

# ΙΑΤΡΙΚΗ

ΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ  
ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ



# iatriki

PUBLISHED MONTHLY 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-Επταγές:

**BETA**  
medical arts  
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@hol.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 2011

(περιλαμβανομένου Φ.Π.Α. 6,5%)

Γιατροί 60 €

Φοιτητές 40 €

Εταιρείες-Οργανισμοί-  
Βιβλιοθήκες 130 €

Ευρωπαϊκή Ένωση 90 €

Λοιπές Χώρες 120 €

## ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ

### Πρόεδρος

Ι. Καραϊτιανός

### Αντιπρόεδρος

Κ. Τσαμακίδης

### Γενικός Γραμματέας

Δ. Δημητρουλόπουλος

### Αν. Γενικός Γραμματέας

Κ. Μαυραντώνης

### Ταμίας

Ι. Κώστογλου-Αθανασίου

### Μέλη

Χρ. Καλαντζής

Π. Κληριδής

Ε. Μαραγκουδάκης

Χ. Πανόπουλος

## ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

### Διευθύντρια Σύνταξης

Α. Πεφάνης

### Αν. Διευθύντρια Σύνταξης

Ντ. Τηνιακού

### Μέλη

Α. Αδαμόπουλος

Π. Αθανασίου

Α. Αλεξπούλου

Γ. Ανδρούτσος

Π. Καλοχαϊρέτης

Α. Καραϊτιανού-Βελονάκη

Ι. Καραϊτιανός

Α. Καραφουλίδου

Α. Κυρούδη-Βούλγαρη

Χ. Κώσταλος

Η. Μυγδάλης

Ν. Παπαντωνίου

Θ. Πέππας

Λ. Ραλλιδής

Γ. Σακοράφας

Κ. Συρίγος

Π. Τζαρδής

## EDITED BY THE

### SOCIETY FOR MEDICAL STUDIES

76, Sevastoupoleos str,

GR-115 26 Athens, Greece

Tel. +30210-69 82 950 – 69 94 258

FAX: +30210-69 94 258

e-mail: eis-iatriki@otenet.gr

## PUBLISHER-DIRECTOR

Ι. Καραϊτιανός

## EDITING

Subscription and

Advertising Enquiries:

**BETA**  
medical arts  
BETA Medical Publishers Ltd  
3, ADRIANIΟΥ STR.  
GR-115 25 ATHENS - GREECE  
☎ +30210-67 14 371 – 67 14 340  
FAX: +30210-67 15 015  
E-mail: BetaMedArts@hol.gr  
E-shop: www.betamedarts.gr

## EN ISO 9001:2000

### Printing supervision

A. Vassilakou

3, Adrianiou str. – GR-115 25 Athens

Tel. +30210-67 14 340

### Papers' submission

Scientific correspondence

Fees payment

SOCIETY FOR MEDICAL STUDIES

Members' subscription 60 €

## 2011 ANNUAL SUBSCRIPTION

(VAT 6,5% included)

Greece

Personal edition 60 €

Student edition 40 €

Library edition 130 €

European Union 90 €

Other Countries 120 €

## ADVISORY BOARD

### President

Ι. Karaitianos

### Vice President

Κ. Tsamakidis

### Secretary General

Δ. Dimitropoulos

### Dep. Secretary General

Κ. Mavrandonis

### Treasurer

Ι. Kostoglou-Athanassiou

### Members

Chr. Kalantzis

P. Kliridis

E. Maragoudakis

Ch. Panopoulos

## EDITORIAL BOARD

### Editor-in-Chief

Α. Pefanis

### Dep. Editor in Chief

Δ. Tiniakos

### Members

Α. Adamopoulos

Α. Alexopoulou

Γ. Androutsos

Π. Athanassiou

Π. Kalocheritis

Α. Karaitianou-Velonaki

Ι. Karaitianos

Α. Karafoulidou

Α. Kiroudi-Voulgari

Ch. Kostalos

Η. Migdalis

Ν. Papantoniou

Th. Peppas

Λ. Rallidis

Γ. Sakorafas

Κ. Syrigos

Π. Tzardis

## Περιεχόμενα

### Ανασκοπήσεις

**Ο ρόλος των αντιμικροβιακών στην οξεία νεκρωτική παγκρεατίτιδα.** *Κομπορόζος ΒΑ* 171

**Η χρήση των βλαστοκυττάρων στη θεραπεία των νοσημάτων της καρδιάς.** *Πασχαλιώρη Χρ, Καβαντζάς Ν* 180

**Προγνωστική και βιολογική σημασία του βαθμού διαφοροποίησης (grade of differentiation) στον καρκίνο του παχέος εντέρου.** *Παπαγιώργης ΠΧ, Ζίζη ΑΕ* 195

**Λόγοι μη συμμόρφωσης στα προγράμματα πανδημικού εμβολιασμού έναντι του ιού της γρίπης Α/Η1Ν1.** *Σούλης Γ, Αγγελιδάκη Ει, Βελονάκης Ε* 207

**Χειρουργική μέσω φυσιολογικών οπών (NOTES/NOS). Αποτελέσματα, ερωτηματικά και προοπτικές.** *Μώρης ΔΝ, Μακρής ΝΣ, Ξενογιάννης ΣΝ, Γεωργόπουλος ΣΗ* 214

### Ερευνητική εργασία

**Πρόληψη καρκίνου του μαστού. Ο ρόλος των πεποιθήσεων των γυναικών στη συμπεριφορά πρόληψης.** *Μεράκου Κ, Παπαγιαννοπούλου Α, Χανιά Μ, Μπαρμπούνη Α, Ανδριώτη Δ, Κουρέα-Κρεμαστινού Τζ* 221

### Ιστορικό άρθρο

**Αναφορές στον Αριστοτέλη και Γαληνό του William Harvey στο έργο του De motu cordis (1628).** *Καραμπερόπουλος Δ, Ανδρούτσος Γ* 229

## Contents

### Reviews

**The role of antibiotics in acute necrotizing pancreatitis.** *Komborozos VA* 171

**Stem cells for the treatment of heart diseases.** *Paschaliori Chr, Kavantzias N* 180

**The prognostic and biologic significance of tumor grade in colorectal cancer.** *Papagiorgis PCh, Zizi AE* 195

**Reasons for non compliance of broad public during the pandemic vaccination programs against influenza A/H1N1.** *Soulis G, Angelidaki E, Velonakis E* 207

**Surgery through natural orifices (NOTES/NOS). Results, concerns and perspectives.** *Moris DN, Makris NS, Xenogiannis SN, Georgopoulos SE* 214

### Original paper

**Breast cancer prevention. The role of women's beliefs in preventive behavior.** *Merakou K, Papagiannopoulou A, Chania M, Barbouni A, Andrioti D, Kourea-Kremastinou J* 221

### History of Medicine

**William Harvey's references to Aristotle and Galen on his work De motu cordis (1628).** *Karaberopoulos D, Androutsos G* 229

## Ο ρόλος των αντιμικροβιακών στην οξεία νεκρωτική παγκρεατίτιδα

**Β.Α. Κομπορόζος**

Γ' Χειρουργική Κλινική, ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός», Αθήνα

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ** Μεγάλος αριθμός εργασιών και μετα-αναλύσεων προσπάθησαν να απαντήσουν στο ερώτημα εάν πρέπει να χορηγούνται αντιμικροβιακά και ποια εξ αυτών, στην οξεία νεκρωτική παγκρεατίτιδα, με αντικρουόμενα αποτελέσματα. Σημειώτεον ότι ο μεγαλύτερος αριθμός εργασιών που αναφέρονται στην προφυλακτική χορήγηση αντιμικροβιακών στη βαριά οξεία παγκρεατίτιδα, παρουσιάζει μεθοδολογικά προβλήματα σχεδιασμού, διαφορετικά κριτήρια εισαγωγής ασθενών στις μελέτες, έλεγχο διαφορετικών αντιμικροβιακών, και δεν καταφέρνει να καταδείξει σταθερό όφελος για τους ασθενείς. Ομοίως αντικρουόμενες είναι και οι οδηγίες συνεδρίων και επιστημονικών εταιρειών. Παρά ταύτα, η αντιμικροβιακή προφύλαξη έχει γίνει η καθιερωμένη πρακτική σε πολλά νοσηλευτικά ιδρύματα. Η θέση της Ελληνικής Εταιρείας Χειρουργικών Λοιμώξεων συνίσταται στα ακόλουθα: (α) Η χορήγηση αντιμικροβιακών δεν ενδείκνυται σε ασθενείς με οξεία οίδηματώδη παγκρεατίτιδα, εκτός εάν συνυπάρχει λοίμωξη χοληφόρων, (β) Η χορήγηση χημειοπροφύλαξης σε ασθενείς με νεκρωτική παγκρεατίτιδα ενδείκνυται σε ασθενείς με νέκρωση πάνω από 30%, SIRS, σήψη ή πολυοργανική ανεπάρκεια και σε επιβεβαιωμένη λοίμωξη με καλλιέργεια νεκρωμάτων, (γ) Τα αντιμικροβιακά πρέπει να επιτυγχάνουν επαρκή διείσδυση και βακτηριοκτόνες στάθμες στο φλεγμαίνον παρέγχυμα. Η διάρκεια χορήγησής τους κυμαίνεται από 7 έως 15 ημέρες. Η εμπειρική

## The role of antibiotics in acute necrotizing pancreatitis

**V.A. Komborozos**

3rd Department of Surgery, “Evangelismos” General Hospital of Athens, Athens, Greece

**ABSTRACT** A great number of studies and meta-analyses tried to give an answer to the question whether antibiotics (and which of those) must be given, in acute necrotizing pancreatitis, with controversial results. It should be noted that most of these studies present methodologic problems, different inclusion criteria of patients, use of different antibiotics and they are unable to point out a standard benefit for the patients. Further high-quality, randomized controlled trials are needed to evaluate antibiotic prophylaxis in acute necrotizing pancreatitis. Also conflicting are the guidelines given by consensus congresses and related scientific associations. In spite of the above, antibiotic prophylaxis has been common practice in many hospitals. The position of the Greek Surgical Infection Society on this question is: (a) prophylactic antibiotics are not indicated in patients with acute oedematous pancreatitis, except for coexisted biliary infection, (b) prophylactic antibiotics in patients with necrotizing pancreatitis are indicated in case of pancreatic necrosis more than 30%, in proved infected necrosis, SIRS, sepsis or multiorgan failure, (c) antibiotics must succeed adequate penetration and effective levels in the infected parenchyma. The duration of antibiotic administration varies from 7 to 15 days. Empiric antifungal treatment is indicated after the 2nd week from the initiation of antibiotic administration. Selective gut decontamination for the prevention of pancreatic necrosis infection

χορήγηση αντιμυκητιασικού θεωρείται ενδεδειγμένη μετά τη 2η εβδομάδα. Η εκλεκτική απομόλυνση του εντέρου, στην πρόληψη της μόλυνσης των παγκρεατικών νεκρωμάτων, έχει πρακτικώς εγκαταληφθεί, ενώ η χορήγηση προβιοτικών αντενδείκνυται.

**Λέξεις ευρετηρίου** Παγκρεατίτιδα, νεκρωτική παγκρεατίτιδα, προφυλακτική αντιμικροβιακή αγωγή, αντιβιοτικά.

*Αλληλογραφία:* Β.Α. Κομπορόζος, Βοσπόρου 15, 151 24 Μαρούσι, Αθήνα  
e-mail: vaskombo@otenet.gr

*has been abandoned, while probiotic administration is contraindicated.*

**Key words** Pancreatitis, necrotizing pancreatitis, prophylactic antibiotics, antibiotics.

*Corresponding author:* V.A. Komborozos, 15 Vosporou street, GR-151 24 Marousi, Athens, Greece  
e-mail: vaskombo@otenet.gr

## 1. Εισαγωγή

Η οξεία παγκρεατίτιδα αποτελεί καταρχήν μια φλεγμονώδη αντίδραση, στα αρχικά στάδια της οποίας σπανίως ενέχεται μικροβιακός παράγων. Η θνητότητα κατά την αρχική φάση της οξείας νεκρωτικής παγκρεατίτιδας οφείλεται κυρίως σε πολυοργανική ανεπάρκεια, απότοκο της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης. Αντιθέτως, η παρατηρούμενη θνητότητα στη β' φάση της νεκρωτικής παγκρεατίτιδας (20–30%) οφείλεται κατά κανόνα σε σηπτικές επιπλοκές, οι οποίες αναπτύσσονται συνήθως 2 έως 4 εβδομάδες από την έναρξη της νόσου. Η επιμολυνθείσα νέκρωση παρατηρείται σε ποσοστό 40–70%,<sup>1,2</sup> ενώ η θνητότητά της κυμαίνεται από 20–80%. Αν και ο μηχανισμός της λοίμωξης είναι ασαφής, πειραματικά και κλινικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι μικροοργανισμοί του γαστρεντερικού σωλήνα μεταφέρονται και εγκαθίστανται στο πάγκρεας προκαλώντας την επιλοίμωξη των νεκρωμάτων.<sup>3,4</sup> Οι συνήθως ανευρισκόμενοι μικροοργανισμοί είναι: (α) Gram (–) όπως *Escherichia Coli*, *Pseudomonas spp*, *Klebsiella spp*, άλλα εντεροβακτηριακά, καθώς και αναερόβια, (β) πολυανθεκτικά Gram (+) στελέχη, όπως *Staphylococcus aureus* και *Enterococcus spp*, και (γ) μύκητες, κυρίως του γένους *Candida*. Έχουν προταθεί διάφοροι προγνωστικοί παράγοντες κινδύνου επιμολυνθείσας νέκρωσης και θνητότητας επί οξείας παγκρεατίτιδας. Ορισμένες μελέτες έδειξαν ότι η έκταση της ενδοπαγκρεατικής και εξωπαγκρεα-

τικής νέκρωσης συσχετίζεται με επιμολυνση των νεκρωμάτων και υψηλή θνητότητα,<sup>5–7</sup> ενώ άλλες είχαν αντίθετα αποτελέσματα.<sup>8–10</sup> Οι Johnson et al<sup>11</sup> έδειξαν ότι η εμμένουσα πολυοργανική ανεπάρκεια κατά τη διάρκεια της πρώτης εβδομάδας της νόσου παρουσιάζει ισχυρή συσχέτιση με αυξημένο κίνδυνο θανάτου ή τοπικών επιπλοκών, γεγονός που οι Lankisch et al<sup>9</sup> δεν επιβεβαιώνουν. Οι Riche et al<sup>12</sup> έδειξαν ότι τα επίπεδα της ιντερλευκίνης 6 και της προκαλσιτονίνης στον ορό, αποτελούν πρώιμους δείκτες επιμολυνθείσας νέκρωσης. Οι ως άνω παρατηρήσεις οδήγησαν στην υπόθεση ότι η θεραπεία των ασθενών με οξεία παγκρεατίτιδα, με ευρέος φάσματος αντιμικροβιακά, θα μπορούσε να μειώσει το ποσοστό των σηπτικών επιπλοκών (αποστήματα, σηπτικές νεκρώσεις), οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν τον ασθενή σε πολυοργανική ανεπάρκεια και στον θάνατο.

## 2. Η διεύθυνση των αντιμικροβιακών στον παγκρεατικό ιστό και στα παγκρεατικά υγρά

Αρκετοί ερευνητές ασχολήθηκαν με τη διεύθυνση διαφόρων αντιμικροβιακών στα παγκρεατικά υγρά και στον παγκρεατικό ιστό. Η οδός χορήγησης στις περισσότερες ανακοινώσεις ήταν ενδοφλέβια και η συλλογή των παγκρεατικών υγρών εγένετο είτε κατά την ERCP είτε από το περιεχόμενο παγκρεατικών συριγγίων, ενώ ο παγκρεατι-

κός ιστός λαμβάνετο κατά τη διάρκεια χειρουργικών επεμβάσεων στο πάγκρεας.

Συγκεκριμένα, οι Roberts & Williams, το 1979,<sup>13</sup> δεν κατάφεραν να ανιχνεύσουν την αμπικιλίνη σε παγκρεατικά υγρά που συνέλεξαν κατά τη διάρκεια ERCP. Αντιθέτως, άλλοι ερευνητές ανίχνευσαν ικανοποιητικά υψηλές και βακτηριοκτόνες συγκεντρώσεις κεφοταξίμης τόσο στα παγκρεατικά υγρά όσο και στις παγκρεατικές ψευδοκύστες.<sup>14,15</sup> Οι Gregg et al<sup>16</sup> δεν κατάφεραν να ανιχνεύσουν την κεφαλοθίνη και την κεφοξιτίνη τόσο σε παγκρεατικά υγρά ασθενών με οξεία ή χρόνια παγκρεατίτιδα όσο και στην ομάδα ελέγχου. Αντιθέτως, έχουν αναφερθεί ικανοποιητικά υψηλές και βακτηριοκτόνες συγκεντρώσεις μεζλοκιλίνης,<sup>17</sup> σιπροφλοξασίνης<sup>18</sup> και οφλοξασίνης<sup>19</sup> σε παγκρεατικά υγρά. Σε μεταγενέστερη μελέτη,<sup>20</sup> μελετήθηκαν τα αντιμικροβιακά αμπικιλίνη, αζλοκιλίνη, μεζλοκιλίνη, γενταμικίνη, δοξκυκλίνη, χλωραμφαινικόλη, μετρονιδαζόλη και σιπροφλοξασίνη, και βρέθηκαν βακτηριοκτόνες συγκεντρώσεις μόνο μεζλοκιλίνης, δοξκυκλίνης, μετρονιδαζόλης, σιπροφλοξασίνης και χλωραμφαινικόλης.

Οι Buchler et al<sup>21</sup> δοκίμασαν πλειάδα αντιμικροβιακών σε ασθενείς που χειρουργήθηκαν για οξεία ή χρόνια παγκρεατίτιδα ή παγκρεατικό καρκίνο, και με βάση την ανίχνευση των αντιμικροβιακών στον παγκρεατικό ιστό τα κατέταξε σε τρεις ομάδες:

**Ομάδα Α:** αντιμικροβιακά με χαμηλή συγκέντρωση στους ιστούς, μικρότερη της ελάχιστης ανασταλτικής πυκνότητας (MIC) των περισσοτέρων βακτηριδίων που ανευρίσκονται σε λοίμωξη του παγκρέατος (νετιλμικίνη, τομπραμυκίνη).

**Ομάδα Β:** αντιμικροβιακά με ικανοποιητική συγκέντρωση στους ιστούς για την αντιμετώπιση μερικών αλλά όχι όλων των βακτηριδίων που ανευρίσκονται σε παγκρεατικές λοιμώξεις (μεζλοκιλίνη, πιπερακιλίνη, κεφοταξίμη, κεφτοζοξίμη).

**Ομάδα Γ:** αντιμικροβιακά με υψηλή συγκέντρωση στους ιστούς, η οποία ήταν βακτηριοκτόνος έναντι της πλειονότητας των βακτηριδίων που ανευρίσκονται σε παγκρεατικές λοιμώξεις (σιπροφλοξασίνη, οφλοξασίνη, ιμιπενέμη-σιλαστατίνη).

Οι Drewelow et al<sup>22</sup> και οι Koch et al<sup>23</sup> αναφέρουν ικανοποιητικά υψηλές και βακτηριοκτόνες συγκεντρώσεις κεφαταξιδίμης και οφλοξασίνης στον παγκρεατικό ιστό ασθενών με διάφορες παθήσεις του παγκρέατος, ενώ οι Bassi et al<sup>24</sup> σε μελέτη δειγμάτων παγκρεατικού ιστού ληφθέντος με διαδερμική παρακέντηση ή διεγχειρητικά κατέδειξαν ότι βακτηριοκτόνα επίπεδα παρουσίασαν η ιμιπενέμη, η μεζλοκιλίνη, η πεφλοξασίνη και η μετρονιδαζόλη, ενώ δεν ανιχνεύθηκαν παντελώς η γενταμικίνη και η αμικασίνη.

### **3. Θεραπεία με αντιμικροβιακά σε βαριά οξεία παγκρεατίτιδα: Πειραματικά δεδομένα**

Υπάρχουν πέντε πειραματικές μελέτες στη διεθνή βιβλιογραφία που εξετάζουν την επίδραση της προφυλακτικής χορήγησης αντιμικροβιακών στην οξεία παγκρεατίτιδα, όσον αφορά στην πρόληψη των σηπτικών επιπλοκών.

Σε πειραματικό μοντέλο οξείας παγκρεατίτιδας σε γάτες, μελετήθηκε η χορήγηση κεφοταξίμης και βρέθηκε ότι το αντιμικροβιακό ανιχνεύθηκε σε βακτηριοκτόνα επίπεδα τόσο στον παγκρεατικό ιστό όσο και στα παγκρεατικά υγρά, και ότι βόηθησε σε βαθμό στατιστικά σημαντικό στην πρόληψη των σηπτικών επιπλοκών.<sup>25</sup> Οι Araida et al<sup>26</sup> μελέτησαν την επίδραση της πιπερακιλίνης σε πειραματικό μοντέλο οξείας παγκρεατίτιδας σε ποντικούς και διαπίστωσαν θετική επίδραση τόσο στη μείωση της συχνότητας των σηπτικών επιπλοκών όσο και στην επιβίωση. Σε άλλη μελέτη, σε πειραματικό μοντέλο οξείας παγκρεατίτιδας σε ποντικούς χορηγήθηκε κεφοταξίμη και ιμιπενέμη, με ταυτόχρονη αποστείρωση του πεπτικού σωλήνα με αντιμικροβιακά από του στόματος. Καμιά από τις θεραπείες δεν επηρέασε ευνοϊκά την επιβίωση, αλλά η ομάδα στην οποία χορηγήθηκε ιμιπενέμη παρουσίασε πολύ λιγότερες σηπτικές επιπλοκές.<sup>27</sup> Οι Mithofer et al<sup>28</sup> χρησιμοποίησαν το ίδιο πειραματικό μοντέλο χορηγώντας όμως ιμιπενέμη και σιπροφλοξασίνη, αυξάνοντας ταυτόχρονα και τη διάρκεια χορήγησης των αντιμικροβιακών από τις 4 στις 7 ημέρες. Διαπίστωσαν θετική επίδραση τόσο στην επιβίωση όσο και στη

συχνότητα των σηπτικών επιπλοκών. Τέλος, σε πειραματικό μοντέλο οξείας νεκρωτικής παγκρεατίτιδας, εδείχθει ότι η χορήγηση biaprenem είχε ως αποτέλεσμα διπλάσια διεισδυτικότητα στον παγκρεατικό ιστό από εκείνη της ιμιπενέμης, ελάττωση της παγκρεατικής λοίμωξης ανάλογη με εκείνη της ιμιπενέμης και καμία επίδραση στην εξέλιξη της παγκρεατίτιδας τόσο από την ιμιπενέμη όσο και από την biaprenem.<sup>29</sup>

#### **4. Η θέση της προφυλακτικής χορήγησης αντιμικροβιακών σε βαριά οξεία παγκρεατίτιδα: Δεδομένα από κλινικές μελέτες**

Στη δεκαετία του 1970 δημοσιεύθηκαν τρεις μελέτες, στις οποίες χορηγήθηκαν αμπικιλίνη σε ασθενείς με οξεία παγκρεατίτιδα, αλκοολικής ως επί το πλείστον αιτιολογίας. Και οι τρεις μελέτες κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η αμπικιλίνη δεν είχε καμία επίδραση στους ασθενείς που την έλαβαν. Οι μελέτες αυτές δέχθηκαν αργότερα κριτική για τη μεθοδολογία, την επιλογή του προς μελέτη αντιβιοτικού και τη στατιστική τους ισχύ, αλλά για πολλά χρόνια εδραίωσαν την αντίληψη ότι τα αντιμικροβιακά δεν έχουν θέση στην οξεία παγκρεατίτιδα.<sup>30-32</sup>

Υπό το φως πειραματικών κυρίως δεδομένων αλλά και της προσθήκης νεότερων αντιμικροβιακών στη θεραπευτική, νέες μελέτες προσπάθησαν να δώσουν απάντηση στο ερώτημα εάν η προφυλακτική χορήγηση αντιμικροβιακών έχει θέση στην οξεία νεκρωτική παγκρεατίτιδα. Κατά τα τελευταία 15 έτη, επτά τυχαίοποιημένες μελέτες στην παγκόσμια βιβλιογραφία με αντικρουόμενα αποτελέσματα προσπάθησαν να απαντήσουν στο συγκεκριμένο ερώτημα.<sup>33-39</sup> Οι περισσότερες από τις μελέτες αυτές περιέλαβαν μικρό αριθμό ασθενών και με εξαίρεση τις δύο τελευταίες,<sup>37,38</sup> δεν ήταν διπλές τυφλές ή ελεγχόμενες με αμπικιλίνη. Οι προαναφερθείσες μεθοδολογικά αρτιότερες μελέτες δεν υποστηρίζουν την προφυλακτική χορήγηση αντιμικροβιακών σε βαριά οξεία παγκρεατίτιδα νεκρωτική ή μη.<sup>37,38</sup>

Την αντιπαράθεση συνεχίζουν και τέσσερις μετα-αναλύσεις που αναφέρονται στο ως άνω ερώτημα. Οι Golub et al<sup>39</sup> σε μετα-ανάλυση κα-

ταλήγουν: «συνιστάται όλοι οι ασθενείς με βαριά παγκρεατίτιδα να θεραπεύονται με ευρέος φάσματος αντιμικροβιακά που να επιτυγχάνουν θεραπευτικές συγκεντρώσεις στον παγκρεατικό ιστό». Σε μετα-ανάλυση των Sharma et al<sup>40</sup> αναφέρεται: «όλοι οι ασθενείς με οξεία νεκρωτική παγκρεατίτιδα πρέπει να λαμβάνουν προφύλαξη με αντιμικροβιακά που έχουν αποδεδειγμένη δραστηριότητα στον νεκρωμένο παγκρεατικό ιστό». Η μετα-ανάλυση των Zhou et al<sup>41</sup> καταλήγει στο συμπέρασμα ότι: «η προφυλακτική χορήγηση αντιμικροβιακών στη βαριά οξεία παγκρεατίτιδα είναι ακόμα υπό συζήτηση και χρειάζονται περισσότερες μελέτες για να εξαχθούν στοιχεία ικανά να δώσουν απάντηση σε πολλά ερωτήματα και να προσδιορίσουν τον ακριβή ρόλο της προφυλακτικής χορήγησης αντιμικροβιακών στη βαριά οξεία παγκρεατίτιδα». Η μετα-ανάλυση των Mazaki et al<sup>42</sup> καταλήγει: «η προφυλακτική χορήγηση αντιμικροβιακών στην οξεία νεκρωτική παγκρεατίτιδα δεν προλαμβάνει τη σηπτική νέκρωση ή τον θάνατο». Συγκεκριμένα, σε αυτή τη μετα-ανάλυση<sup>42</sup> συμπεριελήφθησαν 6 προοπτικές τυχαίοποιημένες μελέτες (3 πολυκεντρικές και 3 μονοκεντρικές) με 167 ασθενείς που έλαβαν αντιμικροβιακά και 162 ασθενείς χωρίς αγωγή (ομάδα ελέγχου). Στην ομάδα που οι ασθενείς έλαβαν αντιμικροβιακά παρατηρήθηκαν: 34 επιμολύνσεις νεκρωμάτων, 17 θάνατοι και 26 μη παγκρεατικές λοιμώξεις, ενώ έγιναν 39 χειρουργικές επεμβάσεις. Στην ομάδα ελέγχου παρατηρήθηκαν: 47 επιμολύνσεις νεκρωμάτων, 27 θάνατοι και 35 μη παγκρεατικές λοιμώξεις, ενώ έγιναν 47 χειρουργικές επεμβάσεις. Η χορήγηση των αντιμικροβιακών δε συσχετίστηκε με στατιστικώς σημαντική ελάττωση της επιλοίμωξης των νεκρωμάτων (RR 0,77, P=0,173), της θνητότητας (RR 0,78, P=0,404), των μη παγκρεατικών νεκρώσεων (RR 0,71, P=0,402) και της συχνότητας των χειρουργικών επεμβάσεων (RR 0,78, P=0,167). Αντιθέτως, η χορήγηση των αντιμικροβιακών συσχετίστηκε με στατιστικώς σημαντική ελάττωση του χρόνου νοσηλείας (P=0,04).

Από το 2007 μέχρι σήμερα τέσσερις νέες μετα-αναλύσεις προστίθενται στη διεθνή βιβλιογραφία. Η μετα-ανάλυση των Dambrauskas et al<sup>43</sup> έδειξε ότι η προφυλακτική χορήγηση αντιμικροβιακών

είναι προτιμότερη από τη θεραπεία με αυτά στην οξεία νεκρωτική παγκρεατίτιδα με αποδεδειγμένη νέκρωση. Οι συγγραφείς προτείνουν τη χρήση καρβαπενέμης, έναντι κινολόνης ή κεφαλοσπορίνης και μετρονιδαζόλης. Η μετα-ανάλυση των Bai et al,<sup>44</sup> που περιλαμβάνει 7 μελέτες με 467 ασθενείς, έδειξε ότι η προφυλακτική χορήγηση αντιμικροβιακών δεν ελαττώνει σε βαθμό στατιστικώς σημαντικό τη συχνότητα επιμόλυνσης της παγκρεατικής νέκρωσης (17,8% με αντιμικροβιακά, έναντι 22,9% χωρίς, RR 0,81, p=0,3) και τη θνητότητα (9,9% με αντιμικροβιακά, έναντι 15,2% χωρίς, RR 0,70, p=0,17). Το είδος του χορηγηθέντος αντιμικροβιακού δεν επηρέασε το αποτέλεσμα. Η μετα-ανάλυση των Villatoro et al<sup>45</sup> έδειξε ότι η προφυλακτική χορήγηση αντιμικροβιακών στη νεκρωτική παγκρεατίτιδα συμβάλλει στην ελάττωση της θνητότητας (6% έναντι 15,3%, OR: 0,37), ενώ δεν επηρεάζει τη συχνότητα επιμόλυνσης των νεκρωμάτων (20% έναντι 27,8%, OR: 0,62) και την ανάγκη χειρουργικών επεμβάσεων (22,6% έναντι 27,5%, OR: 0,72). Η εν λόγω μελέτη δεν έδειξε αυξημένο κίνδυνο μυκητιασικών λοιμώξεων (4% έναντι 4,9%), ενώ δεν υπήρξαν δεδομένα σχετικά με τη μικροβιακή αντοχή. Τα ανωτέρω ενέχουν την επιφύλαξη της ποιότητας των τυχαιοποιημένων μελέτων και της έλλειψης σημαντικών δεδομένων σε ό,τι αφορά στις ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χορήγηση των αντιμικροβιακών. Οι συγγραφείς συνιστούν καρβαπενέμες έναντι του συνδυασμού κινολόνης-μετρονιδαζόλης, έναρξη θεραπείας το ταχύτερο δυνατόν (εντός 72 ωρών από την έναρξη της νόσου και 48 ωρών από την εισαγωγή του ασθενούς στο νοσοκομείο, και διάρκεια θεραπείας 7–14 ημερών, χωρίς βεβαίως να υποστηρίζουν τη χρήση των αντιμικροβιακών ως υπόθεση ρουτίνας.<sup>45,46</sup> Οι TaoXu et al,<sup>47</sup> σε μετα-ανάλυση που περιελάμβανε 8 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες με 540 ασθενείς, έδειξαν ότι η προφυλακτική χορήγηση καρβαπενέμης είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της συχνότητας επιμόλυνσης των νεκρωμάτων (p=0,02), των εξωπαγκρεατικών λοιμώξεων (p=0,01) και της διάρκειας νοσηλείας (p=0,004), ενώ δε συνέβαλε στην ελάττωση της θνητότητας και της ανάγκης χειρουργικής επέμβασης (p=0,52). Οι Heinrich et al,<sup>48</sup> εξάλλου, σε μετα-ανάλυση έδειξαν ότι η χρήση ιμιπενέμης είχε καλύτερα αποτελέσματα από

τη χρήση πεφλοξασίνης (Level B), και παρόμοια αποτελέσματα με εκείνα της μεροπενέμης (Level A), ενώ ο συνδυασμός κινολόνης-μετρονιδαζόλης δεν είναι αποτελεσματικός στην προφύλαξη με αντιμικροβιακά στη νεκρωτική παγκρεατίτιδα (Level A). Η ενδοφλέβια χορήγηση των αντιμικροβιακών επί 14 ημέρες είναι επαρκής (Level B).

Τέλος, νέα Cochrane μετα-ανάλυση, των Villatoro et al<sup>49</sup> απέτυχε να αναδείξει σαφές όφελος από την προφυλακτική χορήγηση αντιμικροβιακών, εκτός εάν επρόκειτο για καρβαπενέμη, οπότε παρατηρήθηκε σημαντική ελάττωση της συχνότητας της επιμόλυνσης των παγκρεατικών νεκρωμάτων. Σημειωτέον ότι ο μεγαλύτερος αριθμός εργασιών που αναφέρονται στην προφυλακτική χορήγηση αντιμικροβιακών στη βαριά οξεία παγκρεατίτιδα, παρουσιάζει μεθοδολογικά προβλήματα σχεδιασμού, διαφορετικά κριτήρια εισαγωγής ασθενών στις μελέτες, έλεγχο διαφορετικών αντιμικροβιακών και δεν καταφέρνει να καταδείξει σταθερό όφελος για τους ασθενείς.

Επιπλέον, η προφυλακτική χορήγηση αντιμικροβιακών έχει συσχετισθεί με αλλαγή του φάσματος των μικροοργανισμών που απομονώνονται από επιμολυνθείσες παγκρεατικές νεκρώσεις, από Gram(-) σε Gram(+) και μύκητες.<sup>50,51</sup>

## 5. Η αντιμυκητιασική θεραπεία

Η εμπειρική χορήγηση αντιμυκητιασικών στη νεκρωτική παγκρεατίτιδα αποτελεί ένα ακόμη αμφιλεγόμενο σημείο. Η ευρεία χρήση αντιμικροβιακών μπορεί να έχει ως επακόλουθο την αύξηση της συχνότητας των μυκητιασικών λοιμώξεων και των λοιμώξεων από ανθεκτικούς μικροοργανισμούς, με επακόλουθη αύξηση της θνητότητας μέχρι και 84%.<sup>52,53</sup> Κατά τους Gotzinger et al,<sup>52</sup> η συχνότητα των μυκητιασικών λοιμώξεων συσχετίζεται με την έκταση της νέκρωσης και τη βαρύτητα της νόσου κατά την άφιξη του ασθενούς.<sup>48</sup> Εντούτοις, διάφορες μελέτες έδειξαν ότι η προφυλακτική χορήγηση αντιμικροβιακών δεν αυξάνει σημαντικά το ποσοστό των μυκητιασικών λοιμώξεων. Επιπροσθέτως, οι Waele et al<sup>54</sup> έδειξαν ότι η θνητότητα δεν αυξάνει σημαντικά από την παρουσία μυκητιασικών λοιμώξεων, ενώ οι Villatoro et al<sup>55</sup> έδειξαν ότι δεν υπήρξαν σημαντικές διαφο-

ρές στο ποσοστό των μυκητιασικών λοιμώξεων, με ποσοστά κάτω του 5%. Οι Isenmann et al<sup>37</sup> αναφέρουν ότι θεραπεία για μυκητιασικές λοιμώξεις απαιτείται σε ποσοστό 9%, ενώ σε μετα-ανάλυση 4 μελετών<sup>48</sup> δεν διαπιστώθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά μυκητιασικών λοιμώξεων σε ασθενείς με νεκρωτική παγκρεατίτιδα που πήραν αντιμικροβιακά και στην ομάδα ελέγχου [4,9 έναντι 6,7%,  $p=0,99$  (Level B)].<sup>32,33,35,52</sup>

## 6. Δεδομένα από διεθνή συνέδρια και διεθνείς ιατρικές εταιρείες

Τον Απρίλιο 2004 σε διεθνές συνέδριο στις ΗΠΑ υπό την αιγίδα διεθνών ιατρικών εταιρειών (ATS/ERS/ESICM/SCCM/SRLF), που έγινε με σκοπό τη θέσπιση οδηγιών για την αντιμετώπιση ασθενών με βαριά οξεία παγκρεατίτιδα σε κρίσιμη κατάσταση, δόθηκαν απαντήσεις σε συγκεκριμένα ερωτήματα από μια επιτροπή δέκα ειδικών, με συμμετοχή χειρουργών, παθολόγων και εντατικολόγων, μετά από ενδελεχή ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας. Στην ερώτηση εάν θα έπρεπε σε ασθενείς με βαριά οξεία παγκρεατίτιδα να γίνεται προφυλακτική χορήγηση αντιμικροβιακών, η επιτροπή απεφάνθη ως ακολούθως: «Σε ασθενείς με νεκρωτική παγκρεατίτιδα δεν συστήνουμε την προφυλακτική χορήγηση αντιμικροβιακών ή αντιμυκητιασικών παραγόντων λόγω έλλειψης οριστικών αποδείξεων και ασυμφωνίας των ειδικών περί του πρακτέου. Υποομάδες ασθενών που πιθανόν ωφελούνται από την προφυλακτική χορήγηση αντιμικροβιακών πιθανόν να αναγνωριστούν με περαιτέρω έρευνα».<sup>56</sup>

Σε οδηγίες από τη Μεγάλη Βρετανία σχετικά με την προφυλακτική χορήγηση αντιμικροβιακών σε βαριά οξεία παγκρεατίτιδα αναφέρεται: «Τα υπάρχοντα δεδομένα λόγω του ότι είναι αντικρουόμενα και δύσκολο να ερμηνευθούν, δε μας επιτρέπουν να θεσπίσουμε οδηγίες σχετικά με την προφυλακτική χορήγηση αντιμικροβιακών στη νεκρωτική παγκρεατίτιδα. Μερικές μελέτες δείχνουν ότι οι ασθενείς επωφελούνται από αυτή την τακτική, ενώ άλλες όχι. Στην παρούσα φάση δεν υπάρχει ομοφωνία επί του θέματος. Εάν δοθεί προφυλακτική αντιμικροβιακή αγωγή, η χορήγησή της να μην ξεπερνά τις 14 ημέρες. Υπάρχει

ανάγκη για περισσότερες μελέτες επί του θέματος».<sup>57</sup>

Σε οδηγίες του Αμερικανικού Κολεγίου Γαστρεντερολόγων που δημοσιεύτηκαν το 2006, αναφέρεται: «Με τα σημερινά δεδομένα της βιβλιογραφίας δεν συνιστάται η προφυλακτική χορήγηση αντιμικροβιακών στη νεκρωτική παγκρεατίτιδα».<sup>58</sup>

Παρά τις αντικρουόμενες οδηγίες, η αντιμικροβιακή προφύλαξη έχει γίνει η καθιερωμένη πρακτική σε πολλά νοσηλευτικά ιδρύματα. Στην Αγγλία μια έρευνα που έγινε το 1997 έδειξε ότι το 90% των χειρουργών χορηγεί αντιμικροβιακά σε νεκρωτική παγκρεατίτιδα, ενώ το 2004 το 73% των μελών του Ευρωπαϊκού τμήματος της International Hepatobiliary Association χορηγούσε αντιμικροβιακά.<sup>59,60</sup>

## 7. Η θέση της Ελληνικής Εταιρείας Χειρουργικών Λοιμώξεων

Η θέση της Ελληνικής Εταιρείας Χειρουργικών Λοιμώξεων, που ταυτίζεται με εκείνη του Κέντρου Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (ΚΕΕΛΠΝΟ), συνίσταται σε:

- Η χορήγηση αντιμικροβιακών δεν ενδείκνυται σε ασθενείς με οξεία οιδηματώδη παγκρεατίτιδα, εκτός εάν συνυπάρχει λοίμωξη χοληφόρων (οξεία χολοκυστίτιδα ή χολαγγειίτιδα)
- Η χορήγηση χημειοπροφύλαξης σε ασθενείς με νεκρωτική παγκρεατίτιδα ενδείκνυται σε ασθενείς με νέκρωση πάνω από 30%, SIRS, σήψη ή πολυοργανική ανεπάρκεια και σε επιβεβαιωμένη λοίμωξη με καλλιέργεια νεκρωμάτων
- Εφόσον χρησιμοποιηθούν αντιμικροβιακά, πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι: (α) πρέπει να επιτυγχάνουν επαρκή διεύθυνση και βακτηριοκτόνες στάθμες στο φλεγμαίνον παρέγχυμα (καρβαπενέμες, κινολόνες, μετρονιδαζόλη), (β) η διάρκεια χορήγησής τους κυμαίνεται από 7 έως 15 ημέρες, (γ) η παρατεταμένη χρήση αντιμικροβιακών οδηγεί στην ανάπτυξη ανθεκτικών στη μεθικιλίνη στελεχών σταφυλοκόκκου (MRSA), εντεροκόκκων και μυκήτων, και (δ) η εμπειρική χορήγηση αντιμυκητιασικού θεωρείται ενδεικτική μετά τη 2η εβδομάδα της νόσου.

## 8. Εναλλακτικές λύσεις πρόληψης της βακτηριακής υπερανάπτυξης και της δευτερογενούς επιμόλυνσης των παγκρεατικών και περιπαγκρεατικών νεκρωμάτων

### 8.1. Ο ρόλος της εκλεκτικής απομόλυνσης του εντέρου στη νεκρωτική παγκρεατίτιδα

Η υπόθεση ότι η μόλυνση των ασήπτων παγκρεατικών και περιπαγκρεατικών νεκρωμάτων μπορεί να προέρχεται από υπερανάπτυξη και διαμετάθεση μικροβίων από τον εντερικό σωλήνα μέσω του λεμφικού συστήματος ή αιματογενώς, οδήγησε στην εφαρμογή της εκλεκτικής απομόλυνσης (selective decontamination) του εντερικού σωλήνα. Η πρόληψη της μόλυνσης των παγκρεατικών νεκρωμάτων ελέγχθηκε από τους Luiten et al το 1995.<sup>61</sup> Αν και τα αποτελέσματά τους ήταν αρκετά σαφή, η μέθοδος έχει πρακτικώς εγκαταληφθεί.

### 8.2. Ο ρόλος της εντερικής διατροφής και των προβιοτικών

Βασιζόμενη στην προαναφερθείσα αρχή, η εντερική διατροφή εφαρμόστηκε με σκοπό να επιτύχει ακεραιότητα του γαστρεντερικού φραγμού και παράλληλα να προλάβει την υπερανάπτυξη και την αλλόθεση των μικροβίων. Η προσέγγιση αυτή έρχεται σε αντίθεση με την κλασική άποψη της διακοπής της σίτισης και τη χορήγηση ολικής παρεντερικής διατροφής προς κάλυψη των μεταβολικών αναγκών του ασθενούς και παράλληλα προς ελάττωση της διέγερσης της εξωκρινούς λειτουργίας του παγκρέατος. Μια πρόσφατη μετα-

ανάλυση<sup>62</sup> υποστηρίζει τα οφέλη από την εφαρμογή εντερικής διατροφής στη μείωση της stress αντίδρασης του οργανισμού και στην ενίσχυση της ανοσολογικής απάντησης, βελτιώνοντας τα αποτελέσματα επί οξείας παγκρεατίτιδας. Ο ρόλος, εάν υπάρχει, της παρεντερικής διατροφής, ο χρόνος χορήγησης της εντερικής διατροφής και ο τρόπος χορήγησής της (με ενδογαστρικό ή εντερικό καθετήρα) παραμένουν αντικείμενα προς συζήτηση.<sup>63</sup>

Ο εμπλουτισμός εξάλλου της εντερικής διατροφής με προβιοτικά, πιθανόν να περιορίζει τη βακτηριακή υπερανάπτυξη.<sup>64</sup> Προκλινικές μελέτες έδειξαν ότι η χορήγηση προβιοτικών πολλαπλής σύνθεσης (*Sacharomyces boulardii*, *Lactobacillus sp*, *Bifidobacterium breve*, *Enterococcus faecium*, *Streptococcus thermophilus*) συμβάλλει στην αποκατάσταση της σύνθεσης της εντερικής χλωρίδας, με επαναρρύθμιση του εντερικού pH, ελάττωση του οξυγόνου και με μεταβολή της ζυμωτικής ενζυματικής δραστηριότητας.<sup>65</sup>

Σε πειραματική μελέτη<sup>66</sup> εδείχθει ότι η χορήγηση προβιοτικών συνέβαλε στην ελάττωση της υπερανάπτυξης δυνητικών παθογόνων μικροβίων στον δωδεκαδάκτυλο και στην ελάττωση της αλλόθεσης. Αντιθέτως, πρόσφατη, καλά σχεδιασμένη, τυχαίοποιημένη, διπλή τυφλή, πολυκεντρική μελέτη από την Ολλανδία (PROPATRIA), έδειξε ότι η χορήγηση μείγματος προβιοτικών σε ασθενείς με βαριά παγκρεατίτιδα αύξησε τις σηπτικές επιπλοκές και τη θνητότητα των ασθενών, κυρίως λόγω της αύξησης της επίπτωσης μη αποφρακτικής ισχαιμικής νόσου του εντέρου.<sup>67</sup>

## Βιβλιογραφία

1. Swaroop VS, Chari ST, Clain JE. Severe acute pancreatitis. *JAMA* 2004, 291:2865–2868
2. Werner J, Feuerbach S, Uhl W et al. Management of acute pancreatitis: from surgery to interventional intensive care. *Gut* 2005, 54:426–436
3. Terner S, Banks PA. Acute pancreatitis; nonsurgical treatment. *World J Surg* 1997, 21:143–148
4. Runkel NS, Moody FC, Smith GS et al. The role of the gut in the development of sepsis in acute pancreatitis. *J Surg Res* 1991, 51:18–23
5. Beger HG, Bittner R, Block S et al. Bacterial contamination of pancreatic necrosis. A prospective clinical study. *Gastroenterology* 1986, 91:433–438
6. Isenmamm R, Rau B, Beger HG. Bacterial infection and extent of necrosis are determinants of organ failure in acute necrotizing pancreatitis. *Br J Surg* 1999, 86:1020–1024
7. Garg PK, Madan K, Pande GK et al. Association of extent and infection of pancreatic necrosis with organ failure and death in acute necrotizing pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005, 3:159–166

8. Tenner S, Sica G, Hughes M et al. Relationship of necrosis to organ failure in severe acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1997, 113:899–903
9. Lankisch PG, Pfllichthofer D, Lehnich D. No strict correlation between necrosis and organ failure in acute pancreatitis. *Pancreas* 2000, 20:319–326
10. Perez A, Whahg EE, Brooks DC et al. Is severity of necrotizing pancreatitis increased in extended necrosis and infected necrosis? *Pancreas* 2002, 25:229–233
11. Johnson CD, Abu-Hilal M. Persistent of organ failure during the first week as a marker of fatal outcome in acute pancreatitis. *Gut* 2004, 53:1340–1344
12. Riche FC, Cholley BP, Laisne MJC et al. Inflammatory cytokines, C reactive protein, and procalcitonin as early predictors of necrosis infection in acute necrotizing pancreatitis. *Surgery* 2002, 133:257–262
13. Roberts EA, Williams RJ. Ampicillin concentrations in pancreatic fluid bile obtained at endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP). *Scand J Gastroenterol* 1979, 14:669–672
14. Benveniste GL, Morris RG. Penetration of cefotaxime into pancreatic juice. *Lancet* 1985, 1:588–589
15. Lankisch PG, Klesel N, Seeger K et al. Penetration of cefotaxime into the pancreas. *Z Gastroenterol* 1983, 21:601–603
16. Gregg JA, Maher L, DeGirolami PC et al. Secretion of b-lactam antibiotics in pure human pancreatic juice. *Am J Surg* 1985, 150:333–335
17. Pederzoli P, Orcalli F, Falconi M et al. Penetration of mezlocillin into pancreatic juice. *J Antimicrob Chemother* 1986, 17:397
18. Pederzoli P, Falconi M, Bassi C et al. Ciprofloxacin penetration in pancreatic juice. *Chemotherapy* 1987, 33:397–401
19. Pederzoli P, Falconi M, Bassi C et al. Ofloxacin penetration into bile and pancreatic juice. *J Antimicrob Chemother* 1989, 23:805–807
20. Koch K, Drewelow B, Liebe S et al. Die Pankreasgangigkeit von Antibiotika. *Chimrg* 1991, 62:317–322
21. Buchler M, Malfertheiner P, Frieh H et al. Human pancreatic tissue concentration of bactericidal antibiotics. *Gastroenterology* 1992, 103:1902–1908
22. Drewelow B, Koch K, Otto C et al. Penetration of ceftazidime into human pancreas. *Infection* 1993, 21:229–234
23. Koch K, Drewelow B, Brinckmann W. Die Pankreaspenetration von Ofloxacin: Eine Pilotstudie. *Z Gastroenterol* 1993, 31:587–591
24. Bassi C, Pederzoli P, Vesentini S et al. Behavior of antibiotics during human necrotizing pancreatitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1994, 38:830–836
25. Widdison AL, Karanjia ND, Reber HA. Antimicrobial treatment of pancreatic infection in cats. *Br J Surg* 1994, 81:886–889
26. Araida T, Frey CF, Ruebner B et al. Therapeutic regimens in acute experimental pancreatitis in rats: effects of a protease inhibitor, a b-agonist, and antibiotics. *Pancreas* 1995, 11:132–140
27. Foitzik T, Fernandez-del Castillo C, Ferraro MJ et al. Pathogenesis and prevention of early pancreatic infection in experimental acute necrotizing pancreatitis. *Ann Surg* 1995, 222:179–185
28. Mithofer K, Fernandez-del Castillo C, Ferraro MJ et al. Antibiotic treatment improves survival in experimental acute necrotizing pancreatitis. *Gastroenterology* 1996, 110:232–240
29. Craig RM, Dordal E, Myles L. The use of ampicillin in acute pancreatitis. *Ann Intern Med* 1975, 83:831–832
30. Finch WT, Sawyers JL, Schenker S. A prospective study to determine the efficacy of antibiotics in acute pancreatitis. *Ann Surg* 1976, 183:667–671
31. Howes R, Zuidema GD, Cameron JL. Evaluation of prophylactic antibiotics in acute pancreatitis. *J Surg Res* 1975, 18:197–200
32. Pederzoli P, Bassi C, Vesentini S et al. A randomized multicenter clinical trial of antibiotic prophylaxis of septic complications in acute necrotizing pancreatitis with imipenem. *Surg Gynecol Obstet* 1993, 176:480–483
33. Sainio V, Kemppainen E, Puolakkainen P et al. Early antibiotic treatment in acute necrotizing pancreatitis. *Lancet* 1995, 346:663–667
34. Delcenserie R, Yzet T, Ducroix JP. Prophylactic antibiotics in treatment of severe acute alcoholic pancreatitis. *Pancreas* 1996, 13:198–201
35. Schwarz M, Isenmann R, Meyer H et al. Antibiotika bei nekrotisierender Pankreatitis. Ergebnisse einer kontrollierten Studie. *Dtsch Med Wochenschr* 1997, 122:356–361
36. Nordback I, Sand J, Saaristo J et al. Early treatment with antibiotics reduces the need for surgery in acute necrotizing pancreatitis: a single center randomized study. *J Gastrointest Surg* 2001, 5:113–120
37. Isenmann R, Runzi M, Kron M et al. Prophylactic antibiotic treatment in patients with predicted severe acute pancreatitis: a placebo-controlled, double-blind trial. *Gastroenterology* 2004, 126:997–1004
38. Dellinger EP, Tellado JM, Soto NE et al. Early antibiotic treatment for severe acute necrotizing pancreatitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Surg* 2007, 245:674–683
39. Golub R, Siddiqi F, Pohl D. Role of antibiotics in acute pancreatitis: A meta-analysis. *J Gastrointest Surg* 1998, 2:496–503
40. Sharma VK, Howden CW. Prophylactic antibiotic administration reduces sepsis and mortality in acute necrotizing pancreatitis: a meta-analysis. *Pancreas* 2001, 22:28–31
41. Zhou YM, Xue ZL, Li YM et al. Antibiotic prophylaxis in patients with severe acute pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2005, 4:23–27
42. Mazaki T, Ishii Y, Takayama T. Meta-analysis of prophylactic antibiotic use in acute necrotizing pancreatitis. *Br J Surg* 2006, 93:674–684
43. Dambrauskas Z, Gulbinas A, Pundzius J et al. Meta-analysis of prophylactic parenteral antibiotic use in acute necrotizing pancreatitis. *Medicina (Kaunas)* 2007, 43:291–300
44. Bai Y, Gao J, Zou D, Li Z. Prophylactic antibiotics cannot reduce infected pancreatic necrosis and mortality in acute necrotizing pancreatitis: evidence from a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2008, 103:104–110
45. Villatoro E, Bassi C, Larvin M. *Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis*. (Review). The Cochrane Library, 2008:1–24

46. Beger HG, Rau B, Isenmann R et al. Antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis. *Pancreatology* 2005, 5:10–19
47. Xu Tao, Cai Qingping. Prophylactic antibiotic treatment in acute necrotizing pancreatitis: results from a meta-analysis. *Scand J Gastroenterol* 2008, 43:1249–1258
48. Heinrich S, Schafer M, Rousson V et al. Evidence based treatment of acute pancreatitis; a look at established paradigms. *Ann Surg* 2006, 243:154–168
49. Villatoro E, Mulla M, Larvin M. *Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis*. Cochrane database Syst Rev, 2010, 12;(5):CD002941
50. Howard TJ, Temple MB. Prophylactic antibiotics alter the bacteriology of infected necrosis in severe acute pancreatitis. *J Am Coll Surg* 2002, 195:759–767
51. Maravi-Poma E, Gener J, Alvarez-Lerma F et al. Spanish Group for the Study of Septic Complications in Severe Acute Pancreatitis. Early antibiotic treatment (prophylaxis) of septic complications in severe acute necrotizing pancreatitis: a prospective, randomized, multicenter study comparing two regimens with imipenem-cilastatin. *Intens Care Med* 2003, 29:1974–1980
52. Gotzinger P, Wamser P, Barlan M et al. Candida infection of local necrosis in severe acute pancreatitis is associated with increased mortality. *Shock* 2000, 14:320–323
53. Isenmann R, Schwarz M, Rau B et al. Characteristics of infection with Candida species in patients with necrotizing pancreatitis. *World J Surg* 2002, 25:372–376
54. DeWaale JJ, Vogelaers D, Blot S et al. Fungal infections in patients with severe acute pancreatitis and the use of prophylactic antibiotic therapy. *Clin Infect Dis* 2003, 37:208–213
55. Villatoro E, Larvin M, Bassi C. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2003,(4) CD 002941
56. Nathens AB, Curtis JR, Beale RJ et al. Management of the critically ill patient with severe acute pancreatitis. *Crit Care Med* 2004, 32:2524–2536
57. Working Party of the British Society of Gastroenterology; Association of Surgeons of Great Britain and Ireland; Pancreatic Society of Great Britain and Ireland; Association of Upper GI Surgeons of Great Britain and Ireland. UK guidelines for the management of acute pancreatitis. *Gut* 2005, 54(Suppl 3):1–9
58. Banks PA, Freeman ML. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2006, 101:2379–2400
59. Powell JJ, Campbell E, Johnson CD et al. Survey of antibiotic prophylaxis in the treatment of acute pancreatitis. *Br J Surg* 1999, 86:320–322
60. King NK, Siriwardena AK. European survey of surgical strategies for the management of severe acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2004, 99:719–728
61. Luiten EJ, Hop WC, Lange JF et al. Controlled clinical trial of selective decontamination for the treatment of severe acute pancreatitis. *Ann Surg* 1995, 222:57–65
62. Zandstra DF, van Saene HK. Cris Stoutenbeek and selective digestive decontamination. *Intens Care Med* 2007, 33:207–208
63. Tellado J. Prevention of infection following severe acute pancreatitis. *Curr Opin Crit Care* 2007, 13:416–420
64. Olah A, Belagyi T, Issekutz A et al. Randomized clinical trial of specific lactobacillus and fibre supplement to early enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. *Br J Surg* 2002, 89:1103–1107
65. Timmerman HM, Koning CJ, Mulder L et al. Monostrain, multi-strain and multispecies probiotics. A comparison of functionality and efficacy. *Int J Food Microbiol* 2004, 96:219–233
66. vanMinnen LP, Timmerman HM, Lutgendorff F et al. Modification of intestinal flora with multispecies probiotics reduces bacterial translocation and improves clinical course in a rat model of acute pancreatitis. *Surgery* 2007, 141:470–480
67. Besselink MG, van Santvoort HC, Buskens E et al. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008, 371:651–659

Υποβλήθηκε 2.01.2011  
Εγκρίθηκε 14.03.2011

Ιατρική 2011, 99(4):180–194

## Η χρήση των βλαστοκυττάρων στη θεραπεία των νοσημάτων της καρδιάς

**Χρ. Πασχαλιώρη, Ν. Καβαντζάς**

*Α' Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ, Αθήνα*

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ** Τις τελευταίες δεκαετίες η επιστημονική συζήτηση σχετικά με την αναγκαιότητα ενίσχυσης της έρευνας στον τομέα των βλαστοκυττάρων, προκειμένου για την πρόληψη και θεραπεία ασθενειών που συμβάλλουν στην αύξηση της θνησιμότητας, εντείνεται. Στόχος της προκειμένης μελέτης είναι, σε ένα πρώτο στάδιο, ο εννοιολογικός προσδιορισμός του όρου «βλαστοκύτταρα», η κατανόηση της λειτουργίας τους, καθώς και των ιδιομορφιών και δυνατοτήτων τους στην πρόληψη και καταστολή διαφόρων ασθενειών με ιδιαίτερη αναφορά στη δυναμική τους στην καρδιακή λειτουργία και αποκατάστασή της σε περίπτωση βλάβης. Σε ένα δεύτερο στάδιο, θα επιδιωχτεί μια κριτική επισκόπηση των εξελίξεων στο ερευνητικό πεδίο όσον αφορά στη χρήση των βλαστοκυττάρων στη θεραπεία των νοσημάτων της καρδιάς.

**Λέξεις ευρετηρίου** Βλαστοκύτταρα, παντοδύναμα βλαστοκύτταρα, ολοδύναμα βλαστοκύτταρα, πολυδύναμα βλαστοκύτταρα, μεσεγχυματικά βλαστοκύτταρα, καρδιακά βλαστοκύτταρα, καρδιακή ανεπάρκεια, έμφραγμα του μυοκαρδίου.

### 1. Εισαγωγή

Τις τελευταίες δεκαετίες η εστιασμένη έρευνα στα βλαστικά κύτταρα (αρχέγονα κύτταρα-stem cells) στον χώρο της εφαρμοσμένης ιατρι-

Iatriki 2011, 99(4):180–194

## Stem cells for the treatment of heart diseases

**Chr. Paschaliori, N. Kavantzias**

*1st Department of Pathology, Medical School, University of Athens, Athens, Greece*

**ABSTRACT** During the last few decades scientific discussion concerning the necessity of intensifying stem cells research, in order to prevent and cure diseases that contribute to the raise of mortality, is accentuated. The aims of this study are to define “stem cells”, to understand their function and characteristics as well as their potential for preventing and managing various diseases. Stem cells dynamics in relation to heart function and cardiac regeneration in case of damage will be the main focus of this review. In addition, a critical review of research's evolution concerning the use of stem cells in the treatment of heart diseases will be pursued.

**Key words** Stem cells, totipotent stem cells, pluripotent stem cells, multipotent stem cells, mesenchymal stem cells, cardiac stem cells, heart failure, heart infarct.

κής γνωρίζει μια εξαιρετική άνθηση. Οι ιδιότητες των βλαστικών κυττάρων (αρχέγονων κυττάρων, βλαστοκυττάρων ή στελεχιαίων κυττάρων, κατά το Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών της Ακαδημίας Αθηνών, ΙΙΒΕΑΑ), τα καθιστούν εξαι-

ρετικής σημασίας για την πρόληψη και θεραπεία ποικίλων ασθενειών, αλλά και την αποκατάσταση εγγενών ή επίκτητων σωματικών ή και πνευματικών δυσλειτουργιών (εικ. 1). Οι επιτυχίες της κλινικής έρευνας ενισχύουν την αισιοδοξία και τον ζήλο των ερευνητών για την περαιτέρω χρήση τους σε ασθένειες που τείνουν να πάρουν χαρακτηριστήρα επιδημίας.

Τα καρδιακά νοσήματα αποτελούν τη βασικότερη αιτία θανάτων σε παγκόσμιο επίπεδο, πλήττοντας σε μεγαλύτερο ποσοστό χώρες μικρού ή μεσαίου εθνικού εισοδήματος. Οι σημαντικότερες κοινωνικο-οικονομικές συνέπειες των καρδιακών παθήσεων τόσο στους πάσχοντες όσο και στα κράτη<sup>1</sup> έχουν προκαλέσει αύξηση της ενασχόλησης με την εφαρμογή των βλαστικών κυττάρων στη θεραπεία των καρδιακών νοσημάτων, η οποία έχει γίνει κεντρικό ερευνητικό μέλημα κρατών, όπως η Κίνα, η Ινδία και οι χώρες της νοτιοανατολικής Ευρώπης.

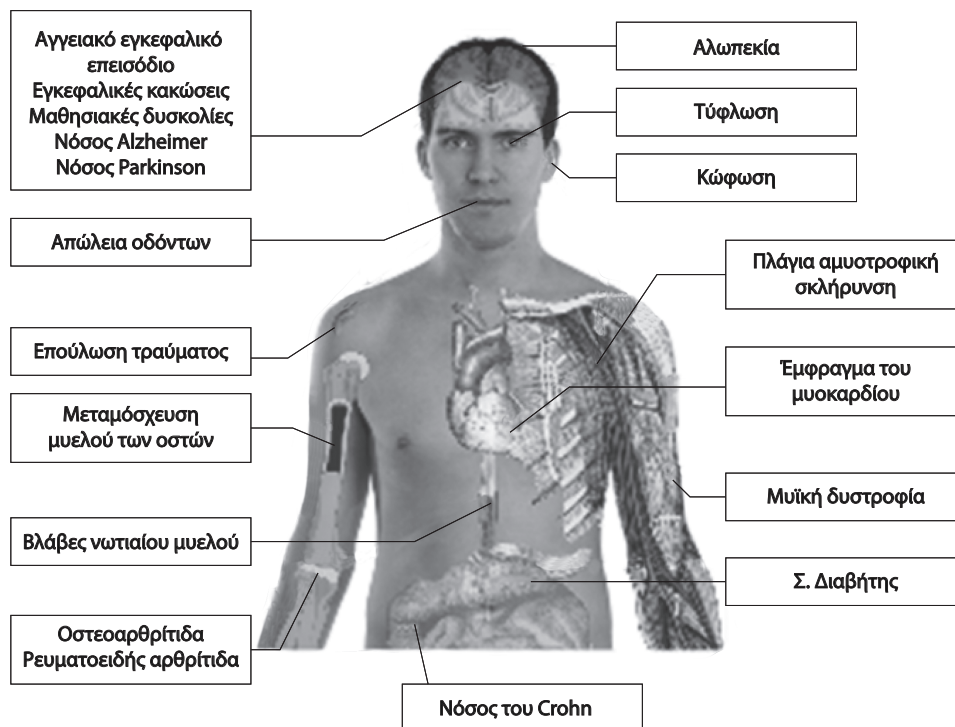
Το προκείμενο εγχείρημα θα περιοριστεί σε μια επισκόπηση της σχετικής ερευνητικής δραστηριότητας. Εφόσον το κύριο αντικείμενο μελέτης είναι τα βλαστικά κύτταρα, κρίνεται σκόπιμη η έναρξη της αναφοράς αυτής με μία εννοιολογική οριοθέτηση, ιστορική αναδρομή της ερευνητικής δραστηριότητας και παράθεση των εν γένει εφαρμογών των αρχέγονων αυτών κυττάρων.

## 2. Βλαστοκύτταρα

### 2.1. Εννοιολογικός προσδιορισμός του όρου

Ο όρος “stem cell”, ο οποίος προτάθηκε για επιστημονική χρήση πριν από εκατόν δύο χρόνια,<sup>2</sup> στα ελληνικά αποδίδεται ως «αρχέγονο κύτταρο», «βλαστικό κύτταρο», «βλαστοκύτταρο» ή, κατά την άποψη του ΙΙΒΕΑΑ, «στελεχιαίο κύτταρο». Πιθανότατα, η υιοθέτηση του πρώτου και του τελευταίου όρου να αποβλέπει στην αποφυγή της σύγχυσης που προκαλείται από τη χρήση του ίδιου ακριβώς όρου για να δηλωθούν τα αδια-

### Πιθανές χρήσεις των βλαστοκυττάρων



**Εικόνα 1.** Πιθανές χρήσεις των βλαστικών κυττάρων. Παρουσιάζονται συνοπτικά οι καταστάσεις και τα νοσήματα όπου η χρήση των βλαστικών κυττάρων είναι δυνατή και πολλά υποσχόμενη (Πηγή <http://www.elements4health.com/stem-cells-used-to-heal-ischemic-ulcers-in-type-1-diabetes-model.html>)

φοροποίητα εμβρυϊκά κύτταρα ("blastocytes"). Ειδικότερα, την 1η Ιουνίου 1909, ο Ρώσος ιστολόγος και δημιουργός της μονιστικής θεωρίας της αιματοποίησης, Alexander Maximov, πρότασε απλά και μόνο με τον τίτλο της διάλεξής του στην Αιματολογική Εταιρεία Βερολίνου τον όρο "stem cell," σε μια προσπάθεια να διακρίνει, στο πλαίσιο μιας εποχής που η προέλευση των κυττάρων του αίματος και της διαφοροποίησής τους μόλις άρχιζαν να ανακαλύπτονται, εκείνο το «λεμφοκύτταρο», υπό την ευρεία έννοια του όρου, το οποίο φαίνεται διαφορετικό και ίσως παράγει ποικιλία απογόνων δυνάμενων να διαφοροποιηθούν ("differentiation progeny") ανάλογα με τον χώρο που βρίσκονται και τους παράγοντες επιβίωσης.<sup>3-5</sup> Παρενθετικά, αξίζει να σημειωθεί ότι το υπόβαθρο αυτής της «ανακάλυψης» θα μπορούσε να εντοπιστεί απλά και μόνο στη σύλληψη της έννοιας των κυττάρων το 1665 από τον Robert Hooke ή, κυρίως, στην κατανόηση της αξίας τους για κάθε έμβιο οργανισμό που εύστοχα συνοψίζεται στη φράση του Rudolf Virchow το 1858 "omnis cellula e cellula".<sup>6</sup> Ωστόσο, η χρήση του όρου αυτού από τον Maximov διαφοροποιείται σε σημαντικό βαθμό από το εννοιολογικό περιεχόμενο του όρου όπως χρησιμοποιήθηκε από τα τέλη της δεκαετίας του '50 μέχρι και τις μέρες μας. Πρόκειται για μια αναμενόμενη εξέλιξη, καθώς η επαλήθευση της υπόθεσης ότι η ανάπτυξη όλων των ειδών των ιστών προέρχεται από ένα μόνο κύτταρο έπεται κατά πολύ της εποχής του Maximov. Επιπρόσθετα, οι επιτυχίες που σημάδεψαν τη βλαστοκυτταρική εργαστηριακή και κλινική έρευνα ιδιαίτερα από τα τέλη της δεκαετίας του '60, οδήγησαν στη δημιουργία εκτεταμένης βιβλιογραφίας επί του θέματος και συνακόλουθα στη διαμόρφωση πληρέστερων εννοιολογικών προσδιορισμών του όρου. Πράγματι, η ανακάλυψη των πρώτων ανθρώπινων αντιγόνων ιστοσυμβατότητας από τον Jean Dausset το 1958, η εργαστηριακή επιβεβαίωση της παρουσίας αυτοανανεώσιμων κυττάρων στον μυελό των οστών από τους McCulloch και Till το 1963, και πλήθος άλλες εξελίξεις-ανακαλύψεις, έδωσαν ώθηση στην πραγματοποίηση και επιτυχή έκβαση των πρώτων μεταμοσχεύσεων μυελού των οστών για τη θεραπεία αιματολογικών νόσων.<sup>7,8</sup>

Η ISSCR (International Society for Stem Cell Research) οριοθετεί τα «βλαστικά κύτταρα» ως τα κύτταρα εκείνα «που διακρίνονται από δύο ιδιότητες. Πρώτον, μπορούν να «αυτοανανεωθούν», με την έννοια ότι μπορούν να διαχωριστούν και να δημιουργήσουν περισσότερα βλαστικά κύτταρα του ίδιου είδους. Δεύτερον, μπορούν να ωριμάσουν ή «διαφοροποιηθούν» σε εξειδικευμένα κύτταρα που εκτελούν μια συγκεκριμένη λειτουργία, όπως είναι αυτά του δέρματος, των μυών ή του αίματος.<sup>9</sup>

Η European Consortium for Stem Cell Research (EuroStemCell) φαίνεται να ταυτίζεται με τον προαναφερθέντα ορισμό, τον οποίο συμπληρώνει κάνοντας ιδιαίτερη μνεία στον σημαντικό ρόλο που τα κύτταρα αυτά διαδραματίζουν στην κανονική ανάπτυξη των οργανισμών:<sup>10</sup>

*Τα βλαστικά κύτταρα παίζουν έναν κεντρικό ρόλο στην κανονική ανάπτυξη και εξέλιξη των ζώων και των ανθρώπων... έχουν τη μοναδική δυνατότητα να διαχωρίζονται για να παράγουν τόσο αντίγραφα του εαυτού τους όσο και άλλων κυτταρικών τύπων.*

Ο οργανισμός NIH (National Institutes of Health), ένα από τα μεγαλύτερα σε παγκόσμιο επίπεδο ιατρικά ερευνητικά κέντρα, προσδιορίζει τα «βλαστικά κύτταρα» ως ...τα κύτταρα που έχουν τη δυνατότητα να αναπτυχθούν σε μερικά ή πολλά διαφορετικά κυτταρικά είδη στο σώμα, ανάλογα με το αν είναι πολυδύναμα (multipotent) ή ολοδύναμα (pluripotent). Λειτουργώντας ως ένα είδος συστήματος επιδιόρθωσης, μπορούν θεωρητικά να διαχωριστούν χωρίς περιορισμό προκειμένου να αναπληρώσουν άλλα κύτταρα κατά τη διάρκεια της ζωής του ανθρώπου ή του ζώου. Όταν ένα βλαστικό κύτταρο διαχωρίζεται, κάθε «θυγατρικό» κύτταρο έχει τη δυνατότητα είτε να παραμείνει ως βλαστικό κύτταρο είτε να γίνει ένας άλλος τύπος κυττάρου με μια πιο εξειδικευμένη λειτουργία, όπως ένα μυϊκό κύτταρο, ένα ερυθροκύτταρο ή ένα εγκεφαλικό κύτταρο.<sup>11</sup>

Συνοψίζοντας τα ανωτέρω, τα βλαστικά κύτταρα μπορούν να οριοθετηθούν ως τα αρχέγονα, αδιαφοροποίητα εκείνα κύτταρα που διαθέτουν σωρευτικά τα ακόλουθα χαρακτηριστικά: (α) δύνανται να ανανεωθούν μέσω της κυτταρικής

διαίρεσης που μπορεί να λάβει χώρα σε όλη τη διάρκεια της ζωής του οργανισμού, (β) είναι μη εξειδικευμένα και (γ) μπορούν να διαφοροποιηθούν δημιουργώντας κύτταρα οργάνων με συγκεκριμένες λειτουργίες κάτω από συγκεκριμένες φυσιολογικές ή εργαστηριακές συνθήκες.

## 2.2. Διακρίσεις των βλαστικών κυττάρων

Τα βλαστικά κύτταρα διακρίνονται σε διάφορες κατηγορίες με τη χρήση ποικίλων κριτηρίων. Για παράδειγμα, με κριτήριο τη δυναμική τους ("potency") δύνανται να διακριθούν σε τέσσερις κατηγορίες: (α) σε παντοδύναμα ("totipotent"), (β) σε ολοδύναμα ("pluripotent"), (γ) σε πολυδύναμα ("multipotent") και (δ) σε μονοδύναμα ("unipotent").<sup>12-14</sup> Κάποιοι αναφέρουν και μια πέμπτη κατηγορία, τα ολιγοδύναμα (oligopotent) βλαστικά κύτταρα. Πρόκειται για τα κύτταρα εκείνα που μπορούν να διαφοροποιηθούν σε ελάχιστα είδη κυττάρων όπως τα μυελοειδή ("myeloid").<sup>15</sup> Ωστόσο, δεδομένου ότι τα κύτταρα αυτά δεν διαθέτουν την ιδιότητα της ανανέωσης μέσω της κυτταρικής διαίρεσης, κρίνεται σκόπιμο να θεωρούνται απλά προγονικά κύτταρα ("progenitor cells").<sup>12</sup>

Πιο συγκεκριμένα, ως παντοδύναμα ("totipotent") ορίζονται εκείνα που έχουν την ικανότητα να εξελιχθούν σε κάθε κύτταρο που βρίσκεται στο ανθρώπινο σώμα. Πρόκειται ουσιαστικά για τα βλαστομερή ("blastomeres"), δηλαδή κύτταρα που προέρχονται από τις διαδοχικές διαιρέσεις του αρχικού ζυγωτού κυττάρου κατά τις τρεις πρώτες ημέρες μετά τη γονιμοποίηση και που διαθέτουν τα ακόλουθα δύο χαρακτηριστικά γνωρίσματα: (α) την ικανότητα να δίνουν οποιονδήποτε τύπο κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των μεμβρανών και ιστών που χρειάζονται για να υποστηρίξουν την ανάπτυξη του εμβρύου, όπως για παράδειγμα τον πλακούντα, και (β) την ικανότητα να αυτοπολλαπλασιάζονται ατέρμονα χωρίς να «χάνουν» την παντελή τους δυναμική. Πρέπει να σημειωθεί ότι ο εν εξελίξει οργανισμός, εν προκειμένω ο ζυγώτης, κατά το στάδιο αυτό φτάνει να αποτελείται από οκτώ βλαστομερή, ενώ η αφαίρεση κάποιου από αυτά δεν επηρεάζει την ικανότητα των εναπομεινάντων να δώσουν έναν πλήρη οργανισμό. Το τελευταίο σε συνδυα-

σμό με τα προαναφερθέντα χαρακτηριστικά των παντοδύναμων κυττάρων τα καθιστούν ιδανικά για κυτταρικές και γονιδιακές θεραπείες, καθώς και για τη μεταμόσχευση και αντικατάσταση μη υγιών κυττάρων.<sup>14,15</sup>

Τα «ολοδύναμα βλαστικά κύτταρα» ("pluripotent stem cells") τα καλούμενα και «αληθή» βλαστικά κύτταρα ("true stem cells") είναι τα κύτταρα εκείνα που δημιουργούνται μεταξύ της τέταρτης και όγδοης ημέρας από τη γονιμοποίηση, δηλαδή τα κύτταρα που συνθέτουν την εσωτερική κυτταρική μάζα της βλαστοκύστης. Τα κύτταρα αυτά, σε αντίθεση με τα περιφερικά κύτταρα της βλαστοκύστης που συνθέτουν την τροφοβλάστη ("trophoblast") και τα οποία κατά ένα μέρος διαφοροποιούνται δίνοντας μέρος του πλακούντα, παραμένουν πλήρως αδιαφοροποίητα διατηρώντας την ικανότητα αυτοπολλαπλασιασμού τους καθώς και τη δυνατότητα να δίνουν όλους τους κυτταρικούς τύπους εξαιρουμένων των μεμβρανών και των ιστών που χρειάζονται για να υποστηρίξουν την ανάπτυξη του εμβρύου. Πρόκειται, δηλαδή, για κύτταρα που έχουν χάσει μέρος της παντοδυναμίας τους.<sup>14,15</sup>

«Πολυδύναμα βλαστικά κύτταρα» ("multipotent stem cells") θεωρούνται τα αδιαφοροποίητα εκείνα αρχέγονα κύτταρα που έχουν τη δυνατότητα να αυτοανανεώνονται για μεγάλο χρονικό διάστημα και να διαφοροποιούνται σε εξειδικευμένα κύτταρα με συγκεκριμένες λειτουργίες. Ως τέτοια αναφέρονται τα κύτταρα του εγκεφάλου που δημιουργούν διάφορα νευρικά κύτταρα και νευρογλοία, όπως και τα αιμοποιητικά κύτταρα που δημιουργούν διαφορετικούς τύπους έμμορφων στοιχείων του αίματος, αλλά δεν μπορούν να δημιουργήσουν εγκεφαλικά κύτταρα. Υποστηρίζεται ότι στους ενήλικους ανθρώπους υπάρχουν περίπου είκοσι διαφορετικά είδη αυτής της κατηγορίας βλαστοκυττάρων, εκ των οποίων το καθένα δίνει, κατά κύριο λόγο, διαφοροποιημένα κύτταρα του ιστού στον οποίο βρίσκεται, αν και δύνανται σε πειραματικές συνθήκες με τα κατάλληλα ερεθίσματα να δημιουργήσουν κυτταρικούς τύπους που δεν θα δημιουργούσαν υπό φυσιολογικές συνθήκες.<sup>14</sup> Ο ρόλος τους έγκειται στο να αναπληρώνουν τα κύτταρα του σώματος καθόλη τη διάρκεια της ζωής του ανθρώπου.

Τα «μονοδύναμα βλαστικά κύτταρα» (“unipotent stem cells”) είναι εκείνα που μπορούν να διαφοροποιηθούν μόνο σε μία σειρά. Χαρακτηριστικό παράδειγμα της κυτταρικής αυτής κατηγορίας αποτελούν τα κύτταρα του δέρματος.<sup>8,15</sup>

Με κριτήριο την προέλευση (“origin”) τα διακρίνουμε σε δύο βασικές κατηγορίες: (α) στα εμβρυονικά βλαστικά κύτταρα (“embryonic stem cells”) και (β) στα ενήλικα βλαστικά κύτταρα (“adult stem cells”). Πρόκειται για την πλέον διαδεδομένη κατηγοριοποίηση των βλαστικών κυττάρων τουλάχιστον όσον αφορά στη σχετική αρθρογραφία.

Όπως υπαγορεύεται και από τον όρο, τα «εμβρυονικά βλαστικά κύτταρα» προέρχονται από έμβρυα που έχουν αναπτυχθεί εργαστηριακά μέσω διαδικασιών γονιμοποίησης των ωαρίων *in vitro*. Πρόκειται για αυτοανανεώσιμα κύτταρα, τα οποία, μέσω της κυτταρικής διαίρεσης και της διαδικασίας διαφοροποίησης, μπορούν να δώσουν και τις τρεις πρωταρχικές δομές (ενδόδερμα, εξώδερμα και μεσόδερμα) καθώς επίσης και εξειδικευμένα ενήλικα κύτταρα, όπως οι νευρώνες (“neurons”), οι οστεοβλάστες (“osteoblasts”), τα καρδιακά μυϊκά κύτταρα (“cardiomyocytes”) και ηπατοκύτταρα (“hepatocytes”) του ανθρώπου.<sup>16</sup> Από το ενδόδερμα προέρχονται δομές του αναπνευστικού συστήματος, όπως η τραχεία, ο φάρυγγας και ο λάρυγγας. Επιπλέον, προέρχεται ο θυρεοειδής και παραθυρεοειδής αδένας, δομές του πεπτικού συστήματος, όπως ο στόμαχος και το πάγκρεας, επίσης η ουροδόχος κύστη και η ουρήθρα. Από το μεσόδερμα προέρχονται ιστοί όπως ο συνδετικός, οι σκελετικοί μύες, τα οστά, οι χόνδροι, το αίμα και τα αιμοφόρα αγγεία, τα λεμφαγγεία, το περιτόναιο, το περικάρδιο, η καρδιά, ο σπλήνας, το ήπαρ και τα αναπαραγωγικά όργανα. Από το μεσόδερμα επίσης προέρχονται όλες οι δομές του δοντιού με μοναδική εξαίρεση την αδαμαντίνη. Από το εξώδερμα «προέρχονται ιστοί όπως ο επιδερμικός, ο νευρικός, οι αδένες του δέρματος και των ματιών, τα μαλλιά και τα νύχια, τα αυτιά και τα μάτια καθώς και διάφοροι βλεννογόνοι, όπως του στόματος.<sup>13</sup>

Μπορούμε να διακρίνουμε τα παντοδύναμα εμβρυονικά βλαστικά κύτταρα (“totipotent embryonic stem cell”) –πρόκειται ουσιαστικά για τα βλαστομερή που έχουν τη δυνατότητα να

δημιουργήσουν έναν ολόκληρο οργανισμό– και τα ολοδύναμα εμβρυονικά βλαστικά κύτταρα (“pluripotent embryonic stem cells”) – πρόκειται για κύτταρα που προέρχονται από την εσωτερική κυτταρική μάζα των βλαστοκυστεών, που διαθέτουν τη δυνατότητα να πολλαπλασιάζονται πάρα πολύ γρήγορα και να διαφοροποιούνται στους 220 εξειδικευμένους ιστούς από τους οποίους αποτελείται ο ανθρώπινος οργανισμός. Η ολοδυναμία των κυττάρων αυτών μειώνεται σταδιακά από τον δεύτερο μήνα από τη γονιμοποίηση του ωαρίου, όταν το κύημα τείνει να διαμορφωθεί πλήρως.<sup>13,14,16–18</sup>

Πρέπει να σημειωθεί ότι η έρευνα με εμβρυονικά βλαστικά κύτταρα αφορά κυρίως στα κύτταρα που ανήκουν στη δεύτερη κατηγορία, δηλαδή, σε κύτταρα που προέρχονται από την εσωτερική κυτταρική μάζα της βλαστοκύστης και υποστηρίζεται ότι θα συμβάλει αποφασιστικά στην ανακάλυψη στοιχείων σημαντικών για την αναγέννηση και επιδιόρθωση των ιστών.

Το ενήλικο ή μη εμβρυονικό ή σωματικό βλαστικό κύτταρο (“adult stem cell” ή “non embryonic” ή “somatic stem cell”) υποστηρίζεται ότι είναι ένα αδιαφοροποίητο κύτταρο που βρίσκεται μεταξύ διαφοροποιημένων κυττάρων σε έναν ιστό ή όργανο και μπορεί να αυτοανανεωθεί και διαφοροποιηθεί ώστε να δώσει μερικούς ή όλους τους εξειδικευμένους κυτταρικούς τύπους του συγκεκριμένου ιστού ή οργάνου.<sup>19,20</sup> Πρόκειται κυρίως για πολυδύναμα βλαστικά κύτταρα (“multipotent stem cells”). Αν και παρατηρείται αρκετά εκτεταμένη βιβλιογραφία σχετικά με τα βλαστικά αυτά κύτταρα, οι επιστήμονες μέχρι σήμερα δε φαίνεται να έχουν πλήρη επίγνωση των ιδιαίτερων χαρακτηριστικών τους.<sup>21</sup>

Όπως ήδη αναφέρθηκε, τα ενήλικα βλαστικά κύτταρα προέρχονται από διάφορους ιστούς ενηλίκων και ανάλογα με την προέλευσή τους διακρίνονται σε διάφορους τύπους, όπως τα αιμοποιητικά βλαστικά κύτταρα ή αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα (“haematopoietic stem cells”), τα οποία δίνουν τα διάφορα κύτταρα του αίματος, τα μεσεγχυματικά κύτταρα ή κύτταρα του στρώματος του μυελού των οστών (“mesenchymal stem cells”), τα οποία δίνουν τα οστεοκύτταρα, τα χονδροκύτταρα και διάφορα άλλα είδη κυττά-

ρων, τα βλαστικά κύτταρα του ομφάλιου λώρου (“umbilical cord blood stem cells”), τα ενδοθηλιακά βλαστικά κύτταρα (“endothelial stem cells”), τα οποία δίνουν γένεση στο ενδοθήλιο, τα νευρικά βλαστικά κύτταρα (“neural stem cells”), τα οποία δίνουν γένεση στον νευρικό ιστό, τα καρδιακά βλαστικά κύτταρα (“cardiac stem cells”), που δίνουν γένεση στο μυοκάρδιο. Από τους ανωτέρω τύπους, τα πρώτα που αξιοποιήθηκαν για τη θεραπεία ασθενειών ήταν τα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα (“hematopoietic stem cells”). Πρόκειται για τα αρχέγονα κύτταρα του αίματος που έχουν την ιδιότητα να δίνουν όμοιους απογόνους, αλλά και να διαφοροποιούνται σε ωριμότερες μορφές από τις οποίες προέρχονται όλα τα έμμορφα στοιχεία του αίματος. Βρίσκονται, πολλαπλασιάζονται και διαφοροποιούνται στον μυελό των οστών, ενώ πολύ λιγότερα μετακινούνται στο περιφερικό αίμα όπου υπό συγκεκριμένες συνθήκες η παρουσία τους αυξάνεται. Σημαντικό αριθμό τέτοιων κυττάρων περιέχει, επίσης, το αίμα του ομφάλιου λώρου και του πλακούντα. Υποστηρίζεται, ωστόσο, ότι τα κύτταρα που προέρχονται από το ομφαλοπλακουντικό αίμα υπερτερούν έναντι εκείνων που προέρχονται από τον μυελό των οστών καθώς (α) δεν απαιτείται μεγάλος βαθμός συμβατότητας μεταξύ λήπτη και δότη, (β) δεν λαμβάνονται με επεμβατικές τεχνικές από τον δότη και (γ) απαιτείται μικρότερο χρονικό διάστημα για την εύρεσή τους.<sup>21-23</sup> Τα κύτταρα αυτά χρησιμοποιούνται κυρίως για μεταμόσχευση σε ασθενείς με σοβαρά νοσήματα του αίματος με σκοπό την αναγέννηση και επαναλειτουργία των κυττάρων του αίματος και του ανοσοποιητικού συστήματος.

Τα μεσεγχυματικά βλαστικά κύτταρα (“mesenchymal stem cells”) αποτελούν ετερογενή πληθυσμό αρχέγονων μη αιμοποιητικών κυττάρων τα οποία έχουν τη δυνατότητα να διαφοροποιούνται σε οστεοκύτταρα, χονδροκύτταρα, λιποκύτταρα, μυοκύτταρα και αστροκύτταρα. Επιπλέον, παρέχουν στα αιμοποιητικά πολυδύναμα αρχέγονα κύτταρα το απαραίτητο υπόστρωμα για την ανανέωση και διαφοροποίησή τους.<sup>2</sup>

Η απομόνωση και καλλιέργεια μεσεγχυματικών κυττάρων επιτυγχάνεται από τον μυελό των οστών, την ομφαλική φλέβα, τη βαρτόναιο γέλη

του ομφάλιου λώρου, το λίπος και από τον πολφό των δοντιών. Σε κλινικό επίπεδο τα κύτταρα αυτά χρησιμοποιούνται μεταξύ άλλων στην αναγέννηση ιστών, στην αντιμετώπιση καταστάσεων, όπως η σκλήρυνση κατά πλάκας και η σήψη, σε νοσήματα της καρδιάς, όπως έμφραγμα του μυοκαρδίου, και στα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια.<sup>2,19,24,25</sup>

Υποστηρίζεται ότι, λόγω της απλοϊκότητας ή της προγονικής τους φύσης, τα μεσεγχυματικά κύτταρα ομφάλιου λώρου θεωρούνται ανώτερο προϊόν κυτταρικής θεραπείας, ειδικότερα σε περιπτώσεις αλλογενούς μεταμόσχευσης, όπου ο κίνδυνος απόρριψης του μοσχεύματος είναι πάντοτε παρών και οι οξείες αντιδράσεις του ξενιστή στο μόσχευμα θα μπορούσαν να επηρεάσουν την έκβαση της μεταμόσχευσης.<sup>26</sup>

Όπως αναφέρθηκε και ανωτέρω, ένας άλλος τύπος μη εμβρυονικών ή ενήλικων βλαστικών κυττάρων είναι τα ενδοθηλιακά αρχέγονα κύτταρα (endothelial stem cells, EPCs). Τα κύτταρα αυτά είναι αιμοποιητικής προέλευσης και μπορούν να απομονωθούν από πολλές πηγές, συμπεριλαμβανομένου του αγγειακού συστήματος του ομφάλιου λώρου. Μελέτες σε ζώα και ανθρώπους υποδεικνύουν ότι τα EPCs παίζουν σημαντικό ρόλο στην επανενδοθηλιοποίηση κατά τη νεοαγγείωση των ιστών που ισχαιμούν. Συνακόλουθα, η ρύθμισή τους πιθανότατα να έχει θεραπευτική εφαρμογή σε αγγειακές εγκεφαλικές και καρδιαγγειακές νόσους.<sup>25,27</sup>

### 2.3. Πιθανές εφαρμογές στην ιατρική βιοχημεία

Απλά και μόνο από τα ανωτέρω γίνεται κατανοητή η σημασία των βλαστικών κυττάρων στην ιατρική. Είναι οι ιδιότητες που φέρουν οι οποίες τα καθιστούν έναν σημαντικό παράγοντα στην προσπάθεια του ανθρώπου να αντιμετωπίσει τις νόσους και να περιορίσει ή να προλάβει τη φθορά των ιστών, αποβλέποντας στη βελτίωση της ποιότητας ζωής του.

Όλοι σχεδόν οι τύποι των ενήλικων βλαστικών κυττάρων έχουν ευρύτατα αξιοποιηθεί ή βρίσκεται υπό εργαστηριακή ή και κλινική έρευνα η αξιοποίησή τους (πίν. 1). Τα μεσεγχυματι-

κά κύτταρα έχουν τρεις πιθανές εφαρμογές στην κυτταρική θεραπεία: (α) διαφοροποιούνται σε ώριμα κύτταρα, τα οποία μεταναστεύουν στον ιστό που έχει υποστεί βλάβη, αποκτώντας έτσι θεραπευτική δυναμική για εφαρμογές αναγεννητικής ιατρικής, (β) εκκρίνουν χημικές ουσίες και μόρια για τη ρύθμιση της ανοσοαπόκρισης του οργανισμού και (γ) μπορούν να χρησιμεύσουν για τη μεταφορά υγιούς DNA σε νοσούντα κύτταρα, με απώτερο στόχο τη θεραπεία σοβαρών νόσων, συμβάλλουν, δηλαδή, στη γονιδιακή θεραπεία.

Τα ενδοθηλιακά κύτταρα βρίσκονται στο κέντρο της αναγεννητικής ιατρικής και έχει διαπιστωθεί ότι εμπλέκονται στην αγγειακή ομοιοστάση και αποκατάσταση, τη νεοαγγείωση καθώς και σε διάφορα νοσήματα της καρδιάς. Επιπλέον, το αίμα και τα κύτταρα που προέρχονται από τον ομφάλιο λώρο έχουν χρησιμοποιηθεί σε ένα μεγάλο εύρος προγραμμάτων μηχανικής ιστών.

Η δυναμική των βλαστικών κυττάρων στον χώρο της ιατρικής βιοχημείας ενισχύεται περαιτέρω από την «εφεύρεση», το 2007, των «επαγωγικά ολοδύναμων βλαστικών κυττάρων» (“induced pluripotent stem cells”),<sup>28,29</sup> δηλαδή από την επίτευξη γενετικής μετατροπής των ενήλικων κυττάρων σε εμβρυονικά βλαστικά κύτταρα. Τα βλαστικά κύτταρα μπορούν να τύχουν ποικίλων εφαρμογών στον ευρύτερο ιατρικό χώρο.

Ειδικότερα, μπορούν να συμβάλουν στη θεραπεία σημαντικών ασθενειών, όπως οι καρδιοπάθειες, ο διαβήτης, η νόσος Parkinson, ο καρκίνος, να δώσουν νέα ώθηση στην αναγεννητική ιατρική, να διευκολύνουν τη φαρμακολογική έρευνα, καθώς νέα φάρμακα δύνανται να δοκιμάζονται σε βλαστικά κύτταρα προ της εφαρμογής τους σε ζώα και ανθρώπους.

### 3. Ο ρόλος των βλαστοκυττάρων στη θεραπεία των νοσημάτων της καρδιάς

#### 3.1. Καρδιακά νοσήματα

Όπως αναφέρθηκε και ανωτέρω, ένα αρκετά μεγάλο ποσοστό ατόμων τόσο σε ευρωπαϊκό όσο και σε παγκόσμιο επίπεδο νοσεί από καρδιαγγειακές διαταραχές. Στις ΗΠΑ, για παράδειγμα, από καρδιαγγειακό νόσημα καταλήγει ένα άτομο κάθε λεπτό και μάλιστα κάτω από την ηλικία των 65 ετών.<sup>30,31</sup> Βασικός παράγοντας για τα υψηλά ποσοστά θνητότητας και νοσηρότητας στον κόσμο είναι ότι η καρδιά παρουσιάζει μια ανεπαρκή αναγεννητική απάντηση η οποία ακολουθείται από ισχαιμία προκαλούμενη από χρόνιες καρδιαγγειακές διαταραχές ή έμφραγμα του μυοκαρδίου.<sup>32,33</sup> Τα σημαντικότερα νοσήματα της καρδιάς με υψηλή θνητότητα είναι η καρδιακή ανεπάρκεια

**Πίνακας 1.** Μεσεγχυματικά βλαστοκύτταρα και εφαρμογές τους. Παρουσιάζεται η ικανότητα διαφοροποίησής τους και οι εφαρμογές που μπορούν να έχουν αυτά τα διαφοροποιημένα κύτταρα

Ικανότητα διαφοροποίησης των μεσεγχυματικών βλαστοκυττάρων (Mesenchymal Stem Cells, MSCs)	Εφαρμογές
Κύτταρα οστού/χόνδρου	Ανακατασκευή οστού μετά από κάταγμα/τραυματισμό
Μυϊκά κύτταρα	Αναγέννηση μυοκαρδίου μετά από έμφραγμα
Κύτταρα νευρικού ιστού	Εγκεφαλική βλάβη & νευροεκφυλιστικές νόσοι, π.χ. νόσος Πάρκινσον, σκλήρυνση κατά πλάκας
Κύτταρα ενδοκρινούς μίρας παγκρέατος	Διαβήτης
Ηπατικά κύτταρα	Ηπατική ανεπάρκεια
Άλλες εφαρμογές	Παραδείγματα
Ανοσορρυθμιστικές λειτουργίες	Αυτοάνοση νόσος, π.χ. νόσος Crohn, σκλήρυνση κατά πλάκας, συστηματικός ερυθηματώδης λύκος
Οξεία αντίδραση του ξενιστή στο μόσχευμα	Ενίσχυση της αφομοίωσης του μοσχεύματος μετά τη μεταμόσχευση
Συμμετοχή στην αιμοποίηση	Δημιουργία μοσχευμάτων ιστού για μεταμόσχευση, π.χ. καρδιακές βαλβίδες, δέρμα, αιμοφόρα αγγεία κ.λπ.
Μηχανική ιστών	Αντικατάσταση προβληματικών γονιδίων σε κληρονομικές παθήσεις, π.χ. θαλασσαιμία
Γονιδιακή θεραπεία	

και το έμφραγμα του μυοκαρδίου. Για τον λόγο αυτό, τα δύο αυτά νοσήματα θα εξεταστούν πιο εμπεριστατωμένα στην παρούσα εργασία.

*3.1.1. Καρδιακή ανεπάρκεια.* Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, η καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί τον υπ' αριθμό ένα παράγοντα νοσηρότητας και θνητότητας στον αναπτυσσόμενο κόσμο.<sup>34-36</sup>

Η καρδιακή ανεπάρκεια είναι χρόνια κατάσταση, αν και κάποιες φορές μπορεί να εκδηλωθεί οξείως και μπορεί να επηρεάσει είτε το δεξιό είτε το αριστερό τμήμα, παρόλο που τις περισσότερες φορές φαίνεται να εμπλέκονται και τα δύο τμήματα της καρδιάς. Διακρίνεται σε δύο είδη: (1) τη συστολική καρδιακή ανεπάρκεια, όπου ο καρδιακός μυς δεν μπορεί να εξωθήσει το αίμα από την καρδιά προς τα ζωτικά όργανα και (2) τη διαστολική καρδιακή ανεπάρκεια, όπου ο καρδιακός μυς γίνεται ανελαστικός με αποτέλεσμα την πλημμυρή πληρώση των κοιλιών κατά τη φάση της διαστολής.<sup>37</sup>

Μέρος της κλιμακωτής αντίδρασης που οδηγεί στην καρδιακή ανεπάρκεια είναι η αυξανόμενη φλεγμονή. Αν και η οξεία φλεγμονή παρουσιάζεται κατά τη διάρκεια του εμφράγματος, φαίνεται ότι οι δείκτες χρόνιας φλεγμονής κάνουν την εμφάνισή τους τόσο μετά το έμφραγμα όσο και στην ισχαιμική καρδιακή ανεπάρκεια. Σύμφωνα με τους Sanchez-Lazaro et al<sup>38</sup> και Alonso-Martinez et al,<sup>39</sup> φαίνεται ότι υπάρχει άμεση συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) και της καρδιακής ανεπάρκειας τελικού σταδίου.

Τα αυξημένα επίπεδα της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) φαίνεται να παίζουν ενεργό ρόλο και στην επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας μέσω της επαγωγής της δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου<sup>40</sup> καθώς, επίσης, και μέσω ενεργοποίησης του συμπληρώματος.<sup>41,42</sup>

Δεδομένου ότι η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη παράγεται από το ήπαρ ως απάντηση στις κυτταροκίνες IL-1, IL-6 και στον TNF-alpha,<sup>43</sup> σίγουρα και τα επίπεδα αυτών των κυτταροκινών εμφανίζονται αυξημένα. Πράγματι, σύμφωνα με τους Satoh et al, τα επίπεδά τους εμφανίζονται αυξημένα

σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια.<sup>44</sup>

Γενικά, οι μεσολαβητές της φλεγμονής δεν έχουν την αιτία τους μόνο στην ισχαιμία των καρδιακών μυϊκών κυττάρων, αλλά και σε εκτεταμένη βλάβη που οφείλεται σε υπερτροφική προσαρμογή και σε συστηματική ενεργοποίηση των ανοσοποιητικών κυττάρων, όπως είναι τα T-κύτταρα και τα μονοκύτταρα. Σε λειτουργικό επίπεδο, οι συγκεκριμένοι μεσολαβητές επάγουν την άμεση απόπτωση των καρδιακών μυϊκών κυττάρων.<sup>45-47</sup>

Από τα παραπάνω γίνεται εμφανές ότι η φλεγμονή συνδέεται με την επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας. Η ομάδα του Linden παρουσιάζοντας ότι τα φυσικά φονικά κύτταρα (natural killer cells, NKT) έχουν πρωταρχικό ρόλο στις διαταραχές ανατροφοδότησης και ότι η ρύθμιση αυτών των κυττάρων με αγωνιστές του υποδοχέα της αδενοσίνης οδηγεί στην προστασία της καρδιάς, φαίνεται να υποστηρίζει την ύπαρξη ενός εγγενούς ανοσοποιητικού συστήματος.<sup>48,49</sup>

*3.1.2. Έμφραγμα του μυοκαρδίου.* Ένας εξίσου σημαντικός παράγοντας θνητότητας και νοσηρότητας με την καρδιακή ανεπάρκεια φαίνεται να είναι το έμφραγμα του μυοκαρδίου. Το έμφραγμα του μυοκαρδίου αποτελεί μια από τις βασικότερες αιτίες καρδιακής ανεπάρκειας.

Αμέσως μετά το ισχαιμικό επεισόδιο του μυοκαρδίου λαμβάνουν χώρα μια σειρά από γεγονότα. Αρχικά, μέσα σε ένα λεπτό χάνεται η συστατικότητα του καρδιακού μυός καθώς σε δευτερόλεπτα γίνεται η έναρξη της κατακρήμνισης των φωσφορικών ομάδων που φέρουν πολύ υψηλό ενεργειακό φορτίο. Κατόπιν, αρχίζει η μη αναστρέψιμη βλάβη των μυϊκών κυττάρων της καρδιάς, η οποία ολοκληρώνεται σε διάστημα είκοσι λεπτών και ο προκαλούμενος τραυματισμός των μικρότερων αγγείων που ολοκληρώνεται σε μία ώρα.<sup>50</sup> Τέλος, στο μυοκάρδιο που έχει υποστεί έμφραγμα γίνεται εμφανής η νέκρωσή του στο απλό μικροσκόπιο εντός του πρώτου εικοσιτετραώρου. Η νέκρωση αυτή ακολουθείται από τη συνάθροιση μακροφάγων που απομακρύνουν τον νεκρωμένο ιστό. Ακολούθως, ο κοκκιώδης ιστός που αναπτύσσεται, μετατρέπει τη νεκρωθείσα

περιοχή εντός έξι έως οκτώ εβδομάδων από το έμφραγμα σε κολλαγονώδη ουλή.<sup>51,52</sup>

Τα αποτελέσματα της όλης διαδικασίας είναι: (1) η μη αναστρέψιμη απώλεια της συσταλτικής λειτουργίας στην ισχαιμική περιοχή, (2) η ελάττωση της καρδιακής λειτουργίας και (3) ανάλογα με την περιοχή και τον βαθμό της ισχαιμίας, η καρδιακή ανεπάρκεια.<sup>53</sup>

### 3.2. Καρδιακά βλαστοκύτταρα

Παραδοσιακά θεωρείται ότι η καρδιά των ενθελικών θηλαστικών δεν έχει την εγγενή ικανότητα να αναγεννάται ή να επιδιορθώνεται,<sup>54</sup> καθώς τα ώριμα μυϊκά κύτταρα της καρδιάς είναι μεταμιτωτικά και άρα έχουν υποστεί τελικού σταδίου διαφοροποίηση με αποτέλεσμα να μην μπορούν να διαιρεθούν και πολλαπλασιαστούν κατά τη διάρκεια ενός ισχαιμικού επεισοδίου.<sup>55</sup>

Τα τελευταία χρόνια η άποψη αυτή τείνει να εγκαταλειφθεί καθώς μελέτες δείχνουν ότι η καρδιά περιέχει έναν πληθυσμό από αυτοανανεώσιμα βλαστικά κύτταρα.<sup>56,57</sup> Τα κύτταρα αυτά είναι θετικά για ποικίλους βλαστικούς ή προγονικούς γενετικούς δείκτες όπως είναι οι C-Kit, Sca-1, Isl-1 και οι ιδιότητες του πλευρικού πληθυσμού [Side Population (SP) Properties].<sup>58</sup>

Παρόλο που τα κύτταρα αυτά μπορούν να απομονωθούν σε μικρές ποσότητες από το ανθρώπινο μυοκάρδιο, έχουν την ικανότητα όταν ενεθούν στην περιοχή του εμφράγματος να προάγουν τον σχηματισμό των καρδιακών μυϊκών κυττάρων και να βελτιώνουν τη συσταλτική λειτουργία.<sup>59-62</sup>

Η δυναμικότητα αυτών των έμφυτων βλαστικών κυττάρων ως θεραπευτικά αυτόλογα βλαστοκύτταρα έχει εκτιμηθεί σε κλινικό επίπεδο και φαίνεται ότι οι κύριες ευεργετικές τους επιδράσεις πιθανώς οφείλονται στη νεοαγγείωση, όχι, όμως, στην αντικατάσταση των καρδιακών μυϊκών κυττάρων.<sup>63</sup>

Τέλος, ανάλογα με τον γενετικό δείκτη που φέρουν, μπορούν να χωριστούν σε πέντε ομάδες: (1) τα C-Kit θετικά κύτταρα, τα οποία μερικώς εκφράζουν καρδιακούς μεταγραφικούς παράγοντες Nkx2.5, GATA4, MEF2 και μπορούν να αυ-

τοανανεωθούν, να παράγουν νέους κλώνους και είναι πολυδύναμα,<sup>64</sup> (2) τα Sca-1 θετικά κύτταρα τα οποία εκφράζουν τα CD31, CD45, CD34, Flt-1 ή Flk-1 και μπορούν να δώσουν μυϊκά καρδιακά κύτταρα,<sup>65</sup> (3) τα SP κύτταρα που είναι πολύ θετικά στο Sca-1 και λιγότερο στα c-Kit, CD34 και CD45, και είναι ικανά να διαφοροποιηθούν σε καρδιακά μυϊκά κύτταρα,<sup>54</sup> (4) τα Isl-1 θετικά κύτταρα που δεν εκφράζουν τα c-Kit και Sca-1 αλλά είναι ικανά να εισαχθούν σε πλήρως διαφοροποιημένες καρδιακές κυτταρικές σειρές όταν συγκαλλιεργούνται με νεογνικά μυοκαρδιακά κύτταρα. Τα κύτταρα αυτά είναι ολοδύναμα και ικανά να δώσουν γένεση σε λεία μυϊκά και ενδοθηλιακά κύτταρα<sup>66</sup> και (5) οι καρδιοσφαίρες, δηλαδή αδιαφοροποίητα κύτταρα που αναπτύσσονται ως αυτοπροσκολλούμενα συμπλέγματα από ανακαλλιέργειες δειγμάτων βιοψίας ανθρώπινων μεταγεννητικών τμημάτων κοιλιών ή κόλπων ή καρδιών μυός (murine hearts), που είναι ικανές για μεγάλης διάρκειας αυτοανανέωση και διαφοροποίηση.<sup>67</sup>

### 3.3. Εξελίξεις στο ερευνητικό πεδίο σε παγκόσμιο επίπεδο

Προκειμένου να διαμορφωθεί μια πιο ολοκληρωμένη άποψη για τις δυνατότητες εφαρμογής των βλαστοκυττάρων σε ερευνητικό αλλά και κλινικό επίπεδο, θεωρήθηκε αναγκαίο αρχικά να γίνει μια γενική επισκόπηση της ερευνητικής πορείας τόσο σε διεθνές όσο και σε εθνικό επίπεδο, και κατόπιν να εξεταστούν τα πειραματικά αποτελέσματα που έχει δώσει μέχρι σήμερα η εφαρμογή τους, επικεντρώνοντας το ενδιαφέρον κυρίως στις καρδιαγγειακές παθήσεις.

3.3.1. Μια γενική ανασκόπηση – η έρευνα στην Ελλάδα. Όπως ήδη έχει αναφερθεί και στην αρχή της παρούσας εργασίας, η ενασχόληση των ερευνητών με τα βλαστοκύτταρα ξεκίνησε στα μέσα του 1800, όταν ανακαλύφθηκε ότι τα κύτταρα είναι τα βασικά δομικά μόρια της ζωής και ότι κάποια κύτταρα είχαν την ικανότητα να παράγουν άλλα κύτταρα. Στις αρχές του 1900 βρέθηκε ότι κάποια κύτταρα μπορούν να δώσουν κυτταρικά στοιχεία του αίματος<sup>7,8</sup> και από εκείνη τη στιγμή

η έρευνα στον τομέα των βλαστοκυττάρων εντάθηκε.

Οι έρευνες στις ΗΠΑ είχαν ως αποτέλεσμα αφενός την απομόνωση κυττάρων από την εσωτερική κυτταρική μάζα (inner cell mass) του πρώιμου εμβρύου και την ανάπτυξη των πρώτων σειρών εμβρυϊκών βλαστικών κυττάρων, που έγινε από την ομάδα του J. Thomson στο Πανεπιστήμιο του Wisconsin-Madison το 1998, και αφετέρου την απομόνωση γαμετικών κυττάρων από κύτταρα εμβρυϊκών ιστών των γονάδων, που έγινε από την ομάδα του J. Gearhart του Πανεπιστημίου Johns Hopkins.<sup>7,67</sup> Σήμερα στις ΗΠΑ η έρευνα στα βλαστοκύτταρα και την εφαρμογή τους στην κλινική πράξη έχει αυξηθεί δραστικά και οι ερευνητικές μελέτες που δημοσιεύονται κάθε χρόνο στα επιστημονικά περιοδικά είναι πολυάριθμες. Τα ενήλικα βλαστικά κύτταρα ήδη χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία πολλών σημαντικών ασθενειών όπως είναι οι καρδιοπάθειες και η λευχαιμία.<sup>7</sup> Επιπλέον, η έρευνα για τα εμβρυονικά βλαστικά κύτταρα στις ΗΠΑ στηρίζεται, κατά κύριο λόγο, στις ιδιωτικές, πολιτειακές και τοπικές χορηγίες, και μόλις κατά ένα μικρό ποσοστό στις ομοσπονδιακές επιχορηγήσεις.<sup>68</sup> Βασικός χρηματοδότης για τις έρευνες είναι τα National Institutes of Health (NIH).

Στο Ηνωμένο Βασίλειο, η έρευνα στα βλαστικά κύτταρα είναι ευρέως αναγνωρισμένη και επιχορηγούμενη, καθώς έχει καθοριστεί πλήρως το νομοθετικό πλαίσιο για ζητήματα που αφορούν στη λήψη και χρήση τους.<sup>68</sup>

Στον Καναδά το 2005 πάνω από πέντε εκατομμύρια δολάρια δόθηκαν για να γίνουν πειράματα, ώστε να εξεταστεί η χρήση των ενήλικων βλαστικών κυττάρων στην αντικατάσταση κυττάρων της καρδιάς, των πνευμόνων και των αγγείων.<sup>68</sup>

Στη Νότια Κορέα η έρευνα στα βλαστικά κύτταρα είναι πολύ ανεπτυγμένη λόγω της ευέλικτης πολιτικής επί του θέματος. Για τον λόγο αυτό, οι ερευνητές της ήταν ικανοί να παράγουν σε σύντομο χρονικό διάστημα και με επιτυχία βλαστοκύτταρα που ταιριάζουν γενετικά σε ασθενείς με διαφορετικά φυλετικά χαρακτηριστικά.

Η πρόοδος τους στη θεραπευτική κλωνοποίηση σημαίνει ότι μπορούν αποτελεσματικά να παράγουν βλαστοκύτταρα ειδικά «κατασκευασμένα» για κάθε άτομο, με χαμηλό κίνδυνο ανοσολογικής απόρριψης.<sup>68</sup>

Η Ελβετία έθεσε το ζήτημα της έρευνας των βλαστικών κυττάρων σε δημοψήφισμα με αποτέλεσμα να εγκριθεί η χρήση των αχρησιμοποίητων από την τεχνητή γονιμοποίηση βλαστικών κυττάρων.<sup>68</sup>

Η Ευρωπαϊκή Ένωση, αν και δεν χρηματοδοτεί άμεσα την έρευνα των βλαστικών κυττάρων καθόσον με αυτήν καταστρέφεται ή προκαλείται βλάβη του εμβρύου, χρηματοδοτεί, ωστόσο, άλλους τομείς βλαστοκυτταρικής έρευνας. Οι μεγαλύτεροι υποστηρικτές της έρευνας των βλαστοκυττάρων είναι το Ηνωμένο Βασίλειο, η Σουηδία και το Βέλγιο.

Στην Ελλάδα, η βιοϊατρική έρευνα αναφορικά με τα βλαστοκύτταρα, δεδομένου του μικρού χρονικού διαστήματος που διεξάγεται συστηματικά και με γνώμονα πάντα τις δημοσιεύσεις σε έγκυρα διεθνή περιοδικά, δύναται να θεωρηθεί ικανοποιητική. Η αναζήτηση στο PubMed δημοσιευμένων μελετών για τα βλαστοκύτταρα με χώρα προέλευσης την Ελλάδα, παραθέτει 341 δημοσιεύσεις οι οποίες καλύπτουν ευρύ φάσμα βλαστοκυτταρικής έρευνας, όπως τη δυναμική των βλαστοκυττάρων στην αναγεννητική ιατρική, στην πρόληψη και θεραπεία των καρδιαγγειακών νοσημάτων, στη θεραπεία του καρκίνου, στην επιγενετική. Την ίδια στιγμή δημοσιεύσεις κρατών όπως της Αγγλίας, δεν ξεπερνούν τις 441, ενώ οι 5635 δημοσιευμένες γαλλικές μελέτες και οι 8531 γερμανικές δύναται να εκληφθούν ως απλά ένας ικανοποιητικός αριθμός αν αναλογιστούμε ότι τα κράτη αυτά διαθέτουν αξιολογη ερευνητική παράδοση. Ενδιαφέρον είναι ότι το μεγαλύτερο μέρος της ερευνητικής αυτής δραστηριότητας διεξάγεται, κατά κύριο λόγο, από τα ελληνικά πανεπιστημιακά ιδρύματα –συμπεριλαμβανομένων και των νοσοκομείων που υπάγονται σε αυτά– με εξέχοντα, μεταξύ αυτών, το ΕΚΠΑ με περισσότερες από 100 δημοσιεύσεις. Αρκετές δημοσιεύσεις είναι το αποτέλεσμα συνεργατικών διατμηματικών ή και διατομεακών,

διαπανεπιστημιακών δράσεων, καθώς και δράσεων μεταξύ πανεπιστημίων και διαφόρων ιδρυμάτων, κέντρων, ιδιωτικών νοσοκομείων –αναφέρονται ενδεικτικά το ΙΙΒΕΑΑ, το ΕΚΒΕ «Αλέξανδρος Φλέμινγκ», το ΙΒΕΒ του Εθνικού Ιδρύματος Ερευνών, το Εργαστήριο Κυτταρικής & Μοριακής Νευροβιολογίας του Τμήματος Βιοχημείας του Ελληνικού Ινστιτούτου Παστέρ, το Νοσοκομείο «Υγεία», το ΕΚΕΦΕ Δημόκριτος, ενώ σημαντική είναι και η αυτόνομη παρουσία των τελευταίων.<sup>69</sup> Η διαρκώς ανοδική τάση της βιοϊατρικής έρευνας στο σύνολό της στην Ελλάδα κατά το χρονικό διάστημα 1995–2005 επισημαίνεται και στο δοκίμιο των Falagas et al.<sup>70</sup> Οι δημοσιευμένες μελέτες για θέματα που καλύπτουν εννέα βιοϊατρικές κατηγορίες, μεταξύ των οποίων βιολογία και βιοχημεία, μοριακή βιολογία, γενετική, ανέρχονται σε 3.844 το 2005 τη στιγμή που το 2000 ήταν μόλις 1.853 και το 1995 1.026, αν και, για τους συγγραφείς, η αύξηση αυτή δεν κρίνεται επαρκής για να στοιχειοθετηθεί δυναμική παρουσία της Ελλάδας στον διεθνή ερευνητικό στίβο, καθώς αντιπροσωπεύει μόλις το 0,20%, 0,36% και το 0,57% αντίστοιχα των δημοσιευμένων μελετών σε όλον τον κόσμο.

**3.3.2. Πειράματα σε ζώα.** Προκειμένου να μελετηθεί η δράση που έχουν τα διάφορα είδη των βλαστοκυττάρων στην αναγέννηση του μυοκαρδίου μετά από έμφραγμα ή καρδιακή ανεπάρκεια, χρειάστηκε να γίνουν διάφορα πειράματα σε ζώα. Αρχικά τα ζώα που χρησιμοποιήθηκαν ήταν τα ποντίκια. Οι έρευνες αυτές έδειξαν ότι τα μεσεγχυματικά κύτταρα είναι εκείνα που έχουν την ιδιότητα να οδηγούνται μέσω κάποιου άγνωστου ακόμα σηματοδοτικού μονοπατιού στο σημείο της βλάβης και να προκαλούν την αγγειογένεση και την αναγέννηση του καρδιακού μυός.<sup>71</sup>

Αργότερα μελέτες, κυρίως με μεσεγχυματικά βλαστικά κύτταρα<sup>72,73</sup> αλλά και με βλαστοκύτταρα του μυελού των οστών,<sup>74</sup> έγιναν σε χοίρους. Τα συγκεκριμένα πειράματα έδειξαν ότι τα μεσεγχυματικά κύτταρα φαίνεται να μεταναστεύουν στο μυοκάρδιο και να συμμετέχουν στην αναγέννησή του μετά από έμφραγμα, ενώ τα βλαστικά κύτταρα του μυελού των οστών δε φαίνεται να

ενεργοποιούνται μετά το έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Τέλος, το 2005, οι Silva GV et al έκαναν ένεση αλλογενών μεσεγχυματικών βλαστοκυττάρων στην ισχαιμική περιοχή του μυοκαρδίου σκύλων και παρατήρησαν ότι αυτά τα κύτταρα διαφοροποιούνται σε λεία μυϊκά κύτταρα και ενδοθηλιακά κύτταρα.<sup>75</sup>

**3.3.3. Εφαρμογές σε ανθρώπους.** Στις μέρες μας έχουν πραγματοποιηθεί πολλές κλινικές δοκιμές σε ανθρώπους για να καθοριστούν τα όρια δραστηριότητας και ασφάλειας στη θεραπεία των καρδιοπαθειών με τη χρήση των βλαστικών κυττάρων. Στο μεγαλύτερο μέρος αυτών των μελετών έχουν χρησιμοποιηθεί βλαστοκύτταρα από τον μυελό των οστών ή αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα με αρκετές μελέτες να επικεντρώνονται στους σκελετικούς μυοβλάστες. Από την άλλη, δεν εμφανίζεται καμία σχετική κλινική μελέτη με χρήση των ενδοκαρδιακών βλαστικών κυττάρων. Αυτό ίσως να συμβαίνει επειδή τα ενδογενή καρδιακά βλαστικά κύτταρα βρίσκονται σε πολύ μικρή ποσότητα στον καρδιακό ιστό.<sup>61,65,76</sup>

Μια πρώτη προσπάθεια έγχυσης αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου έγινε από τους Assmus B et al το 2002.<sup>77</sup> Στη συγκεκριμένη δοκιμή χρησιμοποιήθηκαν μη κλασματοποιημένα κύτταρα του μυελού των οστών έναντι ενός μίγματος αρχέγονων ερυθροκυττάρων με 90% αρχέγονα ενδοθηλιακά κύτταρα και έγινε σύγκριση με εικονικό μίγμα σε ασθενείς που είχαν υποστεί οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Η έγχυση των κυττάρων μέσω της στεφανιαίας αρτηρίας έγινε στους ασθενείς τέσσερις μέρες μετά το έμφραγμα. Η διαδικασία της έγχυσης εφαρμόζεται ώστε να μεγιστοποιηθεί η μετανάστευση και η προσκόλληση των κυττάρων.<sup>78</sup> Στους τέσσερις μήνες που ακολούθησαν παρουσιάστηκε σημαντική βελτίωση στο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας και παρατηρήθηκε συσταλτική κίνηση στο γειτονικό τοίχωμα της εμφραγματικής περιοχής μεταξύ των ασθενών που τους χορηγήθηκαν κύτταρα από τον μυελό των οστών ή αρχέγονα ερυθροκύτταρα.<sup>77</sup>

Στα ίδια σχετικά αποτελέσματα κατέληξαν και οι Meyer GP et al. Η συγκεκριμένη έρευνα αφορούσε σε εξήντα τυχαίους ασθενείς που είτε έλαβαν θεραπεία με μονοπύρηνια κύτταρα από τον μυελό των οστών είτε ακολούθησαν τη συνηθισμένη αγωγή που εφαρμόζεται μετά από αρτηριακή εμβολή. Η θεραπεία δόθηκε στους ασθενείς οκτώ μέρες μετά την εμβολή. Το αποτέλεσμα, μετά από έξι μήνες, ήταν να παρουσιαστεί βελτίωση στη συσταλτικότητα στην περιοχή της αριστερής κοιλίας και μια γενική αύξηση στο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας. Πάντως, μετά το πέρας μεγαλύτερου χρονικού διαστήματος παρατηρήθηκε μια στατιστικά μη σημαντική ελάττωση του εν λόγω κλάσματος.<sup>79,80</sup> Παρόμοια φαίνεται να είναι και τα αποτελέσματα σε μελέτες όπου οι ασθενείς παρουσιάζουν πιο εκτεταμένο έμφραγμα και η ελαττωμένη συσταλτικότητα της καρδιάς ήταν περισσότερο σοβαρή. Σε αυτές τις περιπτώσεις φαίνεται ότι η θεραπεία με βλαστοκύτταρα έχει περισσότερα οφέλη και οι ευεργετικές επιδράσεις τείνουν να παραμένουν για πολύ περισσότερο.<sup>81-84</sup>

Η αποτελεσματικότητα μιας θεραπείας με κύτταρα του μυελού των οστών ή αρχέγονα ερυθροκύτταρα αξιολογήθηκε και στην περίπτωση της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας. Ο αυξημένος επιπολασμός της ασθένειας πιστεύεται ότι οφείλεται εν μέρει στην αυξημένη συχνότητα των ισχαιμικών καρδιακών επεισοδίων.<sup>85</sup> Όπως προαναφέρθηκε, στην περιοχή του μυοκαρδίου που υπέστη το έμφραγμα σχηματίζεται στο τέλος ουλώδης συνδετικός ιστός.<sup>78,86</sup> Οι Assmus B et al προσπάθησαν να συγκρίνουν την αποτελεσματικότητα των κυττάρων από τον μυελό των οστών και των αρχέγονων ερυθροκυττάρων σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιακή ανεπάρκεια. Στην έρευνά τους συμμετείχαν εβδομήντα πέντε ασθενείς που πριν τρεις μήνες είχαν υποστεί οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Αφού ταξινομήθηκαν σε τρεις ομάδες, τους εγχύθηκαν τα κύτταρα μέσω της στεφανιαίας αρτηρίας η οποία τροφοδοτεί το αριστερό τμήμα της καρδιάς. Μετά από τρεις μήνες οι ασθενείς που έλαβαν τα κύτταρα του μυελού των οστών παρουσίασαν βελτίωση στο κλάσμα εξώθησης σε σχέση με εκείνους που

έλαβαν αρχέγονα ερυθροκύτταρα και, επιπλέον, βελτιώθηκε και η συσταλτικότητα.<sup>84</sup>

Φυσικά στην περίπτωση της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας ως κυτταρική πηγή μπορεί να χρησιμοποιηθεί και η σκελετική μυοβλάστη.<sup>87</sup> Η πρώτη δοκιμή χρήσης σκελετικών μυοβλαστών στη θεραπεία για την καρδιακή ανεπάρκεια αφορούσε σε ενενήντα επτά περιπτώσεις ασθενών στους οποίους χορηγήθηκαν διεπικαρδιακές ενέσεις που περιείχαν μυοβλάστες. Παρόλο που δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές αλλαγές μετά από την εφαρμογή των μυοβλαστών, εκτός από μια βελτίωση στο κλάσμα εξώθησης, εντούτοις, οι τελικοί διαστολικοί και συστολικοί δείκτες παρουσίασαν σημαντική μείωση.<sup>88,89</sup>

#### **4. Υπάρχει μέλλον στη θεραπεία καρδιακών νοσημάτων με βλαστοκύτταρα;**

Φαίνεται ότι η ανακάλυψη των βλαστικών κυττάρων έδωσε μια νέα ώθηση στη βιοϊατρική έρευνα. Πράγματι, η εφαρμογή των βλαστοκυττάρων φαίνεται να έχει πολύ θετικά αποτελέσματα ως προς τη βελτίωση της καρδιακής λειτουργίας αλλά και την αναγέννηση του νεκρωμένου μυοκαρδίου.

Από τις μέχρι τώρα μελέτες πάνω στη χρήση των βλαστικών κυττάρων για τη θεραπεία των νοσημάτων της καρδιάς φαίνεται ότι δεν έχουν ακόμα διευκρινιστεί σημαντικά σημεία.

Προκειμένου να είναι εφικτή η ασφαλής χρήση των βλαστοκυττάρων στη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών, πρέπει, αρχικά, να διευκρινιστούν τα βιοχημικά μονοπάτια που καθορίζουν την καρδιακή λειτουργία και, κατόπιν, να εξηγηθούν οι μηχανισμοί με τους οποίους τα συγκεκριμένα αρχέγονα κύτταρα μπορούν να διαφοροποιούνται και να ανανεώνονται.

Επιπρόσθετα, ένα θέμα που πρέπει να διευκρινιστεί είναι η αιτία που κάνει αυτά τα κύτταρα να μεταναστεύουν στους ιστούς που τα έχουν ανάγκη, καθώς και τι είναι αυτό που τα ενεργοποιεί. Αν όλα αυτά τα ζητήματα διευκρινιστούν, τότε σίγουρα η χρήση των βλαστικών κυττάρων στη θεραπεία καρδιακών νοσημάτων διαγράφεται ευοίωνη.

## Βιβλιογραφία

- World Health Organization (WHO) (ed) *Cardiovascular diseases (CVD's)*. Fact Sheet. January 2011, 317
- ΙΙΒΕΑΑ (Επιμ). *Τράπεζα Μεσεγγυματικών Κυττάρων. Κυτταρικές Θεραπείες – Ανοσογενετική*. ΙΙΒΕΑΑ, Αθήνα, 2010
- Maximov A. The lymphocyte as a stem cell, common to different blood elements in embryonic development and during the post-fetal life of mammals. Originally in German: *Folia Haematolog* 1909, 5:125–134. English translation: *Cell the transplant* 2009, 1.e.000032.01.doi:10.3205/ctt-2009-en-000032.01
- Konstantinov IE. In search of Alexander A. Maximov: the man behind the Unitarian theory of hematopoiesis. *Perspect Biol Med* 2000, 43:269–276
- Novik AA, Ionova TI, Gorodokin G et al. The Maximow 1909 centenary: A reappraisal. *Cellul Ther Transplant* 2009, 1:31–34
- Mazzarello P. A unifying concept: the history of cell theory. *Nat Cell Biol* 1999, 1:E13–E15
- Mukhopadhyay CS, Tokas J, Mathur PD. Prospects and Ethical Concerns of Embryonic Stem Cells Research – A Review. *Veterinary World* 2011, 4:281–286
- Kumar R, Sharma A, Pattnaik AK et al. Stem cells: An overview with respect to cardiovascular and renal disease. *J Nat Sc Biol Med* 2010, 1:43–52
- ISSCR (ed) *Patient handbook on stem cell therapies. Appendix I of the guidelines for the clinical translation of stem cells*. 3 December, 2008
- EuroStemCell (ed) *About stem cells*. Retrieved in 2011 from [http://archive.eurostemcell.org/Outreach/outreach\\_about\\_stem\\_cells.htm](http://archive.eurostemcell.org/Outreach/outreach_about_stem_cells.htm)
- National Institutes of Health (NIH) (ed) What are stem cells? Frequently asked questions (FAQs). In: *Stem Cell Information*. Bethesda, MD National Institutes of Health, US Department of Health and Human Services, 2010
- International Society for Stem Cell Research (ISSCR) (ed) *Glossary of stem cell related terms*. Available at [http://www.isscr.org/Glossary\\_of\\_Stem\\_Cell\\_Related\\_Term.htm](http://www.isscr.org/Glossary_of_Stem_Cell_Related_Term.htm)
- ΒιοΓενετική (επιμ) *Βλαστικά κύτταρα του πολφικού ιστού των δοντιών. Γενικές πληροφορίες για τα βλαστικά κύτταρα*. Ανακτήθηκε το 2011 από την <http://www.biogenetics.gr/toothstemcells.htm>
- Βιδάλη Τ, Μανωλάκου Κ. Έκθεση για τη χρήση των βλαστοκυττάρων στη βιοϊατρική έρευνα και την κλινική ιατρική. Δρακοπούλου Μ (Επιμ.) *Θέσεις για σύγχρονα προβλήματα: Κείμενα 2000–2007*. Εθνική Επιτροπή Βιοηθικής. Εθνικό Τυπογραφείο, Αθήνα, 2007:47–64
- Schöler HR. The potential of stem cells. An inventory. In: Knoepffler N, Schipanski D, Sorgner SL (eds) *Human Biotechnology as Social Challenge*. Ashgate Publishing, 2007:27–40
- Faustino GM, Gattass M, Rehen S et al. *Automatic embryonic stem cells detection and counting method in fluorescence microscopy images*. Proceedings of the sixth IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: from Nano to Macro, IEEE Press Piscataway, NJ, USA, 2009:799–802
- Yu J and Thomson JA. Embryonic Stem Cells. In: *Regenerative medicine department of health and human services*. August 2006, 1–12
- Doss MX, Koehler CI, Glasel C et al. Embryonic Stem Cells: A promising tool for cell replacement therapy. *J Cell Mol Med* 2004, 8:465–473
- US Department of Health and Human Services and National Institutes of Health (eds) *Stem Cells Basics. A Primer*. USA, 2009
- National Institutes of Health (NIH). *Stem Cells Scientific Progress and Future Research Directions*. Report Prepared by the NIH. June 2001
- Kadareit S. *Adult stem cells*. ISSCR. Available at [http://www.isscr.org/public/Adult\\_SC.pdf](http://www.isscr.org/public/Adult_SC.pdf)
- Ελληνική Αιματολογική Εταιρεία (Εκδ.) *Μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων*. Ανακτήθηκε το 2010 από την <http://www.eae.gr/new/isagogika.asp>
- ΙΙΒΕΑΑ (Επιμ.) *Ελληνική Τράπεζα Ομφαλοπλακουντιακού αίματος. Δωρεά Ομφαλοπλακουντιακού αίματος. Μια ανεκτίμητη προσφορά ζωής*. ΙΙΒΕΑΑ, 2010
- Gazit Z, Pelled G, Sheyn D et al. Mesenchymal Stem Cells. In: Atala A, Lanza R, Thomson JA et al (eds) *Principles of regenerative medicine*. 2nd ed. Elsevier Inc, UK, 2010:285–304
- Lifeline (ed) *Τι είναι τα μεσεγγυματικά βλαστικά κύτταρα και τα αγγειακά ενδοθηλιακά προγονικά κύτταρα*; Ανακτήθηκε το 2010 από την <http://www.lifelinecordblood.com/cgibin/hweb?-A=941&-V=protocol>
- Abdallah BM, Kassem M. Human mesenchymal stem cells: from basic biology to clinical applications. *Gene Ther* 2008, 15:109–116
- Potten CS, Wilson JW. The development of epithelial stem cell concepts. In: Lanza R, Gearhart J, Hogan B et al (eds) *Essentials of stem cell biology*. Elsevier Inc, UK, 2006:11–21
- International Society for Stem Cells Research (ISSCR) (ed) *Stem cell facts. The Next Frontier?* ISSCR 2010
- Goldthwaite CA. *The Promise of Induced Pluripotent Stem Cells (iPSCs)*. Regenerative Medicine Department of Health and Human Services, 2006:97–104
- Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M et al. Heart disease and stroke statistics-2009 update: A report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Subcommittee. *Circulation* 2009, 119:480–486
- Ranshoff KJ, Wu JC. Advances in cardiovascular molecular imaging for tracking stem cell therapy. *Thromb Haemost* 2010, 104:13–22
- Segers VF, Lee RT. Stem-cell therapy for cardiac disease. *Nature* 2008, 451:937–942
- Borchardt TB. Cardiovascular regeneration in non-mammalian model systems: What are the differences between newts and man? *Thromb Haemost* 2007, 98:311–318
- Miller LW and Missov ED. Epidemiology of heart failure. *Cardiol Clin* 2001, 19:547–555
- Ott HC, Davis BH, Taylor DA. Cell Therapy for heart failure-muscle, bone marrow, blood and cardiac-derived stem cells. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2005, 17:348–360

36. Shi C, Li Q, Zhao Y et al. Stem-cell-capturing collagen scaffold promotes cardiac tissue regeneration. *Biomaterials* 2011, 32: 2508–2515
37. McMurray JJ, Pfeffer MA. “Heart failure”. *Lancet* 2005, 365:1877–1889
38. Sanchez-Lazaro IJ, Almenar L, Reganon E et al. Inflammatory markers in stable heart failure and their relationship with functional class. *Int J Cardiol* 2007, 129:388–393
39. Alonso-Martinez JL, Llorente-Diez B, Echegaray-Agara M et al. C-reactive protein as a predictor of improvement and readmission in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2002, 4:331–336
40. Nabata A, Kuroki M, Ueba H et al. C-reactive protein induces endothelial cell apoptosis and matrix metalloproteinase-9 production in human mononuclear cells: Implications for the destabilization of atherosclerotic plaque. *Atherosclerosis* 2008, 196:129–135
41. Griselli M, Herbert J, Hutchinson WL et al. C-reactive protein and complement are important mediators of tissue damage in acute myocardial infarction. *J Exp Med* 1999, 190:1733–1739
42. Pepys MB, Hirschfield GM, Tennent GA et al. Targeting C-reactive protein for the treatment of cardiovascular disease. *Nature* 2006, 440:1217–1221
43. Nakou ES, Liberopoulos EN, Milionis HJ et al. The role of C-reactive protein in atherosclerotic cardiovascular disease: an overview. *Curr Vasc Pharmacol* 2008, 6:258–270
44. Satoh M, Minami Y, Takahashi Y et al. Immune modulation: role of the inflammatory cascade in the failing human heart. *Curr Heart Fail Rep* 2008, 5:69–74
45. Ichim TE, Solano F, Lara F et al. Combination stem cell therapy for heart failure. *Interl Arch Med* 2010, 3:1–10
46. Satoh S, Oyama J, Suematsu N et al. Increased productivity of tumor necrosis factor-alpha in helper T cells in patients with systolic heart failure. *Int J Cardiol* 2006, 111:405–412
47. Conraads VM, Bosmans JM, Schuerwegh AJ et al. Intracellular monocyte cytokine production and CD14 expression are up-regulated in severe vs mild chronic heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2005, 24: 854–859
48. Yang Z, Linden J, Berr SS et al. Timing of adenosine 2A receptor stimulation relative to reperfusion has differential effects on infarct size and cardiac function as assessed in mice by MRI. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008, 295:2328–2335
49. Yang Z, Day YJ, Toufeksian MC et al. Myocardial infarct-sparing effect of adenosine A2A receptor activation is due to its action on CD4<sup>+</sup> T-lymphocytes. *Circulation* 2006, 114:2056–2064
50. Jennings RB and Reiner KA. The cell biology of acute myocardial ischemia. *Annu Rev Med* 1991, 42:225–246
51. Mignone JL, Kreutziger KL, Paige SL et al. Cardiogenesis from human embryonic stem cells-mechanisms and applications. *Circulat J* 2010, 74:2517–2526
52. Zweigerdt R. The art of cobbling a running pump – Will human embryonic stem cells mend broken hearts? *Semin Cell Development Biol* 2007, 18:794–804
53. Bergmann O, Bhardwaj RD, Bernard S et al. Evidence for cardiomyocyte renewal in humans. *Science* 2009, 324:98–102
54. Guan K, Hasenfuss G. Do stem cells in the heart truly differentiate into cardiomyocytes? *J Mol Celi Cardiol* 2007, 43: 377–387
55. Dimarakis I, Habib NA and Gordon MYA. A dult bone marrow-derived stem cells and the injured heart: just the beginning? *Eur J Cardiothor Surg* 2005, 28:665–676
56. Boyle AJ, Schulman SP, Hare JM et al. Is stem cell therapy ready for patients? Stem cell therapy for cardiac repair. *Circulation* 2006, 114: 339–352
57. Mirotsov M, Jayawardena TM, Schmeckpeper J et al. Paracrine mechanisms of stem cell reparative and regenerative actions in the heart. *J Mol Cellular Cardiol* 2011, 50:280–289
58. Barile L, Messina E, Giacomello A et al. Endogenous Cardiac Stem Cells. *Progr Cardiovasc Diseas* 2007, 50:31–48
59. Rota M, Padin-Iruegas ME, Misao Y et al. Local activation or implantation of cardiac progenitor cells rescues scarred infarcted myocardium improving cardiac function. *Circ Res* 2008, 103: 107–116
60. Goldthwaite CA. *Mending a broken heart: Stem cells and cardiac repair*. Regenerative Medicine Department of Health and Human Services, 2006:57–65
61. Messina E, De Angelis L, Frati G et al. Isolation and expansion of adult cardiac stem cells from human and murine heart. *Circ Res* 2004, 95:911–921
62. Smith RR, Barile L, Cho HC et al. Unique phenotype of cardiospheres derived from human endomyocardial biopsies. *Circulation* 2005, 112(Suppl II):II–51
63. Van Vliet P, Rocco M, Smits AM et al. Progenitor cells isolated from human heart: a potential cell source for regenerative therapy. *Neth Heart J* 2008, 16:163–169
64. Beltrani AP, Barlucchi L, Torella D et al. Adult cardiac stem cells are multipotent and support myocardial regeneration. *Cell* 2003, 114:763–776
65. Oh H, Bradfute SB, Gallardo TD et al. Cardiac progenitor cells from adult myocardium: homing, differentiation and fusion after infarction. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003, 100:12313–12318
66. Moretti A, Caron L, Nakano A et al. Multipotent embryonic isl-1progenitor cells lead to cardiac, smooth muscle and endothelial cell diversification. *Cell* 2006, 127:1151–1165
67. All About Popular Issues (ed) *History of Stem Cell Research: What is the history of stem cell research?* Retrieved in 2010 from. <http://www.allaboutpopularissues.org/history-of-stem-cell-research-faq.htm>
68. Mumaghan I. Stem Cell Research Around the World (updated 18 October 2010). Retrieved in 2010 from <http://www.explorstemcells.co.uk/StemCellResearchAroundWorld.html>
69. US National Library of Medicine. National Institutes of Health. PubMed. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
70. Falagas ME, Zarkadoulia EA, Bliziotis IA et al. Science in Greece: from the age of Hippocrates to the age of the genome. *Essay. FASEB J* 1996, 20:1946–1950
71. Toma C, Pittenger MF, Cahill KS et al. Human mesenchymal stem cells differentiate to a cardiomyocyte phenotype in the adult murine heart. *Circulation* 2002, 105:93–98
72. Amado LC, Saliaris AP, Schuleri KH et al. Cardiac repair with intramyocardial injection of allogeneic mesenchymal stem cells after myocardial infarction. *PNAS* 2005, 102:11474–11479

73. Kraitchman DL, Heldman AW, Atalar E et al. *In vivo* magnetic resonance imaging of mesenchymal stem cells in myocardial infarction. *Circulation* 2003, 107:2290–2293
74. Forest VF, Tirouvanzian AM, Perigaud C et al. Cell distribution after intracoronary bone marrow stem cell delivery in damaged and undamaged myocardium: implications for clinical trials. *Stem Cell Re Ther* 2010, 1:1–11
75. Silva GV, Litovsky S, Assad JAR et al. Mesenchymal stem cells differentiate into an endothelial phenotype, enhance vascular density and improve heart function in a canine chronic ischemia model. *J Am Heart Assoc* 2005, 111:150–156
76. Dawn B and Bolli R. Cardiac progenitor cells: the revolution continues. *Circ Res* 2005, 97:1080–1082
77. Assmus B, Schaschinger V, Teupe C et al. Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction (TOPCASE-AMI). *Circulation* 2002, 106:9–17
78. Wollert KC and Drexler H. Clinical applications of stem cells for the heart. *Circ Res* 2005, 96:151–163
79. Meyer GP, Wollert KC, Lotz J et al. Intracoronary bone marrow cell transfer after myocardial infarction: eighteen months' follow-up data from the randomized, controlled BOOST (BOne marrOw transfer to enhance ST-elevation infarct regeneration) trial. *Circulation* 2006, 113:1287–1294
80. Meyer GP, Wollert RC, Lotz J et al. Intracoronary bone marrow cell transfer after myocardial infarction: 5-year follow-up from the randomized-controlled BOOST trial. *Eur Heart J* 2009, 30: 2978–2984
81. Schachinger V, Assmus B, Britten MB et al. Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction-Final one year results of the TOPCARE-AMI trial. *J Am Coll Cardiol* 2004, 8:1690–1699
82. Schaschinger V, Erbs S, Elsasser A et al. Intracoronary bone marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction (REPAIR-AMI trial). *N Engl J Med* 2006, 355:1210–1221
83. Tendera M, Wojakowski W, Ruzytto W et al. Intracoronary infusion of bone marrow-derived selected CD34<sup>+</sup> CXCR4<sup>+</sup> cells and non-selected mononuclear cells in patients with acute STEMI and reduced left ventricular ejection fraction: results of randomized, multicentre Myocardial Regeneration by Intraco. *Eur Heart J* 2009, 30:1313–1321
84. Assmus B, Honold J, Schachinger V et al. Transcoronary transplantation of progenitor cells after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006, 355:1222–1232
85. Braunwald E. Cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concerns and opportunities. *N Engl J Med* 1997, 337:1360–1369
86. Sutton MG and Sharpe N. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: pathophysiology and therapy. *Circulation* 2000, 101:2981–2988
87. Menasche P, Hagege AA, Vilquin JT et al. Autologous skeletal myoblast transplantation for severe postinfarction left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2003, 41:1078–1083
88. Menasche P, Alfieri O, Janssens S et al. The myoblast autologous grafting in ischemic cardiomyopathy (MAGIC) trial: first randomized placebo-controlled study of myoblast transplantation. *Circulation* 2008, 117:1189–1200
89. Soejitno A, Wihandani DM, Tuty Kuswardhani RA. Clinical applications of stem cell therapy for regenerating the heart. *Acta Med Indones* 2010, 42:243–257

Υποβλήθηκε 17.02.2011  
Εγκρίθηκε 10.03.2011

Προγνωστική και βιολογική  
σημασία του βαθμού  
διαφοροποίησης  
(grade of differentiation)  
στον καρκίνο  
του παχέος εντέρου

Π.Χ. Παπαγιώργης,<sup>1</sup> Α.Ε. Ζίζη<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Χειρουργικό Τμήμα, «Ιατρικό Κέντρο» Αθηνών, Αθήνα, <sup>2</sup>Παθολογοανατομικό Εργαστήριο, ΓΝ Πειραιά, «Τζάνειο» Πειραιάς

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ** Οι καρκίνοι του παχέος εντέρου διακρίνονται –με βάση τον βαθμό διαφοροποίησης (grade) του επιθηλίου του όγκου– σε νεοπλασμάτα καλής, μέτριας και πτωχής διαφοροποίησης. Το grade αποτελεί ένα μέτρο της βιολογικής συμπεριφοράς και επιθετικότητας του όγκου, και επομένως αναμένεται να έχει αξιόλογη επίπτωση στην έκβαση της νόσου. Τέτοια επίπτωση έχει πράγματι διαπιστωθεί, αν και το μέγεθός της υπολείπεται αυτής του σταδίου της νόσου. Ανεξαρτήτως αυτού, το grade επηρεάζει τις θεραπευτικές αποφάσεις σε τουλάχιστον δύο κατηγορίες ασθενών: σε αυτούς με υποβλεννογόνιους όγκους (T1) –που διαγνώστηκαν με πολυπεκτομή– και σε αυτούς που υποβλήθηκαν σε θεραπευτική επέμβαση για νόσο σταδίου II. Και στις δύο περιπτώσεις, η διαπίστωση πτωχής διαφοροποίησης αποτελεί κριτήριο (απόλυτο στην πρώτη και σχετικό στη δεύτερη) για πρόσθετη θεραπεία (κολοεκτομή ή χημειοθεραπεία αντίστοιχα). Το grade συνδέεται στενά με το στάδιο αλλά και την εντόπιση του όγκου (όγκοι πτωχής διαφοροποίησης παρατηρούνται συχνότερα σε προχωρημένα στάδια και στο δεξιό κόλο). Επίσης συσχετίζεται με γενετικούς μηχανισμούς (η πτωχή διαφοροποίηση είναι συχνότερη σε όγκους με τον ογκογενετικό μηχανισμό MSI), αλλά και με

The prognostic  
and biologic significance  
of tumor grade  
in colorectal cancer

P.Ch. Papagiorgis,<sup>1</sup> A.E. Zizi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Surgery, Athens “Medical Center”, Athens, <sup>2</sup>Department of Pathology, “Tzaneio” General Hospital of Piraeus, Piraeus, Greece

**ABSTRACT** Colorectal cancers are divided into well, moderately and poorly differentiated on the basis of the degree of tumor differentiation (grade). Since grade is a measure of tumor biological behaviour and aggressiveness is expected to display a considerable impact on the outcome of the disease. Such impact has been actually ascertained, although the magnitude of its significance was less strong than that found for disease stage. Despite this, grade status influences treatment decisions in at least two patient categories: those with submucosal (T1) tumors –diagnosed after polypectomy– and those underwent curative resection for stage II disease. In both cases, poor differentiation is considered a criterion (absolute for the former and relative for the latter category) for additional therapy (i.e. colectomy or chemotherapy respectively). Grade is closely connected with both disease stage and tumor location (poor grade is more commonly observed in advanced and proximal cancers) with genetic mechanisms (the frequency of poor grade is higher in the MSI tumorigenic pathway) and with particular molecular markers (Bcl-2, Ki-67, p53). The potential clinical utility of these associations needs to be determined in future studies intending to estab-

συγκεκριμένους μοριακούς δείκτες (*Bcl-2*, *Ki-67*, *p53*). Η κλινική σημασία αυτών των συσχετίσεων χρειάζεται να διευκρινιστεί σε μελλοντικές έρευνες με στόχο την καθιέρωση εξατομικευμένων θεραπευτικών εφαρμογών με βάση το ιστολογικό και μοριακό *profile* του όγκου.

**Λέξεις ευρετηρίου** Καρκίνος παχέος εντέρου, βαθμός διαφοροποίησης, πρόγνωση, ογκογενετικοί μηχανισμοί.

*Αλληλογραφία:* Π.Χ. Παπαγιώργης, Νεοσοίκων 35, 185 36 Πειραιάς  
e-mail: ppapagiorg@teiath.gr

*lish individualized treatments based on tumor's histological and molecular status.*

**Key words** Colorectal cancer, grade of differentiation, prognosis, tumorigenic mechanisms.

*Corresponding author:* P.Ch. Papagiorgis, 35 Neosoikon street, GR-185 36 Piraeus, Greece  
e-mail: ppapagiorg@teiath.gr

## 1. Εισαγωγή

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου αποτελεί μια από τις συχνότερες κακοήθειες νεοπλασίες και επίσης βρίσκεται στις πρώτες θέσεις του πίνακα θνησιμότητας από κακοήθεια.<sup>1,2</sup>

Αν και το στάδιο (δηλαδή ο βαθμός επέκτασης της νόσου) θεωρείται μέχρι σήμερα ο βασικός προγνωστικός παράγοντας που καθορίζει την έκβαση αλλά και τις θεραπευτικές αποφάσεις, ωστόσο η επίπτωση άλλων παραμέτρων –κλινικοπαθολογικών (ηλικία, εντόπιση όγκου, απόφραξη, διάτρηση, αριθμός μεταγγίσεων) ή μοριακών (CEA και άλλοι μοριακοί δείκτες)– δε θα πρέπει να αγνοείται.<sup>1,3–5</sup> Μεταξύ αυτών, δεσπόζουσα θέση κατέχει ο βαθμός διαφοροποίησης του όγκου (grade of differentiation).<sup>1,3,4</sup>

Η προγνωστική αξία του grade οφείλεται στην άμεση συσχέτισή του με στοιχεία της βιολογικής συμπεριφοράς του όγκου όπως η διηθητικότητα, το ίδιο το στάδιο αλλά και οι μηχανισμοί καρκινογένεσης.<sup>4,6–8</sup>

Είναι επομένως αυτονόητη η σημασία της ακριβούς ταξινόμησης του ορθοκολικού καρκίνου με βάση τον βαθμό κυτταρικής διαφοροποίησης, αλλά και η λεπτομερής διερεύνηση των πιο πάνω συσχετίσεων, όπως επίσης κι ο καθορισμός της ακριβούς επίπτωσης που έχει η μεταβολή του grade στην έκβαση της νόσου.

## 2. Ταξινομήσεις του grade

### 2.1. Γνωστές ταξινομήσεις

Το 1925 ο Broders<sup>9</sup> πρότεινε ένα σύστημα κατάταξης των αδενοκαρκινωμάτων του παχέος εντέρου ανάλογα με τον βαθμό κυτταρικής διαφοροποίησής τους:

*Grade 1:* Ποσοστό >75% του όγκου από διαφοροποιημένο επιθήλιο.

*Grade 2:* Ποσοστό 50–75% του όγκου από διαφοροποιημένο επιθήλιο.

*Grade 3:* Ποσοστό 25–50% του όγκου από διαφοροποιημένο επιθήλιο.

*Grade 4:* Ποσοστό <25% του όγκου από διαφοροποιημένο επιθήλιο.

Κατά καιρούς προτάθηκαν διάφορες τροποποιήσεις του συστήματος του Broders, στηριζόμενες σε ένα ευρύ φάσμα κριτηρίων (αρχιτεκτονική του όγκου, λεμφαδενική συμμετοχή, διηθητικότητα, απώλεια πολικότητας πυρήνα, μέγεθος πυρήνα, έκκριση βλέννης κ.ά.). Καμία από αυτές δε φαίνεται να πλεονεκτεί σαφώς έναντι του Broders.<sup>10</sup>

Ωστόσο, την τελευταία τριακονταετία έχει καθιερωθεί μία απλούστερη εκδοχή της κατά Broders κατάταξης περιορίζοντας τα βαθμολογικά στάδια (Grades) σε τρία αντί των τεσσάρων του Broders (πίν. 1):

**Πίνακας 1.** Κατάταξη αδενοκαρκινωμάτων παχέος εντέρου με βάση τον βαθμό κυτταρικής διαφοροποίησης (grade) – WHO classification

Κατηγορία	Ποσοστό διαφοροποίησης*	Κύρια χαρακτηριστικά
Όγκοι καλής διαφοροποίησης	>75%	Σχεδόν άθικτη αδενική δομή με παρουσία λοβίων και σωληνίσκων <sup>β</sup>
Όγκοι μετρίως διαφοροποίησης	50–75%	Στοιχεία κατάρρευσης της αδενικής δομής με διάτρητη (ηθμοειδή) εικόνα <sup>β</sup>
Όγκοι πτωχής διαφοροποίησης ή αδιαφοροποίητοι	<50%	Μικρές ανώμαλες συσσωρεύσεις επιθηλιακών κυττάρων, ή με τη μορφή δοκίδων και νησίδων, ή σπανιότερα παρουσία μεμονωμένων κυττάρων δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου (signet ring) <sup>11</sup>

\*Με κριτήριο την ύπαρξη διακριτών αδενικών δομών που μοιάζουν με το φυσιολογικό αδενικό επιθήλιο<sup>11,12</sup>

*Grade 1:* Καλώς διαφοροποιημένα αδενοκαρκινώματα (well differentiated).

*Grade 2:* Μετρίως διαφοροποιημένα αδενοκαρκινώματα (moderately differentiated).

*Grade 3:* Πτωχά διαφοροποιημένα αδενοκαρκινώματα ή και αδιαφοροποίητα (poorly differentiated or undifferentiated).

Η τροποποίηση αυτή είναι πρακτικότερα εφαρμόσιμη και έχει επικρατήσει καθώς αποτελεί οδηγία του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (World Health Organization, WHO).<sup>11</sup> Σύμφωνα με αυτή, ως όγκοι πτωχής διαφοροποίησης (poor differentiation) χαρακτηρίζονται όσοι εμφανίζουν αδενικές δομές σε ποσοστό <50% της έκτασής τους.

Σε μια ακόμα απλούστερη κατάταξη, οι όγκοι διακρίνονται σε δύο μόνον κατηγορίες:<sup>12,13</sup>

Όγκοι *low grade*: Καλώς ή μετρίως διαφοροποιημένοι.

Όγκοι *high grade*: Πτωχά διαφοροποιημένοι ή αδιαφοροποίητοι.

Και σε αυτή την κατάταξη (που προτιμάται σε μελέτες της προγνωστικής σημασίας του grade), ο διαχωρισμός γίνεται πάλι με βάση το ποσοστό σχηματισμού διαφοροποιημένων αδενικών δομών (< ή >50%).<sup>12</sup>

## 2.2. Ιστολογικοί τύποι όγκου και συσχέτιση με το grade

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι οι πιο πάνω ταξινομήσεις αφορούν αποκλειστικά στο grade, ανεξάρτητα από τον ιστολογικό τύπο του καρκίνου (αδενοκαρκίνωμα ή άλλος τύπος). Με βάση πάλι τις οδηγίες του WHO, διακρίνονται αρκετοί ιστολογικοί τύποι του ορθοκολικού καρκίνου, από

τους οποίους σχετικά συχνότεροι (μετά από το αδενοκαρκίνωμα) είναι οι όγκοι τύπου «σφραγιστήρος δακτυλίου» (signet ring) και τα βλενώδη αδενοκαρκινώματα (mucinous carcinomas).<sup>11,12</sup> Κοινό στοιχείο είναι η παρουσία βλέννης, σε μεμονωμένα –χαρακτηριστικά διογκωμένα– κύτταρα (signet ring) για την πρώτη κατηγορία (ενδοκυττάρια βλέννη) και σε πολλαπλές συσσωρεύσεις (clusters) ή λίμνες (lakes) βλέννης για τη δεύτερη κατηγορία (εξωκυττάρια βλέννη). Και στις δύο περιπτώσεις το ποσοστό του όγκου που εμφανίζει αυτά τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά θα πρέπει να είναι >50%.<sup>12</sup> Τα signet ring νεοπλασμάτα θεωρείται ότι υπάγονται στην κατηγορία των όγκων high grade λόγω μορφολογικών αλλά και βιολογικών και γενετικών ομοιοτήτων.<sup>6,12</sup> Αντίθετα, υπάρχουν σοβαρές αντιρρήσεις για μια αντίστοιχη ένταξη και των βλενωδών αδενοκαρκινωμάτων, καθώς η παρουσία βλέννης σε μεγάλη έκταση καθιστά συχνά αναξιόπιστη την ταξινόμηση<sup>11,14</sup> ενώ όταν αυτή είναι εφικτή, διακρίνονται κατά περίπτωση περισσότερο ή λιγότερο διαφοροποιημένοι όγκοι.<sup>15</sup> Στον πίνακα 2 παρουσιάζονται οι διάφοροι ιστολογικοί τύποι του ορθοκολικού καρκίνου, η συσχέτισή τους με το grade (όπου είναι εφαρμόσιμη) και οι ενδεικτικές συχνότητές τους (βασισμένες σε μεγάλες πρόσφατες μελέτες<sup>16–19</sup>).

## 2.3. Προβλήματα ταξινόμησης και γεωγραφικές διακυμάνσεις του grade

Γενικότερα, ένα σημαντικό πρόβλημα στον καθορισμό του βαθμού διαφοροποίησης είναι η σχετικά συχνά παρατηρούμενη ετερογένεια του όγκου (δηλαδή η παρουσία εκτεταμένων περιοχών με εμφανώς διαφορετικό grade στο ίδιο νεόπλασμα,

**Πίνακας 2.** Ιστολογική κατάταξη καρκίνου παχέος εντέρου σύμφωνα με τις οδηγίες του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO)

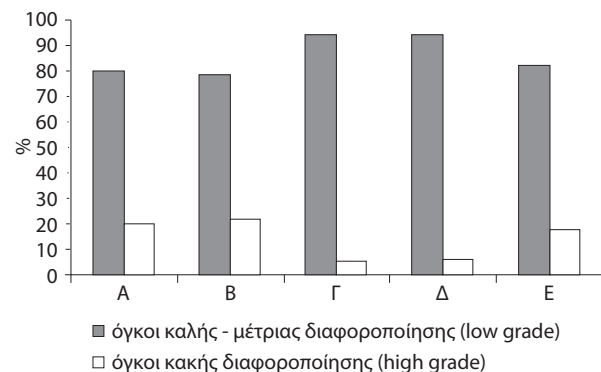
Ιστολογικός τύπος	Ενδεικτική συχνότητα*	Χαρακτηριστικό	Συσχέτιση με grade
Αδενοκαρκίνωμα	90%	Διακριτές αδενικές δομές	Ποικίλλει ανάλογα με τον βαθμό διαφοροποίησης (καλή-μέτρια-πτωχή)
Βλενώδες αδενοκαρκίνωμα	8%	Παρουσία βλέννης >50%	Ασαφής
Καρκίνωμα «σφραγιστήρος δακτυλίου» (signet ring)	1%	Παρουσία κυττάρων signet ring >50%	High grade**
Αδιαφοροποίητο καρκίνωμα	0,5%		High grade
Σπάνιοι τύποι	0,5% (σύνολο)		
- Μικροκυτταρικό		Νευροενδοκρινικό καρκίνωμα	High grade
- Μυελοειδές			High grade
- Πλακώδες ή αδενοπλάκώδες		Συνήθως απαντώνται στο ορθό	

\* Βασισμένη σε πρόσφατες μεγάλες μελέτες (Ευρωπαϊκές<sup>16,17</sup> αλλά και διεθνείς πολυκεντρικές<sup>18</sup>). Στην Ιαπωνία, η συχνότητα βλενώδους αδενοκαρκινώματος είναι αρκετά χαμηλότερη (2,5%)<sup>19</sup>

\*\* Όγκοι πτωχά διαφοροποιημένοι ή αδιαφοροποίητοι

που υποδηλώνουν την ύπαρξη διαφορετικών κυτταρικών κλώνων με πιθανώς διαφορετική βιολογική συμπεριφορά<sup>10</sup>). Αν και με βάση τις οδηγίες του WHO η κατάταξη αυτών των όγκων γίνεται με βάση το ποσοτικά κυρίαρχο grade (predominant pattern),<sup>11,15</sup> υπάρχουν ορισμένοι που τους κατατάσσουν με βάση το χειρότερο παρατηρούμενο grade (worse pattern).<sup>20</sup> Στο σημείο αυτό αξίζει να αναφερθεί η παρατήρηση των Dukes και Bussey<sup>21</sup> ότι «το grade είναι μια τεχνητή διαίρεση των όγκων σε τρεις σχετικά αυθαίρετα καθοριζόμενες ομάδες και η ύπαρξη δυσκολιών στην ταξινόμηση ενός συγκεκριμένου όγκου είναι αναμενόμενη (ιδιαίτερα στην ενδιάμεση κατηγορία)».

Οι αναφερθείσες δυσκολίες ταξινόμησης ευθύνονται πιθανώς για τις παρατηρούμενες διαφορές στα ποσοστά των κατηγοριών του grade σε αρκετές μεγάλες μελέτες. Ωστόσο, σημαντικό ρόλο σε αυτές τις αποκλίσεις φαίνεται να έχει και η γεωγραφική προέλευση (εικ. 1): η συχνότητα όγκων κακής διαφοροποίησης στη Δύση<sup>16,22</sup> κυμαίνεται στα επίπεδα του 15–25%, ενώ στην Ιαπωνία<sup>19</sup> και την Κορέα<sup>23</sup> είναι πολύ χαμηλότερη (περίπου 5%). Στην Ελλάδα, παλαιότερα έχουν αναφερθεί ποσοστά ανάλογα με αυτά στη Δύση (18%).<sup>24</sup> Η γεωγραφική διακύμανση του grade μπορεί να αντανάκλα αντίστοιχες διακυμάνσεις στη συχνότητα άλλων παραμέτρων με τις οποίες συσχετίζεται το grade, όπως το στάδιο<sup>4,7,8,21</sup> και κυρίως η εντόπιση<sup>4,16,19,22</sup> του όγκου (βλέπε σχετικά και ενότητα 4.2): η παρατηρούμενη, τις τε-



**Εικόνα 1.** Συχνότητες όγκων low και high grade σε διάφορες χώρες. (Α) ΗΠΑ,<sup>22</sup> (Β) Γερμανία,<sup>16</sup> (Γ) Ιαπωνία,<sup>19</sup> (Δ) Κορέα,<sup>23</sup> (Ε) Ελλάδα.<sup>24</sup> Είναι σαφής η διαφορά στη συχνότητα high grade ανάμεσα στη Δύση (περίπου 20%) και στις Ασιατικές χώρες (5–6%)

λευταίες δεκαετίες, μεταβολή στην κατανομή του καρκίνου κατά μήκος του παχέος εντέρου, με αύξηση του ποσοστού των όγκων δεξιάς εντόπισης (δεξιά στροφή/proximal or rightward shift) αφορά κυρίως στις Δυτικές χώρες\*.<sup>1,4,10</sup>

### 3. Προγνωστική σημασία του grade

Παρά τις αναφερθείσες δυσκολίες ταξινόμησης και τις παρατηρούμενες διεθνώς διακυμάνσεις των κατηγοριών του, η προγνωστική αξία του grade είναι σημαντική<sup>1,4,12,13</sup> και είχε επισημανθεί πρώτα

\* Στην Ελλάδα παρατηρήθηκε ανάλογη τάση, σε μικρότερο όμως βαθμό<sup>24</sup>

από τον ίδιο τον Broders<sup>25</sup> και στη συνέχεια από άλλους,<sup>27</sup> τουλάχιστον για νεοπλάσματα του ορθού. Μεταγενέστερες μεγάλες μελέτες κατέδειξαν ανάλογη προγνωστική επίπτωση και σε νεοπλάσματα του κόλου,<sup>4,16,22,26</sup> αν και για τα τελευταία υπήρξαν και αντίθετες απόψεις.<sup>23</sup>

Από άποψη προγνωστικής βαρύτητας, το grade βρίσκεται στις πρώτες θέσεις στην κατηγοριοποίηση των προγνωστικών παραγόντων του καρκίνου του παχέος εντέρου (ταξινόμηση Αμερικανικού Κολεγίου Παθολογοανατόμων)<sup>13</sup> (πίν. 3). Το γεγονός ότι η επίπτωσή του στην πρόγνωση (παρά τη βαρύτητά της)<sup>1,10,16,22</sup> φαίνεται να υπολείπεται αυτής του σταδίου, οφείλεται πιθανότατα στα περιγραφέντα προβλήματα ταξινόμησης σε στενή σχέση με την ετερογένεια του όγκου. Έτσι, ο χαρακτηρισμός του grade με βάση το “predominant pattern” μπορεί να υποεκτιμά τη δυσμενή προγνωστική επίπτωση μικροτέρων τμημάτων του όγκου με πιθανώς χειρότερη διαφοροποίηση.<sup>10,20</sup> Επιπλέον, ενώ η εφαρμοζόμενη στις προγνωστικές μελέτες ταξινόμηση ενσωματώνει τους όγκους καλής και μέτριας διαφοροποίησης στην κατηγορία low grade, πρόσφατη μελέτη κατέδειξε προγνωστική διαφορά ανάμεσα σε αυτούς τους δύο τύπους που παραδοσιακά θεωρούνται λιγότερο επιθετικοί.<sup>8</sup>

Ακόμη και με αυτούς τους περιορισμούς και τις επιφυλάξεις, το grade αναμφίβολα επηρεάζει την έκβαση της νόσου αλλά και ορισμένες τουλάχιστον από τις θεραπευτικές αποφάσεις – ιδιαίτερα σε όγκους πρώιμου σταδίου (υποβλεννογόσιος καρκίνος-T1, σύμφωνα με την ταξινόμηση TNM). Τα συγκεκριμένα νεοπλάσματα συνήθως διαγιγνώσκονται μετά από ενδοσκοπική πολυπεκτομή και επομένως προκύπτει ανάγκη καθιέρωσης συγκεκριμένων κριτηρίων και ενδείξεων για περαιτέρω χειρουργική θεραπεία (κολεκτομή). Με βάση παλαιότερες και πρόσφατες μελέτες, το grade είναι ένα από αυτά τα κριτήρια καθώς η παρουσία μέτριας ή πτωχής διαφοροποίησης\* αυτών των όγκων έχει συνδεθεί με αυξημένη συχνότητα λεμφαδενικής διήθησης.<sup>27,28</sup> Άλλες ισχυρές ιστολογικές ενδείξεις είναι το βάθος διήθησης του υποβλεννογονίου και η ύπαρξη διηθημένων λεμφαγγείων ή φλεβών.<sup>15,27,28</sup>

\* Η πτωχή διαφοροποίηση αποτελεί (προφανώς) ισχυρή ένδειξη. Ωστόσο, η συχνότητά της είναι ιδιαίτερα χαμηλή σε αυτό το στάδιο νόσου (<3%), που περιλαμβάνει σχεδόν αποκλειστικά όγκους καλής και μέτριας διαφοροποίησης.<sup>15,28</sup> Επομένως, η ύπαρξη της τελευταίας αξιολογείται ως παράγοντας κινδύνου<sup>8,27</sup>

**Πίνακας 3.** Κατηγορίες προγνωστικών παραγόντων καρκίνου παχέος εντέρου\*

Κατηγορία	Χαρακτηρισμός	Περιλαμβανόμενοι παράγοντες
I	Παράγοντες με πλήρως αποδεδειγμένη προγνωστική σημασία	– Στάδιο και επιμέρους συνιστώσες του – Υπολειπόμενος όγκος, ιδιαίτερα στο όριο εκτομής – Διήθηση αγγείων και λεμφαγγείων – Προεγχειρητικά υψηλά επίπεδα CEA (σε συνδυασμό με το στάδιο)
IIA	Παράγοντες με ισχυρή ένδειξη προγνωστικής σημασίας	– Grade – Υπολειπόμενος όγκος στο παρασκευάσμα μετά από προεγχειρητική χημιοθεραπεία
IIB	Παράγοντες με υποσχόμενη προγνωστική σημασία	– Ιστολογικός τύπος – Διηθητικό ή μη όριο όγκου – Ορισμένοι μοριακοί δείκτες (κυρίως η MSI)**
III	Παράγοντες με ασαφείς ή ανεπαρκείς ενδείξεις προγνωστικής σημασίας	– Οι περισσότεροι μοριακοί δείκτες (p53, Ki-ras, DCC, TS, Bcl-2, DNA ploidy)** – Εντόπιση όγκου***
IV	Παράγοντες χωρίς προγνωστική σημασία	Μέγεθος και αδρή μορφολογία του όγκου

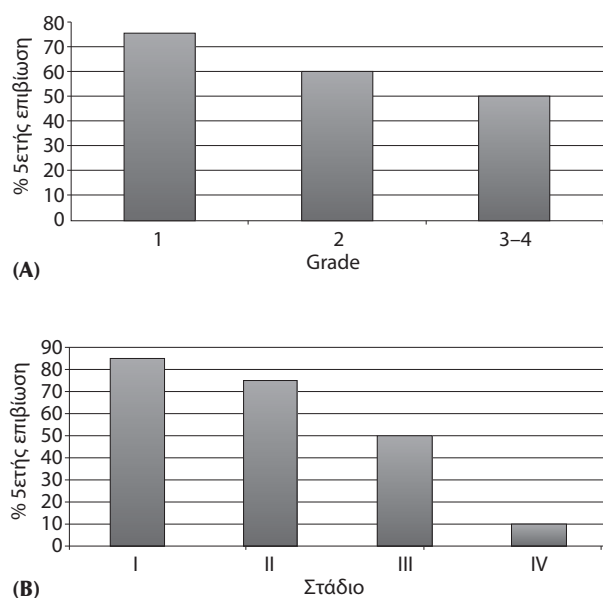
\* Με βάση τις οδηγίες του Αμερικανικού Κολεγίου Παθολογοανατόμων.<sup>13</sup> Ωστόσο, σε σχέση με τους μοριακούς δείκτες και την εντόπιση του όγκου, ο πίνακας έχει επικαιροποιηθεί με βάση τα πρόσφατα δεδομένα<sup>5,16,18,22</sup>

\*\* Αναφέρονται ενδεικτικά οι περισσότερο διερευνηθέντες (στον ορθοκολικό καρκίνο) μοριακοί παράγοντες<sup>1,5,18</sup>

\*\*\* Οι όγκοι του ορθού εμφανίζουν χειρότερη πρόγνωση σε σχέση με αυτούς του κόλου.<sup>1,23</sup> Αναφέρεται επίσης χειρότερη πρόγνωση για νόσο δεξιού κόλου (σε σχέση με το αριστερό).<sup>16,22</sup> Ωστόσο, οι παρατηρούμενες διαφορές επιβίωσης δεν είναι μεγάλες (αν και στατιστικά σημαντικές), ενώ εξαφανίζονται<sup>16</sup> ή και αναστρέφονται<sup>22</sup> για όγκους σταδίου II. Απαιτείται επομένως πρόσθετη διερεύνηση του προγνωστικού ρόλου της εντόπισης

Το grade αποτελεί επίσης έναν από τους παράγοντες που συνεκτιμώνται στην απόφαση μετεγχειρητικής χημειοθεραπείας (που πάντως λαμβάνεται με κύριο κριτήριο το στάδιο της νόσου<sup>1,3,5</sup>). Ασθενείς σταδίου II (επέκταση πέρα από τον μυϊκό χιτώνα) που –σε αντίθεση με το III (λεμφαδενική επέκταση)– δεν αποτελεί απόλυτη ένδειξη χημειοθεραπείας, συνήθως υποβάλλονται σε αυτή την αγωγή εφόσον πάσχουν από όγκους high grade<sup>23,29–31</sup> καθώς φαίνεται να αποτελούν μία υποομάδα υψηλού κινδύνου (high risk subset). Άλλες σχετικές\* ενδείξεις γι' αυτό το στάδιο περιλαμβάνουν την επέκταση πέρα από το εντερικό τοίχωμα (T<sub>4</sub>/TNM), τη διάτρηση του εντέρου και τον ανεπαρκή αριθμό εξεταζομένων λεμφαδένων στο ιστολογικό παρασκεύασμα (<13).<sup>29,30</sup> Πάντως, ο συνδυασμός high grade με μία από τις άλλες ενδείξεις (ιδιαίτερα την τελευταία), θεωρείται επιβαρυντικός για την πρόγνωση, καθώς αυξάνει σημαντικά και αθροιστικά η πιθανότητα μη ανιχνευθέντων διηθημένων λεμφαδένων,<sup>29,30</sup> αφού η λεμφαδενική επέκταση συνδέεται στενά με τον βαθμό διαφοροποίησης – όπως είχε επισημανθεί από τον Broders<sup>25</sup> αλλά και τους Dukes και Bussey<sup>27</sup> (βλέπε σχετικά και επόμενη ενότητα).

Είναι ενδιαφέρον ότι η παρατηρούμενη επίπτωση του grade στην επιβίωση, εμφανίζει σαφώς μικρότερη διακύμανση (από 75% για grade 1 μέχρι 50% για grade 3–4)\*\* συγκρινόμενη με εκείνη του σταδίου (από 80–90% για στάδιο I σε ≤10% για στάδιο IV), απεικονίζοντας έτσι και τη μικρότερη προγνωστική βαρύτητα του grade (εικ. 2). Πάντως, η μεγαλύτερη απόκλιση επιβίωσης εντοπίζεται μεταξύ grade 3–4 (50%) και σταδίου IV (10%), οφειλόμενη προφανώς στο ότι το συγκεκριμένο στάδιο (με τη χειρότερη επιβίωση λόγω απομακρυσμέ-



**Εικόνα 2.** (A+B). Ποσοστά 5ετούς επιβίωσης κατά grade και στάδιο νόσου. Ενδεικτικά ποσοστά 5ετούς επιβίωσης κατά grade (A) και στάδιο (B), βασισμένα στα δεδομένα μεγάλων μελετών της τελευταίας 10ετίας.<sup>1,23,26,31</sup> Παρατηρείται σαφώς μικρότερο εύρος διακύμανσης μεταξύ Grade 1 και 3–4 (High grade) σε σχέση με το αντίστοιχο εύρος μεταξύ σταδίου I και IV. Το γεγονός αποδίδεται κυρίως στην εντονότερη μείωση της επιβίωσης στο στάδιο IV (10%), που δε συμβαδίζει με την αντίστοιχη μείωση στο High grade (50%). Αντίθετα, τα ποσοστά επιβίωσης σε όγκους Low grade (1,2) και σταδίου I–III (χωρίς μεταστάσεις) εμφανίζουν σχεδόν παράλληλη διακύμανση

νων μεταστάσεων) δεν περιλαμβάνει αποκλειστικά όγκους high grade (που κατανέμονται και στα προηγούμενα στάδια με καλύτερη επιβίωση).

#### 4. Συσχέτιση του grade με σημαντικούς κλινικοπαθολογοανατομικούς παράγοντες

##### 4.1. Στάδιο νόσου

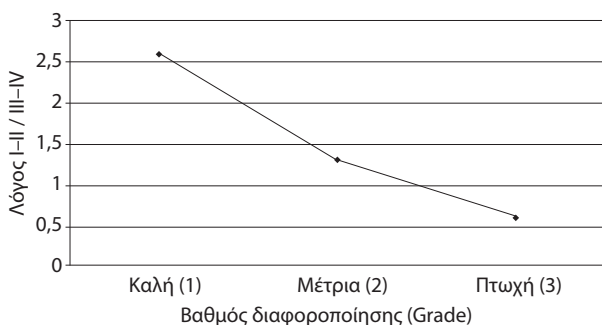
Πρόκειται για τη σημαντικότερη –από προγνωστική και βιολογική άποψη– συσχέτιση: όγκοι με

\* Όλες οι ενδείξεις στο στάδιο II είναι σχετικές, επειδή το παρατηρούμενο ποσοστό βελτίωσης της πενταετούς επιβίωσης στους υποβαλλόμενους σε χημειοθεραπεία ασθενείς αυτού του σταδίου είναι μικρό (περίπου 5%). Επομένως, αναγκαστικά συνεκτιμώνται οι ενδεχόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες και η καταλληλότητα των ασθενών (medically fit patients)<sup>29,30</sup>

\*\* Σε παλαιότερες μελέτες<sup>4,21,25</sup> αναφέρεται αρκετά μεγαλύτερη διακύμανση επιβίωσης, με ιδιαίτερα χαμηλά ποσοστά για όγκους high grade (30–40%) σε αντίθεση με εκείνα όγκων καλής και μέτριας διαφοροποίησης που ήταν περίπου συγκρίσιμα με τα τρέχοντα. Διαφορές στη μέθοδο ταξινόμησης αλλά και στη θεραπευτική αντιμετώπιση (π.χ. χημειοθεραπεία) μπορεί να ευθύνονται για την παρατηρούμενη σήμερα βελτίωση επιβίωσης σε αυτή τη δυσμενή προγνωστικά κατηγορία

πτωχή διαφοροποίηση ή αδιαφοροποίητοι εμφανίζουν αυξημένη συχνότητα λεμφαδενικής επέκτασης ή απομακρυσμένων μεταστάσεων (στάδια III–IV) σε σχέση με όγκους καλής ή μέτριας διαφοροποίησης.<sup>4,7,21</sup> Ακόμη και ανάμεσα στις δύο τελευταίες κατηγορίες έχουν αναφερθεί διαφορές, με μεγαλύτερα ποσοστά λεμφαδενικής επέκτασης αλλά και μεταστάσεων να καταγράφονται στους μέτρια διαφοροποιημένους όγκους.<sup>8,21</sup> Η συσχέτιση ανάμεσα στο grade και τη λεμφαδενική επέκταση φαίνεται να είναι και ποσοτική: σε μία μελέτη ασθενών με διηθημένους λεμφαδένες (στάδιο III), διαπιστώθηκε ότι η μεγάλη πλειοψηφία των νεοπλασμάτων high grade εντοπιζόταν στις περιπτώσεις με διήθηση >3 λεμφαδένων,<sup>32</sup> επιβεβαιώνοντας παλαιότερες ανάλογες παρατηρήσεις.<sup>21</sup>

Σύμφωνα με τα στοιχεία της Εθνικής Αμερικανικής Βάσης Δεδομένων για τον καρκίνο, ο λόγος σταδίου I–II/III–IV (δηλαδή τοπικής/μεταστατικής νόσου) μειώνεται από 2,6 για τους καλά διαφοροποιημένους όγκους σε μόλις 0,6 για τους πτωχά διαφοροποιημένους<sup>4</sup> (εικ. 3). Τα δεδομένα αυτά επιβεβαιώνουν (σε ευρεία πληθυσμιακή βάση) τις αρχικές παρατηρήσεις του Broders,<sup>25</sup> των Dukes και Basse,<sup>21</sup> αλλά και πρόσφατες μελέτες.<sup>7,8</sup> Πάντως, το γεγονός ότι ακόμα και στην κατηγορία high grade πάνω από το 1/3 των όγκων εμφανίζει μόνο τοπική (στάδια I–II) νόσο, ερμηνεύει την παρατηρούμενη μεγάλη απόκλιση στην επιβίωση μεταξύ grade και σταδίου που αναφέρθηκε στην προηγούμενη ενότητα.



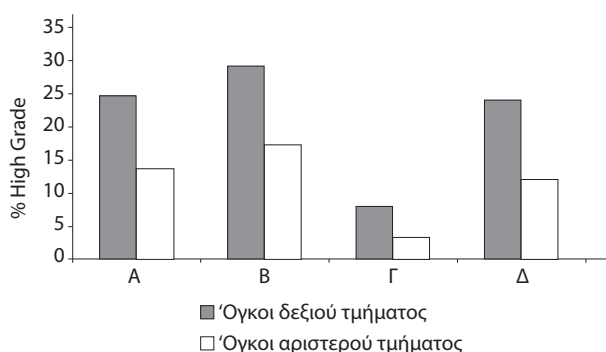
**Εικόνα 3.** Μεταβολή του λόγου τοπικής/μεταστατικής νόσου ανάλογα με το grade. Παρατηρείται ότι με κάθε επιδείνωση του βαθμού διαφοροποίησης (από καλή σε μέτρια και από μέτρια σε πτωχή), ο λόγος σταδίου I–II/III–IV υποδιπλασιάζεται (από 2,6 γίνεται 1,3 και από 1,3 γίνεται 0,6, αντίστοιχα)<sup>4</sup>

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η αλληλεπίδραση (interaction) μεταξύ σταδίου και grade είναι αμφίδρομη: όγκοι με πτωχή διαφοροποίηση ή αδιαφοροποίητοι είναι επιθετικότεροι και μεθίστανται συχνότερα. Από την άλλη πλευρά, κατά την εξέλιξη της νόσου (disease progress) από πρώιμο σε προχωρημένο στάδιο επικρατούν επιθετικότεροι κυτταρικοί κλώνοι με αποτέλεσμα την εμφάνιση των περισσότερων (περίπου 65%) όγκων high grade στα στάδια III και IV.<sup>4</sup> Φαίνεται, επομένως, ότι και οι δύο παράμετροι αποτελούν διαφορετικές εκφράσεις της δυναμικής με την οποία αναπτύσσεται ο όγκος.<sup>21</sup>

#### 4.2. Εντόπιση του όγκου

Παρά τις προαναφερθείσες γεωγραφικές διαφορές στην κατανομή της συχνότητας του grade, παρατηρείται μια εντυπωσιακή σύγκλιση διεθνών μεγάλων μελετών στην παρουσία διπλάσιου (περίπου) ποσοστού όγκων πτωχής διαφοροποίησης στο δεξιό τμήμα του παχέος εντέρου σε σύγκριση με το αριστερό κόλο και το ορθό<sup>4,16,18,19,22</sup> (εικ. 4). Η συσχέτιση αυτή ερμηνεύει σε σημαντικό βαθμό και τις γεωγραφικές διαφορές στη συχνότητα του grade (ενότητα 2.3), αφού η παρατηρηθείσα στη Δύση –κυρίως– αύξηση της συχνότητας όγκων δεξιάς εντόπισης «δεξιά στροφή», συνοδεύεται και από μια παράλληλη αύξηση των ποσοστών high grade, ενώ η συνυπάρχουσα μείωση των όγκων αριστερού κόλου και ορθού δεν οδήγησε σε εξισορρόπηση αυτής της τάσης, αφού η συχνότητα high grade σε αυτές τις ανατομικές περιοχές είναι πολύ μικρότερη.

Στις ίδιες μεγάλες σειρές,<sup>4,6,18,19,22</sup> παρατηρείται επίσης αυξημένη συχνότητα προχωρημένου σταδίου (III–IV) σε όγκους δεξιάς (πάλι) εντόπισης, επιβεβαιώνοντας τη στενή συσχέτιση μεταξύ βαθμού διαφοροποίησης και σταδίου νόσου. Ωστόσο, οι ακριβείς λόγοι αυτών των διαφορών δεν είναι πλήρως διευκρινισμένοι: μπορεί να οφείλονται είτε σε διαφορετικούς ογκογενετικούς μηχανισμούς μεταξύ δεξιού και αριστερού τμήματος (που οδηγούν στην ανάπτυξη νεοπλασιών με διαφορετικό βαθμό επιθετικότητας), είτε σε καθυστερημένη διάγνωση των καρκίνων δεξιάς εντόπισης, λόγω ηπιότερης συμπτωματολογίας και διαγνωστικών δυσκολιών.<sup>16,17,19</sup>



**Εικόνα 4.** Κατανομή συχνότητας high grade (πτωχά διαφοροποιημένοι και αδιαφοροποίητοι όγκοι) ανάλογα με την εντόπιση σε διάφορες χώρες. (Α) ΗΠΑ,<sup>22</sup> (Β) Γερμανία,<sup>16</sup> (Γ) Ιαπωνία,<sup>19</sup> (Δ) Διεθνής πολυκεντρική μελέτη.<sup>18</sup> Σε όλες τις περιπτώσεις παρατηρείται τουλάχιστον διπλάσια συχνότητα high grade στο δεξιό τμήμα (τυφλό, ανιόν, εγκάρσιο) σε σχέση με το αριστερό τμήμα (κατίον, σιγμοειδές και ορθό)

## 5. Συσχέτιση του grade με γενετικούς μηχανισμούς και μοριακούς δείκτες

### 5.1. Συσχέτιση με μηχανισμούς ογκογένεσης

Το σημαντικότερο εύρημα αφορά στην παρατηρούμενη πολύ υψηλότερη (περίπου τριπλάσια<sup>26,33-35</sup>) συχνότητα κακής διαφοροποίησης στην κατηγορία νεοπλασμάτων που αναπτύσσονται με βάση τον ογκογενετικό μηχανισμό MSI (microsatellite instability/DNA instability), σε αντιδιαστολή με τους υπόλοιπους όγκους (microsatellite stable, MSS) που ακολουθούν (συνήθως) τον μηχανισμό CIN<sup>33,35,36</sup> (chromosomal instability). \* Θα πρέπει πάντως να διευκρινιστεί ότι επειδή ο μηχανισμός MSI αφορά μόνο στο 10–15% των ορθοκολικών καρκίνων,<sup>26,34,35</sup> τελικά παρατηρούνται –σε απόλυτους αριθμούς– λιγότερες περιπτώσεις πτωχής διαφοροποίησης στη συγκεκριμένη κα-

τηγορία. Παραδόξως, τα συγκεκριμένα νεοπλάσματα (MSI/high grade) φαίνεται να εμφανίζουν χαμηλότερα ποσοστά λεμφαδενικής επέκτασης συγκρινόμενα με εκείνα του ίδιου grade αλλά με διαφορετική γενετική προέλευση (MSS).<sup>14</sup> Η παρατήρηση αυτή συμβαδίζει με τον αναφερόμενο ευμενή προγνωστικό ρόλο της MSI στον καρκίνο του παχέος εντέρου.<sup>26,34,35</sup>

Αρκετά ενδιαφέρουσα είναι επίσης η συσχέτιση του grade με το *καθεστώς πλοειδικότητας του όγκου (διπλοειδία/ανευπλοειδία)* με βάση τον προσδιορισμό του DNA του όγκου (DNA content) με την κυτταρομετρία ροής (flow cytometry). Στους MSS όγκους, που αποτελούν το 85% των ορθοκολικών καρκίνων, παρατηρείται διαφορετική κατανομή του grade ανάμεσα στους ανευπλοειδικούς (που εμφανίζουν χρωματοσωματική αστάθεια, CIN) και τους διπλοειδικούς (που εμφανίζουν χρωματοσωματική σταθερότητα). Οι τελευταίοι παρουσιάζουν μεγαλύτερη συχνότητα high grade.<sup>33</sup>

Οι συσχετίσεις όγκων high grade (που αποτελεί δυσμενή προγνωστική παράμετρο) με μοριακούς δείκτες όπως η MSI και η διπλοειδία που θεωρούνται ευνοϊκοί προγνωστικοί παράγοντες στον ορθοκολικό καρκίνο (αν και ακόμη δεν υπάρχει πειστική τεκμηρίωση αυτής της άποψης<sup>5,30</sup>) είναι φαινομενικά αντιφατικές. Ωστόσο, όπως ήδη αναφέραμε, όγκοι με αυτά τα γενετικά χαρακτηριστικά φαίνεται να αποτελούν έναν υπότυπο της κατηγορίας high grade με ηπιότερη κλινική και βιολογική συμπεριφορά.<sup>14</sup>

Επίσης, οι συγκεκριμένες συσχετίσεις συμβαδίζουν με την επιλεκτική προτίμηση των όγκων high grade για το δεξιό τμήμα του παχέος εντέρου, καθώς τόσο η MSI όσο και η διπλοειδία παρατηρούνται πολύ συχνότερα (ιδιαίτερα η πρώτη) σε νεοπλάσματα με αυτή την εντόπιση.<sup>26,33,35-37</sup> Καθώς έχουν παρατηρηθεί και άλλες σημαντικές διαφορές μεταξύ όγκων δεξιού και αριστερού κόλου (και ορθού) που αφορούν σε κλινικοπαθολογοανατομικά χαρακτηριστικά (στάδιο νόσου, συμπτώματα, ηλικία, φύλο)<sup>16,19,22</sup> αλλά και άλλους μοριακούς παράγοντες (γονίδιο *p53*),<sup>18,37</sup> φαίνεται ότι και το grade εντάσσεται στο γενικότερο πλαίσιο αυτών

\* Σε καθαρά γενετικό επίπεδο η διαφορά ανάμεσα στους δύο μηχανισμούς είναι ότι στην περίπτωση της CIN η γενετική αστάθεια (απαραίτητη προϋπόθεση για την ογκογένεση) εμφανίζεται με αδρές μεταβολές στον αριθμό και τη μορφολογία των χρωματοσωμάτων (ανευπλοειδία), ενώ στην MSI εντοπίζεται αποκλειστικά στο ίδιο το DNA, με συσσώρευση μεταλλάξεων σε επαναλαμβανόμενες ακολουθίες (microsatellites)<sup>36</sup>

των διαφορών, αποτελώντας διακριτή φαινοτυπική εκδήλωση διαφορών σε γενετικό επίπεδο.\*

### 5.2. Συσχετίσεις με συγκεκριμένα γονίδια

Έχουν επίσης αναφερθεί συσχετίσεις του grade με ορισμένα γονίδια που συμμετέχουν στην ογκογένεση του παχέος εντέρου, όπως το αντιαποπτωτικό *Bcl-2* και το ογκοκατασταλτικό *p53* (που συμμετέχει στον μηχανισμό CIN), αλλά και με τον δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού Ki-67.

Συγκεκριμένα, όγκοι πτωχής διαφοροποίησης εμφανίζουν χαμηλές συχνότητες ανίχνευσης του *Bcl-2*,<sup>38</sup> γεγονός που συμβαδίζει με την αναφερθείσα ευνοϊκή προγνωστική επίπτωση του συγκεκριμένου δείκτη αλλά και με την τεκμηριωμένη συσχέτισή του με την αρχική φάση της νόσου (αδενώματα και όγκοι σταδίου I-II).<sup>38,39</sup> Αναφέρεται επίσης ότι σε νεοπλάσματα high grade ανιχνεύεται συχνότερα ο δείκτης Ki-67, κάτι λογικά αναμενόμενο για το συγκεκριμένο μόριο (proliferative marker), αφού οι όγκοι πτωχής διαφοροποίησης εμφανίζουν και ιδιαίτερα αυξημένο κυτταρικό πολλαπλασιασμό.<sup>39,40</sup> Πάντως, υπάρχουν και αναφορές περί του αντιθέτου,<sup>41</sup> οφειλόμενες ίσως σε μεθοδολογικές διαφορές στον προσδιορισμό του συγκεκριμένου δείκτη ή στην αναφερθείσα ετερογένεια του όγκου και τον τρόπο ταξινόμησης του grade (είναι δηλαδή πιθανό το predominant pattern του όγκου, με βάση το οποίο συνήθως καθορίζεται το grade,<sup>11,12</sup> να μη συμβαδίζει πάντοτε με τον προσδιορισμό του Ki-67 που συχνά γίνεται στις περιοχές της νεοπλασίας με τον εντονότερο ρυθμό κυτταρικού πολλαπλασιασμού<sup>39,40</sup>).

Αντίθετα, η σχέση ανάμεσα στο grade και το *p53* είναι μάλλον ασαφής με αντιφατικές αναφορές που συσχετίζουν το συγκεκριμένο γονίδιο άλλοτε με όγκους low grade<sup>37</sup> και άλλοτε με

όγκους high grade.<sup>38</sup> Αξιοσημείωτη είναι η ύπαρξη επιχειρημάτων και για τις δύο αντίθετες θέσεις: το *p53* (που συμμετέχει στον ογκογενετικό μηχανισμό CIN) ανιχνεύεται πολύ συχνότερα σε όγκους αριστερού τμήματος του παχέος εντέρου<sup>18,37</sup> όπου η συχνότητα low grade είναι αυξημένη.<sup>4,7,16,18,19,22</sup> Αντίθετα, η συχνότερα παρατηρούμενη ανίχνευση του *p53* σε όγκους σταδίου III-IV<sup>18</sup> δικαιολογεί τη συσχέτιση αυτού του δείκτη με το high grade του οποίου η συχνότητα είναι μεγαλύτερη σε προχωρημένη νόσο.<sup>4,7,21,25</sup> Η αντίφαση αυτή θα μπορούσε να ερμηνευτεί από το γεγονός ότι τα νεοπλάσματα high grade δεν αποτελούν ένα γενετικά ομοιογενές σύνολο.<sup>6,14,33</sup> Με δεδομένο μάλιστα και τη σχετικά μικρή συχνότητά τους, ο εξεταζόμενος αριθμός –σε αρκετές σειρές– είναι σχετικά μικρός, αυξάνοντας έτσι την πιθανότητα στατιστικού σφάλματος (σε μικρά δείγματα μπορεί να υπερισχύουν –περιστασιακά– οι γενετικά ηπιότεροι ή επιθετικότεροι υπότυποι). Πάντως, το γεγονός ότι σε μία μεγάλη πολυκεντρική μελέτη<sup>18</sup> δε διαπιστώθηκε συσχέτιση μεταξύ *p53* και grade, μπορεί να σημαίνει είτε την εξισορρόπηση αυτών των αντιθέτων τάσεων είτε την απουσία ύπαρξης μιας τέτοιας σχέσης.

Έχει επίσης αναφερθεί αντίστροφη συσχέτιση του grade με τον μοριακό δείκτη EGFR (epidermal growth factor receptor),<sup>42,43</sup> παρά το γεγονός ότι το συγκεκριμένο γονίδιο έχει συσχετιστεί με την επέκταση του όγκου και προχωρημένα στάδια νόσου.<sup>44</sup> Εάν η σχέση του EGFR με καλύτερο grade επαληθευθεί (σε μελλοντικές έρευνες), τότε οι ήδη εφαρμοζόμενες θεραπείες με μονοκλωνικά αντισώματα αντι-EGFR σε μεταστατική νόσο,<sup>44</sup> μπορεί να αποδειχθούν αποτελεσματικότερες σε αυτές τις συγκεκριμένες κατηγορίες grade.<sup>42</sup>

Γενικότερα σε κλινικό επίπεδο, η αξιοποίηση των γενετικών συσχετίσεων του grade συνδέεται στενά με τις μελλοντικές κλινικές εφαρμογές των μοριακών δεικτών. Η επαρκής τεκμηρίωση της προγνωστικής σημασίας ενός συγκεκριμένου δείκτη (prognostic marker) ή της σχέσης του με την ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία (predictive marker) θα διευκολύνει τον σχεδιασμό της θεραπείας, ιδιαίτερα στο στάδιο II (για το οποίο σή-

\* Καθώς μάλιστα η MSI παρατηρείται κυρίως (κατά 80–90%)<sup>34–37</sup> στο δεξιό τμήμα του παχέος εντέρου, ορισμένοι υποστηρίζουν ότι τουλάχιστον για όγκους με αυτή την εντόπιση, το high grade θα μπορούσε να θεωρηθεί ως ένας αδρός (έμμεσος) δείκτης του μηχανισμού MSI<sup>37</sup>

μερα οι όποιες ενδείξεις χημειοθεραπείας είναι σχετικές). Ο διαχωρισμός αυτών των ασθενών με βάση το μοριακό status (ανίχνευση/μη ανίχνευση ενός συγκεκριμένου δείκτη, π.χ. το MSI ή το EGFR status) μπορεί να αποτελέσει κριτήριο εφαρμογής χημειοθεραπείας είτε για το σύνολο αυτού του σταδίου είτε για τις περιπτώσεις υψηλού κινδύνου (περιλαμβανομένων των high grade). Είναι ενδιαφέρον ότι αυτό το κριτήριο (της μοριακής σταδιοποίησης) εφαρμόζεται ήδη σε πειραματικές κλινικές μελέτες που βρίσκονται σε προχωρημένη φάση (phase III trials) και που εξετάζουν την αποτελεσματικότητα των νέων στοχευμένων θεραπευτικών παραγόντων (targeted agents), δηλαδή των μονοκλωνικών αντισωμάτων bevacizumab και cetuximab, σε ασθενείς σταδίου II.<sup>29,30 \*</sup>

Ο ρόλος των διαφόρων καρκινικών δεικτών και παραμέτρων αναμένεται να επαναπροσδιοριστεί με βάση τη σχέση τους με τα λεγόμενα «καρκινικά βλαστοκύτταρα» (cancer stem cells), που θεωρούνται ανάλογα με τα φυσιολογικά βλαστοκύτταρα του οργανισμού.<sup>45</sup> Η διαπίστωση τυχόν συσχέτισης ανάμεσα σε αυτά τα αρχέγονα καρκινικά κύτταρα (που θεωρείται ότι ανατροφοδοτούν την κακοήθη εξεργασία) και το grade, θα μπορούσε να αποβεί ιδιαίτερα χρήσιμη τόσο στην πρόγνωση όσο και τη θεραπευτική ανταπόκριση, αν και βέβαια αποτελεί μόνο μία από τις πολλές πτυχές της έρευνας σε αυτό το νέο και πολλά υποσχόμενο πεδίο.

Τέλος, στον πίνακα 4 περιλαμβάνονται συνοπτικά τα σημαντικότερα χαρακτηριστικά, συσχετίσεις και επιπτώσεις των όγκων high grade, επιτρέποντας την απόκτηση μιας ολοκληρωμένης εικόνας για την ιδιαίτερη αυτή κατηγορία νεοπλασμάτων με την παρατηρούμενη βιολογική και κλινική επιθετικότητα.

## 6. Συμπέρασμα

Ο βαθμός διαφοροποίησης του όγκου έχει σημαντική επίπτωση στην έκβαση του ορθοκολικού καρκίνου, αν και η προγνωστική βαρύτητα του grade είναι μικρότερη αυτής του σταδίου της νόσου. Όγκοι high grade (πτωχά διαφοροποιημένοι ή αδιαφοροποίητοι) αποτελούν ένδειξη (απόλυτη ή σχετική) για επιθετικότερη θεραπεία: κολεκτομή σε περιπτώσεις κολονοσκοπικής πολυπεκτομής σε υποβλεννογόνιους καρκίνους (T<sub>1</sub>) και χημειοθεραπεία σε νόσο σταδίου II. Επιπλέον, οι διαπιστωθείσες συσχετίσεις του grade με μοριακούς παράγοντες ελπίζεται ότι θα διευκολύνουν την εξατομίκευση της θεραπείας, με βάση τον συνδυασμό του ιστολογικού και γενετικού profile των ασθενών.

**Πίνακας 4.** Βασικά χαρακτηριστικά των όγκων High Grade (πτωχά διαφοροποιημένοι ή αδιαφοροποίητοι)

Χαρακτηριστικό	Περιγραφή
Βασικό κριτήριο ταξινόμησης	Παρουσία αδενικών δομών σε ποσοστό >50% του όγκου
Ιστολογικός τύπος	Συνήθως αδενοκαρκινώματα Σπανιότερα βλενώδη, signet ring – αδιαφοροποίητα και μικροκυτταρικά*
Εντόπιση	Εμφανίζονται σε υψηλότερη συχνότητα (24%) στο δεξιό κόλο παρά στο αριστερό και το ορθό (12%)**
Συσχέτιση με στάδιο	Απαντώνται σε αρκετά υψηλότερο ποσοστό σε όγκους προχωρημένου σταδίου (III–IV/ταξινόμηση TNM ή C–D/ταξινόμηση Dukes) <sup>4,7</sup>
Γενετική συσχέτιση	Εμφανίζονται πολύ συχνότερα σε όγκους με τον γενετικό μηχανισμό MSI (microsatellite instability) παρά σε αυτούς με άλλου είδους γενετική προέλευση (chromosomal instability, CIN). Είναι επίσης συχνότερα στους διπλοειδικούς παρά στους ανευπλοειδικούς όγκους <sup>33–35,37</sup>
Πρόγνωση	Συνήθως αρκετά δυσμενέστερη σε σχέση με όγκους low grade (καλής ή μέτριας διαφοροποίησης) <sup>16,22</sup>
Επίπτωση στη θεραπεία	Αποτελούν: – Απόλυτη ένδειξη κολεκτομής σε υποβλεννογόνιους όγκους μετά από κολονοσκοπική πολυπεκτομή <sup>27,28</sup> – Σχετική ένδειξη χημειοθεραπείας σε νόσο σταδίου II <sup>29–31</sup>

\* Τα signet ring, αδιαφοροποίητα και μικροκυτταρικά, είναι πάντοτε high grade.<sup>12</sup> Τα βλενώδη περιλαμβάνονται όταν είναι δυνατή η ταξινόμηση του βαθμού διαφοροποίησης<sup>15</sup>

\*\* Ποσοστά από μεγάλη διεθνή πολυκεντρική μελέτη<sup>18</sup> – ανάλογα με τα προαναφερθέντα σε εθνικές μελέτες στη Δύση<sup>16,22</sup>

\* Οι συγκεκριμένοι παράγοντες, όπως και η panitumab,<sup>45</sup> χρησιμοποιούνται ήδη στον προχωρημένο (μεταστατικό) ορθοκολικό καρκίνο<sup>29,30</sup>

## Βιβλιογραφία

1. Chang J, Shelton A, Shrock T et al. In: Way's L, Doherty G (eds) *Current Surg. Diagnosis and Treatment*. 11th ed. Lange/McGraw-Hill, Medical book, 2003:716–725
2. Jemal A, Siegel R, Ward E et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008, 58:71–96
3. Ratto C. Prognostic factors on colorectal cancer; literary review for clinical application. *Dis Colon Rectum* 1998, 41: 1033–1049
4. Jessup JM, Mc Ginnis L, Steele GD Jr et al. The National Cancer Data Base Report on Colon Cancer. *Cancer* 1996, 78:918–926
5. Duffy MJ, van Dalen A, Haglund C et al. Tumour markers in colorectal cancer: European Group on Tumour Markers (EGTM) for clinical use. *Eur J Cancer* 2007, 43:1348–1360
6. Kawabata Y, Tomita N, Monden T et al. Molecular characteristics of poorly differentiated adenocarcinoma and signet-ring-cell carcinoma of colorectum. *Int J Cancer* 1999, 84:33–38
7. Takeuchi K, Kuwano H, Tsuzuki Y et al. Clinicopathological characteristics of poorly differentiated adenocarcinoma of the colon and rectum. *Hepatogastroenterology* 2004, 51:1698–702
8. Yokoyama S, Takifuji K, Hotta T et al. Moderately differentiated colorectal adenocarcinoma as a lymph node metastatic phenotype: comparison with well differentiated counterparts. *BMC Surgery* 2010, 10:8
9. Broders AC. The grading of carcinoma. *Minn Med* 1925, 8:726–730
10. Imbembo A, Lefor A. *Carcinoma of the colon rectum and anus in Sabiston's D. Textbook of Surgery*. 14th ed. W.B. Saunders Company, 1991:944–957
11. Hamilton SR, Aaltonen LA. *WHO classification of tumors; pathology and genetic of tumors of the digestive system*. Lyon, IARC Press, 2000
12. Washington M, Berlin J, Branton P et al. Protocol of the examination of specimens from patients with primary carcinomas of the colon and rectum. *Arch Pathol Lab Med* 2008, 132:1182–1193
13. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ et al. Prognostic factors in colorectal cancer: College of American Pathologists consensus statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000, 124:979–994
14. Kazama Y, Watanabe T, Kanazawa T et al. Microsatellite instability in poorly differentiated adenocarcinomas of the colon and rectum: relationship to clinicopathological features. *J Clin Pathol* 2007, 60:701–704
15. Egashira Y, Yoshida T, Hirata I et al. Analysis of pathological risk factors for lymph node metastasis of submucosal invasive colon cancer. *Mod Pathol* 2004, 17:503–511
16. Benedix F, Kube R, Meyer F et al. Comparison of 17,641 patients with right- and left-sided colon cancer: Differences in epidemiology, perioperative course, histology and survival. *Dis Colon Rectum* 2010, 53:57–64
17. Ponz de Leon M, Rossi G, di Gregorio C et al. Epidemiology of colorectal cancer: the 21-year experience of a specialised registry. *Intern Emerg Med* 2007, 2:269–279
18. Russo A, Bazan V, Iacopetta D et al. The TP53 colorectal cancer international collaborative study on the prognostic and predictive significance of p53 mutation: influence of tumor site, type of mutation, and adjuvant treatment. *J Clin Oncol* 2005, 23:7518–7528
19. Nawa T, Kato J, Kawamoto H et al. Differences between right- and left-sided colon cancer in patient characteristics, cancer morphology and histology. *J Gastroenterol Hepatol* 2008, 23:418–423
20. Purdie CA, Piris J. Histopathological grade, mucinous differentiation and DNA ploidy in relation to prognosis in colorectal carcinoma. *Histopathology* 2000, 2:121–126
21. Dukes C, Bussey H. The spread of rectal cancer and its effect on prognosis. *Br J Cancer* 1958, 12:309–20
22. Menguid R, Slidell MB, Wolfgang L et al. Is there a difference in survival between right- vs left-sided colon cancers? *Ann Surg Oncol* 2008, 15:2388–2394
23. Park YJ, Park KJ, Park JG et al. Prognostic factors in 2230 Korean colorectal cancer patients: analysis of consecutively operated cases. *World J Surg* 1999, 23:721–726
24. Vassilopoulos PP, Kelessis N, Plataniotis G et al. Colorectal cancer trends by anatomic sides, age and staging. A twenty-year study of 1412 Greek cases. *Anticancer Research* 2000, 20:4773–4776
25. Rankin FW, Broders AC. Factors influencing prognosis in carcinoma of the rectum. *Surg Gynecol Obstet* 1928, 46:660
26. Samowitz W, Curtin K, Ma KN et al. Microsatellite instability in sporadic colon cancer is associated with an improved prognosis at the population level. *Cancer Epidemiol* 2001, 10:917–923
27. Tateishi Y, Nakanishi Y, Taniguchi H et al. Pathological prognostic factors predicting lymph node metastasis in submucosal invasive (T1) colorectal carcinoma. *Mod Pathol* 2010, 23:1068–1072
28. Kitazima K, Fujimori T, Fujii S et al. Correlations between lymph node metastasis and depth of submucosal invasion in submucosal invasive colorectal carcinoma: a Japanese collaborative study. *J Gastroenterol* 2004, 39:534–543
29. Chau I, Cunningham D. Adjuvant therapy in colon cancer: what, when and how? *Ann Oncol* 2006, 17:1347–1359
30. Chun P, Wainberg A. Adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer: the role of molecular markers in choosing therapy. *Gastrointest Cancer Res* 2009, 3:191–196
31. Gill S, Loprinzi C, Sargent J et al. Pooled analysis of fluorouracil – based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? *J Clin Oncol* 2004, 22:1797–1806
32. Elsaleh H, Csemi G, Iacopetta B. Extent of nodal involvement in stage III colorectal carcinoma: relationship to clinicopathologic variables and genetic alterations. *Dis Colon Rectum* 2002, 9:1218–1222
33. Chang SC, Yang SH, Wang HS et al. Relationship between genetic alterations and prognosis in sporadic colorectal cancer. *Int J Cancer* 2006, 118:1721–1727
34. Malesci A, Laghi L, Bianchi P et al. Reduced likelihood of metastases in patients with microsatellite-unstable colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2007, 13:3831–3839

35. Raut C, Pawlik M, Rondiguez-Bigas M. Clinicopathologic features in colorectal cancer patients with microsatellite instability. *Mutat Res* 2004, 568:275–282
36. Lengauer C, Kinzler KW, Vogelstein B. Genetic instability in colorectal cancers. *Nature* 1997, 386:121–126
37. Gervaz P, Cerottini JP, Bouzourene H et al. Comparison in microsatellite instability and chromosomal instability in predicting survival of patients with T3N0 colorectal cancer. *Surgery* 2002, 131:190–197
38. Buglioni S, D'Agnano I, Cosimeli M et al. Evaluation of multiple bio-pathological factors in colorectal adenocarcinomas: independent prognostic role of p53 and Bcl-2. *Int J Cancer* 1999, 84:545–552
39. Michael-Robinson J, Reid L, Purdie D et al. Proliferation, apoptosis and survival in high-level microsatellite instability sporadic colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2001, 7:2347–2356
40. Saleh H, Jackson H, Banerjee M. Immunohistochemical expression of bcl-2 and p53 oncoproteins: correlation with K67 proliferation index and prognostic histopathologic parameters in colorectal neoplasia. *Applied Immun & Molec Morphol* 2000, 8:175–182
41. Ishida H, Sadahiro S, Suzuki T et al. Proliferative, infiltrative, and metastatic activities in colorectal tumors assessed by MIB-1 antibody. *Oncol Rep* 2003, 10:1741–1745
42. McKay JA, Murray LJ, Curran S et al. Evaluation of the epidermal growth factor receptor (EGFR) in colorectal tumours and lymph node metastases. *Eur J of Cancer* 2002, 38:2258–2264
43. Kountourakis P, Pavlakis K, Psyrri A et al. Prognostic significance of HER3 and HER4 protein expression in colorectal adenocarcinomas. *BMC Cancer* 2006, 6:46, doi:10.1186/1471-2407-6-46
44. Deng Y, Kurland B, Wang J et al. High epidermal growth factor receptor expression in metastatic colorectal cancer lymph nodes may be more prognostic of poor survival than in primary tumor. *Am J Clin Oncol* 2009, 32:245–252
45. Wilson P, Ladner R, Lenz HJ. Predictive and prognostic markers in colorectal cancer. *Gastrointest Cancer Res* 2007, 1:237–246

Υποβλήθηκε 15.02.2011

Εγκρίθηκε 11.03.2011

## Λόγοι μη συμμόρφωσης στα προγράμματα πανδημικού εμβολιασμού έναντι του ιού της γρίπης A/H1N1

Γ. Σούλης, Ει. Αγγελιδάκη, Ε. Βελονάκης

Εργαστήριο Δημόσιας Υγείας, Τμήμα Νοσηλευτικής  
ΕΚΠΑ, Αθήνα

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ** Ένα από τα σημαντικότερα εμπόδια κατά τη διάρκεια των εθνικών προγραμματιζόμενων πανδημικού εμβολιασμού έναντι του ιού της γρίπης A/H1N1 αφορούσε στην αποδοχή του πανδημικού εμβολίου από το κοινό και τελικά τον εμβολιασμό του πληθυσμού. Τα ποσοστά συμμετοχής κυμαίνονταν μεταξύ των διαφόρων χωρών, αλλά σε κάθε περίπτωση ήταν χαμηλότερα από τα προσδοκώμενα. Η κύρια αιτία περιορισμένης συμμετοχής που επισημάνθηκε, αφορούσε στην ελλειμματική, επιστημονικά τεκμηριωμένη, πληροφόρηση του κοινού αναφορικά με την ασφάλεια του εμβολίου και με την προστασία που παρείχε στον πληθυσμό. Ένα επιπλέον στοιχείο ήταν η περιορισμένης έκτασης συμμετοχή και εμπλοκή του ιατρικού κόσμου στην προώθηση του εμβολιασμού. Ως βασική πηγή ενημέρωσης ακόμα και των επαγγελματιών υγείας αναδείχθηκαν τα ΜΜΕ, με ό,τι αυτό συνεπάγεται αναφορικά με τη διαμόρφωση στερεότυπων απόψεων σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του εμβολιασμού, και την καλλιέργεια κλίματος αμφισβήτησης του εμβολιαστικού προγράμματος. Πρακτικές λύσεις όπως η προώθηση του εμβολιασμού στον χώρο της εργασίας, ιδιαίτερα στους

## Reasons for non compliance of broad public during the pandemic vaccination programs against influenza A/H1N1

G. Soulis, E. Angelidaki, E. Velonakis

Laboratory of Public Health, Department of Nursing,  
University of Athens, Athens, Greece

**ABSTRACT** A substantial obstacle which could not be beaten during the last pandemic influenza A/H1N1 vaccination program was revealed to be the acceptance of pandemic vaccines. Participation rates varied among countries, but in any case they were lower than expected. Lack of scientifically documented knowledge dissemination to broad public, concerning vaccine safety, efficacy and the protection provided against influenza by vaccination, was a major burden. Failure to implicate primary health care doctors to the management and promotion of vaccination even amongst high-risk groups seemed to be another major reason of low acceptance rates. Even health care professionals were using media as the main source of information, creating even bigger confusion, since media information was contradictory and a great deal of questioning national vaccination programs was brought forth. Solutions like vaccination promotion in the frame of professional location, especially in hospitals and a flexible mobile vaccination unit may increase participation. During the 2009–2010 influenza A/H1N1 pandemics it was demonstrated that future broad population vaccination programs should take into account

χώρους παροχής υπηρεσιών υγείας και η ύπαρξη ευέλικτης μεταφερόμενης μονάδας εμβολιασμού φαίνεται ότι αυξάνουν τη συμμετοχή σε τέτοια προγράμματα. Η πανδημία ανέδειξε την ανάγκη ουσιαστικής ενημέρωσης του ιατρικού κόσμου, την ενεργό συμμετοχή αυτού σε τέτοιου είδους προγράμματα στα πλαίσια του δικτύου και των υποδομών πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας.

**Λέξεις ευρετηρίου** Πανδημικός εμβολιασμός, γρίπη A/H1N1, αποφυγή, μη συμμόρφωση.

*Αλληλογραφία:* Γ. Σούλης, Αντιόπης 30, 173 43 Άγιος Δημήτριος, Αθήνα  
e-mail: geosoulis@yahoo.com

*the need of both primary health care providers substantial and scientifically efficient updating as well as active implication of these professionals to these programs.*

**Key words** Pandemic, vaccination, influenza A/H1N1, absenteeism, non compliance.

*Corresponding author:* G. Soulis, 30 Antiopis street, GR-173 43 Aghios Dimitrios, Athens, Greece  
e-mail: geosoulis@yahoo.com

## 1. Εισαγωγή

Κατά τη λήξη του εμβολιαστικού προγράμματος έναντι της πανδημικής γρίπης διαπιστώθηκε περιορισμένης έκτασης συμμετοχή του κοινού, τόσο των ομάδων υψηλού κινδύνου όσο και του γενικού πληθυσμού, στο πρόγραμμα. Η διαπίστωση αυτή ήταν αντίστοιχη και σε άλλες χώρες που εκπόνησαν εθνικά προγράμματα εμβολιασμού έναντι της πανδημίας της γρίπης A/H1N1. Η πρόθεση συμμετοχής στο πανδημικό εμβολιαστικό πρόγραμμα, όπως αυτή εκδηλώθηκε πριν από την έναρξή του, ήταν σημαντικά μεγαλύτερη από την τελική συμμετοχή και την τελική εμβολιαστική κάλυψη.<sup>1</sup> Γίνεται μια προσπάθεια ανασκόπησης μελετών που διεξήχθησαν κατά τη διάρκεια των εμβολιαστικών προγραμμάτων και διερευνούσαν τους λόγους αποφυγής και μη συμμετοχής στον εμβολιασμό, για να έχουμε μια πληρέστερη εικόνα των πραγματικών ποσοστών κάλυψης και των ουσιαστικών λόγων που απέτρεψαν τον πληθυσμό από το να εμβολιαστεί.

## 2. Κλινικά χαρακτηριστικά της γρίπης H1N1

Η περίοδος επώασης του ιού της γρίπης H1N1 είναι 1–4 ημέρες, πιθανά να φτάνει μέχρι και τις 7 ημέρες. Τα συμπτώματα της πανδημικής γρίπης A/H1N1 2009 είναι ουσιαστικά τα ίδια με αυτά της εποχικής γρίπης, παρότι παρατηρήθηκε αυξημέ-

νη συχνότητα γαστρεντερικών συμπτωμάτων, περιλαμβανόμενου του εμέτου και των διαρροϊκών κενώσεων, ενώ άλλοι ερευνητές παρατήρησαν την απουσία πυρετού σε σημαντικό αριθμό ιολογικά επιβεβαιωμένων περιστατικών. Οι πιο σημαντικές επιπλοκές συνοψίζονται ως εξής:

- Επιδείνωση υποκείμενης χρόνιας νόσου
- Επιπλοκές που σχετίζονται με τους ανώτερους αεραγωγούς, συμπεριλαμβανόμενης της παραρρινοκολπίτιδας ή της ωτίτιδας
- Πνευμονικές επιπλοκές, όπως η βρογχίτιδα, το άσθμα (μερικές φορές εκδηλώνεται και με status asthmaticus) και οξείς παροξυσμούς της χρόνιας βρογχίτιδας και
- Ποικίλες ετερόκλητες νοσολογικές οντότητες, όπως καρδιακές (μυοκαρδίτιδα και περικαρδίτιδα), μυοσίτιδα, ραβδομυόλυση, επιπλοκές από το κεντρικό νευρικό σύστημα (εγκεφαλοπάθεια, εγκεφαλίτιδα, επιληπτικές κρίσεις), σύνδρομο τοξικής καταπληξίας και δευτεροπαθής βακτηριακή πνευμονία.

Οι βακτηριακές επιλοιομώξεις μελετήθηκαν σε διάφορες στιγμές στην πορεία της πανδημίας. Σε μια αρχική μελέτη εξετάστηκαν δείγματα από 77 περιστατικά που κατέληξαν, και βρέθηκαν βακτήρια σε 22 από τα 77 περιστατικά (29 %). Τα κύρια παθογόνα ήταν *Streptococcus pneumoniae* (10), *Staphylococcus aureus* (7), *Streptococcus pyogenes* (6), *Streptococcus mitis* (2) και *Haemophilus influ-*

enza (1). Σε 4 ασθενείς απομονώθηκαν περισσότερα από 1 παθογόνα στελέχη. Σε αυτή τη μελέτη γίνεται ιδιαίτερη μνεία για τις βακτηριακές επιλομώσεις στους ασθενείς με γρίπη.<sup>2</sup> Μεταξύ των επιπλοκών της γρίπης Α/Η1Ν1 2009 η σοβαρότερη ήταν η πνευμονία. Μια μελέτη ανέδειξε σοβαρή υποξαιμία με σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας και αδυναμία οξυγόνωσης με συμβατικές μεθόδους σε 10 ασθενείς, οι οποίοι είχαν σοβαρή πολυλοβώδη πνευμονία χωρίς ενδείξεις βακτηριακής πνευμονίας. Ο κύριος παράγοντας κινδύνου που αναγνωρίστηκε ήταν η παχυσαρκία και η νοσογόνος παχυσαρκία με BMI > 40.<sup>3</sup>

### 3. Συνήθειες παρανοήσεις και φόβοι σχετικά με τον εμβολιασμό

Οι παρανοήσεις σχετικά με τον εμβολιασμό έναντι της γρίπης, που αφορούν συχνότερα στις ανεπιθύμητες ενέργειες και την αποτελεσματικότητα, είναι ο συνηθέστερος λόγος για τον οποίο τα άτομα στα οποία συστήνεται ο εμβολιασμός τον αποφεύγουν. Ο εμβολιασμός έναντι της γρίπης συμβάλλει στη μείωση της βαρύτητας της νόσου, αλλά είναι σύνηθες να ακούμε ότι ο κόσμος δεν εμβολιάστηκε έναντι της γρίπης επειδή είτε οι ίδιοι είτε κάποιος γνωστός τους νόσησε από γρίπη μετά προηγηθέντα εμβολιασμό. Η αιτιολόγηση αυτής της παρεξήγησης είναι εύκολη αν κανείς λάβει υπόψη του ότι ο εμβολιασμός έναντι της γρίπης γίνεται στο τέλος του φθινοπώρου και τον χειμώνα, όταν οι ρινοϊοί και άλλοι αναπνευστικοί ιοί κυκλοφορούν στην κοινότητα σε μεγάλο αριθμό.

Η επίπτωση του συνδρόμου Guillain-Barré μετά από τον εμβολιασμό έναντι της γρίπης των χοίρων το 1976–1977 ανήλθε σε 1 περιστατικό ανά 100.000 δόσεις, γεγονός που έθεσε σε αμφισβήτηση τον εμβολιασμό έναντι της γρίπης για όσους έχουν ιστορικό συνδρόμου Guillain-Barré.<sup>4</sup> Μελέτες εμβολιασμού έναντι της εποχικής γρίπης που ακολούθησαν, διαπίστωσαν καθόλου ή μικρή αύξηση του κινδύνου για σύνδρομο Guillain-Barré μετά από τον εμβολιασμό σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό.<sup>5</sup> Ο απόλυτος κίνδυνος για σύνδρομο Guillain-Barré μετά από τον εποχικό εμβολιασμό είναι ένα περιστατικό ανά 1 εκατομμύριο δόσεις.<sup>6</sup>

Οι παρανοήσεις που αφορούν στη σύνδεση της θειομερσάλης με νευροαναπτυξιακές διαταραχές, έχουν δημοσιοποιηθεί ευρέως. Η θειομερσάλη χρησιμοποιείται ως συντηρητικό σε συσκευασίες πολλαπλών δόσεων εμβολίων, αλλά απουσιάζει από τις συσκευασίες μονής δόσης. Ο σκεπτικισμός αναφορικά με τη συσχέτιση μεταξύ της θειομερσάλης και των νευροαναπτυξιακών διαταραχών έχει μελετηθεί εξαντλητικά και έχει εν τέλει διαψευστεί. Η αρχική δημοσίευση που κίνησε το θέμα της συσχέτισης διαπιστώθηκε ότι είχε παραποιημένα στοιχεία, τα οποία δημιουργήθηκαν από έναν ερευνητή που είχε προσληφθεί από έναν δικηγόρο μιας οικογένειας ενός παιδιού με αυτισμό. Αυτή η δημοσίευση ανακλήθηκε από 10 από τους 12 αρχικούς συγγραφείς της.<sup>7</sup>

Το ευρύ κοινό υποστηρίζει την άποψη ότι τα παιδιά ανοσοποιούνται καλύτερα με φυσική ανοσία και όχι μέσω του εμβολιασμού. Η άποψη αυτή υποτιμά τη δραματική συμβολή του εμβολιασμού στην επίπτωση και θνητότητα συχνά ξεχασμένων λοιμώξεων. Ο εμβολιασμός είναι ιδιαίτερα σημαντικός έναντι της γρίπης, επειδή τα παιδιά έχουν μεγάλους ετήσιους ρυθμούς προσβολής, με μικρή μεν θνησιμότητα, αλλά υψηλή μολυσματικότητα και επικινδυνότητα μετάδοσης του ιού σε άλλες ευπαθείς ομάδες.<sup>8</sup> Κάποιοι γονείς εκφράζουν την ανησυχία τους ότι τα παιδιά λαμβάνουν πάρα πολλά εμβόλια και ότι ο αριθμός των αντιγόνων στα οποία εκτίθενται μέσω του εμβολιασμού τους, πιθανά να υπερβαίνει τις δυνατότητες του ανοσοποιητικού τους συστήματος, ή ακόμα και να το εξασθενεί. Το ανοσοποιητικό σύστημα των βρεφών, των παιδιών και των ενηλίκων είναι ικανό να αποκρίνεται σε έναν τεράστιο αριθμό αντιγόνων και έχει υπολογιστεί ότι τα βρέφη έχουν την ικανότητα να αποκρίνονται σε 10.000 εμβόλια τη φορά. Επιπλέον, η καινούργια τεχνολογία των εμβολίων έχει περιορίσει τα συστατικά τους στους περισσότερο δραστικούς αντιγονικούς καθοριστές. Τα παιδιά έχουν την ικανότητα να αποκρίνονται σε πολλαπλούς ταυτόχρονους εμβολιασμούς, όπως θα έκαναν αν τα εμβόλια χορηγούνταν χωριστά, αναιρώντας τη θεωρητική βάση του προγράμματος εναλλασσόμενου εμβολιασμού. Η άποψη ότι τα εμβόλια εξασθενούν το ανοσοποιητικό σύστημα έχει αποδειχτεί πολλές

φορές εσφαλμένη, καθώς τα εμβολιασμένα παιδιά δεν είναι περισσότερο ευαίσθητα σε επακόλουθες λοιμώξεις από άλλα παθογόνα σε σύγκριση με τα παιδιά που δεν εμβολιάστηκαν.<sup>9</sup>

#### 4. Εθνικό πρόγραμμα εμβολιασμού έναντι της γρίπης H1N1

Με βάση τις οδηγίες που εκδόθηκαν από τη Γενική Διεύθυνση Δημόσιας Υγείας του Υπουργείου Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης, προβλέπονταν για τον εμβολιασμό σε εθνικό επίπεδο για όλες τις ομάδες του πληθυσμού, μία δόση του εμβολίου, εκτός από τα παιδιά κάτω των 10 ετών και τα άτομα με ανοσοκαταστολή, για τα οποία προβλέπονταν δύο δόσεις, με μεσοδιάστημα τριών (3) εβδομάδων.<sup>10</sup>

#### 5. Λόγοι μη αποδοχής του εμβολιασμού

Ο ιός της γρίπης H1N1 χαρακτηρίζεται από μικρή λοιμογονικότητα, μέτριο παθογονικό δυναμικό και υψηλή μολυσματικότητα, δηλαδή είναι ένας ιός που μεταδίδεται εύκολα, αλλά αν κάποιος νοσήσει συνήθως η νόσος είναι ήπια και η θνητότητα πολύ μικρή. Ο κίνδυνος από αυτό το νέο στέλεχος αφορούσε στο ενδεχόμενο μαζικότητας επίπτωσης της νόσου στον πληθυσμό, καθώς η αναλογία επιπτώσεων στο στέλεχος αυτό ήταν μεγάλη. Αυτή η μαζική νοσηρότητα, δηλαδή η πανδημία, θα αποδιοργάνωνε την κοινωνική ζωή και ιδιαίτερα τις υπηρεσίες υγείας λόγω του υψηλού βαθμού προσβολής από τη γρίπη μεταξύ των ευπαθών ανοσολογικά ομάδων του πληθυσμού. Η ένδειξη μαζικού εμβολιασμού στόχευε στην πρωτογενή προστασία των ατόμων υψηλού κινδύνου και στην αύξηση των ανόσων με στόχο την προστασία της δημόσιας υγείας από το ενδεχόμενο της μαζικής νοσηρότητας. Το εμβόλιο της γρίπης H1N1, όπως και κάθε εμβόλιο γρίπης, έχει αποτελεσματικότητα που υπολογίζεται μεταξύ 50–70%. Οι ιατροί της πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας όταν καλούνται να επιλέξουν αν θα συστήσουν ή όχι το εμβόλιο σε κάποιο άτομο, έχοντας υπόψη την αποτελεσματικότητα του εμβολίου και τη χαμηλή λοιμοτοξικότητα του ιού, αποφασίζουν και ορθά με κριτήριο το αν το άτομο ανήκει ή όχι σε ομάδα υψηλού κινδύνου. Αν όμως υπάρχει

απειλή πανδημίας, τότε το αποκλειστικό κριτήριο είναι η προστασία της δημόσιας υγείας, άρα η σύσταση για μαζικό εμβολιασμό είναι απόλυτη. Πολύ περισσότερο επιβάλλεται αν το άτομο είναι επαγγελματίας υγείας, οπότε οφείλει εμβολιαζόμενο να περιορίσει την πιθανότητα ο ίδιος να διασπείρει τον ιό σε άτομα υψηλού κινδύνου που περιθάλπει. Κατά την πρόσφατη απειλή πανδημίας H1N1, πολλοί ιατροί υποτίμησαν τις δευτερογενείς συνέπειες μιας πανδημίας για τη δημόσια υγεία. Τα κριτήρια επιλογής στην άσκηση ατομικής ιατρικής διαφέρουν από αυτά της δημόσιας υγείας, τα οποία θα πρέπει και να επικρατούν.

Στην Ελλάδα εμβολιάστηκε το 3,5% του πληθυσμού με συμμετοχή 364.559 ατόμων, μέχρι την 28.02.2010, σύμφωνα με το ΚΕΕΛΠΝΟ.<sup>11</sup> Όπως φάνηκε από τις μελέτες που αφορούσαν στον ελληνικό χώρο, αντιστοίχως χαμηλά ήταν τα ποσοστά εμβολιαστικής κάλυψης που αναφέρθηκαν, τόσο για τους επαγγελματίες υγείας (9%)<sup>12</sup> όσο και τον γενικό παιδιατρικό πληθυσμό (0,35%).<sup>13</sup> Ακόμα και οι φοιτητές ιατρικής συμμετείχαν μόνο κατά 8%.<sup>14</sup>

Οι ενημερωτικές εκστρατείες εντός των νοσοκομείων μπορεί να αυξήσουν τις πιθανότητες αποδοχής του εμβολιασμού και συμμετοχής σε αυτόν.<sup>15,16</sup> Η ευελιξία της εμβολιαστικής μονάδας, με απλές μεθόδους όπως η χρήση κινητής μονάδας εμβολιασμού εντός του χώρου εργασίας, μπορεί να καλύψει το μεγαλύτερο μέρος του προσωπικού και να αυξήσει τη συμμετοχή.<sup>17</sup> Επίσης μπορεί να εξαλείψει την άρνηση του εμβολιασμού λόγω μη διαθεσιμότητας ή πρόσβασης στο εμβόλιο.<sup>18</sup> Ειδικά για τους επαγγελματίες υγείας, αν ο εμβολιασμός έναντι της γρίπης (εποχικής ή πανδημικής) συστήνεται ή απαιτείται από τη μεριά του εργοδότη, αυξάνονται τα ποσοστά συμμετοχής των εργαζομένων.<sup>18</sup> Στις περισσότερες περιπτώσεις καταγραφής του εμβολιασμού των επαγγελματιών υγείας, το ιατρικό επάγγελμα αποτελούσε παράγοντα που σχετιζόταν με την αποδοχή του εμβολίου,<sup>16,17,19,20</sup> ενώ οι υπόλοιποι επαγγελματίες υγείας συμμορφώνονταν με τον εμβολιασμό στην περίπτωση που τους γινόταν κάποια σύσταση από έναν ιατρό.<sup>17,19</sup> Η ελλιπής ενημέρωση ακόμα και των επαγγελματιών υγείας ήταν ένα φαινόμενο που φάνηκε να λειτουργεί αποτρεπτικά σε ό,τι

αφορά στην αποδοχή του εμβολιασμού. Μεταξύ φοιτητών ιατρικής, το 43% δήλωσε ότι είχε ανεπαρκείς πληροφορίες,<sup>14</sup> ενώ το 33% γονέων που ήταν και επαγγελματίες υγείας δήλωσαν ότι ενημερώνονταν αποκλειστικά από τα ΜΜΕ.<sup>20</sup>

Αναφορές που έγιναν πριν από την έναρξη του εμβολιασμού, υπερτόνισαν τον φόβο για πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες και αμφισβήτησαν έντονα την αποτελεσματικότητά του.<sup>21,22</sup> Οι όποιες επιστημονικές επιφυλάξεις ή αμφισβητήσεις απέκτησαν στα ΜΜΕ κινδυνολογικό περιεχόμενο, ενώ παρά την αύξηση του επιπέδου ετοιμότητας των συστημάτων υγείας, υπήρξε αδυναμία καθυσυχασμού του κοινού.<sup>23</sup>

Γενικότερα υπήρξε αδυναμία μετάδοσης των επιστημονικών πορισμάτων από τα στενά πλαίσια της επιστημονικής κοινότητας στην ευρύτερη κοινωνία και τα ΜΜΕ, γεγονός που διαδραμάτισε σημαντικό ρόλο στην περιορισμένη συμμετοχή στον εμβολιασμό. Τα ΜΜΕ και οι δημοφιλείς μηχανές αναζήτησης του διαδικτύου πρόβαλαν σε μεγαλύτερο βαθμό αρνητικές ή ουδέτερες απόψεις σχετικά με τον εμβολιασμό, σε αντίθεση με επίσημες διαδικτυακές επιστημονικές βιβλιοθήκες που δημοσίευαν πορίσματα ερευνών που στο μεγαλύτερο μέρος τους τάσσονταν υπέρ του εμβολιασμού.<sup>17</sup> Οι κυριότεροι λόγοι απόρριψης του εμβολιασμού ήταν ο φόβος για πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες, ιδιαίτερα για το εμβόλιο που περιείχε ανοσοεπιταχυντικό παράγοντα,<sup>24</sup> η μειωμένη αποτελεσματικότητα του εμβολίου σε συνδυασμό με την άποψη ότι η νόσος έχει ήπια κλινική συμπτωματολογία. Στη Γαλλία, εν μέσω του εμβολιαστικού προγράμματος, το 27,9% του γενικού πληθυσμού δήλωνε ότι δεν εμβολιάστηκε γιατί θεωρούσε την πανδημική γρίπη ως ήπια νόσο και δεν αντιλαμβάνονταν κάποιον κίνδυνο για τους ίδιους,<sup>25</sup> ενώ μόνο το 35,5% αντιλαμβάνονταν την πανδημική γρίπη ως μια σοβαρή απειλή.<sup>26</sup> Μια ενημερωτική προσπάθεια που βασίζεται αποκλειστικά στο να πείσει το κοινό σε σχέση με την ασφάλεια του εμβολίου, πιθανά να μην είναι ιδιαίτερα αποδοτική.<sup>25</sup>

Η πανδημία της γρίπης σε γενικές γραμμές προκάλεσε πολύ έντονο ενδιαφέρον και καλύφθηκε εκτενώς από τα ΜΜΕ, τις περισσότερες φορές προς δύο κατευθύνσεις. Από τη μια τονίζονταν η

σοβαρότητα της νόσου με καθημερινές αναφορές για θανάτους από τη νόσο, ενώ από την άλλη τίθετο σε αμφισβόλια η ασφάλεια του εμβολίου, ιδιαίτερα σε σχέση με το σύνδρομο Guillain-Barré και με την παρουσία ανοσοεπιταχυντικών παραγόντων στα παραχθέντα εμβόλια, τις ταχείες διαδικασίες έγκρισης του εμβολίου και τα κίνητρα των φαρμακευτικών εταιρειών. Συνήθως η διαμορφούμενη άποψη του κοινού αναφορικά με τους κινδύνους υγείας επηρεάζεται και ενίοτε σχηματοποιείται από τα ΜΜΕ, αλλά αυτό περιορίζεται στην περίπτωση που οι πληροφορίες είναι αντικρουόμενες ή όταν η προσωπική εμπειρία δεν επιβεβαιώνει τον προβαλλόμενο κίνδυνο.<sup>26</sup> Η καλλιέργεια κλίματος δυσπιστίας από τα ΜΜΕ δεν μπόρεσε να αποτραπεί σε πολλές χώρες.<sup>17</sup> Το μεγαλύτερο ποσοστό επαγγελματιών υγείας ενημερώνεται από τα ΜΜΕ και λιγότεροι μέσω του διαδικτύου, χωρίς και πάλι να είναι ξεκάθαρο πόσοι από αυτούς ενημερώνονται μέσω επιστημονικά αξιόπιστων ιστοσελίδων.<sup>27</sup> Η σοβαρότητα της υποκείμενης νόσου, όπως αυτή τονίζεται από τους ιατρούς,<sup>28</sup> και η προσωπική αντίληψη για τον κίνδυνο που διατρέχει το άτομο να προσβληθεί από τη νόσο,<sup>25</sup> αυξάνουν την πιθανότητα εμβολιασμού.

Στις περισσότερες των περιπτώσεων οι ιατροί, όπου ενεπλάκησαν, προώθησαν τη συμμόρφωση του πληθυσμού. Στην Αυστραλία, ένα μέρος του πληθυσμού που εμβολιάστηκε δεν θα δεχόταν να εμβολιαστεί αν ο εμβολιασμός δεν λάμβανε χώρα στο ιατρείο του οικογενειακού ιατρού τους.<sup>29</sup> Στον Καναδά, πριν από την έναρξη της εκστρατείας εμβολιασμού, περισσότεροι από το 75% των ιατρών πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας (γενικών ιατρών και παιδιάτρων) σκόπευε να συστήσει τον εμβολιασμό έναντι της πανδημικής γρίπης Α/Η1Ν1 2009 σε ασθενείς τους και να εμβολιαστούν οι ίδιοι. Μεταξύ 72% και 92% όσων συμμετείχαν συμφωνούσαν με τις επίσημες απόψεις για την ασφάλεια, την αποτελεσματικότητα και την αποδοχή του εμβολίου.<sup>30</sup> Μέχρι τον Απρίλιο του 2010 το 41% του πληθυσμού μεγαλύτερου των 12 ετών του Καναδά είχε εμβολιαστεί έναντι της πανδημικής γρίπης Α/Η1Ν1 2009. Το ποσοστό αυτό είναι μεγαλύτερο από εκείνο των γειτονικών ΗΠΑ (37% των ατόμων 6 μηνών με 17 ετών και 20% των ενηλίκων) και υπερβαίνει το ποσοστό

της συμμετοχής στον εμβολιασμό έναντι της εποχικής γρίπης (32% για το 2007 και 2008) και πάλι σε αντιδιαστολή με τις ΗΠΑ στις οποίες παρατηρήθηκε μεγαλύτερη συμμετοχή στον εμβολιασμό έναντι της εποχικής γρίπης (39%) σε σύγκριση με την πανδημική (20%) για το 2009. Όσοι έχουν κάποιον σταθερό οικογενειακό ιατρό πιθανό να έχουν διαμορφώσει απόψεις και να εκδηλώνουν συμπεριφορές υπέρ του εμβολιασμού. Το 44% των Καναδών που έχουν κάποιον οικογενειακό ιατρό εμβολιάστηκε συγκρινόμενο με το 26% όσων δεν είχαν σταθερό ιατρό.<sup>31</sup> Μόνο το 32,6% και το 29,5% των ατόμων που εντάσσονται στην ομάδα υψηλής προτεραιότητας για εμβολιασμό έναντι της εποχικής και της πανδημικής γρίπης, αντιστοίχως, είχαν επίγνωση αυτού του γεγονότος. Η συμβουλευτική από μέρους των ιατρών αυξάνει τα επίπεδα επίγνωσης των ενηλίκων σε σχέση με τις εμβολιαστικές συστάσεις.<sup>32</sup> Η καθορισμένη διαδικασία μέσα από την οποία το ευρύ κοινό μπορεί να συμμετέχει στον εμβολιασμό, πρέπει να είναι σαφής και εύκολα προσβάσιμη.<sup>1</sup> Ο χώρος στον οποίο επιλέγεται να γίνει ο εμβολιασμός, ιδιαίτερα όταν αυτός διεξάγεται σε χώρους δραστηριοποίησης, αυξάνει τη συμμετοχή είτε αυτή αφορά σε επαγγελματίες υγείας<sup>17</sup> είτε σε περισσότερο ειδικούς πληθυσμούς όπως οι άστεγοι.<sup>33</sup>

Ένα σταθερό εύρημα στις περισσότερες μελέτες που έγιναν, είτε πριν από την έναρξη του εμβολιασμού είτε κατά τη διάρκειά του, ήταν η θετική επίδραση στην αποδοχή του πανδημικού εμβολι-

ασμού εκεί που είχε προηγηθεί εμβολιασμός για την εποχική γρίπη.<sup>16,25-27,34,35</sup>

Παρότι υπάρχουν αντικειμενικοί παράγοντες που αποτρέπουν τα άτομα από το να συμμετέχουν σε ένα πανδημικό εμβολιαστικό πρόγραμμα, όπως ο φόβος για τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες από τον εμβολιασμό, η αίσθηση ότι το εμβόλιο είναι αναποτελεσματικό, η άποψη ότι η νόσος δεν είναι ιδιαίτερα σοβαρή, όλοι αυτοί οι γνωσιακοί φραγμοί και τα εμπόδια αίρονται στην περίπτωση που υπάρξει καθοδήγηση από μέρους κάποιου ιατρού προς την κατεύθυνση της αποδοχής του εμβολιασμού. Η διαχείριση της πληροφορίας και η κοινοποίησή της στον πληθυσμό είναι ιδιαίτερα σημαντική στα πλαίσια της συμμόρφωσής του σε μελλοντικά προγράμματα μαζικού εμβολιασμού εν όψει κάποιας καινούργιας πανδημίας. Η ύπαρξη οργανωμένων υποδομών πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας διευκολύνει την ανταπόκριση σε εμβολιαστικά προγράμματα.

Συμπερασματικά, οι δυσκολίες που προέκυψαν αφορούσαν κατά κύριο λόγο στην έγκυρη, αξιόπιστη και επιστημονικά τεκμηριωμένη ενημέρωση των ιατρών σχετικά με την ανάγκη μαζικού εμβολιασμού για λόγους δημόσιας υγείας, καθώς και τη μη περαιτέρω οργανωμένη εμπλοκή και συμμετοχή αυτών στη διαχείριση των εμβολιαστικών προγραμμάτων, με τρόπο που θα μπορούσε να συμβάλει στη συμμόρφωση του πληθυσμού.<sup>36-41</sup>

## Βιβλιογραφία

1. Kwon Y, Cho HY, Lee YK et al. Relationship between intention of novel influenza A (H1N1) vaccination and vaccination coverage rate. *Vaccine* 2010, 29, 2:161-165
2. CDC1. Bacterial coinfections in lung tissue specimens from fatal cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) - United States, May-August 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009, 58:1071-1074
3. CDC2. Intensive care patients with severe novel influenza A (H1N1) virus infection—Michigan, June 2009. *MMWR Morb Mort Wkly Rep* 2009, 58:749-752
4. Schonberger LB, Bregman DJ, Sullivan-Bolyai JZ et al. Guillain-Barre syndrome following vaccination in the National Influenza Immunization Program. *Am J Epidemiol* 1979, 110:105-123
5. Haber P, Sejvar J, Mikaeloff Y et al. Vaccines and Guillain-Barré syndrome. *Drug Saf* 2009, 32:309-323
6. Souayah N, Nasar A, Suri MF et al. Guillain-Barré syndrome after vaccination in United States: data from the Centers for Disease Control and Prevention/Food and Drug Administration Vaccine Adverse Event Reporting System (1990-2005). *J Clin Neuromuscul Dis* 2009, 11:1-6
7. Murch SH, Anthony A, Casson DH et al. Retraction of an interpretation. *Lancet* 2004, 363:750
8. Poehling KA, Edwards KM, Weinberg GA et al. The underrecognized burden of influenza in young children. *N Engl J Med* 2006, 355:31-40
9. Offit PA, Quarles J, Gerber MA et al. Addressing parents' concerns: do multiple vaccines overwhelm or weaken the infant's immune system? *Pediatrics* 2002, 109:124-129
10. ΥΥΚΑ. Εγκύκλιος → Δ/ση Δημόσιας Υγιεινής . Εμβολιασμός κατά του ιού της νέας γρίπης Α(H1N1)ν. (Ηλεκτρονικό) 20

- Νοέμβριος 2009. <http://www.yyka.gov.gr/future/anakoinseis-egkyklioi/egkyklioi/d-nsi-dimosias-ygieinis/emboliasmos-kata-toy-ioy-tis-neas-gripis-a-i1n1-n-20-11-2009/view>
11. ΚΕΕΛΠΝΟ. ΔΕΛΤΙΟ ΤΥΠΟΥ. (Ηλεκτρονικό) 3 Μάρτιος 2010. [http://www.keel.org.gr/images/stories/keelpno/Grafeio\\_Typou/H1N1/deltio\\_typou\\_20100303.pdf](http://www.keel.org.gr/images/stories/keelpno/Grafeio_Typou/H1N1/deltio_typou_20100303.pdf)
  12. Stavroulopoulos A, Stamogiannos G, Aresti V. Pandemic 2009 influenza H1N1 virus vaccination: compliance and safety in a single hemodialysis center. *Ren Fail* 2010, 32:1044–1048
  13. Nikolakopoulou NM. H1N1 vaccine acceptance among parents in Greece. *Int J Adolesc Med Health* 2010, 22:339–340
  14. Mavros MN, Mitsikostas PK, Kontopidis IG et al. H1N1vs influenza vaccine in Greek medical students 2010. *Eur J Public Health* 2011, 21:329–332
  15. Thoon KC, Chong CY. Survey of healthcare workers' attitudes, beliefs and willingness to receive the 2009 pandemic influenza A (H1N1) vaccine and the impact of educational campaigns. *Ann Acad Med Singapore* 2010, 39:307–309
  16. Vrseda S, Restrepo MA, Arranz E et al. Seasonal and Pandemic A (H1N1) 2009 influenza vaccination coverage and attitudes among health-care workers in a Spanish University Hospital. *Vaccine* 2010, 28:4751–4757
  17. Nougairède A, Lagier JC, Ninove L et al. Likely correlation between sources of information and acceptability of A/H1N1 swine-origin influenza virus vaccine in Marseille, France. 6, e11292, 2010, PLoS One, Vol. 5
  18. CDC 1 Interim results: influenza A (H1N1) 2009 monovalent and seasonal influenza vaccination coverage among health-care personnel-United States, August 2009-January 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010, 59:357–362
  19. Barrière J, Vanjak D, Kriegl I et al. Acceptance of the 2009 A(H1N1) influenza vaccine among hospital workers in two French cancer centers. *Vaccine* 2010, 28:7030–7034
  20. Torun SD, Torun F, Catak B. Healthcare workers as parents: attitudes toward vaccinating their children against pandemic influenza A/H1N1. *BMC Public Health* 2010, 10:596
  21. To KW, Lee S, Chan TO et al. Exploring determinants of acceptance of the pandemic influenza A (H1N1) 2009 vaccination in nurses. *Am J Infect Control* 2010, 38:623–630
  22. Maltezou HC, Dedoukou X, Patrinos S et al. Determinants of intention to get vaccinated against novel (pandemic) influenza A H1N1 among health-care workers in a nationwide survey. *J Infect* 2010, 61:252–258
  23. Chor JS, Ngai KL, Goggins WB et al. Willingness of Hong Kong healthcare workers to accept pre-pandemic influenza vaccination at different WHO alert levels: two questionnaire surveys. *BMJ* 2009, 339:3391
  24. Tagajdid Rida, El Annaz Hicham, Doblali T et al. Healthcare Worker Acceptance of Pandemic (H1N1) 2009 Vaccination, Morocco. *Emerg Infect Dis* 2010, 16:1638
  25. Raude J, Caille-Brillet AL, Setbon M. The 2009 pandemic H1N1 influenza vaccination in France: who accepted to receive the vaccine and why? *PLoS Curr* 2010:RRN1188
  26. Schwarzingger M, Flicoteaux R, Cortarenoda S et al. Low acceptability of A/H1N1 pandemic vaccination in French adult population: did public health policy fuel public dissonance? *PLoS One* 2010:10199
  27. Rachiotis G, Mouchtouri VA, Kremastinou J et al. Low acceptance of vaccination against the 2009 pandemic influenza A(H1N1) among healthcare workers in Greece. *Euro Surveill* 2010, 15 pii:19486
  28. Printza N, Farmaki E, Bosdou J et al. Pandemic influenza A 2009 (H1N1) vaccination in high risk children with chronic renal diseases: Acceptance and perceptions. *Hum Vaccin* 2010, 6:819–822
  29. Eastwood K, Durrheim DN, Jones A et al. Acceptance of pandemic (H1N1) 2009 influenza vaccination by the Australian public. *Med J Aust* 2010, 192:33–36
  30. Dubi E, Gilca V, Sauvageau C et al. Canadian family physicians' and paediatricians' knowledge, attitudes and practices regarding A(H1N1) pandemic vaccine. *BMC Res Notes* 2010:3
  31. Gilmour H, Hofmann N. H1N1 vaccination. Health Reports. (Catalogue no. 82-003-XPE) sl: Statistics Canada, December 2010. Vol. 21, no 4
  32. Maurer J, Uscher-Pines L, Harris KM. Awareness of government seasonal and 2009 H1N1 influenza vaccination recommendations among targeted US adults: the role of provider interactions. *Am J Inf Control* 2010, 38:489–490
  33. Brouqui P, Lagier JC, Cassir N et al. H1N1 2009 pandemic flu vaccination campaign: The Homeless lesson. *PLoS Curr* 2010: RRN1146
  34. Wong SY, Wong EL, Chor J et al. Willingness to accept H1N1 pandemic influenza vaccine: A cross-sectional study of Hong Kong community nurses. *BMC Infect Dis* 2010, 10:316
  35. Kaboli F, Astrakianakis G, Li G et al. Influenza vaccination and intention to receive the pandemic H1N1 influenza vaccine among healthcare workers of British Columbia, Canada: a cross-sectional study. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010, 31:1017–1024
  36. Bartlett JG. H1N1 Influenza-Just the Facts: Clinical Features and Epidemiology. Medscape Infectious Diseases. (Ηλεκτρονικό) November 2009. <http://www.medscape.com/viewarticle/709540>, 2009
  37. Morens DM, Taubenberger JK, Fauci As. Prominent role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness. *J Infect Dis* 2008, 198:962–970
  38. Bautista E, Chotpitayasunondh T, Gao Z et al. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. *N Engl J Med* 2010, 362:1708–1719
  39. Tosh PK, Jacobson RM, Poland GA. Influenza vaccines: from surveillance through production to protection. *Mayo Clin Proc* 2010, 85:257–273
  40. Brown KF, Kroll JS, Hudson MJ et al. Omission bias and vaccine rejection by parents of healthy children: implications for the influenza A/H1N1 vaccination programme. *Vaccine* 2010, 28:4181–4185
  41. CDC2 (2010) Interim results: influenza A (H1N2009) monovalent vaccination coverage - United States, October-December 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010, 59:44–48

Ιατρική 2011, 99(4):214–220

## Χειρουργική μέσω φυσιολογικών οπών (NOTES/NOS) Αποτελέσματα, ερωτηματικά και προοπτικές

Δ.Ν. Μώρης, Ν.Σ. Μακρής,  
Σ.Ν. Ξενογιάννης, Σ.Η. Γεωργόπουλος

Α' Χειρουργική Κλινική, ΠΓΝΑ «Λαϊκό», Ιατρική Σχολή,  
Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών,  
Αθήνα

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ** Οι χειρουργικές τεχνικές NOTES (natural orifice transluminal endoscopic surgery) και NOS (natural orifice surgery) έχουν πρόσφατα προσελκύσει την προσοχή εξαιτίας της δυνατότητάς τους να επιτρέπουν τη διεξαγωγή παραδοσιακών χειρουργικών επεμβάσεων εξ ολοκλήρου διαμέσου φυσιολογικών οπών. Παρά τον ενθουσιασμό για επεμβάσεις χωρίς ουλές και μετεγχειρητικές επιπλοκές από το χειρουργικό τραύμα, πρέπει να αξιολογηθούν η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα των νέων αυτών χειρουργικών τεχνικών. Οι τεχνικές αυτές βρίσκονται ακόμη σε πρώιμο στάδιο εξέλιξης και χρειάζονται πιο προηγμένες τεχνολογίες, ώστε να επιτευχθούν αξιόπιστα αποτελέσματα και να υποσκελιστούν οι τεχνικές δυσκολίες. Κρίνεται σκόπιμο να πραγματοποιηθούν, σε κλινικό επίπεδο, μελέτες σε ανθρώπους για τον προσδιορισμό της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας των τεχνικών NOTES/NOS. Μεταξύ αυτών των δημοσιευμένων προσεγγίσεων, η διακολπική προσπέλαση φαίνεται λιγότερο πολύπλοκη, διότι καταργεί ουσιαστικά τις ανησυχίες για διαφυγές και συρίγγια. Επιπλέον, η διακολπική προσέγγιση επιτρέπει χειρουργικές επεμβάσεις στην άνω κοιλία καθώς εξασφαλίζει καθαρό χειρουργικό πεδίο και μεγαλύτερη ευελιξία χειρισμών στα όργανα αυτής. Ο στόμαχος θεωρείται ένα από τα πιο ελπιδοφόρα «όργανα-στόχους» ως οδός προσπέλασης, διότι παρασκευάζεται και αναστομώνεται κατά το δοκούν με τη βοήθεια των σύγχρονων χειρουργικών κοπτοραπτών (staplers). Η παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση μελετά την εφαρμογή των τεχνικών NOTES και NOS στην Γενική Χειρουργική και Ουρολογία, κυρίως μέσω της διακολπικής προσέγγισης, που είναι και η ευρύτερα χρησιμοποιούμενη και μελετώμενη οδός προσέγγισης.

**Λέξεις κλειδιά** NOTES, NOS, ενδοσκοπική, διακολπική, διαγαστρική, διεντερική, διαστοματική, θυρεοειδεκτομή.

Αλληλογραφία: Σ.Ν. Ξενογιάννης, Ειρήνης 61 187 58, Κερατσίνι, Αθήνα  
e-mail: stkseniogiannis@gmail.com

Iatriki 2011, 99(4):214–220

## Surgery through natural orifices (NOTES/NOS) Results, concerns and perspectives

D.N. Moris, N.S. Makris,  
S.N. Xenogiannis, S.E. Georgopoulos

1st Surgical Department, “Laikon”, General Hospital,  
School of Medicine, National & Kapodistrian University  
of Athens, Greece

**ABSTRACT** NOTES and NOS techniques have attracted much recent attention for their potential to allow traditional surgical procedures to be performed entirely through a natural orifice. Amid the excitement for potentially scar-free surgery and abolishment of incision-related complications, the safety and efficacy of this new surgical technology must be evaluated. These techniques are still in early stages of development and more robust technologies will be needed to achieve reliable results and overcome technical challenges. Well-scheduled human studies need to be conducted to determine the safety and efficacy of these techniques. Among these NOTES/NOS approaches, the transvaginal route seems less complicated because it virtually eliminates concerns for leakage and fistula. The transvaginal approach further favors upper abdominal procedures, since it provides straight shot and better maneuverability to upper abdominal organs, e.g., liver, gallbladder, spleen, abdominal esophagus, and stomach. The stomach is considered one of the most promising targets, since this large organ becomes staple-transectable once adequately mobilized. This review article studies the application of NOTES/NOS in General Surgery and Urology, mainly transvaginally, which is the most common and widely studied approach.

**Key words** NOTES, NOS, endoscopic, transvaginal, transgastric, transintestinal, transoral, thyroidectomy.

Corresponding author: S.N. Xenogiannis. 61 Irinis street,  
GR-187 58 Keratsini, Athens, Greece  
e-mail: stkseniogiannis@gmail.com

## 1. Εισαγωγή

Τα τελευταία 20 χρόνια οι χειρουργικές τεχνικές εξελίσσονται συνεχώς σε μια προσπάθεια να ελαχιστοποιηθούν οι τομές. Σ' αυτή την κατεύθυνση είναι η μεγάλη ανάπτυξη της λαπαροσκοπικής χειρουργικής που ελαχιστοποιεί τις επιπλοκές από τις μεγάλες τομές της λαπαροτομίας. Σημαντικό ενδιαφέρον παρουσιάζουν ωστόσο τα τελευταία 5 χρόνια οι τεχνικές προσέγγισης της περιτοναϊκής κοιλότητας, οι οποίες εκμεταλλεύονται φυσιολογικές οπές του σώματος. Μία από αυτές είναι η τεχνική NOS (natural orifice surgery) στην οποία η περιτοναϊκή κοιλότητα προσεγγίζεται άμεσα από μία φυσιολογική οπή ή κοιλότητα (κόλπος, στόμα). Μια δεύτερη είναι η τεχνική NOTES (natural orifice transluminal endoscopic surgery). Σ' αυτή οι φυσιολογικές οπές (πρωκτός, στόμα, ουρήθρα, κόλπος) χρησιμοποιούνται για τη διέλευση από αυτές εύκαμπτων ενδοσκοπίων. Έτσι αποκτάται πρόσβαση σε αντίστοιχες ανατομικές δομές (ορθό, στόμαχος, ουροδόχος κύστη, οπίσθιος θόλος του κόλπου) και έπειτα μέσω μίας τομής στον βλεννογόνο αποκτάται πρόσβαση στην περιτοναϊκή κοιλότητα η οποία είναι έμμεση, δηλαδή μακριά από τη φυσιολογική οπή. Παρά τα πλεονεκτήματα των δύο τεχνικών (βελτιωμένο αισθητικό αποτέλεσμα, μειωμένη περίοδος ανάρρωσης, λιγότερος πόνος), υπάρχουν δύο σημαντικά εμπόδια για την ευρεία εφαρμογή τους: οι ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια των διαυλικών προσεγγίσεων και η έλλειψη ειδικών εργαλείων.

## 2. Διακολπική προσέγγιση

Η διακολπική υστερεκτομή έχει από καιρό χρησιμοποιηθεί από γυναικολόγους, αλλά τελευταία έχει τροποποιηθεί από χειρουργούς για τη λαπαροσκοπική εκτομή πολλών οργάνων, συμπεριλαμβανομένης της χοληδόχου κύστης, του τυφλού, των νεφρών, της ουροδόχου κύστης, του παχέος εντέρου<sup>1-3</sup> και, πρόσφατα, του σπλήνα.<sup>4</sup>

### 2.1. Διακολπικοί χειρισμοί στο παχύ έντερο

Έχουν πραγματοποιηθεί επιτυχώς δεξιές ημικολεκτομές πραγματοποιώντας εξ ολοκλήρου λαπαροσκοπική αναστόμωση και διακολπική εξα-

γωγή των αφαιρούμενων ιστικών τμημάτων.<sup>5,6</sup> Η εφαρμογή της εν λόγω προσέγγισης σε ριζική εκτομή του σιγμοειδούς για αδενοκαρκίνωμα έχει επίσης πρόσφατα αναφερθεί,<sup>5</sup> όπως και η επιτυχής χρήση της διακολπικής προσέγγισης για σιγμοειδεκτομή και ορθοκολποπηξία σε ασθενείς με πρόπτωση ορθού, γεγονός που υπογραμμίζει το εύρος και τις δυνατότητες της λαπαροσκοπικά υποβοηθούμενης NOS (minilaparoscopic-assisted natural orifice surgery, MANOS). Ο συνολικός χρόνος της επέμβασης είναι ισοδύναμος με τις παραδοσιακές λαπαροσκοπικές χειρουργικές επεμβάσεις, επειδή το κλείσιμο των τομών στον κόλπο δεν απαιτεί περισσότερο χρόνο από το κλείσιμο της κοιλιακής τομής. Ωστόσο από τεχνικής άποψης, πρέπει να σημειωθεί ότι οι ενέργειες που λαμβάνουν χώρα μέσω του κοιλιακού στομίου είναι κατοπτρικό είδωλο των αντίστοιχων σε ανοιχτό χειρουργείο στην πύελο. Η εξαγωγή των αφαιρούμενων ιστικών τμημάτων μέσω του κόλπου είναι ασφαλής και δε συνοδεύεται από αυξημένο κίνδυνο σοβαρών επιπλοκών, όπως πνευλική φλεγμονή ή κοιλιακό συρίγγιο. Εάν συμβούν όμως αυτές οι επιπλοκές χρήζουν άμεσης αντιμετώπισης. Επιπλοκές που απαιτούν επανεγχείρηση, όπως διαφυγή από την αναστόμωση, θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με τον ίδιο τρόπο όπως και μετά από κάθε παραδοσιακή λαπαροσκοπική επέμβαση.<sup>7</sup>

Ένας ιδιαίτερος λόγος για τον οποίο οι λιγότερο επεμβατικές τεχνικές προσπέλασης του παχέος εντέρου (όπως η λαπαροσκοπική κολεκτομή) έχουν γίνει ιδιαίτερα δημοφιλείς είναι η ασφαλής κλινική εφαρμογή τους σε κακοήγη νόσο.<sup>8-10</sup> Έτσι και η διακολπική ριζική σιγμοειδεκτομή (MANOS) έχει αποδειχθεί μια εφικτή και ασφαλής ογκολογική επέμβαση. Τα αποτελέσματα κλινικών μελετών έδειξαν συγκρίσιμα αποτελέσματα με αυτά της λαπαροσκοπικής σιγμοειδεκτομής.<sup>5</sup>

Το κύριο πλεονέκτημα της τεχνικής MANOS συνίσταται στη μη ανάγκη για δημιουργία επικουρικών τομών και των σχετικών επιπλοκών τους κατά τη διάρκεια εκτομής μεγάλων ενδοκοιλιακών οργάνων. Προκειμένου η μέθοδος να ανταποκριθεί στις προσδοκίες για επεμβάσεις χωρίς ουλές και χωρίς επιπλοκές που σχετίζονται με το χειρουργικό τραύμα στο κοιλιακό τοίχωμα, είναι

σαφές ότι απαιτείται να ξεπεραστούν οι τεχνικές δυσκολίες. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα θα πρέπει να εξασφαλιστούν επαρκώς προτού η εφαρμογή τέτοιου είδους τεχνικών γίνει ευρέως αποδεκτή σε κλινικό επίπεδο.<sup>11</sup>

Όσον αφορά στη διακολπική σκωληκοειδεκτομή, έχει επίσης αποδειχθεί ότι είναι εφικτή στη κλινική πράξη. Δεν έχουν σημειωθεί ιδιαίτερες τεχνικές δυσκολίες, ενώ όσον αφορά στις επιπλοκές έχει παρατηρηθεί, σε μία περίπτωση, αιμορραγία από τη σκωληκοειδική αρτηρία η οποία αντιμετωπίστηκε ενδοσκοπικά. Δεν παρατηρήθηκαν γυναικολογικά ή χειρουργικά προβλήματα ή τυχόν επιπλοκές κατά τη διάρκεια της μετεγχειρητικής παρακολούθησης.<sup>12,13</sup>

## 2.2. Διακολπική νεφρεκτομή

Η διακολπική νεφρεκτομή συνοδεύεται από μειωμένη νοσηρότητα και λιγότερες επιπλοκές συγκρινόμενη με τη διά του παχέος εντέρου προσέγγιση. Παρόλ' αυτά, το ασφαλές κλείσιμο είναι πρωταρχικής σημασίας στις τεχνικές NOTES ανεξάρτητα από την οδό προσπέλασης.<sup>14</sup> Πράγματι, η διακολπική πρόσβαση στην περιτοναϊκή κοιλότητα έχει τεκμηριωθεί στο παρελθόν και διαπιστώθηκε ότι εμπεριέχει ελάχιστο κίνδυνο.<sup>15,16</sup> Οι επιπλοκές αυτής της προσπέλασης είναι πολλές, όπως δυσπαραενία, κολπικό αιμάτωμα, και/ή λοίμωξη. Με βάση την πρώτη εμπειρία σε ανθρώπους,<sup>17</sup> μπορούμε να υπογραμμίσουμε το γεγονός ότι παρόλο που η διακολπική προσέγγιση είναι απαιτητική από τεχνικής άποψης, μπορεί όμως να είναι εφικτή και ασφαλής διαδικασία. Σημαντική βελτίωση είναι απαραίτητη και όσον αφορά, στον εξοπλισμό που απαιτείται. Πρέπει να αποδειχθεί εάν το κοσμητικό αποτέλεσμα είναι το μόνο πλεονέκτημα που οφείλεται στη μεγαλύτερη δυνατή μείωση της τομής, ενώ πρόσθετη εμπειρία θα βοηθήσει σημαντικά στον καλύτερο καθορισμό των κριτηρίων επιλογής των ασθενών και των ενδείξεων για διακολπική ουρολογική χειρουργική και στην εφαρμογή της σε ασθενείς με καρκίνο του νεφρού.<sup>18</sup>

## 2.3. Διακολπική επινεφριδεκτομή

Ενδιαφέροντα αποτελέσματα υπάρχουν και σχετικά με την προσέγγιση των επινεφριδίων. Πιο

συγκεκριμένα, το εφικτό της διακολπικής οπισθοπεριτοναϊκής επινεφριδεκτομής με την τεχνική NOTES αποδείχθηκε σε επεμβάσεις σε χοίρους. Σήμερα, η ενδοσκοπική επινεφριδεκτομή γίνεται είτε με οπισθοπεριτοναϊκή είτε με διαπεριτοναϊκή προσέγγιση. Αν και η εγχείρηση είχε πραγματοποιηθεί με επιτυχία σε πτώματα, περαιτέρω πειράματα και καλύτερα εργαλεία χρειάζονται πριν η διακολπική οπισθοπεριτοναϊκή προσέγγιση τύχει εφαρμογής σε ζώντες.<sup>19</sup>

## 2.4. Διακολπική μερική γαστρεκτομή

Άλλη μια επέμβαση, υποψήφια για τη χρησιμοποίηση της τεχνικής NOTES, είναι η υφολική γαστρεκτομή. Πιθανές ενδείξεις αποτελούν καλοήθεις ή λειτουργικές ανωμαλίες στον οισοφάγο και στον στόμαχο, όπως η αχαλασία και η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, ο καρκίνος, οι στρωματικοί όγκοι καθώς και επεμβάσεις για νοσογόνο παχυσαρκία σε γυναίκες ασθενείς. Η κινητοποίηση του στομάχου είναι ένα από τα πιο απαιτητικά, από τεχνική άποψη, στάδια αυτής της προσέγγισης, κυρίως λόγω της έλλειψης των κατάλληλων μέσων ενδοσκόπησης που να παρέχουν ευρύ περιγαστρικό πεδίο για παρασκευή και εκτομή, ώστε να αποφευχθεί τραυματισμός σε παρακείμενα όργανα, όπως ο σπλήνας και το εγκάρσιο κόλον. Για να κινητοποιηθεί ο στόμαχος, οι σύνδεσμοι που τον συγκρατούν θα πρέπει να αποκοπούν και ο ελάσσων επιπλοϊκός θύλακος θα πρέπει να ανοίξει σε μεγάλο βαθμό.<sup>20</sup> Η χρήση συρραπτικού (stapler) μπορεί να διευκολύνει την επέμβαση, αλλά εξακολουθεί να απαιτεί κατάλληλη γαστρική κινητοποίηση πριν από τη χρησιμοποίησή του. Ως εκ τούτου, προς το παρόν είναι ανέφικτο να εκτελεστεί διακολπική γαστρεκτομή χωρίς λαπαροσκοπική βοήθεια. Εφόσον, λοιπόν, στον ανθρώπινο στόμαχο δεν μπορεί ακόμη να γίνει ενδοσκοπική χειρουργική παρασκευή, όπως στον χοίρειο, πρέπει να γίνουν περισσότερες μελέτες ώστε να δημιουργηθεί μια ασφαλής τεχνική NOTES.<sup>21</sup>

Μια εγχείρηση που έχει δοκιμαστεί σε άνθρωπο είναι η κάθετη μερική γαστρεκτομή (γαστρικό «μανίκι», sleeve gastrectomy) διακολπικά με την τεχνική MANOS. Η συγκεκριμένη επέμβαση

χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της νοσολόγου παχυσαρκίας και η τεχνική MANOS αποδείχθηκε εφικτή και ασφαλής λόγω του ότι δεν είναι πολύπλοκη από τεχνικής άποψης (δεν περιλαμβάνει αναστόμωση ή εντερεκτομή). Η κλινική έκβαση είναι συγκρίσιμη με αυτή της λαπαροσκοπικής sleeve γαστρεκτομής. Επειδή όμως οι NOTES/MANOS επεμβάσεις βρίσκονται ακόμη σε στάδιο εξέλιξης, είναι δύσκολο να συγκριθούν όσον αφορά στην ασφάλεια και αποτελεσματικότητα, με τις τρέχουσες χειρουργικές επεμβάσεις, τουλάχιστον προς το παρόν.<sup>22</sup>

### 2.5. Διακολπική οπισθοπεριτοναϊκή περιφερική παγκρεατεκτομή

Η πιθανότητα εκτέλεσης διακολπικής οπισθοπεριτοναϊκής περιφερικής παγκρεατεκτομής με την τεχνική NOTES έχει πρόσφατα διερευνηθεί. Φαίνεται ότι μπορεί να συνδυάζει τα πλεονεκτήματα της διατήρησης άθικτης της περιτοναϊκής κοιλότητας με εκείνα της χειρουργικής χωρίς ουλές. Η μέθοδος όμως προς το παρόν έχει εφαρμοσθεί μόνο σε χοίρους. Απαιτούνται μελέτες σε ανθρώπινα πτώματα ώστε να καθοριστεί η αποτελεσματικότητα αυτής της προσέγγισης, η ανάγκη για ειδικές τεχνολογικές βελτιώσεις (όπως τα ευέλικτα συστήματα συρραφής) και η επιτυχία των παγκρεατεκτομών.<sup>23</sup>

Σε ανθρώπους έχει πραγματοποιηθεί διακολπική οπισθοπεριτοναϊκή ενδοσκοπηση σε μία μόνο περίπτωση, όπου κατέστη δυνατή η αναγνώριση ανατομικών δομών, όπως ο αριστερός ουρητήρας, η κάτω μεσεντέρια αρτηρία (IMA), η κάτω κοίλη φλέβα και η αορτή. Οι μετεγχειρητικές επιπλοκές συνίσταντο σε εμφύσημα στο πρόσωπο και τον λαιμό, το οποίο εξαφανίστηκε μετά από λίγες ημέρες. Η μετεγχειρητική παρακολούθηση διήρκεσε 4 ημέρες, και ο ασθενής εξήλθε χωρίς άλλες επιπλοκές. Στις επόμενες 30 ημέρες δε σημειώθηκαν προβλήματα. Αυτή η πρώτη προσπάθεια σε άνθρωπο με τη βοήθεια εύκαμπτων διακολπικών οπισθοπεριτοναϊκών ενδοσκοπίων κατέδειξε τη δυνατότητα πρόσβασης, αλλά τα ανεπαρκή μέσα οδήγησαν σε τεχνικές δυσκολίες που αποτρέπουν τη χρήση της για θεραπευτικούς σκοπούς.<sup>24</sup>

### 2.6. Διακολπική βιοψία του φρουρού-λεμφαδένα σε πρώιμο γαστρικό καρκίνο

Ο ρόλος της βιοψίας του φρουρού-λεμφαδένα στον πρώιμο γαστρικό καρκίνο είναι ένα θέμα επιστημονικής συζήτησης και φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στην καλύτερη σταδιοποίηση και θεραπευτική προσέγγιση της νόσου. Αυτό γιατί έχει βρεθεί να είναι επαρκώς αξιόπιστη στον καθορισμό της λεμφαδενικής διασποράς του πρώιμου γαστρικού καρκίνου και στην εξασφάλιση ικανοποιητικών ποσοστών επιβίωσης ακόμα και με περιορισμένα όρια εκτομής εάν είναι αρνητική. Η αφαίρεση της πρωτοπαθούς εστίας μέσω λαπαροτομίας ή λαπαροσκοπησης δίνει τη δυνατότητα ελέγχου του φρουρού-λεμφαδένα στον ίδιο χρόνο σε αντίθεση με την ταχέως αναπτυσσόμενη μέθοδο ενδοσκοπικής αφαίρεσης της πρωτοπαθούς εστίας.

Η εφαρμογή της τεχνικής NOTES για τον φρουρό λεμφαδένα θα μπορούσε να συνδυάσει στον ίδιο χρόνο τον έλεγχο του φρουρού λεμφαδένα και την ενδοσκοπική αφαίρεση της πρωτοπαθούς εστίας. Η βιοψία του φρουρού-λεμφαδένα του στομάχου με την τεχνική NOTES είναι πραγματοποιήσιμη σε πειραματικά μοντέλα (σε χοίρους) χωρίς επιπλοκές όπως αιμάτωμα, συνεχιζόμενη αιμορραγία ή σπλαγχνικό τραυματισμό καθώς και απώλεια σεσημασμένων λεμφαδένων και αγγείων. Περαιτέρω εμπειρία χρειάζεται για να τεκμηριωθεί η ασφάλεια αυτής της θεραπευτικής πρότασης σε κλινικό επίπεδο, παρόλο που είναι εφικτή σε πειραματόζωα. Η ύπαρξη και μόνο αυτής της χειρουργικής συλλογιστικής, θα είναι από μόνη της αρκετή για να ενθαρρύνει σοβαρά σκέψεις για την εφαρμογή της στην κλινική πρακτική.<sup>25</sup>

## 3. Διαγαστρική χολοκυστεκτομή

Η χολοκυστεκτομή είναι η διαδικασία με την τεχνική NOTES που πραγματοποιείται συχνότερα έως τώρα, με την πλειοψηφία να γίνεται μέσω της διακολπικής οδού. Μια πρόσφατη προσέγγιση σε ανθρώπους είναι η υβριδική διαγαστρική χολοκυστεκτομή.<sup>26,27</sup> Η διαδικασία είναι ακόμα δύσκολη από τεχνικής άποψης δεδομένου του εξοπλισμού που είναι διαθέσιμος σήμερα. Για να πραγματο-

ποιηθεί μια διαγαστρική χολοκυστεκτομή αμιγώς με την τεχνική NOTES, χρειάζεται ανάπτυξη όσον αφορά στην ασφάλεια της μεθόδου της τυφλής πρόσβασης, στη βελτίωση των ενδοσκοπικών αιμοστατικών μεταλλικών συνδετήρων και στην αξιοπιστία των μεθόδων σύγκλισης.

Αρχικά πραγματοποιείται διαγνωστική οισοφαγογαστροδωδεκαδακτυλοσκόπηση (EGD) για να επιβεβαιωθεί η φυσιολογική ανατομία. Η περιτοναϊκή πρόσβαση επιτυγχάνεται χρησιμοποιώντας καυτηριασμό (needle-knife) και μπαλόني διαστολέα υπό λαπαροσκοπική όραση. Η εκτομή πραγματοποιείται ενδοσκοπικά. Τοποθετείται λαπαροσκοπικά μεταλλικός συνδετήρας στον κυστικό πόρο και την αρτηρία, και η χοληδόχος κύστη αποχωρίζεται από το ήπαρ. Η γαστροτομή συγκλείεται ενδοαυτικά και ράβεται λαπαροσκοπικά. Η χοληδόχος κύστη εξάγεται από το στόμα. Αυτή η τεχνική χρησιμοποιήθηκε για να πραγματοποιηθούν τέσσερις υβριδικές διαγαστρικές χολοκυστεκτομές με την τεχνική NOTES χωρίς διεγχειρητικές επιπλοκές.<sup>27</sup> Πρόσφατα δημοσιεύτηκε και μια μεγαλύτερη σειρά, τόσο διαγαστρικών όσο και διακοιλιακών χολοκυστεκτομών με ευρήματα εφάμιλλα, αν όχι ανώτερα, των μέχρι σήμερα υπάρχουσών, μικρών σειρών, όπου τεκμηριώνεται το εφικτό και ασφαλές της προσέγγισης.<sup>26</sup>

#### 4. Διεντερική χολοκυστεκτομή

Η διεντερική χολοκυστεκτομή φαίνεται να είναι εφικτή σε ένα μοντέλο χοίρων. Η πρόσβαση στο περιτόναιο επιτεύχθηκε από το παχύ έντερο χρησιμοποιώντας κατάλληλο ενδοσκοπικό εργαλείο (needle-knife) και ένα μπαλόني διαστολέα. Ο σημαντικότερος χρόνος της διαδικασίας είναι η αναγνώριση του κυστικού πόρου και της κυστικής αρτηρίας, και ο διαχωρισμός τους χρησιμοποιώντας ενδοσκοπικές λαβίδες, άγκιστρο καυτηριασμού, λαβίδες βιοψίας και ψαλίδια, καθώς έτσι εξασφαλίζεται η σημαντική παράμετρος της ασφάλειας. Εξασφαλίζοντας αυτή την παράμετρο, η επίπτωση τραυματισμού των χοληφόρων κατά τη διάρκεια επέμβασης με την τεχνική NOTES θα είναι ελάχιστη και παρόμοια με την επίπτωση τραυματισμού των χοληφόρων σε λα-

παροσκοπική επέμβαση. Μετά πραγματοποιείται ενδοσκοπική απολίνωση με κλιπ του κυστικού πόρου και της κυστικής αρτηρίας, και αποκόλληση της χοληδόχου κύστης από την κοίτη της. Η εκτομή επιτυγχάνεται πλήρως ενδοσκοπικά με τα κατάλληλα εξαρτήματα.

Αυτή η διαδικασία παρουσιάζει ακόμα πολλούς τεχνικούς περιορισμούς και προβλήματα. Η ενδοσκοπική αφαίρεση των ιστών είναι ακόμα πρόκληση με τον διαθέσιμο εξοπλισμό. Δεν υπάρχουν διαθέσιμοι ενδοσκοπικοί αιμοστατικοί μεταλλικοί συνδετήρες για την απολίνωση της κυστικής αρτηρίας και του κυστικού πόρου. Με την ανάπτυξη αυτού του εξοπλισμού, η χολοκυστεκτομή και άλλες διαδικασίες NOTES θα γίνουν τεχνικά περισσότερο εφικτές.<sup>28</sup>

#### 5. Διαστοματική προσέγγιση

Η ελάχιστη επεμβατική φύση και ο χωρίς ουλή χαρακτήρας της Διαστοματικής Θυρεοειδεκτομής με τη βοήθεια βίντεο (totally transoral video-assisted thyroidectomy, TOVAT) ερευνάται επίσης σε ανθρώπινα πτώματα. Η πρόσβαση και το εφικτό της TOVAT είναι κατοχυρωμένα. Το επόμενο βήμα θα είναι η εφαρμογή της σε ζωντανούς χοίρους πριν εφαρμοστεί σε ανθρώπους. Η TOVAT εφαρμόστηκε με τη βοήθεια ενός τροκάρ 5 mm και δύο τροκάρ 3 mm τα οποία τοποθετούνταν διαμέσου του εδάφους του στόματος και της, υπό την υπερώα περιοχή. Δημιουργείται ένας χώρος εργασίας χορηγώντας CO<sub>2</sub> σε πίεση 4–6 mmHg («διαχωρισμός με αέρα»). Μέσα σε μικρό χρονικό διάστημα αποκτάται πρόσβαση στον χώρο υπό το πλάτυσμα χωρίς μεγάλα προβλήματα. Ο ανατομικός διαχωρισμός άφησε ανέπαφους τους μύες και τις αγγειακές δομές. Η ετερόπλευρη υφολική αφαίρεση του θυρεοειδούς θα μπορούσε να πραγματοποιηθεί χωρίς επιπλέον τομή σε 60 min. Είναι εφικτή η περιγραφή των βασικών σημείων των χειρουργικών βημάτων και του διαχωρισμού καθορισμένων ανατομικών δομών. Το κοσμητικό αποτέλεσμα ήταν εξαιρετικό.<sup>29–31</sup> Εν κατακλείδι, η διαστοματική θυρεοειδεκτομή είναι πραγματοποιήσιμη, αλλά χρειάζεται να γίνει περισσότερη έρευνα πριν εφαρμοστεί σε ανθρώπους.

## 6. Συμπεράσματα

Οι τεχνικές χειρουργικής μέσω φυσιολογικών οπών (NOS/NOTES) είναι η νεότερη υποσχόμενη τεχνολογία η οποία επιτρέπει νέα οδό πρόσβασης στην κοιλιακή κοιλότητα και όχι μόνο (θυρεοειδής), διαμέσου μιας φυσιολογικής οπής για πολλαπλές κλινικές εφαρμογές. Υπάρχει γενικά ενθουσιασμός ανάμεσα στους ιατρούς για πιθανά χειρουργεία χωρίς τομές. Ευρισκόμενη σε πολύ πρώιμο στάδιο, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της τεχνολογίας αυτής πρέπει να μελετηθεί εξονυχιστικά. Τα αποτελέσματα από τις δημοσιευμένες σειρές περιστατικών δείχνουν μια ένδειξη επιπέδου III για τη χρήση των συγκεκριμένων τεχνικών, αλλά η εμπειρία εφαρμογής τους σε ανθρώπους ολοένα και μεγαλώνει. Παρόλ' αυτά, χρειάζεται επιμελής μελέτη προτού ενταχθούν ασφαλώς στην κλινική πρακτική. Το γεγονός αυτό υπογραμμίζει την ανάγκη για περαιτέρω μελέτες σε ζώα και ανθρώπους υπό καλά ελεγχόμενες συνθήκες, ακολουθούμενες από κλινικές μελέτες και σειρές περιστατικών. Από τις προσεγγίσεις που αναλύθηκαν παραπάνω, η διακολπική οδός φαίνεται λιγότερο περίπλοκη γιατί

πρακτικά ελαττώνει την πιθανότητα για διαφυγή και συρίγγιο. Η διακολπική προσέγγιση επιπλέον ευνοεί τα χειρουργεία της άνω κοιλίας καθώς προσφέρει κατάλληλο οπτικό πεδίο και καλύτερη κινητικότητα για όργανα της άνω κοιλίας, π.χ. ήπαρ, χοληδόχος κύστη, σπλήνας, κοιλιακός οισοφάγος και στόμαχος. Μια άλλη προσέγγιση με καλές προοπτικές θεωρείται αυτή διαμέσου του στομάχου. Η πλειοψηφία των προσεγγίσεων φαίνεται να είναι εφικτές, ακόμα και με τον εξοπλισμό που χρησιμοποιείται σήμερα. Για να επιτευχθούν καλύτερα αποτελέσματα και ευρύτερη εφαρμογή στους ανθρώπους, είναι επιτακτική η ανάγκη ανάπτυξης νέων ενδοσκοπικών χειρισμών για να διευκολύνει κάθε προσέγγιση.

## Ευχαριστίες

Στους κ.κ. Μπράμη Κωνσταντίνο, Παπαλάμπρο Αλέξανδρο, Μαντωνάκη Ελευθέριο και Παπαλάμπρο Ευστάθιο για τις χρήσιμες συμβουλές και τη βιβλιογραφική υποστήριξη του άρθρου, με δεδομένη την έλλειψη κλινικής εμπειρίας πάνω στη Χειρουργική μέσω φυσιολογικών οπών στην Ελλάδα.

## Βιβλιογραφία

1. Branco Filho AJ, Noda RW, Kondo W, Kawahara N et al. Initial experience with hybrid transvaginal cholecystectomy. *Gastrointest Endosc* 2007, 66:1245–1248
2. Bessler M, Stevens PD, Milone L et al. Transvaginal laparoscopically assisted endoscopic cholecystectomy: a hybrid approach to natural orifice surgery. *Gastrointest Endosc* 2007, 66:1243–1245
3. Zorron R, Maggioni LC, Pombo L et al. NOTES transvaginal cholecystectomy: preliminary clinical application. *Surg Endosc* 2008, 22:542–547
4. Targarona EM, Gomez C, Rovira R et al. NOTES-assisted transvaginal splenectomy: the next step in the minimally invasive approach to the spleen. *Surg Innov* 2009, 16:218–222
5. Wilson JI, Dogiparthi KK, Hebblethwaite N et al. Laparoscopic right hemicolectomy with posterior colpotomy for transvaginal specimen retrieval. *Colorectal Dis* 2007, 9:662
6. Franklin ME Jr, Kelley H, Kelley M et al. Transvaginal extraction of the specimen after total laparoscopic right hemicolectomy with intracorporeal anastomosis. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2008, 18:294–298
7. Sanchez JE, Rasheid SH, Krieger BR et al. Laparoscopic-assisted transvaginal approach for sigmoidectomy and rectocolopexy. *JSL* 2009, 13:217–220
8. Lacy AM, Delgado S, Castells A et al. The long-term results of a randomized clinical trial of laparoscopy-assisted versus open surgery for colon cancer. *Ann Surg* 2008, 248:1–7
9. Lacy AM, Garcia-Valdecasas JC, Delgado S et al. Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomised trial. *Lancet* 2002, 359:2224–2229
10. Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N Engl J Med* 2004, 350:2050–2059
11. Lacy AM, Delgado S, Rojas OA et al. MA-NOS radical sigmoidectomy: report of a transvaginal resection in the human. *Surg Endosc* 2008, 22:1717–1723
12. Palanivelu C, Rajan PS, Rangarajan M et al. Transvaginal endoscopic appendectomy in humans: a unique approach to NOTES-world's first report. *Surg Endosc* 2008, 22:1343–1347
13. Tabutsadze T, Kipshidze N. New trend in endoscopic surgery: transvaginal appendectomy NOTES (Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery). *Georgian Med News* 2009: 7–10
14. Raju GS, Pham B, Xiao SY et al. A pilot study of endoscopic closure of colonic perforations with endoclips in a swine model. *Gastrointest Endosc* 2005, 62:791–795

15. Breda G, Silvestre P, Giunta A et al. Laparoscopic nephrectomy with vaginal delivery of the intact kidney. *Eur Urol* 1993, 24:116–117
16. Ghezzi F, Raio L, Mueller MD et al. Vaginal extraction of pelvic masses following operative laparoscopy. *Surg Endosc* 2002, 16:1691–1696
17. Kaouk JH, White WM, Goel RK et al. NOTES transvaginal nephrectomy: first human experience. *Urology* 2009, 74:5–8
18. Ribal Caparros MJ, Peri Cusi L, Molina Cabeza A et al. (First report on hybrid transvaginal nephrectomy for renal cancer). *Actas Urol Esp* 2009, 33:280–283
19. Perretta S, Allemann P, Asakuma M et al. Adrenalectomy using natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES): a transvaginal retroperitoneal approach. *Surg Endosc* 2009, 23:1390
20. Nishimura J, Nakajima K, Omori T et al. Surgical strategy for gastric gastrointestinal stromal tumors: laparoscopic vs. open resection. *Surg Endosc* 2007, 21:875–878
21. Nakajima K, Takahashi T, Souma Y et al. Transvaginal endoscopic partial gastrectomy in porcine models: the role of an extra endoscope for gastric control. *Surg Endosc* 2008, 22:2733–2736
22. Lacy AM, Delgado S, Rojas OA et al. Hybrid vaginal MANOS sleeve gastrectomy: technical note on the procedure in a patient. *Surg Endosc* 2009, 23:1130–1137
23. Allemann P, Perretta S, Asakuma M et al. Multimedia manuscript. NOTES retroperitoneal transvaginal distal pancreatectomy. *Surg Endosc* 2009, 23:882–883
24. Zorron R, Goncalves L, Leal D et al. Transvaginal hybrid natural orifice transluminal endoscopic surgery retroperitoneoscopy—the first human case report. *J Endourol* 24:233–237
25. Cahill RA, Asakuma M, Perretta S et al. Gastric lymphatic mapping for sentinel node biopsy by natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES). *Surg Endosc* 2009, 23:1110–1116
26. Salinas G, Saavedra L, Agurto H et al. Early experience in human hybrid transgastric and transvaginal endoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 2010, 24:1092–1098
27. Auyang ED, Hungness ES, Vaziri K et al. Human NOTES cholecystectomy: transgastric hybrid technique. *J Gastrointest Surg* 2009, 13:1149–1150
28. Auyang ED, Hungness ES, Vaziri K et al. Natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES): dissection for the critical view of safety during transcolonic cholecystectomy. *Surg Endosc* 2009, 23:1117–1118
29. Benhidjeb T, Wilhelm T, Harlaar J et al. Natural orifice surgery on thyroid gland: totally transoral video-assisted thyroidectomy (TOVAT): report of first experimental results of a new surgical method. *Surg Endosc* 2009, 23:1119–1120
30. Benhidjeb T, Harlaar J, Kerver A et al. (Transoral endoscopic thyroidectomy: Part 2: Surgical technique). *Chirurg* 81:134–138
31. Witzel K, von Rahden BH, Kaminski C et al. Transoral access for endoscopic thyroid resection. *Surg Endosc* 2008, 22:1871–1875

Υποβλήθηκε 13.12.2010  
Εγκρίθηκε 15.03.2011

Iatriki 2011, 99(4):221–228

Iatriki 2011, 99(4):221–228

## Πρόληψη καρκίνου του μαστού Ο ρόλος των πεποιθήσεων των γυναικών στη συμπεριφορά πρόληψης

**Κ. Μεράκου, Α. Παπαγιαννοπούλου,  
Μ. Χανιά, Α. Μπαρμπουνή,  
Δ. Ανδριώτη, Τζ. Κουρέα-Κρεμαστινού**

*Τομέας Δημόσιας και Διοικητικής Υγιεινής, Εθνική Σχολή Δημόσιας Υγείας, Αθήνα*

**ΣΚΟΠΟΣ** Σκοπός της μελέτης ήταν η εκτίμηση των πεποιθήσεων των γυναικών σε σχέση με τον καρκίνο του μαστού και τις προληπτικές εξετάσεις.

**ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ** Τριακόσιες γυναίκες από δύο νομούς της Νότιας Ελλάδας απάντησαν σε ανώνυμο ερωτηματολόγιο, βασισμένο στο Μοντέλο Πεποιθήσεων για την Υγεία (Health Belief Model, HBM).

**ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ** Το 58% των γυναικών δεν πίστευε ότι θα μπορούσε να προσβληθεί από καρκίνο του μαστού, το 53% συμφώνησε ότι θα μπορούσε να συμβεί και σε εκείνες επειδή εμφανίστηκε σε μια άλλη γυναίκα, το 46,7% απάντησε ότι νιώθουν πιο ευάλωτες απέναντι στη συγκεκριμένη ασθένεια καθώς μεγαλώνουν και το 33,3% είχε μια μοιρολατρική στάση απέναντι στην ασθένεια. Το 66% συμφώνησε ότι η πρόληψη μπορεί να σώσει ζωές, παρόλ' αυτά, το 45,7% των γυναικών θεωρεί ότι δεν είναι σε θέση να κάνει αυτοψηλάφηση μόνη της. Το 49% βρίσκει επώδυνη τη μαστογραφία και το 51% επικίνδυνη, ενώ το 53% ντρέπεται κατά τη διάρκεια της μαστογραφίας ή της ψηλάφησης από ειδικό.

**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ** Το μοντέλο πεποιθήσεων για την Υγεία είναι χρήσιμο μεθοδολογικό εργαλείο για την εκτίμηση των πεποιθήσεων των γυναικών ως προς τον προληπτικό έλεγχο για τον καρκίνο του μαστού και τη διαμόρφωση του περιεχομένου και των μεθόδων προγράμματος αγωγής υγείας.

**Λέξεις ευρετηρίου** Προληπτικός έλεγχος, καρκίνος μαστού, εκτίμηση αναγκών, αγωγή υγείας.

*Αλληλογραφία:* Κ. Μεράκου, Εθνική Σχολή Δημόσιας Υγείας, Λεωφ. Αλεξάνδρας 196, 115 21 Αθήνα  
e-mail: kmerakou@esdy.edu.gr

## Breast cancer prevention The role of women's beliefs in preventive behavior

**K. Merakou, A. Papagiannopoulou,  
M. Chania, A. Barbouni, D. Andrioti,  
J. Kourea-Kremastinou**

*Department of Public & Administrative Health, National School of Public Health, Athens Greece*

**AIM** The aim of this study was to assess women's beliefs towards breast cancer and prevention tests, using the Health Belief Model.

**MATERIAL-METHODS** The sample consisted of 300 women from two prefectures of South Greece. The method used for beliefs assessment was an anonymous questionnaire based on Health Belief Model (HBM).

**RESULTS** Fifty eight percent of the women did not believe that they would experience breast cancer, 53% agreed that breast cancer could happen to them as well, 46.7% answered that they feel more vulnerable as they get older and 33.3% had a fatalistic attitude towards the disease. Sixty six percent agreed that prevention can save lives however, 45.7% of them considered that they are not able to do self-examination. Forty nine percent found mammography painful and 51% dangerous while 53% felt embarrassment when undergoing mammography or examination by a specialist.

**CONCLUSIONS** The Health Belief Model is a useful methodological tool in terms of assessing women's beliefs towards breast cancer prevention and helps with the development of the respective health education programmes.

**Key words** Check up, breast cancer, needs assessment, health education.

*Corresponding author:* K. Merakou, National School of Public Health, 196 Alexandras Ave, GR-11 521 Athens, Greece  
e-mail: kmerakou@esdy.edu.gr

## Εισαγωγή

Ο καρκίνος του μαστού είναι ο πιο συχνός καρκίνος στις γυναίκες παγκοσμίως και συνιστά το 16% των καρκίνων που αφορούν στις γυναίκες. Εκτιμάται ότι 460.000 γυναίκες πέθαναν το 2008 και 519.000 το 2004 από καρκίνο του μαστού, ενώ το 69% αυτών των θανάτων συνέβησαν σε αναπτυσσόμενες χώρες.<sup>1,2</sup> Τα ποσοστά επιβίωσης ποικίλλουν σε μεγάλο βαθμό ανά χώρα και ήπειρο, από 80% και πάνω στη Β. Αμερική, τη Σουηδία και την Ιαπωνία, έως 60% στις χώρες μεσαίου εισοδήματος και κάτω από 40% σε χώρες χαμηλού εισοδήματος.<sup>3</sup>

Σύμφωνα με άλλη πηγή, κάθε χρόνο γίνεται διάγνωση περίπου 250.000 νέων περιστατικών καρκίνου του μαστού στην Ευρώπη και 175.000 περιστατικών στις ΗΠΑ, ενώ ετησίως πεθαίνουν πάνω από 165.000 ασθενείς στην Ευρώπη και 44.000 στις ΗΠΑ. Σε ολόκληρο τον κόσμο περισσότερες από 700.000 γυναίκες πεθαίνουν από καρκίνο του μαστού τον χρόνο, ενώ εκτιμάται ότι ένα ποσοστό 8% με 9% των γυναικών θα αναπτύξουν καρκίνο του μαστού κατά τη διάρκεια της ζωής τους. Αποτελεί τη συχνότερη αιτία θανάτου σε γυναίκες 35–54 ετών στον Δυτικό κόσμο.<sup>3</sup>

Σήμερα ο καρκίνος του μαστού αποτελεί προτεραιότητα για τη δημόσια υγεία στην Ευρώπη. Η δευτερογενής πρόληψη του καρκίνου του μαστού επιτρέπει τη διάγνωση της νόσου σε πρώιμο στάδιο και την ανίχνευση πρόδρομων βλαβών, οι οποίες εφόσον εξαλειφθούν, αποτρέπουν την εξέλιξη της νόσου. Επιτυγχάνεται με τον τρόπο αυτό η επιμήκυνση της διάρκειας ζωής των γυναικών και η βελτίωση της ποιότητάς της. Η χειρουργική του πρώιμου καρκίνου του μαστού εφαρμόζει συντηρητικές επεμβάσεις, μειώνοντας δραστικά τις ακρωτηριαστικές συνέπειες και επιπλοκές των επεμβάσεων που απαιτούνται όταν ο καρκίνος ανιχνεύεται σε προχωρημένο στάδιο.<sup>4</sup>

Η πρωτογενής πρόληψη μέσω της αγωγής υγείας που έχει σκοπό να κινητοποιήσει τις γυναίκες ώστε να εξεταστούν για καρκίνο του μαστού μέσω αυτοψηλάφησης, ψηλάφησης από ειδικό και μαστογραφίας, είναι ακόμα πιο σημαντική, δεδομένου ότι πολλές γυναίκες δεν υποβάλλονται στις συγκεκριμένες εξετάσεις. Η αυτοψηλάφηση του

μαστού και η κλινική εξέταση από ειδικό έχουν δοκιμαστεί εδώ και αρκετά χρόνια στα πλαίσια προσυμπτωματικού ελέγχου για την ανίχνευση πρώιμων σταδίων καρκίνου του μαστού με σκοπό τη μείωση της νοσηρότητας και θνησιμότητας. Τα πιθανά οφέλη και οι ζημιές παραμένουν αδιευκρίνιστα. Ωστόσο, σύμφωνα με τα αποτελέσματα τελευταίων ανασκοπήσεων, διαφαίνεται ότι το όφελος από την αυτοψηλάφηση του μαστού είναι μικρό αναφορικά με τον εντοπισμό καρκίνων του μαστού.<sup>5</sup> Στη δική μας μελέτη, η επιλογή της αυτοψηλάφησης ως μέθοδος πρόληψης έγινε με γνώμονα την εξοικείωση των γυναικών με τη συγκεκριμένη αυτοεξέταση και κρίθηκε ότι θα ήταν ενδιαφέρουσες οι πεποιθήσεις τους γι' αυτή.

Για να σχεδιαστεί σωστά το περιεχόμενο ενός προγράμματος αγωγής υγείας, είναι απαραίτητο να εκτιμηθούν οι ανάγκες των γυναικών για πληροφορίες. Επίσης, πρέπει να ανιχνευτούν οι πεποιθήσεις των γυναικών για τον καρκίνο του μαστού, που συχνά καθορίζουν και τη συμπεριφορά πρόληψης, και τα ευρήματα να χρησιμοποιηθούν για τη διαμόρφωση του περιεχομένου του προγράμματος αγωγής υγείας όσο και για την επιλογή αποτελεσματικών μεθόδων και τεχνικών. Το Μοντέλο Πεποιθήσεων για την Υγεία (ΜΠΥ) είναι ένα εφαρμόσιμο μοντέλο για την εκτίμηση των πεποιθήσεων και είναι πολύ χρήσιμο για τους οργανωτές προγραμμάτων αγωγής υγείας για τον σχεδιασμό και την επιλογή των σωστών τεχνικών.<sup>6–10</sup> Σύμφωνα με το συγκεκριμένο μοντέλο, η συμπεριφορά υγείας είναι αποτέλεσμα μιας σειράς βασικών πεποιθήσεων των ατόμων που αφορούν στις αντιλήψεις τους για την προσωπική τους ευπάθεια, τη σοβαρότητα της ασθένειας, τα οφέλη της «νέας» υγιεινής συμπεριφοράς καθώς και τα εμπόδια κατά την εφαρμογή της υγιεινής συμπεριφοράς. Η συμπεριφορά υγείας είναι το αποτέλεσμα όλων αυτών των παραγόντων.<sup>11–13</sup>

Η μελέτη αποτελεί την πρώτη φάση που ονομάζεται εκτίμηση αναγκών αγωγής υγείας των γυναικών που θα συμμετείχαν σε ένα πρόγραμμα αγωγής υγείας για την πρόληψη του καρκίνου του μαστού με απώτερο σκοπό να υποβληθούν σε αυτοψηλάφηση, ψηλάφηση από ειδικό και μαστογραφία. Ο στόχος αυτής της φάσης ήταν να

ανιχνεύσει τις πεπιοθήσεις των γυναικών σχετικά με τον καρκίνο του μαστού χρησιμοποιώντας το Μοντέλο Πεπιοθήσεων για την Υγεία και τα ευρήματα να χρησιμοποιηθούν τόσο για τη διαμόρφωση του περιεχομένου όσο και για την επιλογή των μεθόδων και τεχνικών αγωγής υγείας.

### Υλικό και μέθοδος

Οι συμμετέχουσες στην έρευνα αυτή ήταν 300 γυναίκες, οι οποίες ήταν μέλη τοπικών συλλόγων γυναικών, δύο νομαρχιακών διαμερισμάτων της Νότιας Ελλάδας, της Λακωνίας και της Αρκαδίας. Με τη συνεργασία του Διοικητικού Συμβουλίου των συλλόγων, αποφασίστηκε η επιλογή της συμπτωματικής δειγματοληψίας (δειγματοληψία ευκολίας) και κλήθηκαν να συμμετάσχουν γυναίκες που είχαν χαρακτηριστικά αντιπροσωπευτικά του τοπικού πληθυσμού ως προς την ηλικία, το μορφωτικό επίπεδο, το εισόδημα και την εθνικότητα. Έτσι, δημιουργήθηκε ένα εθελοντικό δείγμα καθώς συμμετείχαν σε αυτό όσες γυναίκες ήταν άμεσα προσβάσιμες και πρόθυμες να συμμετάσχουν. Στις επιστήμες της προαγωγής υγείας, αυτή η τεχνική δειγματοληψίας – που χρησιμοποιεί ένα ήδη υπάρχον κοινωνικό δίκτυο για άντληση του δείγματος-είναι συνήθης, ιδιαίτερα όταν δεν υπάρχει εύκολη πρόσβαση στον υπό μελέτη πληθυσμό.

Το εργαλείο που χρησιμοποιήθηκε για τη συλλογή των δεδομένων ήταν το ερωτηματολόγιο. Για τον σχεδιασμό του κατάλληλου ερωτηματολογίου, χρησιμοποιήθηκε μια ερευνητική ομάδα αποτελούμενη από διάφορες ειδικότητες. Η μελέτη της σχετικής βιβλιογραφίας οδήγησε στην επιλογή του ερωτηματολογίου που αποτέλεσε τη βάση του δικού μας ερωτηματολογίου μετά από γραπτή άδεια των συντακτών του.<sup>14</sup> Το ερωτηματολόγιο που επιλέχθηκε, πέρα από τα δημογραφικά στοιχεία, περιελάμβανε τις εξής ενότητες: πεπιοθήσεις των γυναικών όσον αφορά στην ευαλωτότητα τους απέναντι στην ασθένεια, πεπιοθήσεις σχετικά με τα οφέλη του προληπτικού ελέγχου, πεπιοθήσεις σχετικά με τους αποτρεπτικούς παράγοντες του προληπτικού ελέγχου (χρόνος, ντροπή, αυτο-αποτελεσματικότητα, φόβος, πόνος, άγχος). Η στάθμιση του ερωτηματολογίου έγινε σύμφωνα με τις οδηγίες της Trust's Scientific Advisory Committee.<sup>15</sup> Σύμφωνα με αυτές, έγιναν δύο ξεχωριστές μεταφράσεις του ερωτηματολογίου, από τα αγγλικά στα ελληνικά και αντίστροφα από τα ελληνικά στα αγγλικά, από δύο άτομα της ερευνητικής ομάδας. Κατόπιν, το κείμενο δόθηκε σε δύο άτομα με μητρική γλώσσα τα αγγλικά για επιπρόσθετη αξιο-

λόγηση. Η εκδοχή του ερωτηματολογίου που προέκυψε, δοκιμάστηκε σε δείγμα πέντε ατόμων, προκειμένου να διευκρινιστεί εάν οι ερωτήσεις ήταν κατανοητές και αντιληπτές με τον ίδιο τρόπο τόσο στα ελληνικά όσο και στα αγγλικά. Τα συμπεράσματα από αυτή την πειραματική προσαρμογή καθόρισαν την τελική μορφή της ελληνικής εκδοχής του ερωτηματολογίου.

Το πρώτο μέρος του ερωτηματολογίου αναφερόταν στα δημογραφικά στοιχεία όπως ηλικία, οικογενειακή κατάσταση, αριθμός παιδιών, υπηκοότητα, επάγγελμα, ασφάλιση, εκπαίδευση, μηνιαίο εισόδημα, κατοικία και αριθμός ατόμων της πυρηνικής οικογένειας. Η παράμετρος θηλασμός δεν ελήφθη τελικά υπόψη στην έρευνα γιατί δεν προσέφερε κάποιο σημαντικό συμπέρασμα κατά τον στατιστικό έλεγχο. Το δεύτερο μέρος περιελάμβανε ερωτήσεις για τον καρκίνο του μαστού με βάση τις ενότητες του HBM, περιγράφοντας:

- Πόσο ευάλωτες νομίζουν ότι είναι οι γυναίκες απέναντι στην ασθένεια (καρκίνος του μαστού)
- Πόσο σοβαρή θεωρούν την ασθένεια αυτή.
- Τα οφέλη από την υιοθέτηση της προληπτικής συμπεριφοράς (αυτοψηλάφηση, ψηλάφηση από ειδικό, μαστογραφία).

Οι απαντήσεις σε αυτές τις ερωτήσεις είχαν τρεις επιλογές «συμφωνώ», «διαφωνώ», «δεν ξέρω/δεν απαντώ». Τα ερωτηματολόγια ήταν ανώνυμα, συμπληρώθηκαν από τις ίδιες τις γυναίκες και συλλέχθηκαν αμέσως μετά τη συμπλήρωσή τους.

Η υποβολή για έγκριση του ερευνητικού πρωτοκόλλου της μελέτης στην αρμόδια Επιτροπή Βιοηθικής, μολοντί προβλημάτισε την επιστημονική ομάδα, τελικά έγινε αποδεκτή η άποψη να μην πραγματοποιηθεί καθώς η μελέτη δεν περιελάμβανε παρέμβαση στο ανθρώπινο σώμα, ήταν ανώνυμη και δε γινόταν συλλογή και χρήση προσωπικών δεδομένων. Γενικά, η φύση της έρευνας δεν δημιουργούσε ηθικά ζητήματα καθώς η συλλογή των στοιχείων δεν οδηγούσε σε κανενός είδους ταυτοποίηση των υποκειμένων στην έρευνα.

Η στατιστική ανάλυση έγινε με το στατιστικό πρόγραμμα SPSS for Windows (version 10.1) στατιστικό λογισμικό (SPSS Inc., Chicago, IL). Αρχικά έγιναν απλοί έλεγχοι συσχέτισεων για να διερευνηθεί εάν κάποιο από τα δημογραφικά χαρακτηριστικά σχετιζόταν με τα ερωτήματα. Οι μεταβλητές που σχετιζόνταν στατιστικά σημαντικά εισήχθησαν σε ένα μοντέλο πολλαπλής γραμμικής ή πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης, για να εξουδετερωθεί η συγχυτική επίδραση που μπορεί να ασκεί κάθε μία μεταβλητή στη σχέση της άλλης με το αποτέλεσμα και να φανεί ποιες μεταβλητές

σχετίζονται πραγματικά. Η απλή λογιστική παλινδρόμηση χρησιμοποιήθηκε για τον έλεγχο της σχέσης μιας μεταβλητής με ένα διχοτόμο αποτέλεσμα. Η δοκιμασία Mann-Witney χρησιμοποιήθηκε για να ελεγχθεί εάν μια ποσοτική μεταβλητή που δεν ακολουθούσε την κανονική κατανομή, διαφέρει ανάμεσα σε δύο κατηγορίες, ενώ η δοκιμασία Kruskal Wallis για το εάν διαφέρει σε τρεις ή περισσότερες κατηγορίες. Η δοκιμασία συσχέτισης του Spearman χρησιμοποιήθηκε για να ελεγχθεί εάν δύο ποσοτικές, μη κανονικές, μεταβλητές σχετίζονταν. Στατιστικά σημαντικές θεωρήθηκαν οι συσχετίσεις για τις οποίες οι τιμές του παρατηρούμενου επιπέδου σημαντικότητας ( $p$ ) ήταν μικρότερες ή ίσες με 0,05, ενώ ο έλεγχος κανονικότητας έγινε με τη στατιστική δοκιμασία Kolmogorov-Smirnov.

### Αποτελέσματα

Το μεγαλύτερο ποσοστό των γυναικών ανήκε στις ηλικιακές ομάδες από 45–50 (17%) και από 25–30 ετών (15%). Το μικρότερο ποσοστό παρατηρήθηκε στην ηλικιακή ομάδα 70–75 ετών (2%). Από τις γυναίκες που συμμετείχαν, το 44% ήταν παντρεμένες, το 34,7% ανύπαντρες, το 12,3% διαζευγμένες και το 9% χήρες. Οι περισσότερες γυναίκες δεν είχαν παιδιά (37,7%), το 27% των γυναικών είχαν δύο παιδιά, το 22,3% ένα παιδί, ενώ τρία παιδιά είχε το 10,3%, τέσσερα παιδιά το 1,7% και πέντε παιδιά το 1%. Από τις μητέρες, το 50,3% είχε θηλάσει.

Η μεγάλη πλειοψηφία των γυναικών είχαν ελληνική υπηκοότητα (90%). Οι περισσότερες γυναίκες ήταν μισθωτές (45,4%), το 22% είχε απασχόληση τα οικιακά, το 20,3% αγρότισσες και το 11,9% ασκούσαν ελεύθερο επάγγελμα. Ο κύριος ασφαλιστικός φορέας ήταν το Δημόσιο (34,6%), και ακολουθούσε το ΙΚΑ (29,8%), ο ΟΓΑ (22%) και το ΤΕΒΕ (1,4%), ενώ το 7% των γυναικών είχε μόνο ιδιωτική ασφάλιση. Οι μισές περίπου γυναίκες είχαν μέση εκπαίδευση (51,3%), ενώ μόνο το 0,30% κατείχε μεταπτυχιακό τίτλο σπουδών. Το 16,3% είχε κατώτερη, το 16% ανώτερη και το 14,3% ανώτατη εκπαίδευση. Το μηνιαίο οικογενειακό εισόδημα ήταν πάνω από 1000 ευρώ για τις μισές σχεδόν γυναίκες (49,8%), μεταξύ 600–1000 για το 40% και κάτω από 600 ευρώ για το 10% των γυναικών.

Οι περισσότερες γυναίκες ανέφεραν σωματικά προβλήματα υγείας (69,7%) ενώ το 28,1% ανέφεραν ψυχολογικά προβλήματα.

Οι πεπιοθήσεις των γυναικών σχετικά με τον καρκίνο του μαστού παρουσιάζονται στον πίνακα 1.

Στην ερώτηση «κινδυνεύω να πάθω καρκίνο του μαστού», το 43% δεν γνώριζε να απαντήσει, το 33,3% απάντησε ότι διατρέχει τον ίδιο κίνδυνο με τις άλλες γυναίκες, το 12% απάντησε ότι κινδυνεύει λιγότερο από τις άλλες γυναίκες, ενώ το 11,7% περισσότερο από τις άλλες γυναίκες.

### Συζήτηση

#### *Κύρια ευρήματα της μελέτης*

Το δείγμα αποτελείτο κυρίως από γυναίκες που ανήκουν στις ηλικιακές ομάδες των 25–30 ετών και 45–60 ετών. Οι περισσότερες ήταν παντρεμένες. Ένα αρκετά μεγάλο ποσοστό έχει παιδιά. Η συντριπτική πλειοψηφία των γυναικών είχαν ελληνική υπηκοότητα. Οι περισσότερες είναι μισθωτές, ασφαλισμένες στο δημόσιο, έχουν μέση εκπαίδευση και μηνιαίο οικογενειακό εισόδημα πάνω από 1000 ευρώ. Τέλος, επτά στις δέκα γυναίκες αναφέρουν σωματικά προβλήματα υγείας και τρεις στις δέκα αναφέρουν ψυχολογικά προβλήματα.

Από την ανάλυση των ευρημάτων φαίνεται ότι οι πρώτες τρεις πεπιοθήσεις αφορούν στην αντιλαμβανόμενη ευπάθεια των γυναικών απέναντι στη συγκεκριμένη ασθένεια, οι επόμενες δύο στα οφέλη της πρόληψης, ενώ οι υπόλοιπες στα εμπόδια για να προβούν σε προληπτικές εξετάσεις για τον καρκίνο του μαστού. Πολλοί σύγχρονοι ερευνητές έχουν τονίσει ότι η κατανόηση αυτών των πεπιοθήσεων θα μπορούσε να βελτιώσει τη συμμετοχή των γυναικών σε εξετάσεις πρόληψης.<sup>16,17</sup>

Σε όλες τις ερωτήσεις, οι γυναίκες που ήταν έγγαμες είχαν υψηλό μορφωτικό επίπεδο και κατοικούσαν στον νομό Λακωνίας, είχαν πιο θετική στάση απέναντι στην πρόληψη που ήταν σημαντικά στατιστική. Η ηλικία, το υψηλό μορφωτικό επίπεδο και η έγγαμη οικογενειακή κατάσταση αναφέρονται συχνά ως θετικοί προσδιοριστές

**Πίνακας 1.** Πεπειθήσεις γυναικών σχετικά με τον καρκίνο του μαστού

A/A	Ερωτήσεις	Συμφωνώ (%)	Διαφωνώ (%)	Δεν γνωρίζω (%)
1	Είμαι καλά στην υγεία μου, γι' αυτό δεν σκέπτομαι καθόλου ότι ίσως κάποτε παρουσιάσω καρκίνο του μαστού	58,2	31,8	10
2	Όταν μαθαίνω ότι κάποια γνωστή μου παρουσίασε καρκίνο του μαστού, νομίζω πως ίσως αυτό συμβεί κάποτε και σε μένα	52,7	24,7	22,6
3	Όσο περισσότερο περνούν τα χρόνια, είναι πιο πιθανό να παρουσιάσω καρκίνο του μαστού	46,7	18	35,3
4	Όσο περισσότερες γυναίκες ελέγχονται συστηματικά, τόσο λιγότεροι θάνατοι από καρκίνο του μαστού θα παρατηρούνται	66,3	9	24,7
5	Με την αυτοψηλάφηση μπορώ να ανακαλύψω ένα ογκίδιο πιο σύντομα απ' ό,τι αν πήγαινα στον ιατρό μια φορά τον χρόνο	31	10,3	58,7
6	Αν ανακαλύψω ένα ογκίδιο μόνη μου, δεν έχει καμιά σημασία, γιατί έτσι κι αλλιώς είναι πολύ αργά	35,3	38,7	26
7	Χρειάζομαι πολύ ώρα για να κάνω αυτοψηλάφηση	12,7	27	60,3
8	Νομίζω ότι δεν είμαι σε θέση να ψηλαφίσω μόνη μου ένα ογκίδιο	45,7	22,7	31,6
9	Αν και πιστεύω ότι η αυτοψηλάφηση, η μαστογραφία και η ψηλάφηση από ειδικό ιατρό είναι χρήσιμες εξετάσεις, ντρέπομαι να τις κάνω	53	42,3	4,7
10	Κάνοντας μαστογραφία νομίζω ότι θα πονέσω	49	34	17
11	Η μαστογραφία είναι επικίνδυνη εξέταση	51	35	14
12	Το να εξετάζω τους μαστούς μου συχνά θα με κάνει να ανησυχώ μήπως έχω καρκίνο του μαστού	50,7	36	13,3

του προληπτικού ελέγχου,<sup>18,19</sup> ενώ άλλοι συγγραφείς περιγράφουν την επίδραση αυτών των προσδιοριστικών παραγόντων ως κοινωνικοοικονομική ανισότητα στη συμμετοχή των γυναικών σε μαστογραφικό έλεγχο.<sup>20</sup>

#### Σύγκριση με αποτελέσματα άλλων μελετών

Πιο συγκεκριμένα, οι τρεις πρώτες ερωτήσεις του πίνακα, καθώς και η ερώτηση εκτός πίνακα, αναφέρονται στις πεπειθήσεις των γυναικών για το πόσο ευπαθείς νομίζουν ότι είναι απέναντι στη νόσο. Οι περισσότερες γυναίκες δεν σκέπτονται ότι ίσως κάποτε παρουσιάσουν καρκίνο του μαστού. Όταν μαθαίνουν πως μια γνωστή τους παρουσίασε καρκίνο του μαστού, νομίζουν ότι ίσως κάποτε συμβεί αυτό και στις ίδιες. Οι μισές σχεδόν γυναίκες πιστεύουν ότι όσο περνούν τα χρόνια είναι πιο πιθανό να παρουσιάσουν καρκίνο του μαστού και δεν γνωρίζουν αν διατρέχουν τον ίδιο, μικρότερο ή μεγαλύτερο κίνδυνο να νοσήσουν σε σχέση με άλλες γυναίκες. Από την ενότητα αυτή των ερωτήσεων φαίνεται ότι μια περίπτωση στις δύο γυναίκες νιώθει ευπαθείς απέναντι στην ασθένεια και πιθανόν αυτή η αίσθηση ευπάθειας την οδηγήσει στην απόφαση

να κάνει προληπτικές εξετάσεις, υπόθεση που έχει αναφερθεί και σε άλλες μελέτες.<sup>21,22</sup> Όμως, οι άλλες μισές σχεδόν γυναίκες του δείγματος ή δεν νιώθουν ευπαθείς ή δεν γνωρίζουν. Η έλλειψη γνώσεων συμβάλλει στη διαμόρφωση λανθασμένων πεπειθήσεων και εκφράζει την ανάγκη της σωστής ενημέρωσης των γυναικών.<sup>23,24</sup> Επίσης, οι αντιλήψεις για την ευπάθεια ή μη μπορούν να τροποποιηθούν μετά από ένα αποτελεσματικό πρόγραμμα αγωγής υγείας.<sup>25</sup>

Οι επόμενες δύο ερωτήσεις αναφέρονται στο όφελος που συνεπάγεται η υιοθέτηση της προληπτικής συμπεριφοράς. Η πεποίθηση ότι όσο περισσότερες γυναίκες ελέγχονται συστηματικά, τόσο λιγότεροι θάνατοι από καρκίνο του μαστού θα παρατηρούνται, είναι κυρίαρχη στην έρευνά μας. Σύμφωνα με το Μοντέλο Πεπειθήσεων για την Υγεία, όταν κυριαρχεί η σκέψη για διατήρηση της υγείας, το κίνητρο για δράση είναι πιο ισχυρό.<sup>12</sup> Έξι στις δέκα γυναίκες δεν γνώριζαν ότι με την αυτοψηλάφηση θα μπορούσαν να ανακαλύψουν ένα ογκίδιο πιο σύντομα απ' ό,τι αν πήγαιναν στον ιατρό μια φορά τον χρόνο. Σύμφωνα με αυτό το εύρημα, οι γυναίκες δεν αντιλαμβάνονται το όφελος που μπορεί να προκύψει από την αυ-

τοψηλάφηση των μαστών τους, ενώ οι απαντήσεις τους επιβεβαιώνουν την ανάγκη περισσότερης ενημέρωσης.

Η μοιρολατρική στάση των γυναικών ότι ακόμη και αν ανακαλύψουν μόνες τους ένα ογκίδιο δεν έχει καμιά σημασία γιατί έτσι κι αλλιώς είναι πολύ αργά, κατέχει ένα μεγάλο ποσοστό στο δείγμα μας. Σχεδόν μία στις τρεις γυναίκες πιστεύει ότι είναι αργά ενώ μία στις τέσσερις δεν γνωρίζει ν' απαντήσει. Η μοιρολατρική στάση έχει αναφερθεί και από άλλους ερευνητές ως αποτρεπτικός παράγοντας για την πρόληψη,<sup>26-29</sup> ενώ άλλες μελέτες υποστηρίζουν ότι αυτή η μοιρολατρική συμπεριφορά των γυναικών μπορεί να αλλάξει με την κατάλληλη και ακριβή επιστημονική πληροφόρηση.<sup>30</sup> Η μεγαλύτερη ηλικία και το χαμηλότερο επίπεδο εκπαίδευσης συσχετίζονται περισσότερο με τη μοιρολατρική στάση των γυναικών.<sup>31</sup>

Οι επόμενες έξι ερωτήσεις αφορούν στα αντιλαμβανόμενα από τις γυναίκες ως εμπόδια για την εφαρμογή της συμπεριφοράς πρόληψης. Το μεγαλύτερο ποσοστό των γυναικών δε γνωρίζει πόση ώρα χρειάζεται για να κάνει αυτοψηλάφηση και περισσότερες από μία στις δέκα θεωρεί ότι δεν μπορεί να διαθέτει χρόνο γι' αυτή την ενέργεια. Πολλές γυναίκες πιστεύουν ότι δεν είναι σε θέση να ψηλαφήσουν μόνες τους ένα ογκίδιο και αρκετές απαντούν «δεν γνωρίζω». Το κατάλληλα σχεδιασμένο πρόγραμμα αγωγής υγείας μπορεί να αυξήσει το αίσθημα εμπιστοσύνης των γυναικών στην ικανότητά τους να κάνουν αυτοψηλάφηση.<sup>32</sup> Παλαιότερη μελέτη που συνέκρινε γυναίκες επαγγελματίες υγείας και άλλες γυναίκες με υψηλό μορφωτικό επίπεδο, καταλήγει ότι οι επαγγελματίες υγείας νιώθουν ότι μπορούν να κάνουν αυτοψηλάφηση και οι μισές από αυτές έκαναν αυτοψηλάφηση κάθε μήνα.<sup>33</sup> Επίσης, το μεγαλύτερο ποσοστό των γυναικών της έρευνάς μας δηλώνει ότι ντρέπεται να κάνει τις απαραίτητες εξετάσεις, παρόλο που πιστεύει ότι είναι χρήσιμες. Στη διεθνή βιβλιογραφία αναφέρεται ότι το αίσθημα ντροπής αποδεικνύεται ισχυρή ανασταλτική παράμετρος πραγματοποίησης της επιθυμητής συμπεριφοράς πρόληψης.<sup>27,31,34-36</sup>

Πριν από την παρέμβαση αρκετές γυναίκες πιστεύουν πως η μαστογραφία είναι επώδυνη και επικίνδυνη εξέταση. Ο πόνος αναφέρεται συχνά

ως εμπόδιο για την υποβολή των γυναικών σε μαστογραφία.<sup>27,29,37,38</sup>

Η επόμενη ερώτηση αφορά στο ψυχολογικό κόστος που συνεπάγεται η υιοθέτηση της συμπεριφοράς πρόληψης (το να εξετάζω τους μαστούς μου θα με κάνει να ανησυχώ μήπως έχω καρκίνο του μαστού). Οι περισσότερες γυναίκες συμφωνούν με την άποψη αυτή. Αυτή η ανησυχία των γυναικών έχει ήδη αναφερθεί ως εμπόδιο και από παλαιότερες έρευνες.<sup>39</sup> Όμως, άλλες μελέτες δείχνουν ότι η συμμετοχή των γυναικών σε προγράμματα διαλογής για καρκίνο μαστού (screening) καθυστεράει τις γυναίκες.<sup>40</sup>

Προηγούμενη μελέτη στην Ελλάδα έχει δείξει τα ίδια αντιλαμβανόμενα εμπόδια για την υποβολή σε μαστογραφία από τις γυναίκες στην επαρχία, δηλαδή τον πόνο, την ντροπή και την αγωνία για τα αποτελέσματα.<sup>41</sup>

#### *Μεθοδολογικοί περιορισμοί*

Οι περιορισμοί της έρευνας, όπως η επιλογή του δείγματος (δείγμα ευκολίας) καθώς και το μικρό τοπικό δείγμα γυναικών, δεν επιτρέπουν τη γενίκευση των συμπερασμάτων για όλο το γυναικείο ελληνικό πληθυσμό. Λόγω αυτών των περιορισμών, η ερευνητική χρησιμότητα και η αντιπροσωπευτικότητα ενός τέτοιου δείγματος είναι αμφισβητήσιμη. Ωστόσο, αυτή η τεχνική δειγματοληψίας είναι ευρέως διαδεδομένη στον χώρο της αγωγής υγείας, ιδιαίτερα όταν δεν υπάρχει άμεση πρόσβαση στον υπό μελέτη πληθυσμό. Συγκεκριμένα, θεωρείται ότι τα αποτελέσματα της έρευνας μπορούν να γενικευθούν σε πληθυσμούς που έχουν παρόμοια χαρακτηριστικά με αυτά του δείγματος.

#### **Συμπεράσματα**

Συνοπτικά, θα λέγαμε ότι οι μισές περίπου γυναίκες του δείγμάτος μας δεν έχουν πεπονηθεί που να τις ωθούν στην ανάληψη δράσης για προληπτικό έλεγχο των μαστών τους, ενώ πολλές δεν έχουν καθόλου γνώσεις όπως φαίνεται από το υψηλό ποσοστό των απαντήσεων «δεν γνωρίζω». Θεωρούν ότι δεν έχουν διαθέσιμο χρόνο και δεν είναι ικανές να κάνουν αυτοψηλάφηση. Ως εμπόδια για την πραγματοποίη-

ηση μαστογραφίας και ψηλάφησης από ειδικό αναφέρουν την ντροπή, τον πόνο, τον κίνδυνο που ενέχει η εξέταση και η αγωνία για τα αποτελέσματα. Οι πεπειθήμενες των γυναικών τις παροτρύνουν ή τις αποτρέπουν να προβούν σε προληπτικό έλεγχο των μαστών τους. Οι πεπειθήμενες που δυσχεραίνουν την πρόληψη μπορούν να αλλάξουν με τα κατάλληλα προ-

γράμματα αγωγής υγείας. Ένα τέτοιο πρόγραμμα πρέπει να δίνει έμφαση σε πεπειθήμενες που αφορούν στην εκτίμηση του προσωπικού κινδύνου, στα οφέλη του προληπτικού ελέγχου, στην άρση της μοιρολατρικής στάσης απέναντι στον καρκίνο και στην άρση των εμποδίων όπως η ντροπή, ο πόνος, ο κίνδυνος, η αγωνία για τα αποτελέσματα.

### Βιβλιογραφία

- Μπεσμπέας Σ. *Πρόληψη και έγκαιρη διάγνωση νοσημάτων φθοράς*. 2η έκδοση, Αθήνα, Ελληνική Αντικαρκινική Εταιρεία, 2004:171-177
- WHO, Global Burden of Disease, 2004, [www.who.int/cancer/detection/breastcancer/en](http://www.who.int/cancer/detection/breastcancer/en) (retrieved 14/2/2011)
- Coleman MP, Quaresma M, Berrino F et al. CONCORD Working Group. Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD). *Lancet Oncol* 2008, 9:730-756
- Rosen PP. *Breast Pathology*. Philadelphia, Pennsylvania, Lippincott-Raven, 1997:195-205
- Kösters JP, Göttsche PC. *Regular self-examination or clinical examination for early detection of breast cancer*. Nordic Cochrane Centre, Copenhagen 2008
- Taymoori P., Berry T. The validity and reliability of Champion's Health Belief Model Scale for breast cancer screening behaviours among Iranian women. *Cancer Nurs* 2009, 32:465-472
- Simon KJ, & Das A. An application of the health belief model toward educational diagnosis for VD education. *Health Educ Q* 1984, 11:403-418
- Norman P, Brain K. An application of an extended health belief model to the prediction of breast self-examination among women with a family history of breast cancer. *Br J Health Psychol* 2005, 10:1-16
- Abood DA, Black DR, Feral D. Nutrition education worksite intervention for university staff: application of the health belief model. *J Nutr Educ Beh* 2003, 35:260-267
- Yarbrough SS, Braden CJ. Utility of health belief model as a guide for explaining or predicting breast cancer screening behaviours. *J Adv Nurs* 2001, 33:677-688
- Janz N, Becker MH. The Health Belief Model: A decade later. *Health Educ Q* 1984, 11:1-27
- Ogden J. *Health Psychology*. A textbook. (2nd ed). Buckingham-Philadelphia: Open University Press 2000
- Koelen M, Van Den Ban A. *Health education and health promotion*. Wageningen Academic Publishers, Wageningen 2004:60-62
- Attia AK, Abdel-Rahman DAM, Kamel LI. Effect on an educational film on the Health Belief Model and breast self-examination practice. *East Mediterr Health J* 1997, 3:435-443
- Medical Outcomes Trust. Trust introduces new translation criteria, Medical Outcomes Trust. *Bulletin* 1997, 5:1-4
- Darling CM, Nelson CP, Fife RS. Improving breast health education for Hispanic women. *J Am Med Women's Assoc* 2004, 59:171, 228-229
- Mayo RM, Ureda JR, Parker VG. Importance of fatalism in understanding mammography screening in rural elderly women. *J Women Aging* 2001, 13:57-72
- Ogden J. *Health Psychology*. A textbook, 2nd edition, Buckingham-Philadelphia, Open University Press, 2000:23-26
- Newell SA, Sanson-Fisher RW, Girgis A et al. Can personal health record booklets improve cancer screening behaviors? *Am J Prev Med* 2002, 22:15-22
- Rezaei MB, Seydi S, Alizadeh SM. Effects of two educational methods on the knowledge, attitude, and practice of women high school teachers in prevention of cervical cancer. *Cancer Nurs* 2004, 27:364-369
- Twinn S. The evaluation of the effectiveness of health education intervention in clinical practice: a continuing methodological challenge. *J Adv Nurs* 2001, 34:230-237
- Hou SI, Fernandez ME, Parcel GS. Development of a cervical cancer educational program for Chinese women using intervention mapping. *Health Promot Pract* 2004, 5:80-87
- Katapodi MC, Lee KA, Facione NC et al. Predictors of perceived breast cancer risk and the relation between perceived risk and breast cancer screening: a meta-analytic review. *Prev Med* 2004, 38:388-402
- Mayo RM, Ureda JR, Parker VG. Importance of fatalism in understanding mammography screening in rural elderly women. *J Wom Aging* 2001, 13:57-72
- Lagerlund M, Hedin A, Sparen P et al. Attitudes, beliefs, and knowledge as predictors of nonattendance in Swedish population-based mammography screening program. *Prev Med* 2000, 31:417-428
- Crump SR, Mayberry RM, Taylor BD et al. Factors related to noncompliance with screening mammogram appointments among low-income African-American women. *J Natl Med Assoc* 2000, 92:237-246
- Fulton JP, Buechner JS, Scott HD et al. A study guided by the Health Beliefs Model of the predictors of breast cancer screening of women ages 40 and older. *Public Health Rep* 1991, 106:410-420
- Aarts MJ, Voogd AC, Duijm LE et al. Socioeconomic inequalities in attending the mass screening for breast cancer in the south

- of the Netherlands-associations with stage at diagnosis and survival. *Breast Cancer Res Treat*, 2011 (Epub ahead of print)
29. Brodersen J, Siersma V, Ryle M. Breast cancer screening: "reassuring" the worried well? *Scand J Public Health* 2011, 39:326–332
30. Feldstein AC, Perrin N, Rosales AG et al. Patient barriers to mammography Identified during a reminder program. *J Womens Health (Larchmt)*. 2011 (Epub ahead of print)
31. Azaiza F, Cohen M. Health beliefs and rates of breast cancer screening among Arab women. *J Wom Health* 2006, 15:542–545
32. Andreu Vaillo Y, Galdon Garrido MJ, Dura Ferrandis E et al. Age, health beliefs, and attendance to a mammography screening program in the community of Valencia. *Rev Esp Salud Publica* 2004, 78:65–82
33. Husaini BA, Sherkat DE, Bragg R et al. Predictors of breast cancer screening in a panel study of African American women. *Wom Health* 2001, 34:35–51
34. Bastani R, Maxwell AE, Carbonari J et al. Breast cancer knowledge, attitudes, and behaviours: a comparison of rural health and non-health workers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994, 3:77–84
35. Gordon DR, Venturini A, Del Turco MR et al. What healthy women think, feel and do about cancer, Prevention and breast cancer screening in Italy. *Eur J Cancer* 1991, 27:913–917
36. Alexandraki I, Mooradian AD. Barriers related to mammography use for breast cancer screening among minority women. *J Natl Med Assoc* 2010, 102:206–218
37. Adler DL. Anxiety among mammography patients. *Adm Radiol J* 1997, 16:36–40
38. Schettino MR, Hernandez-Valero MA, Monguel R et al. Assessing breast cancer knowledge, beliefs, and misconceptions among Latinas in Houston, Texas. *J Cancer Educ* 2006, 21:S42–S46
39. Ogedegbe G, Casselis AN, Robinson CM et al. Perceptions of barriers and facilitators of cancer early detection among low-income minority women in community health centers. *J Natl Med Assoc* 2005, 97:162–170
40. Goldman RE, Risica PM. Perceptions of breast and cervical cancer risk and screening among Dominicans and Puerto Ricans in Rhode Island. *Ethn Dis* 2004, 14:32–42
41. Trigoni M, Griffiths F, Tsiftsis D et al. Mammography screening: views from women and primary care physicians in Crete. *BMC Wom Health* 2008, 8:20

Υποβλήθηκε 17.02.2011  
Εγκρίθηκε 10.03.2011

## Αναφορές στον Αριστοτέλη και Γαληνό του William Harvey στο έργο του De motu cordis (1628)

Δ. Καραμπερόπουλος, Γ. Ανδρούτσος

Εργαστήριο Ιστορίας της Ιατρικής, Ιατρική Σχολή,  
Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ** Μελετήσαμε την Αγγλική μετάφραση της εργασίας του William Harvey, *Exercitatio anatomica de motu cordis et sanguinis in animalibus* (1628), με σκοπό να διαπιστώσουμε αναφορές του στον Γαληνό και Αριστοτέλη. Εντοπίστηκαν 29 και 24 αναφορές αντίστοιχα. Οι γνώσεις τους για τη λειτουργία της καρδιάς και του αίματος, που είχαν μεταφραστεί κατά τον 16ο αιώνα στα λατινικά, απετέλεσαν τη βάση των ερευνών του Harvey για την τεκμηρίωση με τα σχετικά πειράματά του της κυκλοφορίας του αίματος. Παράλληλα, διαπιστώνεται ο θαυμασμός του Harvey για τον Αριστοτέλη, όπως γράφει στο Ημερολόγιό του: “in my opinion he remains the great founder of what we know about living creatures”, και τον Γαληνό, τον οποίο μάλιστα αποκαλούσε «πατέρα των ιατρών». Μάλιστα έγραφε ότι συνέχιζε τις έρευνες των δύο αυτών αρχαίων συγγραφέων: “I want to believe until my dying day that my work continues that of Aristotle and Galen”. Οι διαπιστώσεις μας αυτές θα πρέπει να είναι γνωστές ιδιαίτερα στους σημερινούς έλληνες ιατρούς, όταν αναφέρονται στην κυκλοφορία του αίματος του William Harvey.

**Λέξεις ευρητηρίου** Αριστοτέλης, Γαληνός, William Harvey, κυκλοφορία του αίματος.

*Αλληλογραφία:* Δ. Καραμπερόπουλος, Μιλτιάδου 3, 145 62 Κηφισιά, Αθήνα  
e-mail: karamber@otenet.gr

## William Harvey's references to Aristotle and Galen on his work De motu cordis (1628)

D. Karaberopoulos, G. Androutsos

Department of History of Medicine, Medical School,  
University of Athens, Athens, Greece

**ABSTRACT** We have studied the English translation of William Harvey's work *Exercitatio anatomica de motu cordis et sanguinis in animalibus* (1628), with the purpose to find references to Galen and Aristotle. We found out 29 and 24 references respectively. Their knowledge of heart and blood function, translated from greek to latin in 16th century, formed the basis of Harvey's research for the experimental establishment of blood circulation. It is also ascertained in Harvey's Diary his admiration for Aristotle “in my opinion he remains the great founder of what we know about living creatures” and for Galen, whom he named “father of physicians”. Particularly he wrote that he continues their research, “I want to believe until my dying day that my work continues that of Aristotle and Galen”. These findings should be known especially to the greek physicians, when they are mentioned on William Harvey's theory of blood circulation.

**Key words** Aristotle, Galen, William Harvey, blood circulation.

*Corresponding author:* D. Karaberopoulos, 3 Miltiadou street, GR-145 62 Kifissia, Athens, Greece  
e-mail: karamber@otenet.gr

## 1. Εισαγωγή

Μια σημαντική ιατρική φυσιογνωμία του 17ου αιώνας είναι ο Άγγλος William Harvey (1578-1657). Σε ηλικία δεκαπέντε ετών, το 1593, ο Harvey σπούδασε για επτά χρόνια<sup>1</sup> στο “Gonville” και “Caius College” του Cambridge, του οποίου ο δεύτερος εκ των ιδρυτών του, ο John Caius, είχε σπουδάσει στην Πάδοβα και ήταν φίλος του Vesalius. Στις ιατρικές σπουδές του Κολεγίου διδάσκονταν κείμενα από τον Αριστοτέλη, Ιπποκράτη, Γαληνό και Διοσκουρίδη. Όπως είναι γνωστό, τα έργα των αρχαίων ελλήνων και ιδιαίτερα του Ιπποκράτους, Γαληνού και Αριστοτέλους, μεταφράστηκαν στα λατινικά και απετέλεσαν τη βάση για την περαιτέρω ανάπτυξη της ανατομίας και φυσιολογίας στα Πανεπιστήμια της Ιταλίας και των άλλων ευρωπαϊκών χωρών.

Ο Harvey στο Κολέγιο του Cambridge θα είχε την πρώτη του ευκαιρία να έρθει σε επαφή με τον Αριστοτέλη και τον Γαληνό, που συνεχίστηκε αργότερα κατά τις σπουδές του στην Πάδοβα, στην οποία πήγε το 1599 και έλαβε το δίπλωμα στις 25 Απριλίου 1602.<sup>2</sup> Η Ανατομική Σχολή της Πάδοβας ήταν η διασημότερη τότε στην Ευρώπη και Καθηγητής του Harvey στην Ανατομία ήταν ο Fabricius Hieronymus ab Aquapendente (1533?-1619), ο οποίος εκτός των άλλων ανακάλυψε τις βαλβίδες των φλεβών το 1574. Ο Harvey δίδαχτηκε από τον σημαντικό Αριστοτελικό Καθηγητή της εποχής Cesare Cremonini<sup>3</sup> (1550-1631) στην Πάδοβα την Αριστοτελική φιλοσοφία και τη μέθοδο της Αριστοτελικής σκέψης, και έτσι γεννήθηκε η αγάπη του για τον Αριστοτέλη.<sup>4</sup> Προσθέτουμε ότι Έλληνες μαθητές του Cremonini ήταν ο Θεόφιλος Κορυδαλέας (1574-1646) και ο Ιωάννης Κωττούνιος (1572-1657).

Το 1628, ο Harvey τύπωσε στη Φρανκφούρτη, που ήταν κέντρο έκδοσης ιατρικών βιβλίων, τη μελέτη του, στην οποία καταγράφει τα συμπεράσματα των ερευνών του για την κυκλοφορία του αίματος και η οποία προκάλεσε τότε αρκετές αντιδράσεις. Ιδιαίτερα αντίθετος με τις απόψεις του Harvey ήταν ο Γάλλος καθηγητής της Ανατομίας στο Παρίσι Jean Riolan ο νεότερος (1561-1636). Ο τίτλος της σημαντικής αυτής εργασίας για την κυκλοφορία του αίματος είναι

*Exercitatio anatomica de motu cordis et sanguinis in animalibus*,<sup>5</sup> Frankfurt 1628. Μεταφράστηκε στα Αγγλικά από την Gweneth Whitteridge, “An anatomical disputation concerning the movement of the heart and blood in living creatures”, έκδοση του εκδοτικού οίκου Blackwell Scientific Publication, Oxford, 1976.

Μελετήσαμε την εργασία του Harvey στην Αγγλική της μετάφραση την οποία και παραπέμπουμε, με σκοπό να εντοπιστούν αναφορές του Harvey στον Αριστοτέλη και τον Γαληνό. Η έρευνα του κειμένου της σημαντικής αυτής εργασίας περί της κυκλοφορίας του αίματος του Harvey έδειξε ότι καταχωρίζονται συνολικά 29 αναφορές στον Γαληνό και άλλες 24 αντίστοιχα στον Αριστοτέλη.

## 2. Αριστοτέλης και Γαληνός στο Ημερολόγιο του Harvey

Όμως, πριν προχωρήσουμε στη διεξοδική αναφορά του Harvey στον Αριστοτέλη και Γαληνό, ενδιαφέρον έχει να διαπιστώσουμε ποιο ήταν το υπόβαθρο γνώσεως του Harvey για τα έργα τους και ποια ήταν η γνώμη του για αυτούς. Για τον σκοπό αυτό μελετήθηκε, εκτός από την εργασία του 1628, και το προσωπικό του ημερολόγιο των ετών 1647-1654, για να εντοπιστούν ορισμένες χαρακτηριστικές παρατηρήσεις του για τους αρχαίους αυτούς συγγραφείς.

Στο ημερολόγιό του<sup>6</sup> στις 5 Σεπτεμβρίου 1647 έγραφε χαρακτηριστικά ότι ο ίδιος συνέχισε τις επιστημονικές εργασίες των δύο αυτών μεγάλων πνευμάτων της αρχαίας Ελλάδος: «Θέλω να πιστεύω μέχρι την ημέρα του θανάτου μου ότι η εργασία μου συνεχίζει εκείνη του Αριστοτέλη και Γαληνού». Και συμπλήρωνε πως η εργασία των μεταγενεστέρων στηρίζεται στους προηγούμενους. Επιπλέον, τόνιζε πως δεν τον εμπόδισαν τα λάθη τους να έχει μεγάλο σεβασμό σε αυτούς, προσθέτοντας ότι ο Αριστοτέλης είναι ο μεγαλύτερος ερευνητής: «Τα λάθη τους δεν με εμπόδισαν να έχω μεγάλο σεβασμό σ’ αυτούς τους μεγάλους άνδρες. Μια ανακάλυψη πάντοτε έχει τις βάσεις της στην εργασία των προηγούμενων, ακόμη και αν η εργασία τους ήταν εσφαλμένη. Μερικές φορές διαψεύδω τον Αριστοτέλη, αλλά

κατά τη γνώμη μου παραμένει για τους ζωντανούς οργανισμούς ο μεγαλύτερος ερευνητής από όσους γνωρίζουμε».

Σε μια άλλη καταγραφή<sup>7</sup> του ημερολογίου του, ο Harvey παρατηρεί ότι θεωρεί τον εαυτό του μαθητή του Αριστοτέλους, και καθήκον του μαθητού είναι να βελτιώνει τις εργασίες του δασκάλου του. Χαρακτηριστικά σημειώνει: «Σχεδόν δύο χιλιετίες μετά τον Αριστοτέλη θεωρώ τον εαυτό μου με πλήρη σεβασμό μαθητή του και μονάχα τροποποίησα την εργασία του με σκοπό να τη βελτιώσω». Την ίδια ημέρα σημειώνει ακόμη ότι πολλές φορές κατηγορήθηκε πως με τις εργασίες του έδειχνε αγένεια στους αρχαίους, ενώ ο ίδιος τονίζει πως τους θαύμαζε περισσότερο με το να τους αμφισβητεί και να σημειώνει τα λάθη τους: «Πολύ συχνά κατηγορήθηκα για αγένεια προς τους Αρχαίους. Και επιπλέον ο βαθύς σεβασμός που μου εμπνέουν είναι απολύτως ειλικρινής. Όσο περισσότερο αμφισβητούσα τις απόψεις τους και παρουσίαζα τα λάθη τους, τόσο περισσότερο αυξανόταν ο θαυμασμός μου γι' αυτούς».

Ο Harvey ακόμη βρίσκει την ευκαιρία και σε μια άλλη καταγραφή στο ημερολόγιό<sup>8</sup> του τονίζει ότι το μάθημα που οι αρχαίοι Έλληνες έδωσαν είναι πως πρέπει να αμφισβητούμε και να έχουμε νέες ιδέες. Επισημαίνει πως ο δήθεν υπέρμετρος σεβασμός στους αρχαίους, όπως εκφράζεται από μερικούς σύγχρονους του, δείχνει πως δεν τους σεβόμαστε, δεν τους τιμούμε. Κι αυτό διότι δεν ακολουθούμε τις βασικές αρχές της έρευνάς τους, τη μελέτη και αμφισβήτηση των δεδομένων, που έχει ως επακόλουθο τη σύνθεση μιας νέας πρότασης: «Ο υπέρμετρος σεβασμός στους Αρχαίους μου φαίνεται ότι είναι ασέβεια. Ποιο είναι το μάθημα που έχουμε μάθει από τους Αρχαίους; Τι μας έχουν διδάξει αν όχι ότι πρέπει να τολμούμε να έχουμε νέες ιδέες;».

Τις διάφορες απόψεις περί γενέσεως του Αριστοτέλους και Γαληνού, ο Harvey σημειώνει στο ημερολόγιό του<sup>9</sup> ότι τις συγκέντρωσε και πως είχε γράψει μια εισαγωγή στο έργο του περί γενέσεως, στην οποία ήθελε να εκφράζει τον μεγάλο θαυμασμό που έτρεφε σ' αυτούς τους μεγάλους αρχαίους συγγραφείς: «Προσπάθησα να συγκεντρώσω τις διάφορες θεωρίες περί γενέσεως, δείχνοντας τα καλά και τα λάθη στις εργασί-

ες του Αριστοτέλους και του Γαληνού». Και συνεχίζει: «Είχα γράψει (για το De generatione) μια μεγάλη εισαγωγή αφιερωμένη στον Αριστοτέλη και τον Γαληνό διότι ήθελα να εκφράσω με τις πιο δυνατές λέξεις τον τεράστιο θαυμασμό μου για αυτούς τους μεγάλους άνδρες».

Προσθέτουμε ακόμη ότι ο Harvey στο ημερολόγιό<sup>10</sup> του αναλύει την ελληνική λέξη «ενθουσιασμός» αναγράφοντάς την “*enthusiasmus*” και τονίζοντας ότι «κανένα μεγάλο και ωραίο δεν μπορεί να γίνει χωρίς αυτόν» και ότι οι Αθηναίοι αθλητές συνήθιζαν να λένε πως στον ενθουσιασμό τους ο θεός ήταν μαζί τους. Προσθέτει ακόμη ότι ρίζα της λέξεως «ενθουσιασμός» είναι η λέξη “*theos*” που σημαίνει “*god*”, θεός. Επιπλέον, διαπιστώσαμε ότι στο κεφάλαιο 6 ο Harvey αναγράφει στα ελληνικά τη φράση «επί το πολύ».

### 3. Κατά κεφάλαιο αναφορές του Harvey στον Αριστοτέλη και Γαληνό

Στη συνέχεια, θα καταγραφεί κατά κεφάλαιο της εργασίας του Harvey η αναφορά του στον Αριστοτέλη και Γαληνό. Συγκεκριμένα, στο με τίτλο «Εισαγωγικό Κεφάλαιο στο οποίο παρουσιάζονται οι απόψεις που έχουν γραφεί μέχρι τώρα και με κανένα τρόπο δεν είναι αληθινές για την κίνηση και τη χρήση της καρδιάς και των αρτηριών», ο Harvey δώδεκα φορές κάνει αναφορά στον Γαληνό και στα πειράματά του. Μνημονεύει δύο φορές το έργο του Γαληνού *Ει κατά φύσιν εν αρτηρίαις αίμα περιέχεται* και το σχετικό πείραμά του, που περιγράφεται σ' αυτό το έργο. Επίσης, μνημονεύει και το έργο του Γαληνού, *Περί πεπνοθότων τόπων*.

Στο κεφάλαιο 1 που φέρει τον τίτλο *Οι αιτίες οι οποίες κίνησαν τον συγγραφέα να γράψει*, μνημονεύει μία φορά τον Αριστοτέλη σχετικά με την κίνηση της καρδιάς, που ομοιάζει με την άμπωτη και παλίρροια του Ευρίπου της Χαλκίδας.

Στο κεφάλαιο 2 με τίτλο *Περί του τρόπου κίνησης της καρδιάς όπως φαίνεται κατά τις ανατομές ζωντανών ζώων*, μία φορά επίσης αναφέρει τον Αριστοτέλη, ο οποίος αποκαλεί νεύρα τα τενώδη μόρια της καρδιάς στο *Περί ζώων μορίων*.<sup>11</sup>

Στο κεφάλαιο 3 με τίτλο «Σχετικά με την κίνηση των αρτηριών κατά την ανατομή ζώντων οργανισμών», μνημονεύει τον Αριστοτέλη παραθέτοντας σχετικά χωρία από το *Περί ζώων Ιστορία*,<sup>12</sup> και το *Περί αναπνοής*<sup>13</sup> για τη σύγχρονη κίνηση των αρτηριών με την κίνηση της καρδιάς. Επίσης, γράφει ότι πρέπει να παρατηρήσουμε μαζί με τον Γαληνό ότι οι αρτηρίες ονομάζονται φλέβες από τους αρχαίους φιλοσόφους.<sup>14</sup>

Στο κεφάλαιο 4 με τίτλο «Σχετικά με την κίνηση των ωτίων της καρδιάς κατά την ανατομή ζώντος ζώου», όταν γράφει πως παύει πρώτα η κίνηση της αριστερής κοιλίας, μετά του αριστερού κόλπου, ύστερα της δεξιάς κοιλίας, σημειώνει ότι αυτό παρατηρήθηκε και από τον Γαληνό, ο οποίος κάνει την περιγραφή αυτή στο έργο του *Περί ανατομικών εγχειρήσεων*.<sup>15</sup> Σ' αυτό το κεφάλαιο ο Harvey κάνει αναφορά τέσσερις φορές στον Αριστοτέλη, ο οποίος παρατήρησε και περιέγραψε την πρώτη κίνηση της καρδιάς στο αυγό όρνιθας στο έργο του *Περί ζώων Ιστορία*.<sup>16</sup> Επίσης ο Harvey αναφέρεται στα έργα του Αριστοτέλους *Περί ζώων κινήσεως*,<sup>17</sup> *Περί ζώων γενέσεως*,<sup>18</sup> και επιπλέον σημειώνει ότι έχει παρατηρήσει να υπάρχει καρδιά σε όλα τα ζώα και όχι όπως υποστηρίζει ο Αριστοτέλης μόνο στα έναιμα, αναφερόμενος στο έργο του Αριστοτέλους<sup>19</sup> *Περί ζώων μορίων*.

Στο κεφάλαιο 5 με τίτλο *Σχετικά με τη δράση και λειτουργία της κινήσεως της καρδιάς* ο Harvey μνημονεύει τέσσερις φορές τον Γαληνό παραθέτοντας και σχετικά χωρία από το έργο *Περί των καθ' Ιπποκράτην και Πλάτωνα δογμάτων, Βιβλίων Έκτον*.<sup>20</sup>

Στο κεφάλαιο 6 μνημονεύεται μία φορά μόνο ο Αριστοτέλης με την παράθεση κειμένου από το έργο *Περί πνεύματος*<sup>21</sup> σχετικά με την εμφάνιση του σφυγμού στο εκκολαπτόμενο έμβρυο ωού όρνιθας: "The pulse appears immediately from the very beginning in the fashioning of the heart and this is to be discovered in the dissection of living creatures and in the formation of the chick from the egg", «ο δε σφυγμός ευθύς εν τη αρχή ξυνισταμένης της καρδιάς, καθάπερ εν τοις ωοίς γίνεται φανερόν». Μάλιστα το κείμενο αυτό του Αριστοτέλους, καθώς και ένα ακόμη του Harvey από το ίδιο κεφάλαιο, το παραθέτει και

ο Αλέξανδρος Μαυροκορδάτος ο εξ απορρήτων στη διδακτορική του διατριβή<sup>22</sup> για την κυκλοφορία του αίματος.

Στο 7 κεφάλαιο με τίτλο *Το αίμα από τη δεξιά κοιλία διέρχεται από το παρέγχυμα των πνευμόνων στην πνευμονική φλέβα και στην αριστερή κοιλία της καρδιάς*, ο Harvey μνημονεύει το όνομα του Γαληνού εννέα φορές και επιπλέον σε δύο σελίδες παραθέτει αποσπάσματα από το έργο του Γαληνού *Περί χρήσεως μορίων Βιβλίων 6, κεφάλαιο 10*,<sup>23</sup> αναγράφοντας τον τίτλο του βιβλίου καθώς και το σχετικό Βιβλίο με το Κεφάλαιο. Ενδιαφέρον έχει πως στο κεφάλαιο αυτό ο Harvey αποκαλεί τον Γαληνό «μεγάλο άνδρα» και «πατέρα όλων των ιατρών».<sup>24</sup>

Στο κεφάλαιο 8 με τίτλο *Σχετικά με την κυκλική κίνηση του αίματος* από δύο φορές αναφέρεται στον Γαληνό, ο οποίος είχε γράψει ότι οι αρχαίοι συγγραφείς αποκαλούσαν φλέβες αδιακρίτως και τις φλέβες και τις αρτηρίες. Επίσης, δύο φορές μνημονεύει και τον Αριστοτέλη, ο οποίος επισημαίνει την κυκλική κίνηση του ύδατος που εξατμίζεται από τη ζέστη του ηλίου και πέφτει ως βροχή και πάλι επαναλαμβάνεται η κυκλική αυτή διαδικασία. Σε αυτό το κεφάλαιο, ο Harvey κάνει αναφορά στον «μικρόκοσμο», όπως θεωρείται ο άνθρωπος, στον οποίο το πρώτο στοιχείο της ζωής είναι η καρδιά, σε αντιστοιχία με τον ήλιο, που είναι η καρδιά του κόσμου, αντίληψη ερχόμενη από τον Αριστοτέλη. Προσθέτουμε ότι από το Κεφάλαιο αυτό του Harvey ο Αλέξανδρος Μαυροκορδάτος παραθέτει μια εκτενή παράγραφο στη διατριβή του.<sup>25</sup>

Μία φορά γίνεται μνεία στον Γαληνό στο κεφάλαιο 9 *Σχετικά με την απόδειξη της πρώτης πρότασης για την κυκλοφορία του αίματος*, όταν ο Harvey γράφει πως και ο Γαληνός έχει αποδείξει ότι σε μισή ώρα όλο το αίμα του οργανισμού εξέρχεται από το σώμα όταν κοπεί ακόμη και μια μικρή αρτηρία.

Στη συνέχεια, τέσσερις αναφορές στον Αριστοτέλη καταχωρίζονται στο κεφάλαιο 15 με παραπομπές στα έργα του *Περί αναπνοής* και *Περί ζώων μορίων* από τα Βιβλία δύο και τρία, τα οποία μνημονεύονται. Επίσης και στο κεφάλαιο 16, δύο φορές μνημονεύεται ο Αριστοτέλης και το

έργο του *Περί ζώων μορίων*,<sup>26</sup> στο οποίο γράφει ότι στα έμβρυα η καρδιά πρώτη από τα άλλα όργανα δημιουργείται και κτυπά: «εν γαρ τοις εμβρύοις ευθέως η καρδιά φαίνεται κινουμένη των μορίων καθαπερεί ζώνον, ως αρχή της φύσεως τοις εναίμοις ούσα».

Ο Harvey στο κεφάλαιο 17, εννέα φορές κάνει αναφορά στον Αριστοτέλη και στα έργα του *Περί ζώων μορίων*,<sup>27</sup> «καρδιά μεν ουν άπασιν υπάρχει τοις εναίμοις», και για τα εντός της κοιλότητας της καρδιάς «έχει δε και νεύρων (τενόντων) πλήθος η καρδιά». Επίσης, μνημονεύεται το έργο του Αριστοτέλους *Περί αναπνοής*. Ο Harvey ακόμη αναφέρει και τον Γαληνό, όταν κάνει μνεία περί των ειδών των ινών του καρδιακού μυός, σημειώνοντας πως «όλοι οι ανατόμοι μαζί με τον Γαληνό έχουν παρατηρήσει ότι το σώμα της καρδιάς είναι κατασκευασμένο από ποικίλες μυϊκές ίνες, δηλαδή ευθείες, εγκάρσιες και λοξές», και θα αναφέρεται στο έργο του Γαληνού *Περί χρείας των εν ανθρώπου σώματι μορίων*,<sup>28</sup> Λόγος Ζ, κεφάλαιο η'. Μάλιστα, στο τελευταίο αυτό κεφάλαιο μνημονεύει και το έργο του Ιπποκράτους *Περί καρδιάς*,<sup>29</sup> στο οποίο υποστηρίζεται πως η καρδιά είναι ένας μυσ που αυτοσυστέλλεται. Το ίδιο χωρίο παραθέτει και ο Αλέξανδρος Μαυροκορδάτος στη διατριβή του.

Προσθέτουμε ότι μερικές φορές ο Harvey στο κείμενό του χρησιμοποιεί επιπλέον τον γενικό όρο «οι Αρχαίοι», χωρίς να ονοματίζει κάποιον συγκεκριμένο συγγραφέα, που συνήθως εννοεί τον Αριστοτέλη και Γαληνό.

Έχει ενδιαφέρον να τονισθεί ότι κατά τη μελέτη και διερεύνηση της εργασίας αυτής περί της κυκλοφορίας του αίματος, διαπιστώσαμε πως ο Harvey ενώ τόσες πολλές φορές μνημονεύει

τον Γαληνό και Αριστοτέλη, λίγες φορές αναφέρεται στους σύγχρονούς του συγγραφείς: πέντε φορές μνημονεύει τον δάσκαλό του Hieronimus Fabricius ab Aquapendente, τέσσερεις τον Realdus Columbus, τρεις στον Jean Riolan, δύο φορές στον Andreas Laurentius και από μία φορά άλλους οκτώ συγγραφείς, Caspar Bauhin, Leonardus Botallus, Hieronimus Fracastorius, Gaspar Hoffman, Jacobus Holleriu, Sanctorius Sanctorius, Jacobus Sylvius, Andreas Vesalius.

Καταλήγοντας, μπορούμε να πούμε ότι από τη μελέτη του κειμένου της εργασίας του William Harvey για την κυκλοφορία του αίματος, διαπιστώνεται συνοπτικά ότι οι γνώσεις του Γαληνού και Αριστοτέλους για τη λειτουργία της καρδιάς και του αίματος, που τα κείμενά τους είχαν μεταφρασθεί κατά τον 16ο αιώνα στα λατινικά, απέτελεσαν τη βάση των ερευνών του Harvey για την τεκμηρίωση με τα σχετικά πειράματά του της κυκλοφορίας του αίματος. Παράλληλα, διαπιστώνεται ο θαυμασμός του Harvey για τον Αριστοτέλη, όπως γράφει στο ημερολόγιό<sup>30</sup> του, και τον Γαληνό, τον οποίο μάλιστα αποκαλούσε «πατέρα των ιατρών». Πολλές φορές στο ημερολόγιό του ο Harvey είχε διατυπώσει τον θαυμασμό του για τους δύο αυτούς αρχαίους ερευνητές των οποίων τις εργασίες αυτός συνέχισε. Τη διαπίστωση αυτή θα πρέπει να τη γνωρίζουν ιδιαίτερα οι σημερινοί έλληνες ιατροί, όταν αναφέρονται στην κυκλοφορία του αίματος του William Harvey. Να μη χρησιμοποιούν απλά και μόνο τα κείμενα που γράφονται από άλλους, αλλά να ενσκήπτουν στις πηγές, στα πρωτότυπα κείμενα, ώστε να είναι δυνατόν ιδίοις όμμασι να κρίνουν τα όσα έχουν γραφεί, να κάνουν τις σχετικές παρατηρήσεις και να βγάζουν τα δικά τους συμπεράσματα.

#### Βιβλιογραφία

1. Hamburge J. The diary of William Harvey. Μετάφραση στα Αγγλικά: Wright B. Rutgers University Press, New Brunswick, New Jersey, 1992, σελ. 6. Επίσης Gweneth Whitterdige, William Harvey and the Circulation of the Blood, Macdonald. London and American Elsevier Inc. New York, 1971, Κεφάλαιο Πρώτο: "Medical Studies. Cambridge and Padua", σελ. 4
2. Hamburger J. The diary of William Harvey. ...όπ. π., σελ. 19, επιστολή 28 Απριλίου 1647
3. Ψημμένος Ν. Η ελληνική φιλοσοφία από το 1453 ως το 1821. Τόμ. α'. Εκδόσεις «Γνώση», Αθήνα, 1988:183
4. Gweneth Whitter dge. William Harvey and the Circulation of the Blood,...όπ. π., Κεφάλαιο Πρώτο: "Medical Studies. Cambridge and Padua", σελ. 3 και εξής
5. Το έργο αυτό του Harvey, έκδοση του 1736, μνημονεύεται σε άρθρο σχετικά με την κυκλοφορία του αίματος στον Ερμή τον Λόγιο του 1820, σελ. 541
6. Jean Hamburger. The diary of William Harvey..., όπ. π., «5 Σεπτεμβρίου 1647», σελ. 95
7. Στις 28 Δεκεμβρίου 1647, όπ. π., σελ. 135
8. Στις 15 Απριλίου 1647, όπ. π., σελ. 14

9. Στις 28 Δεκεμβρίου 1647, όπ. π., σελ. 137 και σελ. 134
10. Όπ. π., σελ. 134
11. Περί ζώων μορίων, Βιβλίου Γ', 12, 666b 16
12. Περί ζώων Ιστορία Γ', 19, 521α 6–7
13. Περί αναπνοής 20
14. "We must observe with Galen that the arteries were called veins by the ancient Philosophers"
15. «Περί ανατομικών εγχειρήσεων», Βιβλίου Έβδομον, κεφάλαιο 13 (C. G. Kuehn, τόμ. II, σελ. 641)
16. Περί ζώων Ιστορία, 6, 3, 561α 12
17. Περί ζώων κινήσεως, 703b15
18. Περί ζώων γενέσεως, 741b20–25
19. Περί ζώων μορίων 665b10, «καρδία μεν ουν άπασιν υπάρχει τοις εναίμοις»
20. «Περί των καθ' Ιπποκράτην και Πλάτωνα δογμάτων, Βιβλίου Έκτον» (C. G. Kuehn, τόμ. V, Λόγος Ζ)
21. «Περί πνεύματος», 483a 14
22. Αλέξανδρος Μαυροκορδάτος ο εξ Απορρήτων, Αναπνευστικόν όργανον της κυκλοφορίας του αίματος ήτοι περί κινήσεως και χρείας των πνευμόνων, επιμέλεια-ευρετήριο εισαγωγή: Δημήτριος Καραμπερόπουλος, μετάφραση από τα λατινικά: Στάθης Παπαπολυχρονίου, Βιβλιοθήκη Ιστορίας της Ιατρικής, αρ. 4, εκδόσεις Αθ. Σταμούλη, Αθήνα 2010, σελ. 112
23. «Περί χρήσεως μορίων Βιβλίου 6, κεφ. 10» (Kuehn, τόμ. III, σελ. 454–457 και 460–461)
24. William Harvey. An anatomical disputation concerning the movement of the heart and blood in living creatures, αγγλική μετάφραση, όπ. π., σελ. 70
25. Αλέξανδρος Μαυροκορδάτος ο εξ Απορρήτων, Αναπνευστικόν όργανον της κυκλοφορίας,..., όπ. π., σελ. 132
26. Περί ζώων μορίων Βιβλίου III 666a 20-23
27. Περί ζώων μορίων Βιβλίου III (665b 10), (666b 14)
28. Περί χρείας των εν ανθρώπου σώματι μορίων, Λόγος Ζ, κεφ. η' (Kuehn, τόμ. III, σελ. 437–438)
29. Το σχετικό χωρίο είναι «η καρδίη μυς εστι κάρτα ισχυρός, ου τω νεύρω, αλλά πιλήματι σαρκός». Em. Littre, Oeuvres completes d'Hippocrate, τόμ. IX, , σελ. 82, «Περί καρδίας» 4. Γ. Πουρναρόπουλος, Ιπποκράτης Άπαντα τα έργα, Αθήνα 1968, τόμ. Ε', σελ. 494. Αλέξανδρος Μαυροκορδάτος, Αναπνευστικόν όργανον της κυκλοφορίας του αίματος.., όπ. π., σελ. 56
30. Βλ. Jean Hamburger, The Diary of William Harvey, translated by Barbara Wright, Rutgers University Press, New Brunswick, New Jersey, 1992

*Υποβλήθηκε 4.03.2011  
Εγκρίθηκε 14.10.2010*