GR ISSN 0019-0950

ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ-ΙΟΥΝΙΟΣ 2020 ΤΟΜΟΣ 109 ΤΕΥΧΟΣ 1

ιατρική

ΕΞΑΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

Νεότερα δεδομένα για την καρκινική καχεξία
Διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση υπεζωκοτικής συλλογής
Νευροενδοκρινείς όγκοι και Επεμβατική Ακτινολογία
Καρκινώματα κύστης θυρεογλωσσικού πόρου
Διαχείριση των διαταραχών πήξης στην κίρρωση
Πρόγραμμα «ΗΠΙΟΝΗ» έτους 2016. Η υλοποίησή του στους Δήμους της Ελληνικής Τοπικής Αυτοδιοίκησης
Καθετήρας Hickman εντός παραμένουσας αριστερής άνω κοίλης φλέβας

Recent data regarding cancer cachexia
Diagnostic and therapeutic approach of pleural effusion
Neuroendocrine tumors (NETs) and Interventional Radiology
Carcinomas arising in thyroglossal duct remnants or cysts
Management of coagulation disorder in cirrhosis
"IPIONI" program 2016. Its implementation in the Municipalities of Greek Local Government
Hickman catheter in persistent left superior vena cava

iatriki

PUBLISHED BIANNUAL BY THE SOCIETY FOR MEDICAL STUDIES

JANUARY-JUNE 2020 VOLUME 109 No 1

ιατρική ΤΟΜΟΣ 109 ΤΕΥΧΟΣ 1 ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ-ΙΟΥΝΙΟΣ 2020 ΣΕΛ. 1–76

BITA medical arts

ιατρική

ΕΞΑΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ
ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

iatriki

BIANNUAL PUBLISHED BY THE
SOCIETY FOR MEDICAL STUDIES

ΙΔΙΟΚΤΗΣΙΑ, ΣΥΝΤΑΞΗ
ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
Κάνιγγος 23, 106 77 Αθήνα
Τηλ. (210) 38 11 612
FAX: (210) 38 40 317
e-mail: eis-iatriki@otenet.gr
www.eis-iatriki.gr

ΕΚΔΟΤΗΣ-ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ
Ιωάννης Καραϊτιανός

ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ ΕΚΔΟΣΗΣ
Διαφημίσεις
Εγγραφές συνδρομητών–Επιταγές:

ΒΗΤΑ medical arts
ΒΗΤΑ Ιατρικές Εκδόσεις
ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ ΕΠΕ
ΑΔΡΙΑΝΕΙΟΥ 3 & ΚΑΤΕΧΑΚΗ
115 25 ΑΘΗΝΑ (Ν. ΨΥΧΙΚΟ)
☎ 210-67 14 371–67 14 340
FAX: 210-67 15 015
e-mail: betamedarts@otenet.gr
e-shop: www.betamedarts.gr

EN ISO 9001:2000
Υπεύθυνος τυπογραφείου
Α. Βασιλάκου
Αδριανείου 3 – 115 25 Αθήνα
Τηλ. (210) 67 14 340

Εργασίες
Επιστημονική αλληλογραφία
Συνδρομές μελών
ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

Συνδρομή μελών 60 €

ΕΤΗΣΙΕΣ ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ 2020
(περιλαμβανομένου Φ.Π.Α. 6%)

Γιατροί	30 €
Φοιτητές	20 €
Εταιρείες–Οργανισμοί–Βιβλιοθήκες	80 €
Ευρωπαϊκή Ένωση	60 €
Λοιπές Χώρες	70 €

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ

Πρόεδρος
Ι.Γ. Καραϊτιανός

Αντιπρόεδρος
Κ. Μαυραντώνης

Γενικός Γραμματέας
Αν. Γαλήνας

Αν. Γενικός Γραμματέας
Γ. Καμπούρογλου

Ταμίας
Π. Αθανασίου

Μέλη
Απ. Δούντσης
Αθ. Ζέτος
Ι. Καλλιάτσος
Ηρ. Κατσούλης

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Διευθυντής Σύνταξης
Ά. Πεφάνης

Αν. Διευθύντρια Σύνταξης
Ντ. Τηνιακού

Μέλη
Π. Αθανασίου
Α. Αλεξοπούλου
Γ. Ανδρούτσος
Β.Σ. Βελονάκη
Γ. Βελονάκης
Δ. Δημητρουλόπουλος
Αθ. Ζησιμόπουλος
Γ. Καμπούρογλου
Μ. Καραμάνου
Στ. Κόκκαλη
Αλ. Κουτσοβασίλη
Ιφ. Κώστογλου-Αθανασίου
Γ. Μαστοράκος
Ηλ. Μυγδάλης
Σ.Γ. Πανουσόπουλος
Ν. Παπαδόπουλος
Θ. Πέππας
Λ. Ραλλίδης
Αν. Σιώνη
Κ. Στάμου
Κ. Συρίγος
Αλ. Τζοβάρας
Θ. Τσίρλης

EDITED BY THE
SOCIETY FOR MEDICAL STUDIES
23, Kanigos str,
GR-106 77 Athens, Greece
Tel. (+30) 210-38 11 612
FAX: (+30) 38 40 317
e-mail: eis-iatriki@otenet.gr

PUBLISHER-DIRECTOR
I. Karaitianos

EDITING
Subscription and
Advertising Enquiries:

BETA medical arts
BETA Medical Publications
3, ADRIANIOU STR.
GR-115 25 ATHENS - GREECE
☎ +30210-67 14 371–67 14 340
FAX: +30210-67 15 015
e-mail: betamedarts@otenet.gr
e-shop: www.betamedarts.gr

EN ISO 9001:2000
Printing supervision
A. Vassilakou
3, Adrianiou str. – GR-115 25 Athens
Tel. (+30) 210-67 14 340

Papers' submission
Scientific correspondence
Fees payment
SOCIETY FOR MEDICAL STUDIES

Members' subscription 60 €

2020 ANNUAL SUBSCRIPTION
(VAT 6% included)

Greece	
Personal edition	30 €
Student edition	20 €
Library edition	80 €
European Union	60 €
Other Countries	70 €

ADVISORY BOARD

President
I.G. Karaitianos

Vice President
K. Mavrandonis

Secretary General
An. Galinas

Dep. Secretary General
G. Kampouroglou

Treasurer
P. Athanassiou

Members
Ap. Dountsis
A. Zetos
I. Kalliatsos
Ir. Katsoulis

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief
A. Pefanis

Dep. Editor in Chief
D. Tiniakos

Members
P. Athanassiou
A. Alexopoulou
G. Androutsos
V.S. Velonaki
G. Velonakis
D. Dimitroulopoulos
Ath. Zisimopoulos
G. Kampouroglou
M. Karamanou
St. Kokkali
Al. Koutsovassili
If. Kostoglou-Athanassiou
G. Mastorakos
El. Mygdalis
S.G. Panousopoulos
N. Papadopoulos
Th. Peppas
L. Rallidis
An. Sioni
K. Stamou
K. Syrigos
Al. Tzovaras
Th. Tsirlis

ιατρική

ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ-ΙΟΥΝΙΟΣ 2020 ΤΟΜΟΣ 109 ΤΕΥΧΟΣ 1

Περιεχόμενα

Τι Νεότερο στην Ιατρική

Νεότερα δεδομένα για την καρκινική καχεξία
Ι. Γκιουλμπασάνης, Α.Π. Τσίγκας, Μ. Κοντογιάννη 11

Ανασκοπήσεις

Διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση υπεζωκοτικής συλλογής
Β. Πέττα, Δ. Μπισιρτζόγλου, Αθ. Ζέτος, Μ. Σαλομίδου, Χ. Μαρκέτος 28

Νευροενδοκρινείς όγκοι και Επεμβατική Ακτινολογία
Β. Καρτσούνη, Γ. Γκενεράλης, Ι. Μοσχούρης, Μ. Μούτου, Σ. Δόδουρα, Μ. Γκέλη 41

Καρκινώματα κύστης θυρεογλωσσικού πόρου
Ευ. Κανιούρα, Γ. Πάλλης, Μ. Σταματάκος 51

Διαχείριση των διαταραχών πήξης στην κίρρωση
Φ.-Γ. Ράμφος, Ξ. Τσαμακίδης, Θ. Σιδηρόπουλος 57

Ειδικό άρθρο

Πρόγραμμα «ΗΠΙΟΝΗ» έτους 2016. Η υλοποίησή του στους Δήμους της Ελληνικής Τοπικής Αυτοδιοίκησης
Ει. Δρίζη 61

Εικόνες στην Ιατρική

Καθετήρας Hickman εντός παραμένουσας αριστερής άνω κοίλης φλέβας
Γ. Καμπούρογλου, Ν. Γαβαλάκης 71

iatriki

JANUARY-JUNE 2020 VOLUME 109 No 1

Contents

Progress in Medicine

Recent data regarding cancer cachexia
I. Gioulbasanis, A.P. Tsigkas, M. Kontogianni 11

Reviews

Diagnostic and therapeutic approach of pleural effusion
V. Petta, D. Bisirtzoglou, Ath. Zetos, M. Salomidou, Ch. Marketos 28

Neuroendocrine tumors (NETs) and Interventional Radiology
V. Kartsouni, G. Gkeneralis, I. Moschouris, M. Moutou, S. Dodoura, M. Gkeli 41

Carcinomas arising in thyroglossal duct remnants or cysts
E. Kanioura, G. Pallis, M. Stamatakos 51

Management of coagulation disorder in cirrhosis
F.-G. Ramfos, X. Tsamakidis, T. Sidiropoulos 57

Special article

"IPIONI" program 2016. Its implementation in the Municipalities of Greek Local Government
I. Drizi 61

Images in Medicine

Hickman catheter in persistent left superior vena cava
G. Kampouroglou, N. Gavalakis 71

Ιατρική 2020, 109(1):11 – 27

Iatriki 2020, 109(1):11 – 27

Νεότερα δεδομένα για την καρκινική καχεξία

Ι. Γκιουλμπασάνης,[1] Α.Π. Τσίγκας,[2,3] Μ. Κοντογιάννη[2]

[1]Ογκολογική Κλινική, Animus Κυανούς Σταυρός, Λάρισα, [2]Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής, Σχολή Επιστημών Υγείας & Αγωγής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο, Αθήνα, [3]Διαιτολογικό Γραφείο «Opus Nutrition-Διατροφική Φροντίδα Ογκολογικών Ασθενών», Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ *Η καρκινική καχεξία αποτελεί πολυπαραγοντικό σύνδρομο, που εμφανίζεται κυρίως σε προχωρημένα νεοπλάσματα. Χαρακτηρίζεται από σημαντική απώλεια μυϊκής μάζας με ή χωρίς κλινικώς σημαντική απώλεια λίπους, η οποία δεν μπορεί να αντιστραφεί με τη συμβατική διατροφική υποστήριξη και συσχετίζεται με προοδευτική διαταραχή της λειτουργικότητας, αύξηση της νοσηρότητας και της θνητότητας. Η παθοφυσιολογία της περιλαμβάνει διαταραχές ορμονικών σημάτων και μεταβολισμού, που σχετίζονται με ανορεξία, διαταραχή ενεργειακού ισοζυγίου, υπερκαταβολισμό και συστηματική φλεγμονή, τα οποία σε συνδυασμό με παράγοντες, όπως η προχωρημένη ηλικία, μη ελεγχόμενα συμπτώματα και η τοξικότητα της αντινεοπλασματικής θεραπείας, μπορούν να οδηγήσουν σε ακούσια απώλεια βάρους και σημαντικές αλλαγές στη σύσταση σώματος. Περιλαμβάνει τρία στάδια: την προ-καχεξία, την καχεξία και την ανθεκτική καχεξία. Η έγκαιρη διάγνωση του συνδρόμου είναι ουσιώδης ώστε η εφαρμοζόμενη θεραπευτική παρέμβαση να είναι όσο το δυνατόν αποτελεσματικότερη. Ωστόσο, αν και δεν υπάρχουν επίσημες κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της καχεξίας, πιστεύεται, πως απαιτείται πολυπαραγοντική παρέμβαση μέσω πολυεπιστημονικής ομάδας με ένα καλά σχεδιασμένο πλάνο διατροφικής φροντίδας και παράλληλα με ενίσχυση της φυσικής δραστηριότητας. Επιπλέον, αναπτύσσονται και βρίσκονται στο στάδιο κλινικών δοκιμών νέοι φαρμακευτικοί παράγοντες.*

Λέξεις ευρετηρίου Καρκινική καχεξία, ανορεξία, φλεγμονή, δυσθρεψία, σαρκοπενία, διατροφική υποστήριξη, φυσική δραστηριότητα, λειτουργικότητα, ποιότητα ζωής.

Αλληλογραφία: Ι. Γκιουλμπασάνης, Ρούσβελτ Φραγκλίνου 2, 412 22 Άγιος Αχίλλειος, Λάρισα
e-mail: rodopatis@gmail.com

Recent data regarding cancer cachexia

I. Gioulbasanis,[1] A.P. Tsigkas,[2,3] M. Kontogianni[2]

[1]Department of Oncology, Animus Kyanus Stavros, Larissa, [2]Department of Nutrition & Dietetics, School of Health Science and Education, Harokopio University, Athens, [3]"Opus Nutrition-Nutrition Care Process for Cancer Patients", Athens, Greece

ABSTRACT *Cancer-associated cachexia is defined as a multifactorial syndrome that is commonly observed in incurable neoplasms. It is characterized by a significant loss of muscle mass, with or without loss of fat mass, which cannot be reversed by conventional nutritional support and is associated with progressive functional impairment and increased morbidity and mortality. Its pathophysiology involves metabolic derangements and alterations of hormonal signals that cause anorexia, impairment of energy balance, hypercatabolism and systemic inflammation, leading to involuntary weight loss and alterations of body composition, especially in the presence of confounding factors like age, uncontrolled symptoms and toxicity of antineoplastic treatments. The syndrome is characterized by three different stages: pre-cachexia, cachexia and refractory cachexia. The early identification of the syndrome is of major importance for effective therapeutic intervention. Although no international guidelines for the syndrome's management are available, it is strongly considered that an effective approach should be multimodal, combining both the optimal nutritional care and the enhancement of daily physical activity and be provided by a multidisciplinary team. Moreover, new drugs are currently being developed and tested in clinical trials.*

Key words Cancer cachexia, anorexia, inflammation, malnutrition, sarcopenia, nutrition support, exercise, performance status, quality of life.

Corresponding author: I. Gioulbasanis, 2 Franklin Roosevelt street, GR-412 22 Agios Achillios, Larissa, Greece
e-mail: rodopatis@gmail.com

1. Ορισμός

Ο όρος «καχεξία» εισήχθη από τον Ιπποκράτη και αποτελείται από τις λέξεις «κακός» και «έξις» (κατάσταση). Περιγράφει ένα πολύπλοκο μεταβολικό σύνδρομο, που συνυπάρχει με κάποιο υποκείμενο νόσημα και σχετίζεται με ακούσια απώλεια σωματικού βάρους, αλλαγές στη σύσταση σώματος και απώλεια του συστήματος ελέγχου του ενεργειακού-πρωτεϊνικού ισοζυγίου. Η καρκινική καχεξία (ΚΚ), συγκεκριμένα, ορίστηκε πρόσφατα από μια διεθνή ομάδα ειδικών, ως «ένα πολυπαραγοντικό σύνδρομο, που χαρακτηρίζεται από προοδευτική απώλεια μυϊκής μάζας, με ή χωρίς απώλεια λιπώδους μάζας, και δεν μπορεί να αντιστραφεί πλήρως από τη συνήθη διατροφική υποστήριξη, οδηγώντας προοδευτικά σε λειτουργικές διαταραχές».[1]

2. Διάγνωση-Στάδια

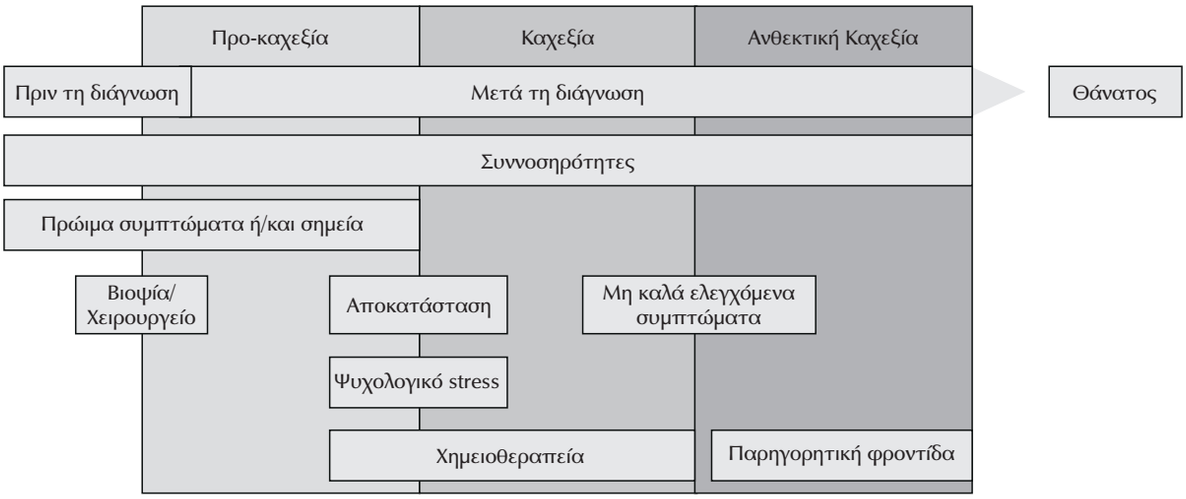
Αν και έχουν γίνει αρκετές προτάσεις σχετικά με τα διαγνωστικά κριτήρια της ΚΚ, εξαιτίας της πολυπαραγοντικής φύσης του συνδρόμου, δεν έχουν θεσπιστεί ακόμα επίσημα.[2] Ωστόσο, τα πλέον κοινώς αποδεκτά προτάθηκαν το 2011, παράλληλα με μια προσπάθεια σταδιοποίησης του συνδρόμου ανάλογα με τη βαρύτητά του (εικόνα 1). Σύμφωνα με αυτά το σύνδρομο μπορεί να εμφανιστεί σε τρία στάδια.[1]

– Προ-καχεξία, κατά την οποία εμφανίζονται περιορισμένα συμπτώματα και σημεία, όπως η ανορεξία ή/και διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη χωρίς κλινικά σημαντική ακούσια απώλεια βάρους.

– Καχεξία, κατά την οποία παρατηρούνται μειωμένη διατροφική πρόσληψη και σημεία συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης, απώλεια βάρους >5% σε διάστημα 6 μηνών ή >2% και Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ)<20 kg/m^2 ή παρουσία σαρκοπενίας (απώλεια μυϊκής δύναμης, μυϊκής μάζας και πιθανή απώλεια λειτουργικότητας).

– Ανθεκτική καχεξία, η οποία εμφανίζεται συνήθως σε ασθενείς τελικού σταδίου και χαρακτηρίζεται από υπερκαταβολισμό, μειωμένη λειτουργικότητα (World Health Organization [WHO] σκορ 3 ή 4) και προσδόκιμο ζωής <3 μηνών.

Τα παραπάνω κριτήρια στηρίχθηκαν στο γενικό σκεπτικό, ότι όσο νωρίτερα ξεκινήσει η θεραπευτική παρέμβαση, τόσο καλύτερα για τους ασθενείς. Ωστόσο, τα αποτελέσματα των σχετικών μελετών είναι ασαφή, καθώς υπάρχουν μελέτες[3–5] που επιβεβαιώνουν τη συσχέτιση μεταξύ του σταδίου της προ-καχεξίας και της καλύτερης ανταπόκρισης στη θεραπεία, χωρίς, ωστόσο, να καταδεικνύουν σημαντική διαφορά στην επιβί-



Εικόνα 1. Τα στάδια της καρκινικής καχεξίας κατά την πορεία της νεοπλασματικής νόσου

ωση μεταξύ ασθενών χωρίς ΚΚ και ασθενών με προ-καχεξία.[4,5]

Επιπλέον, ένας περιορισμένος αριθμός μελετών έχει συγκρίνει τα παραπάνω κριτήρια με άλλα προτεινόμενα. Ωστόσο, μεθοδολογικά ζητήματα, όπως η ετερογένεια του δείγματος μεταξύ των μελετών, καθώς και μειονεκτήματα, που προκύπτουν κατά τη σύγκριση δεδομένων με τη χρήση διαφορετικών κριτηρίων, καθιστούν τα αποτελέσματα αντιφατικά.[6] Σε κάθε περίπτωση, χρειάζεται έλεγχος της εγκυρότητάς τους, ώστε να μπορούν να χρησιμοποιηθούν στη συνέχεια για τον σχεδιασμό κλινικών μελετών και γενικών συστάσεων, ενώ αμφιλεγόμενο παραμένει ακόμη το ζήτημα της έλλειψης παραμέτρων, που αποδεδειγμένα σχετίζονται με την ΚΚ.

Για παράδειγμα, η συστηματική φλεγμονώδης απάντηση (πρακτικά αξιολογείται μέσω των επιπέδων της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης, CRP) αποτελεί προγνωστικό παράγοντα της επιβίωσης. Ωστόσο, δεν περιλαμβάνεται στα παραπάνω διαγνωστικά κριτήρια, εξαιτίας της έλλειψης επαρκών δεδομένων σε ασθενείς με ΚΚ.[1]

Η σημασία των βασικών παραμέτρων, που περιλαμβάνονται στα κριτήρια διάγνωσης, δηλαδή της απώλειας βάρους και του μειωμένου ΔΜΣ, φάνηκε σε πρόσφατη κλινική μελέτη, η οποία κατέδειξε θετική συσχέτιση με τον κίνδυνο θνησιμότητας.[4] Μάλιστα, αναπτύχθηκε ένα σύστημα βαθμολόγησης, το οποίο εν συνεχεία μελετήθηκε επαρκώς ως προς την εγκυρότητά του,[7] κατηγοριοποιώντας τους ασθενείς με βάση τη μέση διάρκεια επιβίωσης (πίνακας 1). Το μοντέλο αυτό στηρίχθηκε μόνο σε δύο απλές μεταβλητές, ενώ πιθανότατα η προσθήκη και άλλων, όπως ο Δείκτης Πρόγνωσης Γλασκώβης (Glasgow Prognostic Score, GPS) και η λειτουργικότητα, μπορούν να ενισχύσουν την προγνωστική του αξία.

3. Επιπολασμός του συνδρόμου

Ο επιπολασμός ποικίλλει ανάλογα με την πρωτοπαθή εντόπιση του όγκου. Έτσι, ασθενείς με νεοπλάσματα του παγκρέατος, γαστρο-οισοφαγικά ή κεφαλής-τραχήλου, καθίστανται περισσότερο επιρρεπείς στην ανάπτυξη του συνδρόμου, εξαιτίας της ανατομικής τους θέσης (π.χ. απόφραξη της γαστρεντερικής οδού) ή/και συγκεκριμένων παθοφυσιολογικών χαρακτηριστικών τους (π.χ. υπερπαραγωγή κυτταροκινών ή προφλεγμονωδών μεσολαβητών). Στις περιπτώσεις αυτές, μπορεί να κυμαίνεται μεταξύ 55–70%, ενώ σε άλλους τύπους καρκίνου (π.χ. μαστού ή προστάτη) δεν φαίνεται να υπερβαίνει το 15–25%, ακόμα και σε ασθενείς τελικού σταδίου. Επιπλέον παράγοντες, όπως η διάγνωση μεταστατικής νόσου, η προχωρημένη ηλικία, το γυναικείο φύλο και πιθανές συννοσηρότητες, μπορούν να επηρεάσουν σημαντικά τη βαρύτητα του συνδρόμου, οδηγώντας σε δυσμενείς κλινικές εκβάσεις.[8]

4. Παθοφυσιολογία

Κάθε ασθενής αντιπροσωπεύει ένα κλειστό θερμοδυναμικό σύστημα στο οποίο η ισορροπία μεταξύ διατροφικής πρόσληψης και ενεργειακής κατανάλωσης [συνιστώσα που καθορίζεται από την ενεργειακή κατανάλωση ηρεμίας (Resting

Πίνακας 1. Προγνωστικό μοντέλο με βάση τη διαβάθμιση απώλειας βάρους – δείκτη μάζας σώματος σε ασθενείς με νεοπλασματικά νοσήματα[4]

Απώλεια σωματικού βάρους (%)	Δείκτης Μάζας Σώματος kg/m² 28	25	22	20	
2,5	0	0	1	1	3
6	1	2	2	2	3
11	2	3	3	3	4
15	3	3	3	4	4
	3	4	4	4	4

Σκορ	Μέση επιβίωση (μήνες)
0	20,9
1	14,6
2	10,8
3	7,6
4	4,3

Energy Expenditure, REE), τη σωματική δραστηριότητα και τη θερμογένεση λόγω λήψης τροφής] καθορίζει τις μεταβολές στο σωματικό βάρος.[8,9] Η βάση της παθογένειας της ΚΚ εντοπίζεται στη διαταραχή του ενεργειακού ισοζυγίου.[10] Σε ασθενείς με καχεξία μπορεί να παρατηρηθεί αρνητικό ισοζύγιο ενέργειας της τάξης ακόμα και 1200 kcal ημερησίως.[11,12]

Ένας από τους κύριους παράγοντες που οδηγούν στην παραπάνω ανισορροπία είναι η αυξημένη παραγωγή φλεγμονωδών κυτταροκινών και καταβολικών παραγόντων που προέρχονται τόσο από τον ίδιο τον όγκο όσο και από τον «ξενιστή».[8] Οι μεσολαβητές αυτοί δρουν στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ) καθώς και σε περιφερικούς ιστούς, όπως οι σκελετικοί μύες, και έχει φανεί πως σχετίζονται με τα κύρια συμπτώματα και σημεία της ΚΚ.[8]

4.1. Κεντρικό Νευρικό Σύστημα

Τα υπάρχοντα επιστημονικά δεδομένα υποστηρίζουν πως η υποθαλαμική φλεγμονή, που προκαλείται από την επίδραση κυτταροκινών, όπως η ιντερλευκίνη-1β (interleukin-1β, IL-1β) και ο παράγοντας νέκρωσης όγκων (Tumor Necrosis Factor, TNF) αποτελεί την κύρια αιτία της ανορεξίας που εμφανίζεται κατά την ΚΚ.[13] Οι κυτταροκίνες αυτές μπορούν να οδηγήσουν σε διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ ορεξιογόνων και ανορεξιογόνων σηματοδοτικών μονοπατιών στο επίπεδο των νευρώνων 2ης τάξης (proopiomelanocortin/cocaine and amphetamine-regulated transcript, POMC/CART).[14] Έτσι, εξαιτίας της αυξημένης δραστηριότητας του συστήματος μελανοκορτίνης, ο υποθάλαμος καθίσταται μη ικανός να ασκήσει ένα φυσιολογικό-ορεξιογόνο ερέθισμα, ως απόκριση στο αρνητικό ισοζύγιο ενέργειας. [15]

4.2. Περιφερικοί ιστοί

4.2.1. Απόκριση οξείας φάσης και απρόσφορα βιοχημικά μονοπάτια. Η αύξηση των επιπέδων προφλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως η IL-1, η IL-6, ο TNF και η ιντερφερόνη-γ (interferon-γ, INF-γ) που παρατηρείται στην ΚΚ οδηγεί σε απόκριση οξείας φάσης (ΑΟΦ),[16] τροποποιώντας την ηπατική σύνθεση πρωτεϊνών με παρατηρούμενη αύξηση των θετικών πρωτεϊνών οξείας φάσης (ΠΟΦ) [π.χ. C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) και ινωδογόνο].[17] Παράλληλα, μειώνονται τα επίπεδα πλάσματος των αρνητικών ΠΟΦ (π.χ. αλβουμίνη, προαλβουμίνη και τρανσφερρίνη), εξαιτίας τριχοειδικής διαφυγής λόγω αύξησης της μικροαγγειακής διαπερατότητας, ενώ η ηπατική σύνθεσή τους παραμένει σταθερή.[17]

Η συνεργιστική δράση των ΠΟΦ (π.χ. αμυλοειδές Α) και των κυτταροκινών μπορεί να οδηγήσει σε μυϊκό καταβολισμό μέσω της αποδόμησης των πρωτεϊνών των σκελετικών μυών. Η διαδικασία αυτή καλείται πρωτεόλυση και μέσω αυτής απελευθερώνεται στην κυκλοφορία μεγάλη ποσότητα αμινοξέων (αλανίνη και γλουταμίνη) από τους σκελετικούς μύες. Στη συνέχεια, το ήπαρ χρησιμοποιεί την αλανίνη, τόσο για γλυκονεογένεση όσο και για πρωτεϊνοσύνθεση, ενώ η γλουταμίνη χρησιμοποιείται από τα κύτταρα του όγκου για την κάλυψη των ενεργειακών αναγκών και των αναγκών σε άζωτο.[18,19] Επιπλέον, καθώς οι όγκοι προσλαμβάνουν κυρίως γλυκόζη, παράγουν αυξημένες ποσότητες γαλακτικού οξέος μέσω της διαδικασίας της αναερόβιας γλυκόλυσης, ακόμα και σε συνθήκες ύπαρξης οξυγόνου (το φαινόμενο αυτό καλείται "Warburg effect").[20] Η περίσσεια γαλακτικού οξέος μετατρέπεται στο ήπαρ εκ νέου σε γλυκόζη μέσω του κύκλου του Cori, μιας ενεργειακά απαιτητικής διαδικασίας, που εκτιμάται πως μπορεί να αυξήσει την ενεργειακή κατανάλωση ενός ασθενούς με μεταστατική νόσο έως και κατά 40%.[21]

4.2.2. Λιπώδης ιστός. Σε καταστάσεις που χαρακτηρίζονται από αρνητικό ισοζύγιο ενέργειας, η κινητοποίηση του λιπώδους ιστού αποτελεί έναν αποτελεσματικό τρόπο προκειμένου να αναπληρωθούν και να καλυφθούν οι ενεργειακές ανάγκες. Ωστόσο, στην περίπτωση της ΚΚ, παρατηρείται σημαντική απώλεια λευκού λιπώδους ιστού, που οφείλεται όχι μόνο στο αρνητικό ισοζύγιο ενέργειας, αλλά και στην επίδραση παραγόντων τόσο του ίδιου το όγκου (π.χ. αδρενομεδουλίνη[22]) όσο και των κυτταροκινών (π.χ. TNF), οι οποίοι ενισχύουν τη διαδικασία της λιπόλυσης και σε μικρότερο βαθμό αναστέλλουν τη λιπογένεση.[8,22] Κατά τη διαδικασία της λιπόλυσης, οι

τριακυλογλυκερόλες υδρολύονται σε γλυκερόλη και ελεύθερα λιπαρά οξέα, με αποτέλεσμα τα λιποκύτταρα να απωλέσουν έως και το 95% του αρχικού τους μεγέθους.[22]

Επιπρόσθετα, παρατηρείται μετατροπή των λευκών λιποκυττάρων σε «φαιά» λιποκύτταρα, υπό την επίδραση του σχετιζόμενου με την παραθορμόνη πεπτιδίου,[23] καθώς και της IL-6 και της διέγερσης των β-αδρενεργικών υποδοχέων. Τα κύτταρα αυτά χαρακτηρίζονται από την ύπαρξη πολλών μιτοχονδρίων και την αυξημένη έκφραση διαζευκτικής πρωτεΐνης-1 (uncoupling protein-1, UCP-1), η οποία οδηγεί τη μιτοχονδριακή αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων από την παραγωγή τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP) στην παραγωγή θερμότητας.[8] Το γεγονός αυτό, οδηγεί με τη σειρά του σε υπερκαταβολισμό και αύξηση της REE στους ασθενείς με ΚΚ.[24]

4.2.3. Σκελετικοί μύες. Το πιο χαρακτηριστικό μεταβολικό γεγονός της ΚΚ είναι η μυϊκή αποδόμηση,[1] η οποία προοδευτικά μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη σαρκοπενίας.[25] Η τελευταία έχει συσχετιστεί με δυσμενείς κλινικές εκβάσεις, όπως αυξημένο κίνδυνο πτώσεων, μειωμένη ανοχή στη χημειοθεραπεία, μείωση της ποιότητας ζωής και βραχεία επιβίωση.[26–29]

Σε κυτταρικό επίπεδο, παρατηρείται ενεργοποίηση μεταγραφικών παραγόντων, υπό την επίδραση των εκκρινόμενων κυτταροκινών σε επιφανειακούς υποδοχείς, οι οποίοι με τη σειρά τους συνδέονται σε υποκινητές γονιδίων, κωδικοποιώντας συστατικά του συστήματος ουβικιτίνης-πρωτεασώματος και της αυτοφαγίας.[30] Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός, πως αν και υπάρχουν τουλάχιστον τέσσερα τέτοια σηματοδοτικά μονοπάτια [TNF, TNF-related weak inducer of apoptosis (TWEAK), IL-6/leukaemia inhibitory factor (LIF), και myostatin/activin/transforming growth factor (TGF)-β], υπάρχει μόλις ένας παράγοντας – ανταγωνιστής [αυξητικός παράγοντας ομοιάζων στην ινσουλίνη-1 (Insulin-Like Growth Factor-1, IGF-1)], ο οποίος αναστέλλει τους μεταγραφικούς παράγοντες Forhead box (FOX)O1 και FOXO3, εμποδίζοντας την πυρηνική τους μετατόπιση και τελικά τη μεταγραφή των γονιδίων της αυτοφαγίας.[8]

Παράλληλα, πρόσφατες μελέτες έχουν αναδείξει την ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ λιπόλυσης και μυϊκής αποδόμησης. Οι Das et al κατέδειξαν, πως η απουσία της λιπάσης των τριακυλογλυκερολών σε ζωικά μοντέλα που έφεραν όγκο (C26) ο οποίος παράγει IL-6, οδήγησε όχι μόνο σε μείωση της λιπόλυσης αλλά και διατήρηση των σκελετικών τους μυών.[31] Ένας πιθανός μηχανισμός αφορά στην απελευθέρωση FFAs από τον λιπώδη ιστό, τα οποία υπό φυσιολογικές συνθήκες προσλαμβάνονται από τα μυϊκά κύτταρα και συμμετέχουν στη σύνθεση ενδομυϊκών τριακυλογλυκερολών ή οξειδώνονται στα μιτοχόνδρια. Ωστόσο, σε συνθήκες αυξημένης λιπόλυσης, συσσωρεύονται εντός των μυοκυττάρων, μετατρέπονται σε ενεργούς μεταβολίτες, οι οποίοι τελικά μπορούν να τροποποιήσουν το οξειδοαναγωγικό περιβάλλον τους.[32]

Επίσης, περιορισμένα επιστημονικά δεδομένα, προερχόμενα κυρίως από μελέτες σε ζωικά μοντέλα, καταδεικνύουν, πως και ο καρδιακός μυς υφίσταται αποδόμηση. Αν και θεωρούσαμε, πως βάσει της σημασίας του, δεν επηρεάζεται σημαντικά σε συνθήκες αρνητικού ισοζυγίου ενέργειας, φαίνεται ότι ποικίλα καταβολικά και αποπτωτικά μονοπάτια που ενεργοποιούνται κατά την ΚΚ επιδρούν αρνητικά στις πρωτεΐνες του μυοκαρδίου, οδηγώντας σε αποδόμησή του.[33]

4.3. Άλλοι παράγοντες

4.3.1. Γενετική βάση της καχεξίας. Υπάρχουν δεδομένα, που καταδεικνύουν την επίδραση του γονότυπου του ατόμου στη βαρύτητα της ΚΚ. Έτσι, δύο άτομα με πανομοιότυπους όγκους, αναφορικά με το μέγεθος και το δυναμικό των καρκινικών κυττάρων, μπορούν να εμφανίζουν ΚΚ με διαφορετικές κλινικές εκδηλώσεις και βαρύτητα, γεγονός που φαίνεται πως εξαρτάται από συγκεκριμένους μονονουκλεοτιδικούς πολυμορφισμούς (single-nucleotide polymorphisms, SNPs).[21]

Στη μέχρι στιγμής μεγαλύτερη σχετική μελέτη,[34] πραγματοποιήθηκε ανάλυση SNPs, που φαίνεται να σχετίζονται με διάφορα χαρακτηριστικά της ΚΚ, όπως η ρύθμιση της όρεξης και του ενεργειακού ισοζυγίου, η ανοσοαπόκριση, τα προ- και αντιφλεγμονώδη μονοπάτια και ο μεταβολισμός

στο επίπεδο της μυϊκής και λιπώδους μάζας. Οι ερευνητές εντόπισαν 16 SNPs σε 11 γονίδια (GCKR, LEPR, SELP, ACVR2B, TLR4, FOXO3, IGF1, CPN1, APOE, FOXO1 και GHRL) που φάνηκαν να σχετίζονται με την απώλεια βάρους καθώς και άλλους 4 SNPs σε 4 διαφορετικά γονίδια (LEPR, ACVR2B, TNF και ACE) τα οποία σχετίζονται τόσο με την απώλεια βάρους, όσο και με την εμφάνιση σαρκοπενίας.

Η διεξαγωγή παρόμοιων μελετών είναι αναγκαία με σκοπό την εντόπιση SNPs σε διαφορετικά γονίδια, που θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν μελλοντικά, ώστε να προβλέψουν ποιος ασθενής έχει «γενετική προδιάθεση» να αναπτύξει καχεξία, ανεξάρτητα από την ανατομική θέση του όγκου και το στάδιο της νόσου.

4.3.2. Χαρακτηριστικά του όγκου. Η ανατομική θέση του όγκου, όπως για παράδειγμα σε νεοπλάσματα κεφαλής-τραχήλου ή οισοφάγου, ενδέχεται να οδηγήσει σε προβλήματα στην κατάποση και εμφάνιση δυσφαγίας,[35] με αποτέλεσμα τον περιορισμό της διαιτητικής πρόσληψης και την αύξηση της πιθανότητας εμφάνισης δυσθρεψίας.[36]

Παράλληλα, έχει φανεί πως οι ηπατικές μεταστάσεις σχετίζονται με αυξημένη παραγωγή ΠΟΦ, ενώ υπάρχουν επίσης δεδομένα που καταδεικνύουν την ύπαρξη θετικής γραμμικής συσχέτισης μεταξύ ηπατικού όγκου και της REE.[37] Παρόμοια αποτελέσματα έχουν παρατηρηθεί και σε ασθενείς με καρκίνο παχέος εντέρου και κοιλιακές μεταστάσεις, όπου έχει υπολογιστεί μια αύξηση της REE κατά περίπου 17.500 kcal σε χρονικό διάστημα 3 μηνών.[38] Σε γενικές γραμμές, φαίνεται πως η ενεργειακή κατανάλωση του όγκου έχει σημαντικές κλινικές επιδράσεις στον ασθενή, όταν το καθαρό βάρος του είναι μεγαλύτερο των 0,75 kg.[39]

4.3.3. Προχωρημένη ηλικία και συννοσηρότητες. Στην κλινική πράξη, αρκετοί ασθενείς, κατά τη διάγνωση της νόσου, εμφανίζονται με συνοδές συννοσηρότητες, όπως χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, νεφρική νόσο, καρδιακή ανεπάρκεια, ρευματοειδή αρθρίτιδα κ.ά., οι οποίες συχνά έχουν ήδη επηρεάσει αρνητικά τόσο την κατάσταση θρέψης όσο και τη λειτουργικότητά τους.[40]

Παράλληλα, η προχωρημένη ηλικία αποτελεί παράγοντα που μπορεί να σχετίζεται με δυσθρεψία, χρόνια φλεγμονή ή/και σαρκοπενία (διαφορετικοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί συγκριτικά με την ΚΚ – μείωση επιπέδων αναβολικών ορμονών, οξειδωτικό στρες, μιτοχονδριακή δυσλειτουργία και αύξηση των καταβολικών σημάτων στα μυοκύτταρα).[41] Η μέση ηλικία των ογκολογικών ασθενών είναι περίπου τα 66 έτη,[42] συνεπώς η διατροφική τους κατάσταση πιθανώς να έχει ήδη επηρεαστεί από τη διαδικασία της γήρανσης και πιο συγκεκριμένα από προβλήματα στη στοματική κοιλότητα, αισθητηριακές (π.χ. αλλαγές στη γεύση και την όσφρηση) και διάφορες ψυχοκοινωνικές διαταραχές (π.χ. κατάθλιψη, απομόνωση, οικονομικά ζητήματα), που επηρεάζουν δυσμενώς την πρόσληψη φαγητού.[40]

4.3.4. Αντινεοπλασματική θεραπεία. Αρκετές από τις διαθέσιμες αντινεοπλασματικές θεραπείες σχετίζονται με ανεπιθύμητες ενέργειες, που μπορούν να επηρεάσουν δυσμενώς τη διατροφική πρόσληψη ή να οδηγήσουν άμεσα σε απώλεια μυϊκής μάζας, οδηγώντας προοδευτικά σε έκπτωση της ποιότητας ζωής των ασθενών.[43] Η τοξικότητα από τη χρήση χημειοθεραπευτικών παραγόντων, όπως οι αντιμεταβολίτες και οι αναστολείς τουμπουλίνης, περιλαμβάνει συμπτώματα και σημεία από το ΚΝΣ (ανορεξία, ναυτία και κόπωση) και τον γαστρεντερικό σωλήνα (αλλαγές στη γεύση, ξηροστομία, βλεννογονίτιδα, διάρροια, δυσκοιλιότητα), τα οποία επηρεάζουν αρνητικά την πρόσληψη φαγητού.[44,45]

Παράλληλα, υπάρχουν φάρμακα που σχετίζονται με την άμεση αποδόμηση των μυοκυττάρων. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελούν τα κορτικοστεροειδή, τα οποία συχνά χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη, όπως στην περίπτωση εγκεφαλικής μετάστασης που ακτινοβολείται. Η παρατεταμένη χρήση υψηλών δόσεων δεξαμεθαζόνης μπορεί να οδηγήσει σε μυϊκή αποδόμηση μέσω επαγωγής του μυϊκού καταβολισμού και αναστολής της πρωτεϊνοσύνθεσης.[46] Οι επιδράσεις απαντώνται κυρίως στους «εγγύς» μύες των κάτω άκρων (εγγύς μυοπάθεια).[47] Επιπλέον, οι

κλασικοί χημειοθεραπευτικοί παράγοντες μπορούν να οδηγήσουν σε μυϊκή ατροφία μέσω συγκεκριμένων μεταβολικών τροποποιήσεων (π.χ. δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων, αλλαγές στην οξειδωτική φωσφορυλίωση, τον κύκλο του Krebs, τον μεταβολισμό λιπιδίων και στο σύστημα απελευθέρωσης ενδοκυττάριου ασβεστίου).[48]

Όσον αφορά στις αντι-ορμονικές θεραπείες, που χρησιμοποιούνται για τη θεραπευτική διαχείριση των ορμονοεξαρτώμενων όγκων, αν και έχουν γενικώς μικρότερη τοξικότητα συγκριτικά με τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα, μπορούν να οδηγήσουν σε σημαντικές μεταβολές της σύστασης σώματος. Έτσι, στον καρκίνο του προστάτη, τον πιο συχνό τύπο νεοπλασματικής νόσου στους άνδρες, παρατηρείται προοδευτική αύξηση της λιπώδους μάζας, ενώ παράλληλα μειώνεται η Άλιπη Μάζα Σώματος (ΑΜΣ).[49] Η κατάσταση αυτή χαρακτηρίζεται ως σαρκοπενική παχυσαρκία. Ο κύριος μηχανισμός αφορά στη μείωση των ανδρογόνων, που αποτελούν βασικούς μεσολαβητές για τη διατήρηση-ανάπτυξη της μυϊκής μάζας στους άνδρες. Εκτιμάται πως σε άνδρες υπό θεραπεία, η ΑΜΣ μειώνεται κατά μέσον όρο 1% έπειτα από 12 μήνες και 2,4% έπειτα από 36 μήνες.[49]

Τα φάρμακα «στοχευμένης θεραπείας», όπως οι αναστολείς τυροσινικής κινάσης πιθανώς να έχουν αρνητικές επιδράσεις στη μυϊκή μάζα καθώς τα καρκινικά κύτταρα και τα μυοκύτταρα μοιράζονται κοινά μονοπάτια σηματοδότησης (PI3K-AKT-mTOR, RAF-MEK-MAPK/ERK) που ρυθμίζουν την πρωτεϊνοσύνθεση και την επιβίωσή τους. Η σοραφενίμπη, για παράδειγμα, που αποτελεί αναστολέα υποδοχέων τυροσινικών κινασών του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF-TKI), επιμηκύνει την επιβίωση ελεύθερης υποτροπής της νόσου και έχει εγκριθεί για την αντιμετώπιση των ασθενών με προχωρημένο νεφροκυτταρικό καρκίνωμα. Παρόλ' αυτά, παρατηρείται μείωση της μυϊκής μάζας της τάξης των 2,1 kg ετησίως, ανεξάρτητα από την ανταπόκριση στη θεραπεία.[50] Μάλιστα, από τις κοινές παρατηρούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η απώλεια σωματικού βάρους, η κόπωση και η αδυναμία.

Επιπλέον, οι αναστολείς ανοσολογικών σημείων ελέγχου (Immune Checkpoint Inhibitors, ICIs) έχουν αναπτυχθεί και εγκριθεί για τη θεραπεία διαφόρων νεοπλασματικών νοσημάτων, όπως το μελάνωμα, το νεφροκυτταρικό καρκίνωμα και ο μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (Non-Small Cell Lung Cancer-NSCLC). Δρουν έμμεσα μέσω αναστολής σημαντικών μορίων-στόχων, που σχετίζονται με ανοσοκατασταλτικά μονοπάτια, όπως το κυτταροτοξικό αντιγόνο-4 των Τ-λεμφοκυττάρων, τον υποδοχέα της πρωτεΐνης προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου PD-1 και τον συνδέτη της (PD-L1), οδηγώντας τελικά τα Τ-λεμφοκύτταρα να στοχεύσουν τα καρκινικά κύτταρα. Η κόπωση αποτελεί την πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια (συναντάται στο 40% των ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπεία με αντι-CTLA-4 αντίσωμα και στο 24% των ασθενών υπό αντι-PD-1/αντιPDL-1 αγωγή).[4] Παράλληλα, μπορεί να παρατηρηθεί τοξικότητα από το γαστρεντερικό σύστημα (διάρροια, κολίτιδα), δερματοτοξικότητα, ενδοκρινοπάθειες, πνευμονία, ηπατοτοξικότητα, ενώ σπανιότερα μπορεί να εμφανιστούν ανεπιθύμητες εκδηλώσεις από το νευρικό, ουροποιητικό και το αιμοποιητικό σύστημα.[51] Όταν μάλιστα συνδυάζονται, η επίπτωση των αναμενόμενων παρενεργειών ενδέχεται να είναι μεγαλύτερη (έως και 55% με συνδυασμό ιπιλιμουμάμπης και νιβολουμάμπης), ενώ όταν συνδυαστούν με χημειοθεραπευτικά φάρμακα η τοξικότητα ποικίλλει.[4] Τα παραπάνω συμπτώματα μπορούν άμεσα ή έμμεσα να επιδεινώσουν τη διατροφική πρόσληψη, οδηγώντας στην εμφάνιση δυσθρεψίας.

4.3.5. Μη καλά ελεγχόμενα συμπτώματα. Κατά την πορεία της νόσου οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν διάφορα συμπτώματα, όπως έχει ήδη αναφερθεί, τα οποία μπορούν να ταξινομηθούν σε γαστρεντερικά (ναυτία-έμετος, ανορεξία, δυσκοιλιότητα κ.λπ.), ψυχονευρολογικά (πόνος, κόπωση, αϋπνία, άγχος, κατάθλιψη κ.λπ.) και αναπνευστικά (βήχας, δύσπνοια, κόπωση). Τα συμπτώματα αυτά μπορούν να επηρεάσουν αρνητικά τη διαδικασία της πρόσληψης φαγητού.[52] Στο πλαίσιο της διατροφικής φροντίδας, πρέπει

να αναγνωρίζονται και να αντιμετωπίζονται επαρκώς πριν από οποιαδήποτε παρέμβαση.[6]

4.3.6. Έντερο και εντερικός μικροβιόκοσμος. Πρόσφατες μελέτες καταδεικνύουν τον πιθανό ρόλο του εντερικού μικροβιόκοσμου και του εντερικού φραγμού στη ανάπτυξη της ΚΚ. Φαίνεται, πως διάφοροι μεσολαβητές προερχόμενοι από τον ίδιο τον όγκο, μπορούν να οδηγήσουν σε φλεγμονή του εντέρου και να τροποποιήσουν τον εντερικό μικροβιόκοσμο, συμβάλλοντας στην υπερανάπτυξη αναερόβιων μικροοργανισμών. Επιπλέον, αναδεικνύεται η επίδραση της αυξημένης παραγωγής αζώτου (υποπροϊόν της συστηματικής φλεγμονής) και των ορμονών του στρες στην ανάπτυξη και την τοξικότητα του βακτηρίου *Escherichia coli* και άλλων μικροοργανισμών του γένους Enterobacteriaceae.[53] Αναφορικά με τον εντερικό φραγμό, αν και ο ακριβής μηχανισμός δεν έχει αποσαφηνιστεί, φαίνεται πως η αυξημένη παραγωγή κυτταροκινών όπως ο TNF και η INF-γ, πιθανώς αυξάνουν την ενδοκυτταρική διαπερατότητα, δίνοντας τη δυνατότητα σε μικροοργανισμούς ή στις ενδοτοξίνες τους να διεισδύσουν στη συστηματική κυκλοφορία, επιδεινώνοντας τη φλεγμονώδη απάντηση.[54]

5. Αξιολόγηση του συνδρόμου

Καθώς η ΚΚ εξελίσσεται, οι πιθανότητες μιας αποτελεσματικής θεραπευτικής παρέμβασης περιορίζονται σημαντικά, και μάλιστα στο τελικό στάδιο της «ανθεκτικής καχεξίας», όπου οι ασθενείς είναι κυρίως κλινήρεις, η βελτίωση ή αποκατάσταση της λειτουργικότητας είναι πρακτικά αδύνατη. Συνεπώς, είναι σημαντική η έγκαιρη ανίχνευση και αξιολόγησή της, ώστε να έχει νόημα η οποιαδήποτε παρέμβαση. Η αξιολόγηση της ΚΚ πρέπει να περιλαμβάνει τις ακόλουθες 4 κύριες συνιστώσες:[6,8]

5.1. Ανίχνευση διατροφικού κινδύνου και διατροφική αξιολόγηση

Η διατροφική αξιολόγηση, από επαγγελματία διαιτολόγο, σε τακτά χρονικά διαστήματα είναι ιδιαίτερα σημαντική για τους ογκολογικούς ασθενείς.[45] Ωστόσο, εξαιτίας του κόστους αλλά και της έλλειψης χρόνου είναι δύσκολο να πραγματοποιηθεί σε όλους.[55] Για τον λόγο αυτόν, έχουν αναπτυχθεί εργαλεία, τα οποία συμπληρώνονται είτε από τους ίδιους τους ασθενείς είτε από επαγγελματίες υγείας μέσα σε λίγα λεπτά και μπορούν να εντοπίσουν τους ασθενείς, που βρίσκονται σε κίνδυνο ή έχουν εγκατεστημένη δυσθρεψία, ώστε να παραπεμφθούν στη συνέχεια σε διαιτολόγο για ενδελεχή διατροφική αξιολόγηση.[45,56] Από τα διαθέσιμα εργαλεία, δεν υπάρχει κάποιο που να θεωρείται ως μέθοδος αναφοράς, ωστόσο στις πρόσφατες συστάσεις της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Κλινικής διατροφής (ESPEN)[45] προτείνεται η χρήση εργαλείων, που έχουν ελεγχθεί ως προς την εγκυρότητά τους, όπως τα Nutrition Risk Screening 2002 (NRS-2002), Malnutrition Universal Screening Tool (MUST), Malnutrition Screening Tool (MST) και Mini Nutritional Assessment Short Form Revised (MNA-SF),[57] τα οποία ανιχνεύουν μεταξύ άλλων και χαρακτηριστικά της ΚΚ, όπως η απώλεια βάρους και η διαταραγμένη διατροφική πρόσληψη.

Οι ασθενείς που βρίσκονται σε κίνδυνο ανάπτυξης δυσθρεψίας πρέπει να παραπέμπονται περαιτέρω για διατροφική αξιολόγηση, η οποία περιλαμβάνει αξιολόγηση ανθρωπομετρικών και βιοχημικών δεικτών, διατροφικού ιστορικού καθώς και κλινική εξέταση. Στην κλινική πράξη, χρησιμοποιούνται, συχνά, εργαλεία αξιολόγησης, που περιλαμβάνουν ορισμένες από τις παραπάνω παραμέτρους, με στόχο να «απλοποιήσουν» τη διαδικασία. Μεταξύ αυτών, χρησιμοποιούνται τα Minimal Nutrition Assessment (MNA), Subjective Global Assessment (SGA) και Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA),[45] εκ των οποίων τα δύο τελευταία έχουν ελεγχθεί ως προς την εγκυρότητά τους σε ογκολογικούς ασθενείς.[58–60]

Αξίζει να σημειωθεί, πως η ΚΚ μπορεί να μην γίνει εύκολα αντιληπτή από τον επαγγελματία υγείας σε έναν παχύσαρκο ασθενή, στον οποίο η απώλεια της μυϊκής μάζας πραγματοποιείται «κάτω» από την περίσσεια σωματικού λίπους. Επιπλέον, η απώλεια βάρους συχνά υποεκτιμάται και από τους ίδιους του ασθενείς και τους συγγενείς τους, καθώς θεωρείται λανθασμένα ως ένα επιθυμητό γεγονός.[61] Αν λάβει κανείς υ-

πόψη του το γεγονός, ότι αυξάνεται το ποσοστό υπέρβαρων/παχύσαρκων ογκολογικών ασθενών, υπερβαίνοντας το 40%, ακόμα και σε πρωτοπαθείς όγκους, οι οποίοι σχετίζονται με υψηλή επίπτωση ΚΚ (π.χ. μεταστατικός καρκίνος παγκρέατος), η διαδικασία της ανίχνευσης διατροφικού κινδύνου και η διατροφική αξιολόγηση θα πρέπει να εφαρμόζονται ανεξάρτητα από την «εικόνα» του ασθενούς.[62]

5.2. Μυϊκή μάζα – Μυϊκή δύναμη

Η ποσοτικοποίηση της μυϊκής μάζας και η αξιολόγηση πιθανών αλλαγών κατά την πορεία της νόσου είναι ιδιαίτερα σημαντική. Υπάρχουν διάφορες μέθοδοι που μπορούν να χρησιμοποιηθούν, με τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματά τους. Η μέτρηση της επιφάνειας μυός στο μέσο του βραχίονα είναι μία απλή ανθρωπομετρική μέθοδος, η οποία όμως παρέχει μια σχετικά αδρή εκτίμηση της μυϊκής μάζας. Η απορροφησιομετρία ακτίνων Χ διπλής ενέργειας (DXA) αποτελεί τη μέθοδο αναφοράς για την αξιολόγηση της μυϊκής μάζας, ωστόσο, το κυριότερο πρόβλημα είναι, ότι σπανίως είναι διαθέσιμη στην κλινική πράξη και εφαρμόζεται κυρίως για ερευνητικούς σκοπούς. Η βιοηλεκτρική εμπέδηση (BIA) αποτελεί μια πιο απλή και χαμηλότερου κόστους μέθοδο,[63] παρόλα αυτά, λιγότερο αξιόπιστη συγκριτικά με τη DXA. Τέλος, τα τελευταία χρόνια έχει αναπτυχθεί ειδικό λογισμικό για την αξιολόγηση της μυϊκής μάζας μέσω ανάλυσης αξονικής και μαγνητικής τομογραφίας.[64] Η μέθοδος αυτή αξιοποιεί τις ήδη διαθέσιμες αξονικές τομογραφίες στους ογκολογικούς ασθενείς για να εκτιμήσει τη μάζα των σκελετικών μυών. Η μέχρι σήμερα πιο διαδεδομένη διαδικασία αφορά στην εκτίμηση της περιοχής της μυϊκής μάζας στον Ο3 οσφυϊκό σπόνδυλο, η οποία έχει συσχετιστεί ισχυρά με τη μάζα των σκελετικών μυών άκρων σε μελέτες εγκυρότητας σε ασθενείς με καρκίνο.[65] Επιπλέον, η μέθοδος αυτή δίνει τη δυνατότητα αξιολόγησης της «μυοστεάτωσης» (συσσώρευση λιπιδίων στους μύες), ως δείκτη ποιότητας του μυός, ιδιαίτερα χρήσιμη σε παχύσαρκους ασθενείς.[66]

Αναφορικά με τη μυϊκή δύναμη και τη λειτουργικότητα χρησιμοποιούνται μέθοδοι, όπως η χειροδυναμομέτρηση και το εργαλείο Short Physical Performance Battery (SPPB), αντίστοιχα. Πέραν της αποδεδειγμένης προγνωστικής τους αξίας, πρόσφατα έχουν χρησιμοποιηθεί ως καταληκτικά σημεία σε τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές.[67]

5.3. Βιοχημικοί δείκτες

Για την αξιολόγηση της ΚΚ ιδιαίτερα χρήσιμη θα ήταν η ανάπτυξη ευαίσθητων βιοχημικών δεικτών, που σχετίζονται με συστηματική φλεγμονή, μυϊκή ατροφία, λιπόλυση κ.ά. Αν και ορισμένοι έχουν ήδη μελετηθεί σε κλινικές δοκιμές, δεν υπάρχει κάποιος που να έχει ελεγχθεί ως προς την εγκυρότητά του και να έχει καθιερωθεί στην κλινική πράξη.[6] Ο πιο συχνά μελετημένος είναι ο δείκτης GPS, που αποτελεί συνδυασμό της αλβουμίνης (διατροφική κατάσταση) και της CRP (συστηματική φλεγμονή).[68]

5.4. Ποιότητα ζωής

Η ΚΚ επηρεάζει δυσμενώς τόσο την επιβίωση όσο και την ποιότητα ζωής του ασθενούς.[69] Συμπτώματα και σημεία, όπως η ανορεξία και η απώλεια σωματικού βάρους επιδρούν αρνητικά στην ψυχοσύνθεση του ασθενούς και μπορούν να περιορίσουν ή ακόμα και να διακόψουν οποιαδήποτε μορφή κοινωνικής ζωής (π.χ. κοινωνικές εκδηλώσεις, χόμπι).[70] Οι αλλαγές που παρατηρούνται στις διατροφικές συνήθειες, καθώς και η συχνή αποχή από τα «οικογενειακά τραπέζια» επηρεάζουν τόσο τους ασθενείς[71] (απομόνωση, κατάθλιψη) όσο και τους συγγενείς τους (αίσθημα «αποτυχίας»).[72] Για τον λόγο αυτόν, έχουν σχεδιαστεί διάφορα ερωτηματολόγια, οπτικές αναλογικές κλίμακες και εργαλεία, που θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για την αξιολόγηση συμπτωμάτων όπως η ανορεξία και η κόπωση ή για την αξιολόγηση της λειτουργικότητας του ασθενούς, των διαταραχών του θυμικού, του επιπέδου ανεξαρτησίας και της ποιότητας ζωής.[6]

6. Θεραπευτική διαχείριση

Βάσει ορισμού, ο καλύτερος τρόπος αντιμετώπισης της ΚΚ είναι η θεραπεία της υποκείμενης νόσου, ενώ, παράλληλα μέχρι στιγμής, δεν υπάρ-

χει κάποια άλλη τεκμηριωμένη προσέγγιση, ούτε επίσημες κατευθυντήριες οδηγίες. Η κατανόηση της παθογένειας του συνδρόμου κατευθύνει την επιστημονική κοινότητα προς την υιοθέτηση μιας έγκαιρης πολυπαραγοντικής θεραπευτικής διαχείρισης,[73] προτού η κατάσταση καταστεί μη αναστρέψιμη.

6.1. Ανίχνευση διατροφικού κινδύνου - Διατροφική αξιολόγηση

Όπως προαναφέρθηκε, έπειτα από την ανίχνευση του διατροφικού κινδύνου, οι ασθενείς που βρίσκονται σε κίνδυνο υποβάλλονται σε λεπτομερή διατροφική αξιολόγηση, η οποία αποτελεί το επόμενο βήμα της διαδικασίας της διατροφικής φροντίδας. Κατά την αξιολόγηση, εκτιμάται η διαιτητική πρόσληψη μέσω χρήσης ερωτηματολογίων συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων, ανακλήσεων 24ώρου ή 3ήμερων ημερολογίων καταγραφής, συνεκτιμώντας παράγοντες όπως η σύσταση σώματος, η συστηματική φλεγμονώδης απόκριση ή άλλοι παράγοντες στρες και η λειτουργικότητα-φυσική δραστηριότητα των ασθενών.

Αν και το σχετικό επίπεδο ενδείξεων χαρακτηρίζεται χαμηλό έως μέτριο, αναφορικά με τις ενεργειακές ανάγκες των ογκολογικών ασθενών, συστήνεται η πρόσληψη 25–30 kcal/kg σωματικού βάρους ημερησίως και περισσότερο από 1 g/kg ΣΒ/ημέρα (εάν είναι εφικτό και 1,5 g/kg ΣΒ/ημέρα) όσον αφορά στις πρωτεϊνικές ανάγκες.[45]

6.2. Διατροφική παρέμβαση

Αν και η επίτευξη ενεργειακού ισοζυγίου δεν αποτελεί από μόνη της αποτελεσματική θεραπεία, αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο για τη διαχείρισή της. Αρχικά, θα πρέπει να αντιμετωπιστεί επαρκώς οποιοδήποτε σύμπτωμα επηρεάζει αρνητικά τη διατροφική πρόσληψη.[6] Ιδιαίτερα σημαντική, επίσης, είναι η παροχή διατροφικής συμβουλευτικής με στόχο τον εμπλουτισμό του διαιτολογίου με τρόφιμα υψηλής περιεκτικότητας σε ενέργεια και πρωτεΐνες ή/και με τη χορήγηση πόσιμων συμπληρωμάτων διατροφής.[45] Σε γενικές γραμμές φαίνεται, πως ασθενείς, στους οποίους παρατηρείται απώλεια βάρους, ινσουλινοαντίσταση και συστηματική φλεγμονή, πιθανώς να ωφεληθούν από μια διατροφή υψηλής περιεκτικότητας σε λιπίδια, η οποία είναι περισσότερο ενεργειακά πυκνή, αλλά παράλληλα χαμηλού γλυκαιμικού φορτίου.[45] Όσον αφορά στα συμπληρώματα βιταμινών και ανόργανων στοιχείων θα πρέπει να χορηγούνται μόνο σε ασθενείς που αποδεδειγμένα δεν καλύπτουν τις συνιστώμενες ημερήσιες διαιτητικές προσλήψεις αναφοράς και να αποφεύγεται η χρήση συμπληρωμάτων διατροφής, που περιέχουν μεμονωμένα ή μείγματα μικροθρεπτικών συστατικών σε πολύ υψηλές δόσεις.[45]

Όταν οι ασθενείς δεν καταφέρνουν να καλύψουν επαρκώς τις ενεργειακές τους ανάγκες για οποιονδήποτε λόγο (π.χ. ακτινική στοματίτιδα, όγκος οισοφάγου) με την από του στόματος σίτιση (τίποτα από το στόμα για μία εβδομάδα ή <60% των αναγκών για 1–2 εβδομάδες[45]), συστήνεται η έναρξη χορήγησης τεχνητής διατροφής (εντερική ή παρεντερική διατροφή).[45] Επί επαρκούς λειτουργικότητας του γαστρεντερικού σωλήνα προτιμάται η εντερική σίτιση είτε μέσω ρινοεντερικού σωλήνα (για μικρό χρονικό διάστημα) είτε μέσω στομίας. Σε περίπτωση αδυναμίας κάλυψης των αναγκών μόνο μέσω της εντερικής σίτισης, μπορεί να χορηγηθεί συμπληρωματική παρεντερική διατροφή, ενώ σε ασθενείς με σοβαρή εντερική ανεπάρκεια (π.χ. περιτοναϊκή καρκινωμάτωση) και προσδόκιμο μεγαλύτερο των 2 μηνών, προτείνεται η υποστήριξη μέσω ολικής παρεντερικής διατροφής. Σε κάθε περίπτωση, οι αποφάσεις αυτές εγείρουν ιατρικά, βιοηθικά και οικονομικά ζητήματα, συνεπώς θα πρέπει να συζητώνται στο πλαίσιο μιας διεπιστημονικής ομάδας σε συνεργασία με τους ασθενείς και τους συγγενείς τους.[45]

6.3. Φυσική δραστηριότητα

Ο ασθενής με ΚΚ υπολογίζεται πως πραγματοποιεί περίπου 4000 βήματα/ημέρα και αφιερώνει λιγότερο από 3 ώρες ημερησίως όρθιος ή περιπατητικός.[74] Επομένως, απαιτείται να δοθεί έμφαση στην ενίσχυση της ημερήσιας φυσικής δραστηριότητας, προκειμένου να προληφθούν οι αρνητικές επιδράσεις της μειωμένης κινητικότητας (π.χ. σύσταση για μικρούς περιπάτους). Ένα αερόβιο

πρόγραμμα εκγύμνασης μπορεί να βελτιώσει το καρδιαγγειακό σύστημα, να μειώσει την παραγωγή προφλεγμονωδών παραγόντων[75] και να αυξήσει την οξείδωση των λιπιδίων στους σκελετικούς μύες. Από την άλλη πλευρά, οι ασκήσεις αντιστάσεων αυξάνουν την οξείδωση των υδατανθράκων στους σκελετικούς μύες και σχετίζονται με αναβολισμό.[76] Αν και το επίπεδο ενδείξεων είναι χαμηλό, τα διαθέσιμα δεδομένα καταδεικνύουν πως η φυσική δραστηριότητα είναι ασφαλής ακόμα και σε προχωρημένο στάδιο,[77,78] οδηγώντας σε διατήρηση ή βελτίωση της αερόβιας ικανότητας, της μυϊκής δύναμης και της ποιότητας ζωής.[79–81]

Στην πλειονότητα των ασθενών συστήνεται η ενσωμάτωση ενός προγράμματος φυσικής δραστηριότητας μέτριας έντασης, για 10–60 λεπτά/συνεδρία, 3 φορές την εβδομάδα.[45] Ωστόσο, οι ασθενείς με συννοσηρότητες, πιθανώς να επωφεληθούν από εξατομικευμένα προγράμματα υπό την επίβλεψη εξειδικευμένου επαγγελματία (π.χ. φυσίατρου). Αξίζει να σημειωθεί, ωστόσο, πως οποιοδήποτε είδος άσκησης αυξάνει την ενεργειακή κατανάλωση, συνεπώς οι θερμίδες αυτές θα πρέπει να υπολογιστούν στις συνολικές ενεργειακές ανάγκες και να καλυφθούν.

6.4. Φαρμακοδιατροφή

Ο όρος αποδίδεται σε συστατικά της διατροφής, τα οποία όταν χορηγηθούν σε φαρμακολογικές δόσεις, μπορούν να ρυθμίσουν ανοσολογικές και μεταβολικές διεργασίες.[45] Τα πλέον μελετημένα σχετικά με την ΚΚ είναι τα ω-3 λιπαρά οξέα.[82] Αν και το επίπεδο ενδείξεων είναι χαμηλό, η συμπληρωματική χορήγηση 1–2 g/ημέρα συστήνεται σε άτομα με προχωρημένο καρκίνο υπό χημειοθεραπεία και σε κίνδυνο ή με ήδη εγκατεστημένη δυσθρεψία με στόχο τη σταθεροποίηση του βάρους ή τη βελτίωση της όρεξης, της πρόσληψης τροφής, της ισχνής μάζας σώματος και του σωματικού βάρους.[45] Άλλα συστατικά, όπως αμινοξέα (π.χ. διακλαδισμένης αλύσου) και φυτοκανναβινοειδή έχουν, επίσης, μελετηθεί για πιθανές ευεργετικές επιδράσεις στην ΑΜΣ και την όρεξη, αντίστοιχα, ωστόσο τα μέχρι στιγμής διαθέσιμα δεδομένα κλινικών μελετών δεν είναι επαρκή, ώστε να συστηθεί η συμπληρωματική χορήγησή τους.

6.5. Φαρμακευτική θεραπεία

Μέχρι στιγμής, δεν έχει εγκριθεί κάποια φαρμακευτική ουσία για την αντιμετώπιση της ΚΚ, αν και έχουν πραγματοποιηθεί σχετικές μελέτες. Οι κύριοι λόγοι εντοπίζονται στην πολυπλοκότητα της παθοφυσιολογίας του συνδρόμου, στην έλλειψη επαρκών δεδομένων από καλά σχεδιασμένες τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές και σε μεθοδολογικά ζητήματα. Έτσι, μέχρι πρόσφατα, οι σχετικές μελέτες είχαν διαφορές ως προς τον σχεδιασμό τους, ενώ δεν λήφθηκαν υπόψη βασικοί παράγοντες που θα οδηγούσαν πιθανώς σε επιτυχημένη θεραπεία. Για παράδειγμα, οι ασθενείς υποβάλλονταν σε παρηγορητική θεραπεία, συνεπώς ανήκαν στα στάδια «καχεξίας» και «ανθεκτικής καχεξίας». Κατά το τελευταίο, το προσδόκιμο ζωής είναι μικρότερο των τριών μηνών, οπότε οποιαδήποτε προσπάθεια για αναστροφή του συνδρόμου πιθανώς είναι άσκοπη και διεγείρει, παράλληλα, ζητήματα δεοντολογίας. Συνεπώς, οι πιθανότητες επιτυχίας ήταν περιορισμένες, δικαιολογώντας τελικά τα αρνητικά αποτελέσματα.

Ωστόσο, υπάρχουν ορισμένοι φαρμακευτικοί παράγοντες, οι οποίοι έχουν εγκριθεί για τη διαχείριση άλλων καταστάσεων και προτείνονται και για την ΚΚ:

– Τα προγεσταγόνα αποτελούν ορεξιογόνους παράγοντες, που πιθανώς αυξάνουν την όρεξη και το σωματικό βάρος.[45] Η οξική μεγεστρόλη έχει εγκριθεί από τον Αμερικανικό Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) για τη διαχείριση της καχεξίας που σχετίζεται με το σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας (AIDS). Ωστόσο, δεν φαίνεται να βελτιώνουν την ΑΜΣ, ενώ σχετίζονται με σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως θρομβοεμβολές, συνεπώς θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή στην ΚΚ.[83]
– Τα κορτικοστεροειδή μπορούν, επίσης, να βελτιώσουν την όρεξη καθώς και το θυμικό. Παρόλ' αυτά, εξαιτίας των ανεπιθύμητων δράσεών τους (μυϊκή ατροφία[83] και ινσουλινοαντίσταση)

δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται για περισσότερο από 2–3 εβδομάδες.

– Τα προκινητικά, όπως η μετοκλοπραμίδη και η δομπεριδόνη, είναι σχετικά ασφαλή φάρμακα, που μπορούν να ρυθμίσουν αποτελεσματικά τη γαστρική κένωση και να βελτιώσουν τον πρόωρο κορεσμό,[84] τη χρόνια ναυτία και τη δυσπεψία.[85,86]

– Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (ΜΣΑΦ) μπορούν να περιορίσουν την έκκριση κυτταροκινών, συνεπώς να καταστείλουν τη συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση. Ορισμένα, όπως οι εκλεκτικοί αναστολείς της Cox-2 έχουν ήδη μελετηθεί σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, με τα αποτελέσματα να είναι ενθαρρυντικά αναφορικά με την επίδρασή τους στη μυϊκή μάζα, τη φυσική δραστηριότητα και τη λειτουργικότητα.

6.6. Διαχείριση της ανθεκτικής καχεξίας

Καθώς η νόσος εξελίσσεται και καθίσταται μη ανταποκρινόμενη στις αντινεοπλασματικές θεραπείες, φαίνεται πως η ΚΚ καθίσταται, επίσης, ανθεκτική σε οποιαδήποτε θεραπεία. Στο στάδιο αυτό, πρέπει να δίνεται έμφαση κυρίως στην ψυχολογική υποστήριξη του ασθενούς, παρά στην επιθετική διατροφική υποστήριξη, η οποία ενδέχεται να οδηγήσει σε περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες και αυξημένο κόστος, παρά σε πραγματικό όφελος. Ιδανικά, κάθε απόφαση που λαμβάνεται θα πρέπει να συζητείται έγκαιρα με τους ασθενείς και τους συγγενείς τους, ώστε να ξεκινήσει το πλάνο της παρηγορητικής φροντίδας.[87]

7. Κλινική έρευνα: Παρόν και μέλλον

Οι γνώσεις μας σχετικά με την παθογένεια της ΚΚ συνεχώς εμπλουτίζονται, οδηγώντας σταδιακά στη μελέτη βιοχημικών δεικτών και νέων θεραπευτικών προσεγγίσεων. Επιπλέον, έχουν προταθεί καινούργια διαγνωστικά κριτήρια τα οποία ελέγχονται ως προς την εγκυρότητά τους, ενώ δύο φαρμακευτικοί παράγοντες έχουν ήδη μελετηθεί σε επίπεδο τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών με ενθαρρυντικά αποτελέσματα:

– Η αναμορελίνη, ένα ανάλογο της γκρελίνης, συμβάλλει στην έκκριση αυξητικής ορμόνης από την υπόφυση. Σε δύο κλινικές δοκιμές φάσης III,[88] χορηγήθηκε σε ασθενείς με προχωρημένο μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα (NSCLC) για 12 εβδομάδες, καταδεικνύοντας σημαντική βελτίωση της όρεξης, του σωματικού βάρους και της ΑΜΣ. Παρόλ' αυτά δεν παρατηρήθηκε σημαντικό όφελος ως προς τη μυϊκή δύναμη (αξιολόγηση μέσω χειροδυναμομέτρησης).

– Η ενομπορσάμη ανήκει στην ομάδα των εκλεκτικών ρυθμιστών των υποδοχέων ανδρογόνων και μπορεί να δράσει στους υποδοχείς τους στους σκελετικούς μύες. Έχει μελετηθεί σε δύο κλινικές δοκιμές σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με NSCLC[89] και τα πρώιμα αποτελέσματα καταδεικνύουν βελτίωση της ΑΜΣ, όπως επίσης αύξηση της δύναμης και της ταχύτητας στη δοκιμασία ανάβασης σκάλας (σε μία εκ των δύο δοκιμών).[90]

Με ελάχιστες εξαιρέσεις, τα δεδομένα σχετικά με την επίδραση μιας πολυπαραγοντικής παρέμβασης στη διαχείριση του συνδρόμου είναι ανεπαρκή. Η πλειονότητα των μελετών έχει εξετάσει την επίδραση μεμονωμένων παραγόντων, γεγονός που δεν αναμένεται να έχει σημαντικό όφελος, λαμβάνοντας κανείς υπόψη την πολυπαραγοντική παθοφυσιολογία του. Για παράδειγμα, εύλογο είναι το ερώτημα, κατά πόσο μπορεί να δράσει αποτελεσματικά ως μονοθεραπεία ένας αναβολικός παράγοντας, εάν δεν καλυφθούν επαρκώς οι πρωτεϊνο-ενεργειακές ανάγκες ή συνυπάρχει συστηματική φλεγμονώδης αντίδραση.[91] Επιπλέον, αξίζει να σημειωθεί, πως τα κλασικά καταληκτικά σημεία που χρησιμοποιούνται στις κλινικές δοκιμές στον χώρο της ογκολογίας (ανταπόκριση στη θεραπεία, συνολική επιβίωση), φαίνεται πως δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν στον χώρο της έρευνας για την ΚΚ. Πράγματι, το σκεπτικό μιας διατροφικής παρέμβασης, που θα μπορούσε να επηρεάσει θετικά την πορεία ενός προχωρημένου καρκίνου, με σύνηθες προσδόκιμο ζωής μερικών μηνών, χαρακτηρίζεται αρκετά αισιόδοξο. Για αυτό, οι νέες διεξαχθείσες μελέτες στοχεύουν στη βελτίωση παραμέτρων της σύστασης σώματος και συμπτωμάτων, όπως η ανορεξία και η κόπωση. Παράλληλα, λαμβάνουν υπόψη σημαντικά καταληκτικά σημεία, όπως η

φυσική κατάσταση (χειροδυναμόμετρο, δοκιμασία δύναμης ανάβασης σκάλας) και παραμέτρους της ποιότητας ζωής του ασθενούς.

Αυτή τη στιγμή, τουλάχιστον έξι τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές φάσης ΙΙΙ μελετούν την επίδραση της διατροφικής συμβουλευτικής, διαφόρων φυτοχημικών συστατικών, καθώς και των μονοκλωνικών αντισωμάτων.[8] Στην παρούσα φάση διεξάγεται μια ενδιαφέρουσα κλινική δοκιμή,[92] η οποία μελετά την επίδραση μιας πολυπαραγοντικής παρέμβασης σε ασθενείς με νεοπλάσματα πνεύμονα και παγκρέατος, που υποβάλλονται σε ογκολογική θεραπεία. Συνδυάζει τη διατροφική παρέμβαση, τη διαχείριση των συμπτωμάτων που επηρεάζουν αρνητικά τη διατροφική πρόσληψη, τη χορήγηση πόσιμων συμπληρωμάτων διατροφής παράλληλα με τη συμπληρωματική χορήγηση ω-3 λιπαρών οξέων, κατ' οίκον πρόγραμμα φυσικής δραστηριότητας και τη χορήγηση ΜΣΑΦ, εξετάζοντας τις αλλαγές στο σωματικό βάρος (πρωταρχικό καταληκτικό σημείο), τη μυϊκή μάζα και τη φυσική δραστηριότητα (δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία). Τα σχετικά αποτελέσματα αναμένονται στα τέλη του επόμενου έτους.

8. Συμπεράσματα - Συζήτηση

Η ΚΚ αποτελεί ένα σύνθετο σύνδρομο πολυπαραγοντικής αιτιολογίας, κατά το οποίο παρατηρούνται διαταραχές ορμονικών σημάτων και μεταβολισμού, που σχετίζονται με ανορεξία, διαταραχή του ενεργειακού ισοζυγίου, υπερκαταβολισμό και συστηματική φλεγμονή, τα οποία σε συνδυασμό με παράγοντες, όπως η προχωρημένη ηλικία, η ανατομική θέση του όγκου, μη ελεγχόμενα συμπτώματα και η τοξικότητα των αντινεοπλασματικών θεραπειών μπορούν να οδηγήσουν σε ακούσια απώλεια βάρους και σημαντικές αλλαγές στη σύσταση σώματος, με κύριο χαρακτηριστικό της την απώλεια μυϊκής μάζας.

Έχουν αναγνωριστεί τρία στάδια του συνδρόμου: το στάδιο της προ-καχεξίας, της καχεξίας και της ανθεκτικής καχεξίας. Έχει προταθεί, πως όσο νωρίτερα ξεκινήσει η θεραπεία, τόσο καλύτερα για τον ασθενή. Συνεπώς, ιδανικά, η οποιαδήποτε υποστήριξη θα πρέπει να ξεκινάει στο στάδιο της προ-καχεξίας, κατά το οποίο η απώλεια του σωματικού βάρους δεν είναι ακόμα κλινικά εμφανής, ενώ στο στάδιο της ανθεκτικής καχεξίας η κατάσταση θεωρείται μη αναστρέψιμη.

Παράλληλα, φαίνεται πως δεν είναι εφικτό να παρατηρήσουμε βελτίωση του συνδρόμου, εάν συνυπάρχει αρνητικό πρωτεϊνο-ενεργειακό ισοζύγιο. Συνεπώς, η έγκαιρη διατροφική αξιολόγηση θεωρείται ιδιαίτερα σημαντική, ώστε να χορηγηθεί στη συνέχεια η κατάλληλη διατροφική φροντίδα. Λόγω κόστους και χρόνου, η διαδικασία της αξιολόγησης είναι δύσκολο να πραγματοποιηθεί σε όλους τους ασθενείς, οπότε έχουν σχεδιαστεί σύντομα εργαλεία ανίχνευσης διατροφικού κινδύνου. Η χρήση τους στην κλινική πράξη προϋποθέτει την κινητοποίηση των επαγγελματιών υγείας, οι οποίοι θα πρέπει να τα εφαρμόζουν σε όλους τους ογκολογικούς ασθενείς, ανεξάρτητα από το ΔΜΣ και το σωματικό βάρος, ιδανικά κατά τη διάγνωση και στη συνέχεια ανά τακτά χρονικά διαστήματα κατά την πορεία της νόσου, καθώς διάφοροι παράγοντες μπορούν να επηρεάσουν αρνητικά τη διατροφική κατάσταση και πιθανώς να χρειάζεται έναρξη ή τροποποίηση της διατροφικής παρέμβασης.

Αξίζει να σημειωθεί, ωστόσο, πως πρόσφατες μελέτες[93,94] καταδεικνύουν, πως μόνο το 30-60% των ογκολογικών ασθενών, που ανιχνεύονται με κίνδυνο εμφάνισης δυσθρεψίας στα νοσοκομεία, λαμβάνει τελικά την κατάλληλη διατροφική υποστήριξη. Χρειάζεται, επομένως, ευαισθητοποίηση και συνεργασία μεταξύ των επαγγελματιών υγείας και μετά το στάδιο της ανίχνευσης. Στο πλαίσιο αυτό, καθίσταται σημαντική και αναγκαία η σύσταση και λειτουργία μιας διεπιστημονικής ομάδας, αποτελούμενης από επαγγελματίες υγείας στον χώρο της ογκολογίας, όπως γιατροί, νοσηλευτές, φαρμακοποιοί, λογοθεραπευτές και διαιτολόγοι. Η αποτελεσματικότητα μιας τέτοιας ομάδας έναντι της «υποστήριξης» από έναν μόνο επαγγελματία, φάνηκε σε πρόσφατη μελέτη,[95] όπου κατέδειξε σημαντικά οφέλη, σε ασθενείς με καρκίνο οισοφάγου που λάμβαναν χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία, ως προς τη διατροφική κατάσταση και την ανοχή στη θεραπεία. Στην

παραπάνω διεπιστημονική ομάδα μπορούν να συμμετάσχουν ενεργά φυσίατροι ή φυσικοθεραπευτές με στόχο την υποστήριξη της φυσικής δραστηριότητας του ασθενούς, προκειμένου να διατηρηθεί όσο το δυνατόν η μυϊκή μάζα και να βελτιωθεί η λειτουργικότητά του, όπως και ψυχολόγοι, ώστε να αντιμετωπιστούν επαρκώς οι παράγοντες που επηρεάζουν αρνητικά την ψυχοσύνθεση των ασθενών με ΚΚ.

Οι εξελίξεις των τελευταίων χρόνων αναφορικά με την κατανόηση της παθοφυσιολογίας της ΚΚ έχουν οδηγήσει την επιστημονική κοινότητα στην υιοθέτηση ενός νέου ορισμού, στη θέσπιση διαγνωστικών κριτηρίων, στον καθορισμό των σταδίων του συνδρόμου και στο συμπέρασμα ότι απαιτείται μια πολυπαραγοντική θεραπευτική διαχείριση μέσω της συνεργασίας των επαγγελματιών υγείας. Στην παρούσα φάση, διεξάγονται μελέτες με σκοπό τη βελτίωση του υπάρχοντος μοντέλου κατηγοριοποίησης των ασθενών, ώστε να μπορούν να λαμβάνουν έγκαιρα την κατάλληλη παρέμβαση. Όλα τα παραπάνω, σε συνδυασμό με τους καινοτόμους φαρμακευτικούς παράγοντες που μελετώνται, δημιουργούν ένα αίσθημα αισιοδοξίας για μελλοντική επιτυχή διαχείριση του συνδρόμου.

Βιβλιογραφία

1. Fearon K, Strasser F, Anker SD et al. Definition and classification of cancer cachexia: An international consensus. *Lancet Oncol* 2011, 12:489–495
2. Martin L. Diagnostic criteria for cancer cachexia: Data versus dogma. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2016, 19:188–198
3. Van Der Meij BS, Schoonbeek CP, Smit EF et al. Pre-cachexia and cachexia at diagnosis of stage III non-small-cell lung carcinoma: An exploratory study comparing two consensus-based frameworks. *Br J Nutr* 2013, 109(12):2231–2239
4. Martin L, Senesse P, Gioulbasanis I et al. Diagnostic criteria for the classification of cancer-associated weight loss. *J Clin Oncol* 2015, 33:90–99
5. Wesseltoft-Rao N, Hjermstad MJ, Ikdahl T et al. Comparing two classifications of cancer cachexia and their association with survival in patients with unresected pancreatic cancer. *Nutr Cancer* 2015, 67:472–480
6. Sadeghi M, Keshavarz-Fathi M, Baracos V et al. Cancer cachexia: Diagnosis, assessment, and treatment. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018, 127:91–104
7. Vagnildhaug OM, Blum D, Wilcock A et al. The applicability of a weight loss grading system in cancer cachexia: a longitudinal analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2017, 8:789–797
8. Baracos VE, Martin L, Korc M et al. Cancer-associated cachexia. *Nat Rev Dis Prim* 2018, 4:17105
9. Hall KD, Heymsfield SB, Kemnitz JW et al. Energy balance and its components: Implications for body weight regulation. *Am J Clin Nutr* 2012, 95:989–994
10. Purcell SA, Elliott SA, Baracos VE et al. Key determinants of energy expenditure in cancer and implications for clinical practice. *Eur J Clin Nutr* 2016, 70:1230–1238
11. Silver HJ, Dietrich MS, Murphy BA. Changes in body mass, energy balance, physical function, and inflammatory state in patients with locally advanced head and neck cancer treated with concurrent chemoradiation after low-dose induction chemotherapy. *Head Neck* 2007, 29(10):893–900
12. Kubrak C, Olson K, Jha N et al. Clinical determinants of weight loss in patients receiving radiation and chemoirradiation for head and neck cancer: A prospective longitudinal view. *Head Neck* 2013, 35:695–703
13. Bodnar RJ, Pasternak GW, Paul D et al. Mediation of Anorexia by Human Recombinant Tumor Necrosis Factor through a Peripheral Action in the Rat. *Cancer Res* 1989, 49:6280–6284
14. Laviano A, Meguid MM, Rossi-Fanelli F. Cancer anorexia: Clinical implications, pathogenesis, and therapeutic strategies. *Lancet Oncol* 2003, 4:686–694
15. Laviano A, Russo M, Freda F et al. Neurochemical mechanisms for cancer anorexia. *Nutrition* 2002, 18:100–105
16. Fearon KCH, Barber MD, Falconer JS et al. Pancreatic cancer as a model: Inflammatory mediators, acute-phase response, and cancer cachexia. *World J Surg* 1999, 23:584–588
17. Stephens NA, Skipworth RJE, Fearon KCH. Cachexia, survival and the acute phase response. *Curr Opin Support Palliat Care* 2008, 2:267–274
18. Argilıs JM, Busquets S, Stemmler B, Lσpez-Soriano FJ. Cancer cachexia: Understanding the molecular basis. *Nat Rev Cancer* 2014, 14:754–762
19. Argiles JM, Stemmler B, Lopez-Soriano FJ et al. Nonmuscle Tissues Contribution to Cancer Cachexia. *Mediators Inflamm* 2015, 2015:1–9
20. Warburg O. The metabolism of carcinoma cells. *J Cancer Res* 1925, 9:148–163
21. Fearon KCH, Glass DJ, Guttridge DC. Cancer cachexia: Mediators, signaling, and metabolic pathways. *Cell Metab* 2012, 16:153–166
22. Sagar G, Sah RP, Javeed N, et al. Pathogenesis of pancreatic cancer exosome-induced lipolysis in adipose tissue. *Gut* 2016, 65:1165–1174

23. Kir S, White JP, Kleiner S et al. Tumour-derived PTH-related protein triggers adipose tissue browning and cancer cachexia. *Nature* 2014, 513:100–104
24. Petruzzelli M, Wagner EF. Mechanisms of metabolic dysfunction in cancer-associated cachexia. *Genes Dev* 2016, 30:489–501
25. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J et al. Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 2019, 48:16–31
26. Prado CM, Cushen SJ, Orsso CE et al. Sarcopenia and cachexia in the era of obesity: Clinical and nutritional impact. *Proc Nutr Soc* 2016, 75:188–198
27. Prado CM, Lieffers JR, McCargar LJ et al. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *Lancet Oncol* 2008, 9:629–635
28. Boutin RD, Yao L, Canter RJ et al. Sarcopenia: Current concepts and imaging implications. *Am J Roentgenol* 2015, 205:W255–W266
29. Baracos V, Kazemi-Bajestani SMR. Clinical outcomes related to muscle mass in humans with cancer and catabolic illnesses. *Int J Biochem Cell Biol* 2013, 45:2302–2308
30. Argilıs JM. The 2015 ESPEN Sir David Cuthbertson lecture: Inflammation as the driving force of muscle wasting in cancer. *Clin Nutr* 2017, 36:798–803
31. Das SK, Eder S, Schauer S et al. Adipose triglyceride lipase contributes to cancer-associated cachexia. *Science* (80–) 2011, 333:233–238
32. Tumova J, Andel M, Trnka J. Excess of free fatty acids as a cause of metabolic dysfunction in skeletal muscle. *Physiol Res* 2016, 65:193–207
33. Belloum Y, Rannou-Bekono F, Favier FB. Cancer-induced cardiac cachexia: Pathogenesis and impact of physical activity (Review). *Oncol Rep* 2017, 37:2543–2552
34. Johns N, Stretch C, Tan BHL et al. New genetic signatures associated with cancer cachexia as defined by low skeletal muscle index and weight loss. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2017, 8:122–130
35. Raber-Durlacher JE, Brennan MT, Verdonck-De Leeuw IM et al. Swallowing dysfunction in cancer patients. *Support Care Cancer* 2012, 20:433–443
36. Muscaritoli M, Lucia S, Farcomeni A et al. Prevalence of malnutrition in patients at first medical oncology visit: The PreMiO study. *Oncotarget* 2017, 8:79884–79896
37. Friesen DE, Baracos VE, Tuszynski JA. Modeling the energetic cost of cancer as a result of altered energy metabolism: Implications for cachexia. *Theor Biol Med Model* 2015, 12:1–19
38. Lieffers JR, Mourtzakis M, Hall KD et al. A viscerally driven cachexia syndrome in patients with advanced colorectal cancer: contributions of organ and tumor mass to whole-body energy demands. *Am J Clin Nutr* 2009, 89:1173–1179
39. Fearon K, Arends J, Baracos V. Understanding the mechanisms and treatment options in cancer cachexia. *Nat Rev Clin Oncol* 2013, 10:90–99
40. Muscaritoli M, Anker SD, Argilıs J et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: Joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) "cachexia-anorexia in chronic wasting diseases" and " nutrition in geriatrics." *Clin Nutr* 2010, 29:154–159
41. Biolo G, Cederholm T, Muscaritoli M. Muscle contractile and metabolic dysfunction is a common feature of sarcopenia of aging and chronic diseases: From sarcopenic obesity to cachexia. *Clin Nutr* 2014, 33:737–748
42. Alfano CM, Mayer DK, Bhatia S et al. Implementing personalized pathways for cancer follow-up care in the United States: Proceedings from an American Cancer Society–American Society of Clinical Oncology summit. *CA Cancer J Clin* 2019, 69:234–247
43. Nicolini A, Ferrari P, Masoni MC et al. Malnutrition, anorexia and cachexia in cancer patients: A mini-review on pathogenesis and treatment. *Biomed Pharmacother* 2013, 67:807–817
44. Amızaga J, Alfaro B, Rvos Y et al. Assessing taste and smell alterations in cancer patients undergoing chemotherapy according to treatment. *Support Care Cancer* 2018, 26:4077–4086
45. Arends J, Bachmann P, Baracos V, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr* 2017, 36:11–48
46. Egerman MA, Glass DJ. Signaling pathways controlling skeletal muscle mass. Crit Rev Biochem Mol Biol 2014, 49:59–68
47. Schakman O, Kalista S, Barbı C et al. Glucocorticoid-induced skeletal muscle atrophy. *Int J Biochem Cell Biol* 2013, 45:2163–2172
48. Schiessel DL, Baracos VE. Barriers to cancer nutrition therapy: Excess catabolism of muscle and adipose tissues induced by tumour products and chemotherapy. *Proc Nutr Soc* 2018, 77:394–402
49. Smith MR, Saad F, Egerdie B et al. Sarcopenia during androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2012, 30:3271–3276
50. Antoun S, Birdsell L, Sawyer MB et al. Association of skeletal muscle wasting with treatment with sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma: Results from a placebo-controlled study. *J Clin Oncol* 2010, 28:1054–1060
51. Barquvn-Garcva A, Molina-Cerrillo J, Garrido P et al. New oncologic emergencies: What is there to know about inmunotherapy and its potential side effects? *Eur J Intern Med* 2019, 66:1–8
52. Dev R. Measuring cachexia — diagnostic criteria. *Ann Palliat Med* 2019, 8:24–32
53. Bindels LB, Thissen JP. Nutrition in cancer patients with cachexia: A role for the gut microbiota? *Clin Nutr Exp* 2016, 6:74–82

54. Klein GL, Petschow BW, Shaw AL et al. Gut barrier dysfunction and microbial translocation in cancer cachexia: A new therapeutic target. *Curr Opin Support Palliat Care* 2013, 7:361–367
55. Isenring E, Cross G, Kellett E et al. Nutritional status and information needs of medical oncology patients receiving treatment at an Australian public hospital. *Nutr Cancer* 2010, 62:220–228
56. Thompson KL, Elliott L, Fuchs-Tarlovsky V et al. Oncology Evidence-Based Nutrition Practice Guideline for Adults. *J Acad Nutr Diet* 2017, 117:297–310
57. Isenring E, Elia M. Which screening method is appropriate for older cancer patients at risk for malnutrition? *Nutrition* 2015, 31:594–597
58. Bauer J, Capra S, Ferguson M. Use of the scored Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) as a nutrition assessment tool in patients with cancer. *Eur J Clin Nutr* 2002, 56:779–785
59. Li R, Wu J, Ma M et al. Comparison of PG-SGA, SGA and body-composition measurement in detecting malnutrition among newly diagnosed lung cancer patients in stage IIIB/IV and benign conditions. *Med Oncol* 2011, 28:689–696
60. Kwang YA, Kandiah M. Objective and subjective nutritional assessment of patients with cancer in palliative care. *Am J Hosp Palliat Med* 2010, 27:117–126
61. Hopkinson J, Wright D, Corner J. Exploring the experience of weight loss in people with advanced cancer. *J Adv Nurs* 2006, 54:304–312
62. Gioulbasanis I, Martin L, Baracos VE et al. Nutritional assessment in overweight and obese patients with metastatic cancer: does it make sense? *Ann Oncol* 2015, 26:217–221
63. Tuca A, Jimenez-Fonseca P, Gascσn P. Clinical evaluation and optimal management of cancer cachexia. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013, 88:625–636
64. Baracos VE, Reiman T, Mourtzakis M et al. Body composition in patients with non-small cell lung cancer: A contemporary view of cancer cachexia with the use of computed tomography image analysis. *Am J Clin Nutr* 2010, 91:1133–1137
65. Ryan AM, Power DG, Daly L et al. Cancer-associated malnutrition, cachexia and sarcopenia: The skeleton in the hospital closet 40 years later. *Proc Nutr Soc* 2016, 75:199–211
66. Rollins KE, Tewari N, Ackner A et al. The impact of sarcopenia and myosteatosis on outcomes of unresectable pancreatic cancer or distal cholangiocarcinoma. *Clin Nutr* 2016, 35:1103–1109
67. Wu Y, Wang W, Liu T et al. Association of Grip Strength With Risk of All-Cause Mortality, Cardiovascular Diseases, and Cancer in Community-Dwelling Populations: A Meta-analysis of Prospective Cohort Studies. *J Am Med Dir Assoc* 2017, 18:551.e17–551.e35
68. McMillan DC. The systemic inflammation-based Glasgow Prognostic Score: A decade of experience in patients with cancer. *Cancer Treat Rev* 2013, 39:534–540
69. Penet M-F, Bhujwalla ZM. Cancer Cachexia, Recent Advances, and Future Directions. *Cancer J* 2015, 21:117–122
70. Hopkinson JB, Fenlon DR, Okamoto I et al. The deliverability, acceptability, and perceived effect of the macmillan approach to weight loss and eating difficulties: A phase II, cluster-randomized, exploratory trial of a psychosocial intervention for weight- and eating-related distress in people with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage* 2010, 40:684–695
71. Oberholzer R, Hopkinson JB, Baumann K et al. Psychosocial effects of cancer cachexia: A systematic literature search and qualitative analysis. *J Pain Symptom Manage* 2013, 46:77–95
72. McClement SE, Degner LF, Harlos M. Family responses to declining intake and weight loss in a terminally ill relative. Part 1: Fighting back. *J Palliat Care* 2004, 20:93–100
73. Madeddu C, Macciς A, Mantovani G. Multitargeted treatment of cancer cachexia. *Crit Rev Oncog* 2012, 17:305–314
74. Ferriolli E, Skipworth RJE, Hendry P et al. Physical activity monitoring: A responsive and meaningful patient-centered outcome for surgery, chemotherapy, or radiotherapy? *J Pain Symptom Manage* 2012, 43:1025–1035
75. Petersen AMW, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol* 2005, 98:1154–1162
76. Maddocks M, Murton AJ, Wilcock A. Therapeutic Exercise in Cancer Cachexia. *Crit Rev Oncog* 2012, 17:285–292
77. Oldervoll LM, Loge JH, Lydersen S et al. Physical Exercise for Cancer Patients with Advanced Disease: A Randomized Controlled Trial. *Oncologist* 2011, 16):1649–1657
78. Lowe SS, Watanabe SM, Courneya KS. Physical activity as a supportive care intervention in palliative cancer patients: A systematic review. *J Support Oncol* 2009, 7:27–34
79. Segal R, Zwaal C, Green E et al. Exercise for people with cancer: A clinical practice guideline. *Curr Oncol* 2017, 24:40–46
80. Stene GB, Helbostad JL, Balstad TR et al. Effect of physical exercise on muscle mass and strength in cancer patients during treatment-A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013, 88:573–593
81. Fong DYT, Ho JWC, Hui BPH et al. Physical activity for cancer survivors: Meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2012, 344:e70
82. Pappalardo G, Almeida A, Ravasco P. Eicosapentaenoic acid in cancer improves body composition and modulates metabolism. *Nutrition* 2015, 31:549–555
83. Baracos V, Watanbe S, Fearon K. In: *The Oxford Textbook of Palliative Medicine* 2015:702–712
84. Hiyama T, Yoshihara M, Tanaka S et al. Effectiveness of prokinetic agents against diseases external to the gastrointestinal tract. *J Gastroenterol Hepatol* 2009, 24:537–546

85. Bruera E, Belzile M, Neumann C et al. A Double-Blind, Crossover Study of Controlled-Release Metoclopramide and Placebo for the Chronic Nausea and Dyspepsia of Advanced Cancer. *J Pain Symptom Manage* 2000, 19:427–435
86. Bruera E, MacEachern T, Spachynski K et al. Comparison of the efficacy, safety, and pharmacokinetics of controlled release and immediate release metoclopramide for the management of chronic nausea in patients with advanced cancer. *Cancer* 1995, 75:1733
87. Ferrell BR, Temel JS, Temin S et al. Integration of palliative care into standard oncology care: American society of clinical oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2017, 35:96–112
88. Temel JS, Abernethy AP, Currow DC et al. Anamorelin in patients with non-small-cell lung cancer and cachexia (ROMANA 1 and ROMANA 2): results from two randomised, double-blind, phase 3 trials. *Lancet Oncol* 2016, 17:519–531
89. Crawford J, Prado CMM, Johnston MA et al. Study Design and Rationale for the Phase 3 Clinical Development Program of Enobosarm, a Selective Androgen Receptor Modulator, for the Prevention and Treatment of Muscle Wasting in Cancer Patients (POWER Trials). *Curr Oncol Rep* 2016, 18:37
90. Dobs AS, Boccia R V, Croot CC et al. Effects of enobosarm on muscle wasting and physical function in patients with cancer: a double-blind, randomised controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2013, 14:335–345
91. Baracos VE. Clinical trials of cancer cachexia therapy, now and hereafter. *J Clin Oncol* 2013, 31:1257–1258
92. Solheim TS, Laird BJA, Balstad TR et al. Cancer cachexia: Rationale for the MENAC (Multimodal-Exercise, Nutrition and Anti-inflammatory medication for Cachexia) trial. *BMJ Support Palliat Care* 2018, 8:258–265
93. Hıbuterne X, Lemarıı E, Michallet M et al. Prevalence of malnutrition and current use of nutrition support in patients with cancer. *J Parenter Enter Nutr* 2014, 38:196–204
94. Planas M, Alvarez-Hernαndez J, León-Sanz M et al. Prevalence of hospital malnutrition in cancer patients: a sub-analysis of the PREDyCES® study. *Support Care Cancer* 2016, 24:429–435
95. Cong MH, Li SL, Cheng GW et al. An interdisciplinary nutrition support team improves clinical and hospitalized outcomes of esophageal cancer patients with concurrent chemoradiotherapy. *Chin Med J (Engl)* 2015, 128:3003–3007

Α Ν Α Σ Κ Ο Π Η Σ Η

Ιατρική 2020, 109(1):28 – 40

Διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση υπεζωκοτικής συλλογής

Β. Πέττα, Δ. Μπισιρτζόγλου, Αθ. Ζέτος, Μ. Σαλομίδου, Χ. Μαρκέτος

Πνευμονολογική Κλινική, ΓΑΟΝΑ «Ο Άγιος Σάββας» Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ *Η συλλογή υγρού στην υπεζωκοτική κοιλότητα είναι συχνό εύρημα, με κυριότερα αίτια την καρδιακή ανεπάρκεια, τις παραπνευμονικές συλλογές, τις κακοήθειες και επιπλέον τη φυματίωση σε χώρες με υψηλή επίπτωση της νόσου. Αποτελεί συχνά σοβαρό διαγνωστικό πρόβλημα καθώς μπορεί να οφείλεται σε πληθώρα παθήσεων του πνεύμονα και του υπεζωκότα αλλά και μεγάλο αριθμό συστηματικών νοσημάτων. Τα χαρακτηριστικά του υπεζωκοτικού υγρού είναι ιδιαίτερα σημαντικά κυρίως για τη διάκριση διιδρώματος από εξίδρωμα, με βάση τις τιμές γαλακτικής αφυδρογονάσης και πρωτεϊνών ορού και πλευριτικού υγρού και ουσιαστικά καθορίζει την περαιτέρω διερεύνηση. Η αιτιολογική προσέγγιση των υπεζωκοτικών συλλογών είναι απαραίτητη για την καταλληλότερη αντιμετώπιση, ωστόσο σε ποσοστό 20% αυτές παραμένουν αδιάγνωστες. Στην περίπτωση διιδρώματος η διάγνωση κατευθύνεται κυρίως σε εξωπνευμονικές παθήσεις όπως καρδιακή ανεπάρκεια, υπολευκωματιναιμία, νεφρωσικό σύνδρομο κ.ά. Όταν πρόκειται για εξίδρωμα είναι απαραίτητες, ανάλογα με την πιθανολογούμενη υποκείμενη νόσο, βιοχημικές, μικροβιολογικές, κυτταρολογικές και ανοσοϊστοχημικές εξετάσεις του υπεζωκοτικού υγρού καθώς και κλειστή ή θωρακοσκοπική βιοψία υπεζωκότα. Ιδιαίτερα σημαντική είναι η έγκαιρη διάγνωση των παραπνευμονικών και των κακοήθων υπεζωκοτικών συλλογών, καθώς και αιτίων που συχνά υποδιαγιγνώσκονται όπως πνευμονική εμβολή, φάρμακα, έκθεση σε αμίαντο κ.ά.*

Λέξεις ευρετηρίου Υπεζωκοτική συλλογή, πλευρίτιδα, διάγνωση, θεραπεία.

Αλληλογραφία: Β. Πέττα, Αρτεμισίου 13, 152 34 Χαλάνδρι, Αθήνα
e-mail: v_petta@hotmail.com

R E V I E W

Iatriki 2020, 109(1):28 – 40

Diagnostic and therapeutic approach of pleural effusion

V. Petta, D. Bisirtzoglou, Ath. Zetos, M. Salomidou, Ch. Marketos

Department of Respiratory Medicine, General and Anticancer Hospital of Athens "Agios Savvas" Athens, Greece

ABSTRACT *Pleural effusion is a common finding, with heart failure, pneumonia, malignancies, as long as tuberculosis, especially in countries with high prevalence of the disease, being the most frequent causes. It is a common diagnostic problem, because numerous lung, pleural and systemic diseases can lead to pleural effusion. Pleural fluid characteristics are very important, mainly for distinguishing transudate from exudate, based on levels of lactate dehydrogenase and proteins in serum and pleural fluid and define further diagnostic approach. Nevertheless, 20% of pleural effusions remain undiagnosed. In case of transudate, the most common causes are heart failure, hypoproteinaemia, nephrotic syndrome etc. In case of exudate, it is necessary to obtain biochemical, microbiological, cytologic and immunochemistry tests of pleural fluid and closed or thoracoscopic pleural biopsy. Early diagnosis of parapneumonic and malignant pleural effusions and other causes that are often underdiagnosed, such as pulmonary embolism, drugs and asbestos exposure, is crucial for further therapeutic interventions.*

Key words Pleural effusion, pleurisy, diagnosis, treatment.

Corresponding author: V. Petta, 13 Artemisiou street, GR-152 34 Chalandri, Athens, Greece
e-mail: v_petta@hotmail.com

1. Εισαγωγή

Ως υπεζωκοτική συλλογή ορίζεται η παθολογική άθροιση υγρού στην υπεζωκοτική κοιλότητα. Αποτελεί εκδήλωση μεγάλης σειράς διαφορετικών νοσημάτων στην οποία περιλαμβάνονται πνευμονικές ή/και υπεζωκοτικές αλλά και εξωπνευμονικές και συστηματικές παθήσεις. Στις ΗΠΑ διαγιγνώσκονται κάθε χρόνο 1,5 εκατομμύριο νέες περιπτώσεις με συχνότερα αίτια την καρδιακή ανεπάρκεια, τις παραπνευμονικές συλλογές και τις κακοήθειες. Συχνά επίσης αίτια είναι η φυματίωση, ιδιαίτερα σε περιοχές με υψηλή επίπτωση της νόσου, η πνευμονική εμβολή, οι ιογενείς λοιμώξεις, η κίρρωση του ήπατος, το νεφρωσικό σύνδρομο κ.ά.

Στην αιτιολογική διάγνωση των υπεζωκοτικών συλλογών, πέρα από το ιστορικό και τη φυσική εξέταση, η ανάλυση του υπεζωκοτικού υγρού παρέχει σημαντικές συνήθως πληροφορίες για τον τύπο της συλλογής και την υποκείμενη νόσο. Ωστόσο, ποσοστό 20% περίπου των συλλογών παραμένουν αδιάγνωστες.

Επεμβατικές τεχνικές όπως η κλειστή ή η κατευθυνόμενη βιοψία, η θωρακοσκόπηση κ.λπ. μπορεί να κριθούν απαραίτητες προκειμένου να εξακριβωθεί η αιτιολογία της συλλογής, γεγονός εξαιρετικά σημαντικό για την εφαρμογή της καταλληλότερης θεραπείας. Συχνό διαγνωστικό και θεραπευτικό πρόβλημα αποτελούν οι κακοήθεις υπεζωκοτικές συλλογές, που έχουν πτωχή γενικά πρόγνωση, εκτός ίσως από τις περιπτώσεις που η βασική νόσος ανταποκρίνεται στη χημειοθεραπεία.

2. Ανατομία του υπεζωκότα

Ο υπεζωκότας είναι ένας ημιδιαφανής ορογόνος υμένας που αποτελείται από δύο πέταλα μεταξύ των οποίων περικλείεται μια σχισμοειδής κοιλότητα, η υπεζωκοτική κοιλότητα. Τα δύο πέταλα του υπεζωκότα είναι το πνευμονικό ή περισπλάγχνιο ή σπλαγχνικό και το τοιχωματικό ή περίτονο πέταλο.

Ο *σπλαγχνικός ή πνευμονικός υπεζωκότας* καλύπτει ολόκληρη την επιφάνεια του πνεύμονα, συμπεριλαμβανομένων των μεσολοβίων σχισμών και συμφύεται χαλαρά με το υποκείμενο πνευμονικό παρέγχυμα. Στην περιοχή των πνευμονικών πυλών ανακάμπτει σχηματίζοντας μια πτυχή και συνεχίζεται ως μεσοθωρακικό πέταλο του τοιχωματικού υπεζωκότα.

Ο *τοιχωματικός υπεζωκότας* καλύπτει την εσωτερική επιφάνεια του θωρακικού κλωβού, το διάφραγμα και το μεσοθωράκιο και διακρίνεται αντίστοιχα σε πλευρικό, διαφραγματικό, μεσοθωρακικό ή μεσοπνευμόνιο και τέλος τραχηλικό ή αυχενικό, που εκτείνεται προς τα άνω στην περιοχή των πνευμονικών κορυφών. Στο κατώτερο μεσοθωράκιο ο πρόσθιος και ο οπίσθιος μεσοθωρακικός υπεζωκότας ανακάμπτοντας προς το σπλαγχνικό πέταλο παραμένουν κάθετα από την πύλη του πνεύμονα μέχρι το διάφραγμα σχηματίζοντας μια διπέταλη πτυχή, τον πνευμονικό σύνδεσμο, ο οποίος περιέχει μεγάλα λεμφικά αγγεία και διαιρεί τον χώρο κάτω από την πνευμονική πύλη σε πρόσθια και οπίσθια τμήματα.[1]

3. Παθοφυσιολογία

Φυσιολογικά η ποσότητα του υπεζωκοτικού υγρού, που σχηματίζει ένα λεπτό στρώμα πάχους περίπου 10 μm, υπολογίζεται ότι είναι 0,26+0,1 mL/kg βάρους σώματος ανά ημιθωράκιο. Ο φυσιολογικός ρυθμός παραγωγής του κυμαίνεται στον άνθρωπο από 15–20 mL την ημέρα. Η σύστασή του είναι παρόμοια όχι όμως ίδια με αυτή του πλάσματος. Η συγκέντρωση των πρωτεϊνών στο υγρό είναι χαμηλή και ο λόγος πρωτεϊνών υγρού/πλάσματος είναι επίσης χαμηλός, περίπου 0,2, γεγονός που υποδηλώνει τη μικρή διαπερατότητα του υπεζωκότα στις πρωτεΐνες.

Το υπεζωκοτικό υγρό περιέχει σημαντικό αριθμό κυττάρων που υπολογίζονται γύρω στα 1700/μL υπεζωκοτικού υγρού, με τιμές που κυμαίνονται από 1400 μέχρι 4500/μL. Ανάμεσά τους υπερτερούν τα μακροφάγα που αποτελούν το 75%, τα λεμφοκύτταρα 23%, τα μεσοθηλιακά κύτταρα 1% και τέλος σπάνια ουδετερόφιλα και ηωσινόφιλα.

Η υπεζωκοτική συλλογή δημιουργείται είτε όταν η παραγωγή του υπεζωκοτικού υγρού υπερ-

βαίνει τη δυνατότητα απορρόφησής του είτε όταν μειώνεται ο ρυθμός απορρόφησης του υγρού είτε, τέλος, όταν υπάρχουν και οι δύο αυτοί μηχανισμοί.

Αυξημένη παραγωγή υπεζωκοτικού υγρού οφείλεται κυρίως σε αύξηση του υγρού στον διάμεσο ιστό του υπεζωκότα λόγω:

– Αυξημένων υδροστατικών πιέσεων στην υπεζωκοτική μικροκυκλοφορία, όπως σε περιπτώσεις καρδιακής ανεπάρκειας.
– Αυξημένης διαπερατότητας των τριχοειδών του υπεζωκότα, όπως σε φλεγμονώδεις καταστάσεις, κακοήθειες κ.λπ.
– Ελάττωσης της κολλοειδοσμωτικής πίεσης στο τριχοειδικό δίκτυο της συστηματικής κυκλοφορίας όπως στην υπολευκωματιναιμία, το νεφρωσικό σύνδρομο κ.λπ.
– Ελάττωσης της υδροστατικής πίεσης στην υπεζωκοτική κοιλότητα, όπως συμβαίνει σε περιπτώσεις ατελεκτασίας και «παγιδευμένου πνεύμονα».

Μειωμένη απορρόφηση του υπεζωκοτικού υγρού οφείλεται συχνότερα σε απόφραξη του λεμφικού συστήματος παροχέτευσης του υγρού και συνδέεται συνήθως με την παρουσία παθήσεων που προκαλούν απόφραξη των λεμφικών στομάτων που βρίσκονται στην επιφάνεια του υπεζωκότα, λεμφαγγείων και λεμφαδένων όπως σε φλεγμονώδεις καταστάσεις, κακοήθη νοσήματα κ.ά.[1] Μπορεί ακόμη να οφείλεται σε αύξηση της κεντρικής φλεβικής πίεσης που με τη σειρά της προκαλεί αύξηση της πίεσης στον μείζονα θωρακικό πόρο με αποτέλεσμα ελάττωση της λεμφικής ροής.[2]

4. Κλινικές εκδηλώσεις

Η συμπτωματολογία της υπεζωκοτικής συλλογής είναι μη ειδική και συνοδεύεται συνήθως από εκδηλώσεις της υποκείμενης νόσου. Περιλαμβάνει κυρίως δύσπνοια, μη παραγωγικό βήχα και θωρακικό άλγος, αμβλύ ή πλευριτικού τύπου. Ορισμένα χαρακτηριστικά των συμπτωμάτων μπορεί να είναι ιδιαίτερα χρήσιμα στη διαγνωστική προσέγγιση της υπεζωκοτικής συλλογής. Η παρουσία θωρακικού άλγους πλευριτικού τύπου και πυρετού συνήθως υποδηλώνει φλεγμονώδη αιτιολογία της συλλογής. Η δύσπνοια που εμφανίζεται οξέως υποδηλώνει ταχεία συσσώρευση υγρού όπως συμβαίνει συχνά στο πνευμονικό οίδημα και την πνευμονική εμβολή, καταστάσεις όπου η δύσπνοια είναι δυσανάλογα έντονη σε σχέση με το μέγεθος της συλλογής. Η σταδιακή εγκατάσταση της δύσπνοιας συνδέεται συχνά με τη παρουσία κακοήθειας. Αν η δύσπνοια είναι το μόνο σύμπτωμα τότε τα συνηθέστερα αίτια είναι η καρδιακή ανεπάρκεια και τα νεοπλάσματα.[3]

5. Ακτινολογικά ευρήματα

Στην *ακτινογραφία θώρακος* η απεικόνιση της υπεζωκοτικής συλλογής εξαρτάται κυρίως από την ποσότητα του υγρού, τη θέση του ασθενούς και την παρουσία εγκυστώσεων. Γενικά το ελεύθερο πλευριτικό υγρό σε όρθια θέση αρχικά αθροίζεται στον οπίσθιο πλευροδιαφραγματικό χώρο, το χαμηλότερο σημείο της υπεζωκοτικής κοιλότητας, όπου ακόμη και συλλογή μόνο 50 mL απεικονίζεται στην πλάγια ακτινογραφία θώρακος σαν άμβλυνση της οπίσθιας πλευροδιαφραγματικής γωνίας. Με την περαιτέρω άθροιση υγρού ασαφοποιείται το οπίσθιο τμήμα του σύστοιχου ημιδιαφράγματος. Ποσότητα υγρού μεγαλύτερη από 175–200 mL προκαλεί ασαφοποίηση των πλάγιων πλευροδιαφραγματικών χώρων, ενώ παρουσία μεγαλύτερης πλευριτικής συλλογής προκαλεί την εμφάνιση χαρακτηριστικής ομοιογενούς σκίασης με τη μορφή μηνίσκου στραμμένου προς τις πνευμονικές πύλες, την καμπυλότητα δηλαδή της γνωστής γραμμής Ellis-Damoiseau με το κοίλο προς τα κάτω. Ευμεγέθεις συλλογές προκαλούν επιπλέον μετατόπιση του μεσοθωρακίου προς το υγιές ημιθωράκιο.

Στην ακτινογραφία, σε πλάγια κατακεκλιμένη θέση στο πάσχον ημιθωράκιο, το υγρό αθροίζεται στα κατωφερέστερα σημεία και η συλλογή, στις περιπτώσεις που πρόκειται για ελεύθερο υγρό, απεικονίζεται σαν επίπεδο παράλληλο προς το θωρακικό τοίχωμα. Πάχος σκίασης μικρότερο των 10 mm υποδηλώνει ότι η συλλογή είναι μικρή και η παρακέντηση θα πρέπει να αποφεύγεται. Η απουσία επιπέδου συνηγορεί για εγκύστωση ή

άλλης αιτιολογίας εύρημα, όπως παχυπλευριτικές αλλοιώσεις.

Προσοχή απαιτείται στις περιπτώσεις υποπνευμονικής συλλογής που παρατηρείται όταν το υγρό αθροίζεται μεταξύ της διαφραγματικής επιφάνειας του πνεύμονα και του διαφράγματος. Συνήθως στην οπισθοπρόσθια ακτινογραφία απεικονίζεται σαν μετατόπιση της κορυφής του θόλου του φαινομενικά ανυψωμένου ημιδιαφράγματος περιφερικά, προς τα πλάγια δηλαδή της μέσης γραμμής, με εμφάνιση απότομης προς τα κάτω κλίσης πλαγίως και βαθμιαία κλίση προς τη μέση γραμμή.[4,5]

Εγκυστωμένες συλλογές μπορεί να απεικονίζονται σαν περιφερικές σκιάσεις με αμβλεία γωνία προς το πνευμονικό παρέγχυμα. Συλλογή υγρού στις μεσολόβιες σχισμές δίνει συχνά την εικόνα πάχυνσης των σχισμών ή παρεγχυματικής βλάβης που μοιάζει με μάζα και επειδή συνήθως οφείλεται σε καρδιακή ανεπάρκεια και υποχωρεί γρήγορα με τη διουρητική αγωγή ονομάζεται «όγκος φάντασμα» (phantom tumor).[6]

Στην προσθιοπίσθια ακτινογραφία σε ύπτια θέση σε κατακεκλιμένους ασθενείς το ελεύθερο υπεζωκοτικό υγρό συγκεντρώνεται οπισθίως στα κατωφερέστερα τμήματα του θώρακος. Έτσι η υπεζωκοτική συλλογή εμφανίζεται σαν διάχυτη θολερότητα του πάσχοντος ημιθωρακίου με διατήρηση της διαγραφής των αγγείων. Ορισμένα ακτινολογικά ευρήματα είναι σημαντικά για τη συνολική αξιολόγηση της υπεζωκοτικής συλλογής και την υποψία της υποκείμενης νόσου όπως:

– Η παρουσία μαζικής συλλογής χωρίς μετατόπιση του μεσοθωρακίου προς την υγιή πλευρά ενδεικτική συνύπαρξης ατελεκτασίας, καθήλωσης του μεσοθωρακίου λόγω παρουσίας κακοήθους όγκου ή/και λεμφαδένων ή μεσοθηλιώματος
– Η παρουσία αμφοτερόπλευρης υπεζωκοτικής συλλογής, μεγαλοκαρδίας και αγγειακής συμφόρησης που συνηγορεί για καρδιακή ανεπάρκεια
– Αμφοτερόπλευρη συλλογή με φυσιολογική καρδιαγγειακή σκιά που είναι ενδεικτική νεοπλασίας στο 50% των περιπτώσεων
– Παρουσία υπεζωκοτικών πλακών που υποδηλώνουν έκθεση σε αμίαντο.[7]

Στην *αξονική τομογραφία* όπου ανιχνεύονται πολύ μικρές συλλογές, μέχρι και 5 mL, το ελεύθερο υπεζωκοτικό υγρό εμφανίζεται σαν αυξημένης πυκνότητας σκίαση σε σχήμα «δρεπάνου» με το κοίλο προς τα άνω στις κατωφερέστερες περιοχές του θώρακος. Η έγχυση σκιαγραφικής ουσίας μπορεί να συμβάλει εκτός των άλλων στη διάκριση διιδρώματος από εξίδρωμα. Επί εξιδρώματος παρατηρείται σκιαγραφική ενίσχυση του υπεζωκότα, ενώ αντίθετα τα διιδρώματα συνήθως δεν εμφανίζουν πρόσληψη σκιαγραφικού. Επιπρόσθετα, η αξονική τομογραφία επιτρέπει την ανίχνευση πολύ μικρών ποσοτήτων υπεζωκοτικού υγρού, την ανάδειξη ομαλής ή οζώδους πάχυνσης του υπεζωκότα και την παρουσία εγκυστώσεων και υποκείμενης παρεγχυματικής βλάβης. Ιδιαίτερα χρήσιμη είναι και στις περιπτώσεις εμπυήματος όπου παρατηρείται σκιαγραφική ενίσχυση του υπεζωκότα που περιβάλλει το υγρό, με απεικόνιση «φακοειδούς» σκίασης. Είναι σημαντικό να αποφεύγεται η πλήρης παροχέτευση του υπεζωκοτικού υγρού πριν από τη διενέργεια της αξονικής τομογραφίας καθώς καθίσταται δυσχερής η λεπτομερέστερη απεικόνιση του υπεζωκότα.

Η αξονική τομογραφία με έγχυση σκιαγραφικού μπορεί να συμβάλει στη διαφορική διάγνωση μεταξύ καλοήθους και κακοήθους νόσου. Η παρουσία οζώδους πάχυνσης του υπεζωκότα, η πάχυνση του μεσοθωρακικού υπεζωκότα, η πάχυνση >1 cm του σπλαγχνικού υπεζωκότα και η κυκλοτερής υπεζωκοτική πάχυνση είναι ευρήματα που συνηγορούν για την παρουσία κακοήθειας με υψηλή ειδικότητα που κυμαίνεται από 94% μέχρι 100%, χαμηλή όμως ευαισθησία.

Το *υπερηχογράφημα θώρακος* ανιχνεύει πολύ μικρές ποσότητες υγρού και φαίνεται ότι παρακέντηση υγρού με υπερηχογράφημα επιτυγχάνεται σε πάνω από το 88% των ασθενών στους οποίους έχει αποτύχει η παρακέντηση με βάση την ακτινογραφία θώρακος. Το υπερηχογράφημα είναι ιδιαίτερα χρήσιμο στη διαφορική διάγνωση υπεζωκοτικής συλλογής από πάχυνση του υπεζωκότα, ενώ υπερέχει της αξονικής τομογραφίας στην ανάδειξη διαφραγματίων μέσα στη συλλογή που μπορεί να παρατηρηθούν σε περιπτώσεις

κακοήθειας και φλεγμονής, καθώς και για την ποσοτικοποίηση της συλλογής.

Η *μαγνητική τομογραφία* μπορεί να φανεί χρήσιμη στη διάκριση καλοήθους από κακοήθη βλάβη όπως και για την αξιολόγηση προσβολής του διαφράγματος και του θωρακικού τοιχώματος, με μεγαλύτερη ακρίβεια σε σχέση με την αξονική.[8–12]

Η *PET-CT* δεν έχει ιδιαίτερη θέση στη διερεύνηση των υπεζωκοτικών συλλογών, καθώς παρά την υψηλή πρόσληψη της 18-FDG στις κακοήθεις υπεζωκοτικές συλλογές, τα ψευδώς θετικά ευρήματα που παρατηρούνται σε περιπτώσεις φλεγμονώδους νόσου ή μετά από πλευρόδεση με τάλκη, περιορίζουν τον ρόλο της για τη διάκριση μεταξύ καλοήθους και κακοήθους νόσου. Ενδεχομένως να έχει θέση στην παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία του μεσοθηλιώματος.[13]

6. Αιτιολογική διάγνωση

Η αιτιολογική διάγνωση των υπεζωκοτικών συλλογών απαιτεί συχνά πολύπλευρη προσέγγιση, αν αναλογισθούμε τον πολύ μεγάλο αριθμό των υπεύθυνων νοσημάτων. Η ανάλυση του υπεζωκοτικού υγρού σε συνδυασμό με την κλινική εικόνα και το ιστορικό επιτρέπουν τη διάγνωση σε σημαντικό ποσοστό ασθενών.

Οι υπεζωκοτικές συλλογές διακρίνονται σε δύο μεγάλες ομάδες, τις εξιδρωματικές και τις διιδρωματικές συλλογές, διάκριση που καθορίζει σε σημαντικό βαθμό τη διάγνωση και την αντιμετώπιση.

Το *ιστορικό* και η *φυσική εξέταση* μπορεί να παρέχουν σημαντικά στοιχεία τόσο για το είδος του υγρού όσο και για το υποκείμενο αίτιο.

Η *διαγνωστική παρακέντηση* της υπεζωκοτικής συλλογής αποτελεί ακρογωνιαίο λίθο για την αιτιολογική διάγνωση. Διενεργείται σε κάθε ασθενή με αδιάγνωστη υπεζωκοτική συλλογή, εκτός εκείνων των περιπτώσεων όπου η διάγνωση είναι προφανής από το ιστορικό και τα κλινικοακτινολογικά ευρήματα. Έτσι σε ασθενή με κλινικοακτινολογική εικόνα αριστερής καρδιακής ανεπάρκειας και αμφοτερόπλευρης υπεζωκοτικής συλλογής η παρακέντηση κρίνεται απαραίτητη αν υπάρχουν σημαντικά ανισομεγέθεις συλλογές στα δύο ημιθωράκια, αν η συλλογή επιμένει ύστερα από 3–5 ημέρες διουρητικής αγωγής ή ο ασθενής εμφανίζει θωρακικό άλγος ή πυρετό. Το ίδιο ισχύει στις περιπτώσεις ασυμπτωματικής συλλογής τις δύο πρώτες ημέρες μετά από χειρουργικές επεμβάσεις κοιλίας, σε ασυμπτωματικές συλλογές σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια και σε μικρή συλλογή που συνοδεύει διαγνωσμένη πνευμονική εμβολή.

Η παρακέντηση δεν συνιστάται για συλλογές με πάχος υγρού μικρότερο των 10 mm στην πλάγια κατακεκλιμένη ακτινογραφία θώρακος. Γενικά και κυρίως σε μικρή ποσότητα υγρού συνιστάται εντοπισμός της θέσης παρακέντησης με υπερηχογραφικό έλεγχο, καθώς αυξάνει τις πιθανότητες επιτυχούς αναρρόφησης του υγρού και μειώνει την ανάγκη επανειλημμένων παρακεντήσεων και τον κίνδυνο πνευμοθώρακα.

Αντενδείξεις για παρακέντηση αποτελούν η άρνηση ή η αδυναμία συνεργασίας του ασθενούς, η λήψη αντιπηκτικών και η αιμορραγική διάθεση, ενώ σε παρουσία δερματικής βλάβης (έρπης ζωστήρ, πυόδερμα κ.ά.) στην περιοχή της παρακέντησης, αυτή πρέπει να αποφεύγεται.

Επιπλοκές της παρακέντησης είναι:

– Πνευμοθώρακας.
– Βήχας, εμφανίζεται συχνότερα σε εκκενωτική παρακέντηση και αποτελεί ένδειξη διακοπής της παροχέτευσης του υγρού.
– Θωρακικό άλγος.
– Ερεθισμός πνευμονογαστρικού, με βραδυκαρδία και υπόταση.
– Φλεγμονή υπεζωκοτικής κοιλότητας, λόγω κακής αποστείρωσης.
– Αιμοθώρακας, από τρώση μεσοπλεύριων αγγείων.
– Παρακέντηση ήπατος ή σπληνός.
– Διήθηση θωρακικού τοιχώματος από καρκινικά κύτταρα, σε περιπτώσεις κακοήθους συλλογής.

Τα *μακροσκοπικά χαρακτηριστικά* του υπεζωκοτικού υγρού όπως η εμφάνιση και το χρώμα, η θολερότητα, το ιξώδες και η οσμή μπορεί να είναι χρήσιμα στην αιτιολογική προσέγγιση και τη

διαφοροδιάγνωση των υπεζωκοτικών συλλογών. Συνήθως τα διιδρώματα, αλλά και μεγάλος αριθμός εξιδρωμάτων είναι αχυρόχρωμα, διαυγή, μη ιξώδη και άοσμα.

Αιματηρό υγρό επιβάλλει τη μέτρηση του αιματοκρίτη στο υγρό. Αν ο αιματοκρίτης είναι >1% το πιθανότερο πρόκειται για κακοήθεια, πνευμονική εμβολή ή τραύμα. Αιματοκρίτης υγρού >50% του αιματοκρίτη στο περιφερικό αίμα υποδηλώνει αιμοθώρακα.

Έντονα *θολερό* ή *γαλακτώδες υγρό* είναι χαρακτηριστικό εμπυήματος, χυλοθώρακα ή ψευδοχυλοθώρακα. Στις περιπτώσεις αυτές αν μετά τη φυγοκέντρηση του υγρού η θολερότητα παραμένει πιθανότατα πρόκειται για χυλοθώρακα ή ψευδοχυλοθώρακα. Η διάκριση του χυλοθώρακα από τον ψευδοχυλοθώρακα γίνεται με βάση τις τιμές της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων στο υπεζωκοτικό υγρό. Υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων (>110 mg/dL), με φυσιολογικά ή υψηλά επίπεδα χοληστερόλης συνηγορούν για χυλοθώρακα, ενώ υψηλά επίπεδα χοληστερόλης (>200 mg/dL) και χαμηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων (<50 mg/dL), είναι χαρακτηριστικά του ψευδοχυλοθώρακα. Συχνότερες αιτίες ψευδοχυλοθώρακα είναι η φυματίωση και η ρευματοειδής αρθρίτιδα. Ο χυλοθώρακας οφείλεται κυρίως σε θωρακοχειρουργικές επεμβάσεις, ιδιαίτερα στο οπίσθιο μεσοθωράκιο, σε θωρακικά τραύματα, σε κακοήθειες όπως λεμφώματα και μεταστατικά νεοπλάσματα, σε λεμφαγγειολειομυωμάτωση και σε φυματίωση, ενώ τέλος μπορεί να είναι ιδιοπαθής στο 10% των περιπτώσεων.

Τα *εξιδρώματα* οφείλονται τυπικά σε παθήσεις που προσβάλλουν τον πνεύμονα ή /και τον υπεζωκότα και προκαλούν αύξηση της διαπερατότητας των τριχοειδών, όπως οι φλεγμονές και οι κακοήθειες.

Τα *διιδρώματα* οφείλονται σε εξωπνευμονικές και εξωυπεζωκοτικές παθήσεις που προκαλούν αυξημένη παραγωγή υγρού μέσω διαταραχής της ισορροπίας των υδροστατικών και κολλοειδοσμωτικών πιέσεων εκατέρωθεν φυσιολογικών μεμβρανών, όπως σε καρδιακή ανεπάρκεια, σε γενικευμένες οιδηματώδεις καταστάσεις κ.ά.

Τα κυριότερα αίτια διιδρωματικών συλλογών παρατίθενται στον πίνακα 1 και τα συχνότερα αίτια εξιδρωματικών συλλογών στον πίνακα 2.

Για τη διάκριση εξιδρώματος από διίδρωμα είναι απαραίτητος ο προσδιορισμός των λευκωμάτων και της γαλακτικής δεϋδρογενάσης (LDH) στο υπεζωκοτικό υγρό και στον ορό του ασθενούς. Η διάκριση γίνεται σύμφωνα με τα κριτήρια του Light. Για να χαρακτηρισθεί ως εξίδρωμα το υγρό πρέπει να έχει τουλάχιστον ένα από τα κριτήρια αυτά, ενώ το διίδρωμα κανένα.

1. Λευκώματα πλευριτικού υγρού/Λευκώματα ορού >0,5.

Πίνακας 1. Κυριότερα αίτια διιδρωματικών συλλογών

- Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (80%)
- Κίρρωση ήπατος (8%)
- Νεφρωσικό σύνδρομο (4%)
- Περιτοναϊκή κάθαρση
- Υπολευκωματιναιμία
- Στένωση μιτροειδούς
- Ουροθώρακας
- Συμπιεστική περικαρδίτιδα
- Ατελεκτασία*
- Παγιδευμένος πνεύμονας*
- Πνευμονική εμβολή*
- Σαρκοείδωση*
- Μυξοίδημα*
- Σύνδρομο Meig's*
- Σύνδρομο υπερδιέγερσης ωοθηκών*

Τα αίτια που σημειώνονται με* μπορεί να προκαλέσουν και εξιδρωματική συλλογή

Πίνακας 2. Συχνότερα αίτια εξιδρωματικών συλλογών

- Λοιμώδη νοσήματα (βακτηριακές, ιογενείς, μυκητιασικές, παρασιτικές λοιμώξεις, φυματίωση)
- Νεοπλασματικά νοσήματα (καρκίνος πνεύμονα, μεταστατικά νεοπλάσματα,λεμφώματα, μεσοθηλίωμα)
- Νοσήματα συνδετικού ιστού (ΡΑ, ΣΕΛ, μικτή νόσος συνδετικού ιστού, σύνδρομο Sjogren, Churg Strauss, κοκκιωμάτωση Wegener)
- Νοσήματα γαστρεντερικού (ρήξη οισοφάγου, οξεία και χρόνια παγκρεατίτιδα, ενδοκοιλιακά αποστήματα)
- Διάφορα (πνευμονική εμβολή, επεμβάσεις κοιλίας, επεμβάσεις θώρακος-καρδιάς, σύνδρομο Dressler, έκθεση σε αμίαντο, ουραιμική πλευρίτιδα, σύνδρομο κίτρινων ονύχων, λεμφαγγειολειομυομάτωση, μετακτινική πλευρίτιδα, χυλοθώρακας, αιμοθώρακας, φάρμακα, κ.ά).

2. LDH πλευριτικού υγρού/LDH ορού >0,6.
3. LDH πλευριτικού υγρού >2/3 των ανώτερων φυσιολογικών ορίων LDH ορού.

Εάν η *συγκέντρωση των λευκωμάτων* στο υγρό είναι >3,0 mg/dL πρόκειται για εξίδρωμα, ενώ όταν είναι <3,0 mg/dL πρόκειται για διίδρωμα με την προϋπόθεση ότι η συγκέντρωση των λευκωμάτων στον ορό του ασθενούς είναι σε φυσιολογικά επίπεδα. Όταν η τιμή λευκωμάτων του υπεζωκοτικού υγρού πάνω από 3,0 mg/dL χρησιμοποιείται ως μοναδικό κριτήριο για τον χαρακτηρισμό του τύπου της συλλογής τότε 10% των εξιδρωμάτων και 15% των διιδρωμάτων ταξινομούνται λανθασμένα.

Χρήσιμος είναι, επί διαφοροδιαγνωστικού προβλήματος, ο υπολογισμός της διαφοράς της τιμής των λευκωμάτων ορού και των λευκωμάτων στο υπεζωκοτικό υγρό. Αν η διαφορά αυτή είναι μεγαλύτερη από 3,1 mg/dL τότε πρόκειται για διίδρωμα και τα κριτήρια του Light αγνοούνται. Την ίδια αξιοπιστία έχει και ο υπολογισμός της διαφοράς της τιμής της λευκωματίνης στον ορό του ασθενούς και στο υγρό. Διαφορά μεγαλύτερη από 1,2 mg/dL συνηγορεί για διίδρωμα.[14,15]

Στη διάκριση διιδρώματος λόγω καρδιακής ανεπάρκειας από εξιδρώματα και άλλης αιτιολογίας διιδρώματα, είναι χρήσιμη η μέτρηση των επιπέδων του αμινοτελικού τμήματος του νατριουρητικού πεπτιδίου (NT-proBNP) που βρίσκεται αυξημένο μέχρι και κατά δέκα φορές στον ορό και στο υπεζωκοτικό υγρό ασθενών με υπεζωκοτική συλλογή που οφείλεται σε καρδιακή ανεπάρκεια, συγκριτικά με αυτούς με εξιδρωματική συλλογή. Φαίνεται μάλιστα ότι είναι επαρκής η μέτρηση των επιπέδων του NT-proBNP μόνο στον ορό, καθώς αυτά αντανακλούν με υψηλή ακρίβεια τα επίπεδά του στο υγρό.[16]

Τα επίπεδα της *γλυκόζης* στο υπεζωκοτικό υγρό σε φυσιολογικές συνθήκες είναι παρόμοια με αυτά του ορού. Τιμές γλυκόζης στο υγρό χαμηλότερες από 60 mg/dL παρατηρούνται κυρίως σε επιπλεγμένη παραπνευμονική συλλογή, εμπύημα, ρευματοειδή αρθρίτιδα, φυματίωση, κακοήθεια και ρήξη οισοφάγου. Οι ασθενείς με φυματιώδη πλευρίτιδα σε ποσοστό περίπου 20% εμφανίζουν επίπεδα γλυκόζης στο υγρό χαμηλότερα από 60 mg/dL.[17]

Η αμυλάση του πλευριτικού υγρού βρίσκεται αυξημένη σε οξεία παγκρεατίτιδα, παγκρεατική ψευδοκύστη, ρήξη οισοφάγου, ρήξη εξωμήτριας κύησης και κακοήθειες, κυρίως αδενοκαρκίνωμα. Περίπου 10% των νεοπλασματικών συλλογών εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα αμυλάσης.[17]

Φυσιολογικά η τιμή του pH στο υπεζωκοτικό υγρό είναι 7,60 γεγονός που οφείλεται σε ενεργητική μεταφορά διττανθρακικών από το αίμα στην υπεζωκοτική κοιλότητα. Γενικότερα τα διιδρώματα έχουν pH που κυμαίνεται μεταξύ 7,40 και 7,55 και τα εξιδρώματα μεταξύ 7,30 και 7,45. Η μέτρηση του pH πρέπει να γίνεται με ιδιαίτερη προσοχή, με αναερόβια λήψη σε ηπαρινισμένη σύριγγα και μέτρηση σε αναλυτή αερίων. Χαμηλές τιμές pH (<7,30) βρίσκονται σε κακοήθεις υπεζωκοτικές συλλογές, επιπλεγμένες παραπνευμονικές συλλογές, νοσήματα συνδετικού ιστού κυρίως ρευματοειδή αρθρίτιδα, φυματίωση και ρήξη οισοφάγου. Στις νεοπλασματικές υπεζωκοτικές συλλογές χαμηλό pH συνδέεται με μικρότερη επιβίωση, πιο εκτεταμένη νόσο και λιγότερες πιθανότητες επιτυχούς πλευρόδεσης.[18]

Ο προσδιορισμός της αδενοσινοδιαμινάσης ή απαμινάσης της αδενοσίνης (ADA) στο υπεζωκοτικό υγρό είναι σημαντικός για τη διάγνωση φυματιώδους πλευρίτιδας, ιδιαίτερα σε περιοχές με υψηλή επίπτωση φυματίωσης. Τιμές ADA στο υγρό >40 U/L έχουν ευαισθησία πάνω από 90% και ειδικότητα 85% για τη διάγνωση φυματιώδους πλευρίτιδας, ενώ η ειδικότητα φθάνει το 95% όταν πρόκειται για συλλογή λεμφοκυτταρικού τύπου. Τιμές ADA>70 U/L όπως και λόγος ADA-1/ADA<0,42 καθιστούν πολύ πιθανή τη φυματιώδη πλευρίτιδα με ευαισθησία που φθάνει το 92% και ειδικότητα που ανέρχεται στο 99%.[19]

Ο αριθμός των κυττάρων στο πλευριτικό υγρό ανέρχεται φυσιολογικά περίπου στα 1700 κύτταρα/κ.χ με υπεροχή των μακροφάγων που αποτελούν το 75% , ακολουθούν δε τα λεμφοκύτταρα (23%) και τα μεσοθηλιακά κύτταρα (1%).

Τα ερυθρά αιμοσφαίρια στο 15% των διιδρωμάτων και στο 40% των εξιδρωμάτων κυμαίνονται

από 5.000 μέχρι 100.000/mm^3. Τιμές >100.000/mm^3 παρατηρούνται κυρίως σε τραύμα, κακοήθειες και πνευμονική εμβολή.

Τα λευκά αιμοσφαίρια στις διιδρωματικές συλλογές συνήθως δεν ξεπερνούν τα 1000/mm^3 και μόνο στο 20% είναι >1000 κύτταρα/mm^3. Στα εξιδρώματα ο αριθμός των λευκοκυττάρων είναι μεγαλύτερος και συνήθως αριθμός >10.000/mm^3 συνηγορεί για παραπνευμονική συλλογή, νόσο παγκρέατος, πνευμονική εμβολή, περικαρδιοτομή και ΣΕΛ.

Αυξημένα ουδετερόφιλα (>50%) ανευρίσκονται σε παραπνευμονικές συλλογές, πνευμονική εμβολή, υποδιαφραγματικό απόστημα, παγκρεατίτιδα, αρχικά στάδια φυματίωσης και καλοήθη υπεζωκοτική συλλογή μετά από έκθεση σε αμίαντο. Γενικότερα κάθε οξεία εξιδρωματική συλλογή εμφανίζεται σαν ουδετεροφιλική ενώ στη συνέχεια εισρέουν τα λεμφοκύτταρα που μαζί με τα μονοκύτταρα χαρακτηρίζουν τη χρονιότητα της συλλογής.

Ηωσινόφιλα >10% στο υπεζωκοτικό υγρό ορίζουν τη συλλογή σαν ηωσινοφιλική. Η ηωσινοφιλική πλευρίτιδα στο ένα τρίτο των περιπτώσεων οφείλεται σε παρουσία αέρα ή αίματος, ενώ από τα μη τραυματικά αίτια συχνότερη είναι η κακοήθεια και ακολουθούν έκθεση σε αμίαντο, φάρμακα, πνευμονική εμβολή, μύκητες και παράσιτα, σύνδρομο Churg-Strauss, οξεία ή χρόνια ηωσινοφιλική πνευμονία. Στο 30% περίπου αυτών των συλλογών η αιτία παραμένει αδιευκρίνιστη. Παρουσία βασεόφιλων σε ποσοστό >10% καθιστά πολύ πιθανή τη λευχαιμία.

Φυσιολογικά στο υπεζωκοτικό υγρό υπάρχουν περισσότερα Τ-λεμφοκύτταρα και λιγότερα Β-λεμφοκύτταρα σε σχέση με το περιφερικό αίμα. Το 70% των λεμφοκυττάρων είναι CD4 Τ-λεμφοκύτταρα ανεξάρτητα από την αιτιολογία της συλλογής. Αριθμός λεμφοκυττάρων >50% οφείλεται σε κακοήθεια, φυματίωση, πνευμονική εμβολή, καρδιακή ανεπάρκεια, μετά από αορτοστεφανιαία παράκαμψη, ρευματοειδή αρθρίτιδα, χυλοθώρακα, ουραιμική πλευρίτιδα, σαρκοείδωση και σύνδρομο κίτρινων ονύχων. Πάντως το 80% των λεμφοκυτταρικών συλλογών οφείλεται σε κακοήθειες, περιλαμβανομένων των λεμφωμάτων, και στη φυματίωση. Όταν στο υγρό υπερτερούν τα Β-λεμφοκύτταρα σε σχέση με τα Τ-λεμφοκύτταρα πιθανότερες αιτίες είναι το λέμφωμα ή η λευχαιμία, ενώ όταν υπερέχουν τα πλασματοκύτταρα πιθανότερη αιτία είναι το πολλαπλούν μυέλωμα. Οι περισσότερες υπεζωκοτικές συλλογές περιέχουν περισσότερα από 10% μακροφάγα, που έχουν φαγοκυτταρικές ιδιότητες και παράγουν TNF-a και IL-10. Σε παθολογικές καταστάσεις εκτός από τα τοπικά μακροφάγα, στην υπεζωκοτική κοιλότητα εισρέουν και μονοπύρηνα από το περιφερικό αίμα.

Τα μεσοθηλιακά κύτταρα είναι ασυνήθη στη φυματιώδη πλευρίτιδα, εκτός από τις περιπτώσεις HIV (+) ασθενών με χαμηλό αριθμό CD4 Τ-λεμφοκυττάρων. Όταν ο αριθμός τους υπερβαίνει το 5% του συνολικού αριθμού των κυττάρων το ενδεχόμενο φυματίωσης απομακρύνεται.

Στις περιπτώσεις αδιάγνωστης εξιδρωματικής συλλογής πρέπει να γίνονται χρώσεις Gram και Ziehl-Neelson και καλλιέργειες για βακτήρια, αερόβια και αναερόβια, μυκοβακτηρίδια και μύκητες. Η απομόνωση στις καλλιέργειες των υπεύθυνων μικροοργανισμών, αεροβίων και αναεροβίων, επιτυγχάνεται στο 40% μέχρι 70% των παραπνευμονικών συλλογών.[20]

Η αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR) μπορεί να είναι χρήσιμη σε περιπτώσεις πνευμονιοκοκκικής λοίμωξης και φυματίωσης. Για τη φυματιώδη πλευρίτιδα η ευαισθησία της μεθόδου κυμαίνεται μεταξύ 40% και 60% και η ειδικότητα ξεπερνά το 90%, τα ποσοστά αυτά όμως είναι πολύ μικρότερα στους ασθενείς με αρνητικές καλλιέργειες. Έτσι, το υψηλό κόστος και η χαμηλή ευαισθησία δεν επιτρέπουν την ευρεία εφαρμογή της στην κλινική πράξη.[21]

Η κυτταρολογική εξέταση του πλευριτικού υγρού έχει μέση ευαισθησία 60% (40–87%) που εξαρτάται κυρίως από τον ιστολογικό τύπο και την έκταση της προσβολής του υπεζωκότα. Η διαγνωστική απόδοση είναι υψηλότερη σε περιπτώσεις αδενοκαρκινωμάτων σε σχέση με το μεσοθηλίωμα, το πλακώδες καρκίνωμα, το λέμφωμα και τα σαρκώματα. Σε ό,τι αφορά στην κατάλληλη ποσότητα του δείγματος υπεζωκοτικού

υγρού για τη κυτταρολογική εξέταση φαίνεται ότι, ποσότητα πάνω από 50 mL δεν αυξάνει τη διαγνωστική απόδοση και μόνο όταν το πρώτο δείγμα είναι αρνητικό μπορεί ο όγκος του δεύτερου δείγματος να είναι μεγαλύτερος.[22]

Η κλειστή βιοψία υπεζωκότα με βελόνη χρησιμοποιείται λιγότερο συχνά σήμερα και έχει μέση ευαισθησία για τη φυματίωση 69% (28–88%). Ο συνδυασμός βιοπτικού υλικού και καλλιέργειας βιοπτικών δειγμάτων αυξάνει τη διαγνωστική απόδοση στο 87%, ενώ συνδυασμός καλλιέργειας υπεζωκοτικού υγρού, βιοψίας υπεζωκότα και καλλιέργειας βιοπτικού υλικού θέτει τη διάγνωση φυματιώδους πλευρίτιδας στο 95% των περιπτώσεων. Συνιστάται η λήψη τουλάχιστον 4 δειγμάτων για ιστολογική εξέταση και ενός για καλλιέργεια για μυκοβακτηρίδιο φυματίωσης. Κυριότερες επιπλοκές είναι ο πνευμοθώρακας, ο αιμοθώρακας, το τοπικό αιμάτωμα, η λοίμωξη της υπεζωκοτικής κοιλότητας, η τρώση ήπατος ή σπληνός και ο παροδικός πυρετός.[23]

Η κατευθυνόμενη βιοψία υπεζωκότα υπό αξονική τομογραφία έχει ένδειξη στους ασθενείς που διαπιστώνεται σαφής πάχυνση ή μάζα του υπεζωκότα. Έχει μέση ευαισθησία 76% και ειδικότητα 100% για τη διάγνωση κακοήθειας. Συγκρινόμενη με την κλειστή βιοψία σε ασθενείς με αρνητική κυτταρολογική εξέταση υπεζωκοτικού υγρού είχε ευαισθησία 87% έναντι 47% της κλειστής βιοψίας, ενώ η αρνητική προγνωστική αξία ήταν 80% και 44%, αντίστοιχα.[24]

Η θωρακοσκόπηση παρέχει τη δυνατότητα επισκόπησης του μεγαλύτερου μέρους της επιφάνειας του σπλαγχνικού και του τοιχωματικού υπεζωκότα και τον εντοπισμό περιορισμένων βλαβών καθώς και τη λήψη πολλαπλών μεγάλων δειγμάτων από ύποπτες περιοχές, με αποτέλεσμα τη σημαντική αύξηση της διαγνωστικής ακρίβειας. Η θωρακοσκόπηση με τοπική αναισθησία (medicalthoracoscopy) έχει ευαισθησία 92,6%, ειδικότητα 100% και αρνητική προγνωστική αξία 93% για κακοήθεια και 94–99% ευαισθησία για φυματίωση. Η υποβοηθούμενη με video θωρακοσκόπηση (VATS) έχει ευαισθησία 95% για κακοήθεια, με κυριότερες επιπλοκές το υποδόριο εμφύσημα, τις καρδιακές αρρυθμίες και την εμβολή αέρα, σε ποσοστό μικρότερο από 1%. Η επιλογή της μεθόδου βιοψίας εξαρτάται από την πιθανολογούμενη υποκείμενη νόσο, τη φυσική κατάσταση του ασθενούς και τα ακτινολογικά ευρήματα. Σε υποψία φυματίωσης συνιστάται θωρακοσκόπηση, ιδιαίτερα σε περιοχές με υψηλή επίπτωση φυματίωσης. Σε υποψία κακοήθειας όταν στον απεικονιστικό έλεγχο υπάρχει μεγάλη ποσότητα υγρού, χωρίς συμφύσεις και επί αρνητικής κυτταρολογικής εξέτασης, εφόσον η κατάσταση του ασθενούς το επιτρέπει, συνιστάται θωρακοσκόπηση. Εάν η ποσότητα του υγρού είναι μικρή, υπάρχει ανώμαλη πάχυνση του υπεζωκότα ή η κατάσταση του ασθενούς είναι βαριά συνιστάται κατευθυνόμενη βιοψία.[25]

Η βρογχοσκόπηση έχει περιορισμένο γενικά ρόλο στη διάγνωση των υπεζωκοτικών συλλογών και οι βασικές της ενδείξεις είναι:

– Αιμόπτυση.
– Παρουσία παρεγχυματικής βλάβης ή απώλειας όγκου ή παγιδευμένου πνεύμονα με υποψία κεντρικής βλάβης.
– Μετατόπιση μεσοθωρακίου προς την πλευρά της συλλογής.
– Μαζική συλλογή.

Εφόσον η βρογχοσκόπηση κρίνεται αναγκαία θα πρέπει να παροχετεύεται το υγρό προκειμένου η εξέταση να γίνει χωρίς ή με τη μικρότερη δυνατή εξωτερική συμπίεση των αεραγωγών από το υγρό.[26]

7. Ταξινόμηση παραπνευμονικών υπεζωκοτικών συλλογών

Οι υπεζωκοτικές συλλογές κατά Light ταξινομούνται στις εξής κατηγορίες:

Α. *Μη σημαντική υπεζωκοτική συλλογή*: μικρή ποσότητα υγρού με πάχος <10 mm στην ακτινογραφία θώρακα σε πλάγια κατακεκλιμένη θέση. Δεν ενδείκνυται παρακέντηση θώρακα.

Β. *Τυπική παραπνευμονική υπεζωκοτική συλλογή*: Πάχος υγρού >10 mm, γλυκόζη >40 mg/dl, pH>7,2, LDH<3 φορές από το ανώτερο φυσιολογικό όριο στον ορό, χρώση κατά Gram και καλλιέργεια αρνητική. Αντιμετωπίζεται μόνο με αντιβιοτικά.

Γ. *Οριακά επιπλεγμένη υπεζωκοτική συλλογή*: 7,0<pH<7,2, γλυκόζη >40 mg/dL, LDH>3 φορές από το ανώτερο φυσιολογικό όριο στον ορό, χρώση Gram και καλλιέργεια αρνητική. Αυτός ο τύπος συλλογής αντιμετωπίζεται με αντιβιοτικά και διαδοχική παρακέντηση θώρακα.

Δ. *Απλή επιπλεγμένη υπεζωκοτική συλλογή*: pH <7,0 ή γλυκόζη <40 mg/dL ή χρώση Gram ή καλλιέργεια θετική. Η συλλογή είναι μη εγκυστωμένη και όχι καθαρό πύον. Αυτός ο τύπος συλλογής αντιμετωπίζεται με θωρακικό σωλήνα παροχέτευσης και αντιβιοτικά.

Ε. *Σύνθετη επιπλεγμένη υπεζωκοτική συλλογή*: pH<7,0 ή/και γλυκόζη <40 mg/dL, χρώση Gram ή καλλιέργεια θετική. Το πλευριτικό υγρό εμφανίζει πολλαπλές εγκυστώσεις και αυτός ο τύπος συλλογής αντιμετωπίζεται με θωρακικό σωλήνα και έγχυση ινωδολυτικών. Σπάνια θα χρειαστεί θωρακοσκόπηση ή αποφλοίωση.

ΣΤ. *Απλό εμπύημα*: Η παραπνευμονική αυτή συλλογή χαρακτηρίζεται από υπεζωκοτικό υγρό που είναι καθαρό πύον και είτε είναι ελεύθερο είτε μέσα σε μία μόνο κοιλότητα. Οι ασθενείς αυτοί αντιμετωπίζονται με τοποθέτηση θωρακικού σωλήνα μεγάλου εύρους (28 έως 36 F), καθώς ο αυλός σε σωλήνα μικρότερου εύρους μπορεί να αποφραχθεί από το παχύρρευστο πύον. Συχνά σχηματίζεται ένας παχύς φλοιός που καλύπτει τον σπλαγχνικό υπεζωκότα και εμποδίζει την έκπτυξη του υποκείμενου πνεύμονα. Εάν μετά από μερικές ημέρες από την παροχέτευση με θωρακικό σωλήνα παραμένει ευμεγέθης εμπυηματική υπεζωκοτική κοιλότητα, τότε θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο αποφλοίωσης.

Ζ. *Σύνθετο εμπύημα*: Χαρακτηρίζεται από την παρουσία καθαρού πύου στην υπεζωκοτική κοιλότητα το οποίο εμφανίζει πολλαπλές εγκυστώσεις. Η τοποθέτηση θωρακικού σωλήνα παροχέτευσης και η χρήση ινωδολυτικών βοηθάει, αλλά τις περισσότερες φορές θα χρειαστεί θωρακοσκόπηση και λύση των συμφύσεων ή θωρακοτομή και αποφλοίωση.

Συνοπτικά οι θεραπευτικές επιλογές για την επιπλεγμένη παραπνευμονική συλλογή περιλαμβάνουν τη θεραπευτική παρακέντηση του θώρακα, την τοποθέτηση θωρακικού σωλήνα και ενδεχομένως ενδοϋπεζωκοτική χορήγηση ινωδολυτικών, τη θωρακοσκόπηση με λύση των συμφύσεων και τη θωρακοτομή με αποφλοίωση.[27]

8. Κακοήθης υπεζωκοτική συλλογή

Οι κακοήθεις υπεζωκοτικές συλλογές (ΚΥΣ) αποτελούν την τρίτη σε συχνότητα αιτία εξιδρωματικής υπεζωκοτικής συλλογής, ενώ στις περιπτώσεις των συλλογών που υποβάλλονται σε παρακέντηση αποτελούν τη συχνότερη αιτία, με ποσοστό που κυμαίνεται από 42% μέχρι 72% ανάλογα με την επίπτωση της φυματίωσης στη συγκεκριμένη περιοχή. Οι συχνότερες αιτίες είναι ο καρκίνος του πνεύμονα, συχνότερα στους άνδρες, του μαστού, που είναι η πρώτη αιτία στις γυναίκες, και τα λεμφώματα. Οι τρεις αυτές κακοήθειες αποτελούν το 75% των περιπτώσεων κακοήθους υπεζωκοτικής συλλογής. Ο καρκίνος του πνεύμονα αποτελεί τη συχνότερη αιτία με ποσοστό πάνω από 30%. Το 15% των ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα εμφανίζει ΚΥΣ κατά τη διάγνωση και ποσοστό μέχρι και 50% στην πορεία της νόσου. Ο καρκίνος του μαστού είναι η δεύτερη σε συχνότητα αιτία με ποσοστό 25% και η εμφάνιση ΚΥΣ είναι πιο συχνή σε περιπτώσεις λεμφαγγειακής διασποράς της νόσου. Τα λεμφώματα αποτελούν την τρίτη κατά σειρά αιτία, με ποσοστό 10–20% του συνόλου των ΚΥΣ, ενώ είναι η συχνότερη αιτία χυλοθώρακα. Στα μη Hodgkin λεμφώματα η συχνότητα εμφάνισης ΚΥΣ κυμαίνεται μεταξύ 6–50%, στη λεμφογενή λευχαιμία 12% και στο πολλαπλούν μυέλωμα 1%. Ακολουθούν κακοήθειες των ωοθηκών και του στομάχου με ποσοστό μικρότερο του 5%, του ουροποιητικού, του θυρεοειδούς και το μελάνωμα. Τέλος, σε ποσοστό 6–7% των ΚΥΣ δεν ανευρίσκεται η πρωτοπαθής εστία.

Παρανεοπλασματικές χαρακτηρίζονται οι συλλογές που δεν οφείλονται σε άμεση υπεζωκοτική προσβολή, σχετίζονται όμως με τον όγκο. Τα κυριότερα αίτιά τους παρατίθενται στον πίνακα 3.

Η θεραπεία των ΚΥΣ περιλαμβάνει την αντιμετώπιση του πρωτοπαθούς όγκου με συστηματική χημειοθεραπεία στις περιπτώσεις χημειοευαίσθη-

Πίνακας 3. Κυριότερα αίτια παρανεοπλασματικών συλλογών

– Απόφραξη λεμφαδένων ή/και του θωρακικού πόρου
– Απόφραξη βρόγχου με μεταποφρακτική πνευμονία και παραπνευμονική συλλογή
– Απόφραξη βρόγχου με μεταποφρακτική ατελεκτασία
– Παγιδευμένος πνεύμων
– Πνευμονική εμβολή
– Περικαρδιακή προσβολή
– Σύνδρομο άνω κοίλης φλέβας
– Υπολευκωματιναιμία
– Ακτινοθεραπεία
– Χημειοθεραπεία (μεθοτρεξάτη, κυκλοφωσφαμίδη, μπλεομυκίνη κ.ά.)

των όγκων όπως ο καρκίνος του μαστού, το μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα και τα λεμφώματα, και τη συμπτωματική ανακούφιση του ασθενούς από τη δύσπνοια με την παροχέτευση του υγρού με ή χωρίς εφαρμογή πλευρόδεσης. Όταν υπάρχει εκτεταμένη προσβολή μεσοθωρακικών λεμφαδένων η ακτινοθεραπεία μπορεί να συμβάλει στον έλεγχο της υπεζωκοτικής συλλογής. Στις περιπτώσεις κακοήθους υπεζωκοτικής συλλογής αγνώστου πρωτοπαθούς εστίας μπορεί να χορηγηθεί εμπειρική χημειοθεραπεία εφόσον η γενική κατάσταση του ασθενούς το επιτρέπει.

Οι θεραπευτικές παρεμβάσεις συνδέονται κυρίως με τη βαρύτητα των συμπτωμάτων, το προσδόκιμο επιβίωσης και τη γενική κατάσταση των ασθενών και περιλαμβάνουν:

– *Απλή παρακολούθηση*: Σε ασθενείς που δεν εμφανίζουν υποτροπή της συλλογής μετά την αρχική παρακέντηση.
– *Επαναλαμβανόμενες παρακεντήσεις*: Για ανακούφιση της δύσπνοιας σε ασθενείς με μικρό προσδόκιμο επιβίωσης. Προϋπόθεση για την εφαρμογή τους είναι η βελτίωση των συμπτωμάτων και η έκπτυξη του πνεύμονα μετά την αφαίρεση του υγρού. Στις περιπτώσεις παραμονής της δύσπνοιας πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο ολικής ατελεκτασίας ή λεμφαγγειακής διασποράς.
– *Χημική πλευρόδεση*: Αποσκοπεί στην πρόκληση φλεγμονής του τοιχωματικού και σπλαγχνικού υπεζωκότα και την τελική πρόκληση ίνωσης με ανάπτυξη συμφύσεων στην υπεζωκοτική κοιλότητα. Στη διαδικασία δημιουργίας των συμφύσεων είναι ιδιαίτερα σημαντικός ο ρόλος του μεσοθηλίου όπως φαίνεται και από το γεγονός της μειωμένης πιθανότητας επιτυχούς πλευρόδεσης όταν υπάρχουν στον υπεζωκότα εκτεταμένες μεταστατικές εναποθέσεις ή χρόνια φλεγμονώδη στοιχεία.

Προϋποθέσεις για την εφαρμογή πλευρόδεσης είναι η καλή γενική κατάσταση του ασθενούς, το σχετικά μακρό προσδόκιμο επιβίωσης πέραν του τριμήνου, η συμπτωματική συλλογή και η πλήρης έκπτυξη του πνεύμονα. Φαίνεται ότι χαμηλές τιμές pH (<7,20) και γλυκόζης (<60 mg/dL) και η υψηλή LDH (>600 U/L) σχετίζονται με μικρότερα ποσοστά επιτυχούς πλευρόδεσης. Ωστόσο δεν αποτελούν παράγοντες που επηρεάζουν τη θεραπευτική απόφαση, καθώς ο βασικότερος παράγοντας επιτυχούς πλευρόδεσης είναι η ακτινολογική επιβεβαίωση της πλήρους έκπτυξης του πνεύμονα. Οι συχνότερα χρησιμοποιούμενοι σκληρυντικοί παράγοντες που εγχύονται μέσω του θωρακικού σωλήνα στην υπεζωκοτική κοιλότητα είναι ο τάλκης, η μπλεομυκίνη και παλαιότερα η δοξυκυκλίνη. Τα ποσοστά αποτελεσματικότητας είναι 91% για τον τάλκη, 72–84% για τη μπλεομυκίνη και 80–85% για τη δοξυκυκλίνη, με συχνότερες παρενέργειες τον πυρετό και το θωρακικό άλγος.

Η θωρακοσκοπική πλευρόδεση με εμφύσηση σκόνης τάλκη είναι η μέθοδος εκλογής καθώς επιτρέπει την άμεση επισκόπηση της επιφάνειας του υπεζωκότα και τη λήψη βιοψιών καθώς και τη λύση ενδεχομένων συμφύσεων. Σε σπάνιες περιπτώσεις έχει εφαρμοσθεί πλευροπεριτοναϊκή επικοινωνία θωρακοσκοπικά ή με μικρή θωρακοτομή, κυρίως σε περιπτώσεις χυλοθώρακα, καθώς και βιολογικές και γονιδιακές θεραπείες.[28,29]

9. Αδιάγνωστες υπεζωκοτικές συλλογές

Αδιάγνωστες χαρακτηρίζονται οι συλλογές στις οποίες δεν προσδιορίζεται το αίτιο μετά από εκτεταμένο έλεγχο και βιοψία υπεζωκότα με βελόνη. Το ποσοστό των αδιάγνωστων υπεζωκοτικών συλλογών φθάνει το 15–20%. Τα πιθανότερα αίτια επιμένουσας αδιάγνωστης υπεζωκοτικής συλλογής είναι μεταξύ των διιδρωμάτων η καρδιακή ανεπάρκεια, η κίρρωση του ήπατος, το νε-

φρωσικό σύνδρομο, ο ουρινοθώρακας, το μυξοίδημα και η διαφυγή ΕΝΥ στην υπεζωκοτική κοιλότητα. Μεταξύ των εξιδρωμάτων πιθανότερα είναι κακοήθειες, φυματίωση, πνευμονίες ιδιαίτερα από αναερόβια, λοιμώξεις από μύκητες, πνευμονική εμβολή, αυτοάνοσα νοσήματα, φάρμακα, σύνδρομο υπερδιέγερσης ωοθηκών κ.ά.

Στις περιπτώσεις αδιάγνωστων υπεζωκοτικών συλλογών οι περαιτέρω χειρισμοί θα πρέπει, ανάλογα με την πιθανότητα της υποκείμενης νόσου, να περιλαμβάνουν:

– Ελικοειδή αξονική τομογραφία θώρακος ή και σπινθηρογράφημα αιματώσεως προκειμένου να αποκλεισθεί η πνευμονική εμβολή
– Αξονική τομογραφία κοιλίας για τη διερεύνηση πιθανής υποδιαφραγματικής νόσου ή άλλης ύποπτης παθολογίας
– Βρογχοσκόπηση
– Παρακολούθηση.

Στους ασθενείς που πληρούν ένα από τα παρακάτω κριτήρια που θέτουν την υπόνοια κακοήθους ή κοκκιωματώδους νόσου συνιστάται περαιτέρω έλεγχος με επεμβατικές μεθόδους. Τα κριτήρια αυτά είναι:

– Απώλεια βάρους
– Πυρετός >38 °C
– Θετική Mantoux
– Ευμεγέθης υπεζωκοτική συλλογή
– Λεμφοκυτταρικός τύπος υγρού.

Αν και η θωρακοσκόπηση είναι αρνητική η φυματίωση πρακτικά αποκλείεται ενώ η πιθανότητα κακοήθειας περιορίζεται σε λιγότερο από 10%. Εφόσον και η κλινική πιθανότητα κακοήθειας είναι μικρή και πρόκειται για ασυμπτωματική συλλογή χωρίς ταχεία αναπαραγωγή, ο ασθενής μπορεί να παραμείνει σε παρακολούθηση. Εάν αντίθετα υπάρχει ισχυρή υποψία παρουσίας κακοήθους νοσήματος και ιδιαίτερα αν κατά τη θωρακοσκόπηση δεν ήταν δυνατός ο πλήρης έλεγχος της υπεζωκοτικής κοιλότητας θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο ανοικτής βιοψίας.[30]

10. Συμπεράσματα

Κάθε ασθενής με υπεζωκοτική συλλογή θα πρέπει να υποβάλλεται σε παρακέντηση, εκτός εάν υπάρχει προφανής αιτία παρουσίας διιδρωματικής συλλογής, όπως για παράδειγμα γνωστή καρδιακή ανεπάρκεια.

Η ανάλυση του υπεζωκοτικού υγρού είναι καθοριστική για τη διάκριση διιδρωματικής από εξιδρωματική συλλογή και παρέχει σημαντικά στοιχεία για τους περαιτέρω διαγνωστικούς και θεραπευτικούς χειρισμούς. Επί εξιδρωματικής συλλογής είναι σημαντικό να διευκρινίσουμε εάν πρόκειται για πολυμορφοπυρηνική ή λεμφοκυτταρική συλλογή, καθώς κατευθύνει τη διαφοροδιαγνωστική προσέγγιση. Ιδιαίτερα σημαντική είναι η διαγνωστική προσέγγιση των κακοήθων υπεζωκοτικών συλλογών που σε ποσοστό πάνω από 75% οφείλονται σε τρεις τύπους κακοήθειας (καρκίνος πνεύμονα, καρκίνος μαστού και λεμφώματα), καθώς και αιτίων πλευριτικής συλλογής που συχνά υποδιαγιγνώσκονται όπως πνευμονική εμβολή, φαρμακευτική πλευρίτιδα και καλοήθης συλλογή από έκθεση σε αμίαντο.

Βιβλιογραφία

1. Wang NS. Anatomy of the pleura. *Clin Chest Med* 1998, 19:229–240
2. Lai-Fook SJ. Pleural mechanics and fluid exchange. *Physiol Rev* 2004, 84:385–410
3. Marel M, Stastny B, Melinova L et al. Diagnosis of pleural effusions. Experience with clinical studies, 1986 to 1990. *Chest* 1995, 107:1598–1603
4. Colins JD, Burwell D, Furmanski S et al. Minimal detectable pleural effusions. A roentgen pathology model. *Radiology* 1972, 105:51–53
5. Vix VA. Roentgenographic recognition of pleural effusion. *JAMA* 1974, 229:695–698
6. Haus BM, Stark P, Shofer SL et al. Massive pulmonary pseudotumor. *Chest* 2003, 124:758–760
7. Ruskin JA, Gurney JW, Thorsen MK et al. Detection of pleural effusions on supine chest radiographs. *AJR Am J Roentgenol* 1987, 148:681–683
8. Henschke CI, Yankelevitz DF, Davis SD. Pleural diseases: multimodality imaging and clinical management. *Curr Probl Diagn Radiol* 1991, 20:155–181

9. Aquino SL, Webb WR, Gushiken BJ et al. Pleural exudates and transudates: diagnosis with contrast-enhanced CT. *Radiology* 1994, 192:803–808
10. Hallifax RJ, Talwar A, Wrightson JM et al. State-of-the-art: Radiological investigation of pleural disease. *Respir Med* 2017, 124:88–99
11. Hallifax RJ, Haris M, Corcoran JP et al. Role of CT in assessing pleural malignancy prior to thoracoscopy. *Thorax* 2015, 70:192–193
12. Tsim S, Stobo DB, Alexander L et al. The diagnostic performance of routinely acquired and reported computed tomography imaging in patients presenting with suspected pleural malignancy. *Lung Cancer* 2017, 103:38–43
13. Parcel JM, Hernandez P, Martinez-Alonso et al. Accuracy of fluorodeoxyglucose-PET imaging for differentiating benign from malignant pleural effusions: a meta-analysis. *Chest* 2015, 147:502–512
14. Jany B, Welte T. Pleural effusion in adults-etiology, diagnosis, and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2019, 116:377–386
15. Light RW, Macgregor MI, Luchsinger PC et al. Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates. *Ann Intern Med* 1972, 77:507–513
16. Pfister R, Schneider CA. Natriuretic peptides BNP and NT-pro-BNP: established laboratory markers in clinical practice or just perspectives? *Clin Chim Acta* 2004, 349:25–38
17. Light RW, Ball WC Jr. Glucose and amylase in pleural effusions. *JAMA* 1973, 225:257–260
18. Light RW, Ball WC Jr, Luchsinger PC. Diagnostic significance of pleural fluid pH and PCO_2. *Chest* 1973, 64:591–596
19. Valdes L, Alvarez D, San Jose E et al. Tuberculous pleurisy: a study of 254 patients. *Arch Intern Med* 1998, 158:2017–2021
20. Light RW, Erozan YS, Ball WC. Cells in pleural fluid. Their value in differential diagnosis. *Arch Intern Med* 1973, 132:854–860
21. Moon JW, Chang YS, Kim SK et al. The clinical utility of polymerase chain reaction for the diagnosis of pleural tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2005, 41:660–666
22. Jarvi OH, Kunnas RJ, Laitio MT et al. The accuracy and significance of cytologic cancer diagnosis of pleural effusions. (A followup study of 338 patients). *Acta Cytol* 1972, 16:152–158
23. Canto A, Rivas J, Saumench J et al. Points to consider when choosing a biopsy method in cases of pleurisy of unknown origin. *Chest* 1983, 84:176–179
24. Maskell NA, Gleeson FV, Davies RJ. Standard pleural biopsy versus CT-guided cutting-needle biopsy for diagnosis of malignant disease in pleural effusions: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003, 361:1326–1330
25. Hucker J, Bhatnagar NK, al-Jilaihawi AN et al. Thoracoscopy in the diagnosis and management of recurrent pleural effusions. *Ann Thorac Surg* 1991, 52:1145–1147
26. Chang SC, Perng RP. The role of fiberoptic bronchoscopy in evaluating the causes of pleural effusions. *Arch Intern Med* 1989, 149:855–857
27. Light RW. A new classification of parapneumonic effusions and empyema. *Chest* 1995, 108:299–301
28. Tassi GF, Cardillo G, Marchetti GP. Diagnostic and therapeutical management of malignant pleural effusion. *Ann Oncol* 2006, 17(Suppl 2):ii11–12
29. Sanchez-Armengol A, Rodriguez-Panadero F. Survival and talc pleurodesis in metastatic pleural carcinoma, revisited. Report of 125 cases. *Chest* 1993, 104:1482–1485
30. Wan YY, Zhai CC, Lin XS. Safety and complications of medical thoracoscopy in the management of pleural diseases. *BMC Pulm Med* 2019, 19:125

Α Ν Α Σ Κ Ο Π Η Σ Η

Ιατρική 2020, 109(1):41 – 50

Νευροενδοκρινείς όγκοι και Επεμβατική Ακτινολογία

Β. Καρτσούνη,[1] Γ. Γκενεράλης,[1] Ι. Μοσχούρης,[2] Μ. Μούτου,[1] Σ. Δόδουρα,[1] Μ. Γκέλη[1]

[1]Α΄ Ακτινοδιαγνωστικό τμήμα ΓΑΟΝΑ «Ο Άγιος Σάββας», [2]Ακτινοδιαγνωστικό τμήμα ΓΝΠ «Τζάνειο» Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ *Οι νευροεδοκρινείς όγκοι (NET) αποτελούν ετερογενή ομάδα νεοπλασμάτων, οι οποίοι εξορμώνται από τα κύτταρα του νευρικού και ενδοκρινικού ιστού που έχουν την ικανότητα να προσλαμβάνουν και να αποκαρβοξυλιώνουν πρόδρομα μόρια αμινών (APUD), καθώς επίσης από τα εντεροχρωμαφινικά κύτταρα (Kulchitsky) του γαστρεντερικού σωλήνα, τα νησίδια του παγκρέατος και από το βρογχικό επιθήλιο των πνευμόνων. Εμφανίζονται 5,25 περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμού ετησίως. Οι καρκινοειδείς όγκοι εκπροσωπούν τον συχνότερο τύπο και εντοπίζονται κυρίως στον γαστρεντερικό σωλήνα (67%) και στους πνεύμονες (25%). Οι NET που προέρχονται από τον γαστρεντερικό σωλήνα και το πάγκρεας μεθίστανται στο ήπαρ σε 46–93% των περιπτώσεων. Το 85% των ασθενών έχει ήδη ηπατική μεταστατική νόσο κατά την αρχική διάγνωση. Οι NET ηπατικοί μεταστατικοί όγκοι μπορεί να προκαλούν συμπτώματα λόγω έκκρισης ορμονών, φαινομένων πίεσης ή εκτεταμένης διήθησης του ηπατικού παρεγχύματος. Επιβίωση σε ηπατική μεταστατική νόσο κυμαίνεται από 5 έως 56 μήνες. Θεραπεία εκλογής αποτελεί η χειρουργική εξαίρεση των ηπατικών μεταστάσεων. Όμως 80–90% των ασθενών με ηπατική μεταστατική νόσο κρίνεται ανεγχείρητο. Θεραπεία με ανάλογα σωματοστατίνης ελέγχει τα συμπτώματα, όμως προοδευτικά εγκαθίσταται αντοχή στη δράση τους. Η χημειοθεραπεία προσφέρει πτωχά αποτελέσματα με ποσοστά ανταπόκρισης 0% έως 38%. Η Επεμβατική Ακτινολογία συμμετέχει ενεργά στη διαχείριση των NET ηπατικών μεταστάσεων.*

Λέξεις ευρετηρίου Νευροεδοκρινείς όγκοι, Επεμβατική Ακτινολογία, ηπατική μεταστατική νόσος.

Αλληλογραφία: Β. Καρτσούνη, Ναρκίσσου 26, 154 52 Π. Ψυχικό, Αθήνα
e-mail: victoriakartsouni@yahoo.gr

R E V I E W

Iatriki 2020, 109(1):41 – 50

Neuroendocrine tumors (NETs) and Interventional Radiology

V. Kartsouni,[1] G. Gkeneralis,[1] I. Moschouris,[2] M. Moutou,[1] S. Dodoura,[1] M. Gkeli[1]

[1]A΄ Radiology Department, Oncology Hospital "Agios Savvas", [2]Radiology Department, General Hospital "Tzaneio", Athens, Greece

ABSTRACT *Neuroendocrine tumors (NETs) are a heterogeneous group of neoplasms that are excreted from nerve and endocrine tissue cells capable of recruiting and decarboxylating amine precursor molecules (APUD) as well as from the enterochromic ganglion cells of gastrointestinal tract, the islets of the pancreas and the bronchial epithelium of the lungs. There are 5.25 cases per 100,000 population per year. Carcinoid tumors represent the most common type and are predominantly found in the gastrointestinal tract (67%) and in the lungs (25%). NETs from the gastrointestinal tract and pancreas are found in the liver in 46–93% of cases. 85% of patients already have metastatic liver disease, at initial diagnosis. NET hepatic metastatic tumors can cause symptoms due to hormone secretion, pressure or extensive liver parenchyma infiltration. Survival in hepatic metastatic disease ranges from 5 to 56 months. Treatment of choice is the surgical exception of liver metastases. However, 80-90% of patients with hepatic metastatic disease are considered as non candidate to surgery. Treatment with somatostatin analogues controls symptoms, but progressively is established resistance to their action. Chemotherapy offers poor results with response rates of 0% to 38%. Interventional Radiology is actively involved in the management of NET liver metastases.*

Key words Neuroendocrine tumors (NETs), Interventional Radiology, Liver metastasis.

Corresponding author: V. Kartsouni, 26 Narkissou street, GR-154 52 P. Psychiko, Athens, Greece
e-mail: victoriakartsouni@yahoo.gr

1. Εισαγωγή

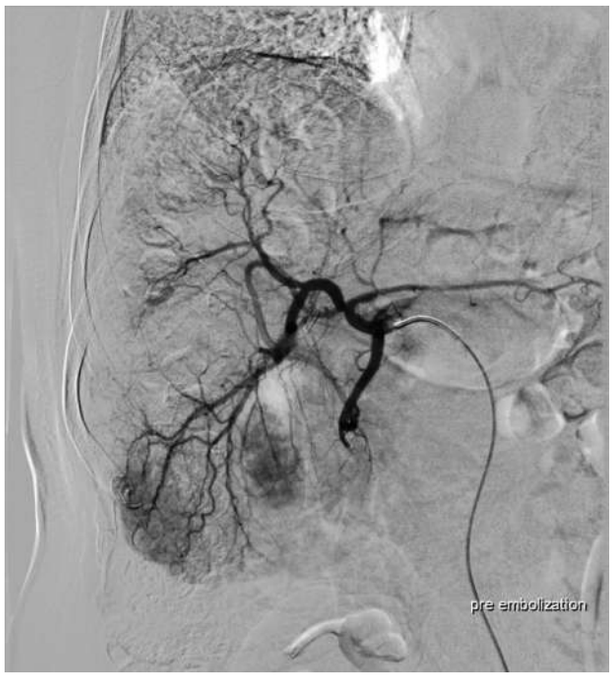
Στην Επεμβατική Ακτινολογία χρησιμοποιούνται δύο διαφορετικές προσεγγίσεις για την αντιμετώπιση των NET ηπατικών μεταστάσεων: Περιοχικές ενδαρτηριακές θεραπείες (TAE, TACE, TACP, TARE) και θεραπείες κατάλυσης (RFA, MWA, Cryotherapy, Ire). Στόχος όλων των μεθόδων είναι η ανακούφιση των συμπτωμάτων με μείωση των ορμονικών επιπέδων, η ελάττωση του ογκολογικού φορτίου, η βελτίωση της ποιότητας ζωής και η παράταση της επιβίωσης.[1,2] Η επιλογή της καταλληλότερης μεθόδου καθορίζεται από την έκταση της νόσου, την κλινική εικόνα του ασθενούς, το performance status, από ανατομικούς παράγοντες καθώς επίσης από τη διαθεσιμότητα και την εμπειρία του επεμβατικού ακτινολόγου.[3–5]

2. Μέθοδοι επεμβατικής ακτινολογίας

2.1. Ενδαρτηριακές θεραπείες

Στις περιοχικές ενδαρτηριακές θεραπείες χορηγούμε εμβολικούς παράγοντες, χημειοθεραπευτικές ουσίες ή ραδιενεργά υλικά μετά από υπερεκλεκτικό καθετηριασμό της ηπατικής αρτηρίας ή κλάδων αυτής υπό ακτινοσκοπική καθοδήγηση. Στόχος των περιοχικών ενδαρτηριακών θεραπειών είναι ο εμβολισμός των αγγείων που τροφοδοτούν τον όγκο και η εγκατάσταση ισχαιμίας. Η προκαλούμενη ισχαιμία σε συνδυασμό με την υψηλή συγκέντρωση χημειοθεραπευτικών ουσιών στον όγκο οδηγεί στον θάνατο των καρκινικών κυττάρων. Η αρχή του εμβολισμού βασίζεται στη διπλή αιμάτωση του ήπατος και στην αγγειοβρίθεια των μεταστατικών αλλοιώσεων. Η αγγείωση του φυσιολογικού ηπατικού παρεγχύματος τελείται από την πυλαία φλέβα κατά 75–85% και από την ηπατική αρτηρία κατά 20–25%. Η αγγείωση των NET ηπατικών μεταστάσεων τελείται από την ηπατική αρτηρία κατά 90–100%. Συνεπώς οι ενδαρτηριακές θεραπείες επιτρέπουν την εκλεκτική θεραπεία του όγκου, διατηρώντας την αιματική ροή στο ήπαρ[6,7].

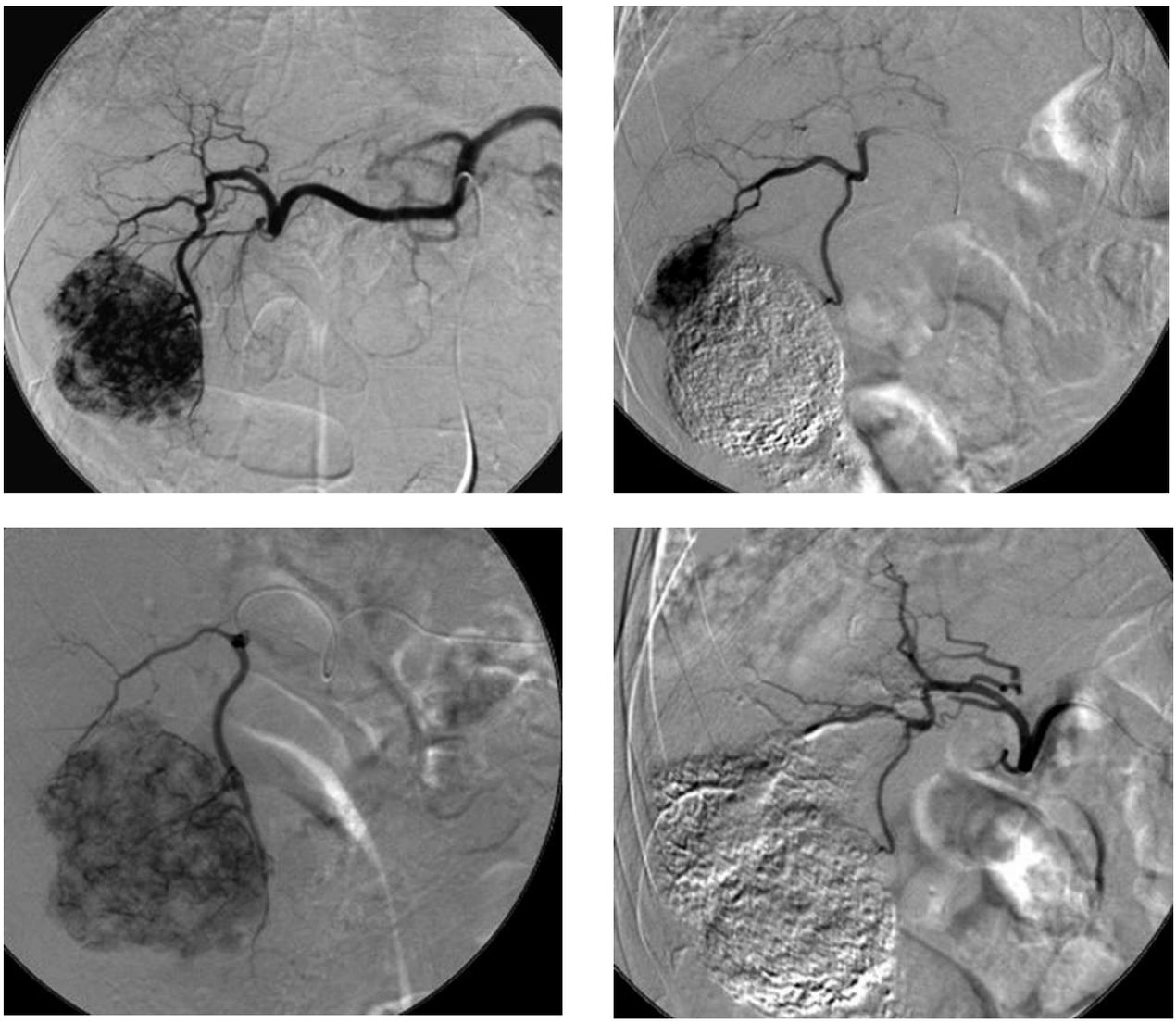
2.1.1. Τεχνικές εμβολισμού. Ενδαρτηριακός εμβολισμός (Transarterial embolization/TAE) με μη απορροφήσιμα σφαιρίδια (pva, gelfoam, microspheres) η διάμετρος των οποίων κυμαίνεται από 40 μm έως 300 μm. Στόχος είναι η στάση στο αγγείο. Η απόφραξη των περιφερικών αρτηριολίων εγκαθιστά ισχαιμία, η οποία οδηγεί σε νέκρωση, φλεγμονή και ίνωση[8,9] (εικόνες 1 και 2).



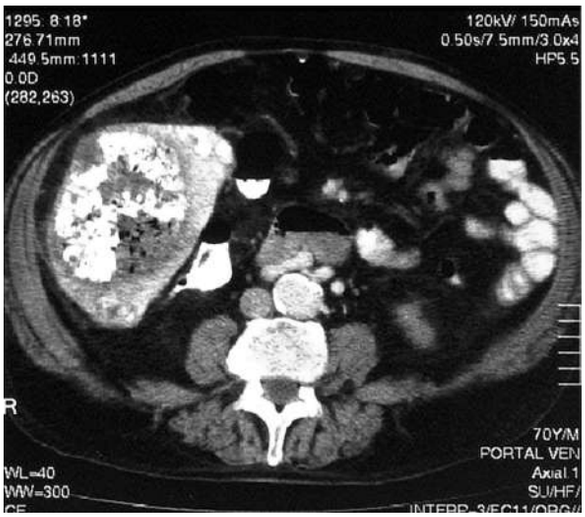
Εικόνα 1. Αφαιρετικη ψηφιακή αγγειογραφία (Digital subtraction angiography DSA) κοινής ηπατικής αρτηρίας. Αιμάτωση των αγγειοβριθών όγκων από κλάδους της δεξιάς ηπατικής αρτηρίας

Εικόνα 2. Τελική DSA κοινής ηπατικής αρτηρίας. Αγγειακή ερήμωση στους όγκους. Διατήρηση της ροής στους κύριους αρτηριακούς κλάδους

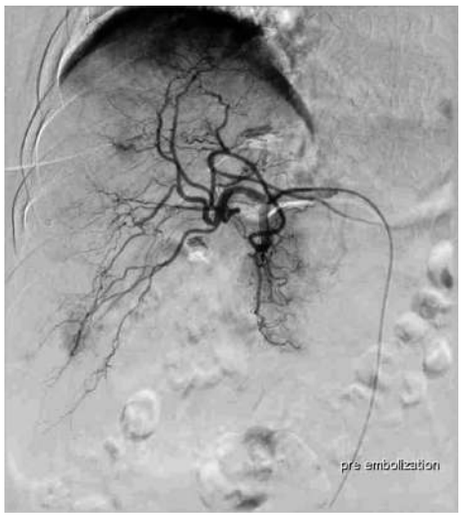
– Κλασικός Χημειοεμβολισμός (conventional Transarterial chemoembolization/c-TACE) με χημειοθεραπευτικές ουσίες αναμεμειγμένες με λιπιοδόλη (lipiodol) και εμβολικούς παράγοντες, συνήθως gel foam. Οι χημειοθεραπευτικές ουσίες που χρησιμοποιούνται σε NET ηπατικές μεταστάσεις είναι doxorubicin, streptozotocin, cisplatin, mitomycin C, gemcitabine. Στόχος είναι η αγγειακή ερήμωση (pruned tree). Η ισχαιμία και η αυξημένη συγκέντρωση χημειοθεραπευτικών ουσιών στον όγκο οδηγεί σε νέκρωση των καρκινικών κυττάρων. Η δράση των χημειοθεραπευτικών ουσιών στον όγκο είναι παρατεταμένη, ενώ περιορίζεται η συστηματική τοξικότητα[10] (εικόνες 3,4).
– Χημειοεμβολισμός με μικροσφαιρίδια (Drug Eluting Bead TACE/Deb-TACE) φορτωμένα με doxorubicin με μέγιστη δόση 150 mg και συνηθέστερη δόση 100 mg. Στόχος είναι η στάση στο αγγείο[11,12] (εικόνα 5).
– Ενδαρτηριακή έγχυση χημειοθεραπευτικών ουσιών (Transarterial chemoperfusion/TACP). Αρχικά γίνεται έγχυση μικροσφαιριδίων ώστε να μειωθεί η αιματική ροή και ακολουθεί η έγχυση χημειοθεραπευτικών ουσιών. Η διαδικασία ο-



Εικόνα 3. DSA αλλήρειου τρίποδα και DSA οπισθίου κλάδου δεξιάς ηπατικής αρτηρίας με σταδιακή μείωση της αγγειοβρίθειας και της παθολογικής αγγείωσης, κατά τη διάρκεια του εμβολισμού



Εικόνα 4. Αγγειακή ερήμωση και καθήλωση της λιπιοδόλης. Τελική DSA αλλήρειου τρίποδα. Πλήρης εξάλειψη της αγγείωσης. Καθήλωση λιπιοδόλης και παρουσία φυσαλίδων (νέκρωση) 1 ημέρα μετά cTACE



Εικόνα 5. Ανάδειξη αγγειοβριθών εστιών. Καθήλωση(blush) του σκιαγραφικού. Αγγειακή στάση

λοκληρώνεται με έγχυση μικροσφαιριδίων. Η μείωση της ροής εξασφαλίζει για μεγαλύτερο χρόνο την επαφή των καρκινικών κυττάρων με τις χημειοθεραπευτικές ουσίες. Είναι κατάλληλη μέθοδος σε εκτεταμένες βλάβες γιατί η έγχυση γίνεται πιο κεντρικά και η ισχαιμία εγκαθίσταται σε μεγαλύτερο τμήμα του ήπατος.

– Εμβολισμός με ραδιενεργά σφαιρίδια (Transarterial Radioembolization/TARE) με σφαιρίδια από ύαλο Therasphere 20–30 μm ή από ρητίνη Sir-Spheres 20–60 μm. Στόχος είναι η χορήγηση της υπολογισμένης δόσης του ^{90}Y. Τα σφαιρίδια εναποτίθενται στα αγγεία του όγκου απελευθερώνοντας υψηλές δόσεις ακτινοβολίας, ενώ το υγιές ηπατικό παρέγχυμα δεν εκτίθεται. Η ακτινοβολία καταστρέφει τις έλικες του DNA και παράγονται ελεύθερες ρίζες που καθηλώνονται αντιδρώντας με το O_2 σε αερόβιο περιβάλλον, προκαλώντας κυτταρικό θάνατο μέσω απόπτωσης και μιτωτικής καταστροφής. Ο εμβολισμός με ραδιενεργά σφαιρίδια είναι πιο αποτελεσματικός σε περιβάλλον με O_2 και γι' αυτό πρέπει να διατηρείται ικανοποιητική αρτηριακή ροή, σε αντίθεση με τα άλλα είδη εμβολισμού.[13,14]

2.1.2. Ενδείξεις-Αντενδείξεις εμβολισμού. Ενδείξεις εμβολισμού αποτελούν η ραγδαία πρόοδος της ηπατικής νόσου, ενώ παραμένει σταθερή ή απου-

σιάζει εξωηπατική νόσος καθώς και η πρόοδος της ηπατικής νόσου, ενώ ο ασθενής λαμβάνει ανάλογα σωματοστατίνης. Παρουσία συμπτωμάτων που σχετίζονται με το φορτίο της νόσου καθώς και συμπτώματα από την υπερέκκριση ορμονών, που δεν υποχωρούν με τα ανάλογα σωματοστατίνης. Επίσης ο εμβολισμός μπορεί να εφαρμοσθεί για μείωση του ογκολογικού φορτίου, πριν από ηπατεκτομή, μεταμόσχευση ή ablation.

Αντενδείξεις του εμβολισμού αποτελούν η μη αναστρέψιμη διαταραχή πήξης (PLT<50.000, INR>1,4), το ιστορικό σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης σε ιωδιούχο σκιαγραφική ουσία, το επηρεασμένο βιοχημικό profil από υποκείμενο νόσημα (π.χ. κίρρωση, η διήθηση του ηπατικού παρεγχύματος από τις μεταστάσεις σε ποσοστό >75%), η νεφρική ανεπάρκεια και το ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performance status ≥2.[15,16]

2.1.3. Προετοιμασία ασθενούς. Απαραίτητη η ιστολογική διάγνωση και ο απεικονιστικός έλεγχος (μέγεθος μεταστάσεων, αριθμός, εντόπιση, εξωηπατική νόσος). Στη συνέχεια, γίνεται έλεγχος πήξης αίματος και πλήρης βιοχημικός έλεγχος. Μέτρηση σχετικών δεικτών (serum chromogranin A, urine 5-hydroxyindoleacetic acid-5-HIAA) που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την εκτίμηση της ανταπόκρισης στον εμβολισμό και χορήγηση οκτρεοτίδης (250 mg, υποδορίως) πριν τον εμβολισμό, για αποκλεισμό της εκδήλωσης καρκινοειδούς κρίσης.[17]

2.1.4 Επιπλοκές εμβολισμού

– Μετεμβολικό σύνδρομο (postembolization syndrome-PES). Εμφανίζεται στο 80% των ασθενών και εκδηλώνεται με πόνο, πυρετό, ναυτία ή έμετο. Ο ασθενής μπορεί να αισθανθεί ένα μόνο ή και όλα τα συμπτώματα ωστόσο θεωρείται ανεπιθύμητη ενέργεια και όχι επιπλοκή. Σε ήπια μορφή διαρκεί ένα 24ωρο και αντιμετωπίζεται με per os αγωγή ενώ σε βαριά μορφή απαιτείται παραμονή στο νοσοκομείο και iv χορήγηση υγρών, αντιεμετικών και αναλγητικών.
– Καρκινοειδής κρίση (carcinoid crisis). Ενίοτε σε λειτουργικές μεταστάσεις ο εμβολισμός ενδέχεται να προκαλέσει μαζική αιφνίδια έκλυση αγγειοδραστικών πεπτιδίων, που οδηγούν σε καρκινοειδή κρίση. Η καρκινοειδής κρίση είναι δυνητικά απειλητική για τη ζωή και εμφανίζεται με υπόταση ή υπέρταση, σοβαρό flushing, βρογχόσπασμο, αρρυθμία και οξέωση. Η αντιμετώπισή της περιλαμβάνει χορήγηση υγρών και υψηλή δόση ενδοφλέβιας οκτρεοτίδης.
– Απόστημα. Είναι σπάνια επιπλοκή και εμφανίζεται συνήθως 7–10 ημέρες μετά τον εμβολισμό. Παρατηρείται πιο συχνά σε ασθενείς με ιστορικό χολοπεπτικής αναστόμωσης (συχνό σε ασθενείς με NET που έχουν υποβληθεί σε επέμβαση Whipple) ή σε αυτούς με ανεπάρκεια του σφιγκτήρα του Oddi, όπου ακόμα και με προεπεμβατική χορήγηση ισχυρών αντιβιοτικών η πιθανότητα ανάπτυξης αποστήματος ανέρχεται σε 33–86%.
– Άστοχος εμβολισμός. Εμφανίζεται σπάνια, όταν ο εμβολισμός γίνεται με προσοχή και με αυστηρή προσήλωση στην αρτηριακή ανατομία. Σε αυτές τις περιπτώσεις μπορεί να προκληθεί χολοκυστίτιδα, παγκρεατίτιδα, έλκος στομάχου ή 12/λου.
– Ηπατική ανεπάρκεια
– Καρδιοτοξικότητα.

2.1.5 Αποτελέσματα. Η πλήρης υποχώρηση των ορμονικών συμπτωμάτων περιγράφεται στο 90% των περιπτώσεων, ενώ ο περιορισμός τους στο 75–95%. Η βιολογική ανταπόκριση ανέρχεται στο 50–90%.[18] Η μείωση του ογκολογικού φορτίου (μορφολογική-απεικονιστική ανταπόκριση) κυμαίνεται στο 33–80%.[19] Σε διάφορες μελέτες η μέση επιβίωση ασθενών που υποβλήθηκαν σε εμβολισμό ή χημειοεμβολισμό κυμαίνεται από 13 έως 80 μήνες ενώ η πενταετής επιβίωση ανέρχεται σε 32–75%.[20]

Σχετικά με την ανακούφιση του πόνου σε ασθενείς με NET ηπατικές μεταστάσεις, τα αποτελέσματα είναι πτωχά. Η ανακούφιση του πόνου σε αυτούς τους ασθενείς έχει μικρότερη διάρκεια από τον έλεγχο των ορμονικών συμπτωμάτων. Είναι πιθανό ο πόνος να είναι το κυρίαρχο σύμπτωμα όταν υπάρχει μεγάλο ογκολογικό φορτίο και η νόσος έχει εξελιχθεί, κάτι που εξηγεί την περιορισμένη θεραπευτική ανταπόκριση.[21]

Όσον αφορά σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ραδιοεμβολισμό, διάφορες μελέτες αναδεικνύουν υψηλά ποσοστά ανταπόκρισης καθώς και ποσοστά επιβίωσης.[22] Μελέτες που περιλαμβάνουν 30 έως 150 ασθενείς έδειξαν μείωση του ογκολογικού φορτίου σε ποσοστά 50–60% και μέσο χρόνο επιβίωσης 2–6,5 χρόνια.[23,24] Συγκριτικά με τις άλλες ενδαρτηριακές περιοχικές θεραπείες εμφανίζει ήπιο μετεμβολικό σύνδρομο, καλή ανοχή, χαμηλά επίπεδα τοξικότητας και αντικειμενικότητα στον υπολογισμό της δόσης. Επίσης ο ραδιοεμβολισμός μπορεί να εφαρμοσθεί μετά από ενδαρτηριακό εμβολισμό ή χημειοεμβολισμό με μέση επιβίωση 14 μήνες. Μειονεκτήματα είναι η πολυπλοκότητα της επέμβασης και το υψηλό κόστος.

Λίγες μελέτες έχουν διερευνήσει τους παράγοντες που επηρεάζουν την αποτελεσματικότητα των ενδαρτηριακών περιοχικών θεραπειών. Ο ανεγχείρητος πρωτοπαθής όγκος, η κατάληψη >75% του ηπατικού παρεγχύματος από τις ηπατικές μεταστάσεις και η παρουσία εξωηπατικής νόσου αποτελούν δυσμενείς προγνωστικούς παράγοντες.[25] Το μικρό φορτίο όγκου, το γυναικείο φύλο, ο καλά διαφοροποιημένος όγκος και η απουσία εξωηπατικής νόσου σχετίζονται με υψηλά ποσοστά επιβίωσης σε ασθενείς που εφαρμόζεται ραδιοεμβολισμός.[26]

2.2. Θεραπείες κατάλυσης

Ο όρος κατάλυση του όγκου (tumor ablation) αναφέρεται στην άμεση εφαρμογή μη ενεργειακών (χημικών) ή ενεργειακών (θερμικών και μη θερμικών) θεραπειών με στόχο την πλήρη καταστροφή του όγκου. Η εφαρμογή των θεραπειών γίνεται διαδερμικά, διηπατικά με απεικονιστική καθοδήγηση (US, CT, MRI, PET). Τουλάχιστον 1cm πέριξ του όγκου θεωρούμε το ασφαλές όριο για επίτευξη πλήρους κατάλυσης. Η μέγιστη διάμετρος των NET μεταστατικών όγκων που επιλέγονται για αντιμετώπιση με θεραπείες θερμικής κατάλυσης είναι 5 cm. Σε μεγαλύτερες μεταστάσεις μπορεί να προηγηθεί χημειοεμβολισμός (TACE) ή ενδαρτηριακή έγχυση χημειοθεραπευτικών ουσιών (TACP) με σκοπό τη μείωση του μεγέθους τους.

Κατάλυση με χρήση ραδιοσυχνοτήτων (radiofrequency ablation - RFA). Δημιουργείται κλειστό ηλεκτρικό κύκλωμα με υψηλής συχνότητας εναλλασσόμενο ηλεκτρικό ρεύμα. Το κύκλωμα δημιουργείται από γεννήτρια παραγωγής υψηλής συχνότητας εναλλασσόμενου ηλεκτρικού ρεύματος (ραδιοσυχνότητες), το ηλεκτρόδιο, τα pads γείωσης και τον ασθενή. Η ενέργεια των ραδιοσυχνοτήτων που εκπέμπονται από το άκρο του ηλεκτροδίου, προκαλεί ανακίνηση των ιόντων στον ιστό-στόχο παράγοντας θερμότητα. Η παραγόμενη θερμότητα μεταδίδεται ομοιογενώς προς όλες τις κατευθύνσεις. Η ισχύς προσαρμόζεται αυτόματα, ώστε η θερμοκρασία μέσα στον όγκο να παραμένει σταθερή. Όταν η θερμοκρασία υπερβεί τους 50 °C οι πρωτεΐνες καταστρέφονται και αρχίζει η πηκτική νέκρωση. Πάνω από τους 60 °C επέρχεται ο κυτταρικός θάνατος. Θερμοκρασίες υψηλότερες από 100 °C προκαλούν σχηματισμό αέρα (ανθρακοποίηση-carbonization) που μειώνει το θεραπευτικό αποτέλεσμα και καίει τα παρακείμενα όργανα.[27–29]

Μικροκύματα (MWA). Χρησιμοποιείται μία κεραία (antenna), η οποία προωθείται μέσα στον όγκο. Η κεραία συνδέεται με γεννήτρια μικροκυμάτων. Τα υψηλής συχνότητας ηλεκτρομαγνητικά κύματα (915 MHz ή 2,45 GHz) που εκπέμπονται από το άκρο της κεραίας, προκαλούν ανακατάταξη των μορίων (κυρίως του ύδατος). Εκλύεται έτσι αυξημένη κινητική ενέργεια και κατά συνέπεια αύξηση της θερμοκρασίας. Με την αύξηση της θερμοκρασίας επέρχεται πηκτική νέκρωση και ο όγκος καταστρέφεται από άμεση υπερθερμική βλάβη. Ιστοί με αυξημένη περιεκτικότητα σε ύδωρ (όπως οι όγκοι) ανταποκρίνονται ιδιαίτερα στην εφαρμογή μικροκυμάτων. Τα μικροκύματα συγκριτικά με τις ραδιοσυχνότητες παρουσιάζουν κάποια πλεονεκτήματα:

– Γρήγορη αύξηση θερμοκρασίας
– Μεγαλύτερη ζώνη κατάλυσης
– Ομοιογενή ζώνη κατάλυσης
– Λιγότερη εξάρτηση από τη σύσταση του όγκο
– Απουσία φαινομένου heat sin
– Δεν χρειάζεται γείωση.

Έτσι, συνήθως 2–5 λεπτά αρκούν για την ολοκλήρωση της θεραπείας, κάτι που ενισχύει την αποτελεσματικότητα της μεθόδου και μειώνει τον

χρόνο θεραπείας. Ωστόσο, μειονέκτημα αποτελεί η αδυναμία πρόβλεψης του σχήματος και του μεγέθους της ζώνης κατάλυσης, καθώς και τεχνικά προβλήματα στην παραγωγή τόσο υψηλής ενέργειας μικροκυμάτων.

Κρυοθεραπεία (Cryoablation). Μέσω της βελόνας προωθείται argon gas με υψηλή πίεση. Το αέριο καταψύχει την άκρη της βελόνας και ταυτόχρονα καταψύχονται και οι πέριξ ιστοί εξ επαφής και διά απαγωγής. Ακολούθως μέσω της βελόνας προωθείται helium gas, που θερμαίνει το άκρο της και προκαλεί τήξη στους πέριξ ιστούς. Η κρυοθεραπεία βασίζεται στην αρχή ότι οι πολύ χαμηλές θερμοκρασίες (≤50 °C) προκαλούν κυτταρικό θάνατο. Η ψύξη και η τήξη των ιστών οδηγεί σε κυτταρικό θάνατο με διαφορετικούς μηχανισμούς. Η αρχική ψύξη οδηγεί σε ενδοκυττάριο σχηματισμό πάγου που καταλήγει σε καταστροφή της κυτταρικής μεμβράνης και κυτταρικό θάνατο. Οι κρύσταλλοι πάγου προκαλούν βλάβη στο ενδοθήλιο των αγγείων, που καταλήγει σε ισχαιμική υποξία.

Μη αναστρέψιμη ηλεκτροδιάτρηση (Irreversible electroporation – IRE). Πρόκειται για μη θερμική τεχνική κατάλυσης. Χρησιμοποιεί πολλαπλά ηλεκτρόδια για χορήγηση υψηλής τάσης (2–3 KV) ηλεκτρικών παλμών που διαρκούν κλάσματα του δευτερολέπτου (70–100 μm). Οι επαναλαμβανόμενοι ηλεκτρικοί παλμοί δημιουργούν οπές στην κυτταρική μεμβράνη. Αρχικά η βλάβη είναι αναστρέψιμη, αλλά μονιμοποιείται μετά από ένα χρονικό διάστημα, που οδηγεί στην κυτταρική απόπτωση. Η μέθοδος εξασφαλίζει τη δημιουργία καλώς περιγεγραμμένης και με σαφή όρια ζώνης κατάλυσης. Επειδή δεν χρησιμοποιείται θερμική ενέργεια, οι παρακείμενοι ιστοί δεν τραυματίζονται. Είναι ασφαλής τεχνική για θεραπεία όγκων που εντοπίζονται κοντά σε αγγεία ή χοληφόρα. Όμως η ταυτόχρονη χρήση πολλαπλών παράλληλων βελονών την καθιστά τεχνικά δύσκολη και ακριβή θεραπεία. Επίσης είναι απαραίτητη η γενική αναισθησία με ουσίες που παραλύουν τους μυς, καθώς οι ηλεκτρικοί παλμοί κατά τη διάρκεια της θεραπείας μπορεί να προκαλέσουν μυϊκούς σπασμούς και αρρυθμία.

2.2.1 Ενδείξεις-Αντενδείξεις θεραπείας κατάλυσης. Ενδείξεις αποτελούν η συμπληρωματική θεραπεία μετά από χειρουργική εκτομή ηπατικών μεταστάσεων, η θεραπεία ανεγχείρητων αλλοιώσεων και η θεραπεία διάσωσης (salvage therapy) επί αποτυχίας όλων των προηγούμενων θεραπειών.[30] Αντενδείξεις αποτελούν οι μη αναστρέψιμες διαταραχές πήξης, η εκτεταμένη νόσος, η αδυναμία εύρεσης ασφαλούς οδού διαδερμικής διηπατικής πρόσβασης και η ανατομική εντόπιση.

2.2.2 Επιπλοκές θεραπείας κατάλυσης

– Απόστημα
– Πόνος
– Χολόρροια
– Αιμορραγία
– Διάτρηση παρακείμενου οργάνου
– Πνευμοθώρακας
– Παροδική ηπατική ανεπάρκεια
– Πλευριτική συλλογή
– Εμφύτευση καρκινικών κυττάρων.

Οι ραδιοσυχνότητες έχουν χαμηλό ποσοστό μειζόνων επιπλοκών (3,5%). Ενώ τα μικροκύματα έχουν ελαφρώς αυξημένο ποσοστό επιπλοκών συγκριτικά με τις ραδιοσυχνότητες (4,6%). Η πιο συχνή μείζων επιπλοκή είναι η αιμορραγία.[31,32] Ο κίνδυνος επιπλοκών με την κρυοθεραπεία είναι μεγαλύτερος (29%).[33] Μία ιδιαίτερη επιπλοκή της μεθόδου είναι το cryoshock. Εμφανίζεται λόγω της απελευθέρωσης κυτοκινών και χαρακτηρίζεται από πυρετό, ταχυκαρδία και ταχύπνοια. Το ποσοστό επιπλοκών της IRE (Irreversible electroporation) ανέρχεται σε 16%. Η πιο συχνή επιπλοκή είναι ο πνευμοθώρακας και η θρόμβωση της πυλαίας φλέβας.[34]

3. Αποτελέσματα

Οι ραδιοσυχνότητες χρησιμοποιούνται ευρέως σήμερα για τη θεραπεία των ηπατικών μεταστάσεων συμπεριλαμβανομένων αυτών από κολο-ορθικό καρκίνο, νευροενδοκρινείς όγκους και καρκίνο του μαστού. Η πλήρης υποχώρηση των ορμονικών συμπτωμάτων περιγράφεται στο 71–95% για διάστημα 8–10 μήνες. Η βιολογική ανταπόκριση ανέρχεται στο 65% ενώ η μέση επιβίωση ασθενών που υποβλήθηκαν σε ραδιοσυχνότητες

ανέρχεται σε 18 μήνες. Οι Berber et al εκτίμησαν τον ρόλο των ραδιοσυχνοτήτων σε ασθενείς με καρκινοειδές σύνδρομο καθώς και άλλες NET ηπατικές μεταστάσεις (234 όγκοι σε 34 ασθενείς). Τα συμπτώματα βελτιώθηκαν στο 95% των ασθενών, ενώ παρατηρήθηκε πλήρης έλεγχος των συμπτωμάτων στο 80% των ασθενών (τα αντίστοιχα ποσοστά ανταπόκρισης με χειρουργική εξαίρεση ήταν 90% και με ανάλογα σωματοστατίνης 50–88%).[35] Στο διάστημα παρακολούθησης των ασθενών (1,6 χρόνια) παρατηρήθηκε τοπική πρόοδος της νόσου στο 26% των ασθενών, ενώ σε 41% παρέμεινε σταθερή. Οι Elvin et al απέδειξαν τοπική πρόοδο της νόσου στο 10% των ασθενών σε διάστημα παρακολούθησης 3,2 χρόνια.[36]

Τα αποτελέσματα των μικροκυμάτων στις ηπατικές μεταστάσεις είναι πολύ ενθαρρυντικά. Οι Shibata et al σύγκριναν τα μικροκύματα με τη χειρουργική εξαίρεση και βρήκαν παρόμοια ποσοστά επιβίωσης (71%, 57%, 14% για τον 1ο, 2ο και 3ο χρόνο με τα μικροκύματα και 69%, 56% και 23%, αντιστοίχως, με τη χειρουργική εξαίρεση).[37] Οι Tanaka et al ανακοίνωσαν ίδια ποσοστά επιβίωσης και υποτροπής σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μικροκύματα και σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μικροκύματα και ακολούθως χειρουργική εξαίρεση.[38] Οι Groeschi et al σε μελέτη 61 ασθενών με NET ηπατικές μεταστάσεις που αντιμετωπίστηκαν με μικροκύματα ανακοίνωσαν πλήρη κατάλυση των όγκων σε ποσοστό 97% των ασθενών. Δεν παρατήρησαν στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς το ποσοστό των επιπλοκών και την επιβίωση συγκριτικά με τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική εξαίρεση των μεταστάσεων.[39] Το ποσοστό όμως τοπικής υποτροπής ήταν υψηλότερο στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με μικροκύματα.

Τα δεδομένα για την κρυοθεραπεία στις ηπατικές μεταστάσεις είναι περιορισμένα, γιατί λίγα κέντρα εφαρμόζουν την τεχνική. Οι Seifert et al ανακοίνωσαν τα αποτελέσματα της κρυοθεραπείας σε 13 ασθενείς με NET ηπατικές μεταστάσεις. 12 ασθενείς (93%) είχαν πλήρη κατάλυση των όγκων, χωρίς πρόοδο της νόσου στο follow up ενώ 7 ασθενείς (58%) με συμπτώματα από την υπερέκκριση ορμονών, είχαν ικανοποιητικά αποτελέσματα.[40] Οι Bilchic et al σε μελέτη με 19 ασθενείς, όπου εφαρμόσθηκε κρυοθεραπεία και αφαίρεση του πρωτοπαθούς όγκου, αναφέρουν υποχώρηση των συμπτωμάτων και βιολογική ανταπόκριση.[41] Και στις δύο μελέτες μετά την κρυοθεραπεία παρατηρήθηκε διαταραχή του μηχανισμού της πήξης, που συχνά απαιτούσε μεταγγίσεις.

Τέλος όσον αφορά στα αποτελέσματα της IRE (Irreversible electroporation), οι Thomson et al ανακοίνωσαν αποτελεσματικότητα της Ire σε ποσοστό 67% σε 45 μεταστατικές αλλοιώσεις από κολο-ορθικό καρκίνο, νευροενδοκρινείς όγκους και καρκίνο του μαστού.[42] Οι Kingham et al εκτίμησαν τα αποτελέσματα της μεθόδου σε 28 μεταστατικές αλλοιώσεις και ανέφεραν ποσοστό αποτυχίας 7,5% και χρονικό διάστημα έως την εμφάνιση της υποτροπής 66–230 ημέρες.[43] Αν και υπάρχουν περιορισμένες μελέτες φαίνεται ότι η Ire είναι ασφαλής και αποτελεσματική μέθοδος για την αντιμετώπιση NET ηπατικών μεταστάσεων, κυρίως δε, όταν γειτνιάζουν με αγγεία ή χοληφόρα.

4. Συμπέρασμα

Η Επεμβατική Ακτινολογία προσφέρει πολλές θεραπευτικές επιλογές στη διαχείριση των NET ηπατικών μεταστάσεων. Ο ρόλος της είναι ο έλεγχος των συμπτωμάτων και ο έλεγχος της τοπικής νόσου στις ανεγχείρητες περιπτώσεις. Η συμβολή της έχει αποδειχθεί από πληθώρα αναδρομικών μελετών. Η απουσία ωστόσο από τη βιβλιογραφία μεγάλων τυχαιοποιημένων μελετών περιορίζει τη δυνατότητα εξαγωγής ασφαλών συμπερασμάτων σχετικά με την αποτελεσματικότητα των διαφόρων μεθόδων συγκριτικά καθώς και με την επίδρασή τους στην επιβίωση των ασθενών. Τα αποτελέσματα κλινικών προοπτικών μελετών θα καθορίσουν τον τρόπο, που ιδανικά θα συμμετέχει η επεμβατική ακτινολογία στην πολυμέτωπη αντιμετώπιση των NET ηπατικών μεταστάσεων. Εν αναμονή ενός evidence-based θεραπευτικού πρωτοκόλλου, θα πρέπει να αναγνωρίζεται ως ισχυρό όπλο στη θεραπεία των NET ηπατικών μεταστάσεων και να συμμετέχει ενεργά σε αυτό.

Βιβλιογραφία

1. Biku JJ, Brian RD. Treatment options for unresectable neuroendocrine liver metastases. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2012, 6:357–369
2. Orgera G, Krokidis M, Cappucci M et al. Current status of interventional radiology in the management of gastro-enteropancreatic neuroendocrine tumors (GER-NETs). *Cardiovasc Intervent Radiol* 2015, 38:13–24
3. Peng L, Xu Z, Jie L et al. Retrospective analysis of interventional treatment of hepatic metastasis from gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Chin J Cancer Res* 2017, 29:581–586
4. Toole O, Hentic O, Corcos O et al. Chemotherapy for gastroenteropancreatic endocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2004, 80(Suppl 1):79–84
5. Vogl JT, Emam A, Naguib NN et al. How effective are percutaneous liver directed therapies in patients with non-colorectal liver metastases. *Viszeraimedizin* 2015, 31:406–413
6. Dodd GD, Soulen MC, Kane RA et al. Minimally invasive treatment of malignant hepatic tumors: at the threshold of a major breakthrough. *Radiographics* 2000, 20:9–27
7. Sullivan KL. Hepatic artery chemoembolization. *Semin Oncol* 2002, 29:145–151
8. Anlman H, Nilsson O, Olausson M. Interventional treatment of the carcinoid syndrome. *Neuroendocrinology* 2004, 80 Suppl 1:67–73
9. Valdamudi V. Case Report: Bland hepatic embolization for metastatic rectal neuroendocrine tumors. *Endovascular today* 2018, Suppl:11–12
10. Molvar C, Lipnik A, Brown D et al. Transarterial treatment of liver metastatic neuroendocrine tumors. *Endovascular today* 2018:87–91
11. Lewis AL, Gonzalez MV, Lloyd AW et al. Dc bead: in vitro characterization of a drug delivery device for transarerial chemoembolization. *J Vasc Interv Radiol* 2006, 17:335–342
12. Varela M, Real MI, Burrel M et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and pharmacokinetics. *J Hepatol* 2007, 46:474–481
13. Murthy RN , Kamat P, Nunez R et al. Ytrium-90 microspheres radioembolotherapy of heratic metastatic neuroedocrine after hepatic arterial embolization. *J Vasc Interv Radiol* 2008, 19:145–151
14. Gaba RC , Mendoza-Elias N, Morrison JD et al. Decision making for selection of transarterial locoregional therapy of metastatic neuroendocrine tumors. *Semin Interv Radiol* 2017, 34:101–108
15. Petre NE. Carcinoid and Neuroendocrine Tumors: Intra-arterial Therapies. *Interv Oncol* 2015, 9:140–151
16. Kim W, Clark TW, Baum RA, et. al. Risk factors for liver abscess formation after hepatic chemoembolization. *J Vasc Interv Radiol* 2001, 12:965–968
17. Sanjay G. Intrarterial liver directed therapies for neuroendocrine hepatic metastases. *Semin Intervent Radiol* 2013, 30:28–38
18. Sofocleous CT, Petre EN, Gonen M et al. Factors affecting peroprocedural morbidity and mortality and long term patient survival after arterial embolization of hepatic neuroendocrine metastases. *J Vasc Interv Radiol* 2014, 25:22–30
19. Engelman ES, Leon-Ferre R, Naraev BG et al. Comparison of transarterial liver directed therapies for low grade metastatic neuroendocrine tumors in a single institution. *Pancreas* 2014, 43:219–225
20. Ruutiainen AT, Soulen MC, Tuite CM et al. Chemoembolization and bland embolization of neuroedocrine tumors metastases to the liver. *J Vasc Interv Radiol* 2007, 12(07):847–855
21. Brown KT, Koh BY, Brody LA et al. Particle embolization of hepatic neuroedocrine metastases for control of pain and hormonal symptoms. *J Vasc Interv Radiol* 1999, 10:397–403
22. King J, Quinn R, Glenn DM et al. Radioembolization with selective internal radiation microspheres for neuroendocrine liver metastases. *Cancer* 2008, 113:921–929
23. Memon K, Lewandowski RJ, Mulcahy MF et al. Radioembolization for neuroendocrine liver matastases: safety, imaging and long term outcomes. *Int J Radiol Oncol Biol Phys* 2019, 83:887–884
24. Marthy R. Kamat P, Nunez R et al. Ytrium-90 microsphere radioembolotherapy of hepatic metastatic neuroendocrine carcinomas after hepatic arterial embolization. *J Vasc Interv Radiol* 2008, 19:145–151
25. Gupta S, Johnson MM, Murthy R et al. Hepatic arterial embolization and chemoembolization for the treatment of patients with metastatic neuroendocrine tumors: variables affecting response rates and survival. *Cancer* 2005, 104:1590–1602
26. Saxena A, Chua TC, Bester L et al. Factors predicting response and survival after Ytrium-90 radioembolization of unresectable neuroendocrine tumor liver metastases: a critical appraisal of 48 cases. *Ann Surg* 2010, 251:910–916
27. Ryan J, Willatt J, Majdalany SB et al. Ablation techniques for primary and metastatic liver tumors. *World J Hepatology* 2016 28, 8:191–199
28. Shuichiro S, Koki S, Ryosuke T et al. Percutaneous ablation for Hepatocellular carcinoma. Comparison of various ablation techniques and surgery. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2018 Article ID4756147
29. Iannitti AD, Dupuy ED, William W et al. Hepatic Radiofrequency Ablation. *Arch Surg* 2002, 137:422–427
30. Mohan H, Nicholson P, Winter DC et al. Radiofrequency ablation for neuroendocrine liver metastases: A Systematic Review. *J Vasc Interv Radiol* 2015, 26:935–942
31. Koda M, Murawaki Y, Hirooka Y et al. Complications of radiofrequency ablation for Hepatocellular Carcinoma in a multicenter study. An analysis of 16346 treated nodules in 13.283 patients. *Hepatol Res* 2012, 42:1058–1064
32. Lahat E, Eshkenazy R , Zende A et al. Complications after percutaneous ablation of liver tmors :a systematic review. *Hepatobilliary Surg Nutr* 2014, 3:317–323

33. Adam R, Hagopian EJ, Linhares M et al. A comparison of percutaneous cryosurgery and percutaneous radiofrequency for unresectable hepatic malignancies. *Arch Surg* 2002, 137: 1332–1339
34. Scheffer HJ, Nielsen K, de Jong MC et al. Irreversible electroporation for non thermal tumor ablation in the clinical setting: a systemic review of safety and efficacy. *J Vasc Interv Radiol* 2014, 25:997–1011
35. McDermott S, FFR RCSI and Gervais A et al. Radiofrequency ablation of liver tumors. *Semin Intervent Radiol* 2013, 50:49–55
36. Elvin A, Skogseid B, Hellman P. Radiofrequency ablation of neuroendocrine liver metastases. *Abdom Imaging* 2005, 30:427–434
37. Shibata T, Niinobu T, Ogata N et al. Microwave coagulation therapy for multiple hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Cancer* 2000, 89:276–284
38. Tanaka K, Shimada H, Nagano Y et al. Outcome after hepatic resection versus compined resection and microwave ablation for multiple bilobar colorectal metastases to the liver. *Surgery* 2006, 139:263–273
39. Groeschi RT, Pilgrim CH, Hanna EM et al. Microwave ablation for hepatic malignancies:a multi institutional analysis. *Ann Surg* 2013, 259:1195–1200
40. Seifert JK, Cozzi PJ, Morris DL. Cryotherapy for neuroendocrine liver metastases. *Semin Surg Oncol* 1998, 14:175–183
41. Bilchik J A, Sarantou T, Foshag JL et al. Cryosurgical palliation of metastatic neuroendocrine tumors resistant to conventinal therapy. *Surgery* 1997, 122:1040–1047
42. Thomson KR, Cheung W, Ellis SJ et al. Investigation of the safety of irreversible electroporation in humans. *J Vasc Inervent Radiol* 2011, 22:611–621
43. Kingman TP, Karkar AM, D'Angelica MI et al. Ablation of perivascular hepatic malignant tumors with irreversible electroporation. *J Am Coll Surg* 2012, 215:379–387

Ιατρική 2020, 109(1):51 – 56

Καρκινώματα κύστης θυρεογλωσσικού πόρου

Ευ. Κανιούρα,[1] Γ. Πάλλης,[2] Μ. Σταματάκος[3]

[1]ΩΡΛ Κλινική, 251 ΓΝ Αεροπορίας, [2]Α΄ Πανεπιστημιακή ΩΡΛ Κλινική, ΓΝ Ιπποκράτειο, Αθήνα, [3]Χειρουργική Κλινική, ΝΜ Μολάων, Γενικό Νοσοκομείο Λακωνίας

ΠΕΡΙΛΗΨΗ *Η κύστη θυρεογλωσσικού πόρου σχηματίζεται λόγω μη εκφύλισης της οδού διαμέσου της οποίας κατέρχεται ο θυρεοειδής αδένας στην τελική του θέση. Οι κύστεις θυρεογλωσσικού πόρου είναι κατά κανόνα ασυμπτωματικές για αυτό και συχνά παραμένουν αδιάγνωστες. Μόνο 1% των παθολογιών που αναδεικνύονται σε αυτές είναι καρκινώματα. Συνήθως η διάγνωση τίθεται μετεγχειρητικά, αν και προσεκτική ψηλάφηση του ύποπτου μορφώματος σε συνδυασμό με το ατομικό αναμνηστικό του ασθενούς και τη διενέργεια FNA στο μόρφωμα θα μπορούσαν να βοηθήσουν την προεγχειρητική διάγνωση. Διεγχειρητικά, η διενέργεια ταχείας βιοψίας στο υπό εξέταση μόρφωμα αναφέρεται ότι συμβάλλει στη διάγνωση. Η θεραπεία είναι αδιαμφισβήτητα χειρουργική και περιλαμβάνει τη χειρουργική εξαίρεση με τη μέθοδο Sistrunk. Αναλόγως των ενδείξεων επιπλέον θυρεοειδεκτομή ή τραχηλικός λεμφαδενικός καθαρισμός μπορούν να συμπεριληφθούν στο χειρουργικό πλάνο. Επίσης, θεραπευτικά έχει αναφερθεί η μετεγχειρητική καταστολή παραγωγής TSH με λεβοθυροξίνη. Σπάνια αναφέρονται στη βιβλιογραφία επιπλοκές. Παρόλ' αυτά συνεχής και προσεκτικός επανέλεγχος των ασθενών θεωρείται επιτακτικός ως προς την έγκαιρη διάγνωση μεταστατικών εστιών. Λίγες είναι οι περιπτώσεις καρκινώματος κύστης θυρεογλωσσικού πόρου που έχουν αναφερθεί σε παιδιά καθιστώντας επισφαλή την εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με τη σωστή αντιμετώπιση αλλά και διάγνωση της νόσου σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.*

Λέξεις ευρετηρίου Καρκίνος, θυρεογλωσσικός πόρος, κύστη, θεραπεία.

Αλληλογραφία: Μ. Σταματάκος, Έλος, 230 55 Δήμος Ευρώτα, Λακωνία
e-mail: mixalislak@gmail.com

Iatriki 2020, 109(1):51 – 56

Carcinomas arising in thyroglossal duct remnants or cysts

E. Kanioura,[1] G. Pallis,[2] M. Stamatakos[3]

[1]Department of ENT, 251 Airforce General Hospital, Athens, [2]1st Department of ENT, University of Medicine, General Hospital Ippokrateio, Athens, [3]Department of Surgery, Nursing Unit of Molaoi, General Hospital of Lakonia, Greece

ABSTRACT *A thyroglossal duct is formed when the tract between the thyroid gland and its point of origin fails to obliterate. Thyroglossal ducts usually remain asymptomatic and therefore undetected. Only 1% of the pathologies occurring to these entities prove to be carcinomas. The above characteristics make diagnosis and treatment quite challenging and difficult. Diagnosis is most of the times set postoperatively, although careful examination of the mass via palpation, personal history of the patient and FNA test of the mass could be help in the preoperative diagnosis. Intraoperative pathological exam of a frozen section of a mass has also been reported as a means of diagnosis. Treatment is undeniably surgical, including the Sistrunk procedure. According to specific indications thyroidectomy or neck dissection is applied. Postoperatively, TSH suppression via levothyroxine is recommended by few clinicians. Complications have only rarely been reported in the literature. Despite that, continuous and careful follow-up is compulsory in order to detect possible metastatic lesions upon appearance. Very few cases of thyroglossal duct cyst carcinomas have been reported in children making it difficult to extract safe conclusions about optimal treatment and diagnosis techniques in this age group.*

Key words Carcinoma, thyroglossal duct, cyst, treatment.

Corresponding author: M. Stamatakos, Elos, GR-230 55 Municipality of Eurotas, Greece
e-mail: mixalislak@gmail.com

1. Εισαγωγή

Ο θυρεογλωσσικός πόρος είναι η δίοδος διαμέσου της οποίας ο θυρεοειδής αδένας κατέρχεται από την οπίσθια περιοχή της γλώσσας στην τελική του θέση.[1–11] Ο πόρος αυτός επενδύεται από επιθήλιο[2,3,9–12] του οποίου η αποτυχία εκφύλισης δημιουργεί τη θυρεογλωσσική κύστη,[2,3] ως αποτέλεσμα σταδιακής συσσώρευσης εκκρίσεων μέσα στον πόρο.[5] Τα υπολείμματα του θυρεοειδούς πόρου ή οι κύστες συνήθως παραμένουν ασυμπτωματικά και συνεπώς μη ανιχνεύσιμα.[5] Μόνο το 1% του συνόλου των παθολογικών καταστάσεων που εμφανίζονται σε αυτές τις οντότητες αποδεικνύεται ότι είναι καρκίνωμα.[4,6,12–17]

Η βέλτιστη θεραπεία και η σωστή τελική διάγνωση στις μάζες της μέσης γραμμής του τραχήλου είναι συχνά πρόκληση. Όσον αφορά στη σπανιότητα των καρκινωμάτων του θυρεογλωσσικού πόρου, ο κλινικός ιατρός θα πρέπει να έχει μεγάλη υποψία για να τα διαγνώσει. Αυτός είναι ο λόγος για τον οποίο μέσω αυτής της βιβλιογραφικής αναφοράς επιδιώκουμε να γίνει ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και να προκύψει ένα συμπέρασμα σχετικά με τους τρόπους διάγνωσης και θεραπείας των καρκινωμάτων που εμφανίζονται σε υπολείμματα ή κύστεις θυρεογλωσσικού πόρου.

2. Μεθοδολογία

Η αναζήτηση της βιβλιογραφίας έγινε μέσω του PubMed. Ως λέξεις-κλειδιά χρησιμοποιήθηκαν οι αγγλικοί όροι: carcinoma, cancer, malignancy και thyroglossal duct cyst, μεμονωμένα ή σε όλους τους πιθανούς συνδυασμούς μεταξύ τους. Το χρονικό όριο αναζήτησης περιέλαβε άρθρα από την ημερομηνία έναρξης καταχωρήσεων στη βάση δεδομένων έως και τις 4/10/2019. Στο τέλος της αναζήτησης και μετά από απομάκρυνση των κοινών αποτελεσμάτων από τις ανωτέρω αναζητήσεις συγκεντρώθηκαν 985 άρθρα. Με χρήση του φίλτρου "Human" παρέμειναν 930 καταχωρήσεις. Στη συνέχεια έγινε εξαίρεση άρθρων με βάση τον τίτλο, όπου απέμειναν 326. Ακολούθως εξαιρέθηκαν τα κείμενα που δεν ήταν γραμμένα στην αγγλική γλώσσα, οδηγώντας στην παραμονή 255 κειμένων. Η διαλογή συνεχίστηκε σύμφωνα με το περιεχόμενο του κειμένου της περίληψης των άρθρων και κατέληξαν να μείνουν 213. Έπειτα αναζητήθηκε ποια άρθρα ήταν προσβάσιμα στο διαδίκτυο ή σε βιβλιοθήκες χωρίς πληρωμή αντιτίμου, με αποτέλεσμα να συλλεχθούν 56 άρθρα. Από αυτά, η ανάγνωση ολόκληρου του κειμένου ανέδειξε μόνο 44 άρθρα με αντικείμενο συναφές με το περιεχόμενο της μελέτης μας.

3. Διάγνωση

Η πλειονότητα των περιπτώσεων που αναφέρονται σε καρκίνωμα του θυρεογλωσσικού πόρου (ΚΘΠ) έδειξε ότι η διάγνωση τίθεται μετεγχειρητικά μέσω παθολογοανατομικής εξέτασης του δείγματος που αφαιρείται κατά την επέμβαση.[1,10,14–26] Η προσεκτική προεγχειρητική ψηλάφηση της μάζας σε συνδυασμό με το ατομικό ιστορικό του ασθενούς και μια σειρά διαγνωστικών εξετάσεων θα μπορούσε να δώσει μερικές ενδείξεις για ένα πιθανό ΚΘΠ. Πιο συγκεκριμένα, η ψηλάφηση της μάζας δίνει πληροφορίες για το μέγεθός της, τη σκληρότητά της, την ύπαρξη άλλων μορφωμάτων στην περιοχή του τραχήλου και την κατάσταση του θυρεοειδούς αδένα. Μια μάζα που αναπτύσσεται σε μέγεθος ή είναι πολύ μεγάλη,[2,11,14,17,23,26–30] σκληρή κατά την ψηλάφηση[1,2,17,27–29,31,32] και συνυπάρχει με άλλα μορφώματα στην περιοχή του τραχήλου (π.χ. τραχηλικοί λεμφαδένες)[27–29,31,32] αυξάνει την υποψία ύπαρξης καρκινώματος. Ωστόσο, διαμάχη περιβάλλει τη χρήση του μεγέθους του μορφώματος ή την αλλαγή του μεγέθους του για τη διάγνωση, καθώς ορισμένοι συγγραφείς θεωρούν ότι είναι ελάχιστα χρήσιμο στην πρόβλεψη κακοήθειας.[4,20,21] Όσον αφορά στο ιστορικό του ασθενούς, φαίνεται ότι το φύλο και η ηλικία καθώς και το ιστορικό ακτινοβόλησης στην περιοχή παίζουν ρόλο στην προεγχειρητική διάγνωση. Παράγοντες που φαίνεται να σχετίζονται με την εμφάνιση ΚΘΠ είναι η ηλικία άνω των 40 ετών[3–6,8,10-12,14,19,22] το θήλυ φύλο[3–6,10,11, 13,14,16,19,22,33] και το ιστορικό ακτινοβόλησης στην περιοχή του τραχήλου.[21] Παρά τα όσα αναφέρονται παραπάνω, η ηλικία δεν έχει πάντοτε μεγάλη αξία στη διάγνωση, αλλά μόνο ενδεικτική μπορεί να είναι για την εμφάνιση ΚΘΠ,

καθώς τα περιστατικά με ΚΘΠ έχουν αναφερθεί σε ηλικίες από 6 έως 84 ετών.[2,7,14,19] Παραδόξως, η χρησιμότητα του χρόνου ύπαρξης της μάζας δεν φαίνεται να είναι σημαντική, καθώς οι βιβλιογραφικές αναφορές κάνουν λόγο για εμφάνιση μορφώματος από 7 ημέρες έως 40 χρόνια προ της διάγνωσης.[1,3,11,19] Άλλα πιο σπάνια συμπτώματα των ασθενών με ΚΘΠ είναι το βράγχος φωνής,[19,24] η δυσφαγία,[5,19,29] το άλγος,[19,24] η απώλεια βάρους,[19] το αίσθημα πνιγμονής,[5,19] το αισθητικό πρόβλημα που προκαλεί η παρουσία της μάζας,[34,35] η δύσπνοια[29] και η δυσφωνία.[5] Η πλειονότητα των ασθενών παρουσιάζει ασυμπτωματική διόγκωση της μέσης γραμμής του τραχήλου.[3–6,8,11,13,19,22]

Οι διαγνωστικές εξετάσεις που χρησιμοποιήθηκαν στις αναφερθείσες περιπτώσεις περιλαμβάνουν την ακτινογραφία θώρακος ώστε να αποκλειστούν πιθανές απομακρυσμένες μεταστάσεις ή η ύπαρξη πρωτοπαθούς εστίας,[3,6,20,21] την απεικόνιση του θυρεοειδούς για να ελεγχθεί η θέση του ή η πιθανότητα συνυπάρχουσας θυρεοειδοπάθειας,[8,14,20,21] τη βιοψία διά λεπτής βελόνης (FNA) με σκοπό να εξεταστεί κυτταρολογικά το υγρό της κύστης του θυρεογλωσσικού πόρου (σε περίπτωσης που αυτή υπάρχει),[6,11,13,20–22,27,32–34] το υπερηχογράφημα τραχήλου προς διαφοροδιάγνωση κυστικής από συμπαγή μάζα[5,8,14,22,27,30,33,34,36,37] και τέλος η αξονική τομογραφία τράχηλου για να προσδιοριστεί η πιθανότητα ύπαρξης όγκου ή λεμφαδενοπάθειας στην περιοχή.[5,8,14,24,27,29,30,34] Η χρήση της FNA συνιστάται από κάποιους συγγραφείς ώστε να τεθεί έγκυρη προεγχειρητική διάγνωση των ΚΘΠ,[11,14,20,33,28–30] αν και μόνο στο 66% των περιπτώσεων στις οποίες διενεργείται FNA εκτιμάται ότι γίνεται έγκυρη διάγνωση.[25] Η μέτρηση των TSH, T3, PBI και ασβεστίου στο αίμα έχει αναφερθεί μόνο σε ένα άρθρο,[20] επομένως δεν είναι ασφαλές να εξαχθούν συμπεράσματα σχετικά με τη χρήση τους στην πρόβλεψη ύπαρξης ΚΘΠ.

Συμπερασματικά, υπάρχουν λίγες δοκιμασίες οι οποίες δύναται να χρησιμοποιηθούν ειδικά για την προεγχειρητική διάγνωση ενός ΚΘΠ. Παρά το γεγονός ότι ο συνδυασμός του ιστορικού του ασθενούς και η προσεκτική ψηλάφηση της μάζας μαζί με διενέργεια FNA θα μπορούσε να έχει μεγάλη αξία στο να τεθεί η υποψία ύπαρξης κακοήθειας στην περιοχή.

4. Διαφορική διάγνωση

Η διαφορική διάγνωση των μορφωμάτων της μέσης γραμμής του τραχήλου περιλαμβάνει τις καλοήθεις κύστεις[1,7,10,18] ή τα συρίγγια[35] του θυρεογλωσσικού πόρου, τις φλεγμονές της θυρεογλωσσικής οδού[1,20] που μπορεί να οδηγήσουν στη δημιουργία αποστημάτων,[5] τις καλοήθεις παθήσεις του θυρεοειδούς (π.χ. κυστική θυρεοειδίτιδα Hashimoto),[26] το καρκίνωμα του θυρεοειδούς,[26] τις ουλές από προηγούμενη επέμβαση στην περιοχή,[20] το καλόηθες οίδημα των λεμφογαγγλίων,[14] τις δερματικές κύστεις,[14] τον έκτοπο θυρεοειδή αδένα,[8,14,19,26] τους καλοήθεις όγκους των μαλακών μορίων,[7,36] την ακτινομύκωση,[7] τις κύστεις βραγχιακού τόξου,[5,26,36] τις δικτυοενδοθηλιακές νόσους,[7] το κυστικό ύγρωμα,[5] τις εν τω βάθει μυκητιασικές νόσους,[7] τις λαρυγγοκήλες,[5] τη διόγκωση των λεμφαδένων του τραχήλου[26] και τις δερμοειδείς κύστεις.[26,36] Εκτός από τις διαφορετικές παθολογίες στην περιοχή του τραχήλου, η θέση της κύστης του θυρεογλωσσικού πόρου ποικίλλει. Αναφέρεται εντόπιση ενδογλωσσικά (2%), ύπερθεν του υοειδούς οστού (24%), θυρεοϋοειδικά (61%) και ύπερθεν του στέρνου (13%).[5] Ως εκ τούτου, η θέση του μορφώματος θα μπορούσε να είναι συγχυτικός παράγοντας για την τελική διάγνωση, καθώς η κύστη θυρεογλωσσικού πόρου δεν εμφανίζεται πάντοτε στην τυπική της θέση. Για να επιτευχθεί έγκυρη διάγνωση, ο θεράπων θα πρέπει να έχει κατά νου τα διαφορετικά παθολογικά χαρακτηριστικά των παραπάνω οντοτήτων καθώς και τις διαφορές στα κλινικά χαρακτηριστικά τους.

5. Θεραπεία

Είναι ευρέως αποδεκτό ότι η χειρουργική εκτομή με τη μέθοδο Sistrunk είναι η θεραπεία εκλογής για τα ΚΘΠ ανεξαρτήτως του ιστολογικού τύπου του όγκου, ιδιαίτερα εάν ο ασθενής είναι κάτω των 45 ετών και η μάζα έχει διάμετρο μικρότερη από 1,5 cm.[1,3–7,9,10,16,17,19–22,25,26,28,30,32,33,37] Δεδομένης της

δύσκολης προεγχειρητικής διάγνωσης των ΚΘΠ και επειδή παλαιότερα θεωρούνταν μεταστατικοί όγκοι από πρωτοπαθή καρκινώματα του θυρεοειδούς, υπάρχει αντιπαράθεση σχετικά με την επάρκεια της μεθόδου Sistrunk στην τελική θεραπεία των ΚΘΠ.[8,15,20] Αυτός είναι και ο λόγος για τον οποίο συχνά προτείνεται η ολική θυρεοειδεκτομή.[8,20,27,36] Πλέον οι περισσότεροι συγγραφείς θεωρούν ότι τα ΚΘΠ είναι πρωτοπαθείς όγκοι και σπάνια δίνουν μεταστατικές εστίες.[16,25]

Ένα μέσο διεγχειρητικής εκτίμησης του όγκου, το οποίο σε πολλές περιπτώσεις καθιστά δυνατή τη διάγνωση των ΚΘΠ και των συνυπαρχόντων όγκων του θυρεοειδούς, είναι η παθολογοανατομική εξέταση μέσω ταχείας διεγχειρητικής βιοψίας.[2,6,9,19,20] Τα τελευταία χρόνια και με τη βοήθεια της προαναφερθείσας μεθόδου, όταν τα ΚΘΠ εμφανίζονται ως πρωτοπαθείς όγκοι[4,7,13,21] οι ενδείξεις για ολική θυρεοειδεκτομή είναι: (α) η συνύπαρξη όγκου του θυρεοειδούς αδένα,[4,6,12,19,23,25,26] (β) η ύπαρξη μεταστατικής εστίας στους τραχηλικούς λεμφαδένες[4,12,16,19,22,31,36] και (γ) η διήθηση του τοιχώματος της κύστης από τον όγκο.[10,16,19,33,38] Σε ένα άρθρο συστήνεται η μεταμόσχευση παραθυρεοειδούς ιστού μετά από ολική θυρεοειδεκτομή.[20] Η διενέργεια λεμφαδενικού καθαρισμού είναι υποχρεωτική όταν έχουν ανιχνευθεί μεταστατικοί τραχηλικοί λεμφαδένες[2,4,8,16,20,23,25,29,32,33] ή άλλες μεταστατικές εστίες στην περιοχή του τραχήλου.[6,10,33] Ο μονόπλευρος προφυλακτικός τραχηλικός λεμφαδενικός καθαρισμός δεν φαίνεται να έχει κάποια ένδειξη.[19]

Εκτός από τη χειρουργική θεραπεία, συνιστάται η χρήση λεβοθυροξίνης έτσι ώστε να διατηρούνται τα επίπεδα της TSH χαμηλά, ανεξάρτητα από την εκτέλεση ή όχι θυρεοειδεκτομής.[4–6,10,18,21] Περαιτέρω θεραπευτική αντιμετώπιση περιλαμβάνει ραδιενεργό ιώδιο (I^{133}) ή/και ακτινοβολία σε περιπτώσεις που συνυπάρχουν απομακρυσμένες ή λεμφαδενικές μεταστάσεις[4,12,20,27,31,36] ή αν συνυπάρχει καρκίνος θυρεοειδούς.[25] Ιδιαίτερο ενιδαφέρον παρουσιάζει η πρόταση ενός συγγραφέα[30] να γίνεται θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο σε όλους του ασθενείς που δεν έχουν θυρεοειδή αδένα.

Συμπερασματικά, η χειρουργική εκτομή κατά Sistrunk σε συνδυασμό με τη διεγχειρητική αξιολόγηση της μάζας μέσω παθολογοανατομικής εξέτασης φαίνεται να είναι η θεραπεία εκλογής για τα ΚΘΠ. Θυρεοειδεκτομή ή λεμφαδενικός καθαρισμός πρέπει να διενεργούνται μόνο εάν πληρούνται συγκεκριμένα κριτήρια. Μετεγχειρητικά, η θεραπεία καταστολής μέσω λεβοθυροξίνης θεωρείται από κάποιους ερευνητές υποχρεωτική.

5.1. Μετεγχειρητική παρακολούθηση

Σχεδόν στο σύνολο της μελετηθείσας βιβλιογραφίας η μετεγχειρητική πορεία και η ανάρρωση των ασθενών ήταν ομαλή. Παρόλ' αυτά, προτείνεται στενή μετεγχειρητική παρακολούθηση για την ανίχνευση πιθανής υποτροπής,[4,6,10,33] η οποία περιλαμβάνει την κλινική εξέταση του τραχήλου και το σπινθηρογράφημα θυρεοειδούς.[34] Η πιθανότητα υποτροπής αναφέρεται σε ποσοστό 4,3% στη βιβλιογραφία.[16] Δεν υπάρχει συγκεκριμένο χρονικό όριο για την περίοδο παρακολούθησης. Στη βιβλιογραφία δεν αναφέρεται να συμπεριλαμβάνονται άλλες εξετάσεις στη διαδικασία της παρακολούθησης.

5.2. Επιπλοκές

Οι επιπλοκές μετά από χειρουργική επέμβαση για αφαίρεση των ΚΘΠ είναι σπάνιες. Βιβλιογραφικά, μόνο τρεις ασθενείς αναφέρεται να απεβίωσαν μετά από τη χειρουργική επέμβαση[3,10,41] και μόνο ένας από αυτούς για λόγους σχετικούς με τη νόσο (εκτεταμένη τοπική υποτροπή).[3] Άλλες αναφερθείσες επιπλοκές περιλαμβάνουν έναν ασθενή που ανέφερε παραισθησίες,[1] έναν άλλον με φλεγμονή του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος[36] και έναν με εμμένουσα διάσπαση τραύματος που είχε ως αποτέλεσμα δημιουργία νεκρωτικού έλκους και τελικά τραχειακού συριγγίου.[39]

6. Ασθενείς κάτω των 18 ετών

Όλες οι ανωτέρω αναφερθείσες περιπτώσεις αναφέρονται σε ενηλίκους ασθενείς. Μόνο εννέα περιπτώσεις στη βιβλιογραφία που μελετήθηκε αναφέρονταν σε ασθενείς κάτω των 18 ε-

τών.[22,42–48] Η διάγνωση και σε αυτή την ηλικιακή ομάδα, εκτός από τα κριτήρια ηλικίας και φύλου, φαίνεται να βασίζεται στα ίδια κλινικά κριτήρια και εξετάσεις όπως και στους ενηλίκους ασθενείς. Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει όλες τις οντότητες που προτείνονται για τον ενήλικο πληθυσμό και επιπλέον τη σμηγματογόνο κύστη, το λίπωμα, το αιμαγγείωμα,[40] το λεμφαγγείωμα και το ραβδομυοσάρκωμα[41] στην περιοχή του τραχήλου. Σε ένα από τα περιστατικά της βιβλιογραφίας η φυματιώδης λεμφαδενοπάθεια συμπεριλήφθηκε στη διαφορική διάγνωση λόγω θετικής δερματικής δοκιμασίας φυματίνης.[40] Η θεραπεία σε όλες τις περιπτώσεις ήταν χειρουργική και ακολουθήθηκε η μέθοδος Sistrunk, εκτός από τρεις περιπτώσεις.[39,41,42] Οι υπόλοιπες στρατηγικές θεραπείας είναι οι ίδιες με αυτές που περιγράφονται για τους ενηλίκους ασθενείς. Μόνο μία περίπτωση θανάτου αναφέρθηκε μεταξύ των νεαρών ασθενών, λόγω συνύπαρξης εκτεταμένου μεταστατικού καρκινώματος των πνευμόνων και του ήπατος.[43] Λόγω του μικρού αριθμού ασθενών σε αυτή την ηλικιακή ομάδα δεν είναι ασφαλές να εξαχθούν γενικευμένα συμπεράσματα.[44]

7. Συμπεράσματα

Τα ΚΘΠ είναι σπάνια μεταξύ των κακοηθειών της κεφαλής και του τραχήλου. Παρά τη σπανιότητά τους, οφείλουν να συμπεριλαμβάνονται στη διαφορική διάγνωση των τραχηλικών μορφωμάτων. Σε αντίθεση με τα προηγούμενα χρόνια, φαίνεται ότι η μέθοδος Sistrunk είναι πλέον ευρέως αποδεκτή ως βέλτιστη θεραπεία. Υπό συζήτηση παραμένει η διενέργεια θυρεοειδεκτομής, η καταστολή της TSH με χρήση λεβοθυροξίνης και η θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο ή ακτινοβολία. Απαιτείται συνεχής και προσεκτική παρακολούθηση έτσι ώστε να ανιχνεύονται εγκαίρως πιθανές μεταστατικές εστίες.

Βιβλιογραφία

1. Choy FJ, Ward R, Richardson R. Carcinoma of the thyroglossal duct. *Am J Surg* 1964, 108:361–369
2. Butler EC, Dickey JR, Shill OS Jr et al. Carcinoma of the thyroglossal duct remnant. *Laryngoscope* 1969, 79(2):264–271
3. Joseph TJ, Komorowski RA. Thyroglossal duct carcinoma. *Hum Pathol* 1975, 6:717–729
4. Trail ML, Zeringue GP, Chicola JP. Carcinoma in thyroglossal duct remnants. *Laryngoscope* 1977, 87:1685–1691
5. Silverman PM, Degesys GE, Ferguson BJ et al. Papillary carcinoma in a thyroglossal duct cyst: CT findings. *J Comput Assist Tomogr* 1985, 9:806–808
6. LaRouere MJ, Drake AF, Baker SR et al. Evaluation and management of a carcinoma arising in a thyroglossal duct cyst. *Am J Otolaryngol* 1987, 8:351–355
7. Vincent SD, Synhorst JB 2nd. Adenocarcinoma arising in a thyroglossal duct cyst: report of a case and literature review. *J Oral Maxillofac Surg* 1989, 47:633–635
8. Pacheco-Ojeda L, Micheau C, Stafford N et al. Papillary carcinoma in thyroglossal duct remnants. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1991, 248:268–270
9. Lyos AT1, Schwartz MR, Malpica A et al. Hürthle cell adenoma arising in a thyroglossal duct cyst. *Head Neck* 1993, 15:348–351
10. Woods RH, Saunders JR Jr, Pearlman S et al. Anaplastic carcinoma arising in a thyroglossal duct tract. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1993, 109:945–949
11. Cote DN, Sturgis EM, Peterson T et al. Thyroglossal duct cyst carcinoma: an unusual case of Hürthle cell carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995, 113:153–156
12. Adler M, Freeman JL. Hürthle cell carcinoma of the thyroglossal duct. *Head Neck* 1991, 13:446–449
13. Tovi F, Fliss DM, Inbar-Yanai I. Hurthle cell adenoma of the thyroglossal duct. *Head Neck Surg* 1988, 10:346–349
14. Van Vuuren PA, Balm AJ, Gregor RT et al. Carcinoma arising in thyroglossal remnants. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1994, 19:509–155
15. Proia G, Bianciardi Valassina MF, Palmieri G et al. Papillary carcinoma on a thyroglossal duct cyst: diagnostic problems and therapeutic dilemma. A case report. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2014, 34:215–217
16. Rayess HM, Monk I, Svider PF et al. Thyroglossal Duct Cyst Carcinoma: A Systematic Review of Clinical Features and Outcomes. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2017, 156:794–802
17. Chang YS, Su HH, Ho SP. Adenosquamous carcinoma arising from a thyroglossal duct cyst: A case report. *Oncol Lett* 2016, 11:2668–2672
18. Weber AO. Carcinoma of the thyroglossal duct. Primary or metastatic from the thyroid? *Calif Med* 1968, 108:127–129
19. Shepard GH, Rosenfeld L. Carcinoma of thyroglossal duct remnants. Review of the literature and addition of two cases. *Am J Surg* 1968, 116:125–129

20. Widström A, Magnusson P, Hallberg O et al. Adenocarcinoma originating in the thyroglossal duct. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1976, 85:286–290
21. Chen F, Sheridan B, Nankervis J. Carcinoma of the thyroglossal duct: case reports and a literature review. *Aust N Z J Surg* 1993, 63:614–616
22. Diaconescu MR, Costea I, Glod M et al. Thyroglossal duct cyst carcinoma in child and adult. Two case reports. *Chirurgia* 2015, 110:550–553
23. Sobri FB, Ramli M, Sari UN et al. Papillary carcinoma occurrence in a thyroglossal duct cyst with synchronous papillary thyroid carcinoma without cervical lymph node metastasis: two-cases report. *Case Rep Surg* 2015, 2015:872054
24. Shah S, Kadakia S, Khorsandi A et al. Squamous cell carcinoma in a thyroglossal duct cyst: A case report with review of the literature. *Am J Otolaryngol* 2015, 36:460–462
25. Wood CB, Bigcas J, Alava I et al. Papillary-type carcinoma of the thyroglossal duct cyst: The case for conservative management. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2018, 127:710–716
26. Srivanitchapoom C, Sittitrai P, Yata K et al. Ultrasonographic findings of thyroglossal duct papillary carcinoma: A case report. *Int J Surg Case Rep* 2017, 32:54–57
27. Bifari IN, Alherabi A, Alkaff H et al. Follicular thyroid carcinoma within a thyroglossal duct cyst in adult. *Ann Saudi Med* 2018, 38:305–308
28. Roehlen N, Takacs S, Ebeling O et al. Ectopic papillary thyroid carcinoma within a thyroglossal duct cyst. *Medicine* (Baltimore) 2017, 96:e8921
29. Huang Q, Shen Y, Wang AY et al. Squamous cell carcinoma arising from a thyroglossal duct cyst: A case report and review of the literature. *SAGE Open Med Case Rep* 2018, 6:2050313X18767050
30. Gordini L, Podda F, Medas F et al. Tall cell carcinoma arising in a thyroglossal duct cyst: A case report. *Ann Med Surg* (Lond) 2015, 4(2):129–132
31. Tachamo N, Le B, Driben J et al. Locally advanced thyroglossal duct cyst carcinoma presenting as a neck mass. *Case Rep Endocrinol* 2017, 2017:7014313
32. Akram R, Wiltshire JJ, Wadsley J et al. Adult thyroglossal duct carcinoma of thyroid epithelial origin: A retrospective observational study. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2016, 68:522–527
33. Sudharsanan S, Vijayakumar C, Dharanya S et al. A rare case of carcinoma in the thyroglossal duct cyst of an elderly patient. *Cureus* 2017, 9:e1365
34. Candrina R, Giustina G, Zorzi F. Papillary adenocarcinoma of thyroglossal duct remnant. *J Endocrinol Invest* 1985, 8:547–549
35. White IL, Talbert WM. Squamous cell carcinoma arising in thyroglossal duct remnant cyst epithelium. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1982, 90:25–31
36. Alatsakis M, Drogouti M, Tsompanidou C et al. Invasive thyroglossal duct cyst pappilary carcinoma: a case report and review of the literature. *Am J Case Rep* 2018, 19:757–762
37. Bakkar S, Biricotti M, Stefanini G et al. The extent of surgery in thyroglossal cyst carcinoma. *Langenbecks Arch Surg* 2017, 402:799–804
38. Benveniste GL, Hunter R, Cook MG. Squamous carcinoma of thyroglossal duct remnants: a case report and review of the literature. *Aust N Z J Surg* 1980, 50:53–55
39. Borger JA, Bercu BB. Papillary-follicular carcinoma arising in a thyroglossal duct cyst in a 12-year-old child. *J Pediatr Surg* 1988, 23:362–363
40. McNicoll MP, Hawkins DB, England K et al. Papillary carcinoma arising in a thyroglossal duct cyst. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1988, 99:50–54
41. Seow-En I, Loh AMP, Lian DWQ et al. Thyroglossal duct cyst carcinoma: diagnostic and management considerations in a 15-year-old with a large submental mass. *BMJ Case Rep* 2015, 6:2015
42. Tahir A, Sankar V, Makura Z. Thyroglossal duct cyst carcinoma in child. *J Surg Case Reports* 2015, 4:1–2
43. Keeling JH, Ochsner A. Carcinoma in thyroglossal duct remnants; review of literature and report of 2 cases. *Cancer* 1959, 12:596–600
44. Thompson LDR, Herrera HB, Lau SK. Thyroglossal duct cyst carcinomas in pediatric patients: report of two cases with a comprehensive literature review. *Head Neck Pathol* 2017, 11:442–449

Ιατρική 2020, 109(1):57 – 60

Διαχείριση των διαταραχών πήξης στην κίρρωση

Φ.-Γ. Ράμφος,[1] Ξ. Τσαμακίδης,[2] Θ. Σιδηρόπουλος[3]

[1]Γαστρεντερολογική Κλινική, ΓΝΑ «Ο Άγιος Σάββας», Αθήνα, [2]Κέντρο Υγείας Άντισσας, Λέσβος, [3]Περιφερειακό Ιατρείο Κατωμερίου, Μεγανήσι Λευκάδας

ΠΕΡΙΛΗΨΗ *Οι ασθενείς με κίρρωση παρουσιάζουν μια ασταθή ισορροπία μεταξύ θρόμβωσης και αιμορραγίας λόγω παθοφυσιολογικών μεταβολών σε παράγοντες πήξης, ινωδόλυσης και αιμοπετάλια. Η κατανόηση των διαταραχών πήξης αποτελεί τη βάση για την επιλογή εργαστηριακών εξετάσεων που εκτιμούν με ακρίβεια τον κίνδυνο των ασθενών αυτών, αλλά και για τη μετέπειτα καθοδήγηση του κλινικού ιατρού στη διαχείρισή τους, κατά τη διάρκεια επεμβατικών πράξεων και επειγουσών καταστάσεων. Σύμφωνα με νεότερα δεδομένα, ο αριθμός των αιμοπεταλίων, το INR και το aPTT παύουν να αποτελούν τις εξετάσεις εκλογής για την εκτίμηση της κατάστασης πηκτικότητας του κιρρωτικού ασθενούς και τείνουν να αντικατασταθούν από μεθόδους, όπως η θρομβοελαστογραφία, η θρομβοελαστομετρία και η thrombin generation assay. Επιπλέον, σε ενδεχόμενο οξείας αιμορραγίας και πριν από επεμβατικές πράξεις, η διόρθωση της αιμορραγικής διάθεσης με τη βοήθεια παραγόντων πήξης, αιμοπεταλίων, ινωδογόνου και αντιινωδολυτικών παραγόντων ενδεχομένως υπερέχει έναντι του φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος. Τέλος, εξετάζεται η χρήση ηπαρίνης στην πρόληψη και αντιμετώπιση των θρομβωτικών επιπλοκών της κίρρωσης. Η παραδοσιακή αντίληψη της αιμορραγίας ως αποκλειστικής επιπλοκής των διαταραχών πήξης στην κίρρωση εγκαταλείπεται, καθώς οι θρομβωτικές επιπλοκές περιπλέκουν τη διαχείριση των κιρρωτικών ασθενών και επιβάλλουν εξατομικευμένη αντιμετώπιση. Προτείνεται η διεξαγωγή περαιτέρω ερευνών με σκοπό τη χάραξη κατευθυντηρίων γραμμών στη διαχείριση των διαταραχών πήξης του κιρρωτικού ασθενούς.*

Λέξεις ευρετηρίου Κιρρωτικός ασθενής, διαχείριση των διαταραχών πήξης, διαταραχές πήξης στην κίρρωση.

Αλληλογραφία: Φ.-Γ. Ράμφος, Ιπποκράτους 1, 166 74 Γλυφάδα, Αθήνα
e-mail: ramfosfi@gmail.com

Iatriki 2020, 109(1):57 – 60

Management of coagulation disorder in cirrhosis

F.-G. Ramfos,[1] X. Tsamakidis,[2] T. Sidiropoulos[3]

[1]Department of Gastroenterology, General Hospital of Athens "Agios Savvas", Athens, [2]Medical Center of Antissa, Lesvos, [3]Medical Office of Katomeri, Meganissi, Lefkada, Greece

ABSTRACT *Patients with cirrhosis present with an unstable balance between thrombosis and bleeding due to pathophysiological changes in coagulation factors, fibrinolytic agents and platelets. Understanding the coagulation disorder is necessary, in order to select the specific laboratory tests that evaluate precisely the risk of patients and to guide the clinician in their management, during invasive procedures and emergency cases. According to the latest literature, the platelets number, aPTT and the INR count cease to be the tests of choice and tend to be replaced by other methods, such as thromboelastography, thromboelastometry and thrombin generation assay. Furthermore, most papers mention that in case of acute bleeding and prior to invasive procedures, correcting bleeding disorder with coagulation factors and platelets is preferable to fresh frozen plasma. Finally, the use of heparin is examined as a mean of prevention and treatment of thrombotic complications in cirrhosis. The traditional approach of bleeding as the sole complication of coagulopathy in cirrhosis has been abandoned. The balance is regularly turning to thrombosis. The management of cirrhotic patients is complicated and personalized treatment becomes mandatory. The conduct of further studies is suggested, aiming at renewing the guidelines concerning the management of the coagulopathy of the cirrhotic patient.*

Key words Cirrhotic patient, management of coagulopathy, coagulation disorder in cirrhosis.

Corresponding author: F.-G. Ramfos, 1 Ippokratous street, GR-166 74 Glyfada, Athens, Greece
e-mail: ramfosfi@gmail.com

1. Εισαγωγή

Οι ασθενείς με κίρρωση παρουσιάζουν μια ασταθή ισορροπία μεταξύ θρόμβωσης και αιμορραγίας λόγω παθοφυσιολογικών μεταβολών σε παράγοντες πήξης, ινωδόλυση και αιμοπετάλια. Συγκεκριμένα, η ελαττωμένη συνθετική λειτουργία του ήπατος σε συνδυασμό με την ενεργοποίηση μηχανισμών φλεγμονώδους απόκρισης, οδηγεί σε σχεδόν καθολική πτώση των μορίων του συστήματος πήξης και ινωδόλυσης, με εξαιρέσεις τον παράγοντα v. Willebrand, τον παράγοντα VIII και τον ιστικό ενεργοποιητή του πλασμινογόνου(t-PA) που παρουσιάζουν αύξηση. Οι εν λόγω μεταβολές απεικονίζονται στην εικόνα 1.[1]

Αναλυτικότερα, κατά τη σταθερή κίρρωση επικρατεί μια κατάσταση επαναϊσορροπημένης αιμόστασης ή ακόμα και υπερπηκτικότητας, με τις συνήθεις αιμορραγικές επιπλοκές να αποδίδονται σε σημαντικό ποσοστό σε αιμοδυναμικές παραμέτρους (Πυλαία Υπέρταση) παρά σε πραγματική αιμορραγική διάθεση.[1,2] Από την άλλη, σε περιπτώσεις οξείας επί χρόνιας ηπατικής ανεπάρκειας (AcuteonChronicLiverFailure - ACLF) η ισορροπία στρέφεται κυρίως προς την αιμορραγική διάθεση.[3] Η κατανόηση των διαταραχών πήξης αποτελεί τη βάση για την επιλογή εργαστηριακών εξετάσεων που εκτιμούν με ακρίβεια τον κίνδυνο των ασθενών αυτών. Η χρήση του International Normalized Ratio (INR) για την αξιολόγηση της κατάστασης πηκτικότητας δεν αποτελεί πλέον την πιο αξιόπιστη λύση.[4] Σκοπός της εργασίας αυτής είναι η ανάδειξη σύγχρονων και αξιόπιστων μεθόδων για την αξιολόγηση της πηκτικότητας του κιρρωτικού ασθενούς, διαμέσου της ανασκόπησης της βιβλιογραφίας, ώστε να καθοδηγηθεί ο κλινικός ιατρός στη διαχείριση του ασθενούς, τόσο κατά τη διάρκεια επεμβατικών πράξεων όσο και σε επείγουσες καταστάσεις.

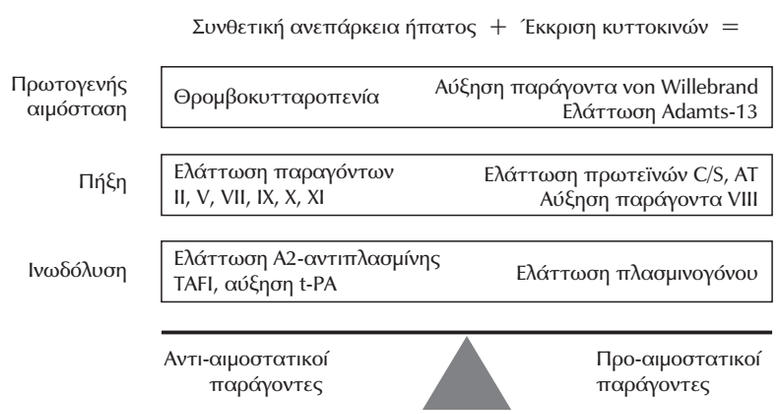
2. Μέθοδος

Τρεις ανεξάρτητοι ερευνητές αναζήτησαν όρους σχετικούς με το θέμα στις επιστημονικές βάσεις δεδομένων PubMed/Medline, συμπεριλαμβάνοντας μόνο άρθρα που είχαν πλήρες κείμενο στην αγγλική γλώσσα και δημοσιεύθηκαν τα τελευταία πέντε χρόνια. Από την αναζήτηση προέκυψαν 201 άρθρα. Μελετώντας τις περιλήψεις τους, οι ερευνητές κατέληξαν σε 24 από αυτά. Στην τελική επιλογή των 17 άρθρων που χρησιμοποιήθηκαν έπαιξε σημαντικό ρόλο η σχετικότητα με το θέμα, καθώς και το σύγχρονο περιεχόμενο.

3. Αποτελέσματα

3.1. Διαγνωστικές μέθοδοι εκτίμησης της πηκτικότητας

Τα τελευταία χρόνια με την ανάπτυξη των ViscoElastic Tests (VETs), ήτοι της θρομβοελαστογραφίας (TEG) και της θρομβοελαστομετρίας (ROTEM), καθώς και μεθόδων όπως η Thrombin

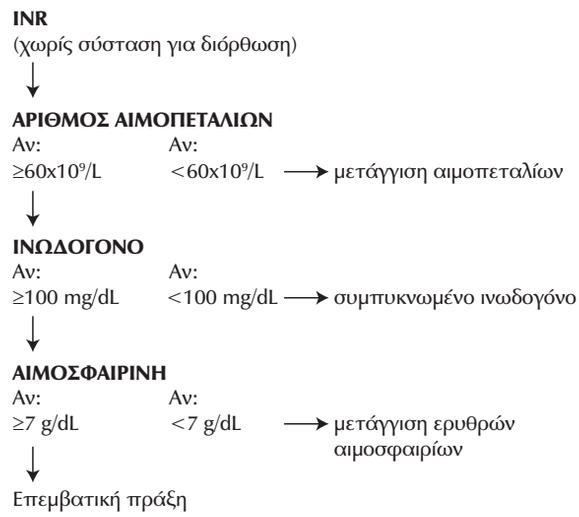


Εικόνα 1. Παθοφυσιολογικές μεταβολές σε παράγοντες πήξης, ινωδόλυσης και αιμοπετάλια στους ασθενείς με κίρρωση[1]

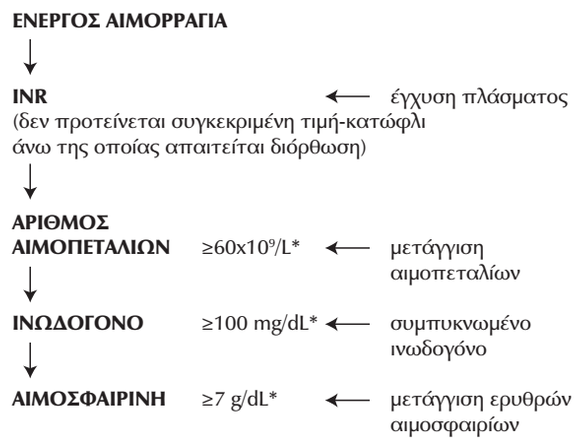
Generation Assay (TGA) και οι δείκτες ινωδόλυσης, επιτυγχάνεται ακριβέστερη εκτίμηση της κατάστασης πηκτικότητας και του κινδύνου αιμορραγίας του κιρρωτικού ασθενούς.[4,5] Οι μέθοδοι αυτές υπερτερούν έναντι εργαστηριακών δεικτών όπως ο αριθμός αιμοπεταλίων (PLT), ο PT/INR και ο aPTT οι οποίοι χρησιμοποιούνταν μέχρι πρότινος για τον σκοπό αυτόν.[3,6] Κύριο πλεονέκτημά τους είναι πως συνυπολογίζουν, πέραν των προπηκτικών, και αντιπηκτικούς παράγοντες, αλλά και παράγοντες ινωδόλυσης και τα αιμοπετάλια, οι μεταβολές των οποίων είναι κομβικής σημασίας στη διαμόρφωση του προφίλ πήξης του κιρρωτικού ασθενούς.[7] Αξιολογούν δηλαδή τη διαδικασία πήξης σε ολικό αίμα και την αλληλεπίδραση των επιμέρους παραγόντων που συντελούν σε αυτή στο σύνολό της.[8]

3.2. Αντιμετώπιση των διαταραχών πήξης

Σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες,[9–11] η υπολογιζόμενη με βάση τα VETs αιμορραγική διάθεση στην κίρρωση θα πρέπει να διορθώνεται κυρίως σε περιπτώσεις οξείας αιμορραγίας, πριν από χειρουργικές επεμβάσεις, αλλά και πριν από την εκτέλεση επεμβατικών πράξεων, ταυτόχρονα με τη διακοπή αντιπηκτικών και αντιθρομβωτικών φαρμάκων. Στο πλαίσιο αυτό εξετάζεται η χορήγηση αιμοπεταλίων, ινωδογόνου, παραγόντων πήξης (4F-PCC),[12] ανασυνδυασμένου παράγοντα VII-A και αντι-ινωδολυτικών παραγόντων (τρανεξαμικό και αμινοκαπροϊκό οξύ), έναντι του φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος (FFP).[6,13] Ο περιορισμός στη χρήση του FFP έγκειται στο ότι σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο λοίμωξης καθώς και υπερφόρτωσης με υγρά, η οποία οδηγεί σε επιδείνωση της πυλαίας υπέρτασης και κατά συνέπεια σε περαιτέρω αύξηση του κινδύνου αιμορραγίας.[13] Αναφορικά με τη μετάγγιση αιμοπεταλίων, ο AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) προτείνει ως κατώτερο όριο αιμοπεταλίων τα 50.000 και τα 100.000 σε επεμβατικές πράξεις χαμηλού και υψηλού κινδύνου, αντίστοιχα. Στους περισσότερους αλγόριθμους (εικόνες 2 και 3) ως κατώφλι ορίζεται η τιμή 60.000. Ενδεικτικός στόχος για το ινωδογόνο είναι τιμές μεγαλύτερες των 100 mg/dL, ενώ



Εικόνα 2. Προτεινόμενος αλγόριθμος διαχείρισης της παθολογικής αιμόστασης σε κιρρωτικούς ασθενείς πριν από υψηλού κινδύνου επεμβατικές διαδικασίες[1]



Εικόνα 3. Προτεινόμενος αλγόριθμος διαχείρισης της παθολογικής αιμόστασης σε κιρρωτικούς ασθενείς με ενεργό αιμορραγία[1]
* Τιμή στόχος

μετάγγιση συμπυκνωμένων ερυθρών πραγματοποιείται σε τιμές Hb<7 g/dL[1,9] (εικόνες 2 και 3). Όσον αφορά στην πρόληψη και αντιμετώπιση των θρομβοεμβολικών επιπλοκών (πνευμονική εμβολή, θρόμβωση πυλαίας φλέβας, εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση) οι οποίες παρουσιάζονται αυξημένες σε ασθενείς με κίρρωση, προτείνεται η χρήση ηπαρίνης. Σε ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια, αιμοδυναμική αστάθεια,

αιμοπετάλια <100.000 και σε αυτούς με υψηλό κίνδυνο κιρσορραγίας που δεν δύνανται να λάβουν προφυλακτική θεραπεία, προτιμάται η χρήση μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης, ενώ σε λοιπούς ασθενείς η χρήση ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους (ΗΧΜΒ).[14] Η προσαρμογή της δόσης της ΗΧΜΒ με βάση τα επίπεδα αντί-Χα δεν συνιστάται στην κίρρωση, καθότι τα επίπεδα αυτά παρουσιάζονται ελαττωμένα στο πλαίσιο της νόσου.[7,15] Αξίζει να αναφερθεί επίσης η υπεροχή της ηπαρίνης έναντι των ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ λόγω μικρότερης πιθανότητας για αιμορραγία αλλά και λόγω της δυσκολίας να εκτιμηθεί η αντιπηκτική δράση των τελευταίων με τη χρήση του INR.[16] Πριν την εφαρμογή αντιπηκτικής αγωγής θα πρέπει να μεριμνάται η πρόληψη πιθανής κιρσορραγίας επί παρουσίας οισοφαγικών κιρσών, είτε με τη χρήση β-αναστολέων είτε με την εφαρμογή προφυλακτικής σκληροθεραπείας ή απολίνωσης των κιρσών.[17]

4. Συμπεράσματα

Η παραδοσιακή αντίληψη της αιμορραγίας ως αποκλειστικής επιπλοκής των διαταραχών πήξης στην κίρρωση έχει εγκαταλειφθεί, με την ισορροπία να στρέφεται συχνά προς τη θρόμβωση, περιπλέκοντας τη διαχείριση των ασθενών αυτών. Στόχος των θεραπευτικών παρεμβάσεων δεν είναι η διόρθωση των εργαστηριακών δεικτών ρουτίνας, αλλά η αντιμετώπιση των οξέων επιπλοκών και η διαχείριση των ασθενών αυτών έχοντας κατά νου πως η διαταραχή πήξης που παρουσιάζουν δύναται να λάβει ανά πάσα στιγμή διαφορετικές μορφές με συχνά απρόβλεπτο τρόπο. Σε κάθε περίπτωση οι θεραπευτικές επιλογές θα πρέπει να εξατομικεύονται με βάση τις συννοσηρότητες και τη συνολική κατάσταση πήξης του εκάστοτε ασθενούς. Τέλος, είναι αδήριτη ανάγκη να διεξαχθούν περισσότερες μελέτες προς την κατεύθυνση της χάραξης κατευθυντηρίων γραμμών στο θέμα αυτό.

Βιβλιογραφία

1. Stravitz RT. Algorithms for managing coagulation disorders in liver disease. *Hepatol Int* 2018, 12:390–401
2. Lisman T, Porte RJ. Pathogenesis, prevention, and management of bleeding and thrombosis in patients with liver diseases. *Res Pract Thromb Haemost* 2017, 1:150–161
3. Harrison MF. The misunderstood coagulopathy of liver disease: A review for the acute setting. *West J Emerg Med* 2018,19: 863–871
4. Tripodi A, Primignani M, Mannucci PM, et al. Changing concepts of cirrhotic coagulopathy. *Am J Gastroenterol* 2017,112: 274–281
5. Saner FH, Kirchner C. Monitoring and treatment of coagulation disorders in end-stage liver disease. *Visc Med* 2016, 32: 241–248
6. Allison MG, Shanholtz CB, Sachdeva A. Hematological issues in liver disease. *Crit Care Clin* 2016, 32:385–396
7. Ha NB, Regal RE. Anticoagulation in patients with cirrhosis: caught between a rock-liver and a hard place. *Ann Pharmacother* 2016, 50:402–409
8. Shin KH, Kim IS, Lee HJ et al. Thromboelastographic evaluation of coagulation in patients with liver disease. *Ann Lab Med* 2017, 37:204–212
9. DeAngelis GA, Khot R, Haskal ZJ et al. Bleeding risk and management in interventional procedures in chronic liver disease. *J Vasc Interv Radiol* 2016, 27:1665–1674
10. Peck-Radosavljevic M, Angeli P, Cordoba J et al. Managing complications in cirrhotic patients. *United European Gastroenterol J* 2015, 3:80–94
11. Yates SG, Gavva C, Agrawal D et al. How do we transfuse blood components in cirrhotic patients undergoing gastrointestinal procedures? *Transfusion* 2016, 56:791–798
12. Laubham M, Kallwitz E. Coagulation in chronic liver disease and the use of prothrombin complex concentrate for an emergent procedure: a case report and review of literature. *J Community Hosp Intern Med Perspect* 2018, 8:138–141
13. Barton CA. Treatment of coagulopathy related to hepatic insufficiency. *Crit Care Med* 2016, 44:1927–1933
14. Licinio R, Principi M, Losurdo G et al. Low molecular weight heparin in portal vein thrombosis of cirrhotic patients: only therapeutic purposes? *Scient World J* 2014, 1–6
15. Weeder PD, Porte RJ, Lisman T. Hemostasis in liver disease: implications of new concepts for perioperative management. *Transfus Med Rev* 2014, 28:107–113
16. Rivosecchi RM, Kane-Gill SL, Garavaglia J et al. The effectiveness of intravenous vitamin K in correcting cirrhosis-associated coagulopathy. *Int J Pharm Pract* 2017, 25:463–465
17. Kujovich JL. Coagulopathy in liver disease: a balancing act. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2015, 2015: 243–249

ΕΙΔΙΚΟ ΑΡΘΡΟ

Ιατρική 2020, 109(1):61 – 70

Πρόγραμμα «ΗΠΙΟΝΗ» έτους 2016

Η υλοποίησή του στους Δήμους της Ελληνικής Τοπικής Αυτοδιοίκησης

Ει. Δρίζη

Δήμος Βάρης, Βούλας, Βουλιαγμένης

ΕΙΣΑΓΩΓΗ *Το Εθνικό Πιλοτικό Πρόγραμμα Πρόληψης και Προαγωγής της Υγείας των ηλικιωμένων «Ηπιόνη», το 2016, είχε ως στόχο την πρόληψη της οστεοπόρωσης και των πτώσεων.*
ΣΚΟΠΟΣ *Η εκτίμηση του βαθμού συνεργασίας των Δήμων που υλοποίησαν το πρόγραμμα, με τους εμπλεκόμενους φορείς, η καταγραφή των αδυναμιών κατά τη διάρκεια της υλοποίησης του και η ανάδειξη της πιθανής επιθυμίας συνέχισής του.*
ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ *Αποστολή ηλεκτρονικού ερωτηματολόγιου στους Δήμους που υλοποίησαν το πρόγραμμα μέχρι τις 31 Μαΐου 2017.*
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ *Απάντησε το 89,5% των Δήμων. Εξ αυτών το 70,6% συνεργάστηκε με εμπλεκόμενους φορείς. Ο μειωμένος αριθμός του προσωπικού (82,4%) και ο λιγοστός διαθέσιμος χρόνος από τους υπαλλήλους (64,7%) ήταν τα κυριότερα προβλήματα κατά τη διάρκεια υλοποίησης του προγράμματος. Το 35,3% των Δήμων που υλοποίησαν το πρόγραμμα δήλωσαν ότι δεν ενημερώθηκαν για το «ΗΠΙΟΝΗ» μέσω υπηρεσιακής αλληλογραφίας. Η συνέχιση του προγράμματος κρίθηκε στο 35,3% επιθυμητή και στο 58,8% επιθυμητή εφόσον αντιμετωπιστούν τα προβλήματα που παρουσιάστηκαν.*
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ*: Η συνεργασία των Δήμων με τους εμπλεκόμενους φορείς βρίσκεται σε πρώιμο στάδιο και ο μηχανισμός ενημέρωσης των Δήμων κρίνεται ελλιπής. Είναι αναγκαία και επιθυμητή η υιοθέτηση μιας εθνικής πολιτικής για την πρόληψη και προαγωγή της υγείας των ηλικιωμένων, που θα περιλαμβάνει και την πρόληψη της οστεοπόρωσης και των πτώσεων.*

Λέξεις ευρετηρίου ΗΠΙΟΝΗ 2016, Δήμοι, Τοπική Αυτοδιοίκηση, τρίτη ηλικία, πρόληψη οστεοπόρωσης και πτώσεων.

Αλληλογραφία: Ει. Δρίζη, Δελφών 128, 165 61 Άνω Γλυφάδα, Αθήνα
e-mail: irene.drizi@gmail.com

SPECIAL ARTICLE

Iatriki 2020, 109(1):61 – 70

"IPIONI" program 2016

Its implementation in the Municipalities of Greek Local Government

I. Drizi

Municipality of Vari, Voula, Vouliagmeni, Greece

INTRODUCTION *The National Pilot Program for the Prevention and Promotion of Health for the Elderly "IPIONI" of the year 2016, aimed at the prevention of Osteoporosis and Falls.*
PURPOSE *To assess the degree of cooperation of the Municipalities that implemented the program with the stakeholders involved, to record the weaknesses during its implementation and to highlight the possible desire to continue.*
MATERIAL-METHOD *An electronic questionnaire was sent to the Municipalities that implemented the program by May 31st, 2017.*
RESULTS *89.5% of Municipalities responded. Of these, 70.6% cooperated with stakeholders. Reduced staffing (82.4%) and scarce staff time (64.7%) were the main problems during the implementation of the program. 35.3% of the Municipalities that implemented the program stated that they were not informed about "IPIONI" through official correspondence. The continuation of the program was considered 35.3% desirable and 58.8% desirable if the problems encountered are addressed.*
CONCLUSIONS*: The cooperation of the municipalities with the stakeholders is at an early stage and and the Municipalities' information mechanism is considered to be incomplete. The adoption of a national policy for the promotion of the health of older people, including the prevention of osteoporosis and falls, is necessary and desirable.*

Key words IPIONI 2016, Municipalities, Local Authorities, third age, prevention of osteoporosis and falls.

Corresponding author: I. Drizi, 128 Delphon street, GR-165 61 Ano Glyfada, Athens, Greece
e-mail: irene.drizi@gmail.com

1. Εισαγωγή

Το Υπουργείο Υγείας σε σύμπραξη με την Ελληνική Γεροντολογική και Γηριατρική Εταιρεία έχουν διαμορφώσει το «Εθνικό Πιλοτικό Πρόγραμμα Πρόληψης και Προαγωγής της Υγείας των ηλικιωμένων ατόμων – ΗΠΙΟΝΗ»,[1] το οποίο έχει εθνική εμβέλεια και πιλοτικό χαρακτήρα, προκειμένου να διαμορφωθούν τα δίκτυα των συνεργαζόμενων φορέων σε εθνικό, περιφερειακό και τοπικό επίπεδο και να εδραιωθούν οι διαδικασίες εκείνες που θα θεμελιώσουν την καθιέρωση και συνέχισή του για τα επόμενα έτη, με διαφορετικό θέμα κάθε έτος. Το πρόγραμμα ξεκίνησε το έτος 2015 με θέμα «Σακχαρώδης Διαβήτης» με την υπ' αριθμ. Γ3δ/Δ.Φ.18Γ/Γ.Π.71484/30-09-2015 (ΑΔΑ: ΩΤΡ1465ΦΥΟ-6ΔΣ) εγκύκλιο[2] του Υπουργείου Υγείας. Για το έτος 2016, μετά από εισήγηση της Ελληνικής Γεροντολογικής Εταιρείας[3] για τη συνέχιση του προγράμματος «ΗΠΙΟΝΗ», το Υπουργείο Υγείας εξέδωσε την υπ' αρ. Γ3δ/ΔΦ18Γ/ΓΠ 72241 (ΑΔΑ: ΩΖ57465ΦΥΟ-ΖΣΟ) εγκύκλιο στις 28 Σεπτεμβρίου 2016, με θέμα: «Πρόληψη της Οστεοπόρωσης και των Πτώσεων».[4]

Η εγκύκλιος του Υπουργείου Υγείας για το ΗΠΙΟΝΗ δεν έχει υποχρεωτικό χαρακτήρα υλοποίησης και δεν περιέχει μηχανισμό υποχρεωτικής παραπομπής. Βασίζεται στη θέληση και την πρωτοβουλία των υπαλλήλων των εκάστοτε αποδεκτών της εγκυκλίου δομών και υπηρεσιών, συμπεριλαμβανομένων και των Δήμων. Στην υλοποίηση του προγράμματος ΗΠΙΟΝΗ έτους 2016, σύμφωνα με την αντίστοιχη εγκύκλιο,[4] συμμετέχουν δημόσιες και ιδιωτικές δομές Υγείας, αναγνωρισμένες θεσμικά δομές Τοπικής Αυτοδιοίκησης, ΜΚΟ, Ιερές Μητροπόλεις και άλλες υπηρεσίες της τοπικής κοινωνίας. Ως περίοδος υλοποίησης του προγράμματος αναφέρεται το χρονικό διάστημα από 1η Οκτωβρίου 2016 έως την 31η Δεκεμβρίου 2016.

Οι παρεμβάσεις σε επίπεδο κοινότητας βρίσκονται σε ξεχωριστή ενότητα στην εγκύκλιο του Υπουργείου Υγείας, στην οποία αναφέρεται ότι οι επαγγελματίες υγείας ανεξαρτήτως του φορέα που εργάζονται και σε συνεργασία μεταξύ τους, μπορούν να προωθήσουν παρεμβάσεις σε επίπεδο κοινότητας, σύμφωνα με τα επαγγελματικά τους δικαιώματα. Από το γεγονός και μόνο ότι οι παρεμβάσεις στην κοινότητα αποτελούν ξεχωριστή ενότητα στην εγκύκλιο του Υπουργείου Υγείας, προσδίδεται ιδιάζουσα σημασία στην υλοποίηση του προγράμματος στο κοινοτικό επίπεδο.

2. Σκοπός

Σκοπό της παρούσας έρευνας αποτελεί η εκτίμηση του βαθμού συνεργασίας των Δήμων που υλοποίησαν το πρόγραμμα του Υπουργείου Υγείας «ΗΠΙΟΝΗ» έτους 2016 με τους εμπλεκόμενους φορείς, η καταγραφή των αδύναμων σημείων που καλέστηκαν να αντιμετωπίσουν οι Δήμοι κατά τη διάρκεια υλοποίησης του ΗΠΙΟΝΗ, καθώς και η ανάδειξη της πιθανής επιθυμίας για συνέχιση του προγράμματος. Έως τώρα δεν υφίστανται καταγεγραμμένα επίσημα στοιχεία για την αξιολόγηση της υλοποίησης του προγράμματος στην τοπική αυτοδιοίκηση.

3. Υλικό και μέθοδος

Στην παρούσα έρευνα ακολουθήθηκαν τα στάδια της έρευνας με ερωτηματολόγιο κατά τον Claude Javeau.[5] Μετά τη σύνταξη του ερωτηματολογίου και πριν την τελική διαμόρφωσή του, έλαβαν χώρα εικοσιπέντε δοκιμαστικά τεστ σε διοικητικούς δημοτικούς υπαλλήλους, τα οποία αποτέλεσαν μια διαδικασία τελικού ελέγχου και ανακάλυψης αδυναμιών του ερωτηματολογίου, που σύμφωνα με αυτά διαμορφώθηκε το τελικό περιεχόμενο του ερωτηματολογίου. Σύμφωνα με τα τελικά δοκιμαστικά τεστ, ο μέσος όρος συμπλήρωσης του ερωτηματολογίου άγγιξε τα οκτώ λεπτά.

Στην εγκύκλιο του ΗΠΙΟΝΗ 2016 αναφέρεται ότι οι Δήμοι που υλοποιούν το πρόγραμμα καλούνται να ενημερώσουν το Υπουργείο Υγείας σχετικά με το είδος και τον αριθμό των δράσεων που υλοποίησαν. Σύμφωνα με τα απολογιστικά στοιχεία που δόθηκαν για την εκπόνηση της παρούσας έρευνας από το Υπουργείο Υγείας και αφορούν στον αριθμό των Δήμων που ενημέρωσαν ότι εφάρμοσαν το πρόγραμμα ΗΠΙΟΝΗ έτους 2016, συνολικά 19 Δήμοι υλοποίησαν το πρόγραμμα μέχρι τις 31 Μαΐου 2017. Από τον επίσημο ιστότοπο του Υπουργείου Εσωτερικών και Διοικητικής Μεταρρύθμισης[6] συλλέχθηκαν οι επίσημες ιστοσελίδες και τα στοιχεία επικοινωνίας καθενός από όλους τους Δήμους της Τοπικής Αυτοδιοίκησης.

Ο αριθμός των Δήμων που εφάρμοσαν το ΗΠΙΟΝΗ έτους 2016 μέχρι τις 31 Μαΐου 2017 σύμφωνα με τις αναρτήσεις τους, συμπίπτει με τον αριθμό των Δήμων που ενημέρωσαν το Υπουργείο Υγείας ότι εφάρμοσαν το πρόγραμμα την ίδια περίοδο. Στους εν λόγω 19 Δήμους απεστάλη ηλεκτρονικώς προς συμπλήρωση το ερωτηματολόγιο της παρούσας έρευνας. Η συμπλήρωση του ερωτηματολογίου ήταν ανώνυμη και απευθυνόταν στους αρμόδιους υπεύθυνους για την υλοποίηση του προγράμματος "ΗΠΙΟΝΗ" για το 2016 των Δήμων που υλοποίησαν το πρόγραμμα μέχρι τις 31 Μαΐου 2017. Το σύνολο των ερωτήσεων ήταν κλειστού τύπου, εκτός από την τελευταία ερώτηση, στην οποία προαιρετικά μπορούσαν οι ερωτηθέντες να καταγράψουν σχόλια ή παρατηρήσεις που αφορούν στο πρόγραμμα. Η αποστολή, συμπλήρωση και παραλαβή των ερωτηματολογίων έγινε ηλεκτρονικά από τις 15 Ιουνίου 2017 μέχρι τις 31 Ιουλίου 2017.

Το σύνολο των ληφθέντων συμπληρωμένων ερωτηματολογίων είναι 17, άρα στην παρούσα έρευνα έχουμε δεδομένα για το 89,5% των Δήμων που υλοποίησαν το ΗΠΙΟΝΗ έτους 2016. Οι απόλυτες (N) και οι σχετικές (%) συχνότητες χρησιμοποιήθηκαν για την περιγραφή των ποιοτικών μεταβλητών. Για τη σύγκριση αναλογιών χρησιμοποιήθηκε το Fisher's exact test.[7] Τα επίπεδα σημαντικότητας είναι αμφίπλευρα και η στατιστική σημαντικότητα τέθηκε στο 0,05. Για την ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πρόγραμμα SPSS 22.0.

4. Αποτελέσματα

Μετά από την καταμέτρηση και συσχέτιση των επιλογών των επιμέρους απαντημένων ερωτηματολογίων, έχουμε:

Οι φορείς με τους οποίους συνεργάστηκαν οι Δήμοι ήταν κατά μεγαλύτερο ποσοστό τοπικοί και περιφερειακοί φορείς (58,8%), ενώ στο 41,1% ήταν αρμόδιοι Επιστημονικοί Σύλλογοι και Εταιρείες Υγείας και στο 35,3% ήταν Δημόσιοι φορείς υγείας. Υπήρξαν 5 Δήμοι (29,4%) οι οποίοι δεν συνεργάστηκαν με κανέναν φορέα. Στην περίπτωση που είχαν συνεργασία με φορείς, η συνεργασία αυτή χαρακτηρίστηκε κατά κύριο λόγο πολύ καλή (41,7%) ή άριστη (41,7%). Τα ΚΑΠΗ συμμετείχαν στις δράσεις των Δήμων σε ποσοστό 94,1% και το πρόγραμμα «Βοήθεια στο Σπίτι» σε ποσοστό 41,2%. Στους Δήμους που υλοποιήθηκαν επισκέψεις κατ' οίκον συμμετείχε σε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό η δομή «Βοήθεια στο σπίτι» σε σύγκριση με τους δήμους που δεν υλοποιήθηκαν επισκέψεις κατ' οίκον (100% έναντι 0%, $p<0,001$). Οι υπόλοιπες δομές (δημοτικά ιατρεία, ΚΑΠΗ και ΚΗΦΗ) συμμετείχαν σε παρόμοια ποσοστά στους Δήμους που υλοποίησαν επισκέψεις κατ' οίκον και σε εκείνους που δεν τις υλοποίησαν ($p>0,05$). Επίσης, οι Δήμοι συνεργάστηκαν στο 41,2% με Δομές Υγείας και Υπηρεσίες του ΕΣΥ/ΠΕΔΥ, στο 41,2% με Εθελοντές Επαγγελματίες Υγείας και στο 29,4% με ιδιώτες ιατρούς (πίνακας 1).

Πίνακας 1. Πραγματοποίηση δράσεων και συνεργασία Δήμων με άλλους φορείς, δομές και υπηρεσίες

Ερώτηση	*N (%)*
Εάν χρησιμοποιήσατε την εγκύκλιο για Δράσεις, με ποιους φορείς συνεργαστήκατε;	
Τοπικούς και περιφερειακούς φορείς	10 (58,8)
Δημόσιους φορείς υγείας	6 (35,3)
Ιδιωτικούς φορείς υγείας	4 (23,5)
Αρμόδιους επιστημονικούς Συλλόγους και Εταιρείες υγείας	8 (47,1)
Επαγγελματικούς Συλλόγους	2 (11,8)
Μη Κυβερνητικές Οργανώσεις	2 (11,8)
Συλλόγους ασθενών	2 (11,8)
Με κανέναν	5 (29,4)
Εάν συνεργαστήκατε με άλλους φορείς, τη συνεργασία σας με τους άλλους φορείς θα τη χαρακτηρίζατε:	
Άριστη	5 (41,7)
Πολύ καλή	5 (41,7)
Καλή	2 (16,7)
Καθόλου καλή	0 (0,0)
Ποιες δομές του Δήμου σας συμμετείχαν στις δράσεις;	
Δημοτικά Ιατρεία	5 (29,4)
ΚΑΠΗ	16 (94,1)
ΚΗΦΗ	0 (0,0)
Βοήθεια στο Σπίτι	7 (41,2)
Με ποιες άλλες δομές και υπηρεσίες συνεργαστήκατε ως Δήμος;	
Δομές Υγείας και Υπηρεσίες του ΕΣΥ/ΠΕΔΥ	7 (41,2)
Γενικές Διευθύνσεις Δημόσιας Υγείας και Κοινωνικής Μέριμνας των Περιφερειών της Χώρας	1 (5,9)
Μη Κυβερνητικές Οργανώσεις	3 (17,6)
Μονάδες Φροντίδας Ηλικιωμένων	1 (5,9)
Ιερές Μητροπόλεις	1 (5,9)
Εθελοντές Επαγγελματίες Υγείας	7 (41,2)
Με καμία	5 (29,4)
Ιδιώτες ιατρούς	5 (29,4)

Σχετικά με τις δράσεις που υλοποιήθηκαν, στο 100% υπήρξε ανάρτηση ενημερωτικού υλικού σε ιστοστελίδες και ανάρτηση αφισών και διανομή ενημερωτικού υλικού και εντύπων σε δημόσιους χώρους, ενώ στο 88,2% υπήρξαν Ενημερωτικές Εκδηλώσεις (ημερίδες, ομιλίες κ.λπ.) (εικόνα 1).

Είναι αξιόλογο ότι το 35,3% των Δήμων που υλοποίησαν το πρόγραμμα, δήλωσαν ότι ενημερώθηκαν για το πρόγραμμα όχι άμεσα μέσω υπηρεσιακής αλληλογραφίας, αλλά τυχαία, είτε από το διαδίκτυο είτε από προφορική ενημέρωση από τους επαγγελματίες υγείας που εργάζονται στον Δήμο, γεγονός που αναδεικνύει τον ελλιπή μηχανισμό ενημέρωσης του προγράμματος στους Δήμους. Στους Δήμους που υλοποίησαν το πρόγραμμα, απασχολήθηκαν κατά κύριο λόγο ένας με δύο υπάλληλοι (82,4%) (πίνακας 2).

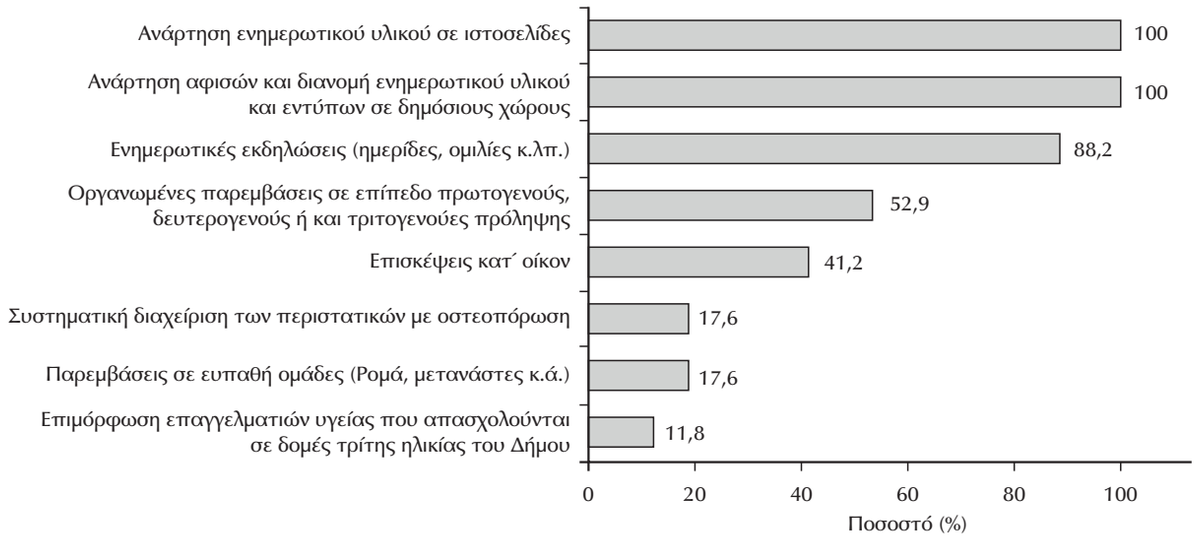
Σχετικά με τα προβλήματα κατά τη διάρκεια υλοποίησης του προγράμματος στο μεγαλύτερο ποσοστό αναφέρθηκε μειωμένος αριθμός του προσωπικού των Δήμων για την υλοποίηση των δράσεων (82,4%), καθώς και λιγοστός διαθέσιμος χρόνος (64,7%) (εικόνα 2). Ο μειωμένος αριθμός προσωπικού στους Δήμους οδηγεί στην ανάληψη πολλών καθηκόντων σε κάθε εργαζόμενο, με αποτέλεσμα πολλές φορές να υλοποιούνται μόνο τα υποχρεωτικά καθήκοντα.

Πίνακας 2. Στοιχεία των Δήμων ανάλογα με το εάν έλαβαν την εγκύκλιο άμεσα και πόσοι υπάλληλοι απασχολήθηκαν με το πρόγραμμα

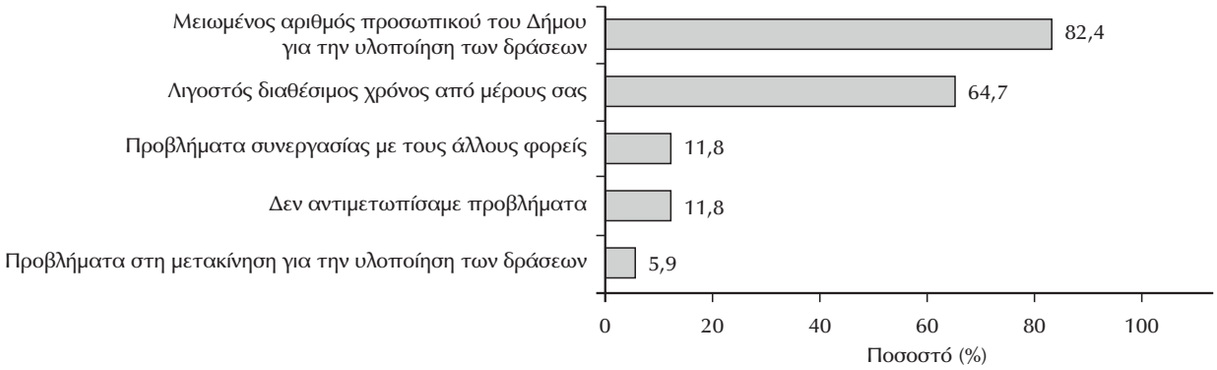
Δήμοι που υλοποίησαν το πρόγραμμα	*17*
Η εγκύκλιος έφθασε στα χέρια σας:	*N (%)*
Ναι, άμεσα (υπηρεσιακώς)	11 (64,7)
Ναι, έμμεσα (όχι υπηρεσιακώς)	6 (35,3)
Όχι, δεν έφθασε	0 (0,0)
Πόσοι υπάλληλοι από τον Δήμο σας ασχολήθηκαν με την υλοποίηση του προγράμματος;	
1–2	14 (82,4)
3–5	2 (11,8)
>5	1 (5,9)

Η πλειοψηφία των Δήμων (70,6%) υλοποίησε το πρόγραμμα σε λιγότερο από τρεις μήνες, γεγονός που ίσως δείχνει κυρίως τη μη ορθή κατανόηση της φιλοσοφίας αυτών των προγραμμάτων από τους δημοτικούς υπαλλήλους που ασχολήθηκαν με το ΗΠΙΟΝΗ, ή ακόμα και την έλλειψη διάθεσής τους για τη συνέχιση υλοποίησης του προγράμματος ενδεχομένως λόγω έλλειψης είτε κινήτρων είτε διαθέσιμου χρόνου.

Το 64,7% των Δήμων δήλωσε ότι αξιοποίησε στις δράσεις το υλικό Αγωγής Υγείας, τα εργαλεία



Εικόνα 1. Δράσεις που υλοποιήθηκαν



Εικόνα 2. Προβλήματα κατά τη διάρκεια υλοποίησης του προγράμματος

και τις δοκιμασίες που επισυνάπτονταν στη σχετική εγκύκλιο (πίνακας 3). Η εν μέρει αξιοποίηση των εργαλείων και των δοκιμασιών, σηματοδοτεί την έλλειψη συνήθειας αξιοποίησής τους από τους επαγγελματίες υγείας στην καθημερινή τους πράξη. Μέσω κατευθυντηρίων οδηγιών και μέσω της καθιερωμένης υλοποίησης προγραμμάτων υγείας όπως το ΗΠΙΟΝΗ, θα μπορούσε να υιοθετηθεί σταδιακά η αξιοποίηση εργαλείων και δοκιμασιών από τους επαγγελματίες υγείας που εργάζονται σε δομές Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας, όπως σε Κέντρα Υγείας, Δημοτικά Ιατρεία, δομές όπως «Βοήθεια στο Σπίτι», αλλά και στις Τοπικές Μονάδες Υγείας, ώστε να αποτελέσει αναπόσπαστο κομμάτι στην καθημερινότητά τους.

Πίνακας 3. Υλοποίηση προγράμματος δράσεων και περιεχόμενο αυτού

	N (%)
Αξιοποιήσατε στις Δράσεις σας το υλικό Αγωγής Υγείας, τα εργαλεία και τις δοκιμασίες που επισυνάπτονται στη σχετική εγκύκλιο;	
Ναι	11 (64,7)
Όχι	5 (29,4)
Δεν γνωρίζω	1 (5,9)
Για πόσο χρονικό διάστημα υλοποιήσατε το πρόγραμμα;	
Λιγότερο από μήνα	2 (11,8)
Έναν μήνα	3 (17,6)
Δύο μήνες	3 (17,6)
Τρεις μήνες	4 (23,5)
Περισσότερο από τρεις μήνες	5 (29,4)

Το ποσοστό αξιοποίησης του υλικού Αγωγής Υγείας, των εργαλείων και των δοκιμασιών που επισυνάπτονται στη σχετική εγκύκλιο ήταν σημαντικά μεγαλύτερο στις περιπτώσεις που υπήρξε συνεργασία Δήμων με τοπικούς και περιφερειακούς φορείς ή με δημόσιους φορείς υγείας. Επιπρόσθετα, το χρονικό διάστημα που υλοποίησαν το πρόγραμμα ήταν σημαντικά μεγαλύτερο στις περιπτώσεις που υπήρξε συνεργασία Δήμου με άλλη δομή (πίνακας 4).

Σε όλους τους Δήμους που υλοποίησαν το πρόγραμμα οι ενδιαφερόμενοι ανταποκρίθηκαν θετικά και όλοι οι Δήμοι θεώρησαν ότι η υλοποίηση του προγράμματος προσέφερε κάτι θετικό, είτε βραχυπρόθεσμα είτε μακροπρόθεσμα στον ίδιο τον Δήμο. Σχετικά με τη συνέχιση του προγράμματος κρίθηκε στο 35,3% επιθυμητή και στο 58,8% επιθυμητή εφόσον αντιμετωπιστούν τα προβλήματα που παρουσιάστηκαν (εικόνα 3).

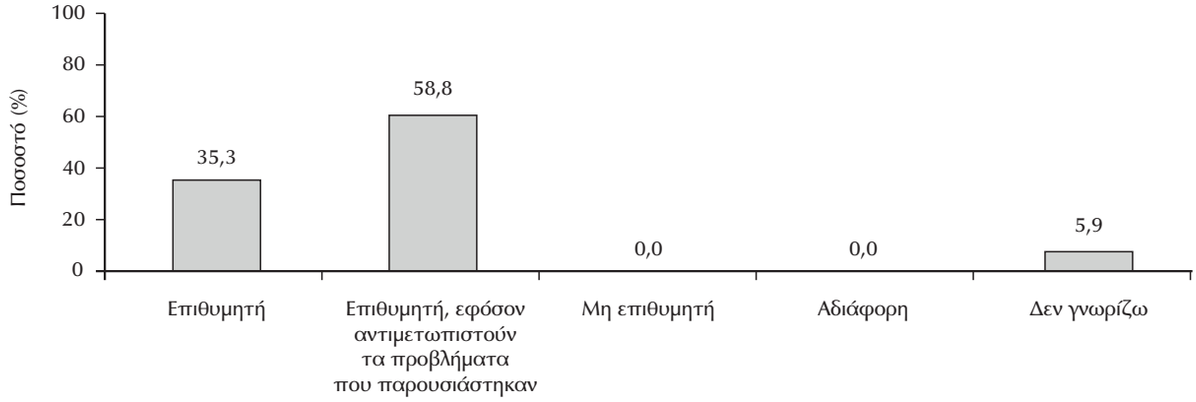
Στην τελευταία προαιρετική ερώτηση, τα σχόλια αναφέρονταν κυρίως στην έλλειψη προσωπικού στους Δήμους και ιδιαιτέρως επαγγελματιών υγείας: «Δυστυχώς υφίσταται έλλειψη προσωπικού και υλικοτεχνικής υποδομής στους Δήμους», «Θα θέλαμε να κάναμε περισσότερες δράσεις για το πρόγραμμα, όμως δεν έχουμε προσωπικό», «Χρειαζόμαστε επιπλέον προσωπικό επαγγελματιών υγείας για αυτά τα προγράμματα», «Θα βοηθούσε η πρόσληψη επαγγελματιών υγείας στο προσωπικό του Δήμου».

Πίνακας 4. Σημαντικές διαφορές στα ποσοστά αξιοποίησης του υλικού Αγωγής Υγείας, των εργαλείων και των δοκιμασιών που επισυνάπτονται στη σχετική εγκύκλιο, στο ποσοστό που η διαδικασία των κλινικών παρεμβάσεων και των παραπομπών, έγινε σύμφωνα με τη σχετική εγκύκλιο και στο χρονικό διάστημα υλοποίησης του προγράμματος

Αξιοποιήσατε στις Δράσεις σας το υλικό Αγωγής Υγείας, τα εργαλεία και τις δοκιμασίες που επισυνάπτονται στην σχετική εγκύκλιο;			
	Όχι/Δεν γνωρίζω	*Ναι*	
	N (%)		*P*
Συνεργασία με τοπικούς και περιφερειακούς φορείς			
Όχι	6 (85,7)	1 (14,3)	<0,001
Ναι	0 (0,0)	10 (100,0)	
Συνεργασία με δημόσιους φορείς υγείας			
Όχι	6 (54,5)	5 (45,5)	0,043
Ναι	0 (0,0)	6 (100,0)	
Συνεργασία με κανέναν			
Όχι	2 (16,7)	10 (83,3)	0,028
Ναι	4 (80,0)	1 (20,0)	
Συνεργασία με καμία άλλη δομή και υπηρεσία του Δήμου			
Όχι	2 (16,7)	10 (83,3)	0,028
Ναι	4 (80,0)	1 (20,0)	
Για πόσο χρονικό διάστημα υλοποιήσατε το πρόγραμμα;			
	Το πολύ 2 μήνες	*Τρεις μήνες ή περισσότερο*	
	N (%)		*P*
Συνεργασία με άλλη δομή και υπηρεσία ως Δήμος			
Όχι	8 (66,7)	4 (33,3)	0,029
Ναι	0 (0,0)	5 (100,0)	

5. Συζήτηση

Σε επίπεδο κοινότητας, τα κυριότερα θετικά στοιχεία του προγράμματος ΗΠΙΟΝΗ έτους 2016 σύμφωνα με τους Δήμους που υλοποίησαν το πρόγραμμα μέχρι τις 31 Μαΐου 2017 και απάντησαν στο ερωτηματολόγιο, είναι η θετική ανταπόκριση των ενδιαφερομένων στις δράσεις του προγράμματος, η πεποίθηση από μεριάς των Δήμων ότι η υλοποίηση του προγράμματος πρόσφερε κάτι θετικό, είτε βραχυπρόθεσμα είτε μακροπρόθεσμα στον ίδιο τον Δήμο,



Εικόνα 3. Άποψη ερωτηθέντων για συνέχιση του προγράμματος

καθώς και η επιθυμία των Δήμων να συνεχιστεί το πρόγραμμα, εφόσον επιλυθούν τα υφιστάμενα προβλήματα. Μέσω της υιοθετημένης εφαρμογής του προγράμματος ΗΠΙΟΝΗ στους Δήμους, μπορεί να επιτευχθεί το ζητούμενο της υποστήριξης και φροντίδας της τρίτης ηλικίας και, επιπλέον, επιτυγχάνεται η διαμόρφωση στον βέλτιστο βαθμό της πολιτικής της κοινωνικής μέριμνας της τοπικής αυτοδιοίκησης, έχοντας ως επίκεντρο τον πολίτη και το καλό επίπεδο της υγείας του.

Κυριότερες αδυναμίες του προγράμματος σε επίπεδο κοινότητας σύμφωνα με τους Δήμους που απάντησαν στο ερωτηματολόγιο αποτελούν η ύπαρξη μη επαρκούς –τόσο αριθμού όσο και ποιοτικής– στελέχωσης στους Δήμους με επαγγελματίες υγείας και, η σε πρώιμο ακόμα στάδιο συνεργασία μεταξύ των φορέων της κοινότητας. Η υλοποίηση και βιωσιμότητα των προγραμμάτων όπως το ΗΠΙΟΝΗ έτους 2016 στην κοινότητα, εξαρτάται τόσο από τη βούληση των υπαλλήλων που εργάζονται στους Δήμους να το εφαρμόσουν όσο και από την ποιοτική στελέχωση των Δήμων. Αξίζει να σημειωθεί ότι υφίστανται ήδη επαγγελματίες υγείας στους Δήμους που εργάζονται επί σειρά ετών με συμβάσεις όμως ορισμένου χρόνου σε δομές όπως το «Βοήθεια στο Σπίτι»[8] και χρηματοδοτούνται από τον προϋπολογισμό του Ασφαλιστικού Κεφαλαίου Αλληλεγγύης Γενεών/Εισφορά Αλληλεγγύης Συνταξιούχων (Αριθ. οικ. 47011/2752/11.10.2017, ΦΕΚ 4069/Β/23.11.2017),[9] γεγονός που σημαίνει ότι εφόσον, πάντα υπό το πρίσμα το νομικό, υπάρξει πολιτική βούληση για πρόσληψη των εν λόγω επαγγελματιών υγείας στους Δήμους με μόνιμη σχέση εργασίας, δεν θα επιβαρυνθεί ο κρατικός προϋπολογισμός, ενώ ταυτόχρονα θα υφίσταται ποιοτική στελέχωση με επαγγελματίες υγείας στους Δήμους.

Στα αδύναμα σημεία του προγράμματος, πρέπει να συμπεριληφθεί και ο ελλιπής μηχανισμός ενημέρωσης του προγράμματος στους Δήμους, καθώς σύμφωνα με τα απαντημένα ερωτηματολόγια, υπήρξε ένα σημαντικό ποσοστό των Δήμων που υλοποίησαν το πρόγραμμα που δήλωσαν ότι ενημερώθηκαν για το πρόγραμμα όχι άμεσα μέσω υπηρεσιακής αλληλογραφίας, αλλά τυχαία.

Η συνεργασία των Δήμων με τους εμπλεκόμενους στο πρόγραμμα φορείς της κοινότητας κρίνεται ακόμα πρώιμη. Η συνεργασία είναι μια σχέση αμφίδρομη και η διασύνδεση των υπηρεσιών και των φορέων απαιτεί πάνω από όλα θέληση και κατάλληλη νοοτροπία των υπαλλήλων, ώστε με την πάροδο του χρόνου και με κοινό γνώμονα την επίτευξη του καλού επιπέδου υγείας των πολιτών, να εδραιωθούν ισχυρές σχέσεις εμπιστοσύνης και καλής συνεργασίας μεταξύ των υπαλλήλων των εμπλεκομένων φορέων. Η πρώιμη αυτή συνεργασία των Δήμων με δομές, συλλόγους και εταιρείες υγείας, μπορεί να αποτελέσει ένα είδος μαγιάς για τη δημιουργία σταθερής γέφυρας επικοινωνίας και την ουσιαστική εφαρμογή μελλοντικών προγραμμάτων υγείας. Αποτελεί θετικό σημείο πως ένα σημαντικό ποσοστό Δήμων που υλοποίησαν δράσεις συνεργάστηκαν με εθελοντές ιατρούς. Σύμφωνα με την εγκύκλιο του Υπουργείου Υγείας για το ΗΠΙΟΝΗ 2016, δύνανται να παρέχουν εθελοντικά τις υπηρεσίες τους σε πολίτες ανασφάλιστους και με οικονομική αδυναμία, όσοι ιδιώτες ιατροί, παθολόγοι, ορθοπεδικοί, γενικοί ιατροί και άλλες ειδικότητες επιθυμούν, μέσω της έγγραφης αίτησής τους στους κατά τόπους Ιατρικούς Συλλόγους της χώρας. Η ευαισθητοποίηση των επαγγελματιών ιατρών είναι απαραίτητη και σημαντική για τις ευαίσθητες ομάδες πληθυσμού και, συνεργαζόμενοι με τις Κοινωνικές Υπηρεσίες των Δήμων, μπορεί να συμβάλουν στην άμβλυνση των ανισοτήτων στην πρόσβαση υπηρεσιών υγείας.

Η περίοδος υλοποίησης του προγράμματος που αναφερόταν στην εγκύκλιο δεν σηματοδοτούσε και τη λήξη του, καθώς η πρόληψη της οστεοπόρωσης και των πτώσεων δεν μπορεί να έχει ημερομηνία λήξης, από τη στιγμή που ως φαινόμενα η οστεοπόρωση και οι πτώσεις δεν παύουν να υφίστανται. Προκειμένου αυτό να είναι από όλους τους υπαλλήλους που ασχολούνται με το πρόγραμμα περισσότερο ξεκάθαρο, καλό θα ήταν στις μελλοντικές εγκυκλίους του

ΗΠΙΟΝΗ να διευκρινίζεται ότι η αναφερόμενη περίοδος υλοποίησης είναι ενδεικτική προκειμένου να γίνουν οι πρώτες ενέργειες δράσεων και διασύνδεσης των φορέων και δεν σηματοδοτεί τη λήξη του προγράμματος.

Ο αριθμός των Δήμων που υλοποίησαν το πρόγραμμα έως 31 Μαΐου 2017 είναι μικρός, όμως δεν πρέπει να παραληφθεί το γεγονός ότι το ΗΠΙΟΝΗ έτους 2016 ήταν μόλις το δεύτερο σε σειρά πιλοτικό πρόγραμμα και, λαμβάνοντας επιπλέον υπόψη τους δυσκίνητους ρυθμούς του δημοσίου, δημιουργείται η αισιοδοξία υλοποίησής του χρόνο με τον χρόνο από ολοένα και περισσότερους Δήμους. Για την επίτευξη αυτού του στόχου ίσως βοηθούσε εκτός από την ενημέρωση των Δήμων για το πρόγραμμα μέσω της εγκυκλίου υπηρεσιακά, και η κατά περιόδους υπενθύμιση του προγράμματος στην κοινότητα, για παράδειγμα είτε μέσω Δελτίων Τύπου από το Υπουργείο Υγείας και την Ελληνική Γεροντολογική και Γηριατρική Εταιρεία με παραλήπτες τους Δήμους, προς ενημέρωσή τους για τις πρωτοβουλίες και δράσεις Δήμων που εφαρμόζουν το πρόγραμμα είτε μέσω ημερίδων τοπικής αυτοδιοίκησης όπου οι Δήμοι θα μπορούν να ανταλλάσσουν καλές πρακτικές για την υλοποίηση του προγράμματος.

Τα σύγχρονα εθνικά δημογραφικά δεδομένα και οι προβλέψεις για τη ραγδαία αύξηση του ποσοστού των ατόμων ηλικίας μεγαλύτερης των 65 ετών τα προσεχή έτη σύμφωνα με την ΕΛΣΤΑΤ,[10] η χαμηλή θέση της κατάταξης της χώρας μας το 2015 (79η θέση σε 96 χώρες) στην παγκόσμια κατάταξη[11] με τις χώρες όπου είναι καλύτερες να γερνάς, καθώς και η απουσία στη χώρα μας μιας θεσπισμένης ενιαίας πολιτικής για την προώθηση της καλής υγείας στην τρίτη ηλικία, είναι όλοι παράγοντες που καθιστούν απαραίτητη την υιοθέτηση μιας εθνικής πολιτικής για την πρόληψη και προαγωγή της υγείας των ηλικιωμένων, στην οποία θα περιλαμβάνονται και δράσεις για την πρόληψη της οστεοπόρωσης και των πτώσεων. Οι περισσότερες ευρωπαϊκές χώρες διαθέτουν πολιτικές για την υγιή γήρανση, είτε ενσωματώνοντάς την στη γενική πολιτική υγείας που αφορά στο σύνολο του πληθυσμού είτε ως ξεχωριστό τμήμα της πολιτικής για τη δημόσια υγεία σύμφωνα με το Σχέδιο «Υγιής Γήρανση».[12] Σε αυτές τις πολιτικές δίνεται ιδιαίτερη σημασία στην εφαρμογή δράσεων στην κοινότητα. Στο πρόγραμμα ΗΠΙΟΝΗ έτους 2016 δόθηκε επίσης σημασία στις παρεμβάσεις σε επίπεδο κοινότητας, όπου αυτές βρίσκονται σε ξεχωριστή ενότητα της αντίστοιχης εγκυκλίου του Υπουργείου Υγείας.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας έρευνας, για την αποφυγή της ελλιπούς ενημέρωσης και εφαρμογής της πολιτικής για την πρόληψη και προαγωγή υγείας των ηλικιωμένων στην κοινότητα, καλό θα ήταν η εν λόγω πολιτική να βασίζεται σε έναν στρατηγικό σχεδιασμό ο οποίος θα περιλαμβάνει στη διαδικασία ανάπτυξης όλους τους εμπλεκόμενους φορείς, συμπεριλαμβανομένων και φορέων που έχουν άμεση και διαρκή επικοινωνία με τους Δήμους και έχουν αναπτύξει μηχανισμό ενημέρωσης και συντονισμού δράσεων, όπως το Εθνικό Διαδημοτικό Δίκτυο Υγιών Πόλεων και Προαγωγής Υγείας (ΕΔΔΥΠΠΥ),[13] που είναι και ο μοναδικός φορέας της τοπικής αυτοδιοίκησης στην Ελλάδα, που είναι πιστοποιημένος στο Ευρωπαϊκό Δίκτυο του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, και θα αξιοποιεί την εμπειρία τους. Είναι αναγκαίο για την επίτευξη της βιωσιμότητας να υπάρξει ένα πλαίσιο συνεργατικής πολιτικής όπου εταίροι και φορείς θα συνεργάζονται σε μία ενιαία προσέγγιση, να παρέχονται αειφόροι πόροι προς υποστήριξη της υλοποίησης και να υφίσταται μια διαδικασία αξιολόγησης για την απήχηση των αποτελεσμάτων. Με αυτόν τον τρόπο, η ενιαία αυτή πολιτική θα μπορέσει να αποτελέσει εργαλείο εργασίας για τα υπουργεία, τους οργανισμούς και τους θεσμούς που θέτουν ως ομάδα-στόχο στις δράσεις τους τους ανθρώπους μεγαλύτερης ηλικίας.

Θα ήταν πολύ χρήσιμη στα πλαίσια μιας κοινής πολιτικής για την πρόληψη και προαγωγή υγείας των ηλικιωμένων στην κοινότητα και η καταγραφή του αριθμού, των ειδικοτήτων και των σχέσεων εργασίας των επαγγελματιών υγείας που απασχολούνται σε κάθε Δήμο, ώστε να

ληφθούν ανάλογες πολιτικές αποφάσεις για την ποιοτική στελέχωση των Δήμων με επαγγελματίες υγείας, αξιοποιώντας σε πρώτη φάση την εμπειρία των ήδη εργαζομένων επαγγελματιών υγείας της κοινότητας.

Επιπλέον, η διά βίου εκπαίδευση και επιχορηγούμενη επιμόρφωση των επαγγελματιών υγείας σε θέματα που άπτονται της τρίτης ηλικίας και που θα μπορούν να μοριοδοτούνται και να αναγνωρίζονται στο Δημόσιο παρέχοντάς τους εργασιακές και οικονομικές προοπτικές, μπορούν να περιληφθούν στον στρατηγικό σχεδιασμό ως κίνητρα για τους επαγγελματίες υγείας. Τέλος, θα ήταν επιθυμητό να υφίσταται ως αναπόσπαστο κομμάτι στα πλαίσια μιας κοινής πολιτικής για την τρίτη ηλικία και η αξιοποίηση εργαλείων και υπηρεσιών της τεχνολογίας και της ηλεκτρονικής υγείας, που μέσω των εφαρμογών τους μπορεί να βελτιωθεί η πρόσβαση και η ποιότητα στις παρεχόμενες υπηρεσίες υγείας και να δημιουργηθούν δίκτυα συντονισμού και ανταλλαγής πρακτικών μεταξύ των εμπλεκομένων φορέων.

Κρίνεται αναγκαία η υιοθέτηση μιας εθνικής πολιτικής για την πρόληψη και προαγωγή της υγείας των ηλικιωμένων, που θα περιλαμβάνει στους επιμέρους στόχους και την πρόληψη της οστεοπόρωσης και των πτώσεων. Η ενεργός συμμετοχή της τοπικής αυτοδιοίκησης κρίνεται απαραίτητο και αναπόσπαστο κομμάτι στα πλαίσια αυτής της εθνικής πολιτικής. Οι Δήμοι είναι κοντά στον πολίτη και γνωρίζουν τις ανάγκες του πληθυσμού ευθύνης τους, έχουν το πλεονέκτημα μέσω της κατάλληλης στρατηγικής να αντιδρούν γρήγορα και στοχευμένα στα εκάστοτε ζητήματα, γεγονός που είναι ακόμα πιο σημαντικό όταν τα ζητήματα αυτά αφορούν σε θέματα υγείας. Μέσω της θεσπισμένης και θεσμικά καθιερωμένης εφαρμογής και υλοποίησης δράσεων για την πρόληψη και προαγωγή υγείας των ηλικιωμένων στην κοινότητα, και όχι μέσω δράσεων πιλοτικού χαρακτήρα όπως έως τώρα γίνεται, θα μπορέσει να επιτευχθεί η υποστήριξη, η μέριμνα και η φροντίδα της τρίτης ηλικίας.

Το Υπουργείο Υγείας μαζί με την Ελληνική Γεροντολογική και Γηριατρική Εταιρεία και παρόντες όλους τους εμπλεκόμενους φορείς μπορούν, μέσω του κατάλληλου σχεδιασμού, των οδηγιών ανάπτυξης αλλά και της ανατροφοδότησης από τη συνεχή εφαρμογή προγραμμάτων όπως το ΗΠΙΟΝΗ, να συμβάλουν σε βάθος χρόνου στη δημιουργία τόσο της κατάλληλης κουλτούρας συνεργασίας μεταξύ των τοπικών φορέων, όσο και των κατάλληλων συνθηκών στην κοινότητα για την επίτευξη της ενεργούς και υγιής γήρανσης του πληθυσμού και της καλής ποιότητας ζωής των πολιτών.

Ευχαριστίες: Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την κ. Παναγιώτα Σουρτζή, Αντιπρόεδρο της Ελληνικής Γεροντολογικής και Γηριατρικής Εταιρείας, καθώς και τον κ. Ευστράτιο Χατζηχαραλάμπους, Προϊστάμενο Τμήματος ανάπτυξης Προγραμμάτων Αγωγής Υγείας & Πρόληψης της Δ/νσης Πρωτοβάθμιας Φροντίδας & Πρόληψης του Υπουργείου Υγείας της Ελλάδας, για την αμέριστη και καθοριστική συμπαράστασή τους καθόλη τη διάρκεια εκπόνησης της εργασίας.

Βιβλιογραφία

1. Ελληνική Γεροντολογική και Γηριατρική Εταιρεία, Πρόγραμμα Πρόληψης Ηπιόνη: https://www.gerontology.gr/%CF%80%CF%81%CE%BF%CE%B3%CF%81%CE%AC%CE%BC%CE%BC%CE%B1%CF%84%CE%B1-%CE%BA%CE%B1%CE%B9-%CF%85%CF%80%CE%B7%CF%81%CE%B5%CF%83%CE%AF%CE%B5%CF%82/%CF%80%CF%81%CF%8C%CE%B3%CF%81%CE%B1%CE%BC%CE%BC%CE%B1-%CF%80%CF%81%CF%8C%CE%BB%CE%B7%CF%88%CE%B7%CF%82-%CE%B7%CF%80%CE%B9%CF%8C%CE%BD%CE%B7/ (Assessed on 5th of February, 2017
2. Εγκύκλιος του Υπουργείου Υγείας ΗΠΙΟΝΗ έτους 2015 υπ' αρ. Γ3δ/Δ.Φ.18Γ/Γ.Π.71484/30-09-2015 (ΑΔΑ: ΩΤΡ 1465ΦΥΟ-6ΔΣ) με θέμα «Σακχαρώδης Διαβήτης» http://www.3ype.gr/uploads/xartis/PagkosmiesHmeres/Diavitis.pdf (assessed on 5th of February, 2017)

3. Ελληνική Γεροντολογική και Γηριατρική Εταιρεία https://www.gerontology.gr/index.php?option=com_content&view=article&id=103 (assessed on 12th of February, 2017)
4. Εγκύκλιος του Υπουργείου Υγείας ΗΠΙΟΝΗ έτους 2016 υπ' αρ. Γ3δ/Δ.Φ.18Γ/Γ.Π.72241 (ΑΔΑ: ΩΖ57465ΦΥΟ-ΖΣΟ) με θέμα: «"Οργάνωση και Ανάπτυξη Εθνικού Πιλοτικού Προγράμματος Πρόληψης και Προαγωγής της Υγείας των Ηλικιωμένων Ατόμων - Ηπιόνη", με παραλήπτες τους φορείς που αναγράφονται στον Πίνακα Αποδεκτών της εγκυκλίου και με θέμα για το 2016 "Πρόληψη της Οστεοπόρωσης και των Πτώσεων"» https://www.gerontology.gr/wp-content/uploads/2018/06/anakoinosi-ypourgeiou-ygeias-HPIONI-2016.pdf (assessed on 5th of February, 2017)
5. Javeau C (1996) *Η έρευνα με ερωτηματολόγιο. Το εγχειρίδιο του καλού ερευνητή*. Τζαννόνε - Τζώρτζη ΚΙ (επιμέλεια και απόδοση στα ελληνικά). Εκδ. Τυπωθήτω - Γ. Δαρδανός, Αθήνα 2000
6. Υπουργείο Εσωτερικών και Διοικητικής Μεταρρύθμισης http://www.ypes.gr/el/Regions/Aytodioikhsh/States Municipalities/ (assessed on 6th of June, 2017)
7. Jean-Baptist du Prel et al. Choosing Statistical Tests, Deutsches Ärzteblatt International, 2010, 107):343–348
8. Ειδικότητες και καθηκοντολόγιο του Βοήθεια στο Σπίτι: http: //voithiastospiti.blogspot.com/2015/08/blog-post_21.html (assessed on 16th of November, 2017)
9. Αριθ. οικ. 47011/2752/11.10.2017, ΦΕΚ 4069/Β/23.11.2017 «Μεταφορά ποσού στην Ελληνική Εταιρία Τοπικής Ανάπτυξης και Αυτοδιοίκησης ΑΕ (ΕΕΤΑΑ) για τη χρηματοδότηση της Γ΄ δόσης του προγράμματος «Βοήθεια στο σπίτι» για το χρονικό διάστημα από 1.1.2017 - 31.12.2017» https://www.docman.gr/download.html?document=29688 (assessed on 16th of November, 2017)
10. ΕΛΣΤΑΤ, «Συνθήκες διαβίωσης στην Ελλάδα», 2017 http://www.statistics.gr/living-conditions-in-greece (assessed on 22th of November, 2017)
11. Global Age Watch 2015, http://www.helpage.org/global-agewatch/(assessed on 6th of December, 2017)
12. Σχέδιο «Υγιής Γήρανση» 2004–2007: http://old.50plus.gr/images/content/Greek_shortHealthAgeing_web.pdf (assessed on 19th of January, 2017)
13. Εθνικό Διαδημοτικό Δίκτυο Υγιών Πόλεων και Προαγωγής Υγείαςwww.eddyppy.gr(assessedon15thofDecember,2017)

Ιατρική 2020, 109(1):71 – 72

Iatriki 2020, 109(1):71 – 72

Καθετήρας Hickman εντός παραμένουσας αριστερής άνω κοίλης φλέβας

Γ. Καμπούρογλου, Ν. Γαβαλάκης

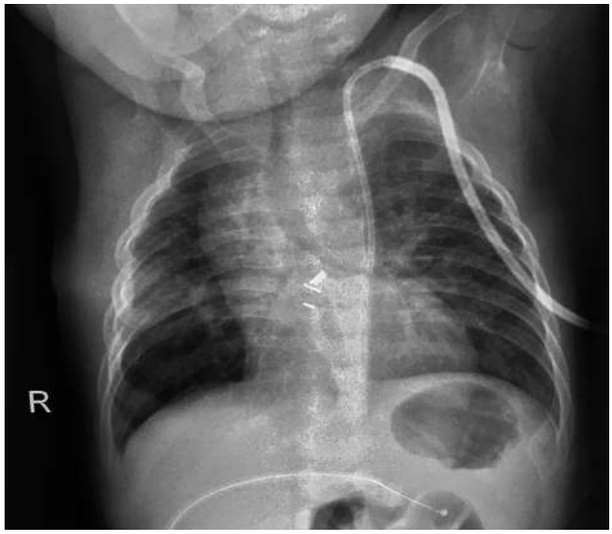
Α΄ Παιδοχειρουργική Κλινική, Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία», Αθήνα

Hickman catheter in persistent left superior vena cava

G. Kampouroglou, N. Gavalakis

1st Department of Pediatric Surgery, "Agia Sophia" Children's Hospital, Athens, Greece

Ασθενής με ατρησία οισοφάγου, ατρησία ορθού και χειλεοϋπερωιοσχιστία αντιμετωπίστηκε στο νοσοκομείο μας για τις παραπάνω διαμαρτίες. Λόγω των παθήσεων αυτών, χρειάστηκε παρατεταμένη κεντρική φλεβική πρόσβαση, για την οποία τοποθετήθηκαν 2 καθετήρες Hickman. Σε τοποθέτηση καθετήρα Hickman από την αριστερή έσω σφαγίτιδα φλέβα διαπιστώθηκε η πορεία του εντός παραμένουσας αριστερής άνω κοίλης φλέβας (εικόνα 1). Αυτή η συγγενής διαμαρτία εμφανίζεται σε 0,3% έως 0,5% του γενικού πληθυσμού. Αν και ασυμπτωματική, περιπλέκει την τοποθέτηση κεντρικών φλεβικών καθετήρων από την αριστερή έσω σφαγίτιδα φλέβα.[1] Η παραμένουσα αριστερή άνω κοίλη φλέβα οφείλεται στην παραμονή της αριστεράς πρόσθιας κύριας φλέβας και την απόφραξη της κοινής κύριας φλέβας και του εγγύς τμήματος των πρόσθιων κύριων φλεβών της δεξιάς πλευράς. Συνήθως συνυπάρχει με μια δεξιά άνω κοίλη φλέβα, ενώ μεμονωμένη παραμένουσα αριστερή άνω κοίλη φλέβα παρατηρείται μόνο στο 10% των περιπτώσεων, ενώ εκβάλλει είτε στον στεφανιαίο κόλπο (92%) είτε στον αριστερό κόλπο (8%).[2]



Εικόνα 1. Τοποθέτηση καθετήρα Hickman από την αριστερή έσω σφαγίτιδα φλέβα. Καθετηριασμός παραμένουσας αριστερής άνω κοίλης φλέβας σε ασθενή με ατρησία οισοφάγου, ατρησία ορθού και χειλεοϋπερωιοσχιστία. (Αρχείο Α΄ Παιδοχειρουργικής Κλινικής Νοσοκομείου Παίδων «Η Αγία Σοφία»)

Όταν κεντρικοί φλεβικοί καθετήρες εισηγμένοι από την αριστερή έσω σφαγίτιδα φλέβα βρίσκονται εντός παραμένουσας αριστερής άνω κοίλης φλέβας, βρίσκονται στην αριστερή πλευρά του

Λέξεις ευρετηρίου Παραμένουσα αριστερή άνω κοίλη φλέβα, έσω σφαγίτιδα φλέβα.

Αλληλογραφία: Γ. Καμπούρογλου, Στουρνάρη 32, 104 33 Αθήνα
e-mail: gkampouroglou@gmail.com

Key words Persistent left superior vena cava, internal jugular vein.

Corresponding author: G. Kampouroglou, 32 Stournari street, GR-104 33 Athens, Greece
e-mail: gkampouroglou@gmail.com

μεσοθωρακίου και δεν διασχίζουν τη μέση γραμμή μέσω της ανώνυμης φλέβας για να εισέλθουν στην άνω κοίλη φλέβα στη δεξιά πλευρά. Σε προφίλ απεικόνιση, ο καθετήρας βρίσκεται στο μέσο μεσοθωράκιο. Η συγγενής διαμαρτία αυτή πρέπει να είναι γνωστή στους χειρουργούς που τοποθετούν κεντρικούς φλεβικούς καθετήρες, ώστε να αναγνωρίζεται έγκαιρα και να αποφασίζεται η παραμονή ή όχι του καθετήρα και για πόσο χρόνο.

Βιβλιογραφία

1. Dionisio P, Borsetti C, Valenti M et al. Knowledge of the anomalies of the big central veins reduces the morbidity during the cannulation for hemodialysis: Description of a case of persistent left superior vena cava and revision of literature. *J Vasc Access* 2003, 4:25–31, doi: 10.5301/JVA.2008.3680
2. Mueller GC, Lu JC, Mahani MG, Dorfman AL, Agarwal PP. MR Imaging of Thoracic Veins. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2015, 23:293–307, doi: 10.1016/j.mric.2015.01.001.

Η Εταιρεία Ιατρικών Σπουδών και οι Ιατρικές Εκδόσεις ΒΗΤΑ πληροφορούν τους συγγραφείς των άρθρων που δημοσιεύονται στην Ιατρική ότι οι αντίστοιχες αγγλικές περιλήψεις εμφανίζονται και στο Διαδίκτυο: www.betamedarts.gr

Οδηγίες για τους Συγγραφείς

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

10. Σεμινάρια, στρογγυλά τραπέζια.

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

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

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

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

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

Δομή του κειμένου: Η ΙΑΤΡΙΚΗ έχει αποδεχθεί τις Ομοιόμορφες Απαιτήσεις για τα Βιοϊατρικά Περιοδικά (σύστημα Vancouver) και οι οδηγίες της προς τους συγγραφείς είναι σύμφωνες με τις απαιτήσεις αυτές. Τα κείμενα πρέπει να δακτυλογραφούνται σε διπλό διάστημα σε λευκό χαρτί συνηθισμένων διαστάσεων (ISO A4 210×297 mm), με περιθώρια τουλάχιστον 3,5 cm. Πρέπει να χρησιμοποιούνται ξεχωριστές σελίδες για τον τίτλο, την περίληψη και τις λέξεις-κλειδιά, το κυρίως κείμενο, τις ευχαριστίες, τη βιβλιογραφία, τους πίνακες και τους τίτλους των εικόνων.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Παραπομπές οι οποίες αναφέρονται σε εργασίες που δημοσιεύονται σε συμπληρώματα (supplements) εκδόσεων, πρέπει να συνοδεύονται με τον αριθμό του συμπληρώματος, που σημειώνεται σε παρένθεση μετά τον τόμο. π.χ. *Blood 1996, 54(Suppl 1):26*. Οι συντμήσεις των τίτλων των περιοδικών πρέπει να γίνονται με βάση το *Index Medicus*. Δεν τοποθετούνται τελείες στα ακρώνυμα των συγγραφέων και στις συντμήσεις των περιοδικών. Για την καταχώρηση συγγραμμάτων ή μονογραφιών στον βιβλιογραφικό κατάλογο, αναφέρονται στη σειρά τα επώνυμα και τα αρχικά των συγγραφέων, ο τίτλος, ο αριθμός έκδοσης, ο εκδότης, η πόλη έκδοσης, το έτος και οι σελίδες της αναφοράς. Η αναφορά σε κεφάλαιο βιβλίου πρέπει να γίνεται με τον ακόλουθο τρόπο: *Παπαβασιλείου ΙΘ. Πρωτόζωα. Στο: Παθογόνοι μύκητες και παράσιτα. ΒΗΤΑ, Αθήνα, 1983:67–113*.

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

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

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

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

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

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

Εικόνες: Τα σχήματα, σχεδιασμένα με σινική μελάνη ή σε υπολογιστή και οι φωτογραφίες πρέπει να στέλνονται στο πρωτότυπο, ώστε να είναι κατάλληλα για άμεση φωτογραφική αναπαραγωγή και εκτύπωση. Στο πίσω μέρος τους να γράφονται με μολύβι ο αριθμός της εικόνας, ένα βέλος που να δείχνει το άνω μέρος και οι συγγραφείς. Τοποθετούνται σε φάκελο, ανάμεσα σε δύο σκληρά χαρτόνια, για να μην τσακιστούν στη μεταφορά. Οι τίτλοι των εικόνων πρέπει να αναγράφονται με τον αριθμό που αντιστοιχεί στην εικόνα, σε χωριστό χαρτί. Επεξηγήσεις σχετικές με τις εικόνες μπορούν να αναφερθούν στον τίτλο. Για το μέγεθος των εικόνων, συμβουλευθείτε το σχήμα του περιοδικού. Εφόσον χρησιμοποιούνται φωτογραφίες ασθενών, το πρόσωπο δεν πρέπει να φαίνεται. Στην αντίθετη περίπτωση, επιβάλλεται έγγραφη συγκατάθεση του ασθενούς για τη δημοσίευση της φωτογραφίας. Όλες οι εικόνες αναφέρονται στο κείμενο και αριθμούνται με αραβικούς αριθμούς.

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

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

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

Χειρόγραφα εργασιών τα οποία δημοσιεύονται, δεν επιστρέφονται στους συγγραφείς.

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