

Ελληνική Χειρουργική Ογκολογία

ΜΑΪΟΣ-ΑΥΓΟΥΣΤΟΣ 2011 – ΤΟΜΟΣ 2 – ΤΕΥΧΟΣ 2

- Βιολογία της γήρανσης και καρκίνος
- Γηριατρική αξιολόγηση του ηλικιωμένου ογκολογικού ασθενούς
- Αρχές Χειρουργικής Ογκολογίας ηλικιωμένων ασθενών
- Αρχές αναισθησίας σε ηλικιωμένους ασθενείς
- Αρχές ακτινοθεραπείας στους ηλικιωμένους
- Αρχές χημειοθεραπείας σε ηλικιωμένους ασθενείς
- Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη
- Καρκίνος του μαστού στους άνδρες. Δεκαετής εμπειρία

- Biological relationship between cancer and aging
- Geriatric assessment of elderly cancer patients
- Surgical and oncologic approach in the elderly patients
- Anaesthetic management of geriatric patients
- Principles of radiotherapy in the elderly patients
- Principles of chemotherapy in the elderly patients
- Disseminated intravascular coagulation
- Male breast cancer: Ten years of experience

Hellenic Surgical Oncology

QUARTERLY PUBLICATION OF THE HELLENIC SOCIETY OF SURGICAL ONCOLOGY

MAY-AUGUST 2011 – VOLUME 2 – NUMBER 2



Ελληνική Χειρουργική Ογκολογία

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ

Ιδιοκτήτης: ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ
Τηλ.: 210 69 82 950, Fax: 210 6994258
www.eexo.gr – e-mail: info@eexo.gr

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ

ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ

Πρόεδρος: Οδ. Ζώρας
Αντιπρόεδρος: Δ. Βώρος
Γεν. Γραμματέας: Ι. Καραϊτιανός
Ταμίας: Ι. Κακλαμάνος
Μέλη: Δ. Ρούκος
Κ. Ρωμανίδης
Ι. Σπηλιώτης

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Διευθυντής Σύνταξης:

Ι. Σπηλιώτης

Μέλη

Ε. Αθανασίου	Σ. Οικονόμου
Δ. Βώρος	Κ. Παπαπολυχροινιάδης
Ι. Δανιηλίδης	Ν. Περάκης
Ο. Ζώρας	Γ. Πεχλιβανίδης
Ι. Κακλαμάνος	Δ. Ρούκος
Ι. Καραϊτιανός	Κ. Ρωμανίδης
Δ. Κεραμιδάς	Η. Σανιδάς
Γ. Κόκκαλης	Α. Τέντες
Δ. Μητσάκα	Κ. Τεπετές
Ι. Νομικός	Γ. Χρυσάφης
Κ. Ντάτσης	

ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Πρόεδρος:

Ε. Παναγόπουλος

Μέλη:

Κ. Βαγιανός	Π. Παντελάκος
Γ. Βλαστός	Γ. Ραμαντάνης
Β. Γεωργούλιας	Γ. Ραπίδης
Ε. Γκόγκα	Ν. Σταυριανέας
Χ. Δερβένης	Α. Στρατηγός
Ι. Κανέλλος	Δ. Τσιφτσής
Γ. Καρατζάς	Γ. Χαλκιαδάκης
Γ. Μπασδάνης	Κ. Χατζηθεοφίλου
Γ. Οικονόμου	

ΕΚΔΟΤΗΣ – ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ:

Οδυσσεάς Ζώρας

ΕΡΓΑΣΙΕΣ-ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ ΜΕΛΩΝ-ΑΛΛΗΛΟΓΡΑΦΙΑ:

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ

Σεβαστουπόλεως 76 – 115 26 Αθήνα

Τηλ.: 210 69 82 950, Fax: 210 6994258

ΕΤΗΣΙΕΣ ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ: 50 €

BIBΛΙΟΘΗΚΕΣ-ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΙ-ΙΔΡΥΜΑΤΑ: 100 €

ΕΚΔΟΣΕΙΣ: TECHNOGRAMMAmed

Λ. Μεσογείων 380 – 153 41 Αγ. Παρασκευή

Τηλ.: 210 60 00 643, Fax: 210 6002295

e-mail: techn@hol.gr



Hellenic Surgical Oncology

HELLENIC SURGICAL ONCOLOGY

OFFICIAL PUBLICATION OF THE HELLENIC SOCIETY OF SURGICAL ONCOLOGY

Tel.: +30 210 69 82 950, Fax: +30 210 6994258

www.eexo.gr – e-mail: info@eexo.gr

ADVISORY BOARD

HELLENIC SOCIETY OF SURGICAL ONCOLOGY

President: O. Zoras
Vice President: D. Voros
General Secretary: I. Karaitianos
Treasurer: I. Kaklamanos
Members: K. Romanidis
D. Roukos
I. Spiliotis

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief:

I. Spiliotis

Members

Ε. Αθανασίου	Κ. Papapolichroniadis
Γ. Chrisafis	Γ. Pechlivaniadis
Ι. Daniilidis	Ν. Perakis
Σ. Economou	Κ. Romanidis
Ι. Kaklamanos	Δ. Roukos
Ι. Karaitianos	Η. Sanidas
Δ. Keramidas	Α. Tentes
Γ. Kokkalis	Κ. Tepetes
Δ. Mitsaka	Δ. Voros
Ι. Nomikos	Ο. Zoras
Κ. Ntatsis	

ADVISORY COMMITTEE

President:

Ε. Panagopoulos

Members:

Γ. Basdanis	Ρ. Pantelakos
Γ. Chalkiadakis	Γ. Ramantanis
Κ. Chatzitheofilou	Γ. Rapidis
Σ. Dervenis	Ν. Stavrianeas
Γ. Economou	Α. Stratigos
Β. Georgoulis	Δ. Tsiftsis
Α. Goga	Κ. Vagianos
Ι. Kanellos	Γ. Vlastos
Γ. Karatzas	

PUBLISHER – DIRECTOR:

Odysseas Zoras

PAPERS' SUBMISSION-FEES PAYMENT-CORRESPONDENCE:

HELLENIC SOCIETY OF SURGICAL ONCOLOGY

76 Sevastoupoleos street – GR-115 26 Athens

Τηλ.: +30 210 69 82 950, Fax: +30 210 6994258

ANNUAL SUBSCRIPTIONS: 50 €

LIBRARIES-ORGANIZATIONS-INSTITUTIONS: 100 €

PUBLISHING: TECHNOGRAMMAmed

380 Mesogeion Ave. – GR-153 41 Agia Paraskevi

Τηλ.: +30 210 60 00 643, Fax: +30 210 6002295

e-mail: techn@hol.gr

Ενημερωτικό σημείωμα

Αγαπητοί φίλοι, συνάδελφοι, μέλη της Ελληνικής Εταιρείας Χειρουργικής Ογκολογίας

Η διαδικασία της εξειδίκευσης της Χειρουργικής Ογκολογίας, αν και αρκετά δύσκολη και επίπονη, βρίσκεται εντούτοις σε καλό δρόμο. Η αναγκαιότητα αναγνωρίστηκε, η εξειδίκευση εγκρίθηκε από την ολομέλεια του ΚΕΣΥ και τώρα προχωράμε προς την έκδοση Προεδρικού Διατάγματος. Ελπίζουμε έτσι, πριν από το τέλος του 2011, το όνειρο πολλών χρόνων να γίνει οριστικά πραγματικότητα.

Το περιοδικό της Εταιρείας μας παίρνει αργά αλλά σταθερά όγκο. Λαμβάνουμε για δημοσίευση όλο και περισσότερες εργασίες υψηλής ποιότητας προερχόμενες κυρίως από τα δικά μας Πανεπιστήμια, Νοσοκομεία και Ερευνητικά Κέντρα. Παρόλο που δημοσιεύουμε ήδη αγγλόφωνες εργασίες, εντούτοις θα επιχειρήσουμε μια δύσκολη προσπάθεια μετατροπής του περιοδικού αμιγώς στην αγγλική γλώσσα, ούτως ώστε, να μπορέσουν σύντομα να του αποδωθούν οι διεθνείς βιβλιομετρικές παράμετροι. Είμαστε σε καλή συνεργασία με τη συντακτική επιτροπή του European Journal of Surgical Oncology (EJSO), ούτως ώστε, να γράψουμε τα μέλη της Εταιρείας μας ως «on line» συνδρομητές του. Το προνόμιο αυτό προκύπτει και από την πρόσφατη απόφαση του ΔΣ της EEXO για μια ευρύτερη επιστημονική συνεργασία (joint membership) της εταιρείας μας με την European Society of Surgical Oncology (ESSO).

Η συνεργασία μας με τις δύο μεγαλύτερες Επιστημονικές Εταιρείες Χειρουργικής Ογκολογίας (Αμερικάνικη-SSO και Ευρωπαϊκή-ESSO) εδραιώνεται όλο και περισσότερο και προσωπικώς ως μέλος της Διεθνούς Επιτροπής (International Committee) της SSO και ως μέλος της Ημελούς επιτροπής εκπαίδευσης (Educational and Training Committee) της ESSO θα προσπαθήσω ώστε η συνεργασία αυτή, όχι μόνο να οδηγήσει σε σημαντικά επιστημονικά οφέλη τα μέλη της Εταιρείας μας, αλλά να εγγυηθεί μια άριστη ποιότητα εκπαίδευσης στα δύο χρόνια της εξειδίκευσης στη Χειρουργική Ογκολογία.

Αγαπητοί συνάδελφοι, η γιγαντιαία προσπάθεια που η Εταιρεία μας κάνει αυτές τις, κατά γενική εκτίμηση, δύσκολες ημέρες και συγκυρίες, έχει όσο ποτέ άλλοτε την ανάγκη της παρουσίας των μελών της. Κάνετε όσο μπορείτε περισσότερο αισθητή την παρουσία και τη συνεργασία σας εκφράζοντας τις απόψεις, τις θέσεις και τις αντιρρήσεις σας. Να σας υπενθυμίσουμε, τέλος, ότι η Εταιρεία για να προχωρήσει στις ρηξικέλευθες και καινοτόμες δράσεις της έχει απόλυτη ανάγκη της ετήσιας οικονομικής σας συνδρομής.

Φιλικά και με εκτίμηση,

Εκ μέρους του ΔΣ της EEXO,

Ο Πρόεδρος

Οδυσσέας Ζώρας

Καθηγητής Χειρουργικής Ογκολογίας

Πρόεδρος Τμήματος Ιατρικής Πανεπιστημίου Κρήτης



ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Άρθρο Σύνταξης

Γραπτό συμπόσιο σε θέματα
«Γηριατρικής Ογκολογίας»..... 76
Ι.Δ. Σπηλιώτης

Πρόλογος του Προέδρου της ΕΕΓΟ..... 79
Δ. Καρδαμάκης

Ανασκοπήσεις

Βιολογία της γήρανσης και καρκίνος..... 81
Α.Γ. Πάλλης, Λ. Βαμβακάς, Α. Καραμπεάζης

Γηριατρική αξιολόγηση του ηλικιωμένου
ογκολογικού ασθενούς 89
Λ. Βαμβακάς, Α. Καραμπεάζης, Α. Πάλλης

Αρχές χημειοθεραπείας σε ηλικιωμένους ασθενείς..... 99
Α. Καραμπεάζης, Α. Πάλλης, Λ. Βαμβακάς

Αρχές ακτινοθεραπείας στους ηλικιωμένους 105
Μ. Πομώνη

Αρχές Χειρουργικής Ογκολογίας
ηλικιωμένων ασθενών..... 112
Γ.Ν. Δουρίδας, Χ.Α. Ιορδάνου, Α. Νίνος, Σ. Πιερρακάκης

Αρχές αναισθησίας σε ηλικιωμένους ασθενείς..... 122
Π. Κούκη, Ε. Χρονά

Διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη..... 131
Ξ. Μάντακας, Χ. Σοφούδης, Π. Διαμαντόπουλος, Ε. Χαλκιά

Ερευνητική Εργασία

Καρκίνος του μαστού στους άνδρες.
Δεκαετής εμπειρία..... 144
Ν. Τσαπραλής, Α. Αντώνοβα, Δ. Τσιρώνης, Γ. Μανίφικος,
Γ. Κινόγλου, Ε. Παναγόπουλος



CONTENTS

Editorial

Written Symposium in «Geriatric Oncology» topics 76
Ι.Δ. Σπηλιώτης

Preface of the President of the HSGO..... 79
D. Kardamakis

Reviews

Biological relationship between cancer and aging 81
A.G. Pallis, L. Vamvakas, A. Karampeazis

Geriatric assessment of elderly cancer patients 89
L. Vamvakas, A. Karampeazis, A. Pallis

Principles of chemotherapy in the elderly patients..... 99
A. Karampeazis, A. Pallis, L. Vamvakas

Principles of radiotherapy in the elderly patients..... 105
M. Pomoni

Surgical and oncologic approach
in the elderly patients..... 112
G.N. Douridas, C.A. Iordanou, A. Ninos, S. Pierrakakis

Anaesthetic management of geriatric patients..... 122
P. Kouki, E. Chrona

Disseminated intravascular coagulation 131
X. Mandakas, C. Sofoudis, P. Diamantopoulos, E. Halkia

Original Paper

Male breast cancer: Ten years of experience 144
N. Tsapralis, A. Antonova, D. Tsironis, G. Manifikos,
G. Kinoglou, E. Panagopoulos

ΑΡΘΡΟ ΣΥΝΤΑΞΗΣ
EDITORIAL

Η ανάγνωση των δύο επόμενων τευχών του περιοδικού μας είναι αφιερωμένη σε ένα γραπτό συμπόσιο σε θέματα «Γηριατρικής Ογκολογίας».

Τα προβλήματα των ηλικιωμένων ασθενών με καρκίνο έχουν τα τελευταία χρόνια επαναξιολογηθεί και έχουν ιδιαίτερα ευαισθητοποιήσει την ιατρική κοινότητα αφού πλέον το κριτήριο της βιολογικής ηλικίας δεν αποτελεί ανασταλτική παράμετρο μιας ογκολογικής θεραπείας.

Το παρόν τεύχος περιέχει το πρώτο μέρος του γραπτού συμποσίου με θέματα γενικής γηριατρικής ογκολογικής αντιμετώπισης και το επόμενο τεύχος έχει το 2ο μέρος με εξειδικευμένες θέσεις χειρουργικής γηριατρικής ογκολογίας.

Ο υπεύθυνος του γραπτού συμποσίου, καθηγητής Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας, φίλος και συνομιλητής τα τελευταία 15 χρόνια από τις κοινές επιστημονικές μας αναζητήσεις στο Πανεπιστήμιο της Πάτρας, είναι ο πρωτοπόρος και εμπνευστής του εγχειρήματος της Γηριατρικής Ογκολογίας στην Ελλάδα.

Παράλληλα είναι ενεργό μέλος και «φωνή» της χώρας μας στην Ευρωπαϊκή Εταιρεία γηριατρικής ογκολογίας με στόχο την ευαισθητοποίηση και την έρευνα σε ένα ιδιαίτερα ενδιαφέρον γνωστικό αντικείμενο.

Εύχομαι να βρείτε ενδιαφέρουσα την ανάγνωση των επόμενων τευχών και να ευχηθώ σε όλους, παρά τις δύσκολες συγκυρίες. Καλό καλοκαίρι.

Ι.Δ. Σπηλιώτης

Συντονιστής,

*Διευθυντής Α' Χειρουργικού Τμήματος
Νοσοκομείο Ε.Α.Ν.Π. «Μεταξά», Πειραιάς*

Διευθυντής Σύνταξης

**ΓΡΑΠΤΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ
ΓΗΡΙΑΤΡΙΚΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ**

Α' Μέρος

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Στα ενενήντα περπατώ
Στα εκατό σα φτάσω
Ε, τότε θέλει να σας πω
Το πότε θα γεράσω
Κρητική μαντινάδα

Με ιδιαίτερη τιμή σας παρουσιάζω το τεύχος της Χειρουργικής Ογκολογίας, που κρατάτε στα χέρια σας και είναι αφιερωμένο στα ιατρικά προβλήματα των ηλικιωμένων με καρκίνο. Η Εταιρεία Χειρουργικής Ογκολογίας με αυτή την έκδοση συνεχίζει να επιτελεί έναν από τους βασικούς της σκοπούς: Την ευαισθητοποίηση και την εκπαίδευση των λειτουργών υγείας σε θέματα καρκίνου, χωρίς να περιορίζεται στα όρια της χειρουργικής αντιμετώπισης.

Αποτελεί τετριμμένη πληροφορία ότι το 60% των κακοήθων όγκων εμφανίζονται σε άτομα ηλικίας >65 ετών και το 70% των θανάτων από καρκίνο σημειώνονται σε άτομα της συγκεκριμένης ηλικίας. Παράλληλα, με αυτά τα «σκληρά» δεδομένα, υπάρχει και η ιατρική πρακτική, που δείχνει ότι στους ηλικιωμένους ασθενείς με καρκίνο δεν προσφέρουμε «εύκολα» ριζικές ή δυνητικά ριζικές αντικαρκινικές θεραπείες, σε αντίθεση με τους νεότερους σε ηλικία ασθενείς.

Πιστεύουμε, ότι τα άρθρα που δημοσιεύονται σε αυτό το τεύχος, θα βοηθήσουν τους συναδέλφους ιατρούς στην πληρέστερη κατανόηση του θέματος εκτίμησης και θα αναδείξουν τις ιδιαιτερότητες –βιολογικές και ιατρικές– που χαρακτηρίζουν αυτή την ομάδα των ασθενών μας. Στο επόμενο τεύχος θα επικεντρωθούν σε ειδικά θέματα γηριατρικής ογκολογίας.

Οφείλω ιδιαίτερες ευχαριστίες στο Δρ. Ιωάννη Σπηλιώτη, συνοδοιπόρο στο δρόμο της Ελληνικής Εταιρείας Γηριατρικής Ογκολογίας, για τη χαρά που μου έδωσε, καθιστώντας με επισημονικά υπεύθυνο για τη σύνταξη του γραπτού αυτού συμποσίου, να συνεργαστώ με εκλεκτούς συναδέλφους. Επίσης, ευχαριστώ και το Δρ. Γεράσιμο Δουρίδα για την πολύτιμη βοήθειά του στη διεκπεραίωση του εγχειρήματος. Τέλος, ευχαριστώ ιδιαίτερα όλους τους συγγραφείς για το χρόνο που διέθεσαν και για τις επιστημονικές γνώσεις που κατέθεσαν, αποδεικνύοντας έμπρακτα ότι στον ηλικιωμένο με καρκίνο το δικαίωμα για πρόληψη, έγκαιρη διάγνωση, κατάλληλη θεραπεία και ολοκληρωμένη περίθαλψη δε διακόπτεται «λόγω ηλικίας»!

Συναδελφικά

Δημήτριος Μ. Καρδαμάκης

Καθηγητής Πανεπιστημίου Πατρών –
Πρόεδρος Ελληνικής Εταιρείας Γηριατρικής Ογκολογίας

Βιολογία της γήρανσης και καρκίνος

Α.Γ. Πάλλης,¹ Λ. Βαμβακάς,¹ Α. Καραμπεάζης²

¹Παθολογική-Ογκολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου, Κρήτη,

²Παθολογικό-Ογκολογικό Τμήμα, 401 Γενικό Στρατιωτικό Νοσοκομείο Αθηνών, Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η συχνότητα εμφάνισης νεοπλασματικών νοσημάτων αυξάνει παράλληλα με την πρόοδο της ηλικίας και λόγω της γήρανσης του πληθυσμού στο δυτικό κόσμο, ο πληθυσμός των ηλικιωμένων ασθενών με νεοπλασματικά νοσήματα αναμένεται να αυξηθεί σημαντικά τις επόμενες δεκαετίες. Πολυάριθμες μελέτες έχουν αναδείξει τη βιολογική σχέση που φαίνεται να υφίσταται ανάμεσα στον καρκίνο και τη γήρανση, καθώς και τον καθοριστικό ρόλο που ασκούν παράγοντες όπως η παρατεταμένη έκθεση σε καρκινογόνους παράγοντες, η αυξημένη αστάθεια του DNA και η μεγαλύτερη συχνότητα μεταλλάξεων, η μείωση της ικανότητας επιδιόρθωσης του DNA, η βράχυνση των τελομερών, η δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού. Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι η παρουσίαση δεδομένων σχετικών με τη βιολογική σχέση που υπάρχει μεταξύ γήρανσης και καρκίνου, καθώς και δεδομένα σχετικά με την πρόγνωση των νεοπλασματικών νοσημάτων στους ηλικιωμένους ασθενείς.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Γήρανση, καρκίνος, μεταλλάξεις, DNA, πρόγνωση, τελομερές

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος είναι μια νόσος, η οποία συνδέεται σαφώς με τη γήρανση.¹ Πράγματι, η συχνότητα εμφάνισης καρκίνου είναι 11 φορές υψηλότερη σε άτομα ηλικίας >65 ετών, σε σύγκριση με νεότερα άτομα.² Ποσοστό μεγαλύτερο του 60% των νέων διαγνώσεων καρκίνου και σχεδόν το 80% των θανάτων που οφείλονται σε καρκίνο παρατηρούνται σε άτομα ηλικίας >65 ετών.³ Στις ΗΠΑ, το 27% των θανάτων από καρκίνο στους άνδρες και το 32% στις γυναίκες συμβαίνουν σε άτομα ηλικίας 80 ετών και άνω.³ Λόγω της γήρανσης του πληθυσμού στο δυτικό κόσμο, το ποσοστό του πληθυσμού ηλικίας 65 ετών και άνω, προβλέπεται

να αυξηθεί από 17,1% (84,6 εκατομμύρια) το 2008, σε 30,0% (151,5 εκατομμύρια) το 2060.⁴ Κατά συνέπεια, αναμένεται και αύξηση του αριθμού των ηλικιωμένων που θα διαγιγνώσκονται με κακοήγη νεοπλάσματα. Υπολογίζεται ότι έως το 2030, το 70% περίπου των περιπτώσεων καρκίνου θα αφορά σε ασθενείς ηλικίας ≥65 ετών.

Σκοπός της μελέτης είναι η παρουσίαση της βιολογικής σχέσης που υπάρχει μεταξύ καρκίνου και γήρανσης, καθώς και η επίδραση της ηλικίας στη φυσική ιστορία και τη θεραπεία του καρκίνου σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Υπεύθυνος αλληλογραφίας:

Αθανάσιος Γ. Πάλλης, Παθολογική-Ογκολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου, Τ.Θ. 1352, 711 10 Ηράκλειο, Κρήτη

ΠΟΙΟΣ ΑΣΘΕΝΗΣ ΕΙΝΑΙ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΣ;

Παρά την υψηλή επίπτωση των νεοπλασματικών νοσημάτων στους ηλικιωμένους ασθενείς, δυστυχώς δεν υπάρχει σαφής ορισμός του ποιος ασθενής θεωρείται «ηλικιωμένος». Και αυτό, γιατί η γήρανση είναι μια ιδιαίτερα εξατομικευμένη διαδικασία και όλες οι αλλαγές, όπου η διαδικασία αυτή συνεπάγεται, δεν μπορούν να προβλεφθούν με βάση μόνο τη χρονολογική ηλικία. Έτσι, είναι σαφές ότι υπάρχει μια συνεχώς εντεινόμενη ανάγκη για την ανάπτυξη αξιόπιστων και σταθμισμένων εργαλείων, με σκοπό την καλύτερη αξιολόγηση της «λειτουργικής ηλικίας» του ασθενούς και όχι της χρονολογικής.⁵

Μια πιθανή προσέγγιση για την εκτίμηση της «λειτουργικής ηλικίας» είναι μέσω της χρήσης βιοχημικών δεικτών γήρανσης.⁶ Οι δείκτες φλεγμονής έχουν προταθεί ως ένα εργαλείο πρόβλεψης για την «ευθραυστότητα» (frailty) και τη θνησιμότητα στους ηλικιωμένους.⁷ Ορισμένες μελέτες έχουν διαπιστώσει ότι η «ευθραυστότητα» στους ηλικιωμένους συνδέεται με παθολογικές τιμές σε εργαστηριακούς δείκτες, όπως η ιντερλευκίνη-6 (IL6).⁸ Ωστόσο, η IL-6 μπορεί να είναι αυξημένη σε παθολογικές τιμές, σε πολλές φλεγμονώδεις καταστάσεις χωρίς να χαρακτηρίζεται από ειδικότητα. Επιπλέον, άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι με την αύξηση της «ευθραυστότητας» στους ασθενείς, τα επίπεδα της λευκωματίνης μειώνονται σημαντικά, ενώ, αντίθετα, η τιμή της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης αυξάνει αισθητά. Μια μελέτη, σε έναν πληθυσμό υγιών ηλικιωμένων ατόμων, ηλικίας >70 ετών, μελέτησε μια σειρά από εργαστηριακές παραμέτρους φλεγμονής, όπως η λευκωματίνη, η CRP και IL-6.⁹ Ο συνδυασμός των συγκεκριμένων δεικτών προέβλεπε με σημαντική αξιοπιστία, τη θνησιμότητα στα 3 και τα 7 χρόνια.

Επιπλέον, αυξανόμενος όγκος στοιχείων καταδεικνύει τον καίριο ρόλο των τελομερών στην κυτταρική γήρανση.¹⁰⁻¹² Τα τελομερή είναι συμπλέγματα νουκλεοπρωτεϊνών που βρίσκονται στις άκρες των χρωμοσωμάτων και διαδραματίζουν

σημαντικό ρόλο στη χρωμοσωμική σταθερότητα. Όταν τα κύτταρα διαιρούνται, το τελομερές δεν είναι δυνατόν να αναπαραχθεί πλήρως, γεγονός που οδηγεί σε βράχυνση των τελομερών με κάθε αναπαραγωγή. *In vitro*, όταν τα τελομερή ελαττωθούν πέρα από ένα σημείο, το κύτταρο αρχίζει τη διαδικασία «γήρανσης». *In vivo*, έχει παρατηρηθεί ότι τα τελομερή μειώνονται επίσης σε μήκος με την ηλικία σε όλα τα αναπαραγωγικά σωματικά κύτταρα που έχουν εξεταστεί, περιλαμβανομένων των ινοβλαστών και των λευκοκυττάρων. Ως εκ τούτου, το μήκος των τελομερών μπορεί να χρησιμεύσει ως βιοδείκτης της βιολογικής και της χρονολογικής «ηλικίας» ενός κυττάρου. Υπάρχει, επίσης, πλήθος στοιχείων που δείχνουν ότι η βράχυνση των τελομερών είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για νοσήματα που σχετίζονται με τη γήρανση, όπως η υπέρταση, η αντίσταση στην ινσουλίνη, η αθηροσκλήρωση, το έμφραγμα του μυοκαρδίου, το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και η άνοια.^{13,14} Παρόμοια, η βράχυνση των τελομερών έχει επίσης ενοχοποιηθεί για την καρκινογένεση. Η δυσλειτουργία των τελομερών έχει αναδειχθεί ως ένα πρώιμο γεγονός που συνδέεται με γενετική αστάθεια του DNA και οδηγεί στην ογκογένεση. Επιπλέον, έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι η χημειοθεραπεία επιταχύνει τη γήρανση μέσω της βράχυνσης των τελομερών.¹⁵

ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΣΧΕΣΗ ΓΗΡΑΝΣΗΣ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

Πολλές θεωρίες έχουν προταθεί για την εξήγηση των βιολογικών μηχανισμών που οδηγούν σε αυξημένη επίπτωση των κακοήθων νοσημάτων στους ηλικιωμένους ασθενείς.

ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Η πρώτη θεωρία αποδίδει την αύξηση της επίπτωσης των νεοπλασματικών νοσημάτων σε ηλικιωμένους ασθενείς στην αυξημένη έκθεση σε καρκινογόνους παράγοντες που συνεπάγεται

η πρόοδος της ηλικίας. Πειραματικά δεδομένα έχουν αποδείξει ότι η διάρκεια έκθεσης, καθώς και η αθροιστική έκθεση σε ραδόνιο σχετίζεται με σημαντική αύξηση του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου του πνεύμονα.¹⁶ Με παρόμοιο τρόπο θεωρείται ότι η πρόοδος της ηλικίας συνεπάγεται μεγαλύτερη διάρκεια έκθεσης αλλά και μεγαλύτερη αθροιστική δράση διαφόρων καρκινογόνων παραγόντων. Η αύξηση των μεταλλαγμένων γονιδίων σε σωματικά κύτταρα με την πρόοδο της ηλικίας έχει επιπρόσθετα αποδειχθεί από πολλούς ερευνητές^{17,18} και πιθανόν σχετίζεται με σωρευτική έκθεση σε ενδογενείς και εξωγενείς παράγοντες που προκαλούν βλάβες του DNA.¹⁹ Ωστόσο, η εν λόγω θεωρία αδυνατεί να εξηγήσει γιατί παρατηρείται μείωση στην επίπτωση των νεοπλασματικών νοσημάτων σε ηλικίες ≥ 85 ετών.²⁰

ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΩΝ ΚΑΙ ΗΛΙΚΙΑ

Έχει εκτιμηθεί σε κυτταρικές καλλιέργειες ανθρώπινων κυττάρων ότι η συχνότητα μετάλλαξης είναι περίπου 1×10^{-8} ανά γονίδιο ανά κυτταρική διαίρεση.^{21,22} Εάν η συχνότητα αυτή θεωρηθεί σταθερή στη διάρκεια της κυτταρικής ζωής και παρόμοια σε όλα τα κύτταρα του οργανισμού, τότε σε κάθε κύτταρο θα συσσωρεύονταν μόνο μερικές μεταλλάξεις κατά τη διάρκεια της ζωής.²³ Ωστόσο, το ποσοστό των μεταλλάξεων είναι πολύ μεγαλύτερο στους όγκους, περίπου 210×10^{-8} .²² Μια πιθανή εξήγηση για τη συγκεκριμένη παρατήρηση προσφέρει η θεωρία του «μεταλλαξιογόνου» φαινότυπου (mutator phenotype).^{22,24} Σύμφωνα με τη θεωρία αυτή, απαραίτητη προϋπόθεση για την καρκινογένεση αποτελεί η ανάπτυξη ενός φαινοτύπου από το κύτταρο, ο οποίος οδηγεί στην παραγωγή τυχαίων μεταλλάξεων σε όλο το γονιδίωμα.²⁵ Η συχνότητα του σχετικού φαινοτύπου αυξάνει με την ηλικία.²⁶ Πράγματι, πολλαπλά δεδομένα συνδέουν τη γήρανση με μια σειρά από αλλαγές, οι οποίες οδηγούν σε μεγαλύτερη αστάθεια του DNA.²⁷ Οι Curtis και Crowley ήταν οι πρώτοι που παρείχαν πειραματικές αποδείξεις για την αύξηση

του αριθμού των ανωμαλιών του γονιδιώματος ως συνάρτηση της ηλικίας, καταγράφοντας αύξηση του αριθμού των ανώμαλων μεταφάσεων σε μεγαλύτερα πειραματόζωα, σε σύγκριση με νεαρά ζώα (75% έναντι 10%, αντίστοιχα).²⁸ Μια πρόσφατη μελέτη από τους Slebos et al ανέφερε ότι η συχνότητα εμφάνισης μεταλλάξεων στο «μικροδορυφορικό» (microsatellite) DNA σε κύτταρα στοματικού βλεννογόνου αυξάνει παράλληλα με την πρόοδο της ηλικίας.²⁹ Οι «μικροδορυφόροι» αποτελούνται από επαναλαμβανόμενες αλληλουχίες DNA³⁰ και οι μεταλλάξεις στις εν λόγω αλληλουχίες μπορεί να οδηγήσουν σε δυσκολίες στην κυτταρική αντιγραφή του DNA, καθώς και στους μηχανισμούς επιδιόρθωσης του DNA.³¹ Την ίδια διαπίστωση παρουσίασε και μια δεύτερη μελέτη από τους Coolbaugh-Murphy et al, σύμφωνα με τους οποίους η συχνότητα της αστάθειας του μικροδορυφορικού DNA [microsatellite instability (MSI)], όπως εκτιμήθηκε σε φυσιολογικά λεμφοκύτταρα του αίματος, αυξάνει παράλληλα με την πρόοδο της ηλικίας.³²

ΜΕΙΩΣΗ ΣΤΗΝ ΙΚΑΝΟΤΗΤΑ ΕΠΙΔΙΟΡΘΩΣΗΣ ΤΟΥ DNA

Ο οργανισμός διαθέτει μια συνεχή σχολαστική διαδικασία διατήρησης της ακεραιότητας του γονιδιώματος μέσω ενός σύνθετου μηχανισμού παρακολούθησης και επιδιόρθωσης των βλαβών του DNA από τα ένζυμα «επιδιόρθωσης» (DNA repair enzymes).³³ Διάφορες ομάδες έχουν παρασχει κάποια πειραματικά δεδομένα που υποστηρίζουν τη μείωση της ικανότητας επιδιόρθωσης του DNA με την πρόοδο της ηλικίας. Συγκεκριμένα, μια σχετιζόμενη με την ηλικία μείωση της δυνατότητας επιδιόρθωσης βλαβών του DNA που προκαλούνται από την υπερϊώδη ακτινοβολία (UV) έχει αποδειχθεί σε κυτταρικές καλλιέργειες από ινοβλάστες δέρματος και λεμφοβλαστικές κυτταρικές σειρές από υγιείς δότες σε διάφορες δεκαετίες της ζωής τους.³⁶ Η μείωση της ικανότητας επιδιόρθωσης του DNA με τη γήρανση συμπίπτει με μειωμένα επίπεδα των πρωτεϊνών που

συμμετέχουν στη διαδικασία επιδιόρθωσης, όπως η ERCC3 (excision repair cross-complementing 3), η PCNA (proliferating cell nuclear antigen), η RPA (replication protein A) και η p53.³⁵

ΕΠΙΓΕΝΕΤΙΚΕΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ

Έναν επιπλέον μηχανισμό, που έχει βρεθεί ότι ρυθμίζει σε σημαντικό βαθμό την έκφραση πολλών γονιδίων, αποτελούν και οι επιγενετικές αλλαγές που υφίστανται τα συγκεκριμένα γονίδια. Οι κυριότερες αλλαγές αυτού του είδους αφορούν στο επίπεδο μεθυλίωσης του DNA, καθώς και στη δομή της χρωματίνης.²⁷ Υπάρχουν πλέον αυξανόμενες αποδείξεις ότι οι εν λόγω επιγενετικοί μηχανισμοί διαμόρφωσης πολλών διαφορετικών γονιδίων ρυθμίζονται τόσο με βάση την ηλικία, όσο και με βάση τον κάθε ιστό.²⁷ *De novo* υπερμεθυλίωση των περιοχών του DNA που είναι πλούσιες σε διπλέτες γουανίνης-κυτοσίνης (CpG-islands) αποτελεί έναν κοινό μηχανισμό απενεργοποίησης ογκο-κατασταλτικών γονιδίων στον καρκίνο.³⁶ Η προοδευτική αυτή μεθυλίωση CpG-islands αυξάνει προοδευτικά με την ηλικία και πιθανολογείται ότι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην καρκινογένεση.³⁷

ΤΕΛΟΜΕΡΕΣ

Το τελομερές αποτελεί ένα σύμπλεγμα νουκλεοπρωτεϊνών που βρίσκονται στα άκρα των ευκαρυωτικών χρωμοσωμάτων και διατηρούνται από ένα εξειδικευμένο ένζυμο αντίστροφης μεταγραφάσης, την τελομεράση (telomerase).³⁸ Στα ανθρώπινα κύτταρα, τα ανεπαρκή επίπεδα τελομεράσης οδηγούν σε βαθμιαία φθορά των τελομερών και συνδέονται με τη γήρανση και την ογκογένεση *in vivo*.^{39,40} Το τελομερές είναι σημαντικά μικρότερο σε καρκινικά κύτταρα, συγκριτικά με τους ομόλογους φυσιολογικούς ιστούς, δείχνοντας ότι η μείωση του μήκους του τελομερούς, που οφείλεται σε μειωμένη δραστηριότητα του ενζύμου τελομεράση, διαδραματίζει βασικό ρόλο στην ανάπτυξη συμπαγών όγκων.³⁹

ΕΚΠΤΩΣΗ ΤΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΤΟΥ ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Μεγάλες πληθυσμιακές μελέτες σε ασθενείς, που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση, έχουν δείξει ότι ένα ευρύ φάσμα νεοπλασματικών νοσημάτων θα μπορούσε να συνδέεται με την ανεπάρκεια του ανοσοποιητικού συστήματος.^{41,42} Παρόμοια αυξημένη επίπτωση κάποιων νεοπλασματικών νοσημάτων έχει παρατηρηθεί και σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς με HIV/AIDS.⁴³ Οι παρατηρήσεις αυτές συνηγορούν υπέρ της άποψης για συμμετοχή του ανοσοποιητικού συστήματος στους μηχανισμούς ελέγχου της καρκινογένεσης στον ανθρώπινο οργανισμό.⁴⁴ Στους ηλικιωμένους ασθενείς παρατηρείται μια φυσιολογική προοδευτική έκπτωση της λειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος, η οποία πιθανόν να είναι υπεύθυνη, σε κάποιο βαθμό, για την αυξημένη επίπτωση των νεοπλασματικών νοσημάτων σε αυτούς.⁴⁴

ΕΙΝΑΙ Η ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΤΩΝ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΗ ΣΤΟΥΣ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΥΣ;

Η φυσική ιστορία και η πρόγνωση ορισμένων νεοπλασμάτων μπορεί να μεταβληθεί με την ηλικία του ασθενούς. Η οξεία μυελογενής λευχαιμία⁴⁵ και το λέμφωμα non-Hodgkin⁴⁶ σχετίζονται με χειρότερη εξέλιξη σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Στην περίπτωση του καρκίνου του μαστού, η προχωρημένη ηλικία συσχετίζεται με ευνοϊκότερη βιολογία του όγκου (η συχνότητα καλά διαφοροποιημένων όγκων, όγκων με θετικούς ορμονικούς υποδοχείς και HER-2 αρνητικών όγκων είναι υψηλότερη στους ηλικιωμένους).^{47,48} Από την άλλη πλευρά, η συχνότητα ανεύρεσης θετικών λεμφαδένων είναι υψηλότερη σε ηλικιωμένους ασθενείς με καρκίνο του μαστού,⁴⁹ χωρίς, ωστόσο, σημαντική διαφορά στην έκβαση σε σύγκριση με νεότερους.⁴⁸ Η εύρεση διηθημένων μασχαλιαίων λεμφαδένων φαίνεται να ποικίλλει ανάλογα με την ηλικία κατά τη διάγνωση. Η πιθανότητα ύπαρξης

θετικών λεμφαδένων μειώνεται με την αύξηση της ηλικίας έως την ηλικία περίπου των 70 ετών, αλλά αυξάνει και πάλι στη συνέχεια.⁵⁰ Ωστόσο, η συγκεκριμένη αύξηση παρατηρείται κυρίως σε ασθενείς με μικρότερους όγκους, γεγονός το οποίο υπονοεί ότι ενδέχεται να υπάρχει μια διαφορετική βιολογική συμπεριφορά των μικρών όγκων του μαστού σε ηλικιωμένους ασθενείς. Υποστηρίζεται ότι η μείωση των αμυντικών μηχανισμών του ανοσοποιητικού που σχετίζεται με τη γήρανση, μπορεί να διαδραματίζει ρόλο στην παρατηρούμενη διήθηση των λεμφαδένων. Υπάρχει η ελπίδα ότι η γονιδιακή ανάλυση θα μπορέσει να δώσει στο μέλλον περισσότερες πληροφορίες, όσον αφορά στις διαφορές στη βιολογία του όγκου μεταξύ ηλικιωμένων και νεότερων ασθενών.⁵

Ας σημειωθεί, ότι πολλές μελέτες απέτυχαν να δείξουν ότι η ηλικία αποτελεί αρνητικό προγνωστικό παράγοντα για την επιβίωση σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΜΜΚΠ).⁵¹⁻⁵³ Η μεγαλύτερη από αυτές, η οποία περιέλαβε 5.000 περίπου ασθενείς, μελέτησε το ρόλο που διαδραματίζουν 77 παράμετροι στην πρόγνωση του ΜΜΚΠ και απέτυχε να δείξει ότι η ηλικία έχει κάποια επίδραση.⁵³ Μια ενδιαφέρουσα, αναδρομική ανάλυση από τους Albain et al,⁵¹ που μελέτησαν τη βάση δεδομένων της Southwest Oncology Group (SWOG) στις ΗΠΑ, με 2.531 ασθενείς με ΜΜΚΠ, απέδειξε ότι οι ηλικιωμένοι ασθενείς (≥ 70 ετών) όχι μόνο δεν είχαν χειρότερη εξέλιξη, αλλά εμφάνισαν και μεγαλύτερη επιβίωση (τιμή p: 0,02).

Παρομοίως, δεν έχουν αναφερθεί σημαντικές διαφορές μεταξύ ηλικιωμένων και νεότερων ασθενών με καρκίνο του παχέος εντέρου σ' ό,τι αφορά στην επιβίωση.^{54,55}

Συνολικά, αυτά τα δεδομένα οδηγούν στο συμπέρασμα ότι μπορεί να υπάρχουν κάποιες διαφορές στη φυσική ιστορία και στην πρόγνωση των νεοπλασματικών νοσημάτων στους ηλικιωμένους. Ωστόσο, η πρόγνωση και η βιολογική συμπεριφορά των εν λόγω νοσημάτων επηρεάζεται σε πολύ μεγαλύτερο βαθμό από τα τυπικά χαρακτηριστικά του όγκου (στάδιο, έκταση, διαφοροποίηση), παρά από την ηλικία αυτή καθαυτή. Επιπρόσθετα, όταν κάποιος μελετά τη συνολική επιβίωση των συγκεκριμένων ασθενών, είναι αναγκαίο να λαμβάνει υπόψη ότι οι εν λόγω ασθενείς έχουν περισσότερες πιθανότητες να πεθάνουν από άλλους λόγους –άσχετους με το νεοπλασματικό νόσημα– συγκριτικά με τους αντίστοιχους νεότερους ασθενείς.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Δεδομένης της γήρανσης του παγκόσμιου πληθυσμού, η επίπτωση των νεοπλασματικών νοσημάτων σε ηλικιωμένα άτομα θα αποτελέσει σημαντικό πρόβλημα για τη δημόσια υγεία, επειδή η συχνότητα εμφάνισης των περισσότερων τύπων καρκίνου αυξάνει με την ηλικία. Είναι λοιπόν αναγκαία η κατανόηση των βιολογικών μηχανισμών, οι οποίοι είναι υπεύθυνοι για την αυξημένη επίπτωση των νεοπλασματικών νοσημάτων στους ηλικιωμένους ασθενείς. Μια τέτοια γνώση είναι προφανές ότι θα επιτρέψει το σχεδιασμό παρεμβάσεων για την πρόληψη πολλών τύπων καρκίνου, θα οδηγήσει στην ανάπτυξη περισσότερο αποτελεσματικών και λιγότερο τοξικών αντινεοπλασματικών θεραπειών και στη βελτίωση της επιβίωσης και της ποιότητας ζωής των ασθενών.

ABSTRACT**Biological relationship between cancer and aging**A.G. Pallis,¹ L. Vamvakas,¹ A. Karampeazis²¹*Department of Oncology, University General Hospital of Heraklio, Crete,*²*Department of Oncology, 401 General Military Hospital, Athens, Greece*

The incidence of neoplastic diseases increases in parallel with advancing age and due to the aging of the population in the western world, the number of older cancer patients is expected to increase in coming decades. Numerous explanations have been presented on the biological relationship observed between cancer and aging, including prolonged exposure to carcinogens, increased DNA instability and enhanced frequency of mutations observed in older patients, reduced ability to repair DNA, shortening of telomeres, and dysfunction of immune surveillance. The aim of this study is to present data on the biological relationship between aging and cancer, as well as data on the prognosis of neoplastic diseases in older patients.

KEY WORDS: Aging, cancer, DNA, mutation, prognosis, telomere

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Berger NA, Savvides P, Koroukian SM et al. Cancer in the elderly. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2006, 117:147–155
- Yancik R. Cancer burden in the aged: An epidemiologic and demographic overview. *Cancer* 1997, 80:1273–1283
- Jemal A, Siegel R, Xu J et al. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010, 60:277–300
- Giannakouris K. *Population and social conditions. Ageing characterises the demographic perspectives of the European societies*. Eurostat Statistics in Focus, Luxembourg, 2008:72
- Pallis AG, Fortpied C, Wedding U et al. EORTC elderly task force position paper: Approach to the older cancer patient. *Eur J Cancer* 2010, 46:1502–1513
- Extermann M, Chen H, Cantor AB et al. Predictors of tolerance to chemotherapy in older cancer patients: A prospective pilot study. *Eur J Cancer* 2002, 38:1466–1473
- De Martinis M, Franceschi C, Monti D et al. Inflammation markers predicting frailty and mortality in the elderly. *Exp Mol Pathol* 2006, 80:219–227
- Ershler WB. Interleukin-6: A cytokine for gerontologists. *J Am Geriatr Soc* 1993, 41:176–181
- Reuben DB, Cheh AI, Harris TB et al. Peripheral blood markers of inflammation predict mortality and functional decline in high-functioning community-dwelling older persons. *J Am Geriatr Soc* 2002, 50:638–644
- Simm A, Nass N, Bartling B et al. Potential biomarkers of ageing. *Biol Chem* 2008, 389:257–265
- Shawi M, Autexier C. Telomerase, senescence and ageing. *Mech Ageing Dev* 2008, 129:3–10
- Aubert G, Lansdorp PM. Telomeres and aging. *Physiol Rev* 2008, 88:557–579
- Minamino T, Komuro I. Role of telomeres in vascular senescence. *Front Biosci* 2008, 13:2971–2979
- De Meyer T, Rietzschel ER, De Buyzere ML et al. Studying telomeres in a longitudinal population based study. *Front Biosci* 2008, 13:2960–2970
- Maccormick RE. Possible acceleration of aging by adjuvant chemotherapy: A cause of early onset frailty? *Med Hypotheses* 2006, 67:212–215
- Kaiser JC, Heidenreich WF, Monchaux G et al. Lung tumour risk in radon-exposed rats from different experiments: Comparative analysis with biologically based models. *Radiat Environ Biophys* 2004, 43:189–201
- Ono T, Ikehata H, Pithani VP et al. Spontaneous mutations in digestive tract of old mice show tissue-specific patterns of genomic instability.

- Cancer Res* 2004, 64:6919–6923
18. Geigl JB, Langer S, Barwisch S et al. Analysis of gene expression patterns and chromosomal changes associated with aging. *Cancer Res* 2004, 64:8550–8557
 19. Ames BN, Shigenaga MK, Hagen TM. Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993, 90:7915–7922
 20. Stanta G, Campagner L, Cavallieri F et al. Cancer of the oldest old. What we have learned from autopsy studies. *Clin Geriatr Med* 1997, 13:55–68
 21. Oller AR, Rastogi P, Morgenthaler S et al. A statistical model to estimate variance in long term-low dose mutation assays: Testing of the model in a human lymphoblastoid mutation assay. *Mutat Res* 1989, 216:149–161
 22. Bielas JH, Loeb KR, Rubin BP et al. Human cancers express a mutator phenotype. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006, 103:18238–18242
 23. Jackson AL, Loeb LA. The mutation rate and cancer. *Genetics* 1998, 148:1483–1490
 24. Loeb LA. Mutator phenotype may be required for multistage carcinogenesis. *Cancer Res* 1991, 51:3075–3079
 25. Prindle MJ, Fox EJ, Loeb LA. The mutator phenotype in cancer: Molecular mechanisms and targeting strategies. *Curr Drug Targets* 2010, 11:1296–1303
 26. DePinho RA. The age of cancer. *Nature* 2000, 408:248–254
 27. Pal SK, Hurria A. Impact of age, sex, and comorbidity on cancer therapy and disease progression. *J Clin Oncol* 2010, 28:4086–4093
 28. Curtis H, Crowley C. Chromosome aberrations in liver cells in relation to the somatic mutation theory of aging. *Radiat Res* 1963, 19:337–344
 29. Slebos RJ, Li M, Vadivelu S et al. Microsatellite mutations in buccal cells are associated with aging and head and neck carcinoma. *Br J Cancer* 2008, 98:619–626
 30. Weber JL. Human DNA polymorphisms and methods of analysis. *Curr Opin Biotechnol* 1990, 1:166–171
 31. Gordenin DA, Resnick MA. Yeast ARMs (DNA at-risk motifs) can reveal sources of genome instability. *Mutat Res* 1998, 400:45–58
 32. Coolbaugh-Murphy MI, Xu J, Ramagli LS et al. Microsatellite instability (MSI) increases with age in normal somatic cells. *Mech Ageing Dev* 2005, 126:1051–1059
 33. Pallis AG, Karamouzis MV. DNA repair pathways and their implication in cancer treatment. *Cancer Metastasis Rev* 2010, 29:677–685
 34. Moriwaki S, Ray S, Tarone RE et al. The effect of donor age on the processing of UV-damaged DNA by cultured human cells: Reduced DNA repair capacity and increased DNA mutability. *Mutat Res* 1996, 364:117–123
 35. Goukassian D, Gad F, Yaar M et al. Mechanisms and implications of the age-associated decrease in DNA repair capacity. *FASEB J* 2000, 14:1325–1334
 36. Jones PA, Laird PW. Cancer epigenetics comes of age. *Nat Genet* 1999, 21:163–167
 37. Issa JP, Ottaviano YL, Celano P et al. Methylation of the oestrogen receptor CpG island links ageing and neoplasia in human colon. *Nat Genet* 1994, 7:536–540
 38. Greider CW. Telomerase activity, cell proliferation, and cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998, 95:90–92
 39. Hastie ND, Dempster M, Dunlop MG et al. Telomere reduction in human colorectal carcinoma and with ageing. *Nature* 1990, 346:866–868
 40. Allsopp RC, Vaziri H, Patterson C et al. Telomere length predicts replicative capacity of human fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992, 89:10114–10118
 41. Vajdic CM, McDonald SP, McCredie MR et al. Cancer incidence before and after kidney transplantation. *JAMA* 2006, 296:2823–2831
 42. Villeneuve PJ, Schaubel DE, Fenton SS et al. Cancer incidence among Canadian kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2007, 7:941–948
 43. Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO et al. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: A meta-analysis. *Lancet* 2007, 370:59–67
 44. Lustgarten J. Cancer, aging and immunotherapy:

- Lessons learned from animal models. *Cancer Immunol Immunother* 2009, 58:1979–1989
45. Lancet JE, Willman CL, Bennett JM. Acute myelogenous leukemia and aging. Clinical interactions. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000, 14:251–267
46. Anonymous. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med* 1993, 329:987–994
47. Wildiers H, Kunkler I, Biganzoli L et al. Management of breast cancer in elderly individuals: Recommendations of the International Society of Geriatric Oncology. *Lancet Oncol* 2007, 8:1101–1115
48. Diab SG, Elledge RM, Clark GM. Tumor characteristics and clinical outcome of elderly women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000, 92:550–556
49. Gennari R, Curigliano G, Rotmensz N et al. Breast carcinoma in elderly women: Features of disease presentation, choice of local and systemic treatments compared with younger postmenopausal patients. *Cancer* 2004, 101:1302–1310
50. Wildiers H, Van Calster B, van de Poll-Franse LV et al. Relationship between age and axillary lymph node involvement in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2009, 27:2931–2937
51. Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M et al. Survival determinants in extensive-stage non-small-cell lung cancer: The Southwest Oncology Group experience. *J Clin Oncol* 1991, 9:1618–1626
52. Finkelstein DM, Ettinger DS, Ruckdeschel JC. Long-term survivors in metastatic non-small-cell lung cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1986, 4:702–709
53. Stanley KE. Prognostic factors for survival in patients with inoperable lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1980, 65:25–32
54. Mitry E, Douillard JY, Van Cutsem E et al. Predictive factors of survival in patients with advanced colorectal cancer: An individual data analysis of 602 patients included in irinotecan phase III trials. *Ann Oncol* 2004, 15:1013–1017
55. Figer A, Perez-Staub N, Carola E et al. FOLFOX in patients aged between 76 and 80 years with metastatic colorectal cancer: An exploratory cohort of the OPTIMOX1 study. *Cancer* 2007, 110:2666–2671

Γηριατρική αξιολόγηση του ηλικιωμένου ογκολογικού ασθενούς

Λ. Βαμβακάς,¹ Α. Καραμπεάζης,² Α. Πάλλης¹

¹Παθολογική-Ογκολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου, Κρήτη, ²Παθολογικό-Ογκολογικό Τμήμα, 401 Γενικό Στρατιωτικό Νοσοκομείο Αθηνών, Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο καρκίνος είναι νόσος της προχωρημένης ηλικίας και περίπου το 60% των διαγνώσεων και το 70% της θνησιμότητας από καρκίνο εμφανίζονται σε ασθενείς ηλικίας >65 ετών. Με την παρατηρούμενη γήρανση του πληθυσμού, η επίπτωση των νεοπλασματικών νοσημάτων στους ηλικιωμένους αναμένεται να αυξηθεί περαιτέρω στο μέλλον. Η επιλογή της κατάλληλης θεραπείας των ηλικιωμένων ασθενών με καρκίνο αποτελεί πρόκληση, δεδομένου ότι η αύξηση της ηλικίας συνοδεύεται από φυσιολογικές αλλαγές και μια προοδευτική έκπτωση στη λειτουργία διαφόρων οργάνων, οι οποίες μπορεί να επηρεάσουν την αποτελεσματικότητα και την ανοχή στην αντινεοπλασματική θεραπεία. Η «γήρανση», ωστόσο, είναι μια ιδιαίτερα εξατομικευμένη διαδικασία και όλες οι αλλαγές που περιλαμβάνονται σε αυτή δεν μπορούν να προβλεφθούν με βάση μόνο τη χρονολογική ηλικία. Για την ενδελεχή αξιολόγηση των ηλικιωμένων ασθενών, έχουν αναπτυχθεί μέθοδοι που αξιολογούν πολύπλευρα τους συγκεκριμένους ασθενείς, με τελικό στόχο τη λήψη της ορθής θεραπευτικής απόφασης. Σκοπό της συγκεκριμένης μελέτης αποτελεί η παρουσίαση της γηριατρικής αξιολόγησης των ηλικιωμένων ασθενών στην Ογκολογία.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Αξιολόγηση, γήρανση, καρκίνος

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης, που οφείλεται στη βελτίωση των κοινωνικοοικονομικών συνθηκών και της θεραπευτικής αντιμετώπισης των χρόνιων παθήσεων, οδηγεί σε μια προοδευτική γήρανση του πληθυσμού.

Οι ηλικιωμένοι αντιπροσωπεύουν περίπου το 20% του πληθυσμού, ποσοστό που θεωρείται ότι θα φθάσει το 30% έως το 2030 στο δυτικό κόσμο. Όπως προκύπτει από μελέτη της Ευρωπαϊκής Στατιστικής Υπηρεσίας, ο πληθυσμός της Ελλά-

δας επίσης γηράσκει. Οι ηλικιωμένοι >65 ετών το 2008 αντιστοιχούσαν στο 19% του πληθυσμού, το 2035 αναμένεται να αντιστοιχούν στο 26,3% και το 2060 στο 31,7%.¹

Η ηλικία, στην οποία ένας ασθενής θεωρείται ηλικιωμένος ποικίλλει στη βιβλιογραφία. Στη Γηριατρική αναφέρεται συχνά το όριο των 65 ετών, ενώ στην ευρωπαϊκή ογκολογική βιβλιογραφία

Υπεύθυνος αλληλογραφίας:

Λάμπρος Βαμβακάς, Παθολογική-Ογκολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου, Τ.Θ. 1352, 711 10 Ηράκλειο, Κρήτη, Τηλ.: 2810 392 784, e-mail: vambakasla@yahoo.gr

εμφανίζεται συχνά το όριο των 70 ετών. Μερικοί συγγραφείς διακρίνουν τρεις κατηγορίες ηλικιωμένων: Τους «νέους ηλικιωμένους» (65–74 ετών), τους «γνήσιους ηλικιωμένους» (75–84 ετών) και τους «μεγάλους ηλικιωμένους» (>85 ετών). Όλοι αυτοί οι ορισμοί αναφέρονται στη χρονολογική ηλικία, η οποία συχνά δεν αντιστοιχεί στην πραγματική κατάσταση του ηλικιωμένου που συσχετίζεται με τη βιολογική ηλικία (κατάσταση υγείας, χρόνιες παθήσεις, ικανότητα αντοχής στο stress κ.ά.).²

Η ηλικία αντιπροσωπεύει τον κύριο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση των περισσότερων νεοπλασιών. Αυτό ενδεχομένως οφείλεται στην παρατεταμένη έκθεση σε καρκινογόνους παράγοντες κατά τη διάρκεια της ζωής, σε συνδυασμό με μια μείωση της ανοσολογικής λειτουργίας και με μια αυξανόμενη γενετική αστάθεια.³

Η επίπτωση του καρκίνου αυξάνεται με την ηλικία, φθάνοντας στην κορυφή στα 80 έτη περίπου, ενώ ελαττώνεται ελάχιστα μετά από τα 90 έτη. Έτσι, σήμερα το 60% περίπου των νέων διαγνώσεων καρκίνου και το 70% της θνησιμότητας από καρκίνο αφορούν σε ασθενείς ηλικίας >65 ετών.⁴

Συχνά, έχει επισημανθεί η χαμηλή συμμετοχή των ηλικιωμένων σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες. Αυτό οφείλεται εν μέρει σε οικονομικούς και κοινωνικούς περιορισμούς, αλλά κυρίως στην απροθυμία των ιατρών να εντάξουν στις μελέτες ηλικιωμένους ασθενείς για τον κίνδυνο μεγαλύτερης τοξικότητας και μικρότερης εφαρμογής-αποδοχής της προτεινόμενης ερευνητικής θεραπείας.^{2–8} Η υπο-αντιπροσώπευση αυτή καθιστά επισφαλή τη γενίκευση των συμπερασμάτων που προκύπτουν από τις εν λόγω μελέτες, για το σύνολο των ηλικιωμένων ασθενών. Γι' αυτό, επιστημονικές οργανώσεις, όπως η EORTC⁹ και το NCI, ενθαρρύνουν την ένταξη ηλικιωμένων ασθενών στις κλινικές μελέτες, αποτρέποντας τον καθορισμό ανώτερων ορίων ηλικίας στα κριτήρια ένταξης και τονίζοντας την ανάγκη σχεδιασμού κλινικών μελετών, ειδικά για τους ογκολογικούς γηριατρικούς ασθενείς.

ΠΟΛΥΔΙΑΣΤΑΤΗ ΓΗΡΙΑΤΡΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ

Η διαδικασία της γήρανσης είναι εξατομικευμένη αλλά, τελικά, σε πρακτικό επίπεδο μπορούν να αναγνωριστούν τρία μοντέλα γήρανσης: Περίπου 10–15% των ηλικιωμένων γερνά χωρίς να παρουσιάσει σημαντικά νοσήματα, διατηρούμενοι σε άριστη γενική κατάσταση (αποκαλούμενοι «υγιείς ηλικιωμένοι», “old and fit”) ενώ άλλοι, αντίθετα, παρουσιάζουν πολλαπλές παθολογίες με έντονη εξασθένηση των λειτουργιών και, επομένως, είναι εξαιρετικά αδύναμοι («ευπαθείς ηλικιωμένοι», “frail”). Υπάρχει, τέλος, η ενδιάμεση ομάδα, με τα περισσότερα άτομα, που δεν είναι ούτε “fit” ούτε “frail”, αλλά παρουσιάζουν μέτριας βαρύτητας προβλήματα και διαφορετική κάθε φορά λειτουργική επιβάρυνση («ευάλωτοι ηλικιωμένοι», “vulnerable”).²

Μεταξύ ατόμων της ίδιας χρονολογικής ηλικίας, διαπιστώνεται ευρεία ετερογένεια στη δυνατότητα να υποβληθούν σε μια επιθετική θεραπεία. Τα συνοδά νοσήματα και οι φυσιολογικές μεταβολές στα όργανα και στα συστήματα που επέρχονται με τη γήρανση, μπορούν να περιορίσουν τη δυνατότητα ενός ασθενούς να ανεχθεί την αντικαρκινική θεραπεία.

Όταν ο ογκολόγος καλείται να λάβει θεραπευτικές αποφάσεις για ένα γηριατρικό ασθενή, πρέπει να προχωρήσει στην αξιολόγηση όχι μόνο της νεοπλασίας (ιστολογία-στάδιο) αλλά και της συνολικής κατάστασης (ιατρικής-κοινωνικής) του ηλικιωμένου, με την αποκαλούμενη Πολυδιάστατη Γηριατρική Αξιολόγηση (ΠΓΑ) ή Comprehensive Geriatric Assessment (CGA), όπως έχει επικρατήσει να αναφέρεται στη βιβλιογραφία.

Η ΠΓΑ στηρίζεται σε ερωτηματολόγια και δοκιμασίες που αξιολογούν πολύπλευρα τη γενική κατάσταση του ηλικιωμένου ογκολογικού ασθενούς (λειτουργική, συναισθηματική και γνωστική κατάσταση, συνοδά νοσήματα, θρέψη, πολυφαρμακία, γηριατρικά σύνδρομα και οικογενειακή και κοινωνικοοικονομική κατάσταση) και οδηγούν σε μια ολοκληρωμένη αξιολόγηση που μπορεί να

επηρεάσει και να καθοδηγήσει τη θεραπευτική αντιμετώπιση^{2,10-12} (Πίν. 1).

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΤΗΣ ΠΟΛΥΔΙΑΣΤΑΤΗΣ ΓΗΡΙΑΤΡΙΚΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ

Λειτουργική κατάσταση

Η λειτουργική κατάσταση αποτυπώνει το βαθμό ανεξαρτησίας του ασθενούς και είναι καθοριστικός παράγοντας για την επιτυχία ή την αποτυχία της θεραπευτικής αντιμετώπισης. Για την εκτίμησή της στην Ογκολογία χρησιμοποιείται συνήθως η κλίμακα Karnofsky (100–0) ή ECOG (0–5) performance status (PS). Η χρησιμότητα και η προγνωστική αξία του PS είναι αναμφισβήτητη στην ογκολογική πρακτική, αλλά παρουσιάζει περιορισμούς στους ηλικιωμένους ασθενείς, στους οποίους υπάρχουν πολλές άλλες παράμετροι που πρέπει να αξιολογηθούν. Για την εκτίμηση της λειτουργικής αυτονομίας των ηλικιωμένων

έχουν αναπτυχθεί εργαλεία ειδικά σχεδιασμένα γι' αυτούς και δύο από αυτά χρησιμοποιούνται ευρέως στη Γηριατρική Ογκολογία. Η κλίμακα ADL (Activities of Daily Living) αξιολογεί την ικανότητα διενέργειας 6 βασικών δραστηριοτήτων της καθημερινής ζωής του ηλικιωμένου, μεταξύ των οποίων την ικανότητα να πλυθεί, να ντυθεί, να μετακινηθεί και να τραφεί χωρίς βοήθεια.¹³ Αντίστοιχα, η κλίμακα IADL (Instrumental Activities of Daily Living) αξιολογεί 8 δραστηριότητες της καθημερινής ζωής που απαιτούν τη χρήση οργάνων, όπως τη δυνατότητα να διαχειριστεί τα χρήματα, να χρησιμοποιεί το τηλέφωνο ή τα μέσα μεταφοράς, να φροντίζει την καθαριότητα του σπιτιού, το πλύσιμο, τις δαπάνες και τη σωστή λήψη των φαρμάκων του.¹⁴

Πλήρης αυτονομία του ασθενούς υπάρχει όταν είναι ικανός για την εκτέλεση και των 6 δραστηριοτήτων της κλίμακας ADL, ενώ δεν είναι αναγκαία η επιτέλεση του συνόλου των 8

Πίνακας 1. Πολυδιάστατη Γηριατρική Αξιολόγηση: Η πλήρης εικόνα.

Ιστορικό

Σταδιοποίηση

Φυσική εξέταση

Λειτουργική κατάσταση	Performance Status: Κλίμακα Karnofsky ή ECOG Βασικές δραστηριότητες καθημερινής ζωής: Κλίμακα ADL του Katz Δραστηριότητες της καθημερινής ζωής με τη χρήση οργάνων: Κλίμακα IADL του Lawton
Συνοδά νοσήματα	Κλίμακα Charlson, του Charlson Κλίμακα CIRS-G, του Miller
Συναισθηματική κατάσταση	Γηριατρική Κλίμακα Κατάθλιψης (GDS), του Hickie
Γνωστική κατάσταση	Κλίμακα MMSE, του Folstein
Γηριατρικά σύνδρομα	Άνοια, παραλήρημα, κατάθλιψη, failure to thrive, παραμέληση ή και κατάχρηση, οστεοπόρωση, πτώσεις, ακράτεια
Θρεπτική κατάσταση	BMI, λευκωματίνη, απώλεια βάρους
Κοινωνικοοικονομική κατάσταση	Επίπεδο οικογενειακής-κοινωνικής υποστήριξης, ύπαρξη ασφάλισης, οικονομική κατάσταση, συνθήκες διαβίωσης
Πολυφαρμακία	Αριθμός λαμβανομένων φαρμάκων – κίνδυνος αλληλεπιδράσεων

ADL: Activities of Daily Living, IADL: Instrumental Activities of Daily Living, BMI: Δείκτης μάζας σώματος (body mass index)

Από: Balducci¹⁰ (τροποποιημένος)

δραστηριοτήτων της κλίμακας IADL. Η ύπαρξη έστω και μιας εξάρτησης στην κλίμακα ADL είναι αρκετή για να αντιμετωπίζεται ο ασθενής ως υψηλού κινδύνου για επιπλοκές από τη θεραπεία και να χαρακτηριστεί ως εύθραυστος (“frail”).^{2,10}

Είναι θεμελιώδες, η αξιολόγηση της λειτουργικής κατάστασης του ηλικιωμένου να εκτελείται όχι μόνο στην αρχή της θεραπείας, αλλά και περιοδικά, κατά τη διάρκεια και στο τέλος αυτής, ώστε να τροποποιείται ανάλογα η θεραπευτική του αντιμετώπιση.

Συνοδά νοσήματα

Οι ασθενείς της τρίτης ηλικίας πάσχουν συχνά από αριθμό νοσημάτων που αφορούν στο καρδιαγγειακό, το αναπνευστικό και το μυοσκελετικό σύστημα, από οστεοπόρωση, έκπτωση νεφρικής ή ηπατικής λειτουργίας και νευροεκφυλιστικές διαταραχές για τις οποίες έχουν ανάγκη ειδικής θεραπείας. Επιδημιολογικά στοιχεία από τις ΗΠΑ στους ασθενείς με νεοπλασία, έδειξαν ότι ο μέσος όρος συνοδών νοσημάτων για ηλικίες μεταξύ 55–64, 65–74 και >75 ετών είναι 2,9, 3,6 και 4,2, αντίστοιχα και ότι μόνο το 4% των συγκεκριμένων ασθενών είναι απόλυτα υγιείς.¹⁵ Διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι ο αριθμός και η βαρύτητα των συνοδών νοσημάτων μπορεί να επηρεάσει την επιβίωση του ηλικιωμένου ασθενούς, υπερβαίνοντας κάποιες φορές σε προγνωστική αξία το στάδιο της νεοπλασίας. Θεωρείται ότι υπάρχει μια αμοιβαία αλληλεπίδραση συνοδού νοσηρότητας και νεοπλασίας, καθώς η συνοδός νοσηρότητα μπορεί να παρέμβει στη διάγνωση και τη θεραπεία της νεοπλασίας, ενώ η αντιμετώπιση της κακοήθειας μπορεί να επηρεάσει και να επιδεινώσει τη συνοδό νοσηρότητα, επηρεάζοντας έτσι την ποιότητα και τη διάρκεια ζωής του ασθενούς, ακόμη και αν η νεοπλασία είναι υπό έλεγχο. Επιπλέον, η συνοδός νοσηρότητα συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο τοξικότητας από τη χημειοθεραπεία και με αυξημένη θνητότητα, ανεξάρτητα από τη λειτουργική κατάσταση (PS).^{16–19}

Τα εργαλεία που χρησιμοποιούνται πιο συχνά στη Γηριατρική Ογκολογία για την εκτίμηση της

συνοδού νοσηρότητας είναι η Charlson Score Index και η Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics (CIRS-G).²⁰

Η κλίμακα Charlson²¹ εξετάζει 19 νοσήματα που αυξάνουν 1–6 φορές το σχετικό κίνδυνο θανάτου σε ένα έτος. Είναι απλή, γιατί εξετάζει μόνο σοβαρά νοσήματα που ασκούν σχετική επίδραση στην επιβίωση, εξαιρώντας π.χ. την ήπια υπέρταση ή την εκφυλιστική οστεοαρθρίτιδα. Με βάση τη συνολική βαθμολογία, διακρίνονται, τελικά, 4 προγνωστικές ομάδες.

Η κλίμακα CIRS-G²² εξετάζει 14 συστήματα για τα οποία πρέπει να καθοριστεί ο τύπος και η βαρύτητα των σχετικών νοσημάτων. Παρέχει μια πλήρη εικόνα της συνοδού νοσηρότητας, περιλαμβάνοντας και παθήσεις μέτριας βαρύτητας και προγνωστικής αξίας, που μπορούν όμως να διαδραματίσουν σημαντικό ρόλο. Η βαρύτητα της κάθε πάθησης βαθμολογείται από 0 –όταν δεν υπάρχει κάποιο πρόβλημα– έως 4 (για νόσημα εξαιρετικά σοβαρό-απειλητικό για τη ζωή). Κυρίως οι σοβαρές παθήσεις, βαθμού 3 ή 4 έχουν ισχυρή προγνωστική αξία.¹⁵

Η συνοδός νοσηρότητα πρέπει να εκτιμάται με βάση το ατομικό αναμνηστικό του ασθενούς, ενημερωτικά σημειώματα-γνωματεύσεις και τη λαμβανόμενη φαρμακευτική αγωγή. Συμπτώματα και προβλήματα που οφείλονται στη νεοπλασία και τη θεραπεία της, εξαιρούνται.

Γνωστική κατάσταση

Αναφέρεται στη διανοητική κατάσταση του ασθενούς (μνήμη, προσανατολισμός, κατανόηση, λογική σκέψη), ο οποίος πρέπει να έχει επαρκές γνωστικό επίπεδο για να συμμετέχει στην αντιμετώπιση του νοσήματός του. Η γνωστική εξασθένηση αποτελεί σοβαρό εμπόδιο στη συμμόρφωση της θεραπείας και μπορεί να απαιτήσει αξιόπιστο συνοδό (“caregiver”) που θα εξασφαλίζει την πιστή συμμόρφωση του ασθενούς στις ιατρικές οδηγίες. Η αξιολόγησή της στο γηριατρικό ασθενή είναι πολύπλοκη και στενά συνδεδεμένη με το επίπεδο μόρφωσης και τη συναισθηματική κατάσταση. Η περιορισμένη εκπαίδευση, η ακουστική ή και

η οπτική εξασθένηση, τα ελλείμματα μνήμης σε συνδυασμό με την κοινωνική απομόνωση λόγω της αποχώρησης από την εργασία ή της έλλειψης συζύγου, είναι οι κυριότεροι παράγοντες που εξηγούν τη μειωμένη δυνατότητα των ηλικιωμένων ασθενών να διαχειριστούν μόνοι την κατάσταση της υγείας τους.

Η κλίμακα MMSE (Mini Mental State Examination)²³ είναι μια δοκιμασία που χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση της γνωστικής κατάστασης των ενήλικων ατόμων. Αποτελείται από 30 βαθμολογούμενα στοιχεία που χωρίζονται σε δύο τμήματα, από τα οποία το ένα αναφέρεται στην προφορική κατανόηση και το άλλο στην εκτέλεση απλών εντολών. Η μέγιστη συνολική βαθμολογία είναι 30. Αποτέλεσμα που κυμαίνεται από 24–30 δείχνει φυσιολογική κατάσταση, 18–23 ασθενές γνωστικό έλλειμμα, ενώ βαθμολογία <17 αντανakλά σοβαρό γνωστικό έλλειμμα (άνοια).

Τα πολύ χαμηλά αποτελέσματα στην κλίμακα MMSE είναι ενδεικτικά άνοιας, απαιτούν ειδική θεραπευτική παρέμβαση και συνήθως είναι αντένδειξη επιθετικής ογκολογικής προσέγγισης. Στο γενικό γηριατρικό πληθυσμό, η άνοια είναι ένας ανεξάρτητος αρνητικός προγνωστικός παράγοντας για την επιβίωση και επηρεάζει τόσο τη διάγνωση όσο και τη θεραπεία του καρκίνου.²⁴

Πρακτικά, η αξιολόγηση της γνωστικής κατάστασης είναι σημαντική, πριν από την έναρξη της χημειοθεραπείας, προκειμένου να εξασφαλιστεί ότι ο ασθενής μπορεί να συμμορφωθεί με τις οδηγίες σχετικά με την υποστηρικτική φαρμακευτική αγωγή ή την από του στόματος χημειοθεραπεία και προκειμένου να μπορεί να αντιληφθεί και να αναζητήσει ιατρική βοήθεια επί ανεπιθύμητων ενεργειών.

Συναισθηματική κατάσταση

Τα συμπτώματα κατάθλιψης είναι συχνά στους ηλικιωμένους και ακόμη συχνότερα σε αυτούς με νεοπλασία, ως επακόλουθο της νόσου και των επιπλοκών της. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, κατάθλιψη και γνωστική εξασθένηση μπορεί να μιμηθούν η μια την άλλη και είναι σημαντική η

διάκριση μεταξύ τους ώστε να παρέχεται η κατάλληλη βοήθεια. Η κατάθλιψη αποτελεί κλασικό παράδειγμα διαταραχής που δεν ανιχνεύεται συχνά, αν δεν υπάρχει κάποια προφανής συναισθηματική εκδήλωση. Η επίπτωση της κατάθλιψης στους ηλικιωμένους καρκινοπαθείς υπολογίζεται περίπου σε 25%.²⁵

Η κατάθλιψη μπορεί να έχει ως συνέπεια τη μείωση της αυτονομίας, να είναι εμπόδιο στην αποδοχή περαιτέρω διαγνωστικών-θεραπευτικών χειρισμών ή στη σωστή λήψη των φαρμάκων και να οδηγήσει σε έκπτωση της μνήμης, η οποία μπορεί ψευδώς να ερμηνευτεί ως άνοια (ψευδο-άνοια). Επομένως, είναι ζωτικής σημασίας για τον ογκολόγο να διακρίνει τις ψυχολογικές-ψυχιατρικές διαταραχές του γηριατρικού ασθενούς με καρκίνο, προκειμένου να εφαρμοστούν οι κατάλληλες παρεμβάσεις (ψυχολογική υποστήριξη, φαρμακευτική αγωγή), πριν ή ταυτόχρονα με την έναρξη της ογκολογικής θεραπείας.

Προκειμένου να εκτιμηθεί η κατάθλιψη στους ηλικιωμένους, έχουν αναπτυχθεί κλίμακες με ερωτηματολόγια, από τις οποίες η πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη είναι η Geriatric Depression Scale (GDS). Η GDS είναι ευαίσθητη για τη διάγνωση της μείζονος και της ελάσσονος κατάθλιψης.²⁶

ΓΗΡΙΑΤΡΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ

Τα γηριατρικά σύνδρομα προσδιορίζουν περιπλεγμένες λειτουργικές καταστάσεις και συνδέονται με υψηλό κίνδυνο θανάτου (περίπου 50% σε δύο έτη), ανεπαρκή συμμόρφωση και αυξημένη τοξικότητα από τη θεραπεία. Τα κλασικά γηριατρικά σύνδρομα είναι η άνοια, το παραλήρημα, η βαριά κατάθλιψη, οι συχνές πτώσεις, η παραμέληση, η οστεοπόρωση με αυτόματα κατάγματα και η μόνιμη ακράτεια ούρων ή και κοπράνων.

ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΘΡΕΨΗΣ

Η θρέψη είναι συχνά ανεπαρκής στους ηλικιωμένους ασθενείς για πολλούς λόγους –κατάθλιψη, ανορεξία, έλλειψη οδοντοστοιχίας, συνοδά νοσή-

ματα, λειτουργική ή και γνωστική εξασθένηση, έλλειψη επαρκούς υποστήριξης κ.ά. – και μπορεί να επηρεαστεί περισσότερο λόγω προβλημάτων που παρουσιάζονται από τη χημειο-ακτινο-θεραπεία, όπως η ναυτία, οι έμετοι, η διάρροια και η βλεννογονίτιδα. Η υποθρεψία μπορεί να έχει σοβαρές επιπτώσεις στην ανοσολογική λειτουργία του ασθενούς και στη δυνατότητα ανοχής στη χημειοθεραπεία. Ενώ η απώλεια βάρους καταδεικνύει πρόβλημα στη θρέψη, είναι σημαντικό να γίνεται διάκριση μεταξύ της αναστρέψιμης υποθρεψίας και της αμετάκλητης καχεξίας που μπορεί να συνοδεύει την κακοήθεια τελικού σταδίου.

Η αξιολόγηση της θρέψης αποτελεί μέρος της ΠΠΑ. Μια αρχική εκτίμηση για τα πιθανά προβλήματα θρέψης μπορεί να γίνει με ερωτήσεις που αναφέρονται στον τύπο και την ποσότητα των τροφίμων, τα οποία λαμβάνει ο ασθενής σε μία ημέρα, καθώς και στην εκτίμηση τυχόν αναστρέψιμων προβλημάτων που εμποδίζουν την επαρκή σίτιση. Η αποκατάσταση τέτοιων προβλημάτων και η καθιέρωση κατάλληλης διαίτας είναι απλά μέτρα που μπορούν να βελτιώσουν ουσιαστικά την κλινική έκβαση και την ποιότητα ζωής του ασθενούς.

Διάφορες αναφορές καταδεικνύουν τα δυσμενή επακόλουθα της υποθρεψίας σε ογκολογικούς και μη ασθενείς.²⁷⁻³⁰

Υπάρχουν διάφοροι δείκτες εκτίμησης της θρέψης. Συνήθως, αξιολογούνται ο δείκτης μάζας σώματος (body mass index, BMI) και η απώλεια βάρους (%) τους τελευταίους 6 μήνες.

Ο δείκτης μάζας σώματος (BMI) υπολογίζεται διαιρώντας το βάρος (σε kg) με το ύψος (σε m) στο τετράγωνο [$BMI: \text{Βάρος (kg)} / (\text{ύψος σε m})^2$]. Είναι μια εύκολη και γνωστή μέθοδος εκτίμησης του βάρους στον ενήλικο πληθυσμό, με τιμές ιδανικού βάρους μεταξύ 20 (ή 18,5 σύμφωνα με WHO) και 24,9.

ΚΟΙΝΩΝΙΚΟΙ ΚΑΙ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Η θεραπευτική αντιμετώπιση της νεοπλασίας

στο γηριατρικό ασθενή είναι στενά συνδεδεμένη με κοινωνικοοικονομικούς παράγοντες. Οι ηλικιωμένοι συχνά διαμένουν μόνοι, έχουν περιορισμένους οικονομικούς πόρους, πτωχές συνθήκες διαβίωσης και ανεπαρκή οικογενειακή και κοινωνική υποστήριξη. Σε αυτές τις περιπτώσεις τίθεται το ηθικό δίλημμα της περαιτέρω θεραπευτικής αντιμετώπισης, καθώς μια επιθετική ογκολογική θεραπεία απαιτεί πιστή τήρηση των εκάστοτε οδηγιών (λήψη φαρμάκων, διενέργεια εξετάσεων, μετακίνηση για επανεκτίμηση κ.ά.), ενώ υπάρχει πάντα ο κίνδυνος τοξικότητας, απειλητικής για τη ζωή. Όλα τα παραπάνω πρέπει να αξιολογούνται και να μην αρχίζει η ογκολογική αντιμετώπιση αν δεν εξασφαλιστεί η επαρκής υποστήριξη του ηλικιωμένου με τη σταθερή παρουσία εντός του σπιτιού ενός caregiver (συγγενής, μισθωμένη βοήθεια ή ένας γείτονας), μέσω προγράμματος υποστήριξης στο σπίτι ή με τη διαμονή σε οργανωμένο ίδρυμα για ηλικιωμένους.

ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

Η ηλικία επηρεάζει σε μεγάλο βαθμό τη φαρμακοκινητική των χημειοθεραπευτικών: Την απορρόφηση, τον όγκο κατανομής, τον ηπατικό μεταβολισμό και τη χολική ή τη νεφρική απέκκριση. Οι μεταβολές αυτές μπορούν να οδηγήσουν σε αυξημένη τοξικότητα από τη χημειοθεραπεία στους ηλικιωμένους ασθενείς ενώ συχνά απαιτούν την τροποποίηση της δοσολογίας των χημειοθεραπευτικών.

Η πολυφαρμακία, η σύγχρονη δηλαδή λήψη πολλών φαρμάκων για διάφορα νοσήματα, είναι συνηθισμένη στους γηριατρικούς ασθενείς. Θα πρέπει να ελέγχεται το είδος και η δοσολογία των λαμβανόμενων φαρμάκων, να αξιολογείται η αυτονομία του ασθενούς στη λήψη αυτών και, αν είναι δυνατόν, να μειώνεται ο αριθμός τους. Το σημαντικότερο όμως είναι να εκτιμάται τυχόν αλληλεπίδρασή τους με τα χημειοθεραπευτικά, που θα έχει ως συνέπεια μείωση της δραστηριότητας ή ενίσχυση των ανεπιθύμητων ενεργειών.³¹⁻³⁴

Η ΠΟΛΥΔΙΑΣΤΑΤΗ ΓΗΡΙΑΤΡΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΣΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ

Η ΠΓΑ πρέπει να εκτελείται πριν από τη θεραπευτική επιλογή, κατά προτίμηση στο νοσοκομειακό περιβάλλον. Η εκτέλεσή της απαιτεί 20-30 min ανάλογα με το βαθμό συνεργασίας του ηλικιωμένου, χρόνος αρκετά μειωμένος σε άτομα με καλή γενική κατάσταση. Πρέπει να επαναλαμβάνεται στο τέλος της ακτινο-χημειο-θεραπείας και περιοδικά κατά τη διάρκεια του follow-up, για να εκτιμάται η επίδραση της θεραπείας και η ενδεχόμενη αποτελεσματικότητα των μέτρων αποκατάστασης. Τα διάφορα ερωτηματολόγια και τα tests μπορούν να εκτελεστούν από μια νοσηλεύτρια επαρκώς εκπαιδευμένη, η συνολική αξιολόγηση, όμως, απαιτεί την επίβλεψη ιατρού.

Παρότι συστήνεται ευρέως η ενδεδειγμένη εκτίμηση των ηλικιωμένων ασθενών με καρκίνο,^{35,36} δεν υπάρχει συναίνεση σχετικά με τη βέλτιστη μορφή αξιολόγησης. Καθώς η πλήρης ΠΓΑ είναι χρονοβόρα και δύσκολα εφαρμόσιμη στην καθημερινή κλινική πράξη, έχουν μελετηθεί διάφορες βραχύτερες μέθοδοι αξιολόγησης, που περιλαμβάνουν σύντομα ερωτηματολόγια και τα οποία, εξοικονομώντας χρόνο και προσωπικό, μπορούν να διακρίνουν τους ηλικιωμένους που χρήζουν περαιτέρω πλήρους αξιολόγησης. Τα κυριότερα, τέτοιου τύπου σταθμισμένα εργαλεία (screening tools) είναι η abbreviated Comprehensive Geriatric Assessment (aCGA)³⁷ και η Vulnerable Elders Survey-13 (VES-13).^{38,39}

Η VES-13 αποτελεί ένα σύστημα βαθμολόγησης βασισμένο στην εκτίμηση της λειτουργικότητας που λαμβάνει υπόψη την ηλικία, την εκτίμηση της υγείας από τον ίδιο τον ασθενή, τους φυσικούς περιορισμούς και τις λειτουργικές του ανικανότητες.

ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΤΗΣ ΠΟΛΥΔΙΑΣΤΑΤΗΣ ΓΗΡΙΑΤΡΙΚΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ

Οι πληροφορίες από την ΠΓΑ μπορούν να

χρησιμοποιηθούν για να ληφθούν οι κατάλληλες αποφάσεις σχετικά με την αντιμετώπιση και τη φροντίδα του ηλικιωμένου ασθενούς με καρκίνο.

Αρκετοί συγγραφείς, με βάση τα αποτελέσματα της ΠΓΑ, ταξινομούν το γηριατρικό ογκολογικό πληθυσμό, σε τρεις κατηγορίες.^{10,12} Καθεμία έχει διαφορετική θεραπευτική προσέγγιση. Ασθενείς με καλή γενική κατάσταση (fit) μπορούν να λάβουν την ίδια θεραπεία με τους νεότερους, ενώ ασθενείς με λειτουργικό περιορισμό ή με συνοδά νοσήματα όχι απειλητικά για τη ζωή (vulnerable) θα πρέπει να λάβουν κάποια προσαρμοσμένη-τροποποιημένη θεραπεία. Για τους εύθραυστους (frail) ασθενείς ενδείκνυται μόνο ανακουφιστική-υποστηρικτική αγωγή (Πίν. 2).

Η ευθραυστότητα είναι συνδεδεμένη με κακή πρόγνωση, ανεξάρτητα από τον τύπο της νεοπλασίας και τη θεραπεία της. Ο εύθραυστος ασθενής αντιπροσωπεύει το 15–30% των ηλικιωμένων, είναι υψηλού κινδύνου για βαριά τοξικότητα από κυτταροτοξική θεραπεία και επί του παρόντος προτείνεται η αποφυγή επιθετικής ογκολογικής θεραπείας.

Η ΓΗΡΙΑΤΡΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΣΤΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ

Η εφαρμογή μιας μορφής ενδεδειγμένης αξιολόγησης έχει επίσης μελετηθεί σε ασθενείς με συμπαγή νεοπλάσματα που επρόκειτο να υποβληθούν σε χειρουργική αντιμετώπιση της πάθησης. Ειδικότερα, η λεγόμενη Pre-operative Assessment of Cancer in the Elderly (PACE)⁴⁰ βασίστηκε στην καθιερωμένη ΠΓΑ με την προσθήκη του εργαλείου Εκτίμησης Χειρουργικού Ρίσκου (American Society for Anesthesiologist Risk, ASA)⁴¹ και της κλίμακας Εκτίμησης Εξασθένησης (Brief Fatigue Inventory, BFI).⁴²

Η εξάρτηση στις κλίμακες ADL, IADL, PS και BFI φάνηκε ότι σχετιζόταν με αυξημένη μετεγχειρητική νοσηρότητα και παραμονή στο νοσοκομείο.⁴³ Η εφαρμογή λοιπόν της PACE αποτελεί ένα χρήσιμο εργαλείο για τη λήψη ορθής θεραπευτικής απόφασης σε χειρουργικούς ασθενείς

Πίνακας 2. Οι τρεις κατηγορίες ηλικιωμένων ασθενών.

	Παράμετροι ΠΓΑ	Θεραπευτικές ενδείξεις
Κατηγορία 1: “Fit” «ικανός»	Καμιά λειτουργική εξάρτηση σε ADL και IADL Καμιά σημαντική συνοδός νοσηρότητα Κανένα γηριατρικό σύνδρομο	Ίδια θεραπεία με αυτή των νεότερων ασθενών
Κατηγορία 2: “Vulnerable” «ευπαθής»	Εξάρτηση σε ένα ή περισσότερα IADL αλλά όχι ADL Παρουσία συνοδού νοσηρότητας όχι απειλητικής για τη ζωή (μέσου βαθμού) Ήπια διαταραχή μνήμης ή και κατάθλιψη Κανένα γηριατρικό σύνδρομο	Προσαρμοσμένες, τροποποιημένες θεραπείες
Κατηγορία 3: “Frail” «εύθραυστος»	Ένα από τα παρακάτω: Ηλικία ≥85 έτη* Εξάρτηση σε ένα ή περισσότερα ADL Ένα ή περισσότερα γηριατρικά σύνδρομα 3 ή περισσότερα νοσήματα βαθμού 3 (CIRS-G) ή ένα πολύ σοβαρό συνοδό νόσημα (βαθμού 4) με σταθερό περιορισμό της καθημερινής ζωής	Μόνο ανακουφιστική- υποστηρικτική αγωγή

ΠΓΑ: Πολυδιάστατη Γηριατρική Αξιολόγηση, ADL: Activities of Daily Living, IADL: Instrumental Activities of Daily Living

Από: Balducci¹⁰, Basso και Monfardini¹²

κα συστήνεται από τη SIOG.⁵⁰

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο καρκίνος είναι η δεύτερη αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας στο γηριατρικό πληθυσμό (μετά από τα καρδιαγγειακά νοσήματα). Η ΠΓΑ μπορεί να βοηθήσει στην εκτίμηση του κόστους-οφέλους της θεραπείας.

Οι βασικές παράμετροι που πρέπει να εξετάζονται στην ΠΓΑ είναι η λειτουργική θέση, η συνοδός νοσηρότητα, η γνωστική και η συναισθηματική

κατάσταση, η θρέψη, η κοινωνική υποστήριξη και η πολυφαρμακία. Διάφορες προσεγγίσεις στη συγκέντρωση αυτών των πληροφοριών έχουν χρησιμοποιηθεί, όμως δεν υπάρχει συναίνεση σχετικά με τη βέλτιστη μορφή αξιολόγησης.

Συστήνεται σήμερα από όλους τους μεγάλους ογκολογικούς οργανισμούς και εταιρίες (SIOG, EORTC, ASCO), η προσέγγιση με ΠΓΑ όλων των γηριατρικών ογκολογικών ασθενών και η πραγματοποίηση κλινικών μελετών ειδικά σχεδιασμένων γι' αυτούς.

ABSTRACT**Geriatric assessment of elderly cancer patients**

L. Vamvakas,¹ A. Karampeazis,² A. Pallis¹

¹Department of Pathology-Oncology, University General Hospital of Heraklio, Crete, ²Department of Pathology-Oncology, 401 General Military Hospital, Athens, Greece

Cancer is a disease of older age with approximately 60% of all cancers and 70% of cancer mortality occurring in people older than 65 years. As a result of population aging, the incidence of cancer cases diagnosed in the elderly population is expected to rise in the future. The selection of the appropriate therapy for the elderly is challenging since a reduction

in several organs function is observed, which can influence the effectiveness and tolerance of anticancer treatment. Aging is a highly individualized process and all the changes involved in this process cannot be predicted just on the basis of chronological age. A number of instruments have been developed in an effort to better evaluate the different parameters of elderly patients. The purpose of the current study is to present the comprehensive geriatric assessment of elderly cancer patients.

KEY WORDS: Assessment, cancer, geriatric

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Giannakouris K. *Population and social conditions. Ageing characterises the demographic perspectives of the European societies*. Eurostat, Statistics in Focus. Luxembourg, 2008:72
2. Balducci L, Yates J. General guidelines for the management of older patients with cancer. *Oncology (Williston Park)* 2000, 14:221–227
3. Franceschi S, La Vecchia C. Cancer epidemiology in the elderly. *Crit Rev Oncol Hematol* 2001, 39:219–226
4. Ries EM, Kosary CL, Hankey BF et al (eds). *SEER cancer statistics review*. In: National Cancer Institute, Bethesda, MD, 1975–2000
5. Levi F, Lucchini F, Negri E et al. Changed trends of cancer mortality in the elderly. *Ann Oncol* 2001, 12:1467–1477
6. Hutchins LF, Unger JM, Crowley JJ et al. Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer-treatment trials. *N Engl J Med* 1999, 341:2061–2067
7. Yee KW, Pater JL, Pho L et al. Enrollment of older patients in cancer treatment trials in Canada: Why is age a barrier? *J Clin Oncol* 2003, 21:1618–1623
8. Trimble EL, Carter CL, Cain D et al. Representation of older patients in cancer treatment trials. *Cancer* 1994, 74(Suppl 7):2208–2214
9. Pallis AG, Fortpied C, Wedding U et al. EORTC elderly task force position paper: Approach to the older cancer patient. *Eur J Cancer* 2010, 46:1502–1513
10. Balducci L. Geriatric oncology. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003, 46:211–220
11. Monfardini S, Ferrucci L, Fratino L et al. Validation of a multidimensional evaluation scale for use in elderly cancer patients. *Cancer* 1996, 77:395–401
12. Basso U, Monfardini S. Multidimensional geriatric evaluation in elderly cancer patients: A practical approach. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2004, 13:424–433
13. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW et al. Studies of illness in the aged. The index of ADL: A standardised measure of biological and psychological function. *JAMA* 1963, 185:914–919
14. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: Self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 1969, 9:179–186
15. Extermann M. Measuring comorbidity in older cancer patients. *Eur J Cancer* 2000, 36:453–471
16. Extermann M, Aapro M. Assessment of the older cancer patient. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000, 14:63–77
17. Yancik R. Cancer burden in the aged: An epidemiologic and demographic overview. *Cancer* 1997, 80:1273–1283
18. Welch HG, Albertsen PC, Nease RF et al. Estimating treatment benefits for the elderly: The effect of competing risks. *Ann Intern Med* 1996, 124:577–584
19. Extermann M, Overcash J, Lyman GH et al. Comorbidity and functional status are independent in older cancer patients. *J Clin Oncol* 1998, 16:1582–1587
20. Karampeazis A, Extermann M. Assessment and impact of comorbidity in older adults with cancer. In: Hurria A, Balducci L (eds) *Geriatric oncology*. Springer US Publ, 2009:95–111
21. Charlson ME, Pompei P, Ales KL et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chron Dis* 1987, 40:373–383

22. Miller MD, Paradis CF, Houck PR et al. Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: Application of the Cumulative Illness Rating Scale. *Psychiatry Res* 1992, 41:237–248
23. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. “Mental state”: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975, 12:189–198
24. Wolfson C, Wolfson DB, Asgharian M et al. A reevaluation of the duration of survival after the onset of dementia. *N Engl J Med* 2001, 344:1111–1116
25. Kua J. The prevalence of psychological and psychiatric sequelae of cancer in the elderly – how much do we know? *Ann Acad Med Singapore* 2005, 34:250–256
26. Hickie C, Snowdon J. Depression scales for the elderly: GDS. *Clin Gerontol* 1987, 6:51–53
27. Newman AB, Yanez D, Harris T et al. Weight change in old age and its association with mortality. *J Am Geriatr Soc* 2001, 49:1309–1318
28. Wallace JI, Schwartz RS, LaCroix AZ et al. Involuntary weight loss in older outpatients: Incidence and clinical significance. *J Am Geriatr Soc* 1995, 43:329–337
29. Reynolds MW, Fredman L, Langenberg P et al. Weight, weight change, mortality in a random sample of older community-dwelling women. *J Am Geriatr Soc* 1999, 47:1409–1414
30. Landi F, Onder G, Gambassi G et al. Body mass index and mortality among hospitalized patients. *Arch Intern Med* 2000, 160:2641–2644
31. Wildiers H, Highley MS, de Bruijn EA et al. Pharmacology of anticancer drugs in the elderly population. *Clin Pharmacokinet* 2003, 42:1213–1242
32. Hurria A, Lichtman SM. Pharmacokinetics of chemotherapy in the older patient. *Cancer Control* 2007, 14:32–43
33. Lichtman S, Wildiers H, Chatelut E et al. International Society of Geriatric Oncology Chemotherapy Taskforce: Evaluation of chemotherapy in older patients – an analysis of the medical literature. *J Clin Oncol* 2007, 25:1832–1843
34. Wildiers H. Mastering chemotherapy dose reduction in elderly cancer patients. *Eur J Cancer* 2007, 43:2235–2241
35. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: Senior adult oncology. NCCN, 2009:1. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/senior.pdf
36. Extermann M, Aapro M, Bernabei R et al. Use of comprehensive geriatric assessment in older cancer patients: Recommendations from the task force on CGA of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *Crit Rev Oncol Hematol* 2005, 55:241–252
37. Overcash JA, Beckstead J, Extermann M et al. The abbreviated comprehensive geriatric assessment (aCGA): A retrospective analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005, 54:129–136
38. Min LC, Elliott MN, Wenger NS et al. Higher vulnerable elders survey scores predict death and functional decline in vulnerable older people. *J Am Geriatr Soc* 2006, 54:507–511
39. Mohile SG, Bylow K, Dale W et al. A pilot study of the vulnerable elders survey-13 compared with the comprehensive geriatric assessment for identifying disability in older patients with prostate cancer who receive androgen ablation. *Cancer* 2007, 109:802–810
40. Audisio RA, Ramesh H, Longo WE et al. Preoperative assessment of surgical risk in onco-geriatric patients. *Oncologist* 2005, 10:262–268
41. American Society of Anesthesiologists. New classification of physical status. *Anesthesiology* 1963, 24:111
42. Mendoza TR, Wang XS, Cleeland CS et al. The rapid assessment of fatigue severity in cancer patients: Use of the Brief Fatigue Inventory. *Cancer* 1999, 85:1186–1196
43. PACE participants, Audisio RA, Pope D et al. Shall we operate? Preoperative assessment in elderly cancer patients (PACE) can help. A SIOG surgical task force prospective study. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008, 65:156–163

Αρχές χημειοθεραπείας σε ηλικιωμένους ασθενείς

Α. Καραμπεάζης,¹ Α. Πάλλης,² Λ. Βαμβακάς²

¹Ογκολογικό Τμήμα, 401 Γενικό Στρατιωτικό Νοσοκομείο Αθηνών, Αθήνα,

²Ογκολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου, Κρήτη

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ποσοστό μεγαλύτερο από 50% των διαγνώσεων καρκίνου στο δυτικό κόσμο αφορά σε ασθενείς ηλικίας >65 ετών. Με βάση τη συνεχιζόμενη αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης, ο συνολικός αριθμός των ηλικιωμένων ασθενών με καρκίνο προβλέπεται να αυξηθεί στο μέλλον. Η πρόοδος της ηλικίας συνοδεύεται από έναν αριθμό φυσιολογικών και λειτουργικών μεταβολών, οι οποίες θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την αντιμετώπιση ηλικιωμένων ασθενών. Στους παράγοντες που πρέπει να συνεκτιμώνται κατά την επιλογή της χημειοθεραπείας, περιλαμβάνεται η περιορισμένη απορρόφηση, η συμμόρφωση των ασθενών, καθώς και οι φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές μεταβολές που παρατηρούνται στους ηλικιωμένους. Για να εξασφαλιστεί η ασφαλής χορήγηση χημειοθεραπείας σε αυτή την ομάδα ασθενών, απαιτείται προσεκτική εκτίμηση των φυσιολογικών μεταβολών που συνοδεύουν τη γήρανση, καθώς και τροποποιήσεις στη δοσολογία, όταν υπάρχει οργανική έκπτωση. Επίσης, η ορθή χρήση αυξητικών παραγόντων συμβάλλει στην ασφαλέστερη χορήγηση χημειοθεραπείας και στην καλύτερη ποιότητα ζωής των ηλικιωμένων ασθενών.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Γήρανση, καρκίνος, χημειοθεραπεία

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος είναι νόσος της προχωρημένης ηλικίας. Ποσοστό μεγαλύτερο από το 50% των νέων διαγνώσεων αφορά σε ασθενείς ηλικίας >65 ετών, ενώ αποτελεί τη δεύτερη σε συχνότητα αιτία θανάτου στην εν λόγω ηλικιακή ομάδα.¹ Με την αναμενόμενη αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης, το ποσοστό των ατόμων >65 ετών υπολογίζεται να αποτελεί το 20% του συνολικού πληθυσμού στις ΗΠΑ το 2030, ενώ επίσης αναμένεται να τριπλασιαστεί το ποσοστό των ασθενών, ηλικίας >75 ετών και να διπλασιαστεί αυτό σε ασθενείς,

ηλικίας >80 ετών, στο ίδιο διάστημα.^{2,3} Επομένως, ο καρκίνος στους ηλικιωμένους αποτελεί ένα συνεχώς αυξανόμενο πρόβλημα.

Η γήρανση συνοδεύεται από φυσιολογικές μεταβολές και συχνά από έκπτωση της λειτουργίας οργάνων, οι οποίες επηρεάζουν τη φαρμακοκινητική και τη φαρμακοδυναμική πολλών φαρμάκων, την ανοχή στη θεραπεία και την αποτελεσματικότητά της. Τα τελευταία χρόνια, έχουν αυξηθεί

Υπεύθυνος αλληλογραφίας:

Αθανάσιος Καραμπεάζης, Ογκολογικό Τμήμα, 401 ΓΣΝΑ, Λεωφ. Μεσογείων 138 και Κατεχάκη, 115 24 Αθήνα, Τηλ.: 210 74 94 286, Fax: 210 7494596, e-mail: karampezis@yahoo.gr

τα δεδομένα που αφορούν στη χημειοθεραπεία ηλικιωμένων ασθενών με καρκίνο.

Σκοπός της ανασκόπησης είναι η παρουσίαση των δεδομένων που υπάρχουν για τη χορήγηση χημειοθεραπείας, σε σχέση με τις μεταβολές που συνοδεύουν τη γήρανση, καθώς και οδηγίες για την υποστήριξη των ηλικιωμένων ασθενών με αυξητικούς αιμοποιητικούς παράγοντες.

ΑΛΛΑΓΕΣ ΣΤΗ ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ

Απορρόφηση

Η γήρανση συνοδεύεται από μεταβολές στο πεπτικό σύστημα, όπως μειωμένη κινητικότητα του γαστρεντερικού, μειωμένη σπλαγχνική αιματική ροή και έκκριση ενζύμων της πέψης, καθώς και ατροφία του βλεννογόνου του πεπτικού, οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε μειωμένη απορρόφηση των από του στόματος χορηγούμενων φαρμάκων, ενώ δεν επηρεάζει τη φαρμακοκινητική των παρεντερικά χορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων.^{4,5} Η σημασία της μειωμένης απορρόφησης καθίσταται πιο σημαντική με την αυξανόμενη, τα τελευταία χρόνια, χρήση χημειοθεραπευτικών, χορηγούμενων από το στόμα.

Κατανομή

Ο όγκος κατανομής επηρεάζεται από τη σύσταση του σώματος και τη συγκέντρωση των πρωτεϊνών του πλάσματος και των ερυθροκυττάρων.^{5,6} Η αναλογία λίπους στους ηλικιωμένους αυξάνεται από 15% σε 30% του βάρους σώματος, ενώ το ενδοκυττάριο ύδωρ ελαττώνεται από 42% σε 33%, σε σχέση με τη νεότερη ηλικία. Αυτό οδηγεί σε μείωση του όγκου κατανομής των υδατοδιαλυτών φαρμάκων, με αντίστοιχη αύξηση του όγκου κατανομής των λιποδιαλυτών, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε ανάλογες μεταβολές της συγκέντρωσης ενός φαρμάκου και του χρόνου ημίσειας ζωής του.^{5,6} Επίσης, με την αύξηση της ηλικίας, η συγκέντρωση της λευκωματίνης στο πλάσμα μειώνεται κατά 15–20%, ενώ ελαττώνεται και η συγκέντρωση των ερυθροκυττάρων. Έτσι, η αναιμία μπορεί να επηρεάσει σημαντικά

τη θεραπεία με φάρμακα που συνδέονται με τα ερυθροκύτταρα, όπως οι ανθρακυκλίνες, οι ταξάνες και οι επιποδοφυλλοτοξίνες. Η διόρθωση της αναιμίας με χορήγηση ερυθροποιητίνης ή και μεταγγίσεων είναι ωφέλιμη και αποτελεί ίσως τη μόνη από τις παραμέτρους που επηρεάζουν τον όγκο κατανομής, η οποία μπορεί να αποκατασταθεί εύκολα.

Μεταβολισμός

Το ήπαρ αποτελεί την κύρια θέση μεταβολισμού πολλών φαρμάκων. Δεν είναι σαφές κατά πόσο η ικανότητα μεταβολισμού επηρεάζεται με την ηλικία, καθώς είναι γνωστό ότι το μέγεθος του ήπατος μειώνεται με τη γήρανση, ενώ επίσης ελαττώνεται και η αιματική ροή σε αυτό, με ρυθμό 0,3–1,5% ανά έτος, μετά από την ηλικία των 25 ετών.⁶

Οι αντιδράσεις μεταβολισμού 1ης φάσης επιτελούνται πρωταρχικά μέσω του συστήματος του κυτοχρώματος p450, το οποίο περιλαμβάνει έναν αριθμό ισοενζύμων. Τα ισοένζυμα αυτά βρίσκονται κυρίως στο ήπαρ και σε πολύ μικρότερο βαθμό σε άλλες θέσεις, όπως το λεπτό έντερο, οι νεφροί, οι πνεύμονες και ο εγκέφαλος. Γενετικές διαφορές οδηγούν σε διαφορετικό επίπεδο ενζυμικής δραστηριότητας αυτών και σε κλινικά σημαντικές διαφορές της φαρμακοδυναμικής μεταξύ διαφόρων ατόμων.⁷

Η πιθανότητα αλληλεπιδράσεων μεταξύ φαρμάκων είναι μεγαλύτερη στους ηλικιωμένους, λόγω της συνοδού πολυφαρμακίας. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό σε σχέση με το ένζυμο CYP3A4, το οποίο αναστέλλεται από αριθμό συνήθων συνταγογραφούμενων φαρμάκων και παράλληλα εμπλέκεται στο μεταβολισμό διαφόρων χημειοθεραπευτικών, όπως η κυκλοφωσφάμιδη, η ιφωσφάμιδη, η πακλιταξέλη, η ετοποσίδη, η βινγκριστίνη και η ταμοξιφαίνη.⁸

Μελέτες του κυτοχρώματος P450 (CYP) 1A2 κατέδειξαν μείωση στην κάθαρση φαρμάκων κατά 25% σε υγιείς ηλικιωμένους, σε σύγκριση με νεότερα άτομα.⁹ Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μείωση του μεταβολισμού φαρμάκων που αποβάλλονται

από το ήπαρ, όπως είναι η μορφίνη. Αντίθετα, οι αντιδράσεις μεταβολισμού 2ης φάσης, όπως και η απέκκριση με τη χολή, δε φαίνεται να επηρεάζονται από την αύξηση της ηλικίας.¹⁰

Απέκκριση

Η γήρανση σχετίζεται επίσης με αλλαγές στην απέκκριση φαρμάκων. Με την πάροδο της ηλικίας παρατηρείται μια σταδιακή μείωση της νεφρικής μάζας και της νεφρικής λειτουργίας. Ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης μειώνεται με ρυθμό περίπου 1 mL/min ανά έτος μετά από την ηλικία των 40 ετών.^{11,12} Η μείωση της νεφρικής κάθαρσης δεν οδηγεί απαραίτητα σε αύξηση της συγκέντρωσης της κρεατινίνης στον ορό, λόγω της παράλληλης μείωσης της μυϊκής μάζας με την ηλικία και έτσι η συγκέντρωση κρεατινίνης ορού δεν αποτελεί επαρκή δείκτη για την εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας στους ηλικιωμένους.¹³ Για τον υπολογισμό του ρυθμού σπειραματικής διήθησης έχουν αναπτυχθεί διάφορες μέθοδοι, βασιζόμενες στη συγκέντρωση κρεατινίνης ορού. Η συνηθέστερα χρησιμοποιούμενη μέθοδος στην κλινική πρακτική είναι η εφαρμογή του τύπου των Cockcroft και Gault.¹⁴ Ο τύπος αυτός είναι λιγότερο ακριβής σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού νεφρική ανεπάρκεια, σε ασθενείς με μειωμένη μυϊκή μάζα, καθώς και σε ηλικιωμένους και έτσι η εφαρμογή του μπορεί να οδηγήσει σε εσφαλμένη δοσολογία φαρμάκων.

Η έκπτωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης με την ηλικία οδηγεί σε αλλαγές στη φαρμακοκινητική φαρμάκων που απεκκρίνονται από τους νεφρούς. Συνεπώς, χημειοθεραπευτικά που απεκκρίνονται κατά κύριο λόγο από τους νεφρούς, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με ιδιαίτερη προσοχή στη θεραπεία ηλικιωμένων ασθενών, καθώς οι καθιερωμένες δόσεις μπορεί να είναι πολύ τοξικές. Φάρμακα για τα οποία συστήνεται τροποποίηση δόσεων, σε σχέση με τη νεφρική λειτουργία, είναι η μπλεομυκίνη, η σισπλατίνη, η καρβοπλατίνη, η κυταραβίνη, η μεθοτρεξάτη, η δακαρβαζίνη, η υδροξυουρία, η μελφάλη και η ιφωσφαμίδη.¹⁵ Σχετικές κατευθυντήριες οδηγίες έχουν προταθεί από την International Society of Geriatric Oncology (SIOG).¹⁶

ΑΛΛΑΓΕΣ ΣΤΗ ΦΑΡΜΑΚΟΔΥΝΑΜΙΚΗ

Αλλαγές στη φαρμακοδυναμική μπορεί να επηρεάσουν τόσο την αντνεοπλασματική δραστηριότητα, όσο και την τοξικότητα των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων.¹⁰ Έχει αναφερθεί ότι, ενώ η κάθαρση συμπλόκων σισπλατίνης-DNA στα κυκλοφορούντα μονοκύτταρα σε νέους ασθενείς επιτυγχάνεται σε 24 ώρες, σε ασθενείς ηλικίας >70 ετών απαιτεί περισσότερες από 90 ώρες.¹⁷ Η καθυστερημένη επιδιόρθωση βλαβών του DNA οδηγεί, ενδεχομένως, σε αυξημένη τοξικότητα στους ηλικιωμένους. Άλλος μηχανισμός αυξημένης τοξικότητας μπορεί να περιλαμβάνει τον καθυστερημένο ενδοκυττάριο καταβολισμό των φαρμάκων. Για παράδειγμα, η συγκέντρωση της δεϋδρογονάσης της διυδροπυριμιδίνης, η οποία καταβολίζει τις φθοριομένες πυριμιδίνες, είναι ελαττωμένη στους ηλικιωμένους.¹⁸

Αλλαγές φαρμακοδυναμικής στους ηλικιωμένους μπορεί επίσης να οδηγούν σε αντοχή στα χημειοθεραπευτικά. Η παρουσία μυελοβλαστών, που εκφράζουν την p-γλυκοπρωτεΐνη, αυξάνεται σε ασθενείς με οξεία μυελογενή λευχαιμία ηλικίας >60 ετών.¹⁹ Η p-γλυκοπρωτεΐνη αποτελεί έκφραση του γονιδίου πολυφαρμακευτικής αντίστασης MDR-1 (multidrug resistance) και ευθύνεται για την αποβολή των χημειοθεραπευτικών παραγόντων φυσικής προέλευσης από τα καρκινικά κύτταρα. Επίσης, οι όγκοι που εμφανίζονται σε ηλικιωμένους, ενδεχομένως να παρουσιάζουν χαμηλή οξυγόνωση λόγω περιορισμένης αγγειογένεσης. Η υποξία μπορεί με τη σειρά της να ευθύνεται για την αντίσταση στους αλκυλιούντες παράγοντες και την ακτινοθεραπεία.²⁰

Χορήγηση αυξητικών παραγόντων

Αριθμός πειραματικών και κλινικών παρατηρήσεων συνηγορεί υπέρ της μείωσης των προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων (stem cells) του μυελού των οστών με την αύξηση της ηλικίας, καθώς και μιας προοδευτικής μείωσης του αιμοποιητικού ιστού η οποία σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα από λοιμώξεις.²¹ Η μειωμένη εφεδρεία του

αιμοποιητικού ιστού αποκτά κλινική σημασία σε συνθήκες stress. Έτσι, έχει παρατηρηθεί αυξημένη επίπτωση εμπύρετης και μη ουδετεροπενίας, καθώς και θρομβοπενίας, σε ηλικιωμένους που λαμβάνουν χημειοθεραπεία. Ο κίνδυνος αιματολογικής τοξικότητας αυξάνεται, ιδιαίτερα μετά από την ηλικία των 70 ετών.²² Η νοσηρότητα και η θνητότητα, που σχετίζονται με τη σοβαρή ή την παρατεταμένη ουδετεροπενία, μπορούν να μειωθούν, με τη χρήση αυξητικών παραγόντων της αιμοποίησης.²³ Σύμφωνα με τις οδηγίες για τη χρήση αυξητικών παραγόντων στους ηλικιωμένους, που έχουν εκδοθεί από διεθνείς οργανισμούς, όπως την American Society of Clinical Oncology (ASCO),²⁴ το National Comprehensive Cancer Network (NCCN) των ΗΠΑ,²⁵ την European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)^{26,27} και τη SIOG,²⁸ συστήνεται η προφυλακτική χορήγηση αυξητικού παράγοντα των κοκκιοκυττάρων και των μακροφάγων (GM-CSF) σε ασθενείς ηλικίας >70 ετών που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία με σχήμα ισοδύναμης τοξικότητας με το συνδυασμό CHOP, καθώς και η διατήρηση της αιμοσφαιρίνης σε επίπεδα ≥ 12 g/dL, με χορήγηση ερυθροποιητίνης. Η χρήση της ερυθροποιητίνης σε ασθενείς με νεοπλασματικά νοσήματα πρέπει να γίνεται με προσοχή και πάντα εντός ενδείξεων, σύμφωνα με πρόσφατα δεδομένα ασφάλειας.²⁹ Η χορήγηση αυξητικών παραγόντων επιτρέπει την ασφαλέστερη χορήγηση επαρκούς χημειοθεραπείας και τη βελτίωση της

ποιότητας ζωής των ασθενών, ενώ, παράλληλα, με δεδομένο το αυξημένο κόστος που συνεπάγεται η απαιτούμενη για την αντιμετώπιση της εμπύρετης ουδετεροπενίας νοσηλεία, οδηγεί σε τελική μείωση του κόστους θεραπείας.²²

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η σημασία της Γηριατρικής Ογκολογίας αυξάνεται, καθώς οι ηλικιωμένοι αποτελούν την πλειοψηφία των ασθενών με καρκίνο. Παράλληλα, έχει αναπτυχθεί μεγάλος αριθμός χημειοθεραπευτικών φαρμακευτικών προϊόντων για την αντιμετώπιση των κυριότερων μορφών καρκίνου, τα οποία χρησιμοποιούνται με επιτυχία και στους ηλικιωμένους.

Η εισαγωγή νεότερων χημειοθεραπευτικών, που χορηγούνται από το στόμα, μπορεί να φανεί ιδιαίτερα χρήσιμη σε ηλικιωμένους ασθενείς με επηρεασμένη γενική κατάσταση. Καθώς οι ηλικιωμένοι ασθενείς υπο-αντιπροσωπεύονται στις κλινικές μελέτες,³⁰ απαιτείται η περαιτέρω μελέτη της φαρμακοκινητικής, της τοξικότητας και της αποτελεσματικότητας των χημειοθεραπευτικών σε αυτή την ομάδα ασθενών. Έτσι, θα βελτιωθεί ο τρόπος που λαμβάνονται θεραπευτικές αποφάσεις για την καλύτερη αντιμετώπιση των ηλικιωμένων, συνεκτιμώντας παραμέτρους όπως η συνοδός νοσηρότητα και η εκτίμηση των λειτουργικών εφεδρειών αυτής της ευαίσθητης ομάδας ασθενών.

ABSTRACT

Principles of chemotherapy in the elderly patients

A. Karampeazis,¹ A. Pallis,² L. Vamvakas²

¹Department of Oncology, 401 General Military Hospital, Athens,

²Department of Oncology, University General Hospital of Heraklio, Crete, Greece

More than 50% of all cancers occur in patients over 65 years of age and as the life expectancy increases, the total cancer burden in elderly population is expected to rise. A number of physiologic and functional changes that occur with aging should be considered when treating older patients. Factors that must be considered in choosing chemotherapy include limitations of absorption, patient compliance, and the pharmacokinetic and pharmacodynamic changes that

occur in elderly patients. Careful attention to the physiologic changes with age and dose adjustments necessary for end organ dysfunction is needed to ensure the safe administration of chemotherapy to older patients. The proper use of growth factors support contributes to the safer administration of chemotherapy and improves quality of life of the elderly patients.

KEY WORDS: Aging, cancer, chemotherapy

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Franceschi S, La Vecchia C. Cancer epidemiology in the elderly. *Crit Rev Oncol Hematol* 2001, 39:219–226
2. Balducci L, Extermann M. Cancer and aging. An evolving panorama. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000, 14:1–16
3. Yancik R, Ries L. Aging and cancer in America. Demographic and epidemiologic perspectives. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000, 14:17–23
4. Yuen GJ. Altered pharmacokinetics in the elderly. *Clin Geriatr Med* 1990, 6:257–267
5. Baker SD, Grochow LB. Pharmacology of cancer chemotherapy in the older person. *Clin Geriatr Med* 1997, 13:169–183
6. Egorin MJ. Cancer pharmacology in the elderly. *Semin Oncol* 1993, 20:43–49
7. Michalets EL. Update: Clinically significant cytochrome P-450 drug interactions. *Pharmacotherapy* 1998, 18:84–112
8. Flockhart D. Cytochrome P450 drug interaction table. Available at: <http://medicine.iupui.edu/flockhart/> (accessed 18.09.2002)
9. Sotaniemi EA, Arranto AJ, Pelkonen O et al. Age and cytochrome P450-linked drug metabolism in humans: An analysis of 226 subjects with equal histopathologic conditions. *Clin Pharmacol Ther* 1997, 61:331–339
10. Balducci L, Corcoran MB. Antineoplastic chemotherapy of the older cancer patient. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000, 14:193–212
11. Tauchi H, Tsuboi K, Okutomi J. Age changes in the human kidney of the different races. *Gerontologia* 1971, 17:87–97
12. Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: The role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. *N Engl J Med* 1982, 307:652–659
13. Swedko PJ, Clark HD, Paramsothy K et al. Serum creatinine is an inadequate screening test for renal failure in elderly patients. *Arch Intern Med* 2003, 163:356–360
14. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976, 16:31–41
15. Lichtman SM. Chemotherapy in the elderly. *Semin Oncol* 2004, 31:160–174
16. Lichtman SM, Wildiers H, Launay-Vacher V et al. International Society of Geriatric Oncology (SIOG) recommendations for the adjustment of dosing in elderly cancer patients with renal insufficiency. *Eur J Cancer* 2007, 43:14–34
17. Rudd GN, Hartley JA, Souhami RL. Persistence of cisplatin-induced DNA interstrand cross-linking in peripheral blood mononuclear cells from elderly and younger individuals. *Cancer Chemother Pharmacol* 1995, 35:323–326
18. Stein BN, Petrelli NJ, Douglass HO et al. Age and sex are independent predictors of 5-fluorouracil toxicity. Analysis of a large scale phase III trial. *Cancer* 1995, 75:11–17
19. Lancet JE, Willman CL, Bennett JM. Acute myelogenous leukemia and aging. Clinical interactions. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000, 14:251–267
20. Rockwell S, Hughes CS, Kennedy KA. Effect of host age on microenvironmental heterogeneity and efficacy of combined modality therapy in solid tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991, 20:259–263
21. Balducci L, Hardy CL, Lyman GH. Hemopoietic reserve in the older cancer patient: Clinical and

- economic considerations. *Cancer Control* 2000, 7:539–547
22. Lyman GH, Kuderer NM, Agboola O et al. Evidence-based use of colony-stimulating factors in elderly cancer patients. *Cancer Control* 2003, 10:487–499
23. Lyman GH, Kuderer NM, Djulbegovic B. Prophylactic granulocyte colony-stimulating factor in patients receiving dose-intensive cancer chemotherapy: A meta-analysis. *Am J Med* 2002, 112:406–411
24. Balducci L, Lyman GH. Patients aged > or = 70 are at high risk for neutropenic infection and should receive hemopoietic growth factors when treated with moderately toxic chemotherapy. *J Clin Oncol* 2001, 19:1583–1585
25. National Comprehensive Cancer Network. *NCCN clinical practice guidelines in oncology. Senior adult oncology, v.I. 2009*. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/senior.pdf
26. Repetto L, Biganzoli L, Koehne CH et al. EORTC Cancer in the Elderly Task Force guidelines for the use of colony-stimulating factors in elderly patients with cancer. *Eur J Cancer* 2003, 39:2264–2272
27. Pallis AG, Fortpied C, Wedding U et al. EORTC elderly task force position paper: Approach to the older cancer patient. *Eur J Cancer* 2010, 46:1502–1513
28. Repetto L, Carreca I, Maraninchi D et al. Use of growth factors in the elderly patient with cancer: A report from the Second International Society for Geriatric Oncology (SIOG) 2001 meeting. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003, 45:123–128
29. Bohlius J, Schmidlin K, Brillant C et al. Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: A meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2009, 373:1532–1542
30. Hutchins LF, Unger JM, Crowley JJ et al. Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer-treatment trials. *N Engl J Med* 1999, 341:2061–2067

Αρχές ακτινοθεραπείας στους ηλικιωμένους

Μ. Πομώνη

Τμήμα Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας, Μονάδα Στερεοτακτικής Ακτινοθεραπείας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Πατρών, Ρίο

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τις τελευταίες δεκαετίες, ο πληθυσμός των δυτικών κοινωνιών «γηράσκει», λόγω του γεγονότος ότι η ομάδα των ατόμων ηλικίας >65 ετών αυξάνεται συνεχώς. Αυτό συνεπάγεται την αυξημένη επίπτωση του καρκίνου στην τρίτη ηλικία. Η ακτινοθεραπεία αποτελεί σημαντικό όπλο στη θεραπεία του καρκίνου στους ηλικιωμένους. Μελέτες έχουν αποδείξει την αποτελεσματικότητα της ακτινοθεραπείας είτε πρόκειται για ριζική είτε για ανακουφιστική αντιμετώπιση. Απαραίτητη θεωρείται η ενδεδειγμένη γηριατρική εκτίμηση του ηλικιωμένου ασθενούς πριν από τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων. Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι η ανάδειξη των πλευρών της ακτινοθεραπείας που σχετίζονται άμεσα με την ηλικία, με ιδιαίτερη έμφαση να δίνεται στις παραμέτρους που αφορούν στην κλασματοποίηση της δόσης, στη συνολικά χορηγούμενη δόση, καθώς και σε κλινικές παραμέτρους όπως η συννοσηρότητα.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Ακτινοθεραπεία, ηλικία, ηλικιωμένοι ασθενείς, καρκίνος

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ηλικία, από μόνη της, δεν αποτελεί αντένδειξη για ριζική ή ανακουφιστική ακτινοθεραπεία. Αν και αυτή η παράδοση ισχύει επί δεκαετίες σε ολόκληρο τον πλανήτη, εντούτοις παρατηρείται ότι οι ηλικιωμένοι ασθενείς με καρκίνο, όχι μόνο δε συμπεριλαμβάνονται σε κλινικές μελέτες νέων ακτινοθεραπευτικών τεχνικών, αλλά και πολλοί από αυτούς δεν παραπέμπονται από τους ιατρούς άλλων ειδικοτήτων για ακτινοθεραπεία.¹

Στη Μονάδα Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ρίου Πατρών, τα δημογραφικά δεδομένα των ασθενών από το έτος 2007 έως και τον Απρίλιο 2010 δείχνουν ότι οι ασθενείς ηλικίας >65 ετών αποτελούν το 33%

των ασθενών που υποβάλλονται καθημερινά σε ακτινοθεραπεία, ενώ ασθενείς ηλικίας >75 ετών αποτελούν το 20% του συνόλου των ασθενών υπό θεραπεία.

ΠΡΑΚΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΤΗΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Η πρώτη επίσκεψη

Ο ακτινοθεραπευτής θα πρέπει όχι μόνο να καθορίσει την ένδειξη της θεραπείας, αλλά και να

Υπεύθυνη αλληλογραφίας:

Μαρία Πομώνη, Τμήμα Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Πατρών, 265 00 Ρίο, Τηλ.: 2613 603 474, Fax: 2610 994475, e-mail: mariapomoni@yahoo.it

αξιολογήσει τόσο την τυχόν «συννοσηρότητα» (συνοδές παθήσεις), όσο και το ψυχοκοινωνικό περιβάλλον του ασθενούς.² Σε αρκετές περιπτώσεις, η εκτίμηση αυτή ενδέχεται να είναι δυσχερής, ιδιαίτερα στα πολύ ηλικιωμένα άτομα, τα οποία εξ αρχής οι γηρύατροι κατατάσσουν στα «εύθραυστα». Χρήσιμα εργαλεία για αυτή την αξιολόγηση είναι οι διάφορες κλίμακες που απαρτίζουν την «πολυδιάστατη ή ενδελεχή ή εμπεριστατωμένη γηριατρική αξιολόγηση, ΠΓΑ» (comprehensive geriatric assessment, CGA).^{3,4}

Στην πρώτη επίσκεψη θα πρέπει επίσης να διερευνηθεί η κοινωνικοοικονομική κατάσταση του ασθενούς: Το εισόδημα, οι συνθήκες διαβίωσης και η παρουσία ή όχι συγγενικού ή φιλικού προσώπου που υποστηρίζει τον ασθενή.

Η ακτινοθεραπεία μπορεί να διαρκέσει εβδομάδες και, ως εκ τούτου, πριν αποφασιστεί η θεραπεία, πρέπει να έχει εξασφαλιστεί η απρόσκοπτη προσέλευση του ασθενούς στο νοσοκομείο. Διακοπή της θεραπείας για οικονομικούς-κοινωνικούς λόγους ισοδυναμεί με «μη θεραπεία». Τέλος, δε θα πρέπει να διαφεύγει το γεγονός, ότι η αλλαγή περιβάλλοντος στους ηλικιωμένους –νοσηλεία στο νοσοκομείο ή φιλοξενία σε συγγενικό σπίτι– ενδέχεται να αποβεί καταστροφική γι' αυτούς, προκαλώντας αποπροσανατολισμό και κατάθλιψη.⁵

ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΓΙΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΑΚΙΝΗΤΟΠΟΙΗΣΗΣ

Οι ιατρικοί χειρισμοί που εμπλέκονται στα στάδια της εξομοίωσης (προσομοίωσης) και σχεδιασμού της ακτινοθεραπείας, είναι πιθανόν να μην μπορούν να εκτελεστούν εύκολα από όλους τους ηλικιωμένους ασθενείς. Ορισμένες προκαθορισμένες θέσεις τοποθέτησης μπορεί να μην είναι εφικτές, όπως για παράδειγμα η πρηγής ή η υπερέκταση της κεφαλής, συνήθως λόγω μειωμένης κινητικότητας ή και ρευματολογικών παθήσεων.

Τα συστήματα ακινητοποίησης είναι ιδιαίτερα χρήσιμα στους ηλικιωμένους, ώστε να διατηρη-

σουν μια άνετη θέση, και ειδικά τα ακινητοποιητικά συστήματα με αφρό πολυουρεθάνης, βοηθούν σημαντικά στην τοποθέτηση-διατήρηση των άνω άκρων πάνω από το κεφάλι, όταν αυτό απαιτείται για ακτινοθεραπεία όγκων του θώρακα (Εικ. 1).

Δε θα πρέπει να υπάρχουν «όρια» στην προσοχή που απαιτείται να επιδεικνύεται και στο χρόνο που είναι αναγκαίο να δαπανάται για την τοποθέτηση του ασθενούς στη σωστή θέση θεραπείας. Η χρήση κατάλληλων εξαρτημάτων ακινητοποίησης, ώστε να παρακαμφθεί η ακαμψία και η σκληρότητα της θεραπευτικής τράπεζας –όπως μαξιλάρια προκαθορισμένων διαστάσεων για τα γόνατα κ.λπ.– είναι οι εγγυήσεις για την καλύτερη εκτέλεση των συνεδριών της ακτινοθεραπείας (Εικ. 2).

Η ΑΝΑΔΕΙΞΗ ΤΩΝ ΑΝΑΤΟΜΙΚΩΝ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΞΟΜΟΙΩΣΗ

Η χρήση σκιαγραφικών φαρμάκων με νεφροτοξική δράση, για την ανάδειξη των ανατομικών στοιχείων, άρα και τον καλύτερο σχεδιασμό της ακτινοθεραπείας, απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή στους ηλικιωμένους.

Η έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας συνο-



Εικόνα 1. Σύστημα ακινητοποίησης για την ακτινοθεραπεία γυναικών με καρκίνο μαστού.

δεύει συχνά τους ηλικιωμένους ασθενείς. Έχει παρατηρηθεί ότι τιμές κάθαρσης της κρεατινίνης $<50 \text{ mL/min}$ απαντώνται συχνά σε αυτούς τους ασθενείς. Οι εν λόγω τιμές πιθανότατα να είναι ακόμη πιο χαμηλές, μιας και ο τύπος Cockcroft που χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό της, δεν είναι προσαρμοσμένος στους ηλικιωμένους.⁶ Το όφελος στον καλύτερο σχεδιασμό της ακτινοθεραπείας από τη χρήση σκιαγραφικών φαρμάκων, θα πρέπει να αξιολογηθεί προσεκτικά, ειδικά σε ηλικιωμένους με αρτηριακή υπέρταση ή σακχαρώδη διαβήτη.

ΟΛΙΚΗ ΔΟΣΗ ΚΑΙ ΚΛΑΣΜΑΤΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΔΟΣΗΣ

Η αρχή της μείωσης της δόσης, όπως αυτή ισχύει στη φαρμακολογία, λόγω των μεταβολικών αλλαγών που συνδέονται με την ηλικία, είναι έννοια τελείως διαφορετική στην ακτινοθεραπεία. Βασική αρχή της ακτινοθεραπείας αποτελεί το γεγονός ότι «η ηλικία δεν αποτελεί αντένδειξη».

Επομένως, όπως ισχύει και στους νεότερους ασθενείς, η επιλογή της συνολικής δόσης εξαρτάται, κυρίως, από τον ιστολογικό τύπο του όγκου, την ποιότητα της χειρουργικής επέμβασης (R0, R1, R2), καθώς και το σκοπό της ακτινοθεραπείας, δηλαδή ίαση ή ανακούφιση.

Ως εκ τούτου, όταν πρόκειται για ακτινοθεραπεία, δεν επιτρέπεται να εξετάσει ο ιατρός το ενδεχόμενο μείωσης της συνολικής δόσης.^{7,8}

Αρκετές κλινικές μελέτες που έχουν δημοσιευτεί, τόσο παλαιότερα όσο και πιο πρόσφατα, δείχνουν ότι η εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών στους ηλικιωμένους ασθενείς που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία, είναι παρόμοια σε συχνότητα και βαρύτητα με τις ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρούνται σε νεότερους ασθενείς.

Τα υποκλασματοποιημένα σχήματα ριζικής ακτινοθεραπείας, τα οποία εφαρμόζουν αρκετοί ακτινοθεραπευτές σε ηλικιωμένους ασθενείς, για να περιορίσουν τον αριθμό των προσελεύσεών τους στο νοσοκομείο, θα πρέπει να εκτελούνται μόνο στο πλαίσιο κλινικών μελετών ή από



Εικόνα 2. Γραμμικός επιταχυντής. Αναδεικνύεται η πολυπλοκότητα του μηχανήματος και φαίνεται η τράπεζα τοποθέτησης του ασθενούς.

έμπειρους ακτινοθεραπευτές, οι οποίοι μπορούν να εκτιμήσουν το προσδόκιμο επιβίωσης, τη συννοσηρότητα, τη λειτουργική κατάσταση των ασθενών, καθώς και τις οξείες και απώτερες ανεπιθύμητες ενέργειες των συγκεκριμένων σχημάτων. Ορισμένα υποκλασματοποιημένα σχήματα εμφανίζονται συγκρίσιμα με τα κλασικά σχήματα ακτινοθεραπείας, σ' ό,τι αφορά στον τοπικό έλεγχο της νόσου και στην εμφάνιση τοξικότητας (οξεία και απώτερη).⁹⁻¹²

ΟΙ ΝΕΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΤΗΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΚΑΙ ΟΙ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΙ

Η τρισδιάστατη σύμμορφη ακτινοθεραπεία, η ακτινοθεραπεία με δέσμη διαμορφούμενης έντασης (IMRT) και η εξωκρανική στερεοτακτική ακτινοθεραπεία, αποτελούν νέες τεχνικές που μπορούν να εφαρμοστούν και στους ηλικιωμένους, εφόσον περιορίζουν τη δόση στους παρακείμενους φυσιολογικούς ιστούς και μειώνουν τη συχνότητα και τη βαρύτητα των ανεπιθύμητων ενεργειών.^{13,14} Ειδικά για όγκους κεφαλής και τραχήλου, η προστασία των παρωτίδων μειώνει σημαντικά το ποσοστό εμφάνισης της ξηροστομίας και της βλεννογονίτιδας, που έχουν ως αποτέλεσμα τη μειωμένη λήψη τροφής και την απώλεια σωματικού βάρους. Ως κύρια μειονεκτήματα των συγκεκριμένων τεχνικών αναφέρονται ο μεγάλος χρόνος θεραπείας ανά συνεδρία και ο χρόνος που απαιτείται για τη σχολαστική τοποθέτηση του ασθενούς στην κλίνη θεραπείας.¹⁵⁻¹⁷

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ

Συννοσηρότητα (συνοδές παθήσεις)

Η αύξηση της ηλικίας δε συνεπάγεται μόνο αύξηση της επίπτωσης των κακοήθων νόσων και της θνητότητας από αυτές, αλλά και αύξηση των χρόνιων προβλημάτων υγείας που σχετίζονται με την ηλικία, όπως καρδιαγγειακή, αναπνευστική, νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια, μεταβολικά νοσήματα, εκφυλιστικές παθήσεις νευρικού συστή-

ματος κ.λπ. Δεδομένα από τις ΗΠΑ (USA Cancer Registry) δείχνουν ότι ο μέσος όρος του αριθμού των συνοδών νοσημάτων για ασθενείς ηλικίας 55-64 ετών είναι 2,9, για ασθενείς ηλικίας 65-74 ετών είναι 3,6, ενώ για ασθενείς ηλικίας >75 ετών φθάνει μέχρι 4,2.¹⁸⁻²⁰

Σήμερα, είναι γνωστό ότι η συννοσηρότητα σε έναν ασθενή με καρκίνο αυξάνει τον κίνδυνο θανάτου και επηρεάζει το προσδόκιμο επιβίωσης, επιδρώντας έτσι στις θεραπευτικές επιλογές, καθώς και στις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες από την αντινεοπλασματική θεραπεία.

Ο αριθμός και η σοβαρότητα των συνοδών νοσημάτων μπορεί να εκτιμηθεί με τις κλίμακες Charlson (C Comorbidity scale) και Cumulative Illness Rating Scale (CIRS-G).²¹

Αυτό που ενδιαφέρει στην καθ' ημέρα κλινική πράξη, είναι η «αλληλεπίδραση» μεταξύ της ακτινοθεραπείας και της συννοσηρότητας. Υπάρχουν ασθενείς, για τους οποίους η συννοσηρότητα καθιστά τεχνικά δύσκολη ή αδύνατη την εκτέλεση της ακτινοθεραπείας. Σε αυτή την κατηγορία, υπάγονται ασθενείς με άνοια ή νόσο του Parkinson, για τους οποίους η συνεργασία και η ακινησία που απαιτείται κατά τη διάρκεια της συνεδρίας είναι αδύνατη. Επίσης, η παρουσία βηματοδότη δυσχεραίνει την εφαρμογή της ακτινοθεραπείας, κυρίως για όγκους με εντόπιση στο θώρακα (π.χ. μαστός). Υπάρχει και μια δεύτερη ομάδα ασθενών, στους οποίους η ακτινοθεραπεία μπορεί να επιδεινώσει την ήδη υπάρχουσα παθολογία, όπως τη χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια ή την καρδιακή ανεπάρκεια. Στους ασθενείς της δεύτερης αυτής κατηγορίας πιθανόν να έχουν ένδειξη τεχνικές ακτινοθεραπείας, όπως η βραχυθεραπεία ή η εξωκρανική στερεοτακτική ακτινοθεραπεία.

ΕΓΓΡΑΦΗ ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗΣ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ

Το ζήτημα της επαρκούς ενημέρωσης και της έγκυρης συναίνεσης των ηλικιωμένων ασθενών δεν μπορεί να αντιμετωπιστεί ενιαία από το δίκαιο.

Είναι απαραίτητη η διάκριση των εν λόγω ασθενών, σε εκείνους που μπορούν αυτοπροσώπως να προβούν σε νομικά έγκυρη δήλωση συναίνεσης και σε εκείνους που δεν είναι σε θέση. Η διάκριση επιβάλλεται, επειδή οι συγκεκριμένοι ασθενείς, λόγω της ηλικίας ή και του νοσήματός τους, μπορεί να στερούνται της ικανότητας αντικειμενικού ελέγχου της πραγματικότητας, δηλαδή να εμφανίζουν πρόβλημα στη διαμόρφωση της βούλησης ή της κρίσης τους. Τα ίδια ισχύουν και αναφορικά με τη συμμετοχή αυτής της κατηγορίας ασθενών σε κλινικές μελέτες.

Επομένως, όταν ο ιατρός έχει να αντιμετωπίσει έναν ασθενή με αμφίβολες διανοητικές λειτουργίες, πρέπει πρώτα να αναζητήσει αν υπάρχει διορισμένος – προσωρινός ή οριστικός – δικαστικός συμπαραστάτης και να απευθυνθεί σε αυτόν. Αν δεν υπάρχει δικαστική συμπάρασταση, αλλά από την άλλη πλευρά είναι βέβαιο ότι ο ασθενής, λόγω της κατάστασής του δεν μπορεί να δηλώσει έγκυρα τη συναίνεσή του, είναι πιο σωστό ο ιατρός να μην ενεργήσει αυτοβούλως, αλλά να απευθυνθεί στον εισαγγελέα, προκειμένου να διοριστεί προσωρινός δικαστικός συμπαραστάτης.

ΡΙΖΙΚΗ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η εκτέλεση ριζικής ακτινοθεραπείας, σε αρκετές περιπτώσεις ηλικιωμένων με καρκίνο, αποτελεί δύσκολο ερώτημα για τον ακτινοθεραπευτή. Η συννοσηρότητα είναι δυνατόν όχι μόνο να επισκιάζει τη συμπτωματολογία από την κακοήγη νόσο, αλλά και να καθιστά δυσχερή την όποια πρόβλεψη του προσδόκιμου επιβίωσης. Σε αυτό το πνεύμα θεραπευτικής προσέγγισης, θα παρουσιαστούν τα τρέχοντα δεδομένα για ηλικιωμένους ασθενείς με καρκίνο μαστού ή καρκίνο του προστάτη.

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΜΑΣΤΟΥ

Είναι γνωστό από επιδημιολογικά στοιχεία, ότι το 50% των περιπτώσεων καρκίνου του μαστού εμφανίζεται σε γυναίκες ηλικίας >65 ετών.

Λόγω του γεγονότος ότι οι γυναίκες αυτές

αποκλείονται από κλινικές μελέτες, λόγω της συννοσηρότητας και της ηλικίας, δεν υπάρχουν διαθέσιμες κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της νόσου στις συγκεκριμένες ηλικίες.

Σήμερα, ο προβληματισμός της ακτινοθεραπευτικής κοινότητας εστιάζεται σε δύο ερωτήματα, για τα οποία γίνονται προσπάθειες να απαντηθούν μέσα από προοπτικές, τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες: Είναι ασφαλές, πρώτον, να «παραβλέψουμε» τη μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία σε ηλικιωμένες ασθενείς με χαμηλό κίνδυνο τοπικής υποτροπής και δεύτερον, να εφαρμόσουμε υποκλασματοποιημένα σχήματα ακτινοθεραπείας στην ίδια ηλικιακή ομάδα ασθενών.^{22,23}

Σχετικά με το δεύτερο ερώτημα, πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη από τη Γαλλία συμπεραίνει ότι η υποκλασματοποιημένη ακτινοθεραπεία είναι το ίδιο αποτελεσματική και ασφαλής με την «κλασική» ακτινοθεραπεία στις ηλικιωμένες γυναίκες, ενώ στο πρώτο ερώτημα αναμένονται τα αποτελέσματα της πολυεθνικής μελέτης PRIME Phase II που βρίσκεται σε εξέλιξη (PRIME@ed.ac.uk). Μέχρι να είναι διαθέσιμα τα αποτελέσματα της σχετικής μελέτης, θα πρέπει όλες οι ηλικιωμένες ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ογκεκτομή/τμηματεκτομή, να παραπέμπονται για μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία, με σκοπό την πιθανότητα μείωσης εμφάνισης της τοπικής υποτροπής.^{24,25}

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΡΟΣΤΑΤΗ

Ιστορικά, ο καρκίνος του προστάτη θεωρείται ο κατ' εξοχήν καρκίνος της τρίτης ηλικίας. Η θεραπεία του στους ηλικιωμένους ακολουθεί τις κατευθυντήριες οδηγίες που ισχύουν και για τους νεότερους ασθενείς.²⁶ Στους ασθενείς αυτούς θα πρέπει να εφαρμόζονται πιο σχολαστικά τα κριτήρια γηριατρικής αξιολόγησης και θα πρέπει, εκτός των βιολογικών χαρακτηριστικών της νόσου, να λαμβάνεται υπόψη τόσο το προσδόκιμο επιβίωσης, όσο και η συννοσηρότητα για την επιλογή της κατάλληλης θεραπείας. Φαίνεται ότι σπουδαιότερος προγνωστικός παράγοντας για την επιβίωση είναι το στάδιο της νόσου.²⁷⁻³⁰

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ακτινοθεραπεία αποτελεί σημαντικό όπλο στη θεραπεία του καρκίνου στους ηλικιωμένους. Η ομάδα αυτή θα πρέπει να έχει τα ίδια δικαιώματα πρόσβασης και πραγματοποίησης της

θεραπείας με τους νεότερους ασθενείς, αφού η αποτελεσματικότητα αλλά και οι ανεπιθύμητες ενέργειες (οξείες και απώτερες) δε διαφέρουν στις δύο αυτές ηλικιακές ομάδες.

ABSTRACT

Principles of radiotherapy in the elderly patients

M. Pomoni

Department of Radiation Oncology, Stereotactic Radiotherapy Unit, University Hospital of Rio, Patras, Greece

Cancer is a disease that predominantly occurs in older patients who represent a quarter of the population in western countries. Numerous types of cancer are observed in elderly people. Radiotherapy is one of the most powerful treatments against cancer. Most of published studies have demonstrated feasibility of radiotherapy in curative or palliative intent whatever cancer types are considered. Complete geriatric assessment and a multidisciplinary approach are the key points. The purpose of this review is to highlight sights of radiation oncology, specifically related to aging. Particular emphasis is placed on logistic and technical aspects of radiation, such as dose, irradiated volume and fractionation.

KEY WORDS: Age, cancer, elderly patients, radiotherapy

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Lamont DW, Gillis CR, Caird FI. Epidemiology of cancer. In: Caird FI, Brewin TB (eds) *Cancer in the elderly*. Wright, London, 1990:9–15
2. Horiot JC. Radiation therapy and the geriatric oncology patient. *J Clin Oncol* 2007, 25:1930–1935
3. Cassileth BR, Zupkis RV, Sutton-Smith K. Information and participation preferences among cancer patients. *Ann Intern Med* 1980, 92:832–836
4. Walter LC, Brand RJ, Counsell SR et al. Development and validation of a prognostic index for 1-year mortality in older adults after hospitalisation. *JAMA* 2001, 285:2987–2994
5. Peters L, Sellick K. Quality of life of cancer patients receiving inpatient and home-based palliative care. *J Adv Nurs* 2006, 53:524–533
6. Sokoll LJ, Russell RM, Sadowski JA, Morrow FD. Establishment of creatinine clearance reference values for older women. *Clin Chem* 1994, 40:2276–2281
7. Giraud P, Helfre S, Lavole A et al. Non-small-cell bronchial cancers: improvement of survival probability by conformal radiotherapy. *Cancer Radiother* 2002, 6(Suppl 1):125s–134s
8. Zelefsky MJ, Leibel SA, Gaudin PB et al. Dose escalation with three-dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998, 41:491–500
9. Djemil T, Reddy CA, Willoughby TR et al. Hypofractionated intensity-modulated radiation therapy (70 Gy at 25 Gy per fraction) for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003, 57:S275–S276
10. Ausili-Cefaro G, Olmi P. The role of radiotherapy in the management of elderly cancer patients in light of the GROG experience. *Crit Rev Oncol Hematol* 2001, 39:313–317
11. Kupelian PA, Reddy CA, Carlson TP et al. Preliminary observations on biochemical relapse-free survival rates after short-course intensity-modulated radiotherapy (70 Gy at 2.5 Gy/fraction) for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002, 53:904–912
12. Baillet F, Housset M, Maylin C et al. The use of

- a specific hypofractionated radiation therapy regimen versus classical fractionation in the treatment of breast cancer: A randomized study of 230 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990, 19:1131–1133
13. Gibbs IC. Frameless image-guided intracranial and extracranial radiosurgery using the Cyberknife robotic system. *Cancer Radiother* 2006, 10:283–287
 14. Le QT, Loo BW, Ho A et al. Results of a phase I dose-escalation study using single-fraction stereotactic radiotherapy for lung tumors. *J Thorac Oncol* 2006, 1:802–809
 15. Syrigos KN, Karachalios D, Karapanagiotou EM et al. Head and neck cancer in the elderly: An overview on the treatment modalities. *Cancer Treat Rev* 2009, 35:237–245
 16. Kirova YM, Campana F, Savignoni A et al. Breast-conserving treatment in the elderly: Long-term results of adjuvant hypofractionated and normofractionated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009, 75:76–81
 17. Carlucci JR, Nabizada-Pace F, Samadi DB. What PCPs and geriatricians need to know about robotic prostatectomy and organ-confined prostate cancer. *Geriatrics* 2009, 64:8–14
 18. Jansen-Heijnen ML, Houterman S, Lemmens VE et al. Prognostic impact of increasing age and co-morbidity in cancer patients: A population-based approach. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005, 55:231–240
 19. Lybeert ML, Louwman M, Coebergh JW. Stable overall referral rates of primary radiotherapy for newly diagnosed cancer patients in the aging population of South-Eastern Netherlands, 1975–1998. *Radiother Oncol* 2004, 73:101–108
 20. Sawhney R, Sehl M, Naeim A. Physiologic aspects of aging: Impact on cancer management and decision, part I. *Cancer J* 2005, 11:449–460
 21. Charlson ME, Pompei P, Ales KL et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis* 1987, 40:373–383
 22. Arriagada R, Mouriesse H, Sarrazin D et al. Radiotherapy alone in breast cancer. I. Analysis of tumor parameters, tumor dose and local control: The experience of the Gustave-Roussy Institute and the Princess Margaret Hospital. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985, 11:1751–1757
 23. Ballard-Barbash R, Potosky AL, Harlan LC et al. Factors associated with surgical and radiation therapy for early stage breast cancer in older women. *J Natl Cancer Inst* 1996, 88:716–726
 24. Fyles AW, McCready DR, Manchul LA et al. Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 2004, 351:963–970
 25. Hughes KS, Schnaper LA, Berry D et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 2004, 351:971–977
 26. Nguyen TD, Azria D, Brochon D et al. Curative external beam radiotherapy in patients over 80 years of age with localized prostate cancer: A retrospective rare cancer network study. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010, 74:66–71
 27. Pignon T, Horiot JC, Bolla M et al. Age is not a limiting factor for radical radiotherapy in pelvic malignancies. *Radiother Oncol* 1997, 42:107–120
 28. Hanks GE, Hanlon A, Owen JB et al. Patterns of radiation treatment of elderly patients with prostate cancer. *Cancer* 1994, 74(Suppl 7):2174–2177
 29. Geinitz H, Zimmermann FB, Thamm R et al. 3D conformal radiation therapy for prostate cancer in elderly patients. *Radiother Oncol* 2005, 76:27–34
 30. Droz JP, Chaladaj A. Management of metastatic prostate cancer: The crucial role of geriatric assessment. *BJU Int* 2008, 101(Suppl 2):23–29

Αρχές Χειρουργικής Ογκολογίας ηλικιωμένων ασθενών

Γ.Ν. Δουρίδας, Χ.Α. Ιορδάνου, Α. Νίνος, Σ. Πιερρακάκης

Χειρουργική Κλινική, «Θριάσιο» Γενικό Νοσοκομείο Ελευσίνας, Ελευσίνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η εισήγηση αυτή, στο γενικό της μέρος, περιλαμβάνει ακροθιγώς τις βασικές αρχές χειρουργικής αντιμετώπισης του ηλικιωμένου καρκινοπαθούς ενώ στο ειδικό μέρος εστιάζεται στις ουσιώδεις και κριτικές πληροφορίες που πρέπει να κατέχει αλλά και να ζητά ο ογκολόγος από τον παραπέμποντα χειρουργό, για να είναι σε θέση να σχεδιάσει με τον καλύτερο δυνατό τρόπο την πιθανή συμπληρωματική αγωγή. Οι ηλικιωμένοι καρκινοπαθείς αποτελούν σημαντικό ποσοστό (αυξανόμενο) του συνόλου του καρκινοπαθούς πληθυσμού και παρουσιάζουν σημαντική ετερογένεια χαρακτηριστικών. Επί του παρόντος, η υπάρχουσα εμπειρία στην αντιμετώπισή τους είναι περιορισμένη και συχνά αυθαίρετη. Τα κομβικά σημεία στον αλγόριθμο των αποφάσεων είναι η εκτίμηση της βιολογικής ηλικίας, του προσδόκιμου επιβίωσης και του σταδίου της νόσου. Υπό προϋποθέσεις, το αναμενόμενο όφελος από τη θεραπεία (χειρουργική και μη) δεν υπολείπεται αυτής των νεότερων ασθενών. Οι θεραπευτικές επιλογές χρήζουν υπερ-εξατομίκευσης και απαιτούν τη στενή συνεργασία και την ειδική εκπαίδευση όλων των εμπλεκόμενων ειδικοτήτων.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Αλγόριθμος αποφάσεων, Ογκολογία, τρίτη ηλικία, Χειρουργική

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο πληθυσμός ανά τον κόσμο γηράσκει. Αυξανόμενης της ηλικίας, καταγράφεται παράλληλα αύξηση της επίπτωσης του καρκίνου, κατά κύριο λόγο του μαστού, του πεπτικού σωλήνα και του πνεύμονα. Όλο και συχνότερα, οι χειρουργοί βρίσκονται αντιμέτωποι με καρκινοπαθείς «τρίτης ηλικίας». Ο χαρακτήρας και το επιλεγόμενο είδος της χειρουργικής επέμβασης πολλές φορές συνιστά «ηθικό δίλημμα» για το θεράποντα. Τα κριτήρια επιλογής ασθενών και επεμβάσεων, σε μεγάλο βαθμό, εξακολουθούν να είναι υποκειμενικά, με

ισχυρό βαθμό προκατάληψης, υπό το φόβο της συναφούς με την προχωρημένη ηλικία αυξημένης νοσηρότητας και θνητότητας. Τα υπάρχοντα δεδομένα καταδεικνύουν ότι η επιλεγόμενη επέμβαση πολλάκις στερείται δυνητικά θεραπευτικού χαρακτήρα ή αποδεικνύεται εν τέλει ανώφελη και επιζήμια. Παρά την επιδημιολογική έκρηξη του γηραιού καρκινοπαθούς πληθυσμού, η εξαίρεση των εν λόγω ασθενών από τυχαιοποιημένες προοπτικές κλινικές μελέτες την τελευταία 10ετία έχει

Υπεύθυνος αλληλογραφίας:

Γ. Δουρίδας, Ικαρίας 23, 145 78 Εκάλη, Τηλ.: 6944 621 062, Fax: 210 8130621, e-mail: makissurgeon@hotmail.com

ως αποτέλεσμα την έλλειψη κατ' απόλυτο τρόπο τεκμηριωμένης (evidence based) γνώσης και την αντιμετώπισή τους είτε αυθαίρετα είτε με βάση υποθέσεις βασιζόμενες σε δεδομένα που αφορούν στο νεότερο πληθυσμό. Παρόλα αυτά, πολύτιμες πληροφορίες αποκομίζονται από πληθυσμιακές βάσεις δεδομένων (registries) επιστημονικών εταιρειών ή και ασφαλιστικών οργανισμών.

Η παρούσα εισήγηση περιλαμβάνει ακροθιγώς τις βασικές αρχές χειρουργικής αντιμετώπισης του ηλικιωμένου καρκινοπαθούς στο γενικό της μέρος και εστιάζεται στις ουσιώδεις και κριτικές πληροφορίες που πρέπει να κατέχει αλλά και να ζητά ο ογκολόγος από τον παραπέμποντα χειρουργό για να είναι σε θέση να σχεδιάσει με τον καλύτερο δυνατό τρόπο την πιθανή συμπληρωματική αγωγή, στο ειδικό μέρος.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Μία από τις σημαντικότερες αποφάσεις που πρέπει να λάβει ο χειρουργός συνίσταται στο εάν θα πρέπει να χειρουργήσει ή όχι έναν ασθενή και, εάν ναι, σε τι επέμβαση θα τον υποβάλει. Η απόφαση αυτή καθίσταται εξαιρετικά πιο δύσκολη, όταν βρίσκεται αντιμέτωπος με έναν ηλικιωμένο ασθενή, και μάλιστα καρκινοπαθή, με σημαντική, ενδεχομένως, συνοδό νοσηρότητα, απορρέουσα από νοσήματα φθοράς, εκτός από τη νεοπλασία. Έχοντας ως αξιωματική αρχή ότι σε επέμβαση πρέπει να υποβάλλονται μόνο οι ασθενείς στους οποίους προσδοκάται όφελος προσδόκιμου επιβίωσης με αποδεκτή ποιότητα ζωής, τα ερωτήματα που πρέπει να απαντηθούν αφορούν σε δύο ενότητες: (α) Τις πιθανές εγγενείς ιδιαιτερότητες τρίτης ηλικίας –νεοπλασιών και χειρουργικής θεραπείας– και (β) τις εξατομικευμένες πληροφορίες κάθε χειρουργικού ογκολογικού ασθενούς που συνθέτουν τον τελικό αλγόριθμο αποφάσεων και περιλαμβάνουν το status του ηλικιωμένου, την υποκείμενη νεοπλασία (ιστολογία και στάδιο), καθώς και το είδος της διαθέσιμης χειρουργικής παρέμβασης.

Ιδιαιτερότητες τρίτης ηλικίας και Χειρουργικής Ογκολογίας

Ποια η «επιδημιολογική δυναμική» αναφορικά με τους ηλικιωμένους και τον καρκίνο;

Δημογραφικές μελέτες στη δύση περιγράφουν σημαντική αύξηση του μέσου προσδόκιμου επιβίωσης και προοδευτική ελάττωση του δείκτη γεννήσεων, με αποτέλεσμα τη συνεχή αύξηση του ποσοστού των ηλικιωμένων στο σύνολο του πληθυσμού. Η ίδια μεταβολή παρατηρείται προοδευτικά και στις υπό ανάπτυξη χώρες της Ασίας. Επί του παρόντος, το υπολογιζόμενο προσδόκιμο επιβίωσης 65χρονου ατόμου είναι 12 έτη για τους άνδρες και 14,09 έτη για τις γυναίκες. Η αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης, σε συνδυασμό με την αύξηση επίπτωσης των νεοπλασιών, έχει προφανή επίδραση στον επιπολασμό του καρκίνου.¹ Η υπολογιζόμενη διά βίου πιθανότητα ανάπτυξης διηθητικού καρκινώματος είναι 45% για τους άνδρες και 38% για τις γυναίκες. Το ποσοστό θανάτων λόγω καρκίνου έχει αυξηθεί από 17,7% το 1993 σε 23% το 2008, ενώ τα σχετικά ποσοστά λόγω καρδιαγγειακής νόσου είναι 40% και 30%, αντίστοιχα. Πολύ σύντομα, ο καρκίνος θα αποτελεί την πρώτη αιτία θανάτου σε άτομα >60 ετών ενώ περισσότερο από το 50% των συμπαγών όγκων θα αφορούν σε ασθενείς ηλικίας >70 ετών.² Η ανάγκη συσώρευσης τεκμηριωμένης γνώσης, αιτιολογημένων αλγορίθμων αντιμετώπισης και η προσαρμογή των συστημάτων υγείας στα νέα αυτά δεδομένα, είναι, παρά ποτέ άλλοτε, επιτακτική.

Υπάρχει διαφορά στη βιολογική συμπεριφορά του καρκίνου στην τρίτη ηλικία;

Επαρκή δεδομένα υποστηρίζουν την άποψη ότι για συγκεκριμένους συμπαγείς όγκους (μαστός, προστάτης, πνεύμονας), η βιολογική τους συμπεριφορά τροποποιείται στις διάφορες ηλικιακές ομάδες παρουσιάζοντας μεταβλητότητα στους ιστολογικούς υποτύπους, στους χρόνους διπλασιασμού, στην έκφραση ορμονικών υποδοχέων, στην πλοιδία του DNA, καθώς και στην έκφραση ογκογονιδίων και των πρωτεϊνικών προϊόντων

τους. Οι γνώσεις για τους «προχωρημένης ηλικίας πιθανούς καρκινικούς φαινοτύπους» είναι περιορισμένες. Είναι πιθανόν η διαδικασία γήρανσης και ογκογένεσης εν μέρει να μοιράζονται κοινούς γονιδιορυθμιστικούς μηχανισμούς. Η ηλικία μπορεί να συνδυάζεται είτε με «ευνοϊκότερη» είτε με «δυσμενέστερη» βιολογική συμπεριφορά, ανάλογα με τον είδος του καρκίνου.³

Ποια η σχετιζόμενη με καρκίνο θνητότητα στην τρίτη ηλικία;

Επιδημιολογικά στοιχεία πολυπληθών βάσεων δεδομένων καταδεικνύουν ότι, γενικά, οι ηλικιωμένοι καρκινοπαθείς άνδρες παρουσιάζουν δυσμενέστερη εξέλιξη της νόσου για τους συχνούς όγκους. Οι θάνατοι από καρκίνο στους άνδρες αυξάνουν εκθετικά με την ηλικία, με εξαίρεση τον καρκίνο του πνεύμονα στην ηλικιακή ομάδα των >85 ετών. Οι γυναίκες παρουσιάζουν χαμηλότερα ποσοστά θνητότητας από τη νόσο, διατηρώντας την ίδια θετική συσχέτιση με την αύξηση της ηλικίας. Εξαίρεση αποτελεί ο καρκίνος των ωοθηκών, τα ποσοστά θνητότητας του οποίου δε σχετίζονται με την ηλικία και ο καρκίνος του ενδομητρίου ο οποίος εμφανίζει αρνητική συσχέτιση με την ηλικία. Η διάκριση του προσδόκιμου επιβίωσης που αφορά στην ηλικία του ασθενούς (όπως προκύπτει από τη βιολογική ηλικία του), από το προσδόκιμο επιβίωσης που αφορά στη νεοπλασία (όπως προκύπτει κατά κύριο λόγο από το στάδιο της νόσου), αποτελεί κομβικό σημείο κατά την εκτίμηση του γηριατρικού ογκολογικού ασθενούς από το χειρουργό.⁴ Δυνητικά υποψήφιοι για χειρουργείο είναι οι ασθενείς όπου το εκτιμώμενο προσδόκιμο από τη νόσο τους υπερβαίνει το απορρέον από τη βιολογική ηλικία τους.⁵

Υπάρχει διαφορά στην επιβίωση ηλικιωμένων καρκινοπαθών μετά από εφαρμογή θεραπείας;

Οι καμπύλες πενταετούς και δεκαετούς επιβίωσης ηλικιωμένων ασθενών, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία για τον καρκίνο τους, συγκλείνουν και καθίστανται παράλληλες με αυτές νεότερων ασθενών μετά από τον πρώτο χρόνο. Η κύρια

θνητότητα καταγράφεται κατά το πρώτο έτος μετά από τη διάγνωση και κατά κύριο λόγο εκπροσωπεί θνητότητα σχετιζόμενη με τη θεραπεία (χειρουργική επέμβαση ή άλλη) ή με άλλα αίτια σχετιζόμενα με το απορρέον από τη διάγνωση και την εκδήλωση της νόσου stress. Επιπρόσθετα, φαίνεται ότι ηλικιωμένοι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε κατάλληλη χειρουργική θεραπεία εμφάνισαν καλύτερη επιβίωση, ακόμη και στο πρώτο έτος μετά από τη διάγνωση της νόσου, συγκριτικά με ασθενείς που δε χειρουργήθηκαν. Οι στατιστικές επιβίωσης (σχετικής και αθροιστικής), από μεγάλες βάσεις δεδομένων καταμαρτυρούν ότι οι ηλικιωμένοι ασθενείς, που επιλέγονται κατάλληλοι για θεραπεία, επωφελούνται από αυτή στον ίδιο βαθμό, καθώς και οι νεότεροι ασθενείς μετά τον πρώτο χρόνο.⁶ Κατά συνέπεια, σε επιλεγμένους ασθενείς η ηλικία δε φαίνεται να αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα έκβασης της νόσου.¹² Πέραν αυτού, προσδοκώμενο στόχο της θεραπείας στους ηλικιωμένους (end point) αποτελεί και το «διάστημα επιβίωσης, ελεύθερο νόσου» (disease free survival), το οποίο, σε πολλές περιπτώσεις, βελτιώνεται με κατάλληλη θεραπευτική παρέμβαση εξασφαλίζοντας και αντίστοιχη ποιότητα ζωής (quality of life).¹³

Υπάρχει διαφορά στη μετεγχειρητική θνητότητα μεταξύ ηλικιωμένων και νεότερων καρκινοπαθών ασθενών;

Χωρίς αμφιβολία, η ασφάλεια και οι δείκτες νοσηρότητας/θνητότητας της Ογκολογικής Χειρουργικής έχουν βελτιωθεί σημαντικά την τελευταία 20ετία. Οι όλο και αυξανόμενες, σε αριθμό, δημοσιευμένες σειρές ηλικιωμένων ασθενών (cohort retrospective studies) που υποβάλλονται σε μείζονες χειρουργικές ογκολογικές επεμβάσεις (οισοφαγεκτομές, πνευμονεκτομές, γαστρεκτομές, παγκρεατεκτομές), περιγράφουν μικρή αύξηση της μετεγχειρητικής νοσηρότητας και αμετάβλητα ποσοστά θνητότητας, μεταξύ ηλικιωμένων καλής «βιολογικής ηλικίας» και νεότερων ασθενών, υποστηρίζοντας την ασφάλεια των επεμβάσεων αυτών στην τρίτη ηλικία.¹⁰ Παρόλα αυτά, στοιχεία

από μεγάλες βάσεις δεδομένων, σκιαγραφούν μια άλλη πραγματικότητα, αφού καταμετρούν θνητότητες έως και διπλάσιες από εκείνες δημοσιευμένων σειρών.¹¹ Το γεγονός αυτό πιθανόν να οφείλεται στο ότι (α) οι δημοσιευμένες σειρές αφορούν σε επιλεγμένους ασθενείς που αντιμετωπίζονται σε τεταρτογενή κέντρα αναφοράς, (β) η καταγραφόμενη θνητότητα όταν ορίζεται ως 30 ημερών μετεγχειρητικά μπορεί να υποεκτιμάται –οι ασθενείς πεθαίνουν και στο σπίτι τους ή και σε άλλα νοσηλευτικά ιδρύματα και ενδεχομένως στο ίδιο νοσοκομείο που χειρουργήθηκαν μετά από παρατεταμένη νοσηλεία (>30 ημέρες)– λόγω επιπλοκών. Η Γηριατρική Ογκολογία και Χειρουργική αποτελεί ειδικό αντικείμενο, προϋποθέτει τη συμμετοχή ομάδας διαφόρων ειδικοτήτων και απαιτεί ύψιστο βαθμό περιεγχειρητικής υποστήριξης για να έχει τα αναμενόμενα αποτελέσματα. Επί του παρόντος, αναφορικά με την Ογκολογική Χειρουργική τρίτης ηλικίας, οι προϋποθέσεις αυτές εξασφαλίζονται κυρίως σε τεταρτογενή κέντρα, αν και ο μεγαλύτερος αριθμός ασθενών αντιμετωπίζεται σε γενικά νοσοκομεία της κοινότητας, με πτωχότερα αποτελέσματα. Υπάρχουν ενδείξεις ότι για τις επεμβάσεις οισοφάγου, παγκρέατος και στομάχου¹⁸ με συστηματικό λεμφαδενικό καθαρισμό, ο χειρουργός και οι υποδομές του κέντρου συνθέτουν ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα που πρέπει να λαμβάνεται υπόψη.⁷

Εξατομικευμένες πληροφορίες – Αλγόριθμος αποφάσεων

Πώς εκτιμάται η βιολογική ηλικία και οι λειτουργικές εφεδρείες;

Η δυνατότητα του ηλικιωμένου καρκινοπαθούς για «επαρκή απάντηση» στο stress της χειρουργικής επέμβασης σχετίζεται με τη βιολογική ηλικία και τις επιμέρους λειτουργικές εφεδρείες των συστημάτων του. Πληθώρα βαθμονομικών κλιμάκων έχουν επινοηθεί για την εκτίμηση των συγκεκριμένων παραμέτρων, χωρίς όμως να έχουν δοκιμαστεί σε ηλικιωμένους καρκινοπαθείς. Η «πολυδιάστατη εκτίμηση του γηριατρικού ογκολογικού ασθενούς» (comprehensive geriatric as-

essment, CGA), όπου αναπτύσσεται διεξοδικά σε άλλη εισήγηση αυτού του τεύχους, αποτελεί αναπόσπαστο μέρος του χειρουργικού αλγορίθμου. Έτσι, οι ασθενείς ταξινομούνται σε τρεις κατηγορίες: (α) Ασθενείς με επαρκείς εφεδρείες (fit), (β) ασθενείς χωρίς εφεδρείες (frail) και (γ) ασθενείς με περιορισμένες εφεδρείες, οι οποίοι, υπό προϋποθέσεις και υποστήριξη θα μπορούσαν να ανεχθούν κάποιου βαθμού stress με αποδεκτό κίνδυνο (intermediate).

Η παραπάνω ταξινόμηση είναι υψίστης σημασίας για την επιλογή ηλικιωμένων που είναι σε θέση ή όχι να υποβληθούν σε μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις.⁵

Πώς εκτιμάται ο χειρουργικός κίνδυνος;

Επί του παρόντος, δεν υφίσταται βαθμονομικό σύστημα εκτίμησης του εγχειρητικού κινδύνου για τον ηλικιωμένο καρκινοπαθή. Τα υπάρχοντα και χρησιμοποιούμενα από τους αναισθησιολόγους και εντατικολόγους «εργαλεία» (ASA, APACHE, POSSUM) δεν εκτιμούν τον εγχειρητικό κίνδυνο αλλά μάλλον τη φυσική κατάσταση και την έκπτωσή της από τη νόσο πριν από το χειρουργείο και την αναισθησία. Ως εκ τούτου, έμμεσα δίνουν πληροφορίες για τις λειτουργικές εφεδρείες του ασθενούς. Σχετικά πρόσφατα, έχει αρχίσει μια διεθνής προσπάθεια (Pre-operative, Assessment of Cancer in the Elderly, PACE), με σκοπό την αντικειμενική και εξατομικευμένη εκτίμηση του κινδύνου της Ογκολογικής Χειρουργικής σε ηλικιωμένους καρκινοπαθείς.⁹ Διεξοδικότερα, η αναισθησιολογική προσέγγιση του ηλικιωμένου ασθενούς παρουσιάζεται σε άλλη εισήγηση του παρόντος τεύχους.

Πώς γίνεται και ποιος ο ρόλος της προεγχειρητικής σταδιοποίησης του ηλικιωμένου χειρουργικού ογκολογικού ασθενούς;

Επί του παρόντος, το στάδιο της νόσου αποτελεί τον κύριο προγνωστικό παράγοντα έκβασης στα αδενοκαρκινώματα. Η σημασία της εξάντλησης των σύγχρονων μεθόδων προεγχειρητικής σταδιοποίησης στους ηλικιωμένους καρκινοπαθείς

είναι υψίστης σημασίας και δυστυχώς πολλές φορές υπολείπεται (υπο- ή ατελής σταδιοποίηση), με αποτέλεσμα διενέργεια άσκοπων επεμβάσεων. Η κύρια και πλέον δημοφιλής απεικονιστική μέθοδος σταδιοποίησης είναι η αξονική τομογραφία. Η ακρίβειά της κυμαίνεται στα διάφορα νεοπλάσματα και όχι σπάνια υπολείπεται λόγω κακής τεχνικής (απουσία έγχυσης ενδοφλέβιου σκιαγραφικού, ελλιπή πρωτόκολλα απεικόνισης). Εξάλλου, μειονεκτεί η μέθοδος εγγενώς, αναφορικά με την εκτίμηση μικρού μεγέθους ηπατικών μεταστάσεων (MH), περιτοναϊκών εμφυτεύσεων (PH), εκτίμησης του βάθους διήθησης στον πεπτικό σωλήνα (T) και λεμφαδενικής συμμετοχής (N). Το εν λόγω κενό έρχονται να καλύψουν οι σύγχρονες τεχνικές του ενδοσκοπικού υπερηχογραφήματος (EUS), της λαπαροσκοπικής σταδιοποίησης (staging laparoscopy, SL), της μαγνητικής τομογραφίας (MRI) και της τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων (PET/CT). Το EUS βελτιώνει την ακρίβεια σταδιοποίησης στον οισοφάγο, το στόμαχο, το πάγκρεας, το ορθό, αναφορικά με τις παραμέτρους T και N, ενώ παρέχει και τη δυνατότητα βιοψίας παρακείμενων λεμφαδένων και ιστολογικής επιβεβαίωσης εξεργασιών του παγκρέατος.²⁰ Η SL βελτιώνει την ακρίβεια σταδιοποίησης στα νεοπλάσματα κατώτερου οισοφάγου, στομάχου, ήπατος, παγκρέατος και κόλου αναφορικά με την παράμετρο M –ήπαρ και περιτόναιο– και τροποποιεί το στάδιο και τη θεραπευτική τακτική σε ποσοστά που κυμαίνονται από 12–37%! Η MRI προσφέρει ενίοτε σημαντικές πληροφορίες στο χειρουργό, αναφορικά με την τοπική έκταση της νόσου και την εξαιρεσιμότητα του όγκου (κεφαλή παγκρέατος, ορθό, ιδιαίτερα σε προηγηθείσες επεμβάσεις πυέλου), ενώ η PET/CT αναφορικά με τη μεταστατική δραστηριότητα της νόσου (οισοφάγος κ.ά.). Η εμμονή ακριβούς προεγχειρητικής σταδιοποίησης, με εφαρμογή των σύγχρονων τεχνικών, θα μειώσει σημαντικά τα ποσοστά ανώφελων λαπαροτομών και των δυσμενών συνεπειών τους. Παράλληλα, θα αυξήσει το ποσοστό διάγνωσης σύγχρονων νεοπλασμάτων, γεγονός που δεν αποτελεί σπα-

νιότητα στους ηλικιωμένους ασθενείς. Τέλος, οι σύγχρονες τεχνικές απεικόνισης και πρόσβασης σε όργανα με ιδιαιτερότητες προσπέλασης (ήπαρ, πάγκρεας, μεσοθωράκιο) μπορεί να εξασφαλίσουν ιστολογική διάγνωση (προεγχειρητική βιοψία) ή και παρηγορικού τύπου «θεραπείες» (τοποθέτηση ενδοαυλικών stents, εφαρμογή laser κ.λπ.).

Διαφέρουν οι επεμβάσεις που απευθύνονται στους ηλικιωμένους ογκολογικούς ασθενείς;

Θεωρητικά, όχι. Επεμβάσεις θεραπευτικού ογκολογικού χαρακτήρα αφορούν σε επιλεγμένους, «βιολογικά επαρκείς ασθενείς», με αρχικά-ενδιάμεσα στάδια της νόσου. Ασθενείς με προχωρημένα στάδια της νόσου ή λίαν περιορισμένες εφεδρείες (frail) είναι υποψήφιοι για υποστηρικτική αγωγή (best supportive care) ή ελάχιστα επεμβατικές, παρηγορικού τύπου παρεμβάσεις (π.χ. ενδοσκοπική τοποθέτηση stent). Σε ασθενείς με σχετικές εφεδρείες (intermediate), με αρχικά-ενδιάμεσα στάδια της νόσου, η επιλογή είναι δύσκολη και πολλές φορές η επέμβαση εξατομικεύεται σχετικά με την «έκτασή της» (patient tailored surgery). Υπό αυτή την έννοια, στη συγκεκριμένη ομάδα, η επέμβαση πρέπει να θεωρείται «υποθεραπευτικού ογκολογικά» χαρακτήρα, εξασφαλίζει όμως κατά κανόνα βελτίωση των συμπτωμάτων. Συμπληρωματικές, μη χειρουργικές θεραπείες πρέπει να συζητούνται σε επιλεγμένες περιπτώσεις αυτής της κατηγορίας. Σε περιπτώσεις πρώιμων βλαβών (early cancers: Tis ή T1), κατά κύριο λόγο του στομάχου –ή και του κατώτερου οισοφάγου, κυρίως επί υποστρώματος Barrett– καθώς και του ορθού, διαθέσιμες πλέον σε περιβάλλον εξειδικευμένων κέντρων είναι οι ενδοσκοπικές εξαιρέσεις των σχετικών βλαβών (endoscopic mucosal/submucosal resection/dissection, EMR/ESD και transanal endorectal surgery, TAS), με αυτονόητα οφέλη. Εφόσον επιβεβαιωθεί παθολογοανατομικά το βάθος διήθησης (*in situ* ή T1m), ο ασθενής τίθεται σε παρακολούθηση και αποφεύγει το stress μείζονος χειρουργικής επέμβασης.¹⁶ Προς την ίδια κατεύθυνση κινούνται και οι υπό ανάπτυξη, λαπαροσκοπικά διενεργούμενες

επεμβάσεις (κολεκτομές, γαστρεκτομές κ.λπ.), η ογκολογική ασφάλεια των οποίων αναμένεται να αποδειχθεί. Λαμβάνοντας υπόψη τις ιδιαιτερότητες των ηλικιωμένων ασθενών και τις εξατομικευμένες πληροφορίες του καθένα, όπως αναλύθηκαν παραπάνω, ο χειρουργός μπορεί να στοιχειοθετήσει ένα βασικό αλγόριθμο αποφάσεων που σχηματικά παρουσιάζεται στην εικόνα 1.

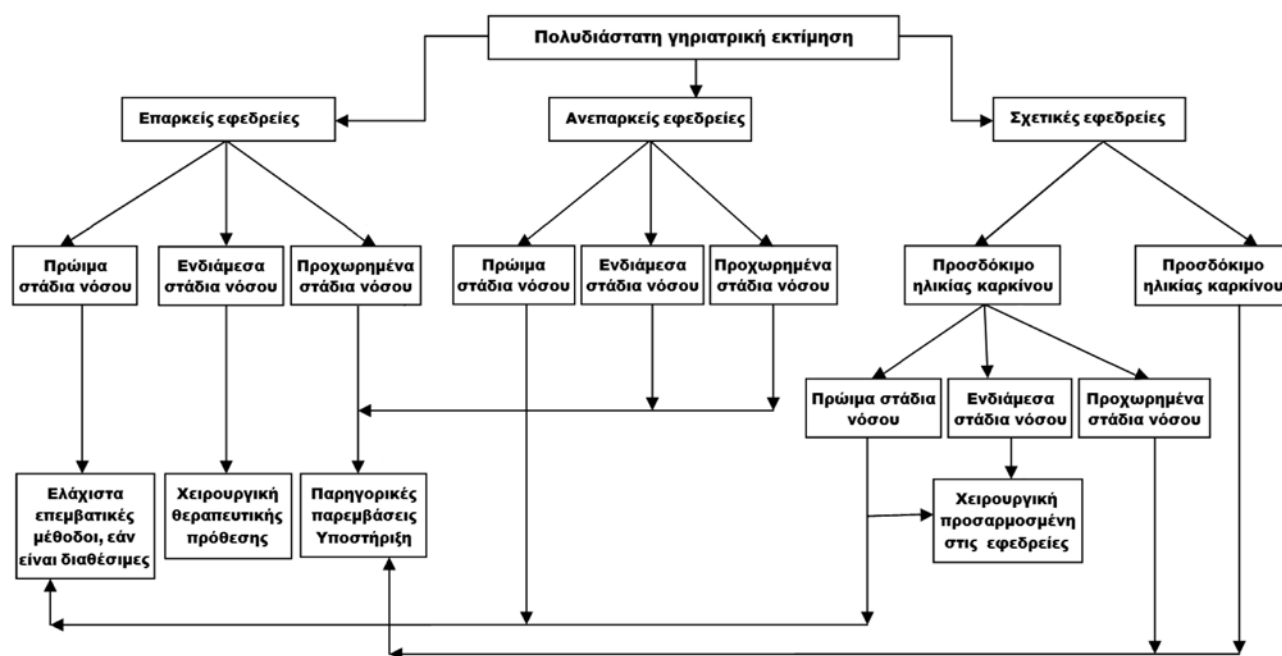
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Η χειρουργική εξακολουθεί να αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο της θεραπείας για τους συμπαγείς όγκους. Οι μη χειρουργικές συμπληρωματικές θεραπείες (χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία) κατέχουν σημαντική θέση στην ολοκληρωμένη αντιμετώπιση του ογκολογικού ασθενούς. Όπως και στη Χειρουργική, οι παραπάνω θεραπείες μελετώνται κατά κύριο λόγο σε νεότερους ασθενείς αφού κατά κανόνα οι ηλικιωμένοι εξαιρούνται από τα ερευνητικά πρωτόκολλα, με αποτέλεσμα η εφαρμογή τους στους γηραιότερους να γίνεται «εμπειρικά». Επιπρόσθετα ο ογκολόγος, στην καθ' ημέρα πράξη, έρχεται σε επαφή με τον καρ-

κινοπαθή ασθενή αφού αυτός έχει ήδη χειρουργηθεί, πολλάκις δε οι πληροφορίες που έχει στα χέρια του υπολείπονται του ιδανικού. Τονίζεται η κεφαλαιώδους σημασίας πολυπαραγοντική (multidisciplinary approach) προσέγγιση, τόσο των νεότερων, πολύ δε περισσότερο των ηλικιωμένων ογκολογικών ασθενών, από τη στιγμή της διάγνωσης (ογκολόγος, ακτινοθεραπευτής, χειρουργός, γαστρεντερολόγος/ενδοσκόπος, ακτινολόγος, γηρύατρος, εφόσον υπάρχει). Έτσι, εξασφαλίζεται κοινή άποψη και αντίληψη μεταξύ των εμπλεκόμενων ειδικοτήτων για τις ατομικές ιδιαιτερότητες του ασθενούς (βιολογική ηλικία, εφεδρείες, προσδόκιμο, ψυχοσύνθεση-επιθυμίες ασθενούς) και της νόσου (διάγνωση, στάδιο της νόσου), προκειμένου να διαμορφωθεί εξατομικευμένος αλγόριθμος αντιμετώπισης.⁸ Ο ογκολόγος που καλείται να διαχειριστεί το χειρουργικό –ή το χειρουργημένο– ηλικιωμένο ασθενή θα πρέπει να έχει απαντήσεις στα παρακάτω ερωτήματα.

Ποια η ακριβής ιστολογική διάγνωση και ποιο το στάδιο της νόσου;

Η ερώτηση, εκ πρώτης όψης, μπορεί να θε-



Εικόνα 1. Βασικός αλγόριθμος αποφάσεων αντιμετώπισης γηριατρικού χειρουργικού ογκολογικού ασθενούς.

ωρηθεί «άσκοπη» και περιττή. Πολλάκις όμως ο ογκολόγος καλείται να λάβει αποφάσεις για εφαρμογή θεραπειών με σημαντική «τοξικότητα», χωρίς να υπάρχει σαφής ιστολογική διάγνωση και επαρκής σταδιοποίηση. Όχι σπάνια, ασθενείς με όγκους της κεφαλής του παγκρέατος, που έχουν κριθεί μη εξαιρεσιμοί και έχουν υποβληθεί σε παρακαμπτήριες επεμβάσεις ή ενδοσκοπικές τοποθετήσεις ενδοπροθέσεων, στερούνται ιστολογικής επιβεβαίωσης (δεν ελήφθη προεγχειρητικά ή διεγχειρητικά βιοψία ή το υλικό ήταν μη διαγνωστικό).¹⁹ Συχνά, ο αριθμός των αναφερόμενων ή εξετασθέντων λεμφαδένων δεν είναι επαρκής για να σταδιοποιηθεί ο ασθενής βάσει του διεθνούς συστήματος TNM (π.χ. καρκίνος στομάχου, κόλου, ορθού). Τέλος, ενίοτε είναι ελλιπής η προεγχειρητική σταδιοποίηση αναφορικά με την τοπική έκταση και τη μεταστατική δραστηριότητα της νόσου. Μονοδιάστατη και βιαστική προσέγγιση μπορεί να στερήσει τον επιλεγμένο, καλής βιολογικής κατάστασης ασθενή με τοπικά προχωρημένη νόσο, να υποβληθεί σε προσπάθεια προεγχειρητικής υποσταδιοποίησης (neoadjuvant therapy) (π.χ. καρκίνος ορθού) πριν από τη χειρουργική επέμβαση ή να υποβάλλει τον υποσταδιοποιημένο χειρουργημένο ασθενή με πτωχή πρόγνωση, σε άσκοπη θεραπεία. Όλα τα παραπάνω αποτελούν καίριες πληροφορίες για τον ογκολόγο, που καλείται να αποφασίσει αιτιολογημένο, δυνητικά ωφέλιμο θεραπευτικό χειρισμό, και εξασφαλίζονται με τη στενή συνεργασία του με το χειρουργό και τις λοιπές εμπλεκόμενες ειδικότητες.

Ποιος ο χαρακτήρας της χειρουργικής επέμβασης στην οποία υποβλήθηκε ο ασθενής;

Η χειρουργική επέμβαση μπορεί να έχει θεραπευτικό, δυνητικά θεραπευτικό, υποθεραπευτικό ή παρηγορικό χαρακτήρα/πρόθεση (intent). Η πληροφορία αυτή είναι ύψιστης σημασίας για τον ογκολόγο, συχνά όμως όχι διαθέσιμη ή αυτονόητη. Δεν είναι λίγες οι φορές, όπου δεν αναφέρονται τα χειρουργικά όρια εκτομής –πιθανή μικροσκοπική υπολειμματική νόσος– και δεν υπάρχουν πληροφορίες για το βαθμό ογκομείωσης και την

πιθανή μακροσκοπική υπολειμματική νόσο.²⁰ Πληροφορίες κυτταρολογικής εξέτασης εκπλύματος της περιτοναϊκής κοιλότητας σε νεοπλάσματα του στομάχου, του παγκρέατος, των ωοθηκών αποτελούν μάλλον σπανιότητα, είναι όμως καθοριστικές για την πρόγνωση του ασθενούς και τις θεραπευτικές αποφάσεις (κατατάσσουν τον ασθενή σε στάδιο IV και συνοδεύονται από υψηλά ποσοστά υποτροπής, υπό τη μορφή περιτοναϊκής διασποράς και πτωχή πρόγνωση).

Ποιος ο τύπος (είδος) και η σημασία της επέμβασης που υποβλήθηκε ο ασθενής;

Το ουσιαστικό ενδιαφέρον του ογκολόγου εκφεύγει τεχνικών λεπτομερειών, περιγραφικών όρων και ονοματολογίας παραλλαγών κλασικών επεμβάσεων. Ορολογίες όπως π.χ. παγκρεατεκτομή με διατήρηση ή όχι του πυλωρού, τύποι και τεχνικές αναστομώνσεων (rouches, Billroth, Roux-n-Y κ.ά.) δεν έχουν ιδιαίτερη κλινική σημασία για τον ογκολόγο. Οφείλει όμως να γνωρίζει το είδος της εκτομής του(των) οργάνων (π.χ. γαστρεκτομή, κολεκτομή, χαμηλή πρόσθια εκτομή ορθού), καθώς και ορισμένους όρους που έχουν κλινική σημασία, όπως το είδος και την έκταση της συνοδού λεμφαδενεκτομής, της εκτομής του πάσχοντος οργάνου. Αν και το θεραπευτικό όφελος εκτεταμένων (ριζικών) λεμφαδενεκτομών έχει καταρριφθεί για τον καρκίνο του μαστού, του οισοφάγου, του παγκρέατος και παραμένει πεδίο διχογνωμίας για τον καρκίνο του στομάχου και του ορθού, πρέπει να είναι γνωστά τα ακόλουθα: (α) Ο ελάχιστος αριθμός λεμφαδένων που απαιτείται για τη σταδιοποίηση βάσει του διεθνούς TNM, (β) D1 και D2 γαστρεκτομή είναι τοπογραφικοί όροι που αφορούν σε νοητούς περιγαστρικούς δακτυλίους, οι οποίοι περιλαμβάνουν αριθμημένους σταθμούς και χρησιμοποιούνται στο ιαπωνικού τύπου σύστημα σταδιοποίησης που εν μέρει έχει υιοθετηθεί και από δυτικούς χειρουργούς.¹⁷ Στο συγκεκριμένο καρκίνο, προγνωστική σημασία έχει ο λόγος αριθμού θετικών προς το σύνολο των εξαιρεθέντων λεμφαδένων, εφόσον αυτοί είναι >15 και (γ) την ανατομική έννοια και σημασία της

εγχειρητικής περιγραφής, π.χ. εκτομή μεσοορθού στα νεοπλάσματα του ορθού. Αφορά στον επικαλυπτόμενο από αραχνοϋφαντη περιτονία κυτταρολιπώδη ιστό περίξ του ορθού και η επιμελής και ακέραια χειρουργική εκτομή του, αποδεδειγμένα σχετίζεται με δραματική μείωση των ποσοστών τοπικής υποτροπής και ενδεχομένως βελτίωσης της πρόγνωσης. Το όφελος επιβίωσης αμφισβητείται στους ηλικιωμένους ασθενείς. Οφείλουμε επίσης να γνωρίζουμε τη φιλοσοφία και τη σημασία του «λεμφαδένα φρουρού» σε χειρουργημένες γυναίκες με καρκίνο του μαστού, αφού αρκετοί χειρουργοί με υπο-ειδίκευση εφαρμόζουν πλέον τη μέθοδο. Αρνητικός(κοί) λεμφαδένας(νες) φρουρός(ροί) υπό την προϋπόθεση *lege-artis* εφαρμογής της μεθόδου μειώνουν σημαντικά την πιθανότητα λεμφαδενικής διασποράς (εκτίμηση N). Ακόμη, ο ογκολόγος πρέπει να κατανοεί τους όρους R0 (απουσία μακροσκοπικής και μικροσκοπικής υπολειμματικής νόσου), R1 (παρουσία μικροσκοπικής υπολειμματικής νόσου) και R2 (παρουσία μακροσκοπικής υπολειμματικής νόσου) αφού χρησιμοποιούνται ενίοτε στη χειρουργική νεοπλασμάτων του πεπτικού. Τέλος, η κατανόηση της έννοιας «ιδανική χειρουργική ογκομείωση» σε ασθενείς με καρκίνο ωοθηκών (optimal surgical debulking) είναι απαραίτητη για την εκτίμηση της πρόγνωσης και τους θεραπευτικούς ογκολογικούς στόχους. Χειρουργική επίτευξη υπολειπόμενης νόσου <5 cm πριν από συμπληρωματική θεραπεία σχετίζεται με αυξημένο διάστημα ελεύθερο νόσου και συνολικό προσδόκιμο επιβίωσης.

Ποια η βιολογική ηλικία, το προσδόκιμο και οι εφεδρείες του ασθενούς πριν και μετά από τη χειρουργική παρέμβαση;

Η πολυδιάστατη γηριατρική αξιολόγηση (ΠΓΑ) του ηλικιωμένου ογκολογικού ασθενούς καθιστά δυνατή την επιλογή εκείνης της υποομάδας ασθενών που θα μπορούσαν δυνητικά να υποβληθούν σε προεγχειρητικό ογκολογικό χειρισμό (neoadjuvant therapies), καθιστώντας ένα τοπικά προχωρημένο νεόπλασμα σε εξαιρέσιμο, βελτιώνοντας το θεραπευτικό χαρακτήρα ή και

τροποποιώντας ενίοτε το είδος της επέμβασης που ακολουθεί (π.χ. διατήρηση του σφιγκτήρα σε όγκους του ορθού, περιορισμένες εκτομές σε καρκίνο του μαστού, βελτίωση δυνατότητας ιδανικής ογκομείωσης σε καρκίνο ωοθηκών). Η προσεκτική επιλογή των βιολογικά βέλτιστων ηλικιωμένων ασθενών (fit) είναι εκ των ουκ άνευ, αφού τα έως τώρα γνωστά δεδομένα, προκρίνουν τη βιολογική ηλικία ως ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα έκβασης εφαρμογής προεγχειρητικών θεραπειών, ανεξάρτητα από την ανταπόκριση σε αυτές.¹⁵

Εξίσου σημαντική είναι η επανεκτίμηση των εφεδρειών του ηλικιωμένου ασθενούς πριν από την εφαρμογή συμπληρωματικών θεραπειών (adjuvant), είτε επειδή δεν πραγματοποιήθηκε προεγχειρητικά, είτε επειδή επήλθε έκπτωσή τους περιεγχειρητικά (επιπλοκές, όπως έμφραγμα, εμβολή κ.ά.). Ηλικιωμένοι ασθενείς, με επαρκείς εφεδρείες και εκτιμώμενο ικανό προσδόκιμο από το στάδιο της νόσου τους μετά από δυνητικά θεραπευτική επέμβαση, είναι υποψήφιοι για πλήρη ογκολογικό θεραπευτικό χειρισμό. Ασθενείς με προχωρημένη νόσο, παρηγορητικές επεμβάσεις και πτωχές εφεδρείες, καλό είναι να υποστηρίζονται συμπτωματικά (best supportive care).¹⁴ Ασθενείς ενδιάμεσων «προϋποθέσεων», εφόσον το επιθυμούν, μπορεί να υποβληθούν –και συχνά υποβάλλονται– σε τροποποιημένα σχήματα (δόσεων, διάρκειας), αν και τα επιστημονικά δεδομένα είναι ανεπαρκή (weak evidence).

Ποιες είναι οι απορρέουσες από τη χειρουργική επέμβαση πιθανές διαταραχές των φυσιολογικών λειτουργιών του ασθενούς;

Συχνά, μετά από την εκτέλεση ογκολογικών επεμβάσεων, επέρχεται σημαντική διαταραχή των φυσιολογικών λειτουργιών, η οποία σχετίζεται με την ποιότητα ζωής του ασθενούς και που είναι σημαντικό να γνωρίζει και ο ογκολόγος πριν από την έναρξη της θεραπείας. Για παράδειγμα, συχνά σε χαμηλές πρόσθιες εκτομές του ορθοσιγμοειδούς (ultra low anterior resections), ο ασθενής παρουσιάζει σημαντική αύξηση της συχνότητας

των κενώσεων και ρευστοποίηση αυτών. Το αίσθημα έπληξης προς αφόδευση καθίσταται επείγον και ενίοτε συνοδεύεται από μερική ακράτεια. Η χορήγηση χημειοθεραπευτικού σχήματος που μπορεί να έχει ως ανεπιθύμητη ενέργεια τη διάρροια ή οι επιπτώσεις ακτινοβολήσης της πυέλου, προστιθέμενα στην παραπάνω κατάσταση ενδέχεται να αποδιοργανώσουν πλήρως τον ασθενή. Παρόμοια, σε επεμβάσεις γαστρικής χειρουργικής μπορεί να εμφανιστούν διαταραχές πρόσληψης της τροφής και απορρόφησής της (αναγωγές, παλινδρόμηση, σύνδρομο δυσαπορρόφησης), που, εάν δεν αντιμετωπιστούν κατάλληλα, πιθανόν να οδηγήσουν σε σημαντικές μεταβολικές εκτροπές και να καταστήσουν την ογκολογική θεραπεία προβληματική. Γι' αυτό, υπογραμμίζεται για μία ακόμη φορά η σημασία της συνεχούς συνεργασίας με το χειρουργό.

Τι πρέπει να συγκρατήσει ο νέος χειρουργός/ογκολόγος αναφορικά με την προσέγγιση του ηλικιωμένου καρκινοπαθούς;

Οι ηλικιωμένοι καρκινοπαθείς αποτελούν σημαντικό ποσοστό (αυξανόμενο) του συνόλου του καρκινοπαθούς πληθυσμού και παρουσιάζουν σημαντική ετερογένεια χαρακτηριστικών. Επί του παρόντος, η υπάρχουσα εμπειρία στην αντιμετώπισή τους είναι περιορισμένη και συχνά αυθαίρετη. Τα κομβικά σημεία στον αλγόριθμο αποφάσεων είναι η εκτίμηση της βιολογικής ηλικίας, του προσδόκιμου επιβίωσης και του σταδίου της νόσου. Υπό προϋποθέσεις, το αναμενόμενο όφελος από τη θεραπεία (χειρουργική και μη) δεν υπολείπεται αυτής των νεότερων ασθενών. Οι θεραπευτικές επιλογές χρήζουν υπερ-εξατομίκευσης και απαιτούν τη στενή συνεργασία και την ειδική εκπαίδευση όλων των εμπλεκόμενων ειδικοτήτων.

ABSTRACT

Surgical and oncologic approach in the elderly patients

G.N. Douridas, C.A. Iordanou, A. Ninos, S. Pierrakakis

Department of Surgery, "Thrasion" General Hospital of Elefsina, Magula, Greece

Elders comprise, a worth mentioning, constantly growing percentage of patient population inheriting heterogeneous characteristics. Currently, the acquired knowledge and experience of surgical and oncologic approach in elders cannot be interpreted in evidence-based guidelines. Crucial hubs of every-day-practice clinical decision making tree are: Comprehensive geriatric assessment, potential survival emanating from cancer versus physical deterioration linked to ageing, and stage of malignancy. In a specific subgroup of elder oncologic patients, the expected therapeutic benefit from current surgical/oncologic practice equates that of non elders. Individualization in both diagnostic and therapeutic decisions outlines the treatment frame of the elder patient suffering from cancer. Multidisciplinary approach of implicated specialties is a prerequisite for the optimal treatment of this special group of patients.

KEY WORDS: Algorithm, elderly, oncology, surgery, treatment

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ferlay J, Autier P, Boniol M et al. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007, 18:581–592
2. Jemal A, Siegel R, Ward E et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008, 58:71–96
3. Fuchshuber PR. Age and cancer surgery: Judicious selection or discrimination? *Ann Surg Oncol* 2004, 11:951–952
4. Balducci L. Geriatric oncology: Challenges for the new century. *Eur J Cancer* 2000, 36:1741–1754
5. Gosney MA. Clinical assessment of elderly people with cancer. *Lancet Oncol* 2005, 6:790–797

6. Ramesh HS, Pope D, Gennari R et al. Optimizing surgical management of elderly cancer patients. *World J Surg Oncol* 2005, 3:17
7. Audisio RA, Bozzetti F, Gennari R et al. The surgical management of elderly cancer patients; recommendations of the SIOG surgical task force. *Eur J Cancer* 2004, 40:926–938
8. Repetto L, Venturino A, Frattino L et al. Geriatric oncology: A clinical approach to the older patient with cancer. *Eur J Cancer* 2003, 39:870–880
9. Extermann M, Aapro M, Bernabei R et al. Use of comprehensive geriatric assessment in older cancer patients: Recommendations from the task force on CGA of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *Crit Rev Oncol Hematol* 2005, 55:241–252
10. Saltzstein SL, Behling CA. 5- and 10-year survival in cancer patients aged 90 and older: A study of 37,318 patients from SEER. *J Surg Oncol* 2002, 81:113–116
11. Finlayson EV, Birkmeyer JD. Operative mortality with elective surgery in older adults. *Eff Clin Pract* 2001, 4:172–177
12. Damhius RA, Meurs CJ, Meijer WS. Postoperative mortality after cancer surgery in octogenarians and nonagenarians: Results from a series of 5,390 patients. *World J Surg Oncol* 2005, 3:71
13. Amemiya T, Oda K, Ando M et al. Activities of daily living and quality of life of elderly patients after elective surgery for gastric and colorectal cancers. *Ann Surg* 2007, 246:222–228
14. Barford KL, D'Olimpio JT. Symptom management in geriatric oncology: Practical treatment considerations and current challenges. *Curr Treat Options Oncol* 2008, 9:204–214
15. Bruce C, Osman N, Audisio RA et al. European school of oncology advanced course on cancer in the elderly Liverpool, 29–30 April 2004. *Surg Oncol* 2004, 13:159–167
16. Etoh T, Katai H, Fukagawa T et al. Treatment of early gastric cancer in the elderly patient: Results of EMR and gastrectomy at a national referral center in Japan. *Gastrointest Endosc* 2005, 62:868–871
17. Katai H, Sasako M, Sano T et al. Gastric cancer surgery in the elderly without operative mortality. *Surg Oncol* 2004, 13:235–238
18. Otsuji E, Fujiyama J, Takagi T et al. Results of total gastrectomy with extended lymphadenectomy for gastric cancer in elderly patients. *J Surg Oncol* 2005, 91:232–236
19. Shore S, Vimalachandran D, Raraty MG et al. Cancer in the elderly: Pancreatic cancer. *Surg Oncol* 2004, 13:201–210
20. Gloor B, Ahmed Z, Uhl W et al. Pancreatic disease in the elderly. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2002, 16:159–170

Αρχές αναισθησίας σε ηλικιωμένους ασθενείς

Π. Κούκη, Ε. Χρονά

Αναισθησιολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας, Πειραιάς

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Έως το έτος 2030, οι άνθρωποι ηλικίας >65 ετών θα αποτελούν περίπου το 20% του πληθυσμού ενώ οι μισοί από αυτούς θα χρειαστούν πιθανόν κάποια χειρουργική επέμβαση. Η κατάλληλη αναισθησιολογική αντιμετώπιση στηρίζεται στην κατανόηση των αλλαγών στη φυσιολογία, στην ανατομία και στις φαρμακολογικές επιδράσεις που παρουσιάζονται με το γήρας. Το γήρας συνοδεύεται από προοδευτική απώλεια των λειτουργικών εφεδρειών όλων των οργανικών συστημάτων (καρδιαγγειακό, αναπνευστικό, νεφρικό, γαστρεντερικό, νευρικό, μυοσκελετικό), ενώ το μέγεθος και η έναρξη των συγκεκριμένων μεταβολών διαφέρουν από άτομο σε άτομο. Συνεπώς, κατά την προεγχειρητική αξιολόγηση θα πρέπει να εκτιμηθεί ο βαθμός λειτουργικής εφεδρείας των διαφόρων συστημάτων και να υπάρχει υψηλός δείκτης υποψίας για τη συνύπαρξη περισσότερων από μία νόσων. Η έκπτωση στη νεφρική και την ηπατική κάθαρση, που συχνά παρατηρείται, οδηγεί σε αλλαγή της φαρμακοκινητικής πολλών από τα φάρμακα που χορηγούνται στην αναισθησία. Επιπλέον, εξαιτίας των φαρμακοδυναμικών αλλαγών απαιτούνται μικρότερες δόσεις φαρμάκων για να επιτευχθεί το επιθυμητό κλινικό αποτέλεσμα, ενώ η διάρκεια δράσης τους παρατείνεται. Συνιστάται η χρήση βραχείας δράσης αναισθητικών παραγόντων με προσεκτική τιτλοποίηση. Όσον αφορά στην έκβαση του ασθενούς ανάμεσα στην περιοχική και τη γενική αναισθησία, δεν παρατηρείται κάποια αξιόλογη διαφορά. Οι πιο συχνές μετεγχειρητικές επιπλοκές περιλαμβάνουν τις επιπτώσεις από τη λειτουργία του αναπνευστικού συστήματος. Επίσης, μπορεί να εμφανιστούν βραχυπρόθεσμες αλλαγές στη συμπεριφορά και τη γνωσιακή λειτουργία, όπως διαταραχές της μνήμης, της προσοχής και της ψυχοκινητικής εγρήγορσης. Τέλος, είναι σημαντικό να γίνεται προσεκτική επιλογή των αναλγητικών τεχνικών και των φαρμάκων προκειμένου να επιτευχθεί το μέγιστο αναλγητικό αποτέλεσμα, με τις λιγότερο δυνατές επιπλοκές.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Γενική αναισθησία, ηλικιωμένοι ασθενείς, παθοφυσιολογία γήρατος, περιοχική αναισθησία, προεγχειρητική εκτίμηση

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Έως το έτος 2030, οι άνθρωποι ηλικίας >65 ετών θα αποτελούν το 20% του πληθυσμού ενώ οι μισοί από αυτούς θα χρειαστούν κάποια χειρουργική επέμβαση στη διάρκεια της ζωής τους, παρά το γεγονός ότι η περιεγχειρητική θνητότητα είναι τρεις φορές μεγαλύτερη σε αυτή την ηλικία.¹ Η σωστή αναισθησιολογική αντιμετώπιση των ηλικι-

ωμένων βασίζεται στην κατανόηση των αλλαγών στη φυσιολογία, στην ανατομία αλλά και στις φαρμακολογικές επιδράσεις που παρουσιάζονται με το γήρας. Δύο αρχές θα πρέπει να έχουμε κατά νου, όταν μελετάμε τη φυσιολογία της γήρανσης. Πρώτον, ότι το γήρας συνοδεύεται από μια προ-

Υπεύθυνη αλληλογραφίας:

Ελένη Χρονά, Αναισθησιολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας, Πειραιάς,
e-mail: chrirdanou@yahoo.gr, elchirona@yahoo.gr

οδευτική απώλεια των λειτουργικών εφεδρειών όλων των οργανικών συστημάτων και δεύτερον, ότι το μέγεθος και η έναρξη των συγκεκριμένων μεταβολών διαφέρουν από άτομο σε άτομο. Η σχετικά υψηλή συχνότητα σοβαρών παθοφυσιολογικών διαταραχών στους ηλικιωμένους επιβάλλει ιδιαίτερα προσεκτική προεγχειρητική αξιολόγηση.

ΑΝΑΤΟΜΙΚΕΣ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΗΛΙΚΙΑ

Καρδιαγγειακό σύστημα

Είναι πολύ σημαντικό να γίνει διάκριση μεταξύ των μεταβολών στη φυσιολογία που συνοδεύουν την πάροδο της ηλικίας και της παθοφυσιολογίας των νοσημάτων, τα οποία είναι συχνά στους ηλικιωμένους ασθενείς. Για παράδειγμα, η αρτηριοσκλήρυνση είναι παθολογική, επειδή δεν υπάρχει σε υγιείς υπερήλικες. Από την άλλη πλευρά, η ελάττωση της ελαστικότητας των αρτηριών, που προκαλείται από την ίνωση του μέσου χιτώνα, οφείλεται στη φυσιολογική διαδικασία της γήρανσης. Ωστόσο, η ελάττωση της ενδοτικότητας των αρτηριών προκαλεί αύξηση του μεταφορτίου, αύξηση της συστολικής αρτηριακής πίεσης και υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας.

Με την πάροδο των ετών, η καρδιά εμφανίζει κάποιες μορφολογικές αλλαγές, όπως η μείωση του αριθμού των μυοκυττάρων, η πάχυνση του τοιχώματος της αριστεράς κοιλίας (σε βάρος της κοιλότητας της αριστεράς κοιλίας), καθώς και η μείωση της πυκνότητας των αγωγίμων ινών και του αριθμού των κυττάρων του φλεβοκόμβου.² Λειτουργικά, οι εν λόγω μεταβολές προκαλούν μείωση της συσταλτικότητας, αύξηση της ανελαστικότητας του μυοκαρδίου και των πιέσεων πλήρωσης των κοιλιών, καθώς και μείωση της ευαισθησίας των β-αδρενεργικών υποδοχέων. Η ελαττωμένη ευαισθησία των αδρενεργικών υποδοχέων προκαλεί σταδιακή μείωση της καρδιακής συχνότητας. Η μέγιστη συχνότητα ελαττώνεται περίπου κατά 1 σφυγμό/min για κάθε έτος μετά από την ηλικία των 50 ετών. Η ίνωση του συ-

στήματος αγωγής και η απώλεια κυττάρων του φλεβοκόμβου αυξάνει τη συχνότητα εμφάνισης αρρυθμιών.

Σε ένα μεγάλο ποσοστό των ηλικιωμένων ασθενών, κατά την προεγχειρητική τους εκτίμηση, ανευρίσκεται ότι πάσχουν από διαστολική δυσλειτουργία. Αυτή, στην πιο σοβαρή της μορφή, μπορεί να εκδηλωθεί ως διαστολική καρδιακή ανεπάρκεια, ενώ στις προδιαθεσικές νοσολογικές οντότητες περιλαμβάνονται η συστηματική αρτηριακή υπέρταση με υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας, η στεφανιαία νόσος, η υπερτροφική καρδιομυοπάθεια, καθώς και η εμφάνιση παθολογίας στις καρδιακές βαλβίδες, κυρίως με τη μορφή της στένωσης αορτής.³ Η διαστολική δυσλειτουργία έχει ως αποτέλεσμα μεγάλες αυξήσεις στην τελοδιαστολική πίεση της αριστεράς κοιλίας με μικρή αλλαγή στον όγκο της και έτσι, η συμβολή των κόλπων στην πλήρωση των κοιλιών αποκτά μεγαλύτερη σημασία, σε σύγκριση με αυτή που έχει για τους νεότερους ενήλικες. Η υπερδιάταση όμως των κόλπων προδιαθέτει τους ηλικιωμένους ασθενείς στην εμφάνιση υπερκοιλιακών ταχυκαρδιών, ιδιαίτερα με τη μορφή της κολπικής μαρμαρυγής, κι αυτό επιβαρύνει την καρδιακή τους λειτουργία.

Οι ελαττωμένες καρδιακές εφεδρείες σε πολλούς ηλικιωμένους ασθενείς μπορεί να εκδηλωθούν με σημαντική πτώση της αρτηριακής πίεσης κατά την εισαγωγή στην αναισθησία. Ο παρατεταμένος χρόνος κυκλοφορίας καθυστερεί την έναρξη δράσης των ενδοφλέβιων φαρμάκων αλλά επιταχύνει την εισαγωγή με πτητικά αναισθητικά. Τέλος, οι ηλικιωμένοι έχουν μειωμένη ικανότητα απάντησης στην υποογκαιμία, την υπόταση ή την υποξαιμία με αύξηση της καρδιακής τους συχνότητας.

Αναπνευστικό σύστημα

Η ελαστικότητα του πνευμονικού ιστού ελαττώνεται, προκαλώντας υπερδιάταση των κυψελίδων και σύμπτωση των μικρών αεραγωγών. Αυτή η διαταραχή ελαττώνει την επιφάνεια των κυψελίδων, με αποτέλεσμα μειωμένη ικανότητα

ανταλλαγής αερίων. Η σύμπτωση των αεραγωγών αυξάνει τον υπολειπόμενο όγκο –όγκος αέρα που παραμένει στους πνεύμονες στο τέλος μιας βίαιης εκπνοής– κατά 5–10% ανά δεκαετία, καθώς και τη χωρητικότητα σύγκλεισης (όγκος αέρα που βρίσκεται στους πνεύμονες όταν οι μικροί αεραγωγοί αρχίζουν να κλείνουν). Ακόμη και σε φυσιολογικά άτομα, η χωρητικότητα σύγκλεισης υπερβαίνει τη λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα –όγκος αέρα που παραμένει στους πνεύμονες στο τέλος μιας ήρεμης εκπνοής– στην ηλικία των 45 ετών σε ύπτια θέση και στην ηλικία των 65 ετών σε καθιστή θέση.⁴ Όταν συμβαίνει αυτό, τότε μερικοί μικροί αεραγωγοί κλείνουν, ακόμη και κατά τη διάρκεια μέρους της φυσιολογικής αναπνοής, προκαλώντας διαταραχές της σχέσης αερισμού-αιμάτωσης. Η αθροιστική δράση αυτών των εμφυσηματικού τύπου μεταβολών, ελαττώνει τη μερική πίεση του οξυγόνου κατά –μέσον όρο– 0,35 mmHg ανά έτος. Ανεξάρτητα από το συγκεκριμένο γεγονός, υπάρχει μια μεγάλη διακύμανση της μερικής πίεσης του οξυγόνου στους ηλικιωμένους ασθενείς, προεγχειρητικά. Επίσης, τόσο ο ανατομικός όσο και ο λειτουργικός νεκρός χώρος αυξάνονται με την πάροδο της ηλικίας. Στις υπόλοιπες αναπνευστικές διαταραχές της γήρανσης περιλαμβάνονται η αύξηση της ακαμψίας του θωρακικού τοιχώματος, με αποτέλεσμα την αύξηση του αναπνευστικού έργου και η ελάττωση της μυϊκής ισχύος, με αποτέλεσμα τη μείωση της ικανότητας βήχα. Επίσης, παρατηρείται ελαττωμένη αντίδραση στην υπερκαπνία και στην υποξαιμία.⁵

Ο αερισμός με προσωπίδα μπορεί να αποδειχθεί πολύ δύσκολος σε ασθενείς χωρίς δόντια, ενώ η αρθρίτιδα της κροταφογναθικής άρθρωσης ή της αυχενικής μοίρας μπορεί να προκαλέσουν αρκετές δυσκολίες στη διασωλήνωση. Από την άλλη πλευρά, η απουσία των οδόντων της άνω γνάθου βελτιώνει την ορατότητα των φωνητικών χορδών κατά τη λαρυγγοσκόπηση.

Η πρόληψη της περιεγχειρητικής υποξαιμίας περιλαμβάνει τη χορήγηση υψηλότερης συγκέντρωσης οξυγόνου στο εισπνεόμενο μίγμα, τη χρήση μικρών ποσοτήτων θετικής τελοεκπνευστικής

πίεσης (positive end-expiratory pressure, PEEP), καθώς και την εφαρμογή έντονης αναπνευστικής φυσιοθεραπείας. Η πνευμονία από εισρόφηση είναι συχνή στους ηλικιωμένους ασθενείς και αποτελεί δυνητικά απειλητική για τη ζωή επιπλοκή. Μια αιτία αυτής της προδιάθεσης είναι η προοδευτική εξασθένηση των προστατευτικών λαρυγγικών αντανakλαστικών με την πάροδο της ηλικίας. Η αναπνευστική επιβάρυνση κατά την παραμονή στην αίθουσα μεταναισθητικής φροντίδας παρατηρείται συχνότερα σε ηλικιωμένους ασθενείς. Για τους παραπάνω λόγους, θα πρέπει να υπάρχει αυξημένη επαγρύπνηση, μετεγχειρητικά, για τους ηλικιωμένους ασθενείς με σοβαρά προϋπάρχοντα αναπνευστικά προβλήματα και για όσους υποβάλλονται σε μεγάλες ενδοκοιλιακές επεμβάσεις. Επιπλέον, θα πρέπει να εξετάζεται η εφαρμογή μεθόδων ελέγχου του πόνου, για να διευκολυνθεί η αναπνευστική λειτουργία μετεγχειρητικά (π.χ. οπιοειδή στον επισκληρίδιο χώρο, αποκλεισμός μεσοπλευρίων νεύρων).

Νεφρική λειτουργία

Η νεφρική αιματική ροή και η μάζα των νεφρών (π.χ. αριθμός νεφρώνων, μήκος νεφρικών σωληναρίων) ελαττώνονται με την ηλικία. Η νεφρική αιματική ροή μειώνεται κατά 10% περίπου ανά δεκαετία, ενώ η νεφρική μάζα μπορεί να ελαττωθεί έως και 30% μέχρι την ηλικία των 80 ετών.⁶ Οι συγκεκριμένες αλλαγές είναι περισσότερο έντονες στο νεφρικό φλοιό, εκεί όπου αντικαθίστώνται από λίπος ή ινώδη ιστό. Η νεφρική λειτουργία, όπως καθορίζεται από το ρυθμό σπειραματικής διήθησης και την κάθαρση της κρεατινίνης, μειώνεται. Η τιμή κρεατινίνης στον ορό παραμένει σταθερή, αφενός λόγω της μειωμένης μυϊκής μάζας και αφετέρου λόγω της μειωμένης παραγωγής κρεατινίνης, ενώ η τιμή της ουρίας αυξάνει σταδιακά (κατά 0,2 mg/dL ανά έτος). Οι διαταραχές στην ομοιοστασία του νατρίου, στην ικανότητα συμπύκνωσης και αραίωσης των ούρων, προδιαθέτουν τους ηλικιωμένους ασθενείς σε αφυδάτωση ή υπερφόρτωση ύδατος. Η απάντηση στην αντιδιουρητική ορμόνη και την

αλδοστερόνη είναι μειωμένη. Επίσης, μειώνεται η ικανότητα επαναρρόφησης της γλυκόζης. Ο συνδυασμός της μειωμένης νεφρικής αιματικής ροής και της μειωμένης νεφρικής μάζας αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης οξείας νεφρικής ανεπάρκειας στους ηλικιωμένους ασθενείς κατά τη μετεγχειρητική περίοδο.⁷

Με την έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, ελαττώνεται η ικανότητα των νεφρών να αποβάλλουν διάφορα φάρμακα. Η μειωμένη ικανότητα για ρύθμιση του ισοζυγίου ύδατος και ηλεκτρολυτών συνεπάγεται μεγαλύτερη δυσκολία στη ρύθμιση του ημερήσιου ισοζυγίου των υγρών, με αποτέλεσμα οι ηλικιωμένοι ασθενείς να είναι περισσότερο ευάλωτοι στην εμφάνιση υποκαλιαιμίας ή υπερκαλιαιμίας. Αυτό επιπλέκεται περισσότερο με την αυξημένη χρήση διουρητικών στους ηλικιωμένους. Για τους λόγους αυτούς, επιβάλλεται η πιο στενή παρακολούθηση των τιμών των ηλεκτρολυτών του ορού, των πιέσεων των καρδιακών κοιλοτήτων (κεντρική φλεβική πίεση) και της ωριαίας διούρησης.

Γαστρεντερικό σύστημα

Η ηπατική μάζα μειώνεται περίπου 20–40% με την ηλικία, ενώ η ηπατική αιματική ροή ελαττώνεται περίπου 10% ανά δεκαετία.⁸ Η ηπατική λειτουργία ελαττώνεται ανάλογα με τη μείωση της μάζας του ήπατος. Ο ρυθμός βιομετατροπής των φαρμάκων, της σύνθεσης λευκωματίνης και της χολινεστεράσης του πλάσματος ελαττώνονται. Το pH του στομάχου αυξάνει, ενώ παρατείνεται η κένωσή του. Οι παράγοντες αυτοί μπορεί να μεταβάλλουν τη φαρμακοκινητική των διαφόρων φαρμακευτικών προϊόντων.

Νευρικό σύστημα

Η εγκεφαλική αιματική ροή και η μάζα του εγκεφάλου ελαττώνονται με την ηλικία. Η απώλεια των νευρώνων είναι εντονότερη στο φλοιό. Η σύνθεση ορισμένων νευρομεταβιβαστών, όπως η ντοπαμίνη, και ο αριθμός των υποδοχέων τους, ελαττώνονται. Η εγκεφαλική αιματική ροή μειώνεται αναλογικά με την έκπτωση του νευρικού ιστού.

Η εγκεφαλική αυτορρύθμιση της αιματικής ροής όμως, διατηρείται. Σε απουσία νόσου, η μείωση στη γνωσιακή λειτουργία (cognitive function) είναι συνήθως μέτρια. Η φυσική δραστηριότητα φαίνεται να έχει ευεργετικό ρόλο στη διατήρηση της γνωσιακής κατάστασης. Η εκφύλιση των κυττάρων στα περιφερικά νεύρα συνεπάγεται παράταση της ταχύτητας αγωγής και ατροφία των σκελετικών μυών. Η γήρανση συνδυάζεται με αύξηση του ουδού για τις περισσότερες αισθητηριακές λειτουργίες, όπως την αφή, την αίσθηση της θερμοκρασίας, την ιδιοδεκτικότητα, την ακοή και την όραση.

Η δοσολογία τόσο των τοπικών (Cm: ελάχιστη αναισθητική συγκέντρωση), όσο και των πτητικών (MAC: ελάχιστη κυψελιδική συγκέντρωση) αναισθητικών, ελαττώνεται. Στις νευραξονικές αλλαγές σε ηλικιωμένους ασθενείς περιλαμβάνεται η μείωση του επισκληρίδιου χώρου, η αυξημένη διαπερατότητα της σκληράς μήνιγγας και ο μειωμένος όγκος του εγκεφαλονωτιαίου υγρού. Κατά συνέπεια, η χορήγηση συγκεκριμένου όγκου αναισθητικού φαρμάκου στον επισκληρίδιο χώρο προκαλεί μεγαλύτερη κεφαλική διασπορά, με μικρότερης όμως διάρκειας αναλγησία και κινητικό αποκλεισμό. Αντίθετα, μεγαλύτερη διάρκεια δράσης θα πρέπει να αναμένεται με την εφαρμογή υπαραχνοειδούς αναισθησίας.⁹ Οι ηλικιωμένοι ασθενείς, συνήθως, χρειάζονται περισσότερο χρόνο ανάνηψης του κεντρικού νευρικού συστήματος από τη γενική αναισθησία, ιδιαίτερα εάν ήταν συγχυτικοί και αποπροσανατολισμένοι προεγχειρητικά. Αυτό έχει ιδιαίτερη σημασία για επεμβάσεις σε εξωτερικούς ασθενείς και όταν κοινωνικοοικονομικοί λόγοι επιβάλλουν μεγαλύτερη ικανότητα αυτοεξυπηρέτησης από τους ίδιους τους ασθενείς (π.χ. έλλειψη κάποιου ατόμου να φροντίσει τον ηλικιωμένο ασθενή).

Έκπτωση της μνήμης εμφανίζεται σε ποσοστό μεγαλύτερο του 40% των ατόμων μετά από την ηλικία των 60 ετών, και αυτό είναι σημαντικό επειδή μπορεί να επηρεάσει δραματικά την καθημερινή δραστηριότητα των ηλικιωμένων ατόμων.¹⁰ Πολλοί ηλικιωμένοι ασθενείς παρου-

σιάζουν κάποιου βαθμού σύγχυση, παραλήρημα ή γνωσιακή δυσλειτουργία μετεγχειρητικά. Η αιτιολογία του συγκεκριμένου φαινομένου είναι πολυπαραγοντική και περιλαμβάνει την επίδραση των φαρμάκων, τον πόνο, την υποξαιμία, τις μεταβολικές διαταραχές, καθώς και την υποκείμενη λειτουργική κατάσταση. Η επίπτωση του μετεγχειρητικού παραληρήματος αυξάνεται με την ηλικία αλλά φαίνεται να είναι ανεξάρτητη από την αναισθητική τεχνική που εφαρμόζεται (περιοχική ή γενική αναισθησία). Μερικοί ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση και αναισθησία φαίνεται να υποφέρουν από παρατεταμένης διάρκειας γνωσιακές διαταραχές.

Μυοσκελετικό σύστημα

Η μυϊκή μάζα μειώνεται αλλά, σε μικροσκοπικό επίπεδο, οι νευρομυϊκές συνάψεις παχύνονται. Οι δερματικές ατροφίες που παρουσιάζονται με την ηλικία προδιαθέτουν σε τραυματισμούς στο δέρμα από επικολλητικές ταινίες και ηλεκτρόδια ηλεκτροκαρδιογραφήματος. Οι περιφερικές φλέβες είναι ευαίσθητες και πολύ εύκολα καταστρέφονται από ενδοφλέβιες εγχύσεις. Οι αρθρίτιδες πολλές φορές δημιουργούν προβλήματα κατά την τοποθέτηση του ασθενούς στο χειρουργικό τραπέζι (θέση λιθοτομής) ή κατά την εκτέλεση περιοχικής αναισθησίας (υπαραχνοειδής ή επισκληρίδιος).¹¹

Προεγχειρητική αξιολόγηση

Πριν από 100 χρόνια περίπου, η ηλικία των 50 ετών θεωρείτο ανασταλτικός παράγοντας για την πραγματοποίηση χειρουργικών επεμβάσεων. Με την πρόοδο των υπηρεσιών υγείας, της φαρμακολογίας και της τεχνολογίας, δεν υφίσταται πλέον το όριο της ηλικίας, ως αντένδειξη, για τις περισσότερες χειρουργικές επεμβάσεις. Παρόλα αυτά, οι αναμενόμενες, λόγω γήρανσης, αλλαγές στη φυσιολογία του ανθρώπινου οργανισμού επιτείνουν τον κίνδυνο εμφάνισης περιεγχειρητικών συμβαμάτων, ακόμη και θανάτων, εξαιτίας της αύξησης της συχνότητας εμφάνισης συνυπαρχουσών νόσων.¹²

Δύο αρχές θα πρέπει να έχουμε κατά νου, όταν

πραγματοποιείται προεγχειρητική αξιολόγηση σε γηριατρικούς ασθενείς. Πρώτον, είναι σημαντικό να εκτιμηθεί ο βαθμός λειτουργικής εφεδρείας των διαφόρων συστημάτων [νεφροί, πνεύμονες, καρδιαγγειακό, κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ), περιφερικό νευρικό σύστημα (ΠΝΣ) και του ασθενούς ως σύνολο]. Δεύτερον, θα πρέπει να υφίσταται υψηλός δείκτης υποψίας για τη συνύπαρξη περισσότερων από μία νόσους στον ίδιο ασθενή. Τα συνήθη νοσήματα των ηλικιωμένων μπορεί να έχουν, επίσης, σημαντική επίδραση στην αναισθησιολογική αντιμετώπιση και την έκβαση.

Η ενδελεχής προεγχειρητική αξιολόγηση της κατάστασης υγείας ενός ηλικιωμένου ασθενούς μπορεί να αποτελέσει μεγάλη πρόκληση. Πολλοί παράγοντες μπορεί να δυσχεράνουν τη λήψη επαρκούς ιστορικού, όπως οι διαταραχές στην ακοή, στην όραση και στη διαδραστική επικοινωνία (π.χ. βλάβες στο ΚΝΣ από προηγούμενα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια). Επίσης, είναι ενδιαφέρον να διαχωρίσουμε τις επιδράσεις που οφείλονται μόνο στο γήρας, από εκείνες που οφείλονται στις συνυπάρχουσες νόσους. Πολλοί ηλικιωμένοι ασθενείς δεν ενημερώνουν για την ύπαρξη δυνητικά σημαντικών συμπτωμάτων που μπορεί να εμφανίζουν, επειδή θεωρούν ότι αυτά οφείλονται στις αναμενόμενες επιδράσεις του γήρατος. Παράλληλα, οι δραστηριότητές τους περιορίζονται τόσο ώστε να ικανοποιούν τις καθημερινές τους ανάγκες, αλλά σε καταστάσεις stress γίνεται εμφανής η ανεπάρκεια του οργανισμού σε εφεδρείες.

Εκτός από την προσεκτική λήψη ιστορικού, πρέπει να διενεργείται λεπτομερής φυσική εξέταση, καθώς και εργαστηριακές και διαγνωστικές μελέτες. Η εργαστηριακή αξιολόγηση πρέπει να κατευθύνεται με βάση το ιστορικό, τα αποτελέσματα της φυσικής εξέτασης και την προγραμματισμένη επέμβαση και δεν θα πρέπει να βασίζεται αποκλειστικά και μόνο στην ηλικία του ασθενούς.

Φαρμακολογικές επιδράσεις

Οι παράγοντες που επηρεάζουν την επίδραση των φαρμάκων στους ηλικιωμένους ασθενείς

σχετίζονται με αλλαγές στο μεταβολισμό των φαρμάκων, τη σύνδεσή τους με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, τη δομή του ανθρώπινου σώματος και τη φαρμακοδυναμική. Επίσης, οι γηριατρικοί ασθενείς είναι πολύ πιθανό να λαμβάνουν ταυτόχρονα πολλά διαφορετικά φάρμακα και αυτό μπορεί να οδηγήσει σε ανεπιθύμητες επιδράσεις μεταξύ τους.

Η έκπτωση στη νεφρική και την ηπατική κάθαρση –που σχετίζονται είτε με το γήρας, είτε με συνυπάρχουσες παθήσεις– οδηγεί σε αλλαγή της φαρμακοκινητικής πολλών από τα φάρμακα που χορηγούνται στην αναισθησία. Τα επίπεδα της λευκωματίνης –είναι η κύρια πρωτεΐνη για τη σύνδεση των όξινων φαρμάκων– ελαττώνονται και τα επίπεδα της α₁-όξινης γλυκοπρωτεΐνης –είναι η κύρια πρωτεΐνη για τη σύνδεση των βασικών φαρμάκων– αυξάνονται. Επακόλουθα, το ελεύθερο κλάσμα των κυκλοφορούντων φαρμάκων –το οποίο είναι και το δραστικό– μεταβάλλεται, χωρίς όμως να είναι εφικτή, με ακρίβεια, η πρόβλεψη των αντίστοιχων αλλαγών στη φαρμακοκινητική τους. Όσον αφορά στη σύνθεση του ανθρώπινου σώματος, παρατηρείται αύξηση της περιεκτικότητας σε λίπος, μείωση στην ποσότητα ύδατος και μείωση στην άλιπη μάζα σώματος (lean body mass).¹³

Οι φαρμακοδυναμικές αλλαγές στο αναισθητικό αποτέλεσμα ενός φαρμάκου εξαρτώνται από τις φυσικές του ιδιότητες και από τις μεταβολές στον αριθμό ή την ευαισθησία των αντίστοιχων υποδοχέων. Γενικά, θα μπορούσε να λεχθεί, ότι οι γηριατρικοί ασθενείς είναι περισσότερο ευαίσθητοι στους αναισθητικούς παράγοντες. Επίσης, απαιτούνται μικρότερες δόσεις για να επιτευχθεί το επιθυμητό κλινικό αποτέλεσμα, ενώ παρατείνεται η διάρκεια δράσης τους. Από την άλλη πλευρά, η αιμοδυναμική επιβάρυνση από τα αναισθητικά φάρμακα μπορεί να είναι πιο έντονη και μεγαλύτερης διάρκειας.

Όσον αφορά στους ενδοφλέβιους –προποφόλη, ετομιδάτη, θειοπεντάλη– και πτητικούς αναισθητικούς παράγοντες, παρατηρείται μείωση στη δοσολογία που απαιτείται για εισαγωγή

και διατήρηση της αναισθησίας. Αυτό μπορεί να οφείλεται είτε σε αύξηση της ευαισθησίας του εγκεφάλου στους αντίστοιχους παράγοντες, είτε σε ελάττωση του μεταβολισμού τους. Με τους ίδιους μηχανισμούς, μειώνονται και οι ανάγκες σε οπιοειδή για την επίτευξη μετεγχειρητικής αναλγησίας. Η ελάττωση στην κάθαρση της μορφίνης –και του μεταβολίτη της (μορφίνη-6-γλυκουρονίδιο)– και η αύξηση της ευαισθησίας του εγκεφάλου στη φεντανύλη, την αλφεντανύλη, τη σουφεντανύλη και η ρεμιφεντανύλη καθιστούν αναγκαία την αναπροσαρμογή των αντίστοιχα χορηγούμενων δόσεων.¹³

Η φαρμακοδυναμική των αποκλειστών της νευρομυϊκής σύναψης δεν επηρεάζεται σημαντικά με την αύξηση της ηλικίας. Παρόλα αυτά, η διάρκεια δράσης τους μπορεί να παραταθεί εξαιτίας της έκπτωσης στην ηπατική και τη νεφρική τους κάθαρση. Από αυτούς τους παράγοντες, το cisatracurium αποδομείται μέσω της αντίδρασης Hofmann, η οποία δεν επηρεάζεται με την αύξηση της ηλικίας.

Τεχνικές αναισθησίας

Η τάση που επικρατεί είναι να εφαρμόζονται, όποτε είναι δυνατό, οι λιγότερο επεμβατικές χειρουργικές τεχνικές (minimal invasive surgery), όπως είναι οι λαπαροσκοπικές επεμβάσεις, η ενδαγγειακή αποκατάσταση ανευρύσματος της αορτής και οι θωρακοτομές με μικρή χειρουργική τομή και χρήση βίντεο (video-assisted minithoracotomy).¹³

Η περιεγχειρητική διαχείριση του γηριατρικού ασθενούς καθορίζεται, κυρίως, από τις συνυπάρχουσες παθήσεις του και τις απαιτήσεις της χειρουργικής επέμβασης. Η γενική τάση καθορίζει τη χρήση βραχείας δράσης αναισθητικών παραγόντων με προσεκτική τιτλοποίηση, ανάλογα με τη γενική κατάσταση του ασθενούς. Δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν την υπεροχή κάποιου ενδοφλέβιου ή πτητικού παράγοντα έναντι των άλλων, για την εισαγωγή και τη διατήρηση της αναισθησίας. Παρόλα αυτά, κάποιοι παράγοντες, εξαιτίας των ιδιαίτερων φαρμακοκινητικών και

φαρμακοδυναμικών τους ιδιοτήτων, σχετίζονται καλύτερα με το γηριατρικό χειρουργικό πληθυσμό (π.χ. το πτητικό δεσφλουράνιο, η ρεμφεντανύλη κ.ά.).

Τα περισσότερα δεδομένα δε δείχνουν κάποια αξιολογή διαφορά στην έκβαση του ασθενούς ανάμεσα στην περιοχική και τη γενική αναισθησία. Αυτά τα αποτελέσματα ισχύουν για πολλούς τύπους επεμβάσεων, όπως είναι οι μείζονες αγγειοχειρουργικές και ορθοπαιδικές επεμβάσεις. Η εφαρμογή της περιοχικής αναισθησίας –κεντρικοί νευρικοί αποκλεισμοί (επισκληρίδιος, υπαραχνοειδής, συνδυασμένη υπαραχνοειδής-επισκληρίδιος αναισθησία), περιφερικοί αποκλεισμοί νεύρων– δε δείχνει να ελαττώνει τη συχνότητα εμφάνισης μετεγχειρητικής γνωσιακής δυσλειτουργίας (postoperative cognitive dysfunction) σε σύγκριση με τη γενική αναισθησία. Ορισμένα από τα πλεονεκτήματα της περιοχικής έναντι της γενικής αναισθησίας είναι τα εξής: (α) Ελάττωση της συχνότητας εμφάνισης της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης μετεγχειρητικά, (β) μείωση της εμφάνισης θρόμβωσης του μοσχεύματος σε αγγειοχειρουργικές επεμβάσεις των κάτω άκρων μετεγχειρητικά, (γ) μείωση της διεγχειρητικής απώλειας αίματος εξαιτίας των αιμοδυναμικών επιδράσεων της περιοχικής αναισθησίας, σε ορισμένα χειρουργεία πυέλου και κάτω άκρων και (δ) αποφυγή της διαχείρισης του αεραγωγού με διατήρηση αυτόματης αναπνοής (και ενδεχομένως μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης υποξαιμίας). Δεν πρέπει, όμως, να αγνοούνται οι τεχνικές δυσκολίες που συνοδεύουν την εφαρμογή της περιοχικής αναισθησίας στους γηριατρικούς ασθενείς (π.χ. παραμόρφωση σπονδυλικής στήλης, οστεόφυτα κ.ά.) και οι περιορισμοί από τη χρήση αντιπηκτικών-αντισταμοπεταλιακών παραγόντων.

Μετεγχειρητική φροντίδα και διαχείριση του πόνου

Οι πιο συχνές μετεγχειρητικές επιπλοκές περιλαμβάνουν τις επιπτώσεις από τη λειτουργία του αναπνευστικού συστήματος. Η συχνότητα εμφάνισης υποξαιμίας μετεγχειρητικά κυμαίνεται σε ποσοστό 20–60%, στους γηριατρικούς ασθενείς.

Η εμφάνιση άπνοιας και υποαερισμού, λόγω της δράσης των χορηγούμενων οπιοειδών και κατασταλτικών φαρμάκων, είναι συχνή. Η ανεπαρκής αναπνευστική προσπάθεια λόγω της παρουσίας πόνου, μπορεί να δημιουργήσει περισσότερα προβλήματα. Η μείωση των λαρυγγικών προστατευτικών αντανάκλαστικών, η ελάττωση της επάρκειας των αναπνευστικών μυών, οι διαταραχές της σχέσης αερισμού-αιμάτωσης, η καταστολή της λειτουργίας του κέντρου της αναπνοής και η συνύπαρξη αναπνευστικών νοσημάτων –χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, άσθμα, περιοριστικού τύπου διαταραχές αερισμού– είναι πιθανοί συνεργικοί παράγοντες που συμβάλλουν στην εμφάνιση αναπνευστικών επιπλοκών. Επίσης, οι γηριατρικοί ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν σε μεγαλύτερη συχνότητα εισρόφηση γαστρικού περιεχομένου και επακόλουθα πνευμονία.

Μπορεί να εμφανιστούν βραχυπρόθεσμες αλλαγές στη συμπεριφορά και τη γνωσιακή λειτουργία (διαταραχές μνήμης, προσοχής και ψυχοκινητικής εγρήγορσης). Στους προγνωστικούς δείκτες περιλαμβάνεται η προχωρημένη ηλικία, το χαμηλό επίπεδο εκπαίδευσης, η παρουσία κατάθλιψης και γνωσιακών διαταραχών προεγχειρητικά, καθώς και το είδος της επέμβασης. Στους ενοχοποιητικούς παράγοντες συμμετέχουν η παρουσία μικροεμβολών, η χαμηλή καρδιακή παροχή, η κατάθλιψη, η συστηματική φλεγμονώδης απάντηση, η αναισθησία, καθώς και γενετικοί παράγοντες.¹³

Αντιμετώπιση οξέος πόνου

Οι ίδιες αρχές που διέπουν την αντιμετώπιση του οξέος πόνου στο γενικό πληθυσμό, ισχύουν και για τους γηριατρικούς ασθενείς. Παρόλα αυτά, είναι σημαντικό να εφαρμόζεται η αναγκαία τιτλοποίηση των χορηγούμενων φαρμάκων και η επιλογή των κατάλληλων τεχνικών αξιολόγησης του πόνου, προκειμένου να επιτευχθεί το μέγιστο αναλγητικό αποτέλεσμα, με τις λιγότερο δυνατές επιπλοκές. Η εντατική μετεγχειρητική παρακολούθηση και αξιολόγηση συμβάλλουν στη βελτίωση των αναλγητικών αποτελεσμάτων και

στην ελάττωση των επιπλοκών (αναπνευστική καταστολή, αιμοδυναμική αστάθεια, ναυτία, έμετος, κνησμός). Η εφαρμογή περιοχικών τεχνικών –περιφερικοί αποκλεισμοί νεύρων, παρασπονδυλικοί, μεσοπλεύριοι αποκλεισμοί, επισκληρίδιος αναλγησία– συμβάλλουν στην επίτευξη βέλτιστου αναλγητικού αποτελέσματος και στην ελάττωση των επιπτώσεων από τη συστηματική χρήση οπιοειδών. Όποτε είναι δυνατό, η συγχορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ), ενισχύει το αναλγητικό αποτέλεσμα και ελαττώνει τις ανάγκες σε οπιοειδή. Απαιτείται προσοχή στη χρήση των ΜΣΑΦ, σε περιπτώσεις διαταραχών του μηχανισμού αιμόστασης, βλάβης της νεφρικής λειτουργίας και παρουσίας πεπτικού έλκους. Η έγκαιρη κινητοποίηση των ασθενών είναι επιθυμητή, επειδή ελαττώνει την εμφάνιση θρομβοεμβολικών επιπλοκών.¹²

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η διαδικασία της γήρανσης προκαλεί σταδιακή έκπτωση στη φυσιολογική λειτουργία όλων σχεδόν των συστημάτων του ανθρώπινου σώματος. Η γήρανση δεν αποτελεί νόσημα, αλλά αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης παθολογικών καταστάσεων που σχετίζονται με την αύξηση της ηλικίας. Η κατανόηση των φυσιολογικών αλλαγών εξαιτίας της γήρανσης και των διαφορετικών φαρμακοκινητικών και φαρμακοδυναμικών επιδράσεων, η λήψη λεπτομερούς ιστορικού και η εκτενής φυσική εξέταση βοηθούν στο σχεδιασμό της καλύτερης αναισθητικής τεχνικής για τους συγκεκριμένους ασθενείς. Απαιτείται διαρκής φροντίδα κατά τη διάρκεια όλης της περιεγχειρητικής περιόδου προκειμένου να αποφευχθούν οι πιθανές επιπλοκές και να διασφαλίσουμε την καλύτερη έκβαση για τον ασθενή μας μετεγχειρητικά.

ABSTRACT

Anaesthetic management of geriatric patients

P. Kouki, E. Chrona

Department of Anaesthesiology, General State Hospital of Nikea, Piraeus, Greece

By the year 2030, people over 65 years old are expected to make up to 20% of the population and half of them will probably require surgery before they die. Optimal anaesthetic management of geriatric patients depends on an understanding of the normal changes in physiology, anatomy and response to pharmacologic agents. There is progressive loss of functional reserve in all organ systems (cardiovascular, respiratory, gastrointestinal, renal, musculoskeletal), and onset of these changes vary among patients. During preanaesthetic visit, one should evaluate the patient's physiologic reserve and have a high index of suspicion for one or more comorbidities. Decline in renal or hepatic clearance can lead to changes in drugs' pharmacokinetics. Due to pharmacodynamic alterations, less medication is usually required to achieve a desired clinical effect and their effect is often prolonged. For that reason, short-acting drugs and careful titration are suggested. Most evidence show little, if any, difference in outcome between regional and general anaesthesia. Major postoperative complications involve pulmonary and cognitive dysfunction.

KEY WORDS: Elderly people, general anaesthesia, pathophysiology of aging, preanaesthetic evaluation, regional anaesthesia

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. He W, Velkoff VA, DeBarros KA. *Current population reports: 65+ in the United States*. Washington, DC, US Government Printing Office, 2005:23–209
2. Priebe HJ. The aged cardiovascular risk patient. *Br J Anaesth* 2000, 85:763–778
3. Tresch DD. Clinical manifestations, diagnostic

- assessment, and etiology of heart failure in elderly patients. *Clin Geriatr Med* 2000, 16:445–456
4. Nunn J. *Nunn's applied respiratory physiology*. Butterworth-Heinemann, Oxford, 1993
5. Zaugg M, Lucchinetti E. Respiratory function in the elderly. *Anesthesiol Clin North America* 2000, 18:47–58
6. Epstein M. Aging and the kidney. *J Am Soc Nephrol* 1996, 7:1106–1122
7. Martin JE, Sheaff MT. Renal ageing. *J Pathol* 2007, 211:198–205
8. Schmucker DL. Age-related changes in liver structure and function: Implications for disease? *Exp Gerontol* 2005, 40:650–659
9. Tsui BC, Wagner A, Finucane B. Regional anesthesia in the elderly: A clinical guide. *Drugs Aging* 2004, 21:895–910
10. Small SA. Age-related memory decline: Current concepts and future directions. *Arch Neurol* 2001, 58:360–364
11. Morgan GE, Mikhail M, Murray M. *Clinical anesthesiology*. 3rd ed. McGraw-Hill, Lange Medical Books, USA, 2002
12. Hines RL, Marshall KE (eds). *Stoelting's anesthesia and co-existing disease*. 5th ed. Saunders Elsevier, 2008
13. Miller RD, Eriksson LI, Fleisher LA et al (eds). *Miller's anesthesia*. 7th ed. Churchill Livingstone, 2010

Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη

Ξ. Μάντακας,¹ Χ. Σοφούδης,² Π. Διαμαντόπουλος,³ Ε. Χαλκιά⁴

¹Εργαστήριο Ιατροδικαστικής και Τοξικολογίας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη,

²Β' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική, Πανεπιστήμιο Αθηνών, «Αρεταίειο» Νοσοκομείο, Αθήνα,

³Μονάδα Μαστού, ⁴Γυναικολογική Κλινική, Ειδικό Αντικαρκινικό Νοσοκομείο Πειραιά «Μεταξά», Πειραιάς

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (ΔΕΠ) χαρακτηρίζεται από συστηματική ενεργοποίηση της πήξης του αίματος, η οποία επι- συμβαίνει στο πλαίσιο μιας ποικιλίας κλινικών διαταραχών όπως σήψη, τραύμα, κακοήθεια, γυναικολογικές διαταραχές. Η κλινική έκφραση της νόσου ποικίλλει και εκδηλώνεται είτε με παθολογικές εργαστηριακές τιμές είτε σε συνδυασμό με αιμορραγικές και θρομβωτικές επιπλοκές. Οι συχνότερες εργαστηριακές ενδείξεις είναι αύξηση των προϊόντων αποδόμησης του ινώδους (FDP), της μερικής θρομβοπλαστίνης (αΡΤΤ) και μείωση της τιμής του ινωδογόνου. Η ΔΕΠ παραμένει μια επικίνδυνη για τη ζωή επιπλοκή. Η πρώιμη διάγνωση αποτελεί ζωτικής σημασίας επιτυχία ως προς τη θεραπεία της νόσου. Η πιθανότητα ύπαρξης ΔΕΠ πρέπει πάντοτε να υπάρχει στη σκέψη κάθε ιατρού, έτσι ώστε η νόσος να ανιχνευτεί σε πρώιμο στάδιο και να δοθεί όσο το δυνατόν ταχύτερα η αντίστοιχη θεραπεία.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Αιμοπετάλια, θρόμβωση, πήξη

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Κατά τα τελευταία 50 χρόνια, σημειώθηκε μια σημαντική πρόοδος στον τομέα των αιμορραγι- κών διαθέσεων και συγκεκριμένα των επίκτητων ινωδογονοπενιών είτε υπό τη μορφή της ενδαγ- γειακής πήξης είτε υπό τη μορφή της ινωδόλυσης.

Πρόκειται για συστηματική θρομβοαιμορραγι- κή διαταραχή που αναπτύσσεται σε συγκεκριμένες κλινικές καταστάσεις.^{1,2}

Η πρόοδος αφορούσε στη διάγνωση και στον έλεγχο του παθογενετικού μηχανισμού που βα- σίστηκε στην όλο και πληρέστερη γνώση του μηχανισμού της αιμόστασης, στην αξιοποίηση των κλινικών παρατηρήσεων και στη δυνατότητα

εφαρμογής εργαστηριακών μεθόδων ελέγχου.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών με ενδαγγειακή πήξη σημείωσε ουσιαστική πρόοδο συμβαδίζοντας με την ανάπτυξη της αιμοδοσίας της κλασματοποίησης αίματος-πλάσματος και της εξέλιξης της ιατρικής γνώσης στις μονάδες εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ).

Οι εντατικολόγοι αναλαμβάνουν τη συλλογική ευθύνη διαχείρισης των ασθενών που πάσχουν από ΔΕΠ, ενώ οι αιματολόγοι με τις εξειδικευμένες γνώσεις έρχονται αρωγοί στους πρώτους να συν- δράσουν σε δύσκολες στιγμές, σε δυσερμήνευτες

Υπεύθυνος αλληλογραφίας:

Χρυσόστομος Σοφούδης, Λ. Δρόση 29, 114 74 Αθήνα,
e-mail: chrisostomos.sofoudis@gmail.com

κλινικές εικόνες διαγνωστικά και θεραπευτικά αναφορικά με την αντιμετώπιση του βαρέως πάσχοντα.

Πολλές φορές, όμως, και οι αιματολόγοι έρχονται να ζητήσουν τη συνδρομή των εντατικολόγων για ένα αιματολογικό πρόβλημα που συμπαρασύρει σε βλάβη και ανεπάρκεια άλλα όργανα και συστήματα του οργανισμού.

Η αμφίδρομη αυτή συνεργασία έχει συντελέσει, ώστε οι δύο ειδικότητες να συναντώνται και να συνεργάζονται στενά πάνω σε καθημερινά προβλήματα του πάσχοντα.

Σήμερα, υπάρχει γνώση του παθογενετικού μηχανισμού αναφορικά με το σύνδρομο ΔΕΠ, στηριγμένη στον εργαστηριακό έλεγχο και στη δυνατότητα εφαρμογής θεραπευτικών μεθόδων που βελτιώνονται συνεχώς.

Έτσι, θεωρήθηκε ότι θα ήταν χρήσιμη η ανάλυση του συνδρόμου ΔΕΠ, η ανασκόπηση γύρω από τις σημερινές απόψεις σχετικά με το μηχανισμό της αιμόστασης, τις επιπτώσεις των διαταραχών του συνδρόμου, τον τρόπο αντιμετώπισης και κυρίως τις εφαρμοζόμενες θεραπευτικές προσεγγίσεις και τα νέα θεραπευτικά μέσα.

Έγινε προσπάθεια να αναφερθεί ό,τι είναι πιο βασικό και πλέον πρόσφατο από πλευράς γνώσης και αποτελεσματικότερο από πλευράς ελληνικής και ξένης βιβλιογραφίας για τα σημερινά δεδομένα.

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ

- Η διάχυτη ενδαγγειακή πήξη είναι μια σύνθετη διαταραχή, η οποία ποικίλλει και εξαρτάται σημαντικά από τα αίτια ενεργοποίησής της, την αντίδραση του ασθενούς και τις συνθήκες νοσηρότητάς του.³
- Η κλινική εικόνα του συνδρόμου και τα εργαστηριακά ευρήματα διαφέρουν από περίπτωση σε περίπτωση και ως εκ τούτου επηρεάζουν τις διαγνωστικές και τις θεραπευτικές μεθόδους.^{4,5}
- Η θεραπεία και η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητάς της είναι συχνά δύσκολη, επειδή τόσο η εξέλιξη του συνδρόμου όσο και η επιβίωση του ασθενούς εξαρτώνται κυρίως από το αίτιο

που προκάλεσε τη ΔΕΠ.⁶

- Συνήθως, θεωρείται ως ένα αιμορραγικό σύνδρομο γιατί η αιμορραγία είναι εμφανής και συχνά κεραυνοβόλος και έντονη ενώ δεν γίνεται αντιληπτή η εκτεταμένη θρόμβωση των μικρών και των μεγάλων αγγείων.⁷
- Σε ασθενείς με ΔΕΠ, η αντιμετώπιση της αιμορραγίας είναι συχνά απλή και εύκολη διαδικασία, εκείνο όμως που συνήθως οδηγεί σε μη αναστρέψιμη κατάσταση και θάνατο είναι η θρόμβωση των μικρών και των μεγάλων αγγείων, γεγονός που δυσχεραίνει τη ροή του αίματος, προκαλεί ισχαιμία και καταστροφή των οργάνων.⁸

ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΤΟΥ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΥ ΤΗΣ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΙΜΟΣΤΑΣΗΣ

Αιμόσταση είναι η ανάσχεση της αιμορραγίας μετά από αγγειακό τραυματισμό.² Στην επίτευξη της αιμόστασης συμβάλλουν κυρίως η τοπική αντίδραση των αγγείων στην τραυματική βλάβη, η εξασκούμενη πίεση από το εξαγγειωμένο στους ιστούς αίμα, η εκτός του αγγείου εξωτερική μυϊκή σύσπαση, οι αλλαγές της κεντρικής και της περιφερικής ροής του αίματος, καθώς και ο σχηματισμός αιμοστατικού θρόμβου λόγω της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων και της τοπικής εναπόθεσης του ινώδους.⁹

Για τη δημιουργία του αιμοστατικού θρόμβου συμβάλλουν κυρίως:

- Το αγγειακό ενδοθήλιο
- Τα αιμοπετάλια του αίματος
- Οι παράγοντες πήξης του αίματος.¹⁰

Αγγειακός και αιμοπεταλιακός μηχανισμός

Ο μηχανισμός της αιμόστασης αρχίζει με την προσκόλληση των αιμοπεταλίων στο τραυματισμένο αγγείο και ακολουθεί σειρά μηχανισμών, το τελικό αποτέλεσμα των οποίων αποτελεί η δημιουργία του αιμοστατικού θρόμβου (Εικ. 1).^{11,12}

Οι κυριότεροι των εν λόγω μηχανισμών είναι:

- Η προσκόλληση των αιμοπεταλίων στο τραυματισμένο αγγειακό τοίχωμα



Εικόνα 1. Αιμόσταση.

- Η συσσώρευση των αιμοπεταλίων
- Η αντίδραση απελευθέρωσης-έκλυσης των αιμοπεταλιακών συστατικών, κυρίως της διφωσφορικής αδενοσίνης (ADP)
- Η ενεργοποίηση του ενδογενούς και του εξωγενούς συστήματος πήξης προς σχηματισμό ινώδους.

Το ινώδες δημιουργεί δίκτυο γύρω από το θρόμβο, το οποίο σταθεροποιείται με τη δράση του παράγοντα XIII του πλάσματος. Τελικά, επέρχεται συστολή του θρόμβου, με τη δράση της συσταλτικής πρωτεΐνης των αιμοπεταλίων –θρομβασθενίνης– και ο θρόμβος σταθεροποιείται.¹³

Η όλη επεξεργασία διενεργείται, αναλυτικά, ως εξής:¹⁴

Το κολλαγόνο, η βασική μεμβράνη και τα περί την ελαστίνη μικροϊνίδια αποτελούν τα ανατομικά στοιχεία του ενδοθηλίου πάνω στα οποία, αρχικά, προσκολλάται μικρός αριθμός αιμοπεταλίων.

Το κολλαγόνο διεγείρει τα αιμοπετάλια και απελευθερώνεται ADP, η οποία προκαλεί συσσώρευση αιμοπεταλίων. Το φαινόμενο στη συγκεκριμένη φάση της πήξης είναι αναστρέψιμο.

Ο αρχικά σχηματισθείς θρόμβος είναι ασταθής και σταθεροποιείται με τη νέα συσσώρευση αιμοπεταλίων και την απελευθέρωση αιμοπεταλιακών συστατικών, με τη βοήθεια του κολλαγόνου και της θρομβίνης, η οποία σχηματίζεται αφού ενε-

ργοποιηθεί το εξωγενές και το ενδογενές σύστημα πήξης.

Τα αιμοπεταλιακά συστατικά είναι η τριφωσφορική αδενοσίνη (ATP), η διφωσφορική αδενοσίνη (ADP), οι αγγειοδραστικές αμίνες, όπως σεροτονίνη (5-υδροξυτρυπταμίνη), η αιμοπεταλιακή φωσφολιπάση A_2 , η οποία μετατρέπει τα αιμοπεταλιακά φωσφολιπίδια σε θρομβοξάνη A_2 και στις ασταθείς προσταγλανδίνες PGG_2 και PGH_2 .

Με τη συνεργασία των μηχανισμών συσσώρευσης και απελευθέρωσης αιμοπεταλιακών συστατικών, όπως περιγράφηκε παραπάνω, επιτυγχάνεται ο σχηματισμός του αιμοπεταλιακού θρόμβου (λευκός αιμοπεταλιακός θρόμβος).

Κατά τη διάρκεια των περιγραφόμενων αντιδράσεων απελευθερώνεται ο αιμοπεταλιακός παράγοντας 3 (PF_3) (φωσφολιποπρωτεΐνη της αιμοπεταλιακής μεμβράνης), ο οποίος συμβάλλει στο μηχανισμό της πήξης και επιταχύνει το σχηματισμό του ινώδους.

Μηχανισμός της πήξης του πλάσματος

Οι παράγοντες της πήξης του πλάσματος δημιουργούν μεταξύ τους μια σειρά βιοχημικών αντιδράσεων που έχουν ως τελικό αποτέλεσμα το σχηματισμό του ινώδους (Εικ. 2).



Εικόνα 2. Σχηματική παράσταση του μηχανισμού της αιμόστασης.

Οι κλασικοί παράγοντες της πήξης του πλάσματος είναι οι εξής:

Παράγοντας I Ινωδογόνο

Παράγοντας II	Προθρομβίνη
Παράγοντας III	Θρομβοπλαστίνη
Παράγοντας IV	Ασβέστιο
Παράγοντας V	Προαξελερίνη
Παράγοντας VI	Παράγοντας Owren
Παράγοντας VII	Προκομβερτίνη
Παράγοντας VIII	Αντιαιμορροφιλική σφαιρίνη (AHG)
Παράγοντας IX	Παράγοντας Christiansen
Παράγοντας X	Παράγοντας Stuart-Prower
Παράγοντας XI	Πρόδρομη θρομβοπλαστίνη πλάσματος (PTA)
Παράγοντας XII	Παράγοντας Hageman
Παράγοντας XIII Α και Β	Παράγοντας που σταθεροποιεί το ινώδες (FSF).

ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

Η ΔΕΠ συχνά παρατηρείται σε διάφορες κλινικές διαταραχές, όπως αναφέρονται στον πίνακα 1.¹⁵

Τυχαία συμβάματα κατά την εγκυμοσύνη και τον τοκετό

Εμβολή αμνιακού υγρού

Η εμβολή αμνιακού υγρού, ευτυχώς σπάνια, είναι η βαρύτερη επιπλοκή που μπορεί να συμβεί κατά τον τοκετό. Προδιαθεσικά αίτια αποτελούν ο εργώδης τοκετός, η πρόωρη ρήξη των υμένων και η πολυτοκία. Εάν ο θάνατος δεν επέλθει εντός βραχύτατου χρονικού διαστήματος (ολίγων λεπτών), τα υπόλοιπα των περιπτώσεων εμφανίζουν μεγάλη αιμορραγία λόγω ΔΕΠ, οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια, κυκλοφορική κατέρρευση, shock.

Πρόωρη αποκόλληση του πλακούντα

Η πρόωρη αποκόλληση του πλακούντα συνοδεύεται από απελευθέρωση ενζύμων ή ιστών του πλακούντα στη μήτρα και στη συνέχεια στη μητρική κυκλοφορία που μπορεί να οδηγήσει σε ενεργοποίηση του μηχανισμού της πήξης και εκδήλωση ΔΕΠ.

Πίνακας 1. Νοσήματα, τα οποία γενικά προδιαθέτουν σε διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (ΔΕΠ).

Α. Κεραυνοβόλος ΔΕΠ

Μαιευτικά ατυχήματα

Εμβολή αμνιακού υγρού
Αποκόλληση πλακούντα
Σύνδρομο κατακράτησης νεκρού εμβρύου
Εκλαμψία
Αποβολή

Ενδαγγειακή αιμόλυση

Ασύμβατη μετάγγιση αίματος
Μαζική μετάγγιση αίματος
Περιορισμένη αιμόλυση

Σηψαιμία

Gram-αρνητικά μικρόβια (ενδοτοξίνες)
Gram-θετικά μικρόβια (μουκοπολυσακχαρίτες)

Ιαίμια

HIV
Ηπατίτιδες
Κυτταρομεγαλοϊός
Ανεμοβλογιά

Μεταστατικός καρκίνος

Λευχαιμία

Εγκαύματα

Συνθλιπτικές κακώσεις και νέκρωση ιστών

Τραύματα

Οξεία ηπατική νόσος

Προσθετικά μηχανήματα

LeVeen shunts

Αγγειακά νοσήματα

Β. Ήπια ΔΕΠ

Καρδιαγγειακά νοσήματα

Αυτοάνοσα νοσήματα

Διαταραχές νεφρικής λειτουργίας

Αιματολογικά νοσήματα

Φλεγμονώδη νοσήματα

Προέρχεται από Λοΐζου Κ, 2000

Κατακράτηση νεκρού εμβρύου

Στο σύνδρομο κατακράτησης νεκρού εμβρύου, η συχνότητα εμφάνισης ΔΕΠ εγγίζει το 50%, στην περίπτωση κατά την οποία το νεκρό έμβρυο παραμένει εντός της μήτρας περισσότερο από 4–5 εβδομάδες.

Στην περίπτωση αυτή, ο νεκρωθείς εμβρυϊκός

ιστός και τα ένζυμα απελευθερώνονται στη μήτρα και στη συνέχεια στη μητρική κυκλοφορία και ενεργούν σε διάφορους υποδοχείς για να ενεργοποιήσουν τους προ-πηκτικούς και τους ινωδολυτικούς μηχανισμούς και να προκαλέσουν κεραυνοβόλο ΔΕΠ (χρονία εκ καταναλώσεως διαταραχή).

Ατονία της μήτρας

Η ατονία της μήτρας είναι μια επιπλοκή που μπορεί να συμβεί κατά τη διάρκεια ενός τοκετού μετά από την έξοδο του πλακούντα. Η ατονία συνοδεύεται από μεγάλη και κεραυνοβόλο αιμορραγία, η οποία συνυπάρχει σχεδόν πάντοτε από ΔΕΠ ανάλογης βαρύτητας.

Εκλαμψία

Στην εκλαμψία, η ΔΕΠ είναι ελαφράς μορφής, εντοπίζεται σε όργανα της νεφρικής και της πλακουντιακής κυκλοφορίας και είναι αντιρροπούμενη. Ωστόσο, σε ποσοστό 10–15% των περιπτώσεων η εξέλιξη μπορεί να καταστεί συστηματική και κεραυνοβόλος.

Σηπτική έκτρωση

Είναι ενδομήτρια φλεγμονή, η οποία οφείλεται κυρίως σε Gram-αρνητικούς μικροοργανισμούς και είναι επακόλουθο αποτυχημένης τεχνικής χειρουργικής ή επιμόλυνσης μετά από αυτόματη ρήξη των υμένων, με αποτέλεσμα την κατακράτηση του σηπτικού περιεχομένου της μήτρας. Οι ενδοτοξίνες που παράγονται από τα Gram-αρνητικά βακτηρίδια ενεργοποιούν τους προ-πηκτικούς μηχανισμούς και εμφανίζεται ΔΕΠ.

Φυσιολογικός τοκετός

Εκτός των ανωτέρω μαιευτικών παθολογικών περιπτώσεων, το σύνδρομο της ΔΕΠ μπορεί να εμφανιστεί ακόμη και σε φυσιολογικό τοκετό. Χαρακτηριστικό σύμπτωμα της ΔΕΠ είναι η αιμορραγία από τα γεννητικά όργανα (μήτρα). Αυτή μπορεί να λάβει χώρα και σε άλλα όργανα όπως στους πνεύμονες, στο πεπτικό σύστημα, στη ρίνα, στο ουροποιητικό σύστημα, στα ούλα

και στα περιφερικά αγγεία του δέρματος. Η αιμορραγία εμφανίζεται συνήθως αμέσως μετά από τον τοκετό ή κατά τη διάρκεια αυτού, ενώ είναι σπάνια η εκδήλωσή της πριν από τον τοκετό ή κατά την κύηση.

Ενδαγγειακή αιμόλυση

Η ενδαγγειακή αιμόλυση οποιασδήποτε αιτιολογίας αποτελεί αιτία ΔΕΠ. Κατά την αιμόλυση, η απελευθέρωση ADP από τα ερυθρά αιμοσφαίρια ή φωσφολιποπρωτεϊνών της μεμβράνης των ερυθρών, ενεργοποιεί τον προ-πηκτικό μηχανισμό ενώ ο συνδυασμός αυτών μπορεί να είναι υπεύθυνος για τη ΔΕΠ.

Σηψαιμία

Η σηψαιμία συνοδεύεται συχνά από ΔΕΠ.¹⁶ Ο μηνιγγιτιδόκοκκος και οι Gram-αρνητικοί μικροοργανισμοί συσχετίστηκαν με τη ΔΕΠ. Η ενδοτοξίνη (λιποσακχαρίδιο του βακτηριακού τοιχώματος) ενεργοποιεί τον παράγοντα XII σε XIIa, προκαλεί αντίδραση απόδοσης των αιμοπεταλίων, δημιουργεί ενδοθηλιακή εσχαροποίηση με περαιτέρω ενεργοποίηση του παράγοντα XII σε XIIa ή του XI σε XIa και απελευθερώνει προπηκτικές ουσίες κοκκιοκυττάρων.

Η ενδοτοξίνη επίσης προκαλεί την έκλυση TNF-α (tumor necrosis factor), ιντερλευκίνης-1(IL-1) και την ενεργοποίηση του συμπληρώματος που όλα οδηγούν σε ενδοθηλιακή βλάβη, ρήξη, ενδοθηλιακή διαπερατότητα και βλάβη πολλών οργάνων. Επίσης, παρατηρήθηκε ότι πολλοί Gram-θετικοί μικροοργανισμοί συσχετίζονται με ΔΕΠ.

Ιαιμίες

Πολλές ιαιμίες, περιλαμβανομένης και της HIV-λοίμωξης συσχετίζονται με ΔΕΠ. Οι πλέον συνήθεις είναι οι λοιμώξεις από ανεμοβλογιά, ηπατίτιδα ή κυτταρομεγαλοϊό.

Οι μηχανισμοί που την προκαλούν δεν είναι σαφείς αλλά μπορεί να αφορούν στη συσχετιζόμενη με αντίδραση αντιγόνου-αντισώματος ενεργοποίηση του παράγοντα XII, σε αντίδρα-

ση απελευθέρωσης των αιμοπεταλίων (release reaction) ή σε ενδοθηλιακή εσχαροποίηση, με επακόλουθο την αποκάλυψη του υπενδοθηλιακού κολλαγόνου και της βασικής μεμβράνης.

Εκτός των προαναφερθεισών αιμιών, η ενδο-ηπατική ή η εξωηπατική χολόσταση, ιδίως όταν παραταθεί >5 ημερών μπορεί να συνοδεύεται από ΔΕΠ.

Κακοήθεις όγκοι

Η ΔΕΠ είναι συνήθης σε καρκίνους, η οποία τις περισσότερες φορές επιβεβαιώνεται εργαστηριακά αλλά ενδέχεται να μην εκδηλωθεί κλινικά.

Αιματολογικές διαταραχές

Αιματολογικές διαταραχές επίσης συσχετίζονται με ΔΕΠ, όπως μυελοϋπερπλαστικά σύνδρομα. Ασθενείς με παροξυσμική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία μπορεί να παρουσιάζουν ΔΕΠ είτε υπό μορφή θρόμβωσης είτε εμβολής.

Μεταβολικές ανωμαλίες

Μεταβολικές ανωμαλίες όπως η οξέωση έχουν ενοχοποιηθεί ως αιτίες ΔΕΠ. Η οξέωση έχει παρατηρηθεί ότι πυροδοτεί την ενεργοποίηση του μηχανισμού της πήξης δημιουργώντας ενδοθηλιακή εσχαροποίηση, η οποία βοηθά την ενεργοποίηση των παραγόντων XII, XI και την αντίδραση απόδοσης των αιμοπεταλίων.

Πρόσφατες μελέτες ενοχοποιούν την απελευθέρωση κυττοκίνης για την έναρξη της ΔΕΠ. Σίγουρα, η απελευθέρωση TNF, IL-1, IL-6 και IF-1 έχει βρεθεί ότι συμμετέχει στην εκδήλωση του ΔΕΠ.

Εκτεταμένα εγκαύματα

Ασθενείς με εκτεταμένα εγκαύματα αναπτύσσουν συχνά ΔΕΠ με διάφορους μηχανισμούς, όπως η μικροαιμόλυση (βλέπε ανωτέρω ενδαγγειακή αιμόλυση) ή η είσοδος ιστικών ουσιών ή ενζύμων στην κυκλοφορία.

Με τους ίδιους μηχανισμούς, κάθε ασθενής με εκτεταμένο συνθλιπτικό τραύμα και συνοδό

νέκρωση μπορεί να εμφανίσει ΔΕΠ.

Συγκεκριμένες αγγειακές διαταραχές

Το σύνδρομο Kasabach-Merritt αποτελεί συνδυασμό γιγαντιαίων σπαραγγωδών αιμαγγειωμάτων και ΔΕΠ. Ποσοστό περίπου 25% των ασθενών με σπαραγγώδη αιμαγγειώματα εμφανίζουν αντιρροπούμενη ΔΕΠ, η οποία όμως μπορεί να εξελιχθεί σε κεραυνοβόλο χωρίς συγκεκριμένη αιτία. Περίπου το 50% των ασθενών με κληρονομική αιμορραγική τηλεαγγειεκτασία παρουσιάζουν αντιρροπούμενη ΔΕΠ που ενδέχεται να εξελιχθεί σε κεραυνοβόλο.

Άτομα με σύνδρομο Raynaud, διαβητική αγγειοπάθεια με σύνδρομο Leriche μπορεί να παρουσιάσουν αντιρροπούμενη ή κεραυνοβόλο ΔΕΠ.

Αγγειακές νόσοι εξαιτίας κολλαγόνωσης μπορεί να παρουσιάσουν ΔΕΠ, η οποία συνήθως είναι αντιρροπούμενη. Τέτοιες μορφές εμφανίζονται σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, συστηματικό ερυθρεματώδη λύκο, σύνδρομο Sjögren, μυοδερματίτιδα και σκληροδερμία.

Χρόνιες φλεγμονώδεις διαταραχές

Χρόνιες φλεγμονώδεις διαταραχές όπως η σαρκοειδωση, η νόσος του Crohn και η ελκώδης κολίτιδα μπορεί να συσχετίζονται με αντιρροπούμενη ή κεραυνοβόλο ΔΕΠ.

Καρδιακές νόσοι

Οι μηχανισμοί πρόκλησης του συνδρόμου των καρδιακών νόσων που σχετίζονται με ΔΕΠ δεν είναι σαφείς και πιθανόν να σχετίζονται με το shock, την υποξία και την οξέωση.

Οι προσθετικές βαλβίδες, οι ενδοαορτικές συσκευές, η αναστόμωση με βαλβίδα LeVeen ή η Denver σε περιτοναιοφλεβική ή πλευροφλεβική αναστόμωση μπορεί να προκαλέσουν γενικευμένη ΔΕΠ.

Πολλές ακόμη διαταραχές, όπως αλλεργική αγγειίτιδα, πορφύρα, Henoch-Schoenlein, σαρκοειδωση, αμυλοείδωση, AIDS συσχετίζονται με ΔΕΠ.

D-διμερή. Επίσης, μπορεί να ενεργοποιήσει το συμπλήρωμα. Η ενεργοποίηση του συμπληρώματος αυξάνει τη διαπερατότητα των αγγείων και οδηγεί σε υπόταση και shock. Αύξηση της PAI-1 μειώνει την ινωδόλυση και επιτείνει τη θρόμβωση.

Τέλος, η ενεργοποίηση του μηχανισμού της κινίνης αποτελεί σημαντικό παράγοντα στην εξέλιξη της ΔΕΠ.²⁶

Συμπερασματικά, μπορεί να λεχθεί ότι η ΔΕΠ συνοδεύεται πάντοτε από:

- Ενεργοποίηση του προ-πηκτικού μηχανισμού
- Ενεργοποίηση του ινωδολυτικού μηχανισμού
- Κατανάλωση των φυσικών αναστολέων
- Απελευθέρωση κυττοκίνης
- Κυτταρική ενεργοποίηση
- Βλάβη του τελικού οργάνου.

ΚΛΙΝΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Προειδοποιητικά στοιχεία υποψίας ΔΕΠ είναι η εμφάνιση στο δέρμα πετεχειών, πορφύρας, αιμορραγικών πομφόλυγων, ρινορραγίας, ουλορραγίας, κυάνωση των άκρων, υπόταση, οξέωση, πρωτεϊνουρία, υποξία, αιμορραγία τραυμάτων. Ιδιαίτερα η διάχυτη τριχοειδική αιμορραγία από χειρουργική ή τραυματική επιφάνεια, από σημεία φλεβοκεντήσεων, τα υποδόρια αιματώματα και η διάχυτη κατά βάθος αιμορραγία των ιστών αποτελεί συνήθως και το χαρακτηριστικό εύρημα.²⁷

Συνήθως, ο ασθενής αιμορραγεί από διαφορετικά και άσχετα μεταξύ τους σημεία. Θρόμβωση μικροαγγειακή ή και μεγάλων αγγείων μπορεί να δημιουργηθεί χωρίς να είναι αρχικά, κλινικά εμφανής.²⁸

Όργανα με μεγάλο κίνδυνο θρόμβωσης είναι η καρδιά, οι πνεύμονες, οι νεφροί, το ήπαρ και το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ).¹¹

Σε μια αντιρροπούμενη ΔΕΠ εμφανίζεται μικρή αιμορραγία και μικρές διάχυτες θρομβώσεις, που όμως αντιρροπούνται από την αυξημένη αντικατάσταση των στοιχείων του αίματος, γι' αυτό οι περισσότερες εργαστηριακές εξετάσεις είναι σχεδόν φυσιολογικές, εκτός από την παρουσία των προϊόντων αποδομής του ινώδους (FDP)

στο αίμα.²⁹

Σε οξεία ΔΕΠ, η αιμορραγία είναι κατακλυσμιαία, κεραυνοβόλος και σε λίγο χρονικό διάστημα καταλήγει σε θάνατο.³⁰

Η αιμορραγία, η οποία παρατείνεται μετά από έναν τοκετό –φυσιολογικό ή μη– και έχουν αποκλειστεί μαιευτικά αίτια (ρήξη μήτρας, κόλπου, θόλου, κατακράτηση τμήματος πλακούντα) οφείλεται συχνά σε ΔΕΠ.

Η αιμορραγία μπορεί να αντιμετωπιστεί με επιτυχία, ενώ η θρόμβωση συχνά προκαλεί βλάβη του τελικού οργάνου με μη αναστρέψιμες ισχαιμικές μεταβολές που οδηγούν σε παθολογική κατάσταση και θάνατο.

Οι παράγοντες που βοηθούν στην επιτάχυνση της ΔΕΠ είναι:

- Αγγειοκινητικές αντιδράσεις που συνοδεύονται από αυξημένες κατεχολαμίνες, οξέωση και προοδευτική αγγειοσύσπαση
- Χρήση εξωγενών γλυκοκορτικοειδών ή ενδογενούς παραγωγή ACTH. Γι' αυτό, η χρήση στεροειδών στους εν λόγω ασθενείς πρέπει να συνοδεύεται από πολύ προσεκτική σκέψη
- Δυσχέρεια της Δ.Ε. κάθαρσης στην κυκλοφορία διαλυτών μονομερών του ινώδους ή ενεργοποιημένων παραγόντων της πήξης που οφείλεται στην εναπόθεση ινικής και τη χρήση στεροειδών.

Οι παραπάνω μηχανισμοί και οι μεταξύ τους αλληλεπιδράσεις οδηγούν σε επιτάχυνση της ΔΕΠ, βλάβη του τελικού οργάνου και θάνατο.^{6,31}

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Η βαρύτητα του συνδρόμου εξαρτάται από την έκταση της όλης εξεργασίας και τη δυνατότητα των αμυντικών μηχανισμών του οργανισμού.¹¹ Έχει μεγάλη σημασία να είναι γνωστό το στάδιο εξέλιξης του συνδρόμου για τη σωστή αντιμετώπισή του. Η διάγνωση είναι συνάρτηση της κλινικής εικόνας των εργαστηριακών ευρημάτων και της πείρας του θεράποντα ιατρού.^{32,33}

Μεγάλη σημασία έχει για τη σωτηρία του ασθενούς να τεθεί έγκαιρα η υποψία του συνδρόμου

και να εφαρμοστούν οι δοκιμασίες ανίχνευσης που θεωρούνται αναγκαίες για τη διάγνωση.^{34,35}

Βασικές διαδικασίες ανίχνευσης διαταραχής της αιμόστασης

Οι βασικές διαδικασίες για την ανίχνευση της διαταραχής της αιμόστασης περιλαμβάνουν τα εξής:

- Αρίθμηση αιμοπεταλίων
- Συστολή θρόμβου
- Χρόνο προθρομβίνης (PT)
- Χρόνο ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (αPTT)
- Μέτρηση ινωδογόνου
- Χρόνο λύσης ευσφαιρινών-ινωδύλωση
- Προσδιορισμό FDP, DD
- Προσδιορισμό AT-III, PC
- Δοκιμασίες παράπηξης (ενδεικτικές ΔΕΠ)
 - Αιθανόλη
 - Θεική πρωταμίνη.

Η λεπτομερέστερη διερεύνηση του συνδρόμου περιορίζεται σε ειδικά κέντρα πηξιολογίας όπου ο εξειδικευμένος εργαστηριακός έλεγχος περιλαμβάνει τέσσερις ομάδες δοκιμασιών, που είναι οι ακόλουθες:³⁶

Εξειδικευμένες δοκιμασίες

1η ομάδα: Δοκιμασίες ενδεικτικές της ενεργοποίησης του προ-πηκτικού μηχανισμού

- Αυξημένα τεμάχια 1+2 της προθρομβίνης (fragment 1+2)
- Αυξημένα ινοπεπτίδια A+B
- Αυξημένο σύμπλεγμα θρομβίνης-αντιθρομβίνης (TAT)
- Αυξημένα D-διμερή.

2η ομάδα: Δοκιμασίες ενδεικτικές της ενεργοποίησης του ινωδολυτικού μηχανισμού

- Αυξημένα D-διμερή
- Αυξημένα FDP
- Αυξημένη πλασμίνη
- Αυξημένο σύμπλεγμα πλασμίνης-αντιπλασμίνης (PAP).

3η ομάδα: Δοκιμασίες ενδεικτικές της κατάλυσης των φυσικών αναστολέων

- Μειωμένη AT-III
- Μειωμένη α₂-αντιπλασμίνη
- Μειωμένος συμπαράγοντας II της ηπαρίνης
- Μειωμένη PrC και PrS
- Αυξημένο TAT
- Αυξημένο PAP.

4η ομάδα: Δοκιμασίες ενδεικτικές της καταστροφής του οργάνου.

- Αυξημένη LDH
- Αυξημένη κρεατινίνη
- Μειωμένο PH
- Μειωμένο ΡΑΟ₂.

Για τις ομάδες 1, 2 και 3 αρκεί μία μόνο παθολογική δοκιμασία, ενώ για την ομάδα 4 απαιτούνται δύο δοκιμασίες για την εργαστηριακή διάγνωση της ΔΕΠ.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Οξεία διάχυτη ενδαγγειακή πήξη

Επειδή η ΔΕΠ είναι επιπλοκή ορισμένων παθολογικών καταστάσεων όπως έχει περιγραφεί, σκόπιμη θεωρείται η αντιμετώπιση της πρωτοπαθούς νόσου η οποία αποτελεί την πηγή του προπηκτικού ερεθίσματος και παράλληλα η φροντίδα βασικών παραγόντων διατήρησης της ζωής, όπως είναι η ισορροπία των υγρών, των ηλεκτρολυτών και η επαρκής οξυγόνωση.³⁷⁻³⁹

Για την αντιμετώπιση της ΔΕΠ ως επιπλοκή βασιική συνιστάται η εφαρμογή επιθετικής θεραπείας, με σκοπό την αναστροφή ή την εξουδετέρωση της πρωτοπαθούς νόσου. Για παράδειγμα, η κατάλληλη αντιβιοτική θεραπεία σε ορισμένες λοιμώξεις μπορεί να επιφέρει αυτόματη αναστροφή της ΔΕΠ χωρίς επιπλέον ειδική θεραπεία. Η επιβεβαίωση της αναστροφής θα πραγματοποιηθεί με τον κλινικό και τον εργαστηριακό έλεγχο μέσω των screening tests.^{40,41}

Σε ασθενείς, στους οποίους η πρωτοπαθής νόσος δεν διορθώνεται τόσο εύκολα ή στις περιπτώσεις όπου το σύνδρομο ΔΕΠ συνεχίζει παρά την κατάλληλη φαινομενική αντιμετώπιση θα απαιτηθεί ειδική θεραπεία.⁴²

Η γενική σκέψη στρέφεται στον περιορισμό

και τελικά στην εξουδετέρωση της παραγωγής θρομβίνης, καθώς και στην αντικατάσταση των συστατικών του αίματος, η έλλειψη των οποίων μπορεί να οξύνει την αιμορραγική τάση ή να ελαττώσει τη φυσιολογική αντιπηκτική απάντηση, ρυθμίζοντας ενδογενώς την παραγωγή θρομβίνης.⁴³

Είναι σαφές ότι η απομάκρυνση του προπηκτικού ερεθίσματος επηρεάζει το βαθμό παραγωγής θρομβίνης. Συνεπώς, αυτός θα πρέπει να είναι ο στόχος της θεραπείας όπου αυτό είναι δυνατό. Πολλές φορές, αυτό μπορεί να επιτευχθεί μόνο με χειρουργική επέμβαση ή με επιθετική θεραπεία υποκατάστασης συστατικών του αίματος για να αναστραφεί η υπόταση ή η αναιμία.⁴⁴

Η χρήση της ηπαρίνης για τον περιορισμό της πηκτικής δράσης της θρομβίνης είναι αμφισβητούμενη. Υπάρχουν πολλές αναφορές όσον αφορά στην επιτυχή χρήση της. Για παράδειγμα, η κεραυνοβόλος πορφύρα, μια κεραυνοβόλος και θανατηφόρος μορφή της έχει αποδειχθεί πολύ ανταποκρίσιμη στην ηπαρίνη.⁴⁵

Στη συνέχεια, η εμπειρία από τη χρήση της σε άλλες μορφές οξείας ΔΕΠ αφενός έχει υποστηριχθεί από αρκετούς, αφετέρου έχει απορριφθεί από άλλους. Μία από τις μεγαλύτερες δυσκολίες είναι η απουσία κατάλληλων μέσων για τον καθορισμό της δοσολογίας.

Σε κανονικές συνθήκες, οι ασθενείς υπό ηπαρίνη ελέγχονται εργαστηριακά με aPTT και κλινικά με έλεγχο για τυχόν αιμορραγία, που θα σήμαινε υπερδοσολογία.⁴⁶ Σε ασθενείς με ΔΕΠ, δεν είναι εφικτή κάποια από τις δύο προσεγγίσεις επειδή οι δοκιμασίες είναι ήδη παθολογικές και η αιτιολόγηση της χρήσης ηπαρίνης συνδέεται συνήθως με υπάρχουσα μεγάλη αιμορραγία. Σκόπιμο είναι να ληφθεί υπόψη η χρήση της ηπαρίνης στους ασθενείς εκείνους, όπου η πηγή προπηκτικού ερεθίσματος δεν μπορεί να περιοριστεί εύκολα ή όπου η εξέλιξη του συνδρόμου είναι τόσο ραγδαία ώστε η θεραπεία υποκατάστασης δεν είναι δυνατό να συμβαδίσει με την απώλεια του αίματος λόγω μεγάλης αιμορραγίας.

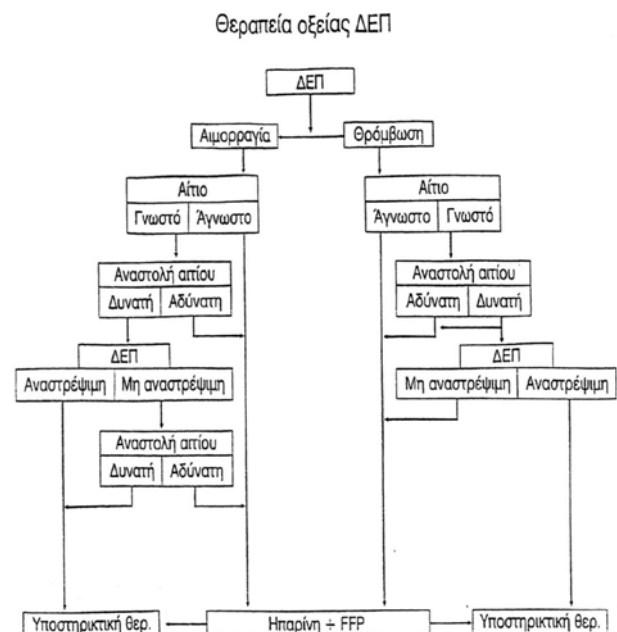
Σήμερα, ως εναλλακτική προσέγγιση στη θε-

ραπεία που αποσκοπεί στην αναστολή της δράσης της θρομβίνης υπάρχει πολύ ενδιαφέρον για τη θεραπεία υποκατάστασης με συμπυκνωμένα σκευάσματα πρωτεΐνης C. Αυτή η σκέψη βασίζεται στο γεγονός ότι η PC ενεργοποιείται και καταναλώνεται κατά τη ΔΕΠ και δεδομένου του βασικού φυσιολογικού ρόλου της ως αναστολέα της πήξης μπορεί να καταστεί ευεργετική.

Με το ίδιο σκεπτικό, η έλλειψη ΑΤΙΙΙ που παρατηρείται σε ασθενείς με ΔΕΠ μπορεί να οδηγήσει στη σκέψη να χορηγηθεί θεραπεία υποκατάστασης με συμπυκνωμένα σκευάσματα ΑΤΙΙΙ.

Η αντικατάσταση των παραγόντων V, VII και ινωδογόνου με τη χρήση FFP ή κρυοκαθιζήματος είναι σαφώς αναγκαία για τον ασθενή με μεγάλη αιμορραγία και με μεγάλη κατανάλωση των συγκεκριμένων παραγόντων.

Παρ' όλα αυτά, η εν λόγω θεραπεία δεν είναι χωρίς αμφισβητήσεις και διαφωνίες.^{47,48} Οι διαφωνίες σχετίζονται με την ανησυχία ότι το αποτέλεσμα υποκατάστασης των παραπάνω παραγόντων θα αποτελέσει την «τροφοδότηση φωτιάς», εννοώντας ότι η υποπηκτική κατάσταση που προκαλεί η ΔΕΠ προστατεύει το άτομο από το σχηματισμό



Εικόνα 4. Απεικόνιση βημάτων θεραπείας της διάσπαρτης ενδαγγειακής πήξης (προέρχεται από Λοΐζου Κ⁹).

θρομβίνης. Αλλά και αυτή η άποψη αμφισβητείται για μια επικίνδυνη αιμορραγική διάθεση.

Σήμερα, η τάση αφορά σε θεραπεία υποκατάστασης μετά από την έναρξη αντιπηκτικής αγωγής με ηπαρίνη. Τα βήματα που ακολουθούνται στη θεραπεία της ΔΕΠ φαίνονται στην εικόνα 4. Δεν πρέπει να λησμονείται ότι η γενική θνησιμότητα της ΔΕΠ είναι πολύ υψηλή παρά τις σημαντικές προόδους στη ΜΕΘ, τον έλεγχο των μολύνσεων κ.λπ.⁴⁹

Χρόνια διάχυτη ενδαγγειακή πήξη

Οι ασθενείς με εργαστηριακά μόνο δεδομένα ΔΕΠ σπάνια χρήζουν θεραπείας. Η προληπτική χορήγηση μικρών δόσεων ηπαρίνης προλαμβάνει τις θρομβωτικές και τις αιμορραγικές εκδηλώσεις. Η αντιϊνωδολυτική θεραπεία αντενδείκνυται στις συγκεκριμένες περιπτώσεις, επειδή είναι πιθανόν να μετατρέψει μια λανθάνουσα κλινική κατάσταση σε ενεργό θρομβωτική νόσο.^{50,51}

ABSTRACT

Disseminated intravascular coagulation

X. Mandakas,¹ C. Sofoudis,² P. Diamantopoulos,³ E. Halkia⁴

¹Laboratory of Forensic Medicine and Toxicology, School of Medicine, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, ²Second Department of Obstetrics and Gynecology, University of Athens, "Aretaeio" Hospital, Athens, ³Breast Unit, ⁴Department of Gynecology, "Metaxa" Regional General Anticancer Hospital, Piraeus, Greece

Disseminated intravascular coagulation (DIC) is characterized by systemic activation of blood coagulation, which occurs under a variety of clinical conditions including sepsis, trauma, malignancy and obstetric disorders. The clinical expression varies and may be manifested by laboratory abnormalities alone or in combination with hemorrhagic and thrombotic complications. The most frequent laboratory abnormalities reported include: elevated fibrin degeneration products (FDP), prolonged prothrombin time (PT), partial thromboplastin time (aPTT), thrombin time and low fibrinogen. Disseminated intravascular coagulation remains an important and potentially life-threatening complication of severe diseases and states. Early diagnosis is vital for the success of the treatment and in severely ill patients, the possibility of DIC should always be kept in mind in order to detect early signs and initiate treatment as soon as possible.

KEY WORDS: Coagulation, plated cells, thrombosis

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Levi M, de Jonge E, van der Poll T et al. Disseminated intravascular coagulation (DIC). *Thromb Haemost* 1999, 82:695–705
2. Levi M, de Jonge E, van der Poll T et al. Novel approaches to the management of disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med* 2000, 28(Suppl 9):20–24
3. Penka M, Buliková A, Matýšková M et al. *Disseminated intravascular coagulation (DIC)*. Grada Publishing, Praha, 2003:25–26
4. Seligsohn U. Disseminated intravascular coagulation. In: Beutler E, Coller BS, Lichtman MA et al (eds). *Williams hematology*. 6th ed. McGraw-Hill Co, New York, 2001:1677–1695
5. Toh CH, Dennis M. Disseminated intravascular coagulation: Old disease, new hope. *Br Med J* 2003, 327:974–977
6. Wada H. Disseminated intravascular coagulation (DIC). *Rinsho Ketsueki* 2004, 45:1233–1240
7. Inthorn D, Hoffman JN. Gerinnungsstörungen bei Sepsis. *Haemostaseologie* 2000, 20:117–123
8. Levi M, de Jonge E, Meijers J. The diagnosis of disseminated intravascular coagulation. *Blood Rev* 2002, 16:217–223
9. Λοϊζου Κ. *Διάσπαρτη ενδαγγειακή πήξη*. Μη-

- χανισμός – Κλινική εικόνα-θεραπεία. Ελληνική Αιματολογική Εταιρεία. Τμήμα Αιμόστασης (με συμμετοχή ιατρών ΜΕΘ Νοσοκομείων Αττικής). Ημερίδα 1999:45–51
10. Μανδαλάκη-Γιαννιτσιώτη Τ. Μηχανισμός αιμόστασης - Αιμορραγικά σύνδρομα. Κλινικά Φροντιστήρια - Αιμορραγικά σύνδρομα-σύγχρονη αντιμετώπιση. Αθήνα, 2000, 12:11–42
 11. Mammen EF. Disseminated intravascular coagulation (DIC). *Clin Lab Sci* 2000, 13:239–245
 12. Slofstra SH, Spek CA, ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. *Hematol J* 2003, 4:295–302
 13. Levi M, ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med* 1999, 341:586–592
 14. Μανδαλάκη-Γιαννιτσιώτη Τ. Μηχανισμός αιμόστασης – Γενικές αρχές – Βασικές έννοιες. Ελληνική Αιματολογική Εταιρεία. Τμήμα Αιμόστασης (με συμμετοχή ιατρών ΜΕΘ Νοσοκομείων Αττικής). Ημερίδα 1999:12–18
 15. Riede UN, Schaefer HE, Werner M. *Allgemeine und spezielle Pathologie*. Thieme Verlag, 1995
 16. Zeerleder S, Hack CE, Willemin WA. Disseminated intravascular coagulation in sepsis. *Chest* 2005, 128:2864–2875
 17. Bick RL. Disseminated intravascular coagulation: Pathophysiological mechanisms and manifestations. *Semin Thromb Hemost* 1998, 24:3–18
 18. Bakhshi S, Arya LS. Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation. *Indian Pediatr* 2003, 40:721–730
 19. Bakhshi S, Arya LS. Etiopathophysiology of disseminated intravascular coagulation. *J Assoc Physicians India* 2003, 51:796–800
 20. Ten Cate H. Pathiophysiology of disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med* 2000, 28(Suppl 9):S9–S11
 21. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003, 348:138–150
 22. Bick RL. Disseminated intravascular coagulation: A review of etiology, pathophysiology, diagnosis and management: Guidelines for care. *Clin Appl Thromb Hemost* 2002, 8:1–31
 23. Asakura H, Hayashi T, Kobayashi T. Variety of pathogenesis, clinical manifestation and classification of disseminated intravascular coagulation. *Rinsho Ketsueki* 2010, 51:12–19
 24. Bick RL. Disseminated intravascular coagulation. Current concepts of etiology, pathophysiology, diagnosis and treatment. *Hematol Oncol Clin North Am* 2003, 17:149–176
 25. Ten Cate H, Timmerman JJ, Levi M. The pathophysiology of disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* 1999, 82:713–717
 26. Bick RL. Disseminated intravascular coagulation. Clinical and pathophysiological mechanisms and manifestations. In: *Plenary lectures: Haemostasis*. 15th International Congress on Thrombosis, Antalya, Turkey, 1998:209–230
 27. Müller-Berghaus G, ten Cate H, Levi M. Disseminated intravascular coagulation: Clinical spectrum and established as well as new diagnostic approaches. *Thromb Haemost* 1999, 82:706–712
 28. Levi M, Toh CH, Trachil J et al. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol* 2009, 145:24–33
 29. Bick RL. Disseminated intravascular coagulation: Objective clinical and laboratory diagnosis, treatment and assessment of therapeutic response. *Semin Thromb Hemost* 1996, 22:69–88
 30. El-Nawawy A, Abbassy AA, El-Bordiny M et al. Evaluation of early detection and management of disseminated intravascular coagulation among Alexandria University pediatric intensive care patients. *J Trop Pediatr* 2004, 50:339–347
 31. Vincent JL, de Backer D. Does disseminated intravascular coagulation lead to multiple organ failure? *Crit Care Clin* 2005, 21:469–477
 32. Τσεβρένης ΒΙ. Εργαστηριακή διερεύνηση διάχυτης ενδαγγειακής πήξης (ΔΕΠ). Ελληνική Αιματολογική Εταιρεία. Τμήμα Αιμόστασης (με συμμετοχή ιατρών ΜΕΘ Νοσοκομείων Αττικής). Ημερίδα 1999:51–64
 33. Maxson JH. Management of disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2000, 12:341–352

34. Zabolotskikh IB, Sinkov SV, Averianova LE. Disseminated intravascular coagulation: Diagnosis and intensive care. *Anesteziol Reanimatol* 2007, (2):71–75
35. Norman KE. Alternative treatments for disseminated intravascular coagulation. *Timely Top Med Cardiovasc Dis* 2004, 8:E6
36. Levi M, de Jonge E, Meijers J. The diagnosis of disseminated intravascular coagulation. *Blood Rev* 2002, 16:217–223
37. Baglin T. Disseminated intravascular coagulation: Diagnosis and treatment. *Br Med J* 1996, 312:683–687
38. Labelle CA, Kitchens CS. Disseminated intravascular coagulation: Treat the cause, not the lab values. *Cleve Clin J Med* 2005, 72:377–378, 383–385
39. Koyama T. Treatment of disseminated intravascular coagulation. *Rinsho Ketsueki* 2010, 51:52–56
40. Levi M. Disseminated intravascular coagulation: What's new. *Crit Care Clin* 2005, 21:449–467
41. Yu M, Nardella A, Pechet L. Screening tests of disseminated intravascular coagulation: Guidelines for rapid and specific laboratory diagnosis. *Crit Care Med* 2000, 28:1777–1780
42. Levi M. Current understanding of disseminated intravascular coagulation. *Br J Haematol* 2004, 124:567–576
43. Franchini M, Manzato F. Update on the treatment of disseminated intravascular coagulation. *Hematology* 2004, 9:81–85
44. Levi M, de Jonge E, van der Poll T. New treatment strategies for disseminated intravascular coagulation based on current understanding of the pathophysiology. *Ann Med* 2004, 36:41–49
45. Klein HG, Bell WR. Disseminated intravascular coagulation during heparin therapy. *Ann Intern Med* 1974, 80:477–481
46. Lasch HG, Heene DH. Heparin therapy of diffuse intravascular coagulation. *Thromb Diath Haemorrh* 1975, 33:105–106
47. Kanno M, Nakamura S, Asakura H. Disseminated intravascular coagulation (DIC). *Nippon Rinsho* 2001, 59(Suppl 7):477–483
48. Udvardy M. Disseminated intravascular coagulation (DIC). *Orv Hetil* 2001, 142:2243–2250
49. Riewald M, Riess H. Treatment options for clinically recognized disseminated intravascular coagulation. *Semin Thromb Hemost* 1998, 24:53–59
50. Owen CA Jr, Bowie EJ. Chronic intravascular coagulation syndromes. A summary. *Mayo Clin Proc* 1974, 49:673–679
51. Diskin CJ, Weitberg AB. Minidose heparin therapy: Treatment of chronic intravascular coagulation syndrome. *Arch Intern Med* 1980, 140:263–266

Καρκίνος του μαστού στους άνδρες Δεκαετής εμπειρία

Ν. Τσαπραλής, Α. Αντώνοβα, Δ. Τσιρώνης, Γ. Μανίφικος,
Γ. Κίνογλου, Ε. Παναγόπουλος

Δ' Χειρουργική Κλινική, Αντικαρκινικό-Ογκολογικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ο Άγιος Σάββας», Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο καρκίνος του μαστού στον άνδρα αποτελεί ένα σπάνιο νόσημα που εμφανίζεται με συχνότητα 1% σε σχέση με τις γυναίκες. Τη χρονική περίοδο 2000–2010 στην Κλινική μας αντιμετωπίστηκαν 23 άνδρες ασθενείς με καρκίνο του μαστού. Οι μέθοδοι που εφαρμόστηκαν για τη θεραπεία τους ήταν η χειρουργική αντιμετώπιση, η μετεγχειρητική (adjuvant) χημειοθεραπεία, η ακτινοθεραπεία και η ορμονοθεραπεία. Από τους 23 ασθενείς, που χειρουργήθηκαν στη συγκεκριμένη κλινική, 13 ασθενείς ζουν έως σήμερα. Δύο ασθενείς απεβίωσαν από αίτια, ανεξάρτητα του καρκίνου του μαστού, ενώ 5 ασθενείς απεβίωσαν λόγω παρουσίας απομακρυσμένης μεταστατικής νόσου. Είναι γεγονός ότι η προσεκτική κλινική προσέγγιση από ειδικό ιατρό μιας ανωμαλίας στον ανδρικό μαστό, μπορεί να αναδείξει την παρουσία νεοπλασίας και να θέσει τη βάση μιας έγκαιρης διάγνωσης και θεραπευτικής αντιμετώπισης. Σκοπός της παρούσας αναδρομικής μελέτης είναι η καταγραφή της εμπειρίας που αποκτήθηκε αναφορικά με τον τρόπο διάγνωσης, θεραπείας και παρακολούθησης του καρκίνου του μαστού στον άνδρα την τελευταία δεκαετία, λαμβάνοντας υπόψη τις σχετικές αναφορές από τη διεθνή βιβλιογραφία.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Άνδρας, θεραπεία, καρκίνος μαστού

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος του μαστού στον άνδρα είναι ένα σπάνιο νόσημα, αλλά τα τελευταία χρόνια διαπιστώνεται αυξανόμενη τάση εμφάνισής του.¹ Στον ανδρικό πληθυσμό, το 0,4–0,7% των καρκίνων αφορά στο μαστό, ενώ σε σχέση με τις γυναίκες ο καρκίνος μαστού στους άνδρες εμφανίζεται με συχνότητα 1%.² Η διάγνωση βασίζεται κυρίως στην κλινική εξέταση, στη μαστογραφία, στη βιοψία διά της λεπτής βελόνης και στην κυτταρολογική εξέταση. Ο μέσος όρος ηλικίας εμφάνισής

του στους άνδρες είναι περίπου τα 68 έτη, δηλαδή 5 έτη μεγαλύτερος από εκείνο των γυναικών.^{3,4}

Έχει παρατηρηθεί ότι ο ανδρικός καρκίνος του μαστού έχει χειρότερη πρόγνωση από το γυναικείο καρκίνο, γεγονός που σχετίζεται όχι τόσο με τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του όγκου, όσο με την καθυστερημένη διάγνωσή του.^{5–7} Ο συχνότερος ιστολογικός τύπος, που συναντάται

Υπεύθυνος αλληλογραφίας:

Νικόλαος Τσαπραλής, Ειδικευόμενος Γενικής Χειρουργικής, Α.Ο.Ν.Α. «Ο Άγιος Σάββας», Λεωφ. Αλεξάνδρας 171, 115 22 Αθήνα, Τηλ.: 210 64 09 398, Fax: 210 6409407, e-mail: ntsapr@yahoo.it

στους άνδρες είναι ο πορογενής διηθητικός καρκίνος, ενώ το λοβιακό διηθητικό καρκίνωμα είναι πάρα πολύ σπάνιο, πιθανότατα λόγω έλλειψης τελικών ενδολοβιακών πόρων του μαστού στο ανδρικό φύλο.⁸

Το μέγεθος του όγκου, ο βαθμός διαφοροποίησης (grade) των κυττάρων του όγκου, η διήθηση ή μη των μασχαλιαίων λεμφαδένων, καθώς και η κατάσταση των ορμονικών υποδοχέων αποτελούν προγνωστικούς παράγοντες που επηρεάζουν το αποτέλεσμα της θεραπευτικής επιλογής, όπως ακριβώς ισχύει και για τις γυναίκες ασθενείς.⁹ Τον πλέον σημαντικό αρνητικό προγνωστικό παράγοντα αποτελεί η παρουσία λεμφαδενικής διήθησης.¹⁰

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η καταγραφή της εμπειρίας που αποκτήθηκε αναφορικά με τον τρόπο διάγνωσης, θεραπείας και παρακολούθησης του καρκίνου του μαστού στον άνδρα την τελευταία δεκαετία, λαμβάνοντας υπόψη τις σχετικές αναφορές από τη διεθνή βιβλιογραφία.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Κατά το χρονικό διάστημα 2000–2010 στην Κλινική μας αντιμετωπίστηκαν συνολικά 23 άνδρες με καρκίνο του μαστού. Ο μέσος όρος της ηλικίας τους ήταν τα 64,7 έτη (32–84 έτη). Στις περισσότερες περιπτώσεις (n=14/23, v=61%), ο καρκίνος εντοπιζόταν στον αριστερό μαστό. Το μέσο μέγεθος των όγκων ήταν 2,4 cm. Η διήθηση του υπερκείμενου δέρματος ή του δέρματος της θηλής παρατηρήθηκε σε τέσσερις περιπτώσεις. Η κυριότερη πρώτη εκδήλωση της νόσου ήταν μια ανώδυνη ψηλαφητή μάζα στο μαστικό αδέν, εντοπιζόμενη ως επί το πλείστον οπισθίως της θηλής (Πίν. 1).

Η ταξινόμηση των ασθενών σύμφωνα με το σύστημα TNM (Πίν. 2) έδειξε ότι συχνότερη ήταν η διάγνωση και η αντιμετώπιση όγκων με μέγεθος T1 (v=33,5%) και T2 (v=33,5%).

Ο προσδιορισμός του μεγέθους του όγκου ήταν δυνατός μόνο στους 21 από τους 23 ασθενείς, επειδή δύο περιστατικά υποβλήθηκαν στην αφαίρεση

Πίνακας 1. Κλινικές εκδηλώσεις του καρκίνου του μαστού των 23 ασθενών.

Κλινική εκδήλωση	Αριθμός ασθενών (n)	Συχνότητα (v) (%)
Ψηλαφητός όγκος	15/23	65
Έκκριμα από τη θηλή	6/23	26
Εισολκή θηλής	1/23	4,5
Εξέλκωση θηλής	1/23	4,5
Συνολικά	23/23	100

Πίνακας 2. Σταδιοποίηση TNM του καρκίνου του μαστού των ασθενών.

T (όγκος)	N (λεμφαδένες)	M (μετάσταση)
Tis 3/21 (14%)	Nx 5/23 (22%)	M0 21/23 (91%)
T1 7/21 (33,5%)	N0 6/23 (26%)	M1 2/23 (9%)
T2 7/21 (33,5%)	N1 12/23 (52%)	
T3 0/21 (0%)		
T4 4/21 (19%)		

του όγκου σε άλλο νοσηλευτικό ίδρυμα.

Σημειώνεται, ότι 12 από τους 17 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μασχαλιαίο λεμφαδενικό καθαρισμό, παρουσίασαν μεταστάσεις στους λεμφαδένες της σύστοιχης με τον όγκο μασχάλης. Για τους υπόλοιπους 6 ασθενείς ισχύει το εξής: Σε τρεις ασθενείς, η χειρουργική θεραπεία περιορίστηκε σε ευρεία ογκεκτομή λόγω παρουσίας μη διηθητικού καρκινώματος, δύο ασθενείς υποβλήθηκαν σε απλή μαστεκτομή λόγω παρουσίας απομακρυσμένων μεταστάσεων και συνύπαρξης βαριάς υποκείμενης νόσου, ενώ ένας ασθενής υποβλήθηκε σε ευρεία ογκεκτομή εξαιτίας υποκείμενου σοβαρού καρδιολογικού προβλήματος. Σημειώνεται ότι δύο από τους 23 ασθενείς προσήλθαν στην Κλινική με παρουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων. Στον πίνακα 3 γίνεται κατανομή των 20 ασθενών με βάση το σύστημα TNM στα στάδια καρκίνου του μαστού σύμφωνα με την American Joint Committee on Cancer (2002).

Θα πρέπει να επισημανθεί ότι τρεις ασθενείς δε συγκαταλέγονται στον παραπάνω πίνακα, γιατί ένας από αυτούς υποβλήθηκε σε μασχαλιαίο

Πίνακας 3. Κλινική σταδιοποίηση του καρκίνου του μαστού.

Στάδιο καρκίνου	Αριθμός ασθενών (n)	Συχνότητα (ν) (%)
0 (<i>in situ</i>)	3/20	15
I	3/20	15
IIA	5/20	25
IIB	4/20	20
IIIA	0/20	0
IIIB	3/20	15
IIIC	0/20	0
IV	2/20	10
Συνολικά	20/20	100

λεμφαδενικό καθαρισμό στην Κλινική μας, ενώ είχε προηγηθεί ήδη η απλή μαστεκτομή σε άλλο νοσοκομειακό ίδρυμα (αδυναμία καθορισμού των διαστάσεων του όγκου T), ενώ 2 ασθενείς υποβλήθηκαν σε απλή μαστεκτομή χωρίς λεμφαδενικό καθαρισμό (αδυναμία προσδιορισμού της κατάστασης λεμφαδένων N). Έτσι, οι περισσότεροι ασθενείς (n=9/20, ν=45%) κατά τη διάγνωση είχαν καρκίνο του μαστού σταδίου II.

Σε όλες τις περιπτώσεις, η νεοπλασματική νόσος επαληθεύτηκε ιστολογικά και ανευρέθηκε ότι ο συχνότερος ιστολογικός τύπος ήταν το διηθητικό πορογενές καρκίνωμα (n=19/23, ν=83%) (Πίν. 4).

Σημειώνεται επίσης, ότι έγινε προσδιορισμός των οιστρογονικών και των προγεστερονικών υποδοχέων του όγκου στους 20 από τους 23 ασθενείς. Στον πίνακα 5, οι ασθενείς κατανέμονται σύμφωνα με την κατάσταση των ορμονικών υποδοχέων.

Σε 3 ασθενείς δεν έγινε προσδιορισμός των ορμονικών υποδοχέων λόγω των μικροσκοπικών πρωτοπαθών μη διηθητικών εστιών (*in situ*). Σε 9 ασθενείς, που χειρουργήθηκαν μετά το 2006, προσδιορίστηκε το γονίδιο βιολογικής επιθετικότητας HER-2/neu. Ένας από αυτούς παρουσίασε υπερέκφραση του ογκογονιδίου c-erb B2, ενώ απουσία έκφρασης της HER-2/neu πρωτεΐνης παρατηρήθηκε στους υπόλοιπους 8 ασθενείς

Πίνακας 4. Ταξινόμηση των ασθενών με βάση τον ιστολογικό τύπο του καρκίνου.

Ιστολογικός τύπος	Αριθμός ασθενών (n)	Συχνότητα (ν) (%)
Διηθητικό πορογενές καρκίνωμα	19/23	83
Μη διηθητικό πορογενές καρκίνωμα	3/23	13
Διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα	1/23	4,5
Μη διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα	0/23	0
Συνολικά	23/23	100

Πίνακας 5. Κατανομή των ασθενών σύμφωνα με την κατάσταση των ορμονικών υποδοχέων.

Οιστρογονικοί (ER) και προγεστερονικοί (PR) υποδοχείς		Αριθμός ασθενών (n)	Συχνότητα (ν) (%)
ER +	PR +	15/20	75
ER +	PR –	2/20	10
ER –	PR +	2/20	10
ER –	PR –	1/20	5
Συνολικά		20/20	100

(ν=89%). Επίσης, διαπιστώθηκε ότι μόνον ένας ασθενής εμφάνισε τριπλά αρνητικό καρκίνο.

Η παθολογοανατομική εξέταση ανέδειξε ότι η πλειοψηφία των καρκίνων (n=10/21, ν=48%) ήταν μέτριας κακοήθειας διαφοροποιημένοι όγκοι.

Στον πίνακα 6 γίνεται κατανομή των ασθενών σε σχέση με το βαθμό διαφοροποίησης των όγκων.

Ως πρώτο βήμα θεραπευτικής αντιμετώπισης για όλους τους ασθενείς ήταν η χειρουργική θεραπεία. Στον παρακάτω πίνακα γίνεται ταξινόμηση των ασθενών σε σχέση με το είδος της χειρουργικής επέμβασης που διενεργήθηκε.

Οι περισσότεροι ασθενείς (n=16/23) υποβλήθηκαν σε τροποποιημένη ριζική μαστεκτομή. Η απλή μαστεκτομή εφαρμόστηκε σε 2 ασθενείς, λόγω εντόπισης απομακρυσμένων μεταστάσεων

Πίνακας 6. Κατανομή των 21 ασθενών σε σχέση με το βαθμό διαφοροποίησης των όγκων.

Βαθμός διαφοροποίησης (grade)	Αριθμός ασθενών (n)	Συχνότητα (ν) (%)
Grade I (χαμηλής κακοήθειας)	3/21	14
Grade II (μέτριας κακοήθειας)	10/21	48
Grade III (υψηλής κακοήθειας)	8/21	38
Συνολικά	21/21	100

Πίνακας 7. Κατανομή των ασθενών σε σχέση με το είδος της χειρουργικής επέμβασης.

Είδος χειρουργικής επέμβασης	Αριθμός ασθενών (n)
Τροποποιημένη ριζική μαστεκτομή	16/23
Ευρεία ογκεκτομή	4/23
Μασχαλιαίος λεμφαδενικός καθαρισμός (προηγούμενη μαστεκτομή σε άλλο νοσοκομείο)	1/23
Απλή μαστεκτομή	2/23

στο ήπαρ και συνύπαρξης βαριάς υποκείμενης νόσου.

Η ευρεία ογκεκτομή πραγματοποιήθηκε σε 4 ασθενείς. Σε 3 από αυτούς, η κυτταρολογική εξέταση εκκρίματος από τη θηλή ήταν συμβατή με ενδοπορικό θήλωμα ενώ η ιστολογική εξέταση ανέδειξε μη διηθητικό ενδοπορικό καρκίνωμα. Στον τέταρτο ασθενή η επέμβαση περιορίστηκε σε ευρεία ογκεκτομή λόγω σοβαρού υποκείμενου καρδιολογικού προβλήματος.

Ένας ασθενής υποβλήθηκε μόνο σε μασχαλιαίο λεμφαδενικό καθαρισμό στην Κλινική μας, επειδή είχε πραγματοποιηθεί χειρουργική επέμβαση στο μαστό σε άλλο νοσοκομείο.

Σε επικουρική θεραπεία υποβλήθηκαν 20 από τους 23 ασθενείς (Πίν. 8). Σημαντικό θεραπευτικό μέσο αντιμετώπισης αποτέλεσε η ορμονοθεραπεία, μόνη της ή σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία ή/και ακτινοθεραπεία, σε 19 από τους 20 ασθενείς,

Πίνακας 8. Κατανομή ασθενών σε σχέση με την επικουρική θεραπεία.

Είδος μετεγχειρητικής θεραπείας	Αριθμός ασθενών (n)	Συχνότητα (ν) (%)
Χημειοθεραπεία	2/20	10
Ορμονοθεραπεία	6/20	30
Χημειοθεραπεία + ορμονοθεραπεία	6/20	30
Χημειοθεραπεία + ορμονοθεραπεία + ακτινοθεραπεία	6/20	30
Συνολικά	20/20	100

οι οποίοι έλαβαν ταμοξιφαίνη (20 mg 1×1 ημερησίως) για διαφορετικό χρονικό διάστημα.

Στις περιπτώσεις, όπου υπήρξε διήθηση έστρω και ενός μασχαλιαίου λεμφαδένα, ακολούθησε επικουρική χημειοθεραπεία (Πίν. 8). Η χημειοθεραπεία περιελάμβανε από 5–20 κύκλους, ως επί το πλείστον του σχήματος CMF (κυκλοφωσφαμίδη, μεθοτρεξάτη, 5FU), ανάλογα με το στάδιο και τη γενική κατάσταση των ασθενών. Ο ασθενής που παρουσίασε υπερέκφραση του γονιδίου HER-2 υποβλήθηκε, συνολικά, σε 14 κύκλους θεραπείας με Herceptin, 7 κύκλους χημειοθεραπείας με ταξάνη και 4 κύκλους συνδυασμένης αγωγής αποτελούμενη από τα δύο χημειοθεραπευτικά σχήματα, χωρίς όμως ανταπόκριση, αφού εμφάνισε μεταστατική νόσο στους πνεύμονες.

Η ακτινοθεραπεία διενεργήθηκε σε ασθενείς, οι οποίοι παρουσίαζαν υψηλό κίνδυνο τοπικής υποτροπής παρόλο ότι σε κάποιους από αυτούς έγινε τροποποιημένη ριζική μαστεκτομή (Πίν. 8). Πιο συγκεκριμένα, σε μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία στη μασχάλη υποβλήθηκαν ασθενείς με διηθημένους μασχαλιαίους λεμφαδένες (>3), με κύτταρα όγκου χαμηλής διαφοροποίησης (grade III) και σταδίου T4.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στην παρούσα αναδρομική μελέτη διαπιστώθηκε ότι η άμεση μετεγχειρητική θνητότητα ήταν μηδενική. Επίσης, κανένας από τους ασθενείς

δεν παρουσίασε μετεγχειρητική επιπλοκή κατά τη διάρκεια της νοσηλείας. Ένας ασθενής, 30 ημέρες μετά από τη χειρουργική επέμβαση εμφάνισε φλεγμονή στην περιοχή του τραύματος, η οποία αντιμετωπίστηκε επιτυχώς με αντιβιοτική αγωγή.

Από τους 23 ασθενείς που χειρουργήθηκαν στην Κλινική μας, 13 ασθενείς ζουν έως σήμερα, δεν είναι γνωστή η κατάσταση της υγείας 3 ασθενών λόγω αδυναμίας επικοινωνίας μαζί τους και 7 ασθενείς απεβίωσαν.

Στη βιβλιογραφία αναφέρεται ότι η πενταετής επιβίωση των ασθενών μπορεί να κυμαίνεται από 15–64%,^{11,12} με πλέον σημαντικό προγνωστικό παράγοντα επιβίωσης των ασθενών την κατάσταση των λεμφαδένων της μασχάλης.

Στην παρούσα μελέτη, 12 από τους 23 ασθενείς παρουσίασαν διηθημένους μασχαλιαίους λεμφαδένες. Χαρακτηριστικά, ένας ασθενής σταδίου ΙΑ με όγκο 4,3 cm, grade II, χωρίς μασχαλιαία λεμφαδενική διήθηση έζησε >5 χρόνια και απεβίωσε από αίτια ανεξάρτητα του καρκίνου, ενώ ένας άλλος ασθενής σταδίου ΙΙΑ, με όγκο 2,1 cm, grade III και 18 διηθημένους από τους 23 εξαιρεθέντες λεμφαδένες της μασχάλης έζησε 29 μήνες.

Από τους συνολικά 7 ασθενείς, που απεβίωσαν το εν λόγω χρονικό διάστημα έως σήμερα, οι 2 πέθαναν από αίτια ανεξάρτητα του καρκίνου του μαστού (καρδιακή νόσος), ενώ οι υπόλοιποι 5 λόγω παρουσίας απομακρυσμένης μεταστατικής νόσου.

Από τους 13 ζώντες ασθενείς, έως σήμερα οι 9 υποβάλλονται ετησίως σε τακτική παρακολούθηση στα εξωτερικά ιατρεία, ενώ οι 4 δεν παρακολουθούνται στην Κλινική μας λόγω προσωπικής επιλογής τους. Το μέσο χρονικό διάστημα επιβίωσης των ζώντων ασθενών είναι 58,5 μήνες.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ο καρκίνος του μαστού στους άνδρες είναι εκατό φορές λιγότερο συχνός απ' ό,τι στις γυναίκες. Η ηλικία στην οποία εμφανίζεται πιο συχνά

Περίπου το 15% παρουσιάζει υπερέκφραση του αλογονιδίου C-erb B2.^{2,14,15} Στη μελέτη αυτή, 85% των ασθενών παρουσίασε θετικότητα των οιστρογονικών και των προγεστερονικών υποδοχέων, ενώ 1 στους 8 ασθενείς παρουσίασε υπερέκφραση του ογκογονιδίου C-erb B2. Η παρουσία θετικών ER υποδοχέων αποτελεί ένα θετικό προγνωστικό παράγοντα, αλλά η πρόγνωση, τελικά, εξαρτάται από τις διαστάσεις του όγκου, τη διήθηση των λεμφαδένων, καθώς και την ηλικία του ασθενούς.^{24,25}

Η ταμοξιφαίνη προσφέρει βελτίωση του συνολικού χρόνου επιβίωσης αλλά και του χρονικού διαστήματος, που είναι ελεύθερο από τη νόσο. Σε μελέτες που έγιναν, εντοπίστηκε αύξηση της πενταετούς επιβίωσης από 44–60% και βελτίωση από 28–56% της πενταετίας, ελεύθερης νόσου.^{13–15,26–28} Παρά το γεγονός, ότι το 20% των οιστρογόνων που κυκλοφορούν στον άνδρα παράγεται στους όρχεις και δεν επηρεάζονται από την περιφερική μετατροπή, οι αναστολείς της αρωματάσης δε χρησιμοποιούνται ευρέως.^{15,29}

Η έγκαιρη κλινική διάγνωση που συνδυάζεται με ακτινολογική, κυτταρολογική ή/και επιβεβαίωση με βιοψία αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο για τη σωστή και ολοκληρωμένη αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού στον άνδρα. Τα στατιστικά δεδομένα διαφόρων μελετών δείχνουν ότι ποσοστό 40–55% των ασθενών παρουσιάζουν ύποπτους ψηλαφητούς αδένες στη μασχάλη. Κατά την κλινική εξέταση των ασθενών, διαπιστώθηκαν ψηλαφητά ευρήματα στη μασχάλη σε ποσοστό 65%. Ο μαστογραφικός έλεγχος αναδεικνύει σε ποσοστό 90% περίπου, την παρουσία σαφούς οζιδίου ενώ σπάνια παρατηρείται παρουσία αποτιτανώσεων (Εικ. 1).

Η ακτινοθεραπεία δείχνει να μειώνει την τοπική υποτροπή της νόσου, ιδιαίτερα σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, αλλά παραμένει άγνωστο αν προσφέρει βελτίωση της συνολικής επιβίωσης των ασθενών.^{2,13,19} Στην Κλινική μας δεν ακολουθείται κάποιο πρωτόκολλο ακτινοβολήσης μετά από μαστεκτομή, καθώς δεν υπάρχουν συγκεκριμένα βιβλιογραφικά δεδομένα που να καθορίζουν ειδική διαδικασία ακτινοθεραπείας για τους άνδρες

ασθενείς. Στην Κλινική μας, ορισμένοι ασθενείς σταδίου IIB, III και IV υποβλήθηκαν σε συμπληρωματική ακτινοθεραπεία.

Η επικουρική χημειοθεραπεία συνιστάται σε ασθενείς με νόσο σταδίου II, III και IV προσφέροντας βελτίωση του χρόνου επιβίωσής τους, αλλά και καλύτερο έλεγχο της τοπικής υποτροπής. Από διάφορες μελέτες που έχουν διεξαχθεί διαπιστώνεται ότι η ολική επιβίωση των ανδρών ασθενών, συγκριτικά με τις γυναίκες ασθενείς δε διαφέρει ιδιαίτερα.^{2,13,15,19} Ο χαμηλός βαθμός διαφοροποίησης, το μέγεθος του όγκου, η ηλικία του ασθενούς και η παρουσία διηθημένων λεμφαδένων καθορίζουν τη χρησιμότητα της επικουρικής χημειοθεραπείας στους άνδρες, καθώς και στις γυναίκες ασθενείς.³⁰ Το σύνηθες χημειοθεραπευτικό σχήμα που εφαρμοζόταν στο νοσοκομείο περιελάμβανε συνδυασμό κυκλοφωσφαμίδης, 5-φλουορουρακίλης και μεθοτρεξάτης.

Η τροποποιημένη ριζική μαστεκτομή αποτελεί το κύριο θεραπευτικό μέσο. Επίσης, μπορεί να υποβληθούν σε απλή μαστεκτομή με χειρουργική σταδιοποίηση της μασχάλης είτε με δειγματοληψία λεμφαδένων είτε με βιοψία του λεμφαδένα φρουρού.^{2,13-15,19,28,32}

Η σημασία του λεμφαδένα φρουρού (SNB) δεν είναι πλήρως εμπεριστατωμένη και η εφαρμογή του δεν είναι αποδεκτή από όλους. Την τελευταία δεκαετία, όλο και περισσότερες μελέτες υποστηρίζουν ότι είναι ασφαλής και προτεινόμενη μέθοδος.^{1,3,23,32-34}

Επίσης, θεωρείται σωστό να γίνεται δειγματοληψία λεμφαδένων της μασχάλης σε περιστατικά με αρνητική βιοψία του φρουρού αλλά ανεύρεσης ύποπτων αδένων.^{16,23} Η δειγματοληψία των μασχαλιαίων λεμφαδένων θεωρείται εναλλακτική μέθοδος χειρουργικής αντιμετώπισης, στην προσπάθεια μείωσης της νοσηρότητας, σε περιστατικά που αναμένεται να έχουν αρνητικούς λεμφαδένες.^{2,13,15,29}

Το Ευρωπαϊκό Ινστιτούτο Ογκολογίας προτείνει την εφαρμογή της τεχνικής σε ασθενείς με κλινικά μη ύποπτους ψηλαφητούς λεμφαδένες και με όγκους διαμέτρου $\leq 2,5$ cm.³⁵ Σύμφωνα



Εικόνα 1. Μαστογραφία ψηλαφητού ογκιδίου με παρουσία αποτιτανώσεων σε άνδρα ασθενή.

με τη διεθνή βιβλιογραφία λοιπόν, η χρήση του λεμφαδένα φρουρού θεωρείται ασφαλής και αποτελεσματική χειρουργική τεχνική, εφόσον συνδυάζεται από διεγχειρητική δειγματοληψία ύποπτων λεμφαδένων και μπορεί να μειώσει σε μεγάλο βαθμό τις ανεπιθύμητες επιπτώσεις του λεμφαδενικού καθαρισμού.³²

Σ' ό,τι αφορά στη συνολική πενταετή επιβίωση υπολογίζεται ότι, όταν δεν υπάρχει λεμφαδενική διήθηση είναι περίπου 85%, ενώ παρατηρείται μείωση στο 57% όταν υπάρχουν διηθημένοι λεμφαδένες.¹⁹ Επίσης, ασθενείς με όγκους < 2 cm έχουν πενταετή επιβίωση σε ποσοστό 74% που προοδευτικά μειώνεται στο 37% για όγκους > 5 cm.¹ Πιο συγκεκριμένα, η πενταετής επιβίωση για ασθενείς με στάδιο I, II, III και IV είναι 78%, 67%, 40%, και 19%, αντίστοιχα.¹

Συμπερασματικά, η προσεκτική κλινική προσέγγιση μιας οποιασδήποτε ανωμαλίας στον ανδρικό μαστό από ειδικό ιατρό μπορεί να ανα-

δείξει την παρουσία νεοπλασίας και να θέσει τη
βάση μιας έγκαιρης διάγνωσης και θεραπευτικής
αντιμετώπισης.

ABSTRACT

Male breast cancer: Ten years of experience

N. Tsapralis, A. Antonova, D. Tsironis, G. Manifikos, G. Kinoglou, E. Panagopoulos

Fourth Department of Surgery, "Agios Savvas" Anticancer-Oncologic Hospital, Athens, Greece

Male breast cancer is a rare disease that appears with frequency of 1% in relation to women. During the period of 2000–2010, 23 male patients with breast cancer were treated in our department. The methods applied for their treatment were surgical procedures, adjuvant chemotherapy, radiotherapy, as well as hormone therapy. Out of the 23 patients, who underwent surgery, 13 of them have survived. Two of the patients passed away due to other causes, not relevant to the tumour, whereas 5 patients died because of metastatic disease. It is a fact that thorough specialised clinical approach of an abnormality in the male breast is able to detect the presence of a tumour, to assure an early diagnosis and to set the basis of an effective treatment. The aim of this retrospective study is the presentation of our experience in the past decade, concerning diagnosis, treatment and follow-up of male breast cancer, taking into consideration the related international literature.

KEY WORDS: Breast cancer, male, therapy

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Contractor KB, Kaur K, Rodrigues GS et al. Male breast cancer: Is the scenario changing. *World J Surg Oncol* 2008, 6:58
2. Giordano SH. A review of the diagnosis and management of male breast cancer. *Oncologist* 2005, 10:471–479
3. Lanitis S, Rice AJ, Vaughan A et al. Diagnosis and management of male breast cancer. *World J Surg* 2008, 32:2471–2476
4. Jemal A, Tiwari RC, Murray T et al. Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin* 2004, 54:8–29
5. Ribeiro G. Male breast carcinoma – a review of 301 cases from the Christie Hospital and Hold Radium Institute, Manchester. *Br J Cancer* 1985, 51:115–119
6. Salvadori B, Saccozzi R, Manzari A et al. Prognosis of breast cancer in males: An analysis of 170 cases. *Eur J Cancer* 1994, 30A:930–935
7. Giuliano A. *Current surgical diagnosis and treatment*. 12th ed. Lange Medical Books/McGraw-Hill, New York, 2006:323–324
8. Giordano SH, Cohen DS, Buzdar AU et al. Breast carcinoma in men: A population-based study. *Cancer* 2004, 101:51–57
9. Hill TD, Khamis HJ, Tyczynski JE et al. Comparison of male and female breast cancer incidence trends, tumor characteristics, and survival. *Ann Epidemiol* 2005, 15:773–780
10. Giordano SH, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Breast cancer in men. *Ann Intern Med* 2002, 137:678–687
11. Giatto S, Iossa A, Bonardi R et al. Male breast carcinoma: Review of multicenter series of 150 cases. Coordinating Center and Writing Committee of FONCAM (National Task Force for Breast Cancer), Italy. *Tumori* 1990, 76:555–558
12. Kayani N, Khan MN, Bhurgri Y et al. Male breast cancer. *J Pak Med Assoc* 2003, 53:114–116
13. Fentiman IS, Fourquet A, Hortobagyi GN. Male breast cancer. *Lancet* 2006, 367:595–604
14. Zabolotny BP, Zalai CV, Meterissian SH. Successful use of letrozole in male breast cancer: A case report and review of hormonal therapy for male breast cancer. *J Surg Oncol* 2005, 90:26–30

15. Agrawal A, Ayantunde AA, Rampaul R et al. Male breast cancer: Review of clinical management. *Breast Cancer Res Treat* 2007, 103:11–21
16. Anderson WF, Althuis MD, Brinton LA et al. Is male breast cancer similar or different than female breast cancer? *Breast Cancer Res Treat* 2004, 83:77–86
17. Al-Masad JK. Mammary duct ectasia and periductal mastitis in males. *Saudi Med J* 2001, 22:1030–1033
18. Lanitis S, Starren E, Read J et al. Surgical management of gynaecomastia: Outcomes from our experience. *Breast* 2008, 17:596–603
19. Meguerditchian AN, Falardeau M, Martin G. Male breast carcinoma. *Can J Surg* 2002, 45:296–302
20. Hoque HM, Kothari A, Hamed H et al. Synchronous bilateral breast cancer in a patient with Klinefelter's syndrome. *Int J Gen Med* 2010, 3:19–21
21. Chen L, Chantra PK, Larsen LH et al. Imaging characteristics of malignant lesions of the male breast. *Radiographics* 2006, 26:993–1006
22. Bagnera S, Campanino P, Barisone F et al. Imaging, histology and hormonal features of five cases of male breast cancer observed in a single year: Comparison with the literature. *Radiol Med* 2008, 113:1096–1109
23. Goyal A, Horgan K, Kissin M et al. Sentinel lymph node biopsy in male breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 2004, 30:480–483
24. Truong PT, Berthelet E, Lee J et al. The prognostic significance of percentage of positive/dissected axillary lymph nodes in breast cancer recurrence and survival in patients with one to three positive axillary lymph nodes. *Cancer* 2005, 103:2006–2014
25. El-Tamer MB, Komenaka IK, Troxel A et al. Men with breast cancer have better disease-specific survival than women. *Arch Surg* 2004, 139:1079–1082
26. Ribeiro G, Swindell R. Adjuvant tamoxifen for male breast cancer (MBC). *Br J Cancer* 1992, 65:252–254
27. Gómez-Raposo C, Zambrana Tévar F, Sereno Moyano M et al. Male breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2010, 36:451–457
28. Goss PE, Reid C, Pintilie M et al. Male breast carcinoma: A review of 229 patients who presented to the Princess Margaret Hospital during 40 years: 1955-1996. *Cancer* 1999, 85:629–639
29. Nahleh Z, Girnius S. Male breast cancer: A gender issue. *Nat Clin Pract Oncol* 2006, 3:428–437
30. Bagley CS, Wesley MN, Young RC et al. Adjuvant chemotherapy in males with cancer of the breast. *Am J Clin Oncol* 1987, 10:55–60
31. Yoney A, Kucuk A, Unsal M. Male breast cancer: A retrospective analysis. *Cancer Radiother* 2009, 13:103–107
32. Flynn LW, Park J, Patil SM et al. Sentinel lymph node biopsy is successful and accurate in male breast carcinoma. *J Am Coll Surg* 2008, 206:616–621
33. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR et al. American Society of Clinical Oncology (ASCO) guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005, 23:7703–7720. Available at: www.asco.org
34. Gentilini O, Chagas E, Zurrida S et al. Sentinel lymph node biopsy in male patients with early breast cancer. *Oncologist* 2007, 12:512–515
35. Pant K, Dutta U. Understanding and management of male breast cancer: A critical review. *Med Oncol* 2008, 25:294–298