-2,896	-4,122	-1,670	0,546
	Alzheimer	-3,412	-4,638	-2,186	

Η αριθμητική και ποσοτική, ως προς τη δοσολογία, καταγραφή των χορηγούμενων φαρμακευτικών σκευασμάτων, μειώθηκε επίσης μετά την ΕΠΑ (πίν. 8). Έτσι σύμφωνα με την ATC ταξινόμηση (Ανατομικό-Θεραπευτικό-Χημικό Σύστημα=ATC), τα παυσίπονα-αντιφλεγμονώδη σκευάσματα μειώθηκαν από 21,4% έως και 28,5% ως προς τη χορήγησή τους ανά άτομο, τα ηρεμιστικά-αγχολυτικά από 11,8% έως και 41,8%, τα αντιψυχωσικά κατά 25%, τα υπναγωγά 18,2%.

Κατά το πέρας της μελέτης το προσωπικό της κλινικής (δεν συμμετείχε το προσωπικό που διεξήγαγε τη μελέτη), ερωτήθηκε εάν πιστεύει ότι η ΕΠΑ επέφερε θετικά αποτελέσματα όσον αφορά στους ασθενείς. Το ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό, καθώς και οι φυσικοθεραπευτές, συμφώνησαν με το ολοκληρωτικό (υποκειμενικό) ποσοστό του 100% πως ΝΑΙ. Οι συγγενείς-φροντιστές των ασθενών θεώρησαν θετική την παρέμβαση κατά 66,7% (πίν. 9).

4. Δύο ενδιαφέρουσες περιπτώσεις εκτός της μελέτης, αλλά εντός του θέματος

4.1. Περίπτωση 1η

Γυναίκα ασθενής, γεννηθείσα το 1922, χήρα από 20ετίας, με στένωση της μιτροειδούς καρδιακής βαλβίδας, κάταγμα σπονδύλων ΟΜΣΣ και καταρράκτη, πάσχουσα από αγγειακή άνοια από δετίας τουλάχιστον, με MMSE 17, GCT 19 με τάσεις φυγής, επιθετική με παραισθήσεις, αϋπνία

Πίνακας 7. Συμπεριφορικά χαρακτηριστικά

Συμπεριφορικά χαρακτηριστικά	Σύνολο ατόμων με παθολογική συμπεριφορά	Μερική βελτίωση	Μεγάλη βελτίωση	Παράλειψη παθολογικής συμπεριφοράς
Διέγερση	11	4 (36,4%)	2 (18,2%)	1 (9%)
Επικοινωνία	6	1 (16,6%)	1 (16,6%)	1 (16,6%)
Ενασχόληση	16	8 (50%)	2 (12,5%)	0 (0%)
Επιθετικότητα	5	2 (40%)	1 (20%)	1 (20%)

Πίνακας 8. Φαρμακευτικά σκευάσματα

ATC Ταξινόμηση	Ενεργά συστατικά	Σύνολο υπό αγωγή ατόμων	Μερική μείωση χρήσης	Παράλειψη χορήγησης
Παυσίπονα-αντιφλεγμονώδη	Παρακεταμόλη, κωδεΐνη, νιμεζουλίδη, μεφαιναμικό οξύ, ιβουπροφαίνη	14	4 (28,5%)	3 (21,4%)
Ηρεμιστικά-αγχολυτικά	Διαζεπάμη, κλοβαζάμη, βρωμαζεπάμη, λοραζεπάμη, χλωροδιαζεποξειδη	17	7 (41,18%)	2 (11,8%)
Αντιψυχωσικά	Αλοπεριδόλη, ολανζαπίνη, ρισπεριδόνη	4	1 (25%)	0 (0%)
Υπναγωγά	Φθοριονιτραζεπάμη, ζολπιδέμη, αλπραζολάμη	11	2 (18,2%)	2 (18,2%)

Πίνακας 9. Υποκειμενική άποψη του προσωπικού και των φροντιστών όσον αφορά στην ΕΠΑ*

Προσωπικό- φροντιστές	Σύνολο ατόμων	Πιστεύετε ότι η ΕΠΑ βοήθησε τους ασθενείς;	
		Ναι	Όχι
Ιατροί	4	4 (100%)	0 (0%)
Φυσικοθεραπευτές	2	2 (100%)	0 (0%)
Νοσηλεύτες	12	12 (100%)	0 (0%)
Φροντιστές	24	16 (66,7%)	8 (33,3%)

*ΕΠΑ: θεραπευτική παρέμβαση με χρήση παιδικής κούκλας

και φοβία ότι οι δικοί της θα τη σκοτώσουν λόγω της πάθησής της, λιγομίλητη και αγοραφοβική, επέλεξε (πιθανώς λόγω εντυπωσιασμού-ζήλειας από την ΕΠΑ) τη χρήση μιας άλλης κούκλας που ομοιάζει με μωρό (την απαίτησε από τον φροντιστή-νοσηλεύτη). Έκτοτε είναι συνεργάσιμη, ομιλητική, ήρεμη, σιτίζεται μόνη χωρίς παροτρύνσεις, ενώ η αφοσίωση στην παιδική κούκλα-μωρό είναι τέτοια που της επιτρέπει να έχει αντιστρέψει την αναστροφή ύπνου. Φροντίζει το «μωρό» της συνεχώς και του φτιάχνει από τις χαρτοπετσέτες της κλινικής καπελάκι για να ζεσταίνεται (εικ. 1). Οι δείκτες GBPI-OKΠ, HAD-D, HAD-A και AIS βελτιώθηκαν ($P < 0,0005$ $P = 0,049$, $P < 0,0005$ και $P = 0,023$, αντιστοίχως), όπως πα-

ράδοξα βελτιώθηκαν και τα εργαλεία MMSE και GCT ($P = 0,043$ και $P = 0,029$, αντιστοίχως).

4.2. Περίπτωση 2η

Γυναίκα ασθενής, γεννηθείσα το 1943, χήρα από 15ετίας, με καρδιακή αρρυθμία, θυρεοειδεκτομή, χολοκυστεκτομή, μη παρασιτική ελεφαντίαση, καταρράκτη και πολλαπλά αγγειακά ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια (σιτιζόταν με levín, 4 επεισόδια το 2016 παροδικά), πάσχουσα από αγγειακή άνοια από 7ετίας τουλάχιστον με MMSE, 7 GCT 9 (αποκλείστηκε από τη μελέτη λόγω του τελικού σταδίου άνοιας), με θετικό Babinski δεξιά, αφασία εκπομπής, βυθιότητα και βραδυψυχισμό (δεν μιλούσε για τουλάχιστον 20 ημέρες), ζήτησε με κίνηση των χεριών της μία κούκλα της ΕΠΑ. Μόλις ο ιατρός τη ζήτησε πίσω, η ασθενής ανταποκρίθηκε ζητώντας λεκτικά να την κρατήσει. Έκτοτε έχει βελτιωθεί κατά πολύ η επικοινωνία της όσον αφορά στη νοηματική, ενώ αρθρώνει και κάποιες μικρές λέξεις (εικ 2). Οι δείκτες GBPI-OKΠ, HAD-D, HAD-A και AIS βελτιώθηκαν ($P = 0,027$, $P = 0,019$, $P < 0,0005$ και $P = 0,042$, αντιστοίχως), ενώ από τα δύο εργαλεία MMSE και GCT, μόνο το GCT ($P = 0,026$) παρουσίασε στατιστικά σημαντική βελτίωση.

5. Συζήτηση

Η χρήση παιδικής κούκλας ως ανακουφιστική-θεραπευτική προσέγγιση, μπορεί να εξηγηθεί μέσω της αντίληψης της προσκόλλησης σε ένα εξωτερικό ερέθισμα προκειμένου συνειδησιακά ή υποσυνειδησιακά ένα άτομο να κατορθώσει να αντιμετωπίσει δύσκολες ψυχωσικές ή κοινωνικές δυσλειτουργίες.¹⁴ Η περαιτέρω μελέτη της ΕΠΑ, έχει δείξει ότι αυτή μπορεί να λειτουργήσει ως ένα «διακοσμητικό» αντικείμενο, ένα κανάλι επικοινωνίας, ή ως άγκυρα προκειμένου το άτομο με άνοια να ισορροπήσει ψυχικά, παρόμοιο με μία μαλακή κουβέρτα ή ένα μαλακό παιχνίδι που χρησιμοποιούνται στην παιδική ηλικία.¹⁵ Μία τέτοιου τύπου παρέμβαση αισθητηριακής διέγερσης μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τα άτομα με σύνδρομο άνοιας, ώστε να αυξήσει την εγρήγορση και την επικοινωνία, να μειώσει τη διέγερση και την επιθετικότητα και να επιτύχει τη βελτίωση της ποιότητας της ζωής (εικ. 2).¹⁶

Η ΕΠΑ, ανεξάρτητα από την ομάδα των ασθενών (Νόσος Alzheimer ή Αγγειακή Άνοια), είχε ως αποτέλεσμα τη στατιστικά σημαντική μείωση του ολικού πόνου (σωματικού και ψυχικού) στην κλίμακα σκοραρίσματος Greek Brief Pain Inventory-OKP και τη σημαντική μείωση των αναφερόμενων περιόδων και της εντάσεως του άλγους. Στατιστικά σημαντική ήταν και η μείωση της κατάθλιψης και του άγχους των ασθενών στις κλίμακες HAD-D και HAD-A, ενώ το ίδιο αποτέλεσμα καταδείχτηκε όσον αφορά και στην αϋπνία, κλίμακα AIS. Παραδόξως παρατηρήθηκε βελτίωση τόσο στο MMSE και το GCT, γεγονός που αν και δεν ήταν εντός των αναμενόμενων αποτελεσμάτων της μελέτης (οφείλεται κυρίως στην αυξημένη επικοινωνία και τη στήριξη της κεφαλής στην όρθια θέση), καταδεικνύει τη χρησιμότητα της μεθόδου. Οι συμμετέχοντες είχαν αύξηση στο επίπεδο της ευτυχίας, της δραστηριότητας, την αλληλεπίδραση και την επικοινωνία με το προσωπικό και τους άλλους. Υπήρξε επίσης μείωση του επιπέδου του άγχους και της επιθετικότητας. Οι ασθενείς παρουσιάστηκαν αφοσιωμένοι στην ΕΠΑ ή σε άλλο χόμπι, πάντα σε συνεχή προσωπική επαφή με την παιδική κούκλα. Παρατηρήθηκε αύξηση ευκολίας στην παροχή φροντίδας, όλα αποτελέσματα που συμφω-

νούν με τις διεθνείς μελέτες.¹⁷ Η ΕΠΑ έχει θεωρηθεί ότι πρέπει να κατέχει θέση ανάμεσα στις μη φαρμακολογικές θεραπευτικές προσεγγίσεις σε άτομα με μετρίου προς σοβαρού βαθμού άνοια ως πρώτη γραμμή θεραπεία.¹⁸

Η χρήση φαρμακευτικώνσκευασμάτων ως προς το άλγος, το άγχος, την αϋπνία και την ψύχωση περιορίστηκαν, καταγράφοντας όφελος τόσο για τον οργανισμό του ασθενούς (π.χ. πτώση των επιπέδων των ηπατικών ενζύμων, μείωση του στομαχικού άλγους), όσο και για την κλινική (περιορισμός χρόνου χορηγήσεως εκτάκτου φαρμακευτικής παρέμβασης, οικονομικό όφελος).^{3,4}

Αν και η απόλυτη πλειοψηφία του εξειδικευμένου προσωπικού συμφωνεί με τα θετικά αποτελέσματα της ΕΠΑ, εντούτοις παρατηρήθηκαν σε μερικές περιπτώσεις περιορισμοί ως προς την αναγνώριση ιδιοκτησίας της παιδικής κούκλας, ενώ από το προσωπικό αναφέρθηκαν περιορισμοί στην αυτονομία των ασθενών με άνοια, οι οποίοι έπρεπε σε κάθε περίπτωση (τουαλετισμό, προσωπική υγιεινή) να συνοδεύονται από την κούκλα. Φαινόμενα τέτοιου είδους αν και προκαλούν κάποια αβεβαιότητα ως προς τη χρήση της ΕΠΑ, έχουν εντοπιστεί σε διάφορες μελέτες και δεν θα πρέπει να περιορίζουν τη χρήση της ΕΠΑ.¹⁹

Παρά το γεγονός ότι το εξειδικευμένο προσωπικό που φέρει την ευθύνη απέναντι στη φροντίδα για τα άτομα με άνοια έχει την ικανότητα να συστηματοποιεί, να σέβεται και να προστατεύει πλήρως τα δικαιώματα και τις ανάγκες των ασθενών με άνοια, προκύπτουν λόγω έλλειψης επιστημονικού και νομικού πλαισίου, ηθικά ζητήματα σχετικά με την έννοια της αξιοπρέπειας (οι άνθρωποι με άνοια ενθαρρύνονται να αλληλεπιδρούν με τις κούκλες) και την αποφυγή πρόκλησης ψυχικών διαταραχών (πιθανό κίνδυνο ψυχικής βλάβης που θα μπορούσε να προκαλέσει αυτή η θεραπεία για τα μέλη της οικογένειας). Η απουσία αυστηρών εμπειρικών στοιχείων και ιατρικών και νομοθετικών κατευθυντήριων γραμμών, θα πρέπει να αντιμετωπιστεί με ιδιαίτερη προσοχή λόγω των κυμαινόμενων υποκειμενικών ερμηνειών (κατά Kitwood) περί της «κακοήθους κοινωνικής ψυχολογίας» και της βιοηθικής.²⁰

6. Συμπερασματικά

Τα εξειδικευμένα κέντρα αντιμετώπισης ασθενών με Νόσο Alzheimer και Συναφή Σύνδρομα Άνοιας, επιχειρούν τα τελευταία χρόνια να εισάγουν στη θεραπευτική προσέγγισή τους μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις.^{21,22} Η εξωτερική θεραπευτική παρέμβαση ενεργοποίησης ερεθισμάτων ασθενών με μετρίου προς σοβαρού βαθμού άνοια με τη χορήγηση παιδικής κούκλας, φαίνεται πως επιτυγχάνει σημαντική βελτίωση

ως προς τους δείκτες, που τελικά οδηγούν σε βελτίωση της ποιότητας της ζωής των ασθενών με ταυτόχρονη βελτίωση της φροντίδας τους. Λόγω του μικρού αριθμού των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη, αλλά και της σχετικά πρόσφατης εισαγωγής της στα διεθνή επιστημονικά κέντρα, είναι μια παρέμβαση ολιστικού χαρακτήρα, η οποία όμως χρήζει περαιτέρω διερεύνησης παρά τα εξαιρετικώς πιθανά θετικά αποτελέσματά της.

Βιβλιογραφία

1. Χριστοδούλου ΓΝ, Μαίλης Α. *Ψυχιατρική, Προγεροντικές και Γεροντικές Άνοιες*. ΒΗΤΑ Ιατρικές Εκδόσεις, Αθήνα, 2000
2. Brodaty H. *Η νόσος Alzheimer στην Πρωτοβάθμια Περίθαλψη*. Βαγιονάκης, Αθήνα, 2003
3. Mitchell G. Use of doll therapy for people with dementia: an overview. *Nurs Old People J* 2014, 4:24–26
4. James I, Mackenzie L, Pakrasi S et al. Non-pharmacological treatments of challenging behaviours. *Nurs Resident Care J* 2008, 5:228–232
5. Shin JH. Doll Therapy, An Intervention for Nursing Home Residents With Dementia. *J Psychosoc Nurs Mental Hlth Serv* 2015, 1:13–18
6. Fountoulakis KN, Tsolaki M, Chantzi H, Kazis A. Mini Mental State Examination (MMSE): A validation study in Greece. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2000, 6:342–345
7. Tsoucalas G, Bourelia S, Kalogirou V et al. End-stage dementia spark of life: reliability and validity of the “GATOS” questionnaire. *Curr Alzheimer Res* 2015, 12:179–188
8. Τσουκαλάς Γ, Μπουρέλια Σ, Γαλανός Α και συν. Δημιουργία και εγκυροποίηση ερωτηματολογίου-εργαλείου για τους ασθενείς με τελικό στάδιο άνοιας, «Κλινική Δοκιμασία Γάτος». *Ιατρική* 2014, 6:348–358
9. Mystakidou K, Parpa E, Tsilika E et al. Greek McGill Pain Questionnaire: validation and utility in cancer patients. *J Pain Symptom Manag* 2002, 24:379–387
10. Strand LI, Ljunggren AE, Bogen B et al. The Short-Form McGill Pain Questionnaire as an outcome measure: test-retest reliability and responsiveness to change. *Eur J Pain* 2008, 12:917–925
11. Michopoulos I, Douzenis A, Kalkavoura C. Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS): validation in a Greek general hospital sample. *Ann Gen Psychiatry* 2008, 7:4
12. Soldatos CR, Dikeos DG, Paparigopoulos TJ. Athens Insomnia Scale: validation of an instrument based on ICD-10 criteria. *J Psychosom Res* 2000, 48:555–560
13. Sanger T, Lieberman J, Tohen M. Olanzapine versus haloperidol treatment in first-episode psychosis. *Am J Psychiatry* 1999, 156:79–87
14. Miesen BL. Alzheimer’s disease, the phenomenon of parent fixation and Bowlby’s attachment theory. *Inter J Geriatr Psychiatry* 1993, 8:147–153
15. Mitchell G, O’Donnell H. The therapeutic use of doll therapy in dementia. *Br J Nurs* 2013, 22:329–334
16. Strom BS, Ytrehus S, Grov EK. Sensory stimulation for persons with dementia: a review of the literature. *J Clin Nurs* 2016 Mar 31. doi: 10.1111/jocn.13169 (Epub ahead of print)
17. Braden BA, Gaspar PM. Implementation of a baby doll therapy protocol for people with dementia: Innovative practice. *Dementia*, London 2015, 14:696–706. doi: 10.1177/1471301214561532 Epub 2014 Nov 27
18. Mitchel G, Agnelli J. Non-pharmacological approaches to alleviate distress in dementia care. *Nurs Stand* 2015, 30:38–44
19. Mitchell G, McCormack B, McCance T. Therapeutic use of dolls for people living with dementia: A critical review of the literature. *Dementia*, London 2014 Aug 25. pii: 1471301214548522 (Epub ahead of print)
20. Mitchell G, Templeton M. Ethical considerations of doll therapy for people with dementia. *Nurs Ethic* 2014, 21:720–730
21. Cohen-Mansfield J, Marx MS, Dakheel-Ali M et al. Can persons with dementia be engaged with stimuli? *Am J Geriatr Psychiatry* 2010, 18:351–362
22. Pezzati R, Molteni V, Bani M et al. Can Doll therapy preserve or promote attachment in people with cognitive, behavioral, and emotional problems? A pilot study in institutionalized patients with dementia. *Front Psychol J*, doi: 10.3389/fpsyg.2014.00342

Ιατρική 2016, 105(1-6):77-82

Iatriki 2016, 105(1-6):77-82

Μελάνωμα

Από τον 5ο αιώνα π.Χ. έως σήμερα

Δ. Βουδούρη, Χ. Τεσσερομάτη

Εργαστήριο Πειραματικής Φαρμακολογίας, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Η ύπαρξη κακοήθων νεοπλασματικών νόσων στην αρχαιότητα είναι αδιαμφισβήτητη. Η λέξη «καρκίνος» χρονολογείται πίσω στον 5ο αιώνα π.Χ. και αποδίδεται στον Ιπποκράτη, τον πατέρα της Ιατρικής. Το μελάνωμα αποτελεί ένα από τα συνηθέστερα κακοήθη νεοπλάσματα του δέρματος, του οποίου η συχνότητα εμφάνισης διαρκώς αυξάνεται τις τελευταίες δεκαετίες. Ιστορικά στοιχεία περί του μελανώματος έθεσαν τα θεμέλια και οδήγησαν σταδιακά στη σημερινή γνώση για την ασθένεια αυτή.

Λέξεις ευρετηρίου Μελάνωμα, αρχαίος κόσμος, εξελίξεις αναγνώρισης-θεραπείας.

1. Εισαγωγή

Υπάρχουν αρκετοί ορισμοί διαχρονικά που περιγράφουν το «νεόπλασμα» και τον «καρκίνο». Το «νεόπλασμα» ετυμολογικά προκύπτει από την αρχαία ελληνική λέξη νεο+πλάσμα, «δημιούργημα». Ο Γαληνός (2ος αιώνας μ.Χ.) στο «Περί αιτιών συμπτωμάτων» χρησιμοποιεί τον όρο «όγκος», υποδηλώνοντας παθολογική μάζα κυττάρων.¹

Ως νεόπλασμα, σύμφωνα με τη Διεθνή Ένωση κατά του Καρκίνου (UICC, Union for International Cancer Control), ορίζεται «Ανώμαλη μάζα ιστού, η ανάπτυξη της οποίας ξεπερνά τα όρια αυτής των φυσιολογικών ιστών, δεν υπόκειται στους

Melanoma

From 5th century B.C. until today

D. Voudouri, Ch. Tesseromatis

Department of Pharmacology, Medical School, University of Athens, Athens, Greece

ABSTRACT The existence of malignant neoplastic diseases in ancient times is undeniable. The word “cancer”, dating back to the 5th century BC, is attributed to Hippocrates, the father of medicine. Melanoma is one of the most common malignant neoplasms of the skin, whose incidence has been continuously increasing in the past few decades. Historical data on melanoma established the basis and gradually led to the knowledge we have today concerning this disease.

Key words Melanoma, ancient word, diagnostic-therapeutic developments.

ρυθμιστικούς μηχανισμούς των τελευταίων και επιμένει στον ρυθμό ανάπτυξης, όταν ανασταλούν τα ερεθίσματα που προκάλεσαν αυτή τη μεταβολή».² Τα νεοπλάσματα διακρίνονται σε καλοήγη και κακοήγη.

Ο όρος «καρκίνος» χρησιμοποιείται σήμερα υπό μια αρκετά γενική έννοια για να περιγράψει κάθε κακόηθες νεόπλασμα. Ως «καρκίνωμα» ορίζεται το κακόηθες νεόπλασμα που προέρχεται και αναπτύσσεται από επιθηλιακό ιστό.² Η πρωιμότερη καταγραφή του καρκίνου πραγματοποιήθηκε από τους αρχαίους Αιγυπτίους το 1600 π.Χ. και ανευρίσκεται στον πάπυρο του Edwin Smith, ο οποίος αποτελεί ένα εγχειρίδιο χειρουργικής τραυμάτων, όπου περιγράφεται

Αλληλογραφία: Δ. Βουδούρη, Μικράς Ασίας 75, 115 27 Γουδί, Αθήνα
e-mail: dimitravoudouri@hotmail.com, ctesser@med.uoa.gr

Corresponding author: D. Voudouri, 75 Mikras Asias street, GR-115 27 Goudi, Athens, Greece
e-mail: dimitravoudouri@hotmail.com, ctesser@med.uoa.gr

μεταξύ άλλων η θεραπεία που εφαρμοζόταν στους όγκους ανάλογα με την εμφάνισή τους (για ερυθρές θερμές πυορροούσες μάζες συστηνόταν καυτηριασμός με ειδικό εργαλείο ενώ για ψυχρούς στην αφή, μη πυώδεις όγκους δεν θεωρείτο σκόπιμη η θεραπευτική παρέμβαση). Σε έναν άλλο πάπυρο της ίδιας περιόδου (πάπυρος του Ebers (1550 π.Χ.) περιγράφεται μία ακόμη μέθοδος θεραπείας των όγκων, οι εξωτερικές εφαρμογές. Στο συγκεκριμένο κείμενο αναφέρονται περίπου 500 διαφορετικές ουσίες για τη θεραπεία ασθενειών και περιέχονται 876 ιατρικές θεραπείες, μεταξύ των οποίων και μια παρηγορητική θεραπεία για τον καρκίνο της μήτρας, η οποία συνίστατο στην ενδοκολπική έγχυση ενός μείγματος από φρέσκους χουρμάδες με σκοπό την ανακούφιση των ασθενών.³ Οι λέξεις «καρκίνος» και «καρκίνωμα» ωστόσο καθιερώθηκαν από τον Ιπποκράτη (460–375 π.Χ.), ο οποίος παρομοίαζε το σχήμα των όγκων που παρατηρούσε στους ασθενείς του με το οστρακόδερμο καρκίνο (καβούρι).⁴ Ο όρος «καρκίνος» χρησιμοποιείτο για να περιγράψει ένα μη ιάσιμο οίδημα ή εξέλκωση ενώ ο όρος «καρκίνωμα» για έναν μη ιάσιμο κακοήγη όγκο. Ο Ιπποκράτης εισήγαγε επίσης τη λέξη «σκίρος» για την περιγραφή σκληρών όγκων.³ Σήμερα, στον τομέα της Δερματολογικής Ογκολογίας, οι συχνότερα απαντώμενοι καρκίνοι είναι ο βασικοκυτταρικός, ο ακανθοκυτταρικός και το μελάνωμα.⁵

2. Μελάνωμα

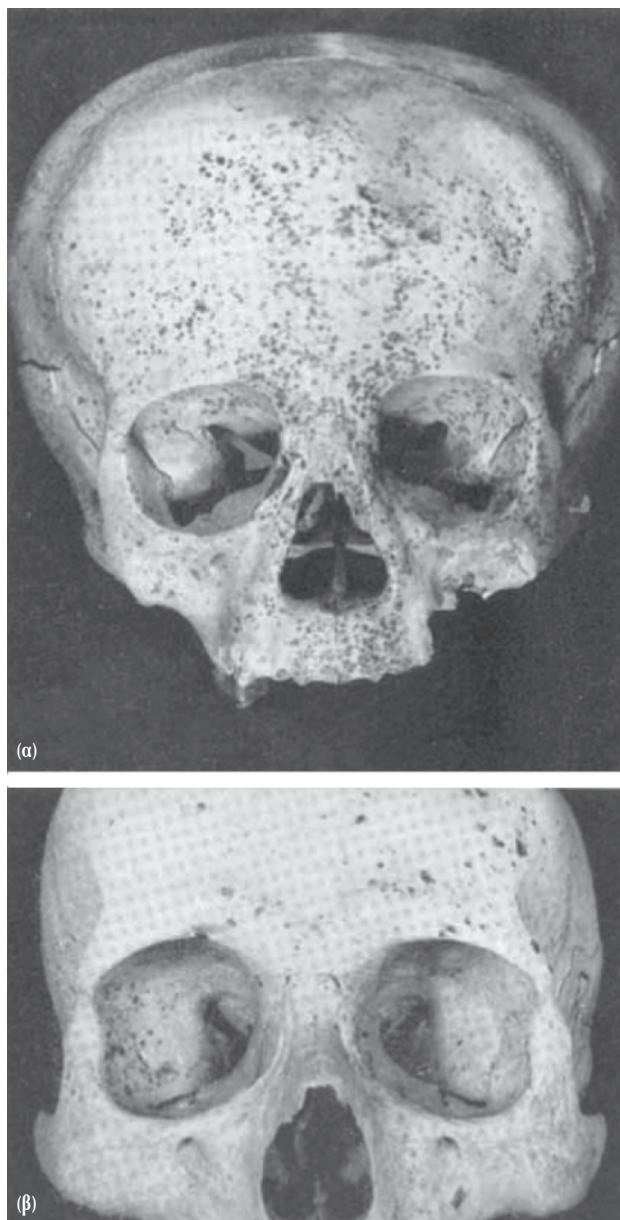
Το μελάνωμα αποτελεί κακοήγη όγκο του μελαγχρωματικού ιστού.⁵ Η λέξη «μελάνωμα» προέρχεται από την ελληνική λέξη «μέλας» που σημαίνει μαύρος και την κατάληξη «-ωμα» που υποδηλώνει στην ιατρική ορολογία τον όγκο.^{6,7} Είναι εντυπωσιακή η παρουσία, η αναγνώριση και η καταγραφή της νόσου διαμέσου των αιώνων. Η πρώτη αναφορά στο μελάνωμα χρονολογείται τον 5ο αιώνα π.Χ. από τον Ιπποκράτη, ενώ η δεύτερη αποδίδεται στον ιατρό Ρούφο (60–120 μ.Χ) από την Έφεσο.^{8,9} Η απόδειξη της ύπαρξης μελανώματος στους αρχαίους πολιτισμούς αποδίδεται σε παλαιοπαθολόγους, οι οποίοι εξέτασαν εννέα μούμιες του 4ου αιώνα π.Χ. (όπως διαπιστώθηκε με τη χρονολόγηση μέ-

σω της μεθόδου του ραδιενεργού άνθρακα C14), οι οποίες βρέθηκαν στο Περού και ανήκαν στη φυλή των Ίνκας. Οι μούμιες αυτές έφεραν πολλαπλές οστικές μεταστάσεις από κακοήθες μελάνωμα, ιδιαίτερα στο κρανίο και τα οστά των άκρων (εικόνες 1,2).⁸

Η εμφάνιση σημαντικού αριθμού μεταστατικών εστιών σε μούμιες στο Περού, περιοχή φυλών με φαινότυπο μη ανοιχτόχρωμου δέρματος, το οποίο είναι σαφώς πιο ανθεκτικό όσον αφορά στην ανάπτυξη κακοηθειών, ίσως υποδεικνύει τη γονιδιακή συμμετοχή στην εκδήλωση της νόσου.⁸

Από τα μέσα του 17ου έως τα μέσα του 18ου αιώνα μ.Χ. ανευρίσκονται πολλές έμμεσες αναφορές στο μελάνωμα στην ευρωπαϊκή ιατρική βιβλιογραφία. Σε κείμενα των Highmore (1651), Bonet (1651), και Henrici και Nothnagel (1757) περιγράφονται «θανατηφόροι μαύροι όγκοι με μεταστάσεις και μαύρο υγρό στο σώμα». Το 1787 ο John Hunter, χειρουργός από τη Σκωτία, ήταν ο πρώτος ο οποίος αφαίρεσε χειρουργικά μελάνωμα. Η χειρουργική επέμβαση πραγματοποιήθηκε στο St George's Hospital της Ιατρικής Σχολής του Λονδίνου και αφορούσε άρρενα ασθενή 35 ετών που εμφάνιζε υποτροπιάζοντα όγκο στην κάτω γνάθο. Ο Hunter περιέγραψε τον όγκο ως «μαλακό και μαύρο» αλλά δεν γνώριζε ότι επρόκειτο για μελάνωμα. Η διάγνωση τέθηκε το 1968 από τον Bodenham ενώ αξίζει να αναφερθεί ότι το παθολογο-ανατομικό υλικό διατηρείται μέχρι σήμερα και εκτίθεται στο Hunterian Museum στο Λονδίνο.⁶

Ο πρώτος που περιέγραψε το μελάνωμα ως ξεχωριστή νόσο, χρησιμοποιώντας τον όρο "la melanose" («μελάνωση»), ήταν ο Γάλλος Rene Laënnec (1781–1826) σε διάλεξή του στην Ιατρική Σχολή στο Παρίσι το 1804, όντας ακόμα φοιτητής. Ο Laënnec ήταν ο πρώτος που αναγνώρισε μελανωτικές βλάβες ως μεταστατικό μελάνωμα, ξεχωρίζοντάς τες από τα μαύρα κοκκιώματα της φυματίωσης και από τις εναποθέσεις άνθρακα που ανευρίσκονταν συχνά στους πνεύμονες κατά την αυτοψία. Η διάλεξή του δημοσιεύθηκε δύο χρόνια αργότερα. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι ο Laënnec, εκτός από τη συμβολή του στην περι-



Εικόνα 1. (α) και (β) Κρανία προκολομβιανών Ίνκας που περιέχουν οστικές μεταστάσεις μελανώματος. Πρόσθιες όψεις⁸

γραφία του μελανώματος, ήταν διάσημος για την εφεύρεση του στηθοσκοπίου.^{6,9,10}

Το 1820, ο Άγγλος χειρουργός William Norris έδωσε μια από τις πρώτες διεξοδικές και διορατικές αναφορές περί της αιτιολογίας και της πορείας μιας «μελάνωσης». Έκανε σημαντικές κλινικές παρατηρήσεις, περιγράφοντας την ετερογενή υφή του όγκου και χαρακτηρίζοντας την απόχρωσή του ως κοκκινωπή και υπόλευκη-φαιά, α-



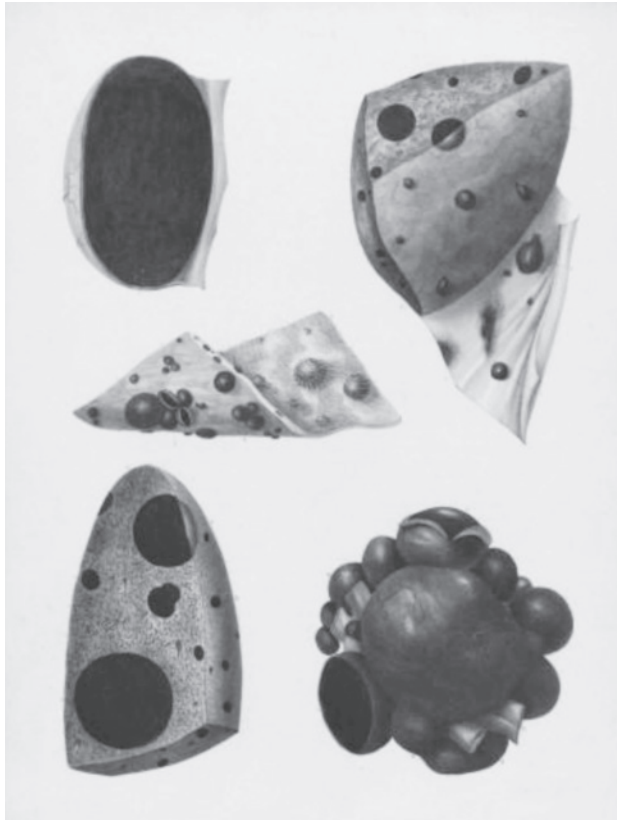
Εικόνα 2. (α) Μακρά οστά προκολομβιανών Ίνκας με μεταστατικές εστίες μελανώματος, (β) Κνήμη και ωμοπλάτη⁸

ναφέροντας την ομοιότητά της με την εσωτερική δομή ενός μοσχοκάρυδου. Επίσης, ο Norris ήταν ο πρώτος που παρατήρησε την κληρονομική φύση ορισμένων μελανωμάτων και μάλιστα περίπου μισό αιώνα πριν να παρουσιάσει ο Mendel τα δεδομένα του για την κληρονομικότητα.^{6,9}

Το 1826 ο Thomas Fawdington δημοσίευσε περιστατικό μελανώματος στον οφθαλμό 30χρονου ασθενούς, το οποίο είχε αναπτυχθεί μετά από τραυματισμό της περιοχής. Ο Fawdington υποστήριξε, ότι απουσία ενδείξεων που να κατευθύνουν προς τη θεραπεία της μελάνωσης, η αντιμετώπισή της ήταν στη δεδομένη στιγμή μάλλον παρηγορητική. Λίγα χρόνια αργότερα, το 1837, ο Isaac Parish κατέγραψε το πρώτο περιστατικό μελανώματος της Βορείου Αμερικής. Επρόκειτο για γυναίκα (χήρα) 43 ετών, που εισήχθη στο νοσοκομείο Wills της Φιλαδέλφειας με έναν «μυκητοειδή όγκο» σε δάκτυλο του άκρου ποδός.⁶

Το 1838 υπάρχει για πρώτη φορά η εμφάνιση του όρου «μελάνωμα», τον οποίον εισήγαγε ο Sir Robert Carswell. Ο Carswell έδωσε, επιπλέον, λεπτομερείς εικονογραφήσεις μεταστάσεων του μελανώματος σε πολλά όργανα, συμπεριλαμβανομένου του εγκεφάλου (εικ. 3).^{6,9,11}

Αρκετές πληροφορίες σχετικά με τις μεταστάσεις του μελανώματος καθώς και με τα κλινικά χαρακτηριστικά του και τον τρόπο ανάπτυξής του προέρχονται από τους Paget και Pemberton. Συγκεκριμένα, ο Sir James Paget, αναφερόμενος



Εικόνα 3. Εστιές μελανώματος που απεικονίζονται σε ήπαρ, πνεύμονες και δέρμα, εικονογραφημένες από τον Sir Robert Carswell στο έργο του "Illustrations of the elementary forms of disease", 1838 (Wellcome Library, London)¹¹

σε 25 περιπτώσεις μελανώματος το 1853, περιέγραψε τη μετάβαση του μελανώματος από μία οριζόντια, επιφανειακή σε μία κάθετη φάση ανάπτυξης. Ο Oliver Pemberton το 1858 περιέγραψε λεπτομερώς τα κλινικά χαρακτηριστικά και τις θέσεις μετάστασης του μελανώματος 60 ασθενών, ενώ ήταν ο πρώτος που περιέγραψε περιστατικό μελανώματος σε ασθενή της μαύρης φυλής από τη νήσο της Μαδαγασκάρης. Την κλινική οντότητα του υπονύχιου μελανώματος απαντά πρώτη φορά ο Sir Johnathan Hutchinson (1828–1913), ο οποίος την περιέγραψε ως μελανωτική «παρανουχίδα» το 1857, ενώ το 1892 και 1894 η πάθηση πήρε το όνομά του και περιγράφηκε σε ομάδα περιστατικών ως μελανωτική φακί του Hutchinson.^{6,12}

Την ίδια περίοδο σημαντική ήταν και η εξέλιξη που συντελέστηκε στη θεραπεία του μελανώματος. Υπήρξαν αρκετά σημαντικές διαπιστώσεις: το 1840 ο Βρετανός χειρουργός Samuel Cooper

υποστήριξε, βασιζόμενος στην εμπειρία του, ότι τα προχωρημένα στάδια του μελανώματος είναι μη θεραπεύσιμα και ότι μόνο η έγκαιρη αφαίρεση του όγκου μπορεί να αποδειχθεί επωφελής, άποψη η οποία κατά μεγάλο ποσοστό ισχύει και σήμερα. Το 1857 ο Norris τονίζει τη σημασία της ευρείας εκτομής του όγκου μετά υγιούς δέρματος γύρω από αυτόν στην πρόληψη της υποτροπής του, ενώ το 1892 ο χειρουργός Herbert Snow προσθέτει στη θεραπευτική αγωγή την προληπτική εκτομή των λεμφαδένων. Το 1907 ο William Sampson Handley (1872–1962) περιέγραψε τη λεμφαδενική διασπορά του μελανώματος και έδωσε υποδείξεις για τη χειρουργική αντιμετώπιση του όγκου (ευρεία εκτομή του πρωτοπαθούς όγκου και εκτεταμένος λεμφαδενικός καθαρισμός). Τα δεδομένα αυτά δημοσιεύθηκαν στο *Lancet*, αποτελώντας έναν οδηγό για τα επόμενα 50 χρόνια.^{6,12}

Ανασκοπώντας τις εξελίξεις του 20ού αιώνα, δεν πρέπει να παραληφθεί η Sophie Spitz (1910–1956), η οποία αναγνώρισε άτυπα ατρακτοειδή και επιθηλιοειδή κύτταρα σε σπίλους παιδιών και τους έδωσε το παράδοξο όνομα καλόηθες νεανικό μελάνωμα, το οποίο είναι γνωστό σήμερα ως σπίλος Spitz. Παράλληλα η Spitz και ο Arthur Allen (1910–1994) ήταν οι πρώτοι που συνέδεσαν την εξέλιξη του όγκου με δυσμενή πρόγνωση.¹² Σημαντική ήταν όμως και η συμβολή των Lancaster και Nelson, οι οποίοι το 1957 δημοσίευσαν εργασία όπου ανέφεραν 5 χαρακτηριστικά του δέρματος που θα μπορούσαν να αποτελέσουν αιτιολογικούς παράγοντες στην ανάπτυξη μελανώματος, όπως το χρώμα του δέρματος, η υφή, το χρώμα του τριχωτού της κεφαλής, το χρώμα των ματιών και η αντίδραση στην ηλιακή ακτινοβολία. Θα πρέπει να σημειωθεί δε, ότι ήταν οι πρώτοι που συνέδεσαν την ηλιακή ακτινοβολία με την ανάπτυξη μελανώματος.⁶

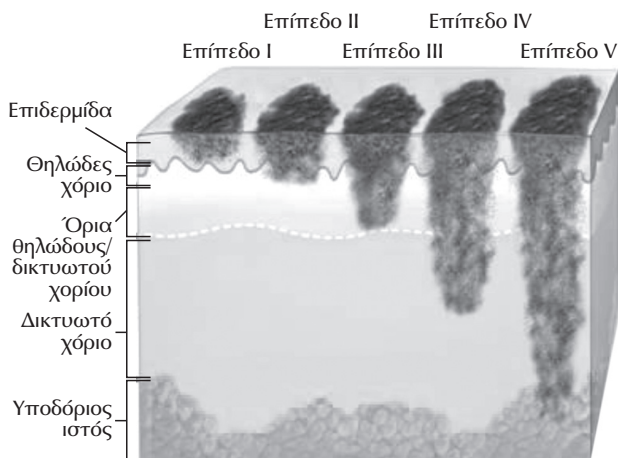
Καθοριστικής σημασίας ήταν και ο ρόλος που διαδραμάτισε ο Wallace Clark στη χειρουργική αντιμετώπιση των μελανωμάτων και στην πρόγνωση τους, θεσπίζοντας το 1966 την ταξινόμηση κατά Clark, σύμφωνα με την οποία τα πρωτοπαθή μελανώματα διακρίνονται σε πέντε επίπεδα διήθησης (I: ενδοεπιδερμικό, II: αρχόμενη

διήθηση θηλώδους χορίου, III: πλήρης διήθηση και πλήρωση θηλών του χορίου με κακοήθη κύτταρα IV: επέκταση στο δικτυωτό χόριο V: διήθηση υποδορίου λιπώδους ιστού) (εικ. 4). Επίσης, ο Alexander Breslow το 1970 αναγνώρισε τη σημαντικότητα του πάχους του όγκου στην πρόγνωση και θέσπισε το «πάχος κατά Breslow». Τα σύγχρονα συστήματα σταδιοποίησης, όπως το AJCC (American Joint Comity of Cancer, 1988) ενσωματώνουν μεταξύ άλλων και το επίπεδο διήθησης κατά Clark και το πάχος κατά Breslow, αναδεικνύοντας τη σημαντικότητα του έργου τους στη σημερινή εποχή.^{11,13,14}

Άλλα σημεία-σταθμοί στην πρόσφατη ιστορία του μελανώματος είναι η έγκριση χρησιμοποίησης της δακαρβαζίνης σε μελάνωμα σταδίου IV το 1975, ο εντοπισμός μεταλλάξεων των ras γονιδίων (συγκεκριμένα του N-ras) σε κυτταρικές σειρές μελανώματος από τους Padua et al το 1984, η εισαγωγή της έννοιας της αναζήτησης του φρουρού λεμφαδένα (SN) από τον Morton το 1990, η έγκριση της IL-2 για ανοσοθεραπεία από τον FDA το 1992, η ανάδειξη της παρουσίας BRAF μεταλλάξεων στην πλειονότητα των δερματικών μελανωμάτων από τους Davies et al το 2002 και τέλος, η έγκριση της βεμουραφενίμπης (vemurafenib), αναστολέα της BRAF, και της ιπιλιμουμάμπης το 2011.^{6,15} Η πρωτεΐνη που κωδικοποιείται από το γονίδιο *BRAF* ανήκει σε μια πρωτεϊνική οικογένεια κινασών σερίνης-θρεονίνης που συμμετέχει στη

φυσιολογική ανάπτυξη και διαίρεση των κυττάρων. Όταν λειτουργεί κανονικά, τα κύτταρα αναπτύσσονται και διαιρούνται με κανονικό ρυθμό, ωστόσο, στο BRAF-θετικό μεταστατικό μελάνωμα η BRAF είναι ελαττωματική και προκαλεί την υπερβολικά ταχεία ανάπτυξη και διαίρεση των κυττάρων. Η αναστολή της λειτουργίας αυτής ενδυνάμει συρρικνώνει τους όγκους, προκαλώντας διακοπή ανάπτυξης ή και θάνατο των καρκινικών κυττάρων. Οι ασθενείς που φέρουν τη μετάλλαξη του γονιδίου BRAF μπορούν να εντοπιστούν με την ομώνυμη διαγνωστική εξέταση (BRAF Testing). Ο εντοπισμός της μετάλλαξης είναι πολύ σημαντικός, διότι επιτρέπει τη στοχευμένη θεραπεία με τον BRAF-αναστολέα vemurafenib, ο οποίος στοχεύει μόνο στη μεταλλαγμένη (ελαττωματική) πρωτεΐνη BRAF και καθυστερεί ή διακόπτει την ανάπτυξη του όγκου, βελτιώνοντας την επιβίωση σε ασθενείς με νόσο κακής πρόγνωσης.¹⁶

Τα τελευταία χρόνια το ενδιαφέρον έχει στραφεί προς τη μελέτη της αποτελεσματικότητας συνδυαστικών θεραπειών που συμπεριλαμβάνουν ανοσο-/στοχευμένες θεραπείες, όπως αναφέρθηκε στην Ετήσια Σύνοδο (2015) της Αμερικανικής Εταιρείας Κλινικής Ογκολογίας (ASCO-American Society of Clinical Oncology), όπου το μελάνωμα ήταν στο επίκεντρο του ενδιαφέροντος. Νέα στοιχεία για τις συνδυαστικές θεραπείες επιβεβαίωσαν προηγούμενα ευρήματα, αναδεικνύοντας έτσι την αποτελεσματικότητά τους. Η συνδυαστική θεραπεία με BRAF-αναστολέα (vemurafenib) και MEK-αναστολέα (cobimetinib) βελτιώνει την ελεύθερη νόσου επιβίωση σε σύγκριση με μονοθεραπεία με vemurafenib σε ασθενείς με θετικούς στη BRAFV600-μετάλλαξη όγκους.¹⁷ Επιπλέον, ένας νέος πολύ αποτελεσματικός συνδυασμός BRAF και MEK αναστολέα εγκρίθηκε από τον FDA το 2014 για τη θεραπεία μη εξαιρέσιμου/μεταστατικού BRAF μεταλλαγμένου μελανώματος. Πρόκειται για τους dabrafenib και trametinib, των οποίων η συνδυασμένη χορήγηση αποδείχθηκε πιο αποτελεσματική συγκριτικά με τη μονοθεραπεία με dabrafenib. Φαίνεται ότι οι συνδυαστικές θεραπείες αποτελούν σημαντική συστατική της κλινικής πράξης με μία ταχέως αυξανόμενη βάση δεδομένων.^{17,18} Ένα ακόμη



Εικόνα 4. Μελάνωμα. Επίπεδα διήθησης κατά Clark. Τροποποιημένη από την παραπομπή¹⁴

όμως πολλά υποσχόμενο πεδίο είναι αυτό της ανοσοθεραπείας. Ήδη από το 2014, μονοκλωνικά αντισώματα που στοχεύουν τον PD1 υποδοχέα, και συγκεκριμένα πρώτα το Pembrolizumab και ύστερα το Nivolumab, είχαν πάρει έγκριση ως δεύτερης γραμμής θεραπεία σε προχωρημένο μελάνωμα. Η ένδειξη αφορούσε ασθενείς με μη εξαιρεσιμο/μεταστατικό μελάνωμα και πρόοδο νόσου μετά από θεραπεία με ipilimumab και ασθενείς με BRAF-μετάλλαξη και πρόοδο νόσου μετά από θεραπεία με BRAF αναστολέα. Το 2015 το Nivolumab πήρε έγκριση ως πρώτης γραμμής θεραπεία για προχωρημένο, BRAF μη μεταλλαγμένο μελάνωμα, εν αρχή (10/2015) σε συνδυασμό με το ipilimumab και εν συνεχεία (11/2015) ως μονοθεραπεία.^{19,20}

3. Επίλογος

Συνοψίζοντας, έχουν συντελεστεί πολλές και ραγδαίες εξελίξεις κατά τη διαδρομή του κακοήθους μελανώματος στην ιστορία. Κάθε παρατήρηση και μελέτη συνέβαλε με τον δικό της τρόπο στη σημερινή γνώση γύρω από αυτό το ολοένα και συχνότερα απαντώμενο νεόπλασμα. Δεδομένου μάλιστα ότι από ένα σπάνιο νεόπλασμα των αρχών του 20ού αιώνα έχει μετατραπεί σε μάλιστα της σημερινής εποχής, ακολουθώντας συνεχώς αυξανόμενη συχνότητα εμφάνισης από τα μέσα της δεκαετίας του 1960,²¹ συνεχίζει να αποτελεί πεδίο εντατικής έρευνας ώστε να αξιοποιηθεί κάθε δυνατή πληροφορία προς την κατεύθυνση της αποτελεσματικής του αντιμετώπισης και της βελτίωσης της επιβίωσης των ασθενών.

Βιβλιογραφία

1. Γαληνός. *Περί αιτιών συμπτωμάτων*. Βιβλίο Γ, κεφ. 7:103
2. Τόσκα Α, Δελίδης Γ. Ογκογένεση Καρκίνων του Δέρματος. Σταυριανέας Ν, Γιακουμεττίης Α. *Δερματολογική Ογκολογία*. Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, Αθήνα, 2005:29–40
3. Olszewski MM. Concepts of cancer from antiquity to the nineteenth century. *Hist Med* 2010, 87:181–186
4. Hajdu S. A Note From History: Landmarks in History of Cancer, Part 1. *Cancer* 2011, 117:1097–1102, doi: 10.1002/cncr.25553
5. Κατσάμπας Α. *Μαθήματα Δερματολογίας & Αφροδισιολογίας*. 2η έκδοση. Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, Αθήνα, 2007
6. Rebecca VW, Sondak V, Smalley K. A brief history of Melanoma: From mummies to mutations. *Melanoma Res* 2012, 22:114–122
7. Αναστασιάδη-Συμεωνίδη Α. -ωμα: ένα προβληματικό τέρμα στη νέα ελληνική. ΕΛΕΤΟ – 9ο Συνέδριο «Ελληνική Γλώσσα και Ορολογία» Αθήνα, 7–9 Νοεμβρίου 2013
8. Urteaga O, Pack GT. On the antiquity of melanoma. *Cancer* 1966, 19:607–610
9. Morton D, Essner R, Kirkwood J, Wollman R. History of Melanoma. In: Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR et al (eds) *Holland-Frei Cancer Medicine*. 6th ed. BC Decker, Hamilton (ON), 2003
10. Roguin A. Rene Theophile Hyacinthe Laënnec (1781–1826): The Man behind the Stethoscope. *Clin Med Res* 2006, 4:230–235
11. Mahendran P, Natkunarajah J. A brief history of a long battle with melanoma. <http://www.bad.org.uk/shared/get-file.ashx?itemtype=document&id=1894>
12. Παπάς Α. Συμβολή στην επιδημιολογική μελέτη του κακοήθους μελανώματος του δέρματος στο χώρο της Βορείου Ελλάδος. ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη 2011
13. Αγγελακόπουλος Χ, Σταυριανέας Ν. Μελάνωμα. Στο: Σταυριανέας Ν, Γιακουμεττίης Α. *Δερματολογική Ογκολογία*. Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, Αθήνα, 2005:219–250
14. The website of the National Cancer Institute (<http://www.cancer.gov>)
15. Bagaria S, Faries M, Morton D. Sentinel Node Biopsy in Melanoma. Technical Considerations of the Procedure as Performed at the John Wayne Cancer Institute. *J Surg Oncol* 2010, 101:669–676, doi: 10.1002/jso.21581
16. Horbert R, Pinchuk B, Davies P et al. Photoactivatable prodrugs of anti-melanoma agent vemurafenib. *ACS Chem Biol* 2015
17. Ascierto P, Marincola F, Atkins M. What's new in melanoma? Combination! *J Transl Med* 2015, 13:213
18. FDA Approval for Dabrafenib. Διαθέσιμο στο δικτυακό τόπο The website of the National Cancer Institute <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs/fda-dabrafenib>
19. Stenger M. First Approval of PD-1 Inhibitor: Pembrolizumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. The ASCO POST. October 15, 2014. Διαθέσιμο στο δικτυακό τόπο <http://www.ascopost.com/issues/october-15-2014/first-approval-of-pd-1-inhibitor-pembrolizumab-in-unresectable-or-metastatic-melanoma/>
20. Mulcahy N. FDA Okays First-line Nivolumab Alone in Melanoma. Medscape. November 24, 2015. Διαθέσιμο στο δικτυακό τόπο <http://www.medscape.com/viewarticle/854951>
21. Nikolaou V, Stratigos AJ. Emerging trends in the epidemiology of melanoma. *Br J Dermatol* 2014, 170:11–19

Iatriki 2016, 105(1-6):83-86

Iatriki 2016, 105(1-6):83-86

Η Ανατομία στο έργο του Ρούφου του Εφεσίου (περ. 100 μ.Χ.)

Κ. Λάιος,¹ Μ.Μ. Μόσχου,²
Γρ. Τσουκαλάς,³ Μ. Σγάντζος^{3,4}

¹Ιστορία της Ιατρικής, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, ²Α' Οφθαλμολογική Πανεπιστημιακή Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα, ³Ιστορία της Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, ⁴Εργαστήριο Ανατομίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Λάρισα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Ο Ρούφος ο Εφέσιος υπήρξε ένας από τους σπουδαιότερους ιατρούς της ελληνικής αρχαιότητας. Το έργο του σχετικά με την ιατρική και ανατομική ονοματολογία συνδέει άρρηκτα τη θεωρία με τη διδασκαλία της ανατομικής επίδειξης. Το πλήθος των ανατομικών όρων που αναφέρονται στο έργο του, δημιουργούν ένα εγχειρίδιο, παρόμοιο του οποίου δεν υπήρχε μέχρι εκείνη την εποχή.

Λέξεις ευρετηρίου Ρούφος ο Εφέσιος, ανατομία, ονοματολογία.

1. Εισαγωγή

Ο Ρούφος ο Εφέσιος (εικ. 1) υπήρξε ένας από τους σπουδαιότερους ιατρούς της ελληνικής αρχαιότητας. Κατά κάποιον τρόπο, με το έργο του, αποτελεί τον συνδετικό κρίκο της Ιπποκρατικής παράδοσης με τον Γαληνό και γενικά με τους μεγάλους Έλληνες ιατρούς των Ρωμαϊκών χρόνων.¹

Από τα 100 έργα που συνέγραψε ο Ρούφος ο Εφέσιος ελάχιστα σώθηκαν στο μεγαλύτερο μέρος τους, μόλις 7 (εικ. 2). Το σπουδαιότερο έργο του Ρούφου του Εφεσίου ήταν το χαμένο βιβλίο του για τη Μελαγχολία, το οποίο αποτέλεσε ση-

Rufus of Ephesus (c. 100 A.D.) on anatomy

K. Laios,¹ M.M. Moschos,²
Gr. Tsoucalas,³ M. Sgantzos^{3,4}

¹History of Medicine Department, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, ²1st Ophthalmological University Clinic, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, ³History of Medicine, Faculty of Medicine, ⁴Laboratory of Anatomy, Faculty of Medicine, University of Thessaly, Larissa, Greece

ABSTRACT Rufus of Ephesus was one of the foremost practitioners of Greek Antiquity. His work on medicine and anatomical nomenclature indissolubly connects theory with teaching of anatomical demonstration. The plethora of the anatomical terms, mentioned inside his work, created a manual, whose similar did not exist until that time.

Key words Rufus of Ephesus, anatomy, nomenclature.

μείο αναφοράς στην αρχαία ελληνική αλλά και αραβική ιατρική, όπως προκύπτει από τις έμμεσες αναφορές στο βιβλίο αυτό, στα έργα των άλλων αρχαίων Ελλήνων και Βυζαντινών ιατρών, όπως επίσης και των Αράβων, που έστω και αποσπασματικά διέσωσαν αρκετά σημεία του συνολικού έργου. Τα αποσπάσματα αυτά τους επηρέασαν καθοριστικά στο να διαμορφώσουν την αντίληψή τους για τη μελαγχολία.²

Ωστόσο, εξίσου σημαντικά είναι τα έργα τα οποία αφιέρωσε στην Ανατομία. Αυτά διακρίνονται από τα λοιπά που σχετίζονται με την ανα-

Αλληλογραφία: Γρ. Τσουκαλάς, Ιερολοχιτών 155, 383 34 Αλυκές, Βόλος
e-mail: gregorytsoucalas@yahoo.gr

Corresponding author: Gr. Tsoucalas, 155 Ieroloxiton street, GR-383 34 Alikes, Volos, Greece
e-mail: gregorytsoucalas@yahoo.gr



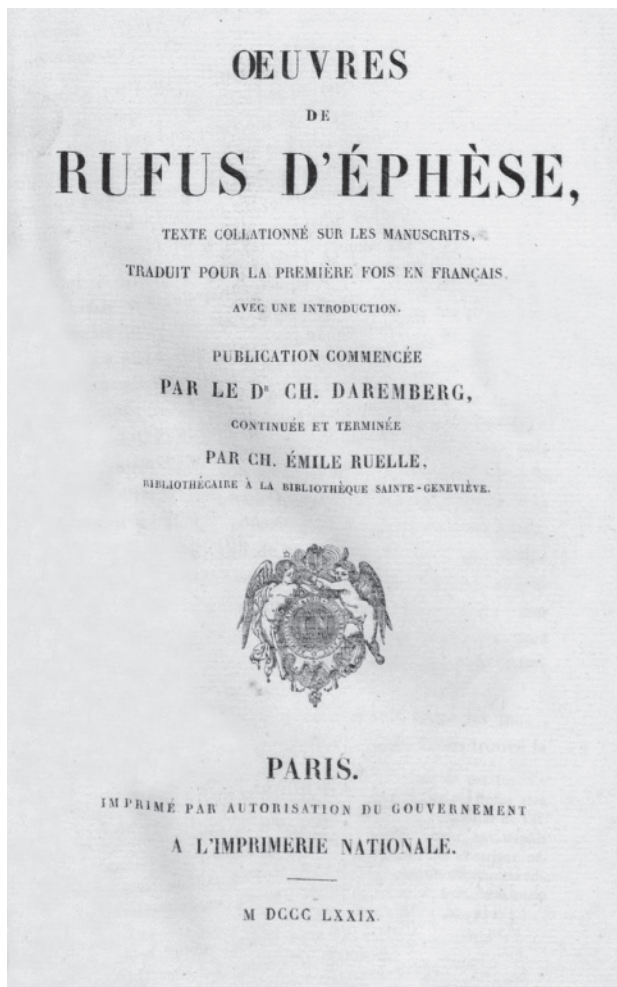
Εικόνα 1. Ο Ρούφος ο Εφέσιος, γκραβούρα του 1690, καλλιτέχνης άγνωστος

τομική στους αρχαίους χρόνους, κυρίως για την ιδιαίτερη διδακτική τους μορφή και αξία.

2. Η ανατομία εντός των έργων του Ρούφου

Τρία είναι τα έργα στην ελληνική γλώσσα τα οποία αφιέρωσε στην Ανατομία, και σώθηκαν ολόκληρα. Το «Περὶ ὀνομασίας τῶν τοῦ ἀνθρώπου μορίων»,³ το «Περὶ ἀνατομῆς τῶν τοῦ ἀνθρώπου μορίων»⁴ και το «Περὶ ὀστέων».⁵ Κοινό στοιχείο και στα τρία έργα του είναι ο διδακτικός τους χαρακτήρας. Δίνεται δηλαδή η εντύπωση ὅτι κατά την αρχαιότητα αποτελούσαν εγχειρίδια, στα οποία μπορούσε να ανατρέξει κάποιος που διδασκόταν ιατρική εκείνους τους χρόνους, αλλά ὄχι μόνο αυτός, καθώς απευθύνονταν και στο ευρύ κοινό για να πληροφορηθεῖ σχετικά με την ανατομία του ἀνθρωπίνου ὀργάνου που τον ἐνδιέφερε.

Τέτοιου εἴδους βιβλία Ανατομίας δεν υπήρχαν πριν ἀπὸ την ἐποχή του, γι' αὐτό και τα έργα του Ρούφου του Εφέσιου καλύπτουν το σχετικό κε-



Εικόνα 2. Η Συλλογή των έργων του Ρούφου του Εφέσιου, έκδοση του 1879, Παρίσι, στο τυπογραφείο Imprimerie Nationale

νό στη διδακτική της Ανατομίας κατά την ἐποχή του. Ο Ρούφος ο Εφέσιος ἦταν ιδιαίτερα ἐπηρεασμένος ἀπὸ τις Ἱπποκρατικές ἰδέες, ὅπως αὐτές διασώθηκαν ἔμμεσα ἀπὸ τα έργα των συγγραφέων της Ἱπποκρατικής Συλλογῆς.⁷ Ὅμως, μέσα σε ἐκείνα τα έργα δεν υπάρχει κάποιο που να ἀσχολείται ἀποκλειστικά με την ανατομική του ἀνθρώπου, ἀφοῦ ἀκόμη και σ' αὐτά που δίνεται ἐμφαση στην ανατομία, ὅπως το «Περὶ ἀρθρῶν»⁶ και το «Περὶ τόπων τῶν κατὰ ἀνθρώπου»,⁷ η ἀνατομία συνδυάζεται με την παθολογία και τη θεραπευτική. Ἐπίσης, οὔτε στους μετέπειτα ἰατροὺς της Ἱπποκρατικῆς Συλλογῆς θα υπάρξει κάποιο ἔργο ἀφιερωμένο ἀποκλειστικά στην Ανατομία. Θα μπορούσε να υποθέσει κάποιος ὅτι ἴσως υπήρχαν ανατομικοί ἀτλαντες ἢ σχεδιαγράμματα καθώς και ανατομικές παρατηρήσεις στις μεγά-

λες ιατρικές σχολές της αρχαιότητας, όπως της Σμύρνης και της Αλεξάνδρειας, αλλά και έξω από τις όποιες ιατρικές σχολές διδασκόταν η Ιατρική.⁸ Πιθανότατα όμως, η χρήση αυτών των έργων θα ήταν δυσχερής κατά το καθημερινό ιατρικό έργο των ιατρών, ενώ το μέγεθός τους και το πλήθος τους θα τα καθιστούσε δύσχρηστα στον ιατρό που θα επιχειρούσε εκείνη την εποχή να ανατρέξει σε αυτά. Είναι πιθανό λοιπόν αυτό το κενό, της έλλειψης συγγραμμάτων Ανατομίας εύχρηστων, σύντομων και γρήγορης αναφοράς, έρχεται με τα έργα αυτά να καλύψει ο Ρούφος ο Εφέσιος. Γι' αυτό ίσως δεν αναμιγνύει και στα τρία έργα του πληροφορίες φυσιολογίας, παθολογίας και θεραπευτικής, ώστε να τα καταστήσει απολύτως εξειδικευμένα συγγράμματα. Επιπλέον θα μπορούσαμε να παρατηρήσουμε ότι η διδακτική της Ιατρικής μέσα από στοχευμένα και ειδικά έργα είναι ίδιον γνώρισμα στα έργα του Ρούφου του Εφέσιου, καθώς και άλλα του βιβλία διακρίνονται για τη συστηματική, αλλά συνοπτική και ειδική ιατρική γνώση που δίνουν σε εκείνον που τα μελετά, πράγμα που φαίνεται ξεκάθαρα στα έργα του «Ιατρικά έρωτήματα»⁹ και «Σύνοψις περί σφυγμών».¹⁰ Τα τελευταία έργα δίνουν επίσης με εύληπτο τρόπο την ιατρική γνώση που πραγματεύονται.

Μελετώντας ιδιαίτερα τα ανατομικά έργα του, μπορεί να σημειωθεί ότι σε αυτά συμπυκνώνεται όλη σχεδόν η γνώση της ανατομίας του παρελθόντος, περιγεγραμμένη υπό το πρίσμα του Ρούφου του Εφέσιου, γεγονός που τα κατέστησε σημείο αναφοράς στους επόμενους ιατρούς και ειδικά στον Γαληνό (129–199 μ.Χ.).¹ Μας επιτρέπεται λοιπόν να θεωρήσουμε ότι ο ιατρός αυτός είναι το συνεκτικό σημείο των παλαιότερων με τους νεότερους του ιατρούς.

Ως προς τον τρόπο που επιλέγει να παρουσιάσει την ανατομία του ανθρώπινου σώματος, μπορεί να παρατηρήσει κάποιος ότι προτιμά την τοπογραφική ανατομική, κάτι που δίνει περισσότερη σημασία στην ανατομική περιγραφή των τμημάτων του σώματος και όχι στη λειτουργία τους. Φαίνεται δηλαδή ότι δεν έχει ακόμη κατακτηθεί η γνώση της ορθής λειτουργίας των οργάνων του ανθρώπου, γι' αυτό λόγω της πρωιμότητας της ιατρικής επιστήμης εκείνη την εποχή μένει στην απλή περιγραφική ανασκόπηση των οργάνων, ό-

πως αυτά γίνονται αντιληπτά με το ανθρώπινο μάτι, γι' αυτό και άλλωστε πρώτα περιγράφει τα όργανα του σώματος, όπως τα συναντά κατά τη διάρκεια της ανατομής. Στα εσωτερικά θα τονίσει ότι η γνώση προέρχεται από την ανατομή πιθήκου,¹¹ πράγμα που φανερώνει τη δυσκολία στην εποχή του για ανατομή σε άνθρωπο, αν και αυτό τονίζει ότι συνέβαινε στο παρελθόν, παραπέμποντας προφανώς στις ανατομές σε ζώντες που πραγματοποίησε ο Ηρόφιλος (331–280 π.Χ.).¹

Από τις ανατομικές του παρατηρήσεις ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η απόρριψη της χρησιμότητας του σπλήνα, πράγμα που καταδεικνύει την απειρία στη φυσιολογία και το πόσο μεγάλη πορεία έμελλε να διανυθεί να γίνει ακόμη για την κατάκτηση της ορθής ιατρικής γνώσης. Επίσης, θα προβάλει τη λειτουργία του παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου θεωρώντας ότι η πίεσή του είναι αυτή που προκαλεί τον «κάρο», δηλαδή την απώλεια συνείδησης,¹² και όχι η πίεση στις καρωτίδες, «Καρωτίδας δὲ τὰς διὰ τοῦ τραχήλου κοίλας ὠνόμαζον πάλαι, ὅτι πιεζόντων καρῶδεις καὶ ἄφωνοι ἐγίνοντο ὥφθη δὲ νῦν τὸ πάθημα οὐ τῶν ἀρτηριῶν, ἀλλὰ νεύρων αἰσθητικῶν πεφυκότων πλησίον ὥστε εἰ ἐθέλοις μεταθεῖναι τούνομα, οὐκ ἂν ἀμαρτάνοις» (Rufus Med. De corporis humani appellationibus 210.1–211.1). Ακόμη θα υποδεικνύει ότι η αρχή των νεύρων είναι ο εγκέφαλος και θα τα διακρίνει σε αισθητικά και κινητικά.¹³

Ενδιαφέρον έχει η αποδελτίωση από τους σύγχρονους μελετητές των ανατομικών όρων που χρησιμοποίησε ο Ρούφος ο Εφέσιος, πράγμα που καταδεικνύει τη γνώση του στην Ανατομία: «αἶμα, ἄκανθα, ἀκροπόσθιον, ἀνθέλικα, ἀνθερέων, ἀντικνήμιον, ἀρτηρία, ἄσκωμα, ἀστράγαλοι αὐχὴν, βάσις, βλέφαρα, βουβῶνες, βρέγμα, γάλα, γαστήρ, γαστροκνημία, γένειον, γλουτοί, γνάθοι, γραῖα, γυναικεῖος κόλπος, δάκτυλοι, δειρή, δέρμα, διάφραγμα, δίδυμοι, ἐκφύσεις, ἔλικα, ἐπιγαστριον, ἐπιγλωσσίς, ἐπιγονατίς, ἐπιγουνίδες, ἐπίπλοον, ἐπίσειον, ἐφήβιον, ζυγώματα, ἦβη, θώραξ, ἰγνύα, ἰδρῶς, ἰερὸν ὄστουν, ἶρις, ἰσχίον, καρδία, καρπὸν, καυλός, κεφαλή, κενεῶνες, κεραῖα, κερκίς, κισσοειδές, κλειτορίδα, κνήμη, κοιλία, κοίλωμα τῆς ὑστέρας, κόγχη, κόλον, κόρη, κόρσαι, κραντήραι, κρόταφοι, κτεῖς κύαμος, κύβιτον, κύλον, κυνόδοντα, κύστις, κυψελίς, λακκόπεδον, λαπάροι, λιχανός, λευκανία, μάλη, μαστοί, μασχάλη, μεσεντέριον, μεσομήρια, μεσοπλεύρια, μεσόφρυον, μετάφρε-

νος, μέτωπον, μῆλα, μήνιγγες, μήτρα, μυελός, μύες, μυκτῆρες, μύλοι, μύρτον, μυρτόχειλα, μύστακες, μύξα, νῆστις, νεῦρα, νεφροί, νύμφη, νῶτον, ὀδόντες, ὀμφαλός, ὄρρον, ὄρχεις, οὔλα, οὔρητικός, οὔρον, ὄψις, παραστάται, παρεγκεφαλίς, παρειαί, περικάρδιος, πῆχυς, πλατὺ νεῦρον, πλεύμων, πλευρά, πλευραί, πρόσωπον, πτέρνα, πυγαί, πυλωρός, ρίζα, ριζωνύχια, ῥινὸς διάφραγμα, ῥινὸς ῥάχις, ῥίς, ῥυτίδες, ῥώθωνες, σὰρξ, σκέλη, σιαγόνες, σίελος, σπέρμα, σπερματικά ἀγγεῖα, σπλήν, στέρνον, στῆθος, στῆμα, στιλοειδεῖς, στόμα, σφαιρίον, σφόνδυλοι, σφυρά, σχίσμα, σωφρονιστήρα, τιτθοί, τομεῖς, τόνοι, τράπεζαι, τραχείας ἀρτηρίας, τράχηλος, τυφλόν, ὑοειδές, ὑπήνη, ὑπόθεναρ, ὑπογλουτίδες, ὑποχόνδρια, ὑστέρα, φαρύγγεθρον, φάρυγξ, φίλτρον, φλέβα, φλέγμα, φρένες, χεῖρ, χεῖρες, χιτῶν χοριοειδῆς, χολή, χυμὸν, χυλόν, ὦμος, ὠμοπλάται». ¹²

Ο Ρούφος ο Εφέσιος θεώρησε την Ανατομία ως τη βασικότερη ειδικότητα την οποία έπρεπε να

κατέχει κάποιος ιατρός προκειμένου να εξασκήσει ή να διδάξει την ιατρική. ¹⁴

3. Εν κατακλείδι

Μπορεί το έργο του Ρούφου να στηρίχθηκε στην ιατρική παράδοση αλλά και στο έργο των προκατόχων του, αλλά ο τρόπος γραφής του και η δομή του σχετικά με τα ονόματα των μερών του ανθρωπίνου σώματος, λειτουργούσε ως μια εισαγωγή στη μελέτη της Ιατρικής για τις μελλοντικές γενιές ιατρών, στην οποία η ονοματολογία της Ανατομίας θα αποτελούσε τον θεμέλιο λίθο κατά τη διάρκεια της διδασκαλίας. Η σύντομη επεξήγηση των ανατομικών όρων, περιλαμβάνει επίσης και δεδομένα σχετικά με τη θέση, τη μορφή και τη λειτουργία των οργάνων, συνδέοντας άρρηκτα τη θεωρία με τη διδασκαλία της ανατομικής επίδειξης. Η ακριβής ονοματολογία που χρησιμοποίησε ο Ρούφος, θα μπορούσε να αποτρέψει τυχόν παρεξηγήσεις στις ιατρικές διαγνώσεις.

Βιβλιογραφία

1. Leven KH (Hrsg) *Antike Medizin*. Ein Lexikon. München, Beck, 2004
2. Pormann PE (ed) *Rufus of Ephesus*. On Melancholy. Paris, SAPERE XII, 2008
3. De corporis humani appellationibus. Daremberg C, Ruelle CI (eds) *Oeuvres de Rufus d'Iphèse*. Paris, Imprimerie Nationale, 1879 (repr. Amsterdam, Hakkert, 1963:133–167, (Cod, 4,995, Med.)
4. De partibus corporis humani. Daremberg C, Ruelle CI (eds) *Oeuvres de Rufus d'Iphèse*. Paris, Imprimerie Nationale, 1879 (repr. Amsterdam, Hakkert, 1963:168–185 (Cod, 2,334: Med.)
5. De ossibus. Daremberg C, Ruelle CI (eds) *Oeuvres de Rufus d'Iphèse*. Paris, Imprimerie Nationale, 1879 (repr. Amsterdam, Hakkert, 1963:186–194 (Cod, 1,089, Med)
6. De articulis Littré I (ed) *Oeuvres complètes d'Hippocrate*, Paris, Baillièrre, 1846, Amsterdam, Hakkert 1962, 4:78–326 (Cod 21,905 Med)
7. De locis in homine, Littré I (ed) *Oeuvres complètes d'Hippocrate*. Paris, Baillièrre, 1849 (repr. Amsterdam, Hakkert 1962, 6:276–348 (Cod, 8,723, Med)
8. Laios K, Tsoucalas G, Karamanou M et al. Anatomy and art. *Ital J Anat Embryol* 2013, 118:263–266
9. Quaestiones medicinales. Gärtner H (ed) *Rufus von Ephesos*. Die Fragen des Arztes an den Kranken. Corpus medicorum Graecorum, supplementum, Berlin, Akademie, Verlag, 1962, 4:24–46, Cod: 3,487, Med
10. Synopsis de pulsibus. Daremberg C, Ruelle CI (eds) *Oeuvres de Rufus d'Iphèse*. Paris, Imprimerie Nationale, 1879 Amsterdam, Hakkert, 1963:219–232 (Cod: 1,860, Med)
11. Bujalkova M. Rufus of Ephesus and his contribution to the development of anatomical nomenclature. *Acta Med Hist Adriat* 2011, 9:89–100
12. Liddell H, Scott R. *Μέγα Λεξικόν της Ελληνικής Γλώσσης*. (Μόσχου Ξ, Κωνσταντινίδης Μ, μτφ.). Σιδέρης, Αθήνα, 1901–1904, 2:603
13. Gersh CJ. Naming the Body: A Translation with Commentary and Interpretive Essays of Three Anatomical Works Attributed to Rufus of Ephesus, PhD Thesis, University of Michigan, 2012
14. Pioreschi P. *A History of Medicine: Roman medicine*. Horatius Press, Omaha, 1998:253

Η ΙΑΤΡΙΚΗ, έκδοση της Εταιρείας Ιατρικών Σπουδών, έχει ως στόχο τη συνεχή επιμόρφωση των ιατρών και επιθυμεί να προβάλει περισσότερο εργασίες με θέματα που αφορούν στην παθολόγεια, στη διάγνωση και στη θεραπεία. Για την πραγμάτωση αυτού του σκοπού δημοσιεύονται στο περιοδικό:

1. Άρθρα Σύνταξης: Σύντομα ανασκοπικά άρθρα σε επίκαιρα ή και αμφιλεγόμενα θέματα, χωρίς περιληψη (με έως και τρεις λέξεις κλειδιά), τα οποία γράφονται με προτροπή της Συντακτικής Επιτροπής. Όταν εκφράζουν συλλογικά τη Σύνταξη του περιοδικού, είναι ανυπόγραφα.

2. Ανασκοπήσεις: Ολοκληρωμένες αναλύσεις ιατρικών θεμάτων, στις οποίες υπογραμμίζονται οι σύγχρονες απόψεις. Γίνονται δεκτές ανασκοπήσεις μέχρι τριών συγγραφέων.

3. Ερευνητικές εργασίες: Κλινικές δοκιμές, πειραματικές, και επιδημιολογικές μελέτες προοπτικού ή αναδρομικού χαρακτήρα, που πραγματοποιήθηκαν με βάση ερευνητικό πρωτόκολλο, το οποίο να περιγράφεται αναλυτικά στη μεθοδολογία. Περιέχουν πρωτοδημοσιευόμενα αποτελέσματα (εξαιρούνται τα δημοσιευμένα ως περιλήψεις ανακοινώσεων). Με το δεδομένο ότι η ΙΑΤΡΙΚΗ είναι γενικό ιατρικό περιοδικό, η συντακτική επιτροπή διατηρεί το δικαίωμα να απορρίψει εξαιρετικά εξειδικευμένες μελέτες, κατάλληλες μόνο για ειδικά περιοδικά. Οι κλινικές και οι επιδημιολογικές μελέτες που αφορούν στον ελληνικό πληθυσμό και έχουν γενικότερο ενδιαφέρον δημοσιεύονται κατά προτεραιότητα. Κατ' εξαίρεση και μετά από απόφαση της Συντακτικής Επιτροπής δύναται να δημοσιευθούν αυτούσιες ερευνητικές εργασίες Ελλήνων ιατρών που δημοσιεύθηκαν σε έγκριτα περιοδικά του εξωτερικού και που τα αποτελέσματά τους αφορούν άμεσα στον ελληνικό χώρο. Οι ανωτέρω εργασίες μεταφράζονται με τη φροντίδα των συγγραφέων οι οποίοι και μεριμνούν για την εξασφάλιση γραπτής άδειας των εχόντων τα πνευματικά δικαιώματα.

4. Κλινικές απόψεις: Διαγνωστική, θεραπευτική και επιδημιολογική προσέγγιση διαφόρων παθολογικών καταστάσεων, με δεδομένα υπέρ και κατά παρουσίαζόμενα κατά προτίμηση με τη μορφή αλγορίθμου.

5. Κλινικοπαθολογικοανατομικές συζητήσεις (ΚΠΑΣ): Δημοσιεύονται κατόπιν προσκλήσεως από τη Συντακτική Επιτροπή προς τους οργανωτές των τακτικών κλινικοπαθολογικοανατομικών συζητήσεων που γίνονται στα μεγάλα νοσοκομεία. Η δημοσίευση γίνεται με τη σύμφωνη γνώμη των ιατρών (κλινικών και εργαστηριακών) που παρουσιάζουν το περιστατικό, του συζητητή και των οργανωτών. Το προς δημοσίευση κείμενο δεν πρέπει να αποτελεί απλή απομνημονεύση της εκδήλωσης. Ειδικά η συζήτηση πρέπει να υποστηρίζεται και από ανάλογη βιβλιογραφία, σύμφωνα με τις οδηγίες που αναφέρονται στην παράγραφο των βιβλιογραφικών παραπομπών. Η Συντακτική Επιτροπή διατηρεί το δικαίωμα της κρίσης του υποβαλλομένου προς δημοσίευση κειμένου. Στο κείμενο πρέπει να αναφέρεται η κλινική ή το νοσοκομείο που οργανώνει την ΚΠΑΣ, η κλινική που παρουσιάζει το περιστατικό, το όνομα τού/τών ιατρών που παρουσιάζουν το περιστατικό (το ανώτερο μέχρι δύο ονόματα), το όνομα του συζητητή και τα ονόματα των εργαστηριακών και κλινικών ιατρών που συνέβαλαν στη διάγνωση, με τη σειρά παρουσίας εκάστου. Η καταχώρηση και η βιβλιογραφική παραπομπή σε ΚΠΑΣ δεν γίνεται με τα ονόματα των συμμετεχόντων σε αυτή, αλλά με τον αριθμό του τεύχους και το έτος δημοσίευσης αυτής. Για την καλύτερη αναζήτηση της ΚΠΑΣ συνιστάται η χρησιμοποίηση ενός μικρής έκτασης τίτλου, π.χ. Ηπατοσπληνομεγαλία και πανκυτταροπενία σε ασθενή με πυρετό. Ιατρική 1996, 70:151-156. Το κείμενο μπορεί να περιλαμβάνει και ερωτήσεις του ακροατηρίου.

6. Επίκαιρα θέματα: Σύντομη περιγραφή των τελευταίων απόψεων σε συγκεκριμένο θέμα.

7. Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις: Γίνονται δεκτά άρθρα (μέχρι 6 συγγραφείς), εφόσον αφορούν σε νέα ή πολύ σπάνια νοσήματα, εφαρμοσθέντα νέα διαγνωστικά κριτήρια και έχει ακολουθηθεί νέα θεραπευτική μεθόδευση με ελεγμένο το αποτέλεσμα.

8. Γενικά θέματα, τα οποία σχετίζονται με τις επιστήμες υγείας και δεν εμπίπτουν στις άλλες κατηγορίες άρθρων του περιοδικού. Οι συγγραφείς δεν μπορεί να είναι περισσότεροι των δύο.

9. Εικόνες στην Κλινική Ιατρική: Δημοσιεύονται 1-2 φωτογραφίες καλής ποιότητας με συνοδό ερμηνευτικό βραχύ κείμενο και σχόλιο (έως 200 λέξεις) περιπτώσεων με ιδιαίτερο κλινικό (διαγνωστικό ή θεραπευτικό) ενδιαφέρον. Βραχύς τίτλος, μέχρι τρεις λέξεις κλειδιά και έως τρεις συγγραφείς.

10. Σεμινάρια, στρογγυλά τραπέζια.

11. Βιβλιοπαραρτήσεις: Αναφέρονται ο τίτλος του βιβλίου, οι συγγραφείς, η χρονολογία και ο τόπος έκδοσης, ο εκδοτικός οίκος και η τιμή πώλησης.

12. Γράμματα προς τη Σύνταξη: Περιέχουν κρίσεις για δημοσιευμένα άρθρα, πρόδρομα αποτελέσματα εργασιών, παρατηρήσεις για ανεπιθύμητες ενέργειες, κρίσεις για το περιοδικό κ.λπ. Δημοσιεύονται ανυπόγραφα.

Προηγούμενη ή ταυτόχρονη δημοσίευση: Τα άρθρα, που υποβάλλονται στην ΙΑΤΡΙΚΗ, θα θεωρούνται για δημοσίευση με την προϋπόθεση ότι τα αποτελέσματα ή το ίδιο κείμενο δεν έχουν δημοσιευθεί και δεν έχουν υποβληθεί για δημοσίευση σε άλλο περιοδικό. Δημοσιεύονται, όμως, τελικά αποτελέσματα εργασιών, που δημοσιεύθηκαν ως πρόδρομες ανακοινώσεις. Ο συγγραφέας πρέπει οπωσδήποτε να αναφέρει στη συνοδευτική επιστολή, αν η εργασία έχει υποβληθεί για δημοσίευση σε άλλο περιοδικό ή αν έχει κατά οποιονδήποτε τρόπο δημοσιευθεί εν μέρει ή στο σύνολο. Στην τελευταία περίπτωση, πρέπει να συνοποβάλλονται αντίγραφα των δημοσιεύσεων αυτών, για να εκτιμηθεί ορθότερα το θέμα της διπλής δημοσίευσης.

Υποβολή εργασιών: Γίνονται δεκτές εργασίες μόνο στην ελληνική γλώσσα. Όλα τα χειρόγραφα συνοδεύονται από επιστολή, που υπογράφεται από τον υπεύθυνο για την αλληλογραφία συγγραφέα. Η συνοδευτική επιστολή πρέπει να περιλαμβάνει δήλωση ότι τα χειρόγραφα έχουν εγκριθεί και από όλους τους υπολοίπους συγγραφείς, οι οποίοι και συνοπογράφουν την επιστολή και ότι τα πνευματικά δικαιώματα μεταβιβάζονται στο περιοδικό. Σε περίπτωση υποβολής ερευνητικής εργασίας δημοσιευμένης σε περιοδικό του εξωτερικού για αναδημοσίευση, θα τονίζεται ρητά ότι οι συγγραφείς έχουν εξασφαλίσει την έγγραφη άδεια των εχόντων τα πνευματικά δικαιώματα, η οποία και θα επισυνάπτεται. Τα προς δημοσίευση άρθρα υποβάλλονται σε τρία αντίγραφα (συμπεριλαμβανομένων και των εικόνων), ένα πλήρες και δύο χωρίς να αναφέρονται τα ονόματα των συγγραφέων και το νοσοκομείο, η κλινική ή το εργαστήριο προέλευσής των. Για την ταχύτερη διεκπεραίωση της κρίσης συνιστάται επιπροσθέτως, η υποβολή του πλήρους άρθρου και σε ηλεκτρονική μορφή. Όταν η εργασία γίνει αποδεκτή, το τελικό διορθωμένο κείμενο υποβάλλεται σε δύο πλήρη αντίγραφα με όλα τα στοιχεία της εργασίας (ονόματα συγγραφέων και προέλευση) καθώς και σε ηλεκτρονική μορφή. Ό,τι δημοσιεύεται στην ΙΑΤΡΙΚΗ δεν επιτρέπεται να αναδημοσιευθεί χωρίς γραπτή έγκριση του Διευθυντή Σύνταξης στη διεύθυνση: ΙΑΤΡΙΚΗ, Διευθυντή Σύνταξης, Σεβαστουπόλεως 76, 115 26 Αθήνα.

Έκταση άρθρων: Τα άρθρα σύνταξης δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 1000 λέξεις. Οι ανασκοπήσεις δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 6000 λέξεις. Η Σύνταξη διατηρεί το δικαίωμα δημοσίευσης ανασκοπήσεων με μεγαλύτερη έκταση. Οι ερευνητικές εργασίες πρέπει να είναι συντομότερες και γενικά να μην υπερβαίνουν τις 3000 λέξεις. Οι κλινικές απόψεις δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 1500 λέξεις, τα επίκαιρα θέματα και οι περιγραφές περιπτώσεων ασθενών τις 1000 λέξεις και τα γράμματα προς τη Σύνταξη τις 400.

Δομή του κειμένου: Η ΙΑΤΡΙΚΗ έχει αποδεχθεί τις Ομοίμορφες Απαιτήσεις για τα Βιοϊατρικά Περιοδικά (σύστημα Vancouver) και οι οδηγίες της προς τους συγγραφείς είναι σύμφωνες με τις απαιτήσεις αυτές. Τα κείμενα πρέπει να δακτυλογραφούνται σε διπλό διάστημα σε λευκό χαρτί συνηθισμένων διαστάσεων (ISO A4 210x297 mm), με περιθώρια τουλάχιστον 3,5 cm. Πρέπει να χρησιμοποιούνται ξεχωριστές σελίδες για τον τίτλο, την περιληψη και τις λέξεις-κλειδιά, το κυρίως κείμενο, τις ευχαριστίες, τη βιβλιογραφία, τους πίνακες και τους τίτλους των εικόνων.

Σελίδα τίτλου: Περιλαμβάνει (α) τον τίτλο του άρθρου (μέχρι 12 λέξεις), (β) βραχύ τίτλο (όχι μεγαλύτερο των 50 χαρακτήρων), ονόματα συγγραφέων (στην ονομαστική) και τίτλο, (γ) το νοσοκομείο (ή νοσοκομεία), την κλινική (ή κλινικές), το εργαστήριο (ή εργαστήρια) όπου πραγματοποιήθηκε η εργασία, (δ) πλήρη ταχυδρομική διεύθυνση και αριθμό τηλεφώνου, FAX και e-mail του υπεύθυνου για επικοινωνία συγγραφέα. Σε περίπτωση αναδημοσίευσης ερευνητικής εργασίας θα αναγράφεται επιπλέον ο πρωτότυπος τίτλος, το περιοδικό στο οποίο δημοσιεύθηκε καθώς και το έτος, ο τόμος και οι σελίδες του περιοδικού.

Περιληψη και λέξεις ευρητηρίου: Οι περιλήψεις των ανασκοπήσεων και των ερευνητικών εργασιών πρέπει να αποτελούνται το πολύ από 200 λέξεις, ενώ αυτές των επίκαιρων θεμάτων και των περιγραφών περιπτώσεων ασθενών, το πολύ από 150 λέξεις. Για τις ανασκοπήσεις πρέπει να εφαρμόζονται οι περιγραφικές περιλήψεις (descriptive), οι οποίες αναφέρουν συνοπτικά όλα τα κεφάλαια που περιέχει το άρθρο και σημαντικά συμπεράσματα. Οι περιλήψεις των ερευνητικών εργασιών πρέπει να χωρίζονται σε τέσσερις παραγράφους, οι οποίες φέρουν κατά σειρά την ακόλουθη επικεφαλίδα: Σκοπός,

Υλικό-Μέθοδος, Αποτελέσματα, Συμπεράσματα. Μετά την περιλήψη παρατίθενται 3–10 λέξεις κλειδιά. Οι λέξεις αυτές πρέπει να αντιστοιχούν στους διεθνείς όρους που χρησιμοποιεί το Index Medicus-MESH Ελλάς, Έκδοση ΕΙΣ, ΙΑΤΡΟΤΕΚ.

Κείμενο: Οι ερευνητικές εργασίες αποτελούνται συνήθως από τα κεφάλαια: Εισαγωγή, Υλικό ή ασθενείς και μέθοδος, Αποτελέσματα, Συζήτηση. Η εισαγωγή περιλαμβάνει τις απαραίτητες βιβλιογραφικές παραπομπές και αναφέρει τον λόγο για τον οποίο πραγματοποιήθηκε η εργασία.

Στη μεθοδολογία περιγράφεται το πρωτόκολλο, με βάση το οποίο εξελίχθηκε η έρευνα. Αναφέρονται λεπτομερώς ο τρόπος επιλογής ασθενών ή οποιουδήποτε υλικού, καθώς και η μέθοδος η οποία εφαρμόστηκε, ώστε η ίδια έρευνα να μπορεί να αναπαραχθεί από μελλοντικούς ερευνητές. Στην περίπτωση ερευνών που αφορούν σε ανθρώπους, πρέπει να τονίζεται ότι η έρευνα πραγματοποιήθηκε με βάση τη Διακήρυξη του Ελσίνκι (1975). Οι φαρμακευτικές ουσίες που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη πρέπει να αναφέρονται με την κοινωχρηστική ονομασία τους. Περιγράφεται το υλικό που αξιολογήθηκε κατά τη διάρκεια της μελέτης και το κεφάλαιο ολοκληρώνεται με τα στατιστικά κριτήρια που χρησιμοποιήθηκαν.

Στο επόμενο κεφάλαιο παρουσιάζονται τα αποτελέσματα ολοκληρωμένα, αλλά σύντομα. Όσα αναφέρονται σε πίνακες, δεν επαναλαμβάνονται στο κείμενο.

Στη συζήτηση μπορεί να γίνει σύγκριση με τα αποτελέσματα άλλων ομοειδών εργασιών και περιγράφονται οι προοπτικές που διανοίγονται με τα αποτελέσματα της μελέτης, καθώς και τα τελικά συμπεράσματα. Δεν επαναλαμβάνονται όσα έχουν αναφερθεί στα αποτελέσματα, τα οποία πρέπει να συνδέονται με τους στόχους της μελέτης. Πρέπει να αποφεύγονται αυθαίρετα συμπεράσματα, τα οποία δεν τεκμηριώνονται με τα αποτελέσματα της εργασίας.

Στις ενδιαφέρουσες περιπτώσεις ασθενών προηγείται η εισαγωγή και ακολουθούν η περιγραφή της περιπτώσεως και η συζήτηση. Στα υπόλοιπα είδη άρθρων, το κείμενο διαμορφώνεται ανάλογα με τις απαιτήσεις και τους στόχους του συγγραφέα.

Ευχαριστίες: Απευθύνονται μόνο προς τα άτομα, τα οποία έχουν βοηθήσει ουσιαστικά.

Βιβλιογραφικές παραπομπές: Οι βιβλιογραφικές παραπομπές στο κείμενο αριθμούνται με αύξοντα αριθμό, ανάλογα με τη σειρά που εμφανίζονται. Σε περίπτωση αναφοράς σε ονόματα συγγραφέων στο κείμενο, εφόσον είναι ξένοι, μετά το επώνυμο του πρώτου συγγραφέα ακολουθεί η συντομογραφία et al, ενώ στους Έλληνες συγγραφείς «και συν». Εφόσον οι συγγραφείς είναι δύο, μεταξύ των επωνύμων τοποθετείται η λέξη «και».

Όλες οι βιβλιογραφικές παραπομπές του κειμένου –και μόνον αυτές– πρέπει να υπάρχουν στον βιβλιογραφικό κατάλογο.

Ο αριθμός των βιβλιογραφικών παραπομπών πρέπει να περιορίζεται στον τελειώς απαραίτητο. Στις ανασκοπήσεις, οι βιβλιογραφικές παραπομπές δεν πρέπει να είναι περισσότερες από 100. Στα άρθρα επικαιρότητας (επίκαιρα θέματα, άρθρα Σύntαξης) πρέπει να αναφέρονται μέχρι 10 άρθρα ή μονογραφίες, για τα οποία ο συγγραφέας πιστεύει ότι είναι απαραίτητα για την ολοκληρωμένη πληροφόρηση του αναγνώστη για το θέμα. Τα γράμματα προς τη Σύntαξη δεν πρέπει να έχουν περισσότερες από 5 βιβλιογραφικές παραπομπές.

Η σύntαξη του βιβλιογραφικού καταλόγου γίνεται αριθμητικά, με βάση τον αύξοντα αριθμό και τη σειρά των βιβλιογραφικών παραπομπών στο κείμενο. Αναφέρονται τα επώνυμα και τα αρχικά των ονομάτων όλων των συγγραφέων μέχρι 3 (όταν είναι περισσότεροι ακολουθεί η ένδειξη et al), ο τίτλος της εργασίας, η συντομογραφία του τίτλου του περιοδικού, το έτος, ο τόμος, η πρώτη και η τελευταία σελίδα της δημοσίευσης: π.χ. You CH, Lee KY, Chey WY et al. *Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea. Gastroenterology* 1980, 79:311–314.

Σε περίπτωση που δεν αναφέρεται όνομα συγγραφέως, σημειώνεται η λέξη Άνωνυμος (για ελληνική δημοσίευση) ή Anonymous. Π.χ. Anonymous. *Coffee drinking and cancer of the pancreas (Editorial). Br Med J* 1981, 283:628

Παραπομπές οι οποίες αναφέρονται σε εργασίες που δημοσιεύονται σε συμπληρώματα (supplements) εκδόσεων, πρέπει να συνοδεύονται με τον αριθμό του συμπληρώματος, που σημειώνεται σε παρένθεση μετά τον τόμο. π.χ. *Blood* 1996, 54(Suppl 1):26. Οι συντμήσεις των τίτλων των περιοδικών πρέπει να γίνονται με βάση το *Index Medicus*. Δεν τοποθετούνται τελείες στα ακρώνυμα των συγγραφέων και στις συντμήσεις των περιοδικών. Για την καταχώρηση συγγραμμάτων ή μονογραφιών στον βιβλιογραφικό κατάλογο, αναφέρονται στη σειρά τα επώνυμα και τα αρχικά των συγγραφέων, ο τίτλος, ο αριθμός έκδοσης,

η εκδότης, η πόλη έκδοσης, το έτος και οι σελίδες της αναφοράς. Η αναφορά σε κεφάλαιο βιβλίου πρέπει να γίνεται με τον ακόλουθο τρόπο: Παπαβασιλείου ΙΘ. *Πρωτόζωα. Στο: Παθολογικοί μύκητες και παράσιτα. ΒΗΤΑ, Αθήνα, 1983:67–113.*

Αν η βιβλιογραφική παραπομπή αποτελεί κεφάλαιο συγγραμματος το οποίο έχει γραφεί από άλλο συγγραφέα, η αναφορά γίνεται ως εξής: Weinstein L, Swartz MN. *Pathogenic properties of invading microorganisms. In: (Στο): Sodeman WA (ed) (ή eds ή Συντ.) Pathologic Physiology. Saunders, Philadelphia, 1987:457–472.*

Μη δημοσιευμένες εργασίες καθώς και «προσωπικές επικοινωνίες» δεν χρησιμοποιούνται ως βιβλιογραφικές παραπομπές. Άρθρα, τα οποία έχουν γίνει δεκτά για δημοσίευση, μπορούν να περιληφθούν στη βιβλιογραφία. Στην τελευταία περίπτωση, μετά τη συντομογραφία του περιοδικού σημειώνεται η ένδειξη «υπό δημοσίευση».

Η αναφορά της ελληνικής βιβλιογραφίας είναι υποχρεωτική και είναι δυνατόν να αναζητηθεί από τη Ελληνική Βάση Ιατρικής Βιβλιογραφίας (ΙΑΤΡΟΤΕΚ), www.iatrotek.org

Αγγλική περιλήψη: Περιλαμβάνει τα ονόματα των συγγραφέων και την ιδιότητά τους, τον τίτλο της εργασίας και το ίδρυμα ή το εργαστήριο από το οποίο προέρχεται η εργασία. Η περιλήψη δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 200 λέξεις, ενώ για τα επίκαιρα θέματα και τις περιγραφές περιπτώσεων ασθενών τις 150 λέξεις. Η δομή, η έκταση, το περιεχόμενο και οι λέξεις κλειδιά της αγγλικής περιλήψης πρέπει να είναι αντίστοιχα αυτών της ελληνικής περιλήψης. Η ποιότητα των αγγλικών περιλήψεων πρέπει να είναι αρκετά ικανοποιητική, επειδή αποτελεί σημαντικό κριτήριο αποδοχής του περιοδικού στους διεθνείς καταλόγους βιοϊατρικών περιοδικών.

Αρίθμηση κεφαλαίων σε ανασκοπήσεις, επίκαιρα θέματα: Όλα τα κεφάλαια αριθμούνται με αραβικούς αριθμούς: 1, 2, 3 κ.λπ. Τα υποκεφάλαια φέρουν τον αριθμό του αρχικού κεφαλαίου, τελεία και ακολουθεί ο αριθμός του υποκεφαλαίου: 1.1., 1.2. ή 1.1.1., 1.2.1. κ.ο.κ.

Πίνακες: Δακτυλογραφούνται με διπλό διάστημα, σε χωριστή σελίδα. Αριθμούνται με τη σειρά που εμφανίζονται στο κείμενο, με αραβικούς αριθμούς. Πρέπει να φέρουν περιεκτική σύντομη επεξήγηση, ώστε για την κατανόησή τους να μην είναι απαραίτητο να καταφύγει ο αναγνώστης στο κείμενο. Κάθε στήλη φέρει επεξηγηματική σύντομη επεξεργασία. Οι επεξηγήσεις των συντομογραφιών, καθώς και οι λοιπές διευκρινίσεις, γίνονται στο τέλος του πίνακα.

Εικόνες: Τα σχήματα, σχεδιασμένα με σινική μελάνη ή σε υπολογιστή και οι φωτογραφίες πρέπει να στέλνονται στο πρωτότυπο, ώστε να είναι κατάλληλα για άμεση φωτογραφική αναπαραγωγή και εκτύπωση. Στο πίσω μέρος τους να γράφονται με μολύβι ο αριθμός της εικόνας, ένα βέλος που να δείχνει το άνω μέρος και οι συγγραφείς να καταφύγει ο αναγνώστης στο κείμενο. Κάθε στήλη φέρει επεξηγηματική σύντομη επεξεργασία. Οι επεξηγήσεις των συντομογραφιών, καθώς και οι λοιπές διευκρινίσεις, γίνονται στο τέλος του πίνακα.

Ονοματολογία και μονάδες μέτρησης: Προκειμένου για την επιλογή των όρων και των ονομάτων (ουσιών, οντοτήτων, οργανισμών, νοσημάτων κ.λπ.), κρίνεται σκόπιμο οι συγγραφείς να συμβουλευτούν το Λεξιλόγιο Βιοϊατρικής Ορολογίας, MeSH-EΛΛΑΣ. Έκδοση ΙΑΤΡΟΤΕΚ, Αθήνα, 1991. Οι συγγραφείς πρέπει να χρησιμοποιούν τους παγκοσμίως παραδεκτούς τίτλους και τις μονάδες μετρήσεων του SI. Για λεπτομέρειες, βλέπε *ΙΑΤΡΙΚΗ* 1980, 37:139.

Διόρθωση τυπογραφικών δοκιμών: Πραγματοποιείται μία φορά από τους συγγραφείς. Εκτεταμένες μεταβολές δεν γίνονται δεκτές.

Ανάτυπα: Απαγορεύεται η φωτοτυπική αναπαραγωγή των δημοσιευμένων εργασιών. Η προμήθεια από τους συγγραφείς ανατύπων γίνεται αποκλειστικά από την εκδοτική εταιρεία ΒΗΤΑ. Οι συγγραφείς επιβαρύνονται με το κόστος τους. Τα ανάτυπα παραγγέλλονται κατά τη διόρθωση των δοκιμών.

Χειρόγραφα εργασιών τα οποία δημοσιεύονται, δεν επιστρέφονται στους συγγραφείς.

Για όλες τις δημοσιευόμενες εργασίες, εκτός των Άρθρων Σύntαξης, οι συγγραφείς θα καταβάλουν το ποσό των 50,00 ευρώ (για κάθε εργασία), για την κάλυψη των εξόδων διεκπεραίωσης και τεκμηρίωσης αυτών στις Ιατρικές Βάσεις Δεδομένων. Το ποσό θα καταβάλλεται με την υποβολή του τελικού εγκεκριμένου και διορθωμένου κειμένου στην ΕΙΣ.

The medical journal IATRIKI, edited by the Society for Medical Studies, aims at the continuous education of doctors. To this purpose it is looking to promote scientific papers dealing with pathogenesis, diagnosis and treatment by publishing the following sections:

1. Editorials: Brief review articles on current and/or ambiguous topics, written after invitation of the Editorial Board. When expressing views of the Editorial Board, they are anonymous. Three key-words should be listed.

2. Reviews: Detailed surveys of medical subjects with the emphasis on current points of view, written by no more than three authors.

3. Original papers: Reports on clinical trials or experimental work and epidemiological prospective or retrospective research, based on a research protocol described in detail in the methodology section. The results of the study should not have been previously published (except in abstract form). IATRIKI is a general medical journal. Therefore, the editorial board has the right to reject papers with very limited general interest, suitable only to specialized medical journals. Clinical and epidemiological studies with particular interest to Greek healthcare workers will be given priority. Quite exceptionally original papers published in distinguished foreign journals by Greek doctors especially when their results are relevant for the Greek medical community can be republished in IATRIKI after been approved by the Editorial Board. These papers must be translated by the authors, who also have to obtain written permission by the copyright owners.

4. Clinical points of view: A diagnostic, therapeutic or epidemiological approach to several pathologic conditions; the data for and against should be in algorithmic form.

5. Clinicopathological conferences (CPC): They are published after invitation of the Editorial Board to the organizers of the fixed CPCs that take place in the big hospitals. The doctors presenting the case (both clinicians and laboratory), the discussant and the organizers must all agree to the publication. The text submitted should not be a mere transcription of a tape recording. In particular, the discussion should be supported by references, according to the respective guidelines. The Editorial Board retains the right to submit the text to peer review. The name of the clinic or hospital that organizes the CPC, the name of the department that presents the case, the name(s) of the doctor(s) that present the case (up to two names), the name of the discussant and the names of the clinicians or laboratory doctors that contributed to the diagnosis must be cited in order of presentation. The indexing and reference of the CPC is done by issue number of the journal and year of publication. Names are not cited. To help more efficient search of a CPC, a brief title should be used, e.g. Hepatosplenomegaly and pancytopenia in a patient with fever. *IATRIKI* 1996, 70:151–156. The text may also contain questions made by the audience.

6. Annotations: Brief reviews of the most recent concepts of a particular subject.

7. Case reports: Reports on new or very rare diseases, new diagnostic criteria or new therapeutic methods with proven results. Up to six authors may sign the paper.

8. General articles, related to the life sciences, but not relevant to any of the other categories. They should also be signed by up to two authors.

9. Images in clinical practice: 1–2 photographs of good quality accompanied by a brief explanatory text (150 words) of cases with a special clinical (diagnostic or therapeutic) interest. They should have a brief title and be signed by up to three authors. Three key-words should be listed.

10. Seminars, round tables.

11. Book presentation: They should refer to the title of the book, the authors' name(s), the number of pages, the name of the publisher, the date and the place of publication and the price.

12. Correspondence: Letters containing comments on papers published in the journal, preliminary results, remarks about untoward effects of drugs, judgements concerning the journal etc. They must be signed.

Previous or duplicate publication: Papers submitted to IATRIKI are judged for publication on the condition that the results or the paper itself have not been previously published or submitted for publication in another journal. An exception to this rule is the final research results that have been published in preliminary or abstract form. If the paper has been submitted to another journal or if it has been already published in any form, in part or in all, the author(s) must mention this fact in the cover letter. In

the last case, the author(s) must also submit copies of these previous publications to the editors to judge if the conditions for publication are met.

Submission of papers: All papers in order to be accepted must be in Greek. All manuscripts must be accompanied by a letter, signed by the author responsible for correspondence. This cover letter must include a statement indicating that the manuscript has been approved by all authors signing it. And that copyright is transferred to the journal. In case of submission of an original paper been already published in a foreign journal, it must be clearly stated that the authors have obtained the written permission of the copyright owners, a copy of which must be attached.

All papers published in IATRIKI are owned by the journal and are not allowed to be republished without the written consent of the Executive Editor. All papers are submitted in three copies (including figures, tables, graphs, icons etc.), one in full form and two without any identification of authors or centres in which they work, and electronically in diskette or CD.

The final revised text will be resubmitted in two full copies and electronically in a 3/4 diskette in ASCII form in the following address: IATRIKI, the Executive Editor, 76 Sevastoupolos str, 115 26 Athens, Greece.

Length of the articles: Review articles must not exceed 6,000 words. However, the Editorial Board may allow the publication of longer reviews upon judgement. Original papers should be shorter, generally not exceeding 3,000 words. Clinical points of view must not exceed 1,500 words, current issues editorials, case reports 1000 words and letters to the Editor 400 words.

Assembling a manuscript: IATRIKI has agreed to conform to the Uniform Requirements for Manuscripts submitted to Biomedical Journals (Vancouver System) and its guidelines for authors are in accordance to the above requirements.

Papers must be typed double-space in white paper of the usual dimensions (ISO A4 210×297 mm), with margins of at least 3.5 cm. A separate page must be used for the title, the abstract and keywords, the main text, the acknowledgements, the references, the tables, the figures and the figure legends. All pages must be numbered starting with the title page.

Title page: It contains (a) the title of the article, which must be brief (up to 12 words), (b) running title up to 50 characters, (c) name and position of the author(s), (d) institutional affiliation of each author, (e) name, address, telephone number, fax number of the author responsible for correspondence, (f) sources of financial or other support, (g) names(s) of person(s) eventually disapproving the paper.

Abstract and key words: Abstracts are limited to 200 words with the exception of current issues and case reports whose length is limited to 150 words. The abstracts of the reviews must be descriptive, mentioning all chapters contained and the main conclusions in the form of a table of contents with a short analysis. Abstracts for the original papers, should be structured into four paragraphs, under the following captions: Aim, Material or Patients and Methods, Results, Conclusions. In the same page, 3–10 key-words should be listed, chosen from the *MeSH* terms of *Index Medicus*.

Text: Original papers usually contain the following chapters: Introduction, Material or Patients and Methods, Results, Discussion. The introduction contains the background and the necessary references and cites the objective of the study.

The study protocol must be thoroughly described in the methodology section. Details such as the mode of patient or material selection, as well as the methodology applied must be fully disclosed in order that the research may be reproduced by future investigators. In the case of research related to human beings it must be stated that the research was performed according to the principles of the Declaration of Helsinki (1975). The pharmaceutical substances used must be mentioned by their generic names. In the same chapter the data evaluated must be described and the chapter should be completed by an analysis of the statistical criteria used.

In the next chapter the results should be presented fully but briefly. Results shown in tables should not be repeated in the text.

In the Discussion, the perspectives opened up by the results of the study as well as the final conclusions are discussed. The results must not be repeated in this section. A comparison with the results of other similar studies may be done. The results may also be related to the objectives of the study but it is advisable to avoid arbitrary conclusions, not emerging from the results themselves.

Acknowledgements: They are addressed only to persons who have contributed substantially.

The text of the other types of articles is structured according to the author's aims and needs. In the case reports, an introduction precedes the description of the case and the discussion.

References: They are numbered in the order in which they are first cited in the text. If author names are cited in the text, first author's surname is followed by et al. If there are only two authors, place an "and" between the two surnames.

All references cited in the text –and those only– must be shown in the reference section.

The number of references must be limited to those absolutely necessary. Reviews must have no more than 100 references, current issues and editorials up to 10 articles or monographs considered by the author to be necessary for complete information on the subject, and letters to the Editor up to 5 references. The reference section is organized numerically based on the consecutive numbers and order of references in the text. Cite the surnames and initials of all authors up to three (if more, add et al after the third), the title of the article, the abbreviation of journal title, the year, volume, first and last page of the publication; e.g. *You CH, Lee KY, Chey WY et al. Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea. Gastroenterology 1980, 79:311–314.* In case that no author name is given, cite Anonymous; e.g. Anonymous. *Coffee drinking and cancer of the pancreas (Editorial). Br Med J 1981, 283:628.* References of papers published in supplements, must also note the number of supplement in parenthesis after the volume, e.g. *Blood 1996, 54(Suppl 1):26.* The abbreviations of journal titles must be compatible to Index Medicus. No full stops are placed after author acronyms and journal abbreviations. For books or monographs, list the surnames and initials of the authors, the title, and the number of edition, the editor, and the town of edition, the year and the pages cited. For chapter in a book, the reference must be written as follows: *Papavasiliou ITh. Protozoa. In: Pathogen fungi and parasites. BETA, Athens, 1983:67–113.*

If the reference consists of chapter in a book written by another author, it must be written as follows: *Weinstein I, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. In: Seodeman WA (ed, or eds) Pathologic Physiology. Saunders, Philadelphia, 1987:457–472.*

Unpublished material as well as personal communications should not be used as references, whereas articles accepted for publication but not yet published may be included. In this last case after the journal title abbreviation there should be an indication "to be published". Citation of Greek references is mandatory. Greek literature can be sought at the Data Base of the Greek Medical Literature (IATROTEK), www.iatrotek.org.

Abstract in English: It must include the title, the names of the authors and the institutional affiliation of each author. Otherwise it has to be constructed in the same way as the Greek one. It is important that the quality of the English abstract must be excellent, because it is a major criterion for the acceptance of the journal in the international lists of Biomedical journals.

Chapter numbering in reviews and current issues: All chapters must be numbered with Arabic numbers 1, 2, 3 etc. Subchapters should have the number of the initial chapter, point and the number of the subchapter, e.g. 1.1., 1.2. or 1.1.1., 1.2.1. etc.

Tables: They are typed double-space, in a separate page. They are numbered by the order they appear in the text, with Arabic numbers. They should have a brief, comprehensive explanation so that the reader need not turn to the text. Each column must have a brief explanatory heading. Explanations of the abbreviations should be made at the bottom of the table.

Figures: The figures professionally drawn in china ink or prepared using a computer and high resolution printer and the photographs, must be the original ones, to facilitate immediate photographic reproduction and printing. Indicate by pencil on the back the number of the figure, its top (with an arrow) and running title of paper. They must be placed in an envelope between two sheets of cardboard to prevent wrinkling. Legends for figures must be written in a separate page and have the number of the corresponding figure. Explanations concerning the figures may be cited in the legend. Consult the format of the journal for the size of the figures. If photographs of patients are used, make sure that their face is not shown. In the opposite case, a written consent of the patient allowing the photograph to be published should accompany the figure. All figures must be mentioned in the text and be numbered with Arabic numbers.

Terms and units of measurement: The authors must use the universally accepted terms and the SI units of measurement. For details see IATRIKI 1980, 37:139. For the choice of terms and names (of substances, entities, organizations, diseases etc.) please consult the MeSH of Index Medicus.

Review of proofs: It is done once by the authors. Major alterations are not accepted.

Reprints: Photocopy reproduction of published papers is not allowed. Authors can order reprints directly to the publishing company BETA medical arts, at the time of the proof's review and they are charged for their cost.

The manuscripts of the published papers are not returned to the authors.