

Πρωτοπαθής Όγκος, Μεταστάσεις, Παρανεοπλασματικά Σύνδρομα, Επηρεασμός Συστημάτων

ΦΡΟΣΩ ΑΛΕΒΙΖΟΥ

Ο όρος «καρκίνος» περιλαμβάνει ποικίλες παθολογικές καταστάσεις που χαρακτηρίζονται από την παρουσία όγκου με κακοήθεις ιδιότητες.

Οι κλινικές εκδηλώσεις του καρκίνου είναι συνέπεια του πρωτοπαθούς όγκου, των μεταστάσεών του, των παρανεοπλασματικών συνδρόμων και των ειδικών βιοχημική διαταραχών που συμβαίνουν στην πορεία του. Επίσης παρατηρούνται γενικά συμπτώματα όπως ανορεξία, καχεξία, απώλεια βάρους, πυρετός κ.ά. που επιβαρύνουν τη γενική κατάσταση των αρρώστων και χαρακτηρίζουν τη νόσο.

Α) ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΟΓΚΟΣ

Η κλινική εικόνα του πρωτοπαθούς όγκου εξαρτάται από τη φυσική του εντόπιση και το ρυθμό αύξησής του και επομένως από την ανατομική παραμόρφωση των ιστών και τις λειτουργικές διαταραχές που προκαλεί. Οι επιφανειακοί όγκοι π.χ. του μαστού και του δέρματος γίνονται αντιληπτοί σαν ψηλαφητοί όγκοι συχνά ανώδυνοι. Οι εν τω βάθει όγκοι μπορεί να εκδηλωθούν με πόνο από διάταση ή διήθηση των γύρω ιστών, απόφραξη όπως η εντερική ή η βρογχική απόφραξη, τοπική αιμορραγία, εστιακά σημεία όπως οι όγκοι του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ). Οι όγκοι που αναπτύσσονται αργά, φθάνουν σε μεγάλο μέγεθος πριν δώσουν συμπτώματα καθώς οι γύρω ιστοί προσαρμόζονται στην παρουσία τους ενώ αντίθετα οι όγκοι που αυξάνονται γρήγορα, γίνονται αντιληπτοί σε προωμότερα στάδια.¹

Οι συχνότεροι όγκοι των ενηλίκων είναι ο καρκίνος του μαστού, των πνευμόνων, του γαστρεντερικού σωλήνα (ΓΕΣ), του προστάτη και των όρχεων, ενώ τα λεμφώματα και οι λευχαιμίες προσβάλλουν και παιδιά και ενήλικες.

Β) ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΙΣ

Κατά κανόνα ο καρκίνος εξαπλώνεται με τοπική διήθηση των ιστών και με λεμφογενή και αιματογενή διασπορά. Για την ανάπτυξη των μεταστάσεων είναι απαραίτητη η διήθηση των αγγείων από νεοπλασματικά κύτταρα, η απόσπαση εμβόλων και η μεταφορά, εγκατάσταση και ανάπτυξη τους στη νέα θέση, σε κάθε όργανο του σώματος². Έτσι η μεταστατική νόσος μπορεί να εκδηλωθεί με ποικιλία σημείων και συμπτωμάτων. Η παρουσία καρκινικών κυττάρων στην κυκλοφορία δεν σχετίζεται

με την πρόγνωση καθώς τα περισσότερα απ' αυτά δεν επιβιώνουν. Οι μεταστάσεις στους επιχώριους λεμφαδένες σημαίνουν διασπορά της νόσου, αλλά είναι δυνατόν να υπάρχουν μεταστάσεις σε άλλες θέσεις χωρίς να προηγηθεί η προσβολή των επιχώριων λεμφαδένων. Τα καρκινώματα δίνουν αιματογενείς μεταστάσεις συνήθως στα τελικά τους στάδια αλλά υπάρχουν και καρκίνοι που δίνουν πρώιμες αιματογενείς μεταστάσεις όπως ο καρκίνος των πνευμόνων, του μαστού, των νεφρών, του προστάτη και του θυρεοειδή. Η παρουσία ή η απουσία αιματογενών μεταστάσεων είναι πολύ σημαντικός παράγοντας για τη θεραπεία και την πρόγνωση. Οι καρκίνοι των οργάνων που οι φλέβες τους ανήκουν στην πυλαία κυκλοφορία κάνουν μεταστάσεις στο ήπαρ ενώ αυτών που ανήκουν στη συστηματική κυκλοφορία, στους πνεύμονες. Πολλές φορές όμως οι πνεύμονες παρακάμπτονται και αναπτύσσονται μεταστάσεις σε άλλα όργανα. Αυτές οι «παράδοξες» μεταστάσεις αποδίδονται στις σπονδυλικές φλέβες ή σε αρτηριοφλεβικές επικοινωνίες.

Σε μερικές περιπτώσεις η μεταστατική νόσος είναι η μόνη εκδήλωση του καρκίνου και χρειάζεται έρευνα για να εντοπισθεί η πρωτοπαθής εστία, ενώ άλλες φορές οι μεταστάσεις είναι ασυμπτωματικές και ανακαλύπτονται στη ρουτίνα των εξετάσεων ή παραμένουν αδιάγνωστες σε όλη τη διάρκεια της νόσου. Το ήπαρ, οι πνεύμονες, τα οστά, ο εγκέφαλος και τα επινεφρίδια είναι οι συχνότερες θέσεις των μεταστάσεων.

Το ήπαρ είναι συχνή εντόπιση μεταστάσεων κυρίως από καρκίνο των κοιλιακών σπλάχνων. Περίπου το 50% των αρρώστων με καρκίνο του παχέος εντέρου ή με γαστρικό καρκίνο εμφανίζει ηπατικές μεταστάσεις ενώ στον καρκίνο του παγκρέατος το ποσοστό αυξάνει στο 75%. Οι άρρωστοι που έρχονται στο χειρουργείο για θεραπευτικές, παρηγορητικές ή επείγουσες επεμβάσεις, συχνά έχουν μεταστάσεις στο ήπαρ και μερικές φορές η επέμβαση αφορά τις ίδιες τις μεταστάσεις (εκτομή, περιοχική χημειοθεραπεία)³. Η παρουσία τους δεν είναι απαραίτητο να συνοδεύεται από ηπατική ανεπάρκεια. Η γαλακτική δευδρογενάση (LDH) και η αλκαλική φωσφατάση βοηθούν στην εντόπιση ανωμαλιών από το ήπαρ αν και πολλές φορές οι εξετάσεις αυτές είναι φυσιολογικές ενώ έχουν εντοπισθεί ηπατικές μεταστάσεις με άλλες μεθόδους.⁴

Οι οστικές μεταστάσεις εντοπίζονται κυρίως στη

σπονδυλική στήλη και στα οστά της λεκάνης και των κάτω άκρων. Προέρχονται κατά σειρά συχνότητας από τον καρκίνο του μαστού, των πνευμόνων, των νεφρών, του ΓΕΣ και των ωοθηκών. Συνήθως άρρωστοι με οστικές μεταστάσεις έρχονται στο χειρουργείο για βιοψία ύποπτης οστικής βλάβης, για εντόπιση της πρωτοπαθούς εστίας, για προσδιορισμό ορμονικών και ανοσοϊστοχημικών υποδοχέων και για ανάταξη παθολογικών καταγμάτων που συμβαίνουν στο 9^ο αυτών των αρρώστων. Η καθίζηση των σπονδύλων από τις οστικές μεταστάσεις συχνά κάνει δύσκολη ή αδύνατη την τεχνική της περιοχικής αναισθησίας. Η παρουσία των οστικών μεταστάσεων προϋποθέτει ιδιαίτερη προσοχή στην τοποθέτηση και στις αλλαγές θέσης, στο χειρουργικό κρεβάτι, των αρρώστων κατά την αναισθησία.

Οι μεταστάσεις στο **κεντρικό νευρικό σύστημα** έχουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον καθώς μικρές σε μέγεθος αλλοιώσεις μπορεί να προκαλέσουν σημαντικές διαταραχές όταν εντοπίζονται σε ζωτικές περιοχές π.χ. στον κινητικό φλοιό του εγκεφάλου ή στο νωτιαίο μυελό.

Αδρά τα επιμέρους προβλήματα που δημιουργούνται στους καρκίνους των διαφόρων οργάνων είναι π.χ. για τον καρκίνο των πνευμόνων

- αναπνευστική ανεπάρκεια
- καρδιολογικά προβλήματα
- μασθενικό ή σύνδρομο Eaton-Lambert⁵

τους όγκους του μεσαυλίου

- το σύνδρομο της άνω κοίλης, πίεση/διήθηση ν. (παλίνδρομο λαρυγγικό, φρενικό).^{6,7}

τους όγκους του τραχήλου

- απόφραξη των αεροφόρων οδών⁸

τους καρκίνους του γαστρεντερικού συστήματος

- καχεξία^{9,10}

τους καρκίνους του ουρογεννητικού συστήματος

- απόφραξη των ουροφόρων οδών

τους όγκους του ΚΝΣ

- αύξηση της ενδοκράνιας πίεσης.¹¹

Γ) ΠΑΡΑΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ (ΠΝΣ)

Τα ΠΝΣ ή «remote effects» είναι παθολογικές εκδηλώσεις που εμφανίζονται σε αρρώστους με κακοήγη νεοπλασία και δεν έχουν σχέση με την άμεση φυσική παρουσία του όγκου ή των μεταστάσεών του. Οφείλονται στην παραγωγή από τον όγκο διαφόρων ουσιών, όπως ορμονών, τοξινών, ενζύμων, αντιγόνων¹². Τα πιο χαρακτηριστικά ΠΝΣ είναι εκείνα που οφείλονται στην έκκριση από τον όγκο πολυπεπτιδικών ορμονών όπως η κορτικοτροπίνη (ACTH) ή η παραθορμόνη (PTH) που έρχονται στην κυκλοφορία και δρουν σε τελικά όργανα, όργανα στόχους. Πολλά μη ενδοκρινικά ΠΝΣ οφείλονται στην παραγωγή διαφόρων πρωτεϊνών όπως οι αυξητικοί παράγοντες, οι κυτοκίνες κ.ά. Επίσης υπεύθυνες μπορεί να είναι πρωτεΐνες που παράγονται από φυσιολογικά κύτταρα σαν αντίδραση στον όγκο όπως οι μονοκίνες, ο παράγοντας νέκρωσης του όγκου και η καχεκτίνη. Τα αντισώματα που παράγονται σαν αντίδραση στην κακοήθεια αποδείχθηκε ότι είναι υπεύθυνα για πολλά νευρολογικά ΠΝΣ όπως το σύνδρομο Eaton-Lambert, η παρεγκεφαλιδική εκφύλιση κ.ά., ενώ πολλά είναι ακόμη άγνωστης αιτιολογίας.

Η σπουδαιότητά τους συνίσταται στα εξής:

- Η παρουσία τους μπορεί να είναι το πρώτο σημείο της κακοήθειας που θα επιτρέψει την έγκαιρη διάγνωση σε ιάσιμα στάδια.
- Μπορεί να υποδυθούν μεταστατική νόσο ή αντίθετα, επιπλοκές όπως μεταστάσεις, λοιμώξεις κ.ά. να θεωρηθούν σαν ΠΝΣ και να αποπροσανατολίσουν την εφαρμογή της κατάλληλης θεραπείας.
- Μπορεί η παρουσία τους να θεωρηθεί σαν ένδειξη υποτροπής της νεοπλασίας ή σαν οδηγός για τη συνέχιση της θεραπείας.
- Οι ορμόνες που παράγονται από τους όγκους πιθανόν να χρησιμοποιούνται για την αύξησή τους. Έτσι η αναγνώριση τέτοιων ορμονών επιτρέπει μια σχετικά νέα θεραπευτική προσέγγιση των νεοπλασμάτων και
- Τέλος Μερικά από τα Π.Ν.Σ. είναι εξαιρετικά επικίνδυνα και μπορεί να οδηγήσουν στο θάνατο.

Τα πιο γνωστά παρανεοπλασματικά σύνδρομα είναι τα ενδοκρινικά ΠΝΣ όπως το σύνδρομο Cushing με έκτοπη παραγωγή κορτικοτροπικού ορμόνης (ACTH) ή του παράγοντα CRF¹³, η έκτοπη παραγωγή αντιδιουρητικής ορμόνης (ADH)¹⁴, τα νευρομυικά ΠΝΣ όπως το σύνδρομο Eaton-Lambert, η δερματομυοσίτις^{15, 16} κ.ά.

Δ) ΚΛΙΝΙΚΑ, ΒΙΟΧΗΜΙΚΑ ΚΑΙ ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΚΑ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΤΩΝ ΚΑΡΚΙΝΟΠΑΘΩΝ

Καχεξία

Η καχεξία μαζί με την ανορεξία, την απώλεια βάρους και τις διαταραχές της γεύσης είναι συνηθισμένα στους αρρώστους με καρκίνο. Πάνω από το 1/3 των καρκινοπαθών βρίσκεται σε αρνητικό ισοζύγιο αζώτου. Η αξία της κατάστασης της θρέψης, των αρρώστων με καρκίνο, έχει αναγνωρισθεί εδώ και πολλά χρόνια. Η καχεξία και γενικά η κακή θρέψη είναι παράγοντες που συνεισφέρουν στη νοσηρότητα και θνησιμότητα της νόσου. Οι άρρωστοι με καρκίνο του στομάχου και του παγκρέατος εμφανίζουν απώλεια βάρους με συχνότητα 83-87% ενώ άρρωστοι π.χ. με καρκίνο του μαστού έχουν μικρότερο ποσοστό, 31-40%.

Η παθολογική αυτή κατάσταση είναι αποτέλεσμα:

1. μειωμένη πρόσληψη θερμίδων από ανορεξία, κακή απορρόφηση από το ΓΕΣ λόγω απόφραξης από τον όγκο,
2. απώλειας θρεπτικών ουσιών από εξελκώσεις, διδρώματα, αιμορραγίες,
3. αυξημένης κατανάλωσης θερμίδων από ταχέως αναπτυσσόμενους όγκους¹⁷,
4. απορρύθμισης του μεταβολισμού,
5. τοξικότητας των διαφόρων θεραπευτικών σχημάτων.¹⁸

Η ναυτία, ο έμετος και η συνυπάρχουσα κατάθλιψη είναι παράγοντες που συντελούν στην απώλεια βάρους στους καρκινοπαθείς. Επίσης γενικά αποδεκτή είναι και η παρανεοπλασματική φύση αυτών των εκδηλώσεων. Πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν ότι η καχεξία και η ανορεξία που συνοδεύουν τον καρκίνο οφείλονται σε μία κυτοκίνη, τον παράγοντα α νέκρωσης του όγκου (TNFα=tumour necrosis factor α) γνωστού και σαν καχεκτίνη, που παράγεται από τον ίδιο τον όγκο ή από τα μονοκύτταρα και δρα στο ήπαρ, το δέρμα, το έντερο, τους πνεύμονες και τον λιπώδη ιστό¹⁹. Πειραματικά αποδεί-

χθηκε ότι οι κυτοκίνες TNF α και ιντερλευκίνη 1B (IL-1B) προκαλούν το σύνδρομο αυτό όταν χορηγηθούν σε ζώα²⁰. Η καχεκτική αναστέλλει τη δραστηριότητα της λιποπρωτεΐνης-λιπάσης στους περιφερικούς ιστούς και ίσως ενορχηστρώνει της μεταβολικές μεταβολές.

Η ανορεξία και οι διαταραχές της γεύσης οδηγούν σε μειωμένη πρόσληψη θερμίδων. Ωστόσο υποστηρίζεται ότι η κακή διατροφή, μόνη, δεν μπορεί να δικαιολογήσει την καχεξία. Φυσιολογικά στη στέρηση τροφής η κατανάλωση των θερμίδων από τον οργανισμό είναι χαμηλότερη, τ' αμινοξέα δε χρησιμοποιούνται για γλυκονογένεση και η εξωγενής γλυκόζη οξειδούται. Αντίθετα στην κακοήθεια, ενώ υπάρχει ελαττωμένη πρόσληψη τροφής, η κατανάλωση των θερμίδων και ο βασικός μεταβολισμός είναι αυξημένα, σημεία σοβαρής διαταραχής του μεταβολισμού.

Η αποστροφή στο κρέας και σε άλλες πρωτεΐνες είναι συχνό εύρημα. Ο De Wys βρήκε ότι από τους 50 καρκινοπαθείς, με διάφορους καρκίνους, οι 16 είχαν αποστροφή στο κρέας και συγχρόνως χαμηλή ουδό πικρών γεύσεων και υψηλή ουδό στις γλυκές γεύσεις²¹. Γενικά φαίνεται ότι οι ουσίες που παράγονται από τον όγκο επεμβαίνουν σε έναν ή περισσότερους μηχανισμούς, της πείνας, του κορεσμού, του μεταβολισμού, της γεύσης και προκαλούν απορρυθμισή τους και καχεξία. Η αντιμετώπιση της καχεξίας είναι η θεραπεία του όγκου.

Πρέπει να τονισθεί ότι οι άρρωστοι αυτοί έχουν ελαττωμένο όγκο αίματος λόγω αφυδάτωσης, ελαττωμένες πρωτεΐνες, μυική μάζα, λίπος και άζωτο. Επίσης ελαττωμένο ενδοκυττάριο κάλιο, υπομαγνησιαιμία και υπασβεστιαιμία. Κλινικά εμφανίζουν ορθοστατική υπόταση, οξέωση, υποθερμία, κακή εντερική λειτουργία αλλά και μυική αδυναμία αφού η υποπρωτεϊναιμία επηρεάζει τους μυικούς ιστούς.

Απώλεια πρωτεΐνης από το έντερο

Περισσότερο από 90% των καρκινοπαθών έχουν χαμηλό επίπεδο λευκοματινών στο πλάσμα, που οφείλεται κυρίως σε ελαττωμένη σύνθεση, άγνωστης αιτιολογίας, σε μη φυσιολογική διάχυση ή σε απώλεια από το ΓΕΣ. Σε μερικούς αρρώστους η υποπρωτεϊναιμία μαζί με οίδημα άγνωστης αιτιολογίας, είναι πρώιμα σημεία κακοήθειας.

Η απώλεια των πρωτεϊνών από το ΓΕΣ είναι αποτέλεσμα φλεγμονής και εξέγκωσης του γαστρεντερικού βλεννογόνου ή νεοπλασματικής απόφραξης των λεμφικών εντερικών αγγείων. Αλλά και η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια έχει σαν συνέπεια την απώλεια πρωτεϊνών και λεμφοκυττάρων, και ίσως συμμετέχουν και άλλοι μηχανισμοί, απροσδιόριστοι. Η υπολευκοματιναιμία οδηγεί σε οίδημα και η λεμφοπενία σε ελάττωση της ανοσίας. Το σύνδρομο αυτό συνοδεύει τους όγκους του παγκρέατος, το αδένωμα του ορθού και τον καρκίνο του πνεύμονα.

Χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή στην τιτλοποίηση της δόσης των φαρμάκων που χορηγούνται περιεγχειρητικά, καθώς ελαττώνεται το δεσμευμένο με λευκώματα κλάσμα και υπάρχει μεγαλύτερη ποσότητα ελεύθερου δραστικού φαρμάκου, με κίνδυνο την παράταση ή την αύξηση της φαρμακολογικής τους δράσης.

Πυρετός - Λοιμώξεις

Ο πυρετός είναι συχνό εύρημα στους αρρώστους με καρκίνο και συνήθως οφείλεται σε φλεγμονώδη αίτια,

στην τοξικότητα των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων, σε επινεφριδική ανεπάρκεια ή στην παρουσία του ίδιου του όγκου.

Πύλη εισόδου των μικροβίων είναι η λήψη της συνείσθησης του δέρματος και των βλεννογόνων η μπορεί η φλεγμονή να είναι δευτεροπαθής στην ελαττωμένη προσφορά αίματος ή στην απόφραξη λεμφικών και φλεβικών αγγείων. Έτσι οι φλεβικοί καθετήρες, οι ουροκαθετήρες, η τραχειοστομία αποτελούν πύλη εισόδου μικροβίων αλλά και η ελαττωμένη παροχέτευση ενός θρόγγου ή της ουροφόρου οδού, και του γαστρεντερικού σωλήνα οδηγεί σε τοπική φλεγμονή και λοίμωξη. Οι χειρουργικές εκτομές ιστών προκαλούν αιμορραγίες και δημιουργούν νεκρούς χώρους με αυξημένη πιθανότητα λοιμώξεων ενώ η νέκρωση συμπαγών όγκων εξασφαλίζει κατάλληλο υπόστρωμα για αναερόβιες λοιμώξεις.

Ο Petersdorf βρήκε ότι από 351 αρρώστους με καρκίνο, το 30% είχαν πυρετό και απ' αυτούς το 5% αποδόθηκε μόνο στην παρουσία του όγκου. Η καχεκτική έχει άμεση πυρετογόνο δράση αλλά συγχρόνως διεγείρει και τη σύνθεσή της IL-1 και της PGE₂ που έχουν την ίδια δράση.²²

Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται στην τήρηση σχολαστικής ασηψίας στις αναισθησιολογικές τεχνικές, στη λήψη προληπτικών μέτρων κατά των λοιμώξεων και στην επιθετική αντιμετώπισή τους όταν εμφανισθούν. Η αφαίρεση και η αλλαγή θέσης των φλεβοκαθετήρων ακόμη και όταν δεν υπάρχουν τοπικά σημεία φλεγμονής και η παροχέτευση κάθε συλλογής μπορεί να προκαλέσει υποχώρηση του πυρετού.

Η παρουσία πυρετού αυξάνει τον καταβολισμό και τον κίνδυνο περιοχικής υποξίας, μεταβολικής ή αναπνευστικής οξέωσης. Απαραίτητη είναι η διόρθωση, προεγχειρητικά των διαταραχών και η αποκατάσταση της μεταβολικής και υδρικής ισορροπίας.

Αμυλοείδωση

Χαρακτηρίζεται από τον σχηματισμό μιας ειδικής πρωτεΐνης, μοναδικής δομής, του αμυλοειδούς. Ο πιο κοινός νεοπλασματικός μηχανισμός είναι η παραγωγή τεμαχίων ανοσοσφαιρίνης από δυσλειτουργούντα κύτταρα του πλάσματος. Λόγω της ειδικής δομής τους, οι ίνες είναι ανθεκτικές σε φυσιολογικές πρωτεολυτικές επιδράσεις και εναποτίθενται στους ιστούς σαν αδρανείς ίνες που η συσσώρευσή τους οδηγεί σε ατροφία από πίεση, νοσηρότητα και θάνατο από ανεπάρκεια ζωτικών οργάνων. Το 15% των γενικών περιπτώσεων αμυλοείδωσης έχει σχέση με κάποια κακοήθη νόσο όπως το πολλαπλούν μύλωμα, τα λεμφώματα και τα καρκινώματα, όπως υπερνέφρωμα, καρκίνος ουροδόχου κύστεως και νεφρών, μήτρας και χοληφόρων.

Τα ιδιαίτερα προβλήματα αυτών των αρρώστων είναι η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, που δεν απαντά στη δακτυλίτιδα ενώ τα διουρητικά μπορεί να προκαλέσουν αφυδάτωση και καρδιαγγειακό collapsus λόγω συνυπάρχουσας νεφρικής θλάβης, επινεφριδικής ανεπάρκειας, νευροπάθειας του ΑΝΣ και χαμηλής καρδιακής παροχής. Ενδεικνύονται μεταλλοκορτικοειδή, αντιβιοτικά ευρέως φάσματος για τα βακτηρίδια στο έντερο που ευνοούνται από την διαταραχή της κινητικότητας, γαστροστομία και τραχειοστομία για τη μακρογλωσσία, αιμοδιάλυση και χειρουργική αντιμετώπιση του συνδρόμου

του καρπιαίου και του ταρσιαίου σωλήνα.

Αιματολογικές διαταραχές

Οι αιματολογικές εκδηλώσεις της κακοήθειας είναι ποικίλες και είναι αποτέλεσμα κυρίως της διήθησης του μυελού των οστών από τον πρωτοπαθή όγκο ή τις μεταστάσεις του αλλά και της θεραπείας (π.χ. ακτινοβολία του μυελού των οστών σε μεγάλη έκταση, χημειοθεραπεία), των λοιμώξεων ή μπορεί να είναι παρανεοπλασματικό σύνδρομο.

Οι πιο συνηθισμένες αιματολογικές διαταραχές είναι η αναιμία, η κοκκιοπενία, η θρομβοπενία, η πανκυτοπενία, η αιμορραγία, οι διαταραχές του ηπκτικού μηχανισμού και η αύξηση της γλοιότητας του αίματος.

Διαταραχές ηπκτικού μηχανισμού

Στους καρκινοπαθείς συχνά παρατηρούνται αιμορραγίες και θρομβοεμβολικά επεισόδια που αποδίδονται σε θρομβοπενία, σε διήθηση των ιστών από τον όγκο, σε λοιμώξεις, σε έλλειψη βιταμινών, σε πάθηση του ήπατος, σε κυκλοφορούντα αντιπηκτικά, σε διάχυτη ενδαγγειακή πήξη ή σε άγνωστο μηχανισμό. Διαταραχές πήξης σε εξετάσεις ρουτίνας, βρίσκονται στο 92% των καρκινοπαθών και τα πιο συνηθισμένα ευρήματα είναι υψηλά επίπεδα διάσπασης ινώδους/ινωδογόνου, υπερινωδογοναιμία και θρομβοκυττάρωση.

Θρομβοφλεβίτιδες

Η υπερπηκτικότητα που συχνά συνοδεύει τον καρκίνο έχει σχέση με αύξηση των παραγόντων πήξης όπως του ινωδογόνου και των παραγόντων V, VIII, IX και XI. Οι μεταστάσεις των συμπαγών όγκων επιτρέπουν τη διαφυγή, με την μικροκυκλοφορία, πρωτεϊνών που προκαλούν εναπόθεση ινώδους γύρω από τον όγκο και ενεργοποίηση της συστηματικής πήξης. Η συχνότητα των θρομβώσεων κυμαίνεται γενικά από 1-11%. Αρκετά χρόνια πριν παρατηρήθηκε ότι οι καρκινοπαθείς έχουν πολλαπλά επεισόδια θρομβοφλεβίτιδας και μάλιστα σε αγωγή όπου οι θρομβώσεις δεν είναι συνηθισμένες²³. Αυτό το σύνδρομο της μεταναστευτικής θρομβολεβίτιδας ονομάζεται σύνδρομο Trousseau, είναι κλασσικό παράδειγμα θρομβοφλεβίτιδας και μπορεί να προηγηθεί της διάγνωσης του καρκίνου²⁴. Συνοδεύει κυρίως τον καρκίνο του παγκρέατος και των πνευμόνων.

Η θεραπεία με ηπαρίνη έχει περιορισμένη επιτυχία ενώ η καλύτερη θεραπεία είναι η αντιμετώπιση του ίδιου του καρκίνου.

Οι πνευμονικές εμβολές συνδέονται με τις θρομβώσεις των εν τω βάθει φλεβών. Κλινικά σιωπηλές πνευμονικές εμβολές ανιχνεύθηκαν με scanning στο 50% των αρρώστων με διεγνωσμένη θρόμβωση των εν τω βάθει φλεβών.

Ειδικά κλινικά προβλήματα από θρομβώσεις σε καρκινοπαθείς προκαλούν: η ενδοκοιλιακή θρόμβωση, το σύνδρομο Budd-Chiari, η θρόμβωση από κεντρικούς φλεβικούς καθετήρες και η θρομβοεμβολική νόσος του ΚΝΣ²⁵.

Αυξημένη γλοιότης του αίματος

Είναι ένας επί πλέον παράγοντας που συνεισφέρει στα θρομβωτικά επεισόδια λόγω στάσης στην κυκλοφορία του αίματος. Είναι αποτέλεσμα αυξημένης μάζας των

εμμόρφων στοιχείων του αίματος ή και παρουσίας παραπρωτεϊνών. Εμφανίζεται δυσλειτουργία των οργάνων από θρομβώσεις και έμφρακτα λόγω βραδείας ροής του αίματος στα τριχοειδή.

Καλά είναι να αποφεύγονται: η μετάγγιση αίματος ώστε η αιμοσφαιρίνη να μην υπερβαίνει τα 10 gm/dl, τα διουρητικά και τα αγγειοδραστικά φάρμακα που μπορεί να επιδεινώσουν τη μικροκυκλοφορία και να προκαλέσουν θάνατο.

Οξεία νεφρική ανεπάρκεια (ΟΝΑ)

Χαρακτηρίζεται από ξαφνική ελάττωση του ρυθμού της σπειραματικής διήθησης και αζωθαιμία που αναπτύσσεται γρήγορα με ή χωρίς ολιγουρία. Εμφανίζεται σε σοβαρά πάσχοντες και είναι συνήθως αποτέλεσμα συνδυασμού διαφόρων βλαπτικών παραγόντων προνεφρικών, νεφρικών και μετανεφρικών σε σχέση πάντα με την κακοήθεια. Τέτοιοι παράγοντες είναι αιμοδυναμικές μεταβολές που προκαλούν νεφρική ισχαιμία, έκθεση σε νεφροτοξικά φάρμακα, απόφραξη των ουροφόρων οδών και ειδικές διαταραχές που έχουν σχέση με τον καρκίνο.

Ηπατική ανεπάρκεια (ΗΑ).

Η ΗΑ από μεταστάσεις δεν είναι συνηθισμένη και παρατηρείται μόνο σε εκτεταμένες διηθήσεις του ήπατος. Σ' αυτές τις περιπτώσεις συνυπάρχει ασκίτης, αν και είναι συχνότερος σε ενδοπεριτοναϊκή διασπορά του όγκου και σπάνια δευτερογενής υπεραλδοστερινισμός. Οι άρρωστοι με ηπατικές μεταστάσεις έχουν πτωχή πρόγνωση ιδιαίτερα όταν υπάρχει και ίκτερος. Αλλά ηπατοπάθεια μπορεί να εμφανισθεί και σαν ΠΝΣ όπως στο κακόηθες νευρίνωμα. Επίσης σε υπερνέφρωμα εμφανίζονται διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας άγνωστης αιτιολογίας και άσχετες με ηπατικές μεταστάσεις. Πιθανόν να οφείλονται σε αμυλοείδωση, σε γενική υπεραγγείωση ή στη μη ειδική εστιακή περιπυλαία φλεγμονή που φαίνεται στη βιοψία.

Επινεφριδική ανεπάρκεια

Στην επινεφριδική ανεπάρκεια η ελλειπής παραγωγή μεταλλοκορτικοειδών προκαλεί ελάττωση στην αποβολή K^+ και H^+ από τα νεφρικά σωληνάκια με αποτέλεσμα μεταβολική οξέωση, υπερχαλιαιμία και υπονατριάιμια.

Αν και οι μεταστάσεις στα επινεφρίδια βρίσκονται στο 9% των αρρώστων με καρκίνο, σαν νεκροτομικό εύρημα, μόνο το 1% των περιπτώσεων κλινικής επινεφριδικής ανεπάρκειας είναι αποτέλεσμα μεταστάσεων. Πρέπει να διηθηθεί το 90% της επινεφριδικής μάζας από τον όγκο για να εκδηλωθεί επινεφριδική ανεπάρκεια. Τα κλινικά σημεία είναι αδυναμία, απώλεια βάρους, ανορεξία, ναυτία, έμετος, μελάγχρωση του δέρματος και υπόταση (ΑΠ < 80 mm Hg).

Σύνδρομο λύσης του όγκου

Χαρακτηρίζεται από απότομη αύξηση του ουρικού οξέος, υπερχαλιαιμία, υπερφωσφαταιμία, υπασβεστιαϊμία και ΟΝΑ που εμφανίζονται μεμονωμένα ή σε συνδυασμό και είναι αποτέλεσμα της απελευθέρωσης στο εξω-

κυττάριο υγρό ενδοκυτταρικών μεταβολιτών από ταχεία και μαζική καταστροφή χημειοευαισθητών κυττάρων²⁶. Εμφανίζεται συνήθως 24-48 ώρες μετά την έναρξη της χημειοθεραπείας αλλά μπορεί να εμφανισθεί και αυτόματα. Χαρακτηρίζεται από μυϊκή αδυναμία, ειλεό και καρδιακές αρρυθμίες, διαρκεί 5-7 ημέρες και μπορεί να προκαλέσει το θάνατο. Για να εμποδισθεί η ανάπτυξη του συνδρόμου χορηγείται προληπτικά αλλοπουρινόλη, γίνεται προσεκτική ενυδάτωση ώστε να εκκρίνονται 3-5 λίτ ούρα/24ωρο, αλλά και επιθετική διούρηση αφού προηγουμένως δοθούν διττανθρακικά έτσι ώστε το pH των ούρων να διατηρηθεί γύρω στο 7.

Υπερασβεστιαμία

Παρατηρείται στο 10-20% των αρρώστων με κακοήθεια. Επίπεδα ασβεστίου στον ορό πάνω από 13 mg/dl ή κλινική εικόνα υπερασβεστιαμίας άσχετα με τη συγκέντρωση του ασβεστίου στον ορό δικαιολογεί την επείγουσα μεσολάβση²⁶. Δεν υπάρχουν παθολογικά σημεία υπερασβεστιαμίας και η κλινική εικόνα ποικίλει από ασυμπτωματικό άρρωστο μέχρι την πλήρη κρίση υπερασβεστιαμίας. Εκδηλώνεται με υπνηλία, λήθαργο, αδυναμία, ναυτία και έμετο, συμπτώματα που εύκολα μπορεί ν' αποδοθούν στο τελικό στάδιο της συνυπάρχουσας κακοήθειας, στη χημειοθεραπεία ή την ακτινοθεραπεία. Σε ακραίες περιπτώσεις οι άρρωστοι με υπερασβεστιαμική κρίση παρουσιάζουν ναυτία, έμετο, κοιλιακά άλγη, λήθαργο, αφυδάτωση και νεφρική ανεπάρκεια. Συχνά τα κλινικά σημεία εξαρτώνται περισσότερο από την ταχύτητα με την οποία αυξάνεται το ασβέστιο στο αίμα παρά από την απόλυτη τιμή του. Σπάνια, μπορεί να εκδηλωθεί με εικόνα οξείας χειρουργικής κοιλίας, πεπτικού έλκους ή παγκρεατίτιδας.

Η αύξηση του ασβεστίου στο αίμα ελαττώνει την ικανότητα του νεφρού να συμπυκνώνει τα ούρα επειδή αναστέλλεται η δράση της ATP-ase της μεμβράνης και ελαττώνεται η ευαισθησία του νεφρού στην ADH (inhibiting medullary edenyl-cyclase) προκαλώντας πολουρία και πολυδιψία.

Τα ΗΚΓ φικά αποτελέσματα της υπερασβεστιαμίας όπως βράχυνση του QT, βραδυκαρδία, μεταβολές του κύματος T, μεταβολές της A-V αγωγιμότητας, αύξηση του αυτοματισμού και αρρυθμίες, δεν είναι κλινικό πρόβλημα ακόμη και σε ακραίες αυξήσεις του ασβεστίου του ορού.

Η κακοήθεια σαν αίτιο της υπερασβεστιαμίας είναι δεύτερη μετά τον υπερπαραθυροειδισμό και συνδυασμένες οι δύο καταστάσεις αντιπροσωπεύουν το 95% όλων των περιπτώσεων. Το 80% των περιπτώσεων υπερασβεστιαμίας, στις κακοήθεις παθήσεις, συνδέεται με συμπαγείς όγκους των πνευμόνων και του μαστού και 20% με αιματολογικές κακοήθεις παθήσεις.

Η αυξημένη απορρόφηση οστού είναι το κύριο αίτιο της υπερασβεστιαμίας της κακοήθειας. Στις αιματολογικές κακοήθειες υπεύθυνοι είναι τοπικοί παράγοντες απορρόφησης του οστού (όπως παράγοντες που δραστηριοποιούν τους οστεοκλάστες). Στους συμπαγείς όγκους με οστεολυτικές μεταστάσεις υπάρχει εκτεταμένη οστική καταστροφή ενώ στους υπόλοιπους συμπαγείς όγκους, ο μηχανισμός απορρόφησης οστού μπορεί να είναι η έκκριση από τον όγκο παραγόντων που ενεργοποιούν τους

οστεοκλάστες. Σπάνια οφείλεται σε έκτοπη παραγωγή παραθορμόνης, σε ελάττωση της νεφρικής κάθαρσης του ασβεστίου ή σε αυξημένη επαναρρόφησή του από το έντερο. Σε αρρώστους με κακοήθεια και υπερασβεστιαμία παρατηρείται συχνά και υποκοιλιαμία σαν αποτέλεσμα της ελαττωμένης λήψης καλίου από το στόμα, απώλειας από το έντερο λόγω διάρροιας, χημειοθεραπείας, εμέτου, ανορεξίας κ.ά. Ο συνδυασμός των δύο προκαλεί σοβαρές αρρυθμίες και συνιστάται η προεγχειρητική διόρθωση. Θεραπεία μακράς διάρκειας είναι η αφαίρεση του όγκου.

Στους αρρώστους αυτούς που είναι αφυδατωμένοι, η αποκατάσταση του όγκου του αίματος θα αυξήσει την αποβολή ασβεστίου με τα ούρα από 100 μέχρι 300 mg/24ωρο. Διατηρείται διούρηση 3-4 ml/Kg/h. Η ασβεστιούρηση αυξάνεται με πρόκληση νατριούρησης και η φουροσεμίδα ενδείκνυται για το σκοπό αυτό. Όλοι οι φαρμακευτικοί παράγοντες που είναι ικανοί να προκαλέσουν υπερασβεστιαμική κρίση πρέπει να διακόπτονται και τέτοιοι είναι η βιταμίνη A και D, τα διουρητικά της θειαζίνης, η υδραλαζίνη και ιδιαίτερα τα οιστρογόνα και τα αντιοιστρογόνα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία του καρκίνου του μαστού. Η ενυδάτωση και η διούρηση διορθώνουν προσωρινά αυτή τη βιοχημική διαταραχή και η θεραπεία πρέπει να στρέφεται κυρίως στην παρεμπόδιση της εκτεταμένης απορρόφησης οστού. Η rilamycin, η calcitonin, το gallium nitrate και τα phosphonate χορηγούνται για την αντιμετώπιση της υπερασβεστιαμίας²⁷. Τα φάρμακα αυτά επαναφέρουν το ασβέστιο του αίματος στα φυσιολογικά επίπεδα ελαττώνοντας την επαναρρόφηση των οστών, βελτιώνουν τα συμπτώματα της υπερασβεστιαμίας και τα οστικά άλγη και μειώνουν τη συχνότητα των παθολογικών καταγμάτων και την ανάγκη ακτινοθεραπείας για νέες οστικές μεταστάσεις.

Υπονατριάμια

Οι άρρωστοι με καρκίνο συχνά κατακρατούν νερό και νάτριο και αναπτύσσουν οίδημα, που μπορεί να είναι αποτελέσματα συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας από καρδιοτοξική δράση των χημειοθεραπευτικών, κίρρωσης ή διήθησης του ήπατος από όγκο και υπολευκωματιναιμία που προκαλεί ελάττωση της κολλοειδοσμωτικής πίεσης. Επίσης η χορήγηση μεγάλων όγκων υποτονικών διαλυμάτων μαζί με φάρμακα προκαλεί αραιώση του νατρίου του πλάσματος. Ψευδοϋπονατριάμια μπορεί να παρατηρηθεί όταν υπάρχει υπεργλυκαιμία ή όταν χορηγούνται διαλύματα που δρουν σωματικά όπως η μανιτόλη και οι ακτινοσκιαστικές ουσίες που παρασύρουν νερό από τον ενδοκυττάριο χώρο στον εξωκυττάριο.

Πραγματική υπονατριάμια υπάρχει μόνον όταν η ωσμωτικότητα του πλάσματος ελαττώνεται συγχρόνως με τη συγκέντρωση του νατρίου στο πλάσμα. Υπονατριάμια παρατηρείται και στο σύνδρομο έκτοπης παραγωγής ή μη αναμενόμενης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης (STADH) που αποδίδεται στον ίδιο τον όγκο, σε φάρμακα όπως θαρβιτουρικά και οπιοειδή, σε χημειοθεραπευτικά και σε λοιμώξεις¹. Νευρολογικά κλινικά σημεία εμφανίζονται όταν το νάτριο του πλάσματος είναι χαμηλότερο από 115 mEq/l και οφείλονται σε εγκεφαλικό οίδημα. Η θεραπεία είναι, άμεση αντιμετώπιση της κακοήθειας, περιορισμός των υγρών και χορήγηση φαρμάκων που εμποδίζουν τη δράση της ADH στο νεφρό όπως η τετρακυ-

κλίνη δεμεκλοκυκλίνη²⁸. Η ταχεία διόρθωση με υπέρτονο νατρίουχο ορό μπορεί να προκαλέσει μυελίνωση της γέφυρας που είναι θανατηφόρος επιπλοκή²⁹.

Υπερνατριαιμία

Τα πιο συνηθισμένα αίτια της στους καρκινοπαθείς είναι η μεγάλη αφυδάτωση, η μαζική χορήγηση διττανθρακικού νατρίου ή παραγώγων αίματος, η επινεφριδική ανεπάρκεια και ο άποιος διαβήτης όταν συνυπάρχει διαταραχή στο μηχανισμό της δίψας ή οι άρρωστοι είναι πολύ εξασθενημένοι για να πάρουν υγρά από το στόμα^{1, 30}.

Άποιος διαβήτης. Η διάγνωση μπαίνει από την πολουρία (5-10 lit/24ωρο) και την πολυδιψία όταν εγκατασταθεί υψηλή οσμωτικότητα του ορού και χαμηλή των ούρων. Ο κεντρικός άποιος διαβήτης εμφανίζεται σε πρωτοπαθή ή μεταστατικά νεοπλάσματα του εγκεφάλου. Το 5-20% όλων των περιπτώσεων του άποιου διαβήτη οφείλεται σε μεταστατικούς όγκους του εγκεφάλου και το μεταστατικό καρκίνωμα του μαστού καλύπτει περισσότερες από τις μισές περιπτώσεις. Ο νεφρογενής άποιος διαβήτης οφείλεται σε μη απάντηση των νεφρών στην ADH. Παρατηρείται σε υπερασβεστιαμία, υποκαλιαιμία, μεταποφρακτική νεφροπάθεια, στο πολλαπλούν μυέλωμα και μετά από χορήγηση χημειοθεραπευτικών. Η θεραπεία του κεντρικού άποιου διαβήτη είναι η χορήγηση ντεσμοπρεσσίνης. Η θεραπεία του νεφρογενούς άποιου διαβήτη είναι ο περιορισμός του άλατος και τα διουρητικά. Εάν υπάρχει σοβαρή αφυδάτωση πρέπει να υπολογισθεί το έλλειμα και να αντικατασταθεί το μισό σε 6-12 ώρες ενώ η πλήρης διόρθωση θα χρειασθεί πάνω από 24-48 ώρες.

Υποκαλιαιμία

Είναι πολύ συχνό εύρημα στους καρκινοπαθείς. Απώλεια καλίου από το ΓΕΣ είναι αποτέλεσμα εμέτων, διάρροιας (αδένωμα του λεπτού εντέρου, καρκίνος του παχέος εντέρου, όγκοι των νησιδίων του παγκρέατος) συριγγίων και ουρητηροσιγμοειδοστομίας. Από τους νεφρούς σημειώνεται απώλεια καλίου σαν αποτέλεσμα αυξημένης συγκέντρωσης μεταλλοκορτικοειδών όπως στην έκτοπη έκκριση ACTH, από όγκους που εκκρίνουν ρενίνη (όγκοι πνευμόνων και όγκοι του Wilm), σε οξέωση των νεφρικών σωληναρίων, από ηλεκτρολυτικές διαταραχές όπως υπομαγνησιαμία και υπερασβεστιαμία, από φάρμακα όπως διουρητικά, χημειοθεραπευτικά, αμινογλυκοσίδες, παρατεταμένη θεραπεία με κορτικοστεροειδή^{1, 30}. Ενδοκυττάρια μετακίνηση καλίου παρατηρείται σε αναπνευστική και μεταβολική αλκάλωση, σε χορήγηση ινσουλίνης και σε ταχύ πολλαπλασιασμό των κυττάρων. Η υποκαλιαιμία, όπως είναι γνωστό, προκαλεί διαταραχή στη μυϊκή σύσπαση και στη νευρομυϊκή σύναψη. Κλινικά εμφανίζονται κράμπες, παραισθησίες, μυϊκή αδυναμία, ειλεός και παράλυση. Η σοβαρή υποκαλιαιμία συχνά συνοδεύεται από πολουρία και πολυδιψία σαν αποτέλεσμα της νεφρικής αδυναμίας να συμπυκνώσει τα ούρα και της ελαττωμένης απάντησης στην ADH. Μπορεί να παρατηρηθεί κατακράτησή νατρίου και οίδημα. Απαραίτητη είναι η διόρθωση με χορήγηση καλίου και σπιρονολακτόνης καθώς και φαρμάκων που αναστέλλουν την βιοσύνθεση των κορτικοστεροειδών όπου είναι απαραίτητο.

Υπερκαλιαιμία

Εκτός από τους συνηθισμένους λόγους που την προκαλούν όπως διουρητικά που κατακρατούν κάλιο, αναστολείς της προσταγλανδίνης, β-αναστολείς κ.ά., εμφανίζεται όταν υπάρχει επινεφριδική ανεπάρκεια από νεοπλασματική διήθηση των επινεφριδίων, από χρόνια χορήγηση κορτικοστεροειδών ή από λοιμώξεις. Ψευδής υπερκαλιαιμία παρατηρείται σε εκσεσημασμένη λευκοκυττάρωση (λευκά > 500.000/mm³) ή θρομβοκυττάρωση (> 750.000/mm³)^{30, 31}.

Η τοξική δράση του καλίου εκδηλώνεται πρώιμα με ΗΚΓ φικές αλλαγές που εξελίσσονται σε αρρυθμίες και συγκεκριμένα σε κοιλιακή μαρμαρυγή. Παράγοντες που επιδεινώνουν την τοξική δράση του είναι η ταχύτητα που αναπτύσσεται η υπερκαλιαιμία και η συνυπάρχουσα υπασβεστιαμία και υπονατριαιμία. Επείγουσα διόρθωση είναι απαραίτητη όταν το κάλιο είναι υψηλότερο από 6-6,5 mEq/L. Θεραπευτικά χορηγούνται γλυκόζη με ινσουλίνη (5 gm γλυκόζης: 1 μονάδα ινσουλίνης) ή διττανθρακικό Na⁺. Για ν' αυξηθεί η αποβολή καλίου από το ΓΕΣ χορηγείται Sodium polysterene sulfonate (Κυυxalate). Το γλυκονικό ασβέστιο χορηγείται για να μεταβάλλει τη δράση του καλίου στη μεμβράνη των καρδιακών κυττάρων.

Υπογλυκαιμία

Είναι συχνό εύρημα σε αρρώστους με όγκους των νησιδίων του παγκρέατος που εκκρίνουν ινσουλίνη. Από τους υπόλοιπους όγκους πιο συχνά προκαλούν υπογλυκαιμία οι μεγάλοι μεσεγχευματικοί όγκοι (64% των υπογλυκαιμιών που δεν οφείλονται σε ινσουλίνη) που εντοπίζονται στον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο, τα ηπατώματα (21%) και τα καρκινώματα των επινεφριδίων (6%) αλλά και άλλοι όγκοι σπανιότερα²⁶.

Οι μηχανισμοί της υπογλυκαιμίας των κακοήθων όγκων είναι διάφοροι. Ο όγκος να έχει συνεχή δραστηριότητα σαν της ινσουλίνης ή να καταναλώνει μεγάλες ποσότητες γλυκόζης³². Ο όγκος να παράγει μεταβολίτες που επηρεάζουν τη γλυκονογένεση, αναστέλλουν τη διάσπαση του γλυκογόνου ή καταστέλλουν τη δράση των αντιρρυθμιστικών ορμονών.

Συμπτώματα εμφανίζονται όταν η γλυκόζη του αίματος πέσει κάτω από 40-50 mg/dl και είναι αρχικά σύγχυση, κεφαλαλγία, ανησυχία, ιδρώτες, ταχυκαρδία και τέλος σπασμοί και κόμα. Η ινσουλίνη του πλάσματος είναι χαμηλή ή δεν ανιχνεύεται, αντίθετα με τις υψηλές τιμές της σε όγκους των β-κυττάρων των νησιδίων του παγκρέατος. Θεραπευτικά: χορήγηση γλυκόζης αν και η αφαίρεση του όγκου είναι η πιο επιτυχή αντιμετώπιση. Η διαζοξειδία και η στρεπτοζοκίνη, ενώ είναι αποτελεσματικές στη θεραπεία του ινσουλινώματος δεν αποδίδουν στη θεραπεία των υπολοίπων υπογλυκαιμιών. Βοηθούν, το γλουκαγόνο και τα γλυκοκορτικοειδή.

Νεοπλασματική γαλακτική οξέωση

Η πιο συνηθισμένη αιτία της γαλακτικής οξέωσης στους καρκινοπαθείς είναι η ιστική υποξία³⁰. Άλλες καταστάσεις που κατά τη διάρκεια της νόσου συνδέονται με γαλακτική οξέωση είναι η αναπνευστική αλκάλωση, η

σηψαιμία, νόσοι του ήπατος, έγχυση γλυκόζης και διττανθρακικού Να. Γαλακτική οξέωση παρατηρείται σε μη ελεγχόμενες λευχαιμίες και σπανιότερα σε λεμφώματα. Απαντά λίγο στη θεραπεία με διττανθρακικά αλλά η καλύτερη θεραπευτική προσέγγιση είναι η χημειοθεραπεία. Σπάνια συνδέεται με συμπαγείς όγκους αλλά όταν συμβεί αυτό, υπάρχουν εκτεταμένες μεταστάσεις στο ήπαρ ή στα οστά όπως στα τελικά στάδια της νόσου.

Η κλινική εικόνα ποικίλει και εξαρτάται από τις εκδηλώσεις της υποκείμενης νόσου. Συχνά εμφανίζεται απότομα κακουχία, αδυναμία, ανορεξία, έμετος και διαταραχή της διανοητικής κατάστασης. Δευτεροπαθώς εμφανίζονται υπέρπνοια ή αναπνοή Kussmaul, ταχυκαρδία και υπόταση. Κλινική υποψία της γαλακτικής οξέωσης επιβεβαιώνεται από αύξηση των γαλακτικών στον ορό, ελάττωση του pH του αίματος και χαμηλά διττανθρακικά. Μπορεί να υπάρχει ήπια υποχλωραιμία, αύξηση του φωσφόρου ενώ το κάλιο του πλάσματος δεν αυξάνεται σημαντικά. Τα γαλακτικά αναστέλλουν την απέκκριση του ουρικού οξέος από τα νεφρικά σωληνάρια με αποτέλεσμα υπερουριχαιμία. Όταν υπάρχει ηπατική νόσος υπάρχει υπογλυκαιμία και η διόρθωσή της μερικές φορές διορθώνει την οξέωση.

Υπάρχουν πολλές θεωρίες για την παθογένεια της νεοπλασματικής γαλακτικής οξέωσης. Η επικρατέστερη είναι εκείνη της υπερπαραγωγής γαλακτικού οξέος από τους νεοπλασματικούς ιστούς που ενισχύεται από την υποχώρηση της οξέωσης μετά από επιτυχή θεραπεία της υπάρχουσας κακοήθειας και επανεμφάνισή της όταν η νόσος υποτροπιάζει. Όταν ο όγκος αυξάνεται γρήγορα, η προσφορά αίματος είναι ανεπαρκής και το αποτέλεσμα της υποξίας είναι η αναερόβια γλυκόλυση. Αν ο όγκος είναι μεγάλος τότε και η ποσότητα των γαλακτικών που παράγεται, είναι σημαντική. Η ηπατική δυσλειτουργία από διήθηση οδηγεί σε ελαττωμένη χρησιμοποίηση ή εκκώμη και σε παραγωγή γαλακτικών από τα μεταστατικά κύτταρα. Τέλος, πιστεύεται η πιθανή παρουσία ενός χημικού παράγοντα, που προέρχεται από τα νεοπλασματικά κύτταρα, και αναστέλλει την πυρουβική δευδρογενάση και ίσως κάνει τα φυσιολογικά κύτταρα να παράγουν γαλακτικά άλατα. Η θεραπεία είναι η αντιμετώπιση της νόσου. Η διόρθωση της οξέωσης με αλκαλικά διαλύματα και χορήγηση O_2 είναι μόνο προσωρινά μέτρα. Η οξία του διττανθρακικού Να στη θεραπεία της γαλακτικής ο-

ξέωσης τελευταία αμφισβητείται και τονίζονται τα βλαπτικά αποτελέσματά της³³. Ωστόσο, εξακολουθεί να είναι θεραπεία εκλογής.

Υπάρχουν ενδείξεις ότι τα διττανθρακικά αιξάνουν σημαντικά τη συγκέντρωση των γαλακτικών αλάτων διεγείροντας τη γλυκόλυση. Γνωστό είναι ότι προκαλούν υπερνατριαιμία, αύξηση της ωσμωτικότητας και του όγκου του αίματος και αλκάλωση.

Το οξείκό άλας χρησιμοποιήθηκε αποτελεσματικά για να προκαλέσει παραγωγή διττανθρακικών αλάτων και να ελαττωθεί έτσι η ποσότητα που πρέπει να δοθεί. Το διχλωροξείκο άλας χρησιμοποιείται για την πρόληψη της οξαιμίας αλλά δεν μεταβάλλει τη θνητότητα από γαλακτική οξέωση. Το μπλε του μεθυλενίου θεωρητικά έχει καλά αποτελέσματα αλλά στην πράξη δεν είναι αποτελεσματικό.

Ενδοκρινικές διαταραχές

Έκτοπη παραγωγή ορμονών. Έκτοπες ορμόνες είναι πολυπεπτίδια που παράγονται από τους όγκους και βιολογικά συμπεριφέρονται όπως οι φυσιολογικές ορμόνες. Από το μικροκυτταρικό καρκίνωμα των βρόγχων και μερικές φορές από τον καρκίνο του μαστού, του παγκρέατος και του θυροειδούς εκκρίνονται στεροειδή. Ορμόνη που διεγείρει τους παραθυροειδείς αδένες εκκρίνεται από τον επιθηλιακό καρκίνο των βρόγχων. Επίσης συχνά είναι η έκτοπη παραγωγή ADH³⁴.

Καρκινοειδείς όγκοι με συχνότερη εντοπιση στο λεπτό έντερο και κυρίως στη σκωληκοειδή απόσπση. Εκκρίνουν ουσίες όπως η σεροτονίνη, η βραδικινίνη κ.ά. που είναι υπεύθυνες για την εμφάνιση του καρκινοειδούς συνδρόμου. Αυτό εκδηλώνεται όταν η ποσότητα των παραπάνω ουσιών ξεπερνάει την ικανότητα αδρανοποίησης των από το ήπαρ (5% των αρρώστων με καρκινοειδείς³⁵).

Apudomas. Είναι όγκοι με ειδικές βιοχημικές ιδιότητες που παράγουν μεγάλες ποσότητες ειδικής ορμόνης³⁶. Τέτοιοι όγκοι είναι το καρκίνωμα του θυροειδούς που παράγει καλσιτονίνη, το αδένωμα του παγκρέατος που παράγει γαστρίνη ή ινσουλίνη, οι καρκινοειδείς όγκοι που παράγουν 5HT, το νιρόμα που παράγει VIP και το φαιοχρωμοκύττωμα που παράγει κατεχολαμίνες. Οι κλινικές εκδηλώσεις αυτών των όγκων είναι αποτέλεσμα των μεγάλων ποσοτήτων ορμονών που εκκρίνονται.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Robinson P.N., Hoskin J.P. Cancer and the cancer patient. In: Anaesthesia and Malignant Disease (Ed) Jacqueline Filshie, Douglas S Robbie. Chap 1 pag. 1-17. Edward Arnold. 1989.
2. Τσακρακλίδης Β. Βιολογική συμπεριφορά των όγκων. Κλινική Ογκολογία, σελ. 52-60. Αθήνα 1981.
3. Μπλάτζος Γ. Περιοχική χημειοθεραπεία, τεχνικές και θεραπευτικές επιπλοκές. Ελληνική Ιατρική 54, 1:46-50, 1988.
4. Kemény MM, Sugarbaker PH, Smith T.J. et al: A prospective analysis of laboratory tests and imaging studies to detect hepatic lesions. Ann Surg. 195: 163-167, 1982.
5. Agoston S, van Weerden T., Westra P., Broekert A.: Effects of 4-aminopyridine in Eaton-Lambert syndrome. Br. J. Anesth. 1978; 50: 383-5.
6. Mackie, A.M., Watson, C.B. Anaesthesia and mediastinal masses. Anaesthesia 1984; 39, 899-903.
7. Neuman, G.G., Weingarten, A.E., Abranovitz, R.M., Kushins, L.G., Abramson, A.L. Ladner, W.: The anesthetic management of the patient with an anterior mediastinal mass. Anesthesiology 1984; 60, 144-7.
8. Latto, I.P. Management of difficult intubation. In: Latto, I.P., Rosen, M. (Eds). Difficulties in Tracheal Intubation, pp. 99-141. Bailliere Tindall. London.

- 1985.
9. Foster R.S., Michael, C., Constanza, J. Foster e.c. Adverse relationship between blood transfusions and survival after colectomy for colon cancer. *Cancer* 55: 1195-1201, 1985.
 10. Κωνοκούδης Φ., Πετσάλνικος Γ., Χ"Κρασιώτης Α., Κων/νίδου Ν: Επεμβάσεις παχέος εντέρου. Ο ρόλος της αναισθητικής τεχνικής και άλλων παραγόντων στις απώλειες αίματος. Πρακτικά 5ου Βορειοελλαδικού Ιατρικού Συνεδρίου, σελ. 665-669, 1990.
 11. Willatts S.M., Walters J.M.F., Intracranial Tumours. In: *Anaesthesia and intensive Care for the Neurosurgical Patient*. Ch. 8, pag. 158-169. Blackwell Scientific Publications, 1986.
 12. Bunn A.P., Ridgway E.C.: Paraneoplastic Syndromes. In: *Cancer* (Eds) Vincent T. De Vita, Samuel Hellman, Steven Rosenberg, Ch. 55, pag 1896-1940. J.B. Lippincott Company, Philadelphia 1989.
 13. Schleingart D.E., Loyd R.V., Akil H: Cushing's syndrome secondary to ectopic corticotropin-releasing hormone-adrenocorticotropin secretion. *J. Clin. Endocrinol Metab.* 63:770, 1986.
 14. Hainsworth J.D., Workman R., Greco F.A.: Management of the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion in small cell lung cancer. *Cancer* 50: 161-163, 1983.
 15. Johns R.A., Finhold D.A., Stirt J.A. Anaesthetic management of a child with dermatomyositis. *Can. Anaesth. Soc. J.* 33: 71-74, 1986.
 15. Flusche G., Unger-Sargon J., Lambert D.H.: Prolonged neuromuscular paralysis with vecuronium in a patient with polymyositis. *Anesth. Analg.* 66:188-90, 1987.
 17. Knox L.S., Crosby L.O., Feurer I.D., Energy expenditure in malnourished cancer patient. *Ann Surg* 197: 152, 1983.
 18. Donaldson S.S., Lenon R.A., Alterations of nutritional status: Impact of chemotherapy and radiation therapy. *Cancer* 43:2036, 1979.
 19. Beutter B., Cerami A.: Cachectin and tumour necrosis factor as two sides of the same biological coin. *Nature* 320: 584, 1986.
 20. Ternell M., Moldower L.C., Lonnroch C.: Plasma protein synthesis in experimental cancer compared to paraneoplastic conditions, including monokine administration. *Cancer Res* 47: 5825-5830, 1987.
 21. De Wys WD: Anorexia as a general effect of cancer. *Cancer* 43: 2013, 1979.
 22. Michie R.H., Eberlein T.J., Springs D.R., Manogue K.R., Cerami A., Wilmore D.W.: Interleukin - 2 Initiates Metabolic Responses Associated with Critical Illness in Humans. *Ann. Surg.* 218; N:4, p. 495, 1988.
 23. Rickles F.R., Edwards R.L.: Activation of blood coagulation in cancer: Trousseau's syndrome revisited. *Blood* 63:14-31, 1983.
 24. Aderka D., Brown A., Zelikovski A., Pinkhas J.: Idiopathic deep vein thrombosis in an apparently healthy patient as a premonitory sign of occult cancer. *Cancer* 57:1846-1849, 1986.
 25. Didier D., Raclé A., Etievent J.P., et al: Tumour thrombosis of the inferior vena cava secondary to malignant abdominal neoplasms: US and CT evaluation. *Radiology* 162:83, 1987.
 26. Silverman P., Clark W., Distelhorst.: Metabolic Emergencies in clinical oncology. *Seminars in oncology*, Vol 16, No6, pag. 504-515, 1989.
 27. Warrell R.P., Skelos A., Alcock N.: Gallium nitrate for acute treatment of cancer related hypercalcemia. *Clinicopharmacological and dose response analysis.* *Canc. Res.* 46: 4208, 1986.
 28. Trump D.L.: Serious hyponatremia in patient with cancer: Management with demeclocycline. *Cancer* 47: 2908-2912, 1981.
 29. Sterns RH, Riggs JE, Schochet S.S.: Osmotic demyelination syndrome following correction of hyponatremia. *N. Engl. J. Med.*, 314: 1535-42, 1986.
 30. Kopec Isabelle, Groeger S. Jeffrey. Life-threatening Fluid and Electrolyte Abnormalities Associated with cancer. In: by Groeger S.J., Carlon C. Graziano (Ed.). *Critical care of the cancer patient.* Critical Care Clinics. W.B. Saunders Company., Vol. 4, No 1, pag. 81-106, 1988.
 31. Ho A.M.H., Woo J.C.H., Kelton G.J., Chiu L.: Spurious hyperkalaemia associated with severe thrombocytosis and leukocytosis. *Can J. Anaesth* 38:5/ pp. 613-15, 1991.
 32. Axelrod L, Ron D.: Insulin-like growth factor II and the riddle of tumor-induced hypoglycemia. *N. Engl. J. Med.* 319:1477-1478, 1988.
 33. Fields A.L.A., Wolman S.L., Halperin M.L.: Chronic lactic acidosis in a patient with cancer: Therapy and metabolic consequences. *Cancer* 47: 2026-2029, 1981.
 34. Lokich J.J.: The frequency and clinical biology of the ectopic hormone syndromes of small cell carcinoma. *Cancer* 50: 2111-2114, 1982.
 35. Marsh H.M., Martin J.K., Kvols L.K., et al: Carcinoid crisis during anesthesia: Successful treatment with a somatostatin analogue. *Anesthesiology* 66: 89-91, 1987.
 36. Whitwam J.G.: APUD cells and the apudomas. A concept relevant to anaesthesia and endocrinology. *Anaesthesia*, 32: 879-888, 1977.
-

Χημειοθεραπείες και Αναισθησία

ΑΝΔΡΟΝΙΚΗ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΙΔΟΥ

Α. ΕΙΣΑΓΩΓΗ-ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΚΑΙ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Η σύγχρονη ιστορία της χημειοθεραπείας αρχίζει μέσα στη δεκαετία του 1940 σε εμπειρική βάση με χορήγηση εφ' άπαξ δόσεων φαρμάκων. Στη δεκαετία του 1990 έχουμε φτάσει πλέον στη συνδυασμένη αντιμετώπιση του καρκίνου με χειρουργική επέμβαση και διάφορα σχήματα ακτινοθεραπείας (Α/Θ) και χημειοθεραπείας (Χ/Θ)¹. Η τοξικότητα των διαφόρων χημειοθεραπευτικών φαρμάκων στους φυσιολογικούς ιστούς είναι καλά γνωστή και σύμφωνη με το δόγμα της ογκολογίας, ότι «ο βαθμός τοξικότητας ενός φαρμάκου είναι ευθέως ανάλογος με την αντιογκογόνο του δράση»². Τα διάφορα αντινεοπλασματικά φάρμακα μπορεί να χορηγούνται από μόνοι τους ή σε συνδυασμό μεταξύ τους. Σαν συνδυασμένη θεραπεία θεωρείται η ταυτόχρονη χρήση διαφόρων φαρμάκων με διαφορετικό μηχανισμό δράσης, που δεν έχουν όμως αθροιστική τοξικότητα στους φυσιολογικούς ιστούς^{1,3}.

Η παράταση της επιβίωσης του καρκινοπαθούς σήμερα έχει σαν αποτέλεσμα ο αναισθησιολόγος να έχει περισσότερες πιθανότητες από άλλοτε να ασχοληθεί με άτομα που έχουν υποβληθεί σε Χ/Θ. Αυτό θα γίνει α) στην αίθουσα χειρουργείου, είτε πρόκειται για προγραμματισμένη είτε για επείγουσα επέμβαση, β) στις μονάδες πόνου, γ) στις μονάδες εντατικής θεραπείας και δ) στη νοσηλεία τελικού σταδίου. Είναι απαραίτητο λοιπόν να έχει υπ' όψη του τον τρόπο δράσης των διαφόρων χημειοθεραπευτικών φαρμάκων, τη τοξική τους δράση στα διάφορα όργανα, καθώς και τις αλληλεπιδράσεις τους με τα διάφορα αναισθητικά.

Είναι γνωστό, ότι η εξέλιξη των καρκινικών κυττάρων δεν είναι ούτε τελείως αυτόνομη, ούτε σταθερή, αλλά εξαρτάται από το είδος και μέγεθος του όγκου και από την αιματική προσφορά προς αυτόν. Έτσι εκτός από τις ιδιαιτερότητες του καρκινικού κυττάρου που καθορίζουν κατά πόσο θα απαντήσει ή όχι στη Χ/Θ, και η αναισθησία μπορεί να μεταβάλλει τη δράση των χημειοθεραπευτικών που χορηγούνται στη περιεγχειρητική περίοδο, διότι μπορεί να επηρεάσει την προσφορά αίματος προς τον όγκο.

Ο πίνακας 1 αναφέρεται στις βασικές ομάδες των διαφόρων φαρμάκων που χρησιμοποιούνται στη καταπολέμηση κακοήθων νόσων.

Πίνακας 1
Συνήθεις χημειοθεραπευτικοί παράγοντες

Κυτταροτοξικά φάρμακα

- Αλκυλιωτικοί παράγοντες
- Κυτταροτοξικά αντιβιοτικά
- Αντιμεταβολίτες
- Αλκαλοειδή της vinca
- Επιπεδοφυλοτοξίνες
- Διάφοροι παράγοντες

Φάρμακα που επηρεάζουν την ανοσολογική απάντηση

- Κυτταροτοξικά ανοσοκατασταλτικά
- Κορτικοειδή και ανοσοκατασταλτικά
- Ανοσοδιεγερτικά
- Τροποποιητές ανοσολογικής απάντησης

Ορμόνες του φύλου και ανταγωνιστές τους

- Οιστρογόνα
- Προγεστερόνες
- Ανδρογόνα και αναβολικά στεροειδή
- Ανταγωνιστές ορμονών

1. ΚΥΤΤΑΡΟΤΟΞΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ (πίνακας 2)

α) Αλκυλιωτικοί παράγοντες

Τα φάρμακα της ομάδας αυτής παρεμποδίζουν την μίτωση σε όλους τους ταχέως αναπτυσσόμενους ιστούς, μετά από σύνδεσή τους με το τροποποιημένο DNA και παρεμποδίζοντας τη δράση του. Η κάθαρσή τους από το πλάσμα γίνεται μέσα σε μερικά λεπτά και δίνουν μεταβολίτες που αποβάλλονται με τα ούρα. Μπορεί να προκαλέσουν σε αυξημένη συχνότητα οξεία μη λεμφογενή λευχαιμία, αιμολυτική αναιμία, οίδημα του δέρματος, νεφροπάθεια από αύξηση του ουρικού οξέος και πνευμονική ίνωση^{1,3,4}. Η τελευταία είναι και η κυριότερη παρενέργεια της *θουσουφάνης*^{1,3,5}, που χρησιμοποιείται κυρίως στη χρόνια μυελογενή λευχαιμία. Είναι βλάβη αναστρέψιμη, η δε εμφάνισή της επιταχύνεται από την ταυτόχρονη χορήγηση νιτροζουριών.

Πίνακας 2
Κυτταροτοξικά φάρμακα.
(Εντός παρενθέσεως το σύνθηρες εμπορικό όνομα)

- α) Αλκυλιωτικοί παράγοντες:**
Βουσουλφάνη (Myleran)
Νιτροζουρίες:
Σεμουστίνη (Methyl-CCNU)
Καρμουστίνη (BICNU)
Λομουστίνη (CCNU)
Thiotepa
Στρεπτοζοκίνη (Zanosar)
Χλωραμπουκίλη (Leukeran)
Μελφαλάνη (Alkeran)
Μεχλωροειθαμίνη (Mustargen)
Δακκαρβαζίνη (DTIC-DOME)
- β) Κυτταροστατικά αντιβιοτικά:**
Δακτινομυκίνη (Actinomycin D, Cosmegen)
Δαυνορουμπικίνη (Cerubidin)
Δοξορουμπικίνη (Adriamycin)
Μπλεομυκίνη (Blenoxane)
Πλικαμυκίνη ή Μιθραμυκίνη (Mithracin)
Μιτομυκίνη (Mutamycin)
- γ) Αντιμεταβολίτες:**
Μεθοτρεξάτη (Folex, Mexate)
5-Φλουορουρακίλη (5-FU, Adrucil)
Κυταραμπίνη (Cytosar-U)
Θειογουανίνη (Thioguanine)
Μερκαπτοπουρίνη (Purinethol)
- δ) Αλκαλοειδή της vincα:**
Βινβλαστίνη (Velban)
Βινκριστίνη (Oncovin)
Βινδεσίνη (Eldisine)
- ε) Επιπεδοφυλοτοξίνες:**
Ετοποσίδη (Vepesid)
Τενιποσίδη (Teniposid)
- στ) Διάφοροι παράγοντες:**
L-Ασπαραγινάση (L-Asparaginase)
Σισπλατίνη (Platinol)
Καρβοπλαστίνη (Carboplastin)
Υδροξυζουρία (Hydrea)
Προκαρβαζίνη (Matulane)
Αμσακρίνη
Μιτοξαντρόνη

Η κυκλοφωσφαμίδη είναι ο κυριότερος από τους παράγοντες της ομάδας αυτής και χρησιμοποιείται σε μεν μικρές δόσεις στη θεραπεία αυτοάνοσων νόσων, σε δε μεγαλύτερες στη θεραπεία λεμφωμάτων και καρκίνου του μαστού³. Η κυριότερη επιπλοκή της είναι η βαρεία αιμορραγική κυστίτιδα^{1,2}, κατάσταση που συνήθως απαιτεί μετάγγιση αίματος, και της οποίας σημαντική είναι η πρόληψη με καθετήρα Foley, εξασφάλιση διούρησης μεγαλύτερης των 200 ml/ώρα, και χορήγηση N-ακετυλοκυστεΐνης ενδοκυστικά. Η όλη κατάσταση μπορεί να οδηγήσει και σε αποφρακτική ουροπάθεια, λόγω οίδηματος των επιθηλιακών κυττάρων των ουροφόρων οδών και συσσώρευσης πηγμάτων αίματος². Η κυκλοφωσφαμίδη προκαλεί επίσης διάμεση πνευμονική ίνωση, μερικές φορές θανατηφόρα, σε δόσεις όμως μεγαλύτερες των 2000

mg/m² 1,2,4,6,7 ενώ ενίσχυση της τοξικότητας στον πνεύμονα γίνεται από την ταυτόχρονη χορήγηση καρμουστίνης, μπλεομυκίνης και πιο σπάνια δοξορουμπικίνης^{7,8}. Το φάρμακο αυτό προκαλεί μη αναστρέψιμη ελάττωση της χολινεστεράσης του πλάσματος με απ' ευθείας δράση του πάνω στο ένζυμο, έχουν δε αναφερθεί αρκετές περιπτώσεις παρατεταμένης άπνοιας μετά τη χορήγηση σουκκινυλοχολίνης^{1,6,9,10,11}. Προκαλεί επίσης ένα σύνδρομο που μιμείται το σύνδρομο ελαττωμένης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης², καθώς και οξεία μυοκαρδιοπάθεια με αιμορραγική καρδιακή νέκρωση, ιδιαίτερα σοβαρή μέχρι θανατηφόρα σε ασθενείς που έχουν πάρει και άλλα κυτταροστατικά².

Από τις νιτροζουρίες, η καρμουστίνη προκαλεί δοσοεξαρτώμενη τοξικότητα στο αναπνευστικό, επιβαρυντικοί δε παράγοντες είναι προϋπάρχουσα πνευμονική νόσος λόγω χρήσεως καπνού ή επαγγελματικού περιβάλλοντος, ο αριθμός των κύκλων, ο αριθμός των λευκοκυττάρων και αιμοπεταλίων στον πρώτο κύκλο και η ηλικία του ασθενούς^{6,9,12}. Η σεμουστίνη και λομουστίνη είναι πολύ λιγότερο τοξικές στον πνεύμονα⁷. Επί πλέον οι νιτροζουρίες πιθανόν να προκαλέσουν σοβαρότατη καταστολή του μυελού των οστών και θανατηφόρο ηπατική και μυοκαρδιακή νέκρωση. Η χρήση των κορτικοστεροειδών ίσως προλαμβάνει τις δύο τελευταίες αυτές επιπλοκές^{2,3,4,6,13,14}.

Από τους υπόλοιπους αλκυλιωτικούς παράγοντες η Thiotepa προκαλεί ελάττωση της χολινεστεράσης του πλάσματος, χωρίς όμως κλινική σημασία^{1,6,11}.

Η στρεπτοζοκίνη προκαλεί ελλιπή έκκριση ινσουλίνης και μπορεί να προκαλέσει υπεργλυκαιμία⁶.

β) Κυτταροτοξικά αντιβιοτικά

Αυτά είναι παράγωγα μυκήτων και βακτηριδίων, που δεν έχουν όμως αντιμικροβιακή δράση αλλά σχηματίζουν σταθερά συμπλέγματα με το DNA και RNA και σταματούν τη κυτταρική σύνθεση^{1,3}.

Η δοξορουμπικίνη και δαυνορουμπικίνη είναι ανθρακυκλίνες και έχουν παρόμοια φαρμακολογική δράση. Η πιο σημαντική επιπλοκή τους είναι η καρδιοτοξικότητα με απ' ευθείας τοξική δράση πάνω στα κύτταρα του μυοκαρδίου. Η επιπλοκή αυτή μπορεί να εκδηλωθεί: α. – συν οξεία μέσα σε 24-48 ώρες από τη χορήγησή τους με διαφόρων τύπων αποκλεισμούς, αρρυθμίες και ελάττωση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας. Η πρόγνωση της επιπλοκής είναι απρόβλεπτη. Μερικές φορές συνυπάρχει και περικαρδίτιδα και μπορεί να εμφανιστεί αιφνίδιος θάνατος^{2,4,6}. β. – Η χρόνια μορφή καρδιοτοξικότητας από ανθρακυκλίνες έχει σχέση με αθροιστικές δόσεις μεγαλύτερες από 550 mg/m². Συνοδεύεται από ελάττωση του κλάσματος εξώθησης και σταδιακά από σημεία συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας. Η αντιμετώπισή της είναι μη ειδική και συμπτωματική, σημαντική όμως είναι η πρόληψή της. Η θεραπεία με ανθρακυκλίνες πρέπει απορρίπτεται να συνοδεύεται με «καρδιοπροστασία» (με δακτυλίτιδα, διουρητικά και παράγοντες που ελαττώνουν το μεταφορτίο), ίσως δε βοηθούν και τα κορτικοστεροειδή και η διφαινυδραμίνη^{2,4,6}. Ένας τέτοιος συνδυασμός αυξάνει τον θεραπευτικό δείκτη των φαρμάκων αυτών και μπορεί το θεραπευτικό σχήμα να φθάσει σε χορήγηση μεγαλύτερων δόσεων με λιγότερες παρενέργειες. Προδιαθετικοί παράγοντες για την εμφάνιση της

καρδιοτοξικότητας είναι η προηγηθείσα ακτινοβολία του μεσοθωρακίου, η θεραπεία με κυκλοφωσφαμίδη και η προϋπάρχουσα καρδιακή νόσος^{1,4,6,15}.

Τα φάρμακα αυτά μεταβολίζονται στο ήπαρ και επομένως οποιαδήποτε διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας θα συνεπάγεται αύξηση της τοξικότητάς τους. Η δοξορουμπικίνη ενοχοποιείται και για ένα «φαινόμενο ανάκλησης» (recall phenomenon) που είναι η επανεμφάνιση τοξικότητας σε διάφορα όργανα, όταν χορηγείται άλλος χημειοθεραπευτικός παράγοντας ή ακτινοβολία του μεσοθωρακίου μετά από μήνες ή και χρόνια από τη διακοπή χορήγησης δοξορουμπικίνης^{1,7,16}. Χωρίς να έχουν απ' ευθείας τοξική δράση στον πνεύμονα η δοξορουμπικίνη και ακτινομυκίνη ενισχύουν την εμφάνιση μετακτινικής πνευμονίτιδας ή τοξικότητας της πλεομυκίνης⁷.

Η **πλεομυκίνη** είναι το κατ' εξοχήν χημειοθεραπευτικό που συνδέεται με την εξελισσόμενη πνευμονική ίνωση, η οποία αρχίζει μετά από δόση 250-300 mg/m² και είναι θανατηφόρος μετά τα 350 ή κατ' άλλους τα 500 mg/m²^{1,2,7}. Η θνητότητα από την επιπλοκή αυτή φτάνει το 2-10%, αν και σήμερα αναφέρεται ότι περιορίζεται στο 1%¹⁷. Επιβαρυντικοί παράγοντες είναι η ηλικία άνω των 65 ή 70 ετών, προϋπάρχουσα πνευμονική νόσος, συνοδός ή προηγηθείσα ακτινοβολία των πνευμονικών πεδίων, παρουσία ουραιμίας λόγω της επιβράδυνσης της νεφρικής απομάκρυνσης του φαρμάκου, προηγηθείσα θεραπεία με πλεομυκίνη, άλλος τρόπος χορήγησής της πλην της συνεχούς ενδοφλέβιας έγχυσης, ο τύπος του όγκου, ενώ τα κρυσταλλοειδή διαλύματα διεγχειρητικά ελαττώνουν την τοξικότητα^{1,2,6,18,19,20}.

Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται στη ταυτόχρονη χορήγηση της πλεομυκίνης με άλλα χημειοθεραπευτικά φάρμακα, όπως η σισπλατίνη και κυρίως η κυκλοφωσφαμίδη. Ο μηχανισμός δημιουργίας της πνευμονικής ίνωσης δεν είναι ακριβώς γνωστός, αλλά μάλλον οφείλεται σε απ' ευθείας κυτταροτοξική δράση με σχηματισμό υπεροξειδίου και ελευθέρων ριζών⁷. Τελικό αποτέλεσμα της όλης διεργασίας είναι η ελάττωση του επιφανειοδραστικού παράγοντα και η πνευμονική ίνωση, κάτι που όμως μπορεί να ανασταλεί από το ένζυμο υπεροξειδική δισμουτάση που δρα προστατευτικά στο πνευμονοκύτταρο⁷. Έχει αποδειχθεί και απ' ευθείας τοξική δράση του φαρμάκου πάνω στα πνευμονοκύτταρα τύπου I, σε απάντηση δε αυτού του γεγονότος μπορεί τα κύτταρα τύπου II να μεταπλαστούν σε τύπου I ή και να δώσουν δυσπλαστικές μορφές^{7,20}. Η ιδιαίτερη πνευμοτοξικότητα του φαρμάκου σε ορισμένους ασθενείς, ίσως οφείλεται και στην έλλειψη της υδροξυλάσης της πλεομυκίνης, δηλαδή του ενζύμου που αδρανοποιεί το φάρμακο^{2,21}. Το ένζυμο αυτό υπάρχει σε μεγαλύτερες συγκεντρώσεις στις μικρότερες ηλικίες και αυτό ίσως εξηγεί και την μικρότερη τοξικότητά του στα νεαρά άτομα^{2,18}. Υπάρχει πολύ μεγάλη συσχέτιση της τοξικότητας της πλεομυκίνης στον πνεύμονα με το κλάσμα του εισπνεομένου O₂, το οποίο πρέπει να κρατιέται σε πολύ χαμηλά επίπεδα κάτω από το 30%, με το ανάλογο πάντα monitoring του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης^{19,22,23,24}. Οι ασθενείς αυτοί έχουν ένδειξη για πρόιμη διασωλήνωση, τεχνητό αερισμό και αύξηση της PO₂ με μηχανικά μέσα, όπως π.χ. πρόσθεση του PEEP⁷. Η πρώτη υποκλιτική μεταβολή εμφάνισης του συνδρόμου είναι οι διαταραχές διάχυσης που εμφανίζονται 2-17 μήνες μετά την έναρξη της Χ/Θ^{2,18,20,22}. Η βοήθεια των κορτικοστε-

ροειδών στη κατάσταση αυτή είναι αμφισβητούμενη, η δε τυχόν ευεργετική τους δράση είναι ο λόγος απόδοσης της επιπλοκής αυτής σε αλλεργικά ή ανοσολογικά αίτια. Έχουν αναφερθεί και περιπτώσεις εωσινοσιτία με το σύνδρομο και έχει αποδοθεί σε αντίδραση υπερευαισθησίας^{2,7,25}. Η πλεομυκίνη έχει αποδειχθεί σε πειραματόζωα ότι έχει θετική επίδραση στην χημειοτάξια των πολυμορφοκυττάρων, καθώς επίσης και απ' ευθείας δράση στην αύξηση των ινοπλαστών που οδηγεί σε ίνωση².

Η **πλικαμυκίνη (Mythramycin)** είναι τοξική στον μυελό των οστών, τους νεφρούς, το πεπτικό σύστημα και το ήπαρ^{2,6}, είναι δε χρήσιμη στην επείγουσα αντιμετώπιση της δευτερογενούς υπερασβεστιαμίας από κακοήθη αίτια, λόγω εκλεκτικής της δράσης στους οστεοκλάστες^{2,3}.

Η **μιτομυκίνη (Mitomycin)** είναι νεοροτοξική και προκαλεί πνευμονική ίνωση^{1,6,7,8,26}.

Η **ακτινομυκίνη** είναι καρδιοτοξική και εμφανίζει και αυτή το «φαινόμενο ανάκλησης» (βλ.επε αναωτέρω)¹.

γ) Αντιμεταβολίτες

Αυτή η ομάδα περιλαμβάνει φάρμακα που έχουν δομή ανάλογη με φυσικούς μεταβολίτες, που είναι απαραίτητοι για τη κυτταρική λειτουργία και διαίρεση. Αλληλεπιδρούν με ειδικά ένζυμα και προκαλούν εκλεκτική αναστολή της λειτουργίας τους^{1,3}.

Η **μεθοτρεξάτη** αναστέλλει το ένζυμο ρεντουκτάση του διυδροφολλικού οξέος, που είναι απαραίτητο για τη σύνθεση της πυρίνης και πυριμιδίνης^{1,2,27,28}. Λόγω αυτού του κοινού δρόμου παρουσιάζει σύγχυση με το Ν.Ο. το οποίο αυξάνει τον θεραπευτικό δείκτη της μεθοτρεξάτης μόνης της ή σε συνδυασμό με μεθειονίνη². Προκαλεί ηπατοτοξικότητα, καταστολή του μυελού των οστών και πιο σπάνια πνευμονίτιδα, που είναι όμως ένα κλασσικό παράδειγμα αντίδρασης υπερευαισθησίας και δεν έχει σχέση με τη συνολική δόση του χορηγούμενου φαρμάκου^{1,7,29}. Η τελευταία εμφανίζεται συχνότερα σε ασθενείς που βρίσκονται σε σταδιακή ελάττωση των κορτικοστεροειδών ή έχουν υποβληθεί σε επινεφριεκτομή². Ανενδείκνται σε σημαντικό βαθμό νεφρική βλάβη επειδή είναι πολύ νεφροτοξική² έχει δε τάσεις συσσώρευσης στο πλευριτικό ή ασκτικό υγρό^{1,29}. Μία ίσως θανατηφόρος επιπλοκή της είναι η νεκρωτική εγκεφαλοπάθεια (βλάβη στην λευκή ουσία) μετά από παραχνοειδή χορήγησή της σε καρκινωμάτωδη μηνιγγίτιδα^{2,30}.

Όλοι οι αντιμεταβολίτες είναι ισχυρά μείλοκατασταλτικά. Επί πλέον η **φλουοροουρακίλη** προκαλεί αταξία λόγω βλάβης της παρεγκεφαλίδας^{2,7}. Η βλάβη του στοματικού και εντερικού βλεννογόνου που προκαλούν τα δύο τελευταία φάρμακα οδηγούν σε δυσφαγία, διάρροιας και σοβαρές διαταραχές του ισοζυγίου ύδατος και ηλεκτρολυτών⁶.

δ) Αλκαλοειδή της vinca και ετοποσίδη

Τα φάρμακα αυτά συνδέονται ενδοκυττάρια με τις πρωτεΐνες στα ενδοπυρηνικά μικροσωληνάρια και σταματούν τη μετάφαση^{1,6}. Προκαλούν περιφερικές νευροπάθειες και διαταραχές του ΑΝΣ και η χρήση τους συνοδεύεται από παραισθησίες, απώλεια των εν τω βάθει αντανακλαστικών και γαστρεντερικές διαταραχές^{2,31}. Η **βινκριστίνη** μπορεί να προκαλέσει υπονατρίαμια λόγω ελλιπούς έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης^{2,32,33}.

ε) Άλλα κυτταροτοξικά φάρμακα

Η *αμσακρίνη* έχει τοξικότητα σαν της δοξορουμπικίνης. Προκαλεί καταστολή του μυελού των οστών και θανατηφόρες αρρυθμίες, ιδίως σε συνδυασμό με υποκαλιαιμία^{1,3}.

Η *L-ασπαραγινάση* καταστρέφει εξωκυττάρια την προσφορά του αμινοξέος ασπαργινή καταλύοντας την υδρόλυσή του σε ασπαρτικό οξύ και αμμωνία. Οι περισσότεροι φυσιολογικοί ιστοί συνθέτουν την L-ασπαργινή μόνοι τους σε ποσότητες ικανοποιητικές για τις μεταβολικές τους ανάγκες. Ορισμένοι κακοήθεις ιστοί όμως, ανάμεσα στους οποίους κυρίως τα κύτταρα της οξείας λεμφοβλαστικής αναιμίας στα παιδιά έχουν ανάγκη τεραστίων ποσοτήτων L-ασπαργίνης, την οποία παίρνουν από το εξωκυττάριο υγρό. Ακριβώς αυτά τα αποθέματα καταστρέφει η L-ασπαργινάση, η δε κυτταροτοξική της δράση ενισχύεται από την προηγούμενη χορήγηση και άλλων Χ/Θευτικών φαρμάκων και κυρίως της μεθοτρεξάτης³. Χρησιμοποιείται στη θεραπεία της οξείας λευχαιμίας και προκαλεί αναφυλακτικές αντιδράσεις, διαταραχές πηκτικότητας, ηπατοτοξικότητα, αιμορραγική παγκρεατίτιδα και διαταραχές από το νευρικό σύστημα^{1,3,4,6}.

Η *σισπλατίνη* έχει αλκυλιωτική δράση και χρησιμοποιείται για θεραπεία όγκων ωοθηκών και όρχεων^{1,3}. Είναι νεφροτοξικός παράγοντας, με αρχική τοξική δράση στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο και επομένως μεγάλη απώλεια κατιόντων, μερικές φορές θανατηφόρας και κυρίως απώλεια ασβεστίου, μαγνησίου και καλίου^{1,2,4}. Ευνόητο είναι ότι οι ηλεκτρολύτες αυτοί πρέπει να αντικαθίστανται συνοδευόμενοι και από την ανάλογη ενυδάτωση. Η νεφροτοξικότητα παρουσιάζεται τόσο από την ενδοφλέβια όσο και από την ενδαρτηριακή ή ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση του φαρμάκου, ενισχύεται δε από την ταυτόχρονη χορήγηση και άλλων νεφροτοξικών παραγόντων². Η σισπλατίνη προκαλεί και περιφερικές νευροπάθειες, απώλεια της ακουστικής οξύτητας, του αισθήματος γεύσης, σπασμούς, και καταστολή του μυελού των οστών^{4,6}.

Η *καρβοπλαστίνη* είναι ένας νεότερος παράγοντας με λιγότερες τοξικές ενέργειες από τη σισπλατίνη και χρησιμοποιείται σε παιδιατρικούς ασθενείς^{1,2,3}.

Η *δακαρβαζίνη* προκαλεί γαστρεντερικές διαταραχές, καταστολή της αιμοποίησης, και ένα σύνδρομο που μοιάζει με γριπώδη σύνδρομη⁶.

Η *μιτοζαντρόνη* είναι ανάλογη της δοξορουμπικίνης με μικρότερη όμως τοξικότητα^{1,25}.

Η *προκαρβαζίνη* δρα αναστέλλοντας τη σύνθεση του DNA και RNA. Είναι ένας αναστολέας της μονονοαμινοξειδάσης και γι' αυτό είναι απαραίτητη η επιλογή κατάλληλων αναισθητικών παραγόντων. Μερικοί μεταβολίτες της είναι ενεργοί και 24 ώρες μετά τη χορήγησή της, και γι' αυτό απαιτείται διακοπή του φαρμάκου 72 ώρες πριν την αναισθησία^{1,4,31}.

2. ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗΝ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΗ ΑΠΑΝΤΗΣΗ (Πίνακας 3)

α) Κυτταροτοξικά ανοσοκατασταλτικά

Τα φάρμακα αυτά χρησιμοποιούνται και για τη πρόληψη απόρριψης του μοσχεύματος σε μεταμοσχευθέντες

Πίνακας 3

Φάρμακα που επηρεάζουν την ανοσολογική απάντηση**Κυτταροτοξικά ανοσοκατασταλτικά**

Αζαθειοπρίμη (Imuran)
Κυκλοφωσφαμίδη (Cytoxan)
Χλωραμπουκίλη (Leukeran)

Κορτικοειδή και ανοσοκατασταλτικά

Πρεδνιζόνη (Deltasone)
Πρεδνιζολόνη (Delta-cortef, Econopred)
Αντιλεμφοκυτταρική ανοσοσφαιρίνη
Κυκλοσπορίνη (Sandimmune)

Ανοσοδιεγερτικά

Εμβόλιο του *corynebacterium parvum*

Τροποποιητές ανοσολογικής απάντησης

Ιντερφερόνες (Roferon, Interon)
Ιντερλευκίνη (IL-2 rIL-2)
TNF

ασθενείς. Είναι μη ειδικά στη δράση τους, με κυριότερη τοξική ενέργεια την καταστολή του μυελού των οστών¹. Οι ασθενείς είναι επιρρεπείς σε λοιμώξεις, ιδίως ευκαιριακές.

β) Κορτικοστεροειδή και άλλα ανοσοκατασταλτικά

Η *πρεδνιζόνη* και *μεθυλπρεδνιζολόνη* χρησιμοποιούνται πολύ στην ογκολογία. Πρέπει να γίνεται επί πλέον κάλυψη των ασθενών αυτών με στεροειδή περιεχειρητικά. Χρησιμοποιούνται επίσης για την πρόληψη απόρριψης του μοσχεύματος, καθώς και για τη καταστολή έκκρισης γεννητικών ορμονών από τον φλοιό των επινεφριδίων^{1,32}. Η *αντιλεμφοκυτταρική ανοσοσφαιρίνη* προκαλεί αντιδράσεις υπερευαισθησίας¹. Η *κυκλοσπορίνη* έχει ειδική δράση σε ορισμένους τύπους λεμφοκυττάρων και καταστέλλει έντονα την χυμική και κυτταρική ανοσία. Επιπλέον την νεφρική και ηπατική λειτουργία, προκαλεί υπέρταση, τρόμο, γαστρεντερικές διαταραχές και αύξηση της καρκινογένεσης^{1,33,34}.

γ) Ανοσοδιεγερτικά

Εναιώρημα ανενεργών μικροοργανισμών του *Corynebacterium parvum* μπορεί να χορηγηθεί μέσα σε κοιλότητες για αντιμετώπιση νεοπλασιών. Είναι ένας μη ειδικός παράγοντας και πιθανόν να προκαλέσει πυρετό, κοιλιακά άλγη και γαστρεντερικές διαταραχές^{1,35}.

δ) Τροποποιητές της βιολογικής απάντησης

Τα φάρμακα αυτά που ονομάζονται BRM (Biological Response Modifiers) μήκαν στη θεραπεία του καρκίνου στη δεκαετία του 1980. Στην ομάδα αυτή ανήκουν οι ιντερφερόνες, οι ιντερλευκίνες, ο παράγοντας νέκρωσης του όγκου ή TNF (Tumor Necrosis Factor) και τα μονοκλωνικά αντισώματα. Η μέγιστη ανεκτή δόση τους περιορίζεται από τη μεγάλη τοξικότητά τους, η οποία μπορεί να είναι και θανατηφόρος².

Η *α-ιντερφερόνη* χρησιμοποιήθηκε αρχικά στη θεραπεία λευχαιμιών, στη συνέχεια δε μήκαν στη θεραπευτική και η *β-* και *γ-ιντερφερόνη*. Η *α* και *γ* μπορεί να προκαλέσουν συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια που συνοδεύεται από ταχυκαρδία και αρρυθμίες². Η επιπλοκή

αυτή είναι πιο συχνή σε ασθενείς με προϋπάρχουσα καρδιακή νόσο, μπορεί δε να χρειαστεί και παρακολούθηση με Holter monitor, όταν χορηγούνται μεγάλες δόσεις του φαρμάκου. Τα φάρμακα αυτά επίσης παρουσιάζουν νευροτοξικότητα μερικές φορές θανατηφόρο, που εκδηλώνεται με υπνηλία και λήθαργο, αποπροσανατολισμό, λεκτική αφασία, σπασμούς και αιφνίδιο θάνατο. Μπορεί επίσης να προσβληθεί και το περιφερικό νευρικό σύστημα. να εμφανιστεί πυρετός, ναυτία, έμετος, γριπώδης συνδρομή, κατακράτηση ούρων, εμβοές ώτων, ελαφρός πονοκέφαλος, μη ελεγχόμενη υπερπυρεξία, διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας, θρομβοκυττοπενία ή και σοβαρή απλασία του μυελού των οστών^{2,36,37}.

Η *ιντερλευκίνη-2 (IL-2)* είναι μια ισχυρή λεμφοκίνη που εκκρίνεται από τα T-λεμφοκύτταρα και έχει αποδειχθεί ότι έχει αντιογκογόνες ιδιότητες. Η χρήση της προς το παρόν σε μεταστατικό καρκίνωμα των ουροφόρων οδών, κακώθης μελάνωμα και καρκίνο του κόλου συνοδεύεται από σοβαρή τοξικότητα και οι ασθενείς καλόν είναι να νοσηλεύονται σε μονάδες εντατικής παρακολούθησης². Παρουσιάζεται υπερφόρτωση με υγρά και διάμεσο οίδημα, σοβαρή υπερπυρεξία, νεφροτοξικότητα, ηπατοτοξικότητα και σοβαρή υπόταση. Η αντιμετώπιση είναι συμπτωματική με χορήγηση ντοπαμίνης, ανθρώπινης αλβουμίνης και αντιπυρετικών. Τα κορτικοστεροειδή φαίνεται ότι ελαττώνουν τη τοξικότητα^{2,38,39}.

Ο *παράγοντας νέκρωσης του όγκου (Tumor Necrosis Factor ή TNF)* έχει χρησιμοποιηθεί πρόσφατα στη θεραπεία καοήθων νόσων, με συνοδό όμως μεγάλη τοξικότητα όπως πονοκέφαλο, τρόμο, υπέρταση ή υπόταση, ταχυκαρδία, υπερθερμία. Πολύ επικίνδυνη είναι η τοξικότητα στο ΚΝΣ, ιδίως σε ασθενείς με προηγούμενο εγκεφαλικό επεισόδιο ή εγκεφαλικές μεταστάσεις².

3. ΟΡΜΟΝΕΣ ΤΟΥΣ ΦΥΛΟΥ ΚΑΙ ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΤΟΥΣ (Πίνακας 4)

Η θεραπεία με τα φάρμακα αυτά είναι πολύ χρήσιμη σε μερικούς ορμονοευσταθισμένους όγκους και η χρήση τους σε μερικές περιπτώσεις έχει αντικαταστήσει τη χειρουργική αντιμετώπιση^{1,40}.

Τα *οιστρογόνα* μπορεί να προκαλέσουν ναυτία, κατακράτηση ύδατος, θρομβώσεις αρτηριακές ή φλεβικές, υπερασβεστιαμία, ανικανότητα και γυναικομαστία στους άντρες ή μητρορραγίες στις γυναίκες^{1,40,41}.

Η *προγεστερόνη* προκαλεί ναυτία, κατακράτηση υγρών, αύξηση του σωματικού βάρους και αύξηση της δραστηριότητας των ηπατικών ενζύμων^{1,41}.

Τα *ανδρογόνα και αναβολικά στεροειδή* μπορεί να προκαλέσουν χολοστατικό ίκτερο, οιδήματα και υπερασβεστιαμία^{1,38,39}.

Από τους ανταγωνιστές των ορμονών η *αμινογλουτεθιμίδη* χρησιμοποιείται στον μετεμμηνοπαυσιακό καρκίνο του μαστού, προκαλώντας αναστολή της παραγωγής στεροειδών από τον φλοιό των επινεφριδίων και αδυναμία δράσης αυτών στα όργανα στόχους τους. Για τον λόγο αυτό είναι απαραίτητη η ταυτόχρονη κάλυψη με κορτικοστεροειδή. Προκαλεί αύξηση της δραστηριότητας των ηπατικών ενζύμων^{1,41}.

Η *ταμοξιφαίνη* που χρησιμοποιείται στον καρκίνο του μαστού, είναι ανταγωνιστής των οιστρογόνων, δεν έ-

Πίνακας 4
Ορμόνες του φύλου και ανταγωνιστές τους

Οιστρογόνα	Διαθυλστιλβοιστρόλη (Stilphostrol) Οιστραδιόλη (Estrace) Εθυνυλοιστραδιόλη (Estinyl, Feminone) Πολυοιστραδιόλη (Estradurin)
Προγεστερόνες	Προγεστερόνη (Progestaject) Μεδροξυπρογεστερόνη (Depo-Provera) Μεγεστρόλη (Megace, Pallace) Νορεθιστερόνη (Norlutin) Υδροξυπρογεστερόνη (Delalutin)
Ανδρογόνα και αναβολικά στεροειδή	Οξανδρολόνη (Anavar) Νανδρολόνη (Durabolin) Οξυμεθολόνη (Anadrol-50) Τεστοστερόνη (Testoject-50)
Ανταγωνιστές ορμονών	Αμινογλουτεθιμίδη (Cytadren) Ταμοξιφαίνη (Nolvadex)

χει ανεπιθύμητες ενέργειες, παρά μόνον καθιστά πιο επώδυνες τις οστικές μεταστάσεις και μπορεί να εμφανιστεί υπερασβεστιαμία^{1,41}.

B. ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕΤΑ ΑΠΟ Χ/Θ

Όταν ο ασθενής που έχει υποβληθεί σε Χ Θ έρθει στο χειρουργείο, ο αναισθησιολόγος έχει να αντιμετωπίσει ορισμένα ειδικά προβλήματα, τα οποία όμως αναλυτικότερα είναι:

1) Αύξημένος κίνδυνος φλεγμονής

Οι ασθενείς αυτοί είναι επιρρεπείς σε ευκαιριακές λοιμώξεις, λόγω της ανοσοκαταστολής από τα διάφορα χημειοθεραπευτικά ή τα κορτικοστεροειδή. Απαραίτητη είναι η τήρηση αυστηρών μέτρων ασηψίας εκ μέρους της αναισθησιολογικής ομάδας^{1,4,6,40}.

2) Χορήγηση κυτταροστατικών φαρμάκων

Μερικές φορές ίσως χρειαστεί ο αναισθησιολόγος να χορηγήσει ο ίδιος διάφορα κυτταροστατικά φάρμακα, λαμβάνοντας πάντα τις αναγκαίες προφυλάξεις που προβλέπονται από διεθνείς κανονισμούς (όπως π.χ.: αποφυγή εκτίναξης του φαρμάκου και επαφής του με το δέρμα, χρήση γαντιών, μάσκας, ειδικής στολής κλπ.)¹. Οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν συχνά πρόβλημα στη φλεβοκέντηση, λόγω καταστροφής του φλεβικού δικτύου από προηγούμενα σχήματα Χ/Θ. Η φλεβοκέντηση απαγορεύεται να γίνει σε μέλος με παρακάλυψη της αιματικής κυκλοφορίας (π.χ.: μετά μαστεκτομή, λεμφοίδημα ή όγκο). Ασθενείς με σύνδρομο της άνω κοίλης φλέβας πρέπει να παίρνουν τη νοσηλεία τους από φλέβα του κάτω άκρου. Σε περίπτωση χορήγησης εξωαγγειακά του κυτταροστατικού, πρέπει να λαμβάνεται επείγοντως ειδική μέριμνα¹.

3) Κυκλοφορικό σύστημα

Οι ασθενείς αυτοί συχνά παρουσιάζουν προβλήματα από το κυκλοφορικό, είτε λόγω της ίδιας της κακοήθους νόσου, είτε λόγω τοξικής δράσης των διάφορων χημειοθεραπευτικών, κυρίως της δοξορουμπικίνης^{1,2,4,6,15} και σε μικρότερο βαθμό της δαυνορουμπικίνης^{1,2,6}, κυκλοφωσφαμίδης^{2,6} και σισπλατίνης^{2,3,6}. Απαιτείται προεγχειρητικά σχολαστικός καρδιολογικός έλεγχος για εντόπιση τυχόν σημείων συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, ύπαρξη περικαρδιακής συλλογής και αρρυθμιών και κυρίως καλπαστικού ρυθμού. Θα έχουμε υπ' όψη μας ότι η προπρανολόλη ενισχύει την καρδιοτοξική δράση της δοξορουμπικίνης, όπως και η προηγούμενη ακτινοβολία του μεσοθωρακίου ή η αγωγή με κυκλοφωσφαμίδη. Η καρδιακή ανεπάρκεια εμφανίζεται συνήθως έξι μήνες μετά το τέλος της ΧΘ και είναι μη αναστρέψιμη. Μεγάλη επίσης τοξικότητα παρουσιάζουν οι τροποποιητές της βιολογικής απάντησης ιντερφερόνες και ιντερλευκίνη^{2,39}.

4) Αναπνευστικό σύστημα

Προβλήματα από το αναπνευστικό μπορεί να υπάρχουν είτε λόγω της κύριας ή μεταστατικής νόσου, είτε λόγω τοξικής δράσης των κυτταροστατικών. Η μπλεομυκίνη είναι ο πιο τοξικός παράγοντας για τους πνεύμονες^{1,2,4,7,18,20,21}, αλλά θα προσέξουμε και τους ασθενείς που έχουν πάρει βουσουλφάνη^{1,5}, κυκλοφωσφαμίδη^{7,8}, χλωραμπουκίλη^{4,42}, μεθοτρεξάτη^{1,4,7,29,43}, κυτταραμπικίνη μιτομυκίνη και καρμουςτίνη⁴. Τα συμπτώματα αρχίζουν συνήθως 4-8 εβδομάδες μετά το τέλος της ΧΘ. Στην προεγχειρητική εκτίμηση είναι απαραίτητη πρόσφατη ακτινογραφία θώρακα, έλεγχος των αερίων του αρτηριακού αίματος (συνήθως υπάρχει υποξαιμία) και ο πλήρης σπιρομετρικός έλεγχος που θα δείξει βλάβη περιοριστικού τύπου.

Μετά από θεραπεία με μπλεομυκίνη θα είμαστε ιδιαίτερα προσεκτικοί στο κλάσμα του εισπνεόμενου οξυγόνου, το οποίο δεν πρέπει να υπερβαίνει το 30% (ή και το 24%)⁴ διεγχειρητικά, έχοντας πάντα το ανάλογο monitoring. Μετεγχειρητικά τυχόν υποξαιμία θα αντιμετωπιστεί με άλλες μεθόδους πλην της χορήγησης ατμόσφαιρας πλούσιας σε οξυγόνο^{7,19,22,23,24}. Η αναπλήρωση των υγρών διεγχειρητικά πρέπει να γίνεται με κρυσταλλοειδή διαλύματα, εφόσον θρέθηκε ότι τα κολλοειδή αυξάνουν την τοξικότητα^{7,20,22,24}.

5) Γαστρεντερικό σύστημα

Και η κακοήθης νόσος και η ΧΘ προκαλούν ναυτία, έμετο και καχεξία. Σ' αυτούς τους ασθενείς σχεδόν πάντα είναι διαταραγμένο το ισοζύγιο ύδατος, ηλεκτρολυτών και οι πρωτεΐνες του πλάσματος^{1,4}. Λόγω της διαταραγμένης φαρμακοκινητικής, υπάρχει ιδιαίτερη ευαισθησία στα αναισθησιολογικά φάρμακα⁴. Επί πλέον η μεθοτρεξάτη και φλουουρακίλη καταστρέφουν τον βλεννογόνο του στόματος και εντερικού σωλήνα. Απαραίτητη είναι η αναπλήρωση των υγρών και ηλεκτρολυτών προεγχειρητικά^{4,6}.

6) Ηπατική λειτουργία

Η ηπατική λειτουργία είναι συχνά διαταραγμένη σε ασθενείς που έχουν πάρει μεθοτρεξάτη^{1,2,27,28}, κυκλοφωσφαμίδη⁴, δοξορουμπικίνη⁴, μιθραμυκίνη^{3,4}, μεκραιο-

πουρίνη⁴, L-ασπαραγινάση⁴ και νιτροζουρίες^{1,4,13,14,15,21}. Η μεθοτρεξάτη προκαλεί κίρρωση του ήπατος όταν χορηγείται από το στόμα⁴. Επιβαρυντικοί παράγοντες είναι η μεγάλη διάρκεια της θεραπείας και η χρήση οιοπνεύματος. Η μεκραιοπουρίνη προκαλεί νέκρωση των ηπατοκυττάρων ή χολόσταση⁴, ενώ είναι γνωστό ότι πολλά κυτταροστατικά αυξάνουν την δραστηριότητα των ηπατικών ενζύμων^{4,6,40,41}.

7) Νεφρική λειτουργία

Νεφροτοξικές είναι σε μεγάλες δόσεις η μεθοτρεξάτη^{1,2,38}, μεκραιοπουρίνη^{1,2,4}, στρεπτοζοκίνη^{1,2,4}, ενώ η σισπλατίνη και μιτομυκίνη προκαλούν νεφρική βλάβη ακόμα και σε μικρές δόσεις^{1,2,4}. Απαραίτητος προεγχειρητικά είναι ο προσδιορισμός της κρεατινίνης και της κάθαρσης κρεατινίνης.

8) Αιμοποιητικό σύστημα

Όλα τα κυτταροστατικά εκτός από την βινκριστίνη και μπλεομυκίνη¹ καταστέλλουν την αιμοποίηση. Συνήθως η καταστολή αυτή φαίνεται επτά με δέκα μέρες μετά τη θεραπεία, αλλά ορισμένα φάρμακα όπως η καρμουςτίνη, λομουστίνη και μελφαλάνη έχουν καθυστερημένη αντίδραση^{1,4}.

Η *αναιμία* μπορεί να οφείλεται σε απώλεια αίματος, αιμόλυση, μη αιμολυτική θράχυνση της ζωής των ερυθροκυττάρων ή κατ' ευθείαν δράση των κυτταροστατικών⁴. Η *λευκοπενία* είναι συνήθως παρενέργεια των κυτταροστατικών και οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων^{1,4,39}. Η *θρομβοπενία* μπορεί να οδηγήσει σε αιμορραγίες όταν ο αριθμός των αιμοπεταλίων πέσει κάτω από 20.000/mm³¹ ή κατ' άλλους ακόμα και 40.000/mm³⁴. Μπορεί να είναι απαραίτητη η προεγχειρητική μετάγγιση αιμοπεταλίων.

Υπερπηκτικότητα του αίματος παρατηρείται σε ορισμένους όγκους, οδηγεί σε θρομβώσεις των εν τω βάθει κυρίων φλεβών και σε σύνδρομο διάχυτης ενδαγγειακής πήξης^{4,43}, ενώ *διαταραχές πήκτικότητας* μπορεί να προκαλέσει η μεχλωραιθαμίνη, η L-ασπαραγινάση και η μιθραμυκίνη^{4,39}. Η τελευταία μπορεί να προκαλέσει και θανατηφόρο αιμορραγική διάθεση.

9) Μεταβολικές διαταραχές

Η κυκλοφωσφαμίδη και βινκριστίνη προκαλούν ελλιπή έκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης και μπορεί να οδηγήσουν σε δηλητηρίαση από ύδωρ^{1,3,4,6}. Οι γαστρεντερικές διαταραχές που προκαλούν όλα σχεδόν τα κυτταροστατικά οδηγούν σε διαταραγμένο ισοζύγιο ηλεκτρολυτών, ενώ η ύπαρξη οστικών μεταστάσεων επηρεάζει το ασθέςιο του αίματος. Προσεκτικός προεγχειρητικός έλεγχος και αναπλήρωση των ηλεκτρολυτών είναι απαραίτητος.

10) Διαταραχές νευρικού συστήματος

Η βινκριστίνη, βινβλαστίνη, προκαρβαζίνη και σισπλατίνη^{1,2,4,31} προκαλούν διαταραχές και του κινητικού αλλά κυρίως των αισθητικών νευρώνων με αποτέλεσμα παραισθησίες και απώλεια των εν τω βάθει αντανακλαστικών. Προσοχή χρειάζεται στη τοποθέτηση θέσης των ασθενών αυτών, ενώ η περιοχική αναισθησία έχει σχετική αντένδειξη. Διαταραχές από το ANΣ οδηγούν σε κυ-

κλοφορική αστάθεια^{1,4}. Η φλουουρακίλη προκαλεί αστάθεια από βλάβη της παρεγκεφαλίδα^{1,6}, ενώ η μεθο-
 τρεξάτη νεκρωτική βλάβη της λευκής ουσίας του εγκε-
 φάλου μετά από ενδορραχιαία χορήγηση^{2,30}. Η L-ασπα-
 ραγινάση προκαλεί λήθαργο, υπνηλία, κεντρική κατα-
 στολή και κόμα⁶. Η προκαρβαζίνη μπορεί να προκαλέσει
 ψύχωση, ενώ η χρήση του TNF είναι πολύ επικίνδυνη σε
 ασθενείς με προϋπάρχον πρόβλημα από το ΚΝΣ².

11) Αλληλεπιδράσεις φαρμάκων

α) Ενδοφλέβια αναισθητικά

Πολλά χημειοθεραπευτικά και ανοσοκατασταλτικά, όπως η κυκλοφωσφαμίδη, επηρεάζουν την ηπατική μικροσωμιακή μικτής λειτουργίας οξειδάση (MFO)⁴. Οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν ιδιαίτερη ευαισθησία με δόσεις κατασταλτικών ή αναισθητικών παραγόντων πολύ μικρότερες από τις κανονικά προβλεπόμενες^{4,44}. Το corynebacterium parvum εμποδίζει τον ηπατικό μεταβολισμό της πεντοβαρβιτόνης και τριχλωροαιθανόλης και γι' αυτό η χορήγηση αυτών των παραγόντων μπορεί να αποβεί ακόμα και θανατηφόρα^{1,4,35}. Η αναστολή ή επαγωγή των ηπατικών ενζύμων γίνεται σχεδόν με όλα τα κυτταροστατικά, με αποτέλεσμα αύξηση της ευαισθησίας ή αντίθετα της αντοχής σε διάφορους αναισθητικούς παράγοντες. Η προκαρβαζίνη είναι ένας μέσης ισχύος αναστολέας της MAO και γι' αυτό παρουσιάζει συνέργεια με τις φαινοθειαζίνες, τα βαρβιτουρικά και τα ναρκωτικά και ιδίως την πεθιδίνη. Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται στη χορήγηση συμπαθητικομιμητικών αμινών^{1,3,4,6}.

β) Μυοχαλαρωτικά

Η κυκλοφωσφαμίδη ελαττώνει τη χολινεστεράση του πλάσματος με απ' ευθείας δράση της πάνω στο ένζυμο^{1,4,6}. Σε μικρότερο βαθμό χωρίς όμως κλινική σημασία την ίδια δράση έχει και η thiotepa^{1,4,6}.

Η αζαθειοπρίνη προκαλεί μόνη της ή και σε συνδυασμό με τη γουανεθιδίνη απ' ευθείας μείωση της δραστηριότητας της τουβοκουραρίνης, με αποτέλεσμα αύξηση της δόσης του απαιτούμενου μυοχαλαρωτικού στο διπλάσιο έως τετραπλάσιο¹.

Παρατεταμένη άπνοια έχει αναφερθεί μετά από χορήγηση πανκουρονίου σε ασθενείς που έπαιρναν thiotepa^{4,45}.

Το τεταρτοταγές αμμώνιο που σχηματίζεται μέσα στο μόριο των αλκυλιωτικών φαρμάκων παρεμποδίζει τη πρόσληψη της χολίνης και δημιουργεί νευρομυϊκό αποκλεισμό μη αναστρέψιμο με τη χορήγηση φυσοστιγμίνης⁴.

Η δράση των μη αποπλωτικών μυοχαλαρωτικών είναι επίσης ενισχυμένη σε καρκινοπαθείς ασθενείς που

πάσχουν από μυασθένεια, μυασθενικό σύνδρομο και δερματομυοσίτιδα⁴.

12) Συμπαθητικομιμητικά

Προσοχή χρειάζεται μετά από θεραπεία με προκαρβαζίνη (που είναι αναστολέας της MAO) στη χορήγηση των έμμεσα δρώντων συμπαθητικομιμητικών (π.χ.: αμφεταμίνη, εφεδρίνη)^{1,3,4,6}.

13) Οξυγόνο

Προσοχή στο ποσοστό εισπνεομένου O₂ που δεν πρέπει να υπερβαίνει το 24-30% σε ασθενείς που έχουν πάρει μπλεομυκίνη^{1,7,19,23,24}.

14) Υποξείδιο του Αζώτου (N₂O)

Το N₂O μπορεί να κάνει συνέργεια με τη μεθοτρεξάτη, της οποίας αυξάνει τον θεραπευτικό δείκτη, αλλά και τις ανεπιθύμητες ενέργειες με ενζυμικό μηχανισμό^{1,2,27,28}.

15) Περιοχική αναισθησία

Η περιοχική αναισθησία είναι μία λύση, εφόσον είναι εφικτή σε ασθενείς που έχουν πάρει X Θ με μπλεομυκίνη²³.

Σχετική αντένδειξη έχει η περιοχική αναισθησία μετά από X/Θ με παράγοντες που προκαλούν βλάβη στον περιφερικό νευρώνα (βλέπε διαταραχές του νευρικού συστήματος).

16) Αναστολείς διαύλων ασβεστίου

Τα τελευταία χρόνια ιδιαίτερο ενδιαφέρον προκαλεί η αύξηση της κυτταροτοξικότητας διαφόρων χημειοθεραπευτικών φαρμάκων ιδίως σε ανθεκτικά καρκινικά κύτταρα, που μπορεί να προκαλέσουν αναστολείς των διαύλων ασβεστίου και κυρίως η θεραπευτική^{46,47,48}. Ο μηχανισμός δράσης δεν είναι ακριβώς γνωστός, αλλά φαίνεται ότι η θεραπευτική δρα μέσω φωσφορύνωσης μιας γλυκοπρωτεΐνης μοριακού βάρους 170.000, το ποσόν της οποίας έχει άμεση σχέση με την ανθεκτικότητα του κακοήθους κυττάρου στο κυτταροστατικό φάρμακο, καθώς επίσης και προκαλώντας ενδοκυττάρια «παγίδευση» του φαρμάκου με συνεπαγόμενη αύξηση της δράσης του, λόγω ελάττωσης της κυκλοφορίας μέσω της κυτταρικής μεμβράνης⁴⁶. Οι συνήθεις δόσεις της θεραπευτικής που απαιτούνται είναι μεγαλύτερες από τις χρησιμοποιούμενες σε διάφορα καρδιολογικά προβλήματα⁴⁸, ενώ η δράση της είναι δόσοεξαρτώμενη^{47,48}. Έχει βρεθεί ενίσχυση της δράσης των αλκαλοειδών της vinca, των ανθρακυκλινών, της σισπλατίνης και των επιπεδοφυλοτοζινών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Robinson PN: Chemotherapy and anaesthesia. In: Filshie J, Robbie DS eds. Anaesthesia and Malignant Disease. Edward Arnold, Great Britain, 1989; 19-34.
2. Groeger JS, Carlon GC: Critical Care of the Cancer Patient. Critical Care Clinics 1988; 4:1-81.
3. Calabresi P., Parks RE: Chemotherapy of neoplastic diseases. In: Goodman LS & Gillman A eds. The Pharmacological Basis of Therapeutics, 7th Edition, New York, Macmillan, 1985; 1240-1306.
4. Chung F: Cancer, chemotherapy and anaesthesia. Can Anaesth Soc J 1982; 29:364-371
5. Hankins DG, Macdonald FM, Drage CW: Pulmonary toxicity recurring after a six week course of busulfan therapy and after subsequent therapy with uracil mustard. Chest 1978; 73:415.
6. Selvin BL: Cancer chemotherapy: implications for the

- anesthesiologist. *Anesth Analg* 1981; 60:425-434.
7. Klein DS, Wilds PR: Pulmonary toxicity of antineoplastic agents: Anaesthetic and postoperative implications. *Can Anaesth Soc J* 1983; 30:399-405.
 8. Batist G.: Reversible low-dose bleomycin lung disease. *JAMA* 1980; 243:331.
 9. Ragasa J, Shah NK, Crystal D, Bedford RF: Plasma cholinesterase levels in cancer patients treated with chemotherapy. *Anesth Analg* 1989; 68:S229.
 10. Dillman JB: Safe use of succinylcholine during repeated anesthetics in a patient treated with cyclophosphamide. *Anesth Analg* 1987; 66:351-3.
 11. Zsigmond EK, Robins G: The effect of a series of anticancer drugs on plasma cholinesterase activity. *Can Anaesth Soc J* 1972; 9:75-82.
 12. Crittenden D, Tranum BL, Aaut A: Pulmonary fibrosis after prolonged therapy with 1,3-bis (2-chloroethyl)-1-nitrosourea. *Chest* 1977; 72:372-3.
 13. Mitsudo SM, Greenwald ES, Banerji B, et al: BCNU (1,3-bis (2-chloroethyl)-1-nitrosourea) lung drug-induced pulmonary changes. *Cancer* 1984; 54:751-755.
 14. Ryan BR, Walters TR: Pulmonary fibrosis. A complication of 1,3-bis (2-chloroethyl)-1-nitrosourea (BCNU) therapy. *Cancer* 1981; 48:909-911.
 15. Hickey PR: Perioperative cardiovascular collapse in a patient previously treated with doxorubicin. *Anesth Analg* 1989; 69:135-44.
 16. Harrison CA: Anaesthesia and Radiotherapy. In: Filshie J & Robbie DS eds. *Anaesthesia and Malignant Disease*, 1st Edition, Great Britain, Edward Arnold 1989; 67-74.
 17. Goldiner PL, Schweizer O: The hazards of anesthesia and surgery in bleomycin-treated patients. *Seminars in Oncology* 1979; 6:121-4.
 18. Samuels ML, Johnson DE, Holoye PY, Lanzotti VJ: Large-dose bleomycin therapy and pulmonary toxicity. A possible role of prior radiotherapy. *JAMA* 1976; 235:1117-1120.
 19. Douglas MJ, Coppin CML: Bleomycin and subsequent anaesthesia: a retrospective study at Vancouver General Hospital. *Can Anaesth Soc J* 1980; 27:449-452.
 20. Santrach PJ, Askin FB, Wells RJ, et al: Nodular form of bleomycin-related pulmonary injury in patients with osteogenic sarcoma. *Cancer* 1989; 64:806-811.
 21. Ohnume T, Holland JF, Masuda H, et al: Microbiological assay of bleomycin: Inactivation, tissue distribution, and clearance. *Cancer* 1976; 35:558-568.
 22. Goldiner PL, Carlon GC, Cvitkovic E., et al: Factors influencing postoperative morbidity and mortality in patients treated with bleomycin. *Br Med J* 1978; 1:1664-1667.
 23. Allen SC, Riddell GS, Butchart EG: Bleomycin therapy and anaesthesia. *Anaesthesia* 1981; 36:60-63.
 24. Lamantia KR, Glick JH, Marshall BE: Supplemental oxygen does not cause respiratory failure in bleomycin-treated surgical patients. *Anesthesiology* 1984; 60:60-65.
 25. Paciucci PA, Ohmuna T, Cuttner J, et al: Mitoxantone in patients with acute leukemia relapse. *Cancer Res* 1983; 43:3919.
 26. Buzdar AU, Legha SS, Luna MA, et al. Pulmonary toxicity of mitomycin. *Cancer* 1980; 45: 236-244.
 27. Werkheiser WC: The biochemical, cellular and pharmacological action and effects of the folic acid antagonists. *Cancer Res* 1963; 23:1277-1285.
 28. Kano Y, Sakamoto S, Sakuraya K, et al: Effect of Nitrous Oxide on human bone marrow cells and its synergistic effect with methionine and methotrexate on functional folate. *Cancer Res* 1981; 41:4698-4701.
 29. Nesbit M, Krivit W, Heyn R, Sharp H: Acute and chronic effects of methotrexate on hepatic, pulmonary, and skeletal systems. *Cancer* 1976; 37:1048-1054.
 30. Ettinger LJ: Pharmacokinetics and biochemical effects of a fatal intrathecal methotrexate overdose. *Cancer* 1982; 50:444-50.
 31. Carney MW, Ravindram A, Lewis DS: Manic psychosis associated with procarbazine. *Br Med J* 1982; 284:82-83.
 32. Haynes RC, Murad Jr and F: Adrenocorticotrophic Hormone: Adrenocortical steroids and their synthetic analogs; Inhibitors of adrenocortical steroid biosynthesis. In: Goodman L.S. & Gilman A. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 7th Edition, New York, MacMillan, 1985; 63:1459-1489.
 33. Editorial: Cyclosporin and neoplasia. *Lancet* 1983; 1:1083.
 34. Starzl TE, Porter KA, Iwatsuki S, et al: Reversibility of lymphomas and lympho-proliferative lesions developing under cyclosporin steroid therapy. *Lancet* 1984; 1:583-7.
 35. Mosedale B, Smith RA: Corynebacterium parvum and anaesthetics. *Lancet* 1975; 1:168.
 36. Bersen PL, Wong C, Janssen JT: Neurologic amyotrophy and polyradiculopathy during interferon therapy. *Lancet* 1985; 1:50.
 37. Kurzrock R, Rosenblum MG, Sherwin SA, et al: Pharmacokinetics, single-dose tolerance and biological activity of recombinant gamma interferon in cancer patients. *Cancer Res* 1985; 45:2866-72.
 38. Lotze MT, Chang AE, Seipp CA, et al: High-dose recombinant interleukin-2 in the treatment of patients with disseminated cancer. Responses, treatment related morbidity and histologic finding. *JAMA* 1986; 256:3117-3124.
 39. Harris J, Sengar D, Stewart T, Hyslop D: The effect of immunosuppressive chemotherapy on immune function in patients with malignant disease. *Cancer* 1976; 37:1058-1069.
 40. Lippman ME: Endocrine management of malignant disease. In DeGroot LJ ed. *Endocrinology*, 2nd Edition, London, Saunders, 1989; 159:2706-2725.
 41. Murad F, Haynes RC: Estrogens and Progestins. In: Goodman LS & Gilman A: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 7th Edition, New York, Macmillan, 1985; 61: 1412-1439.
 42. Cole SR, Myers TJ, Klatsky AV: Pulmonary disease with chlorambucil therapy. *Cancer* 1978; 41: 455-459.
 43. Peck SD, Rciquam CW: Disseminated intravascular coagulation in cancer patients: Supportive evidence. *Cancer* 1973; 31:1114-1119.
 44. Lipton A, Hepner GW, White DS, harvey HA: Decreased hepatic drug demethylation in patients receiving chemotherapy. *Cancer* 1978; 41:1680-1684.

45. Bennett EJ, Schmidt GB, Patel KP, Grundy EM: Muscle relaxants, myasthenia, and mustards. *Anesthesiology* 1977; 46:220-221.
 46. Mariani M, Prosperi E, Colombo A, Supino R: Doxorubicin resistance circumvention by verapamil in B16 melanoma cells. *Anticancer Research* 1989; 9:29-32.
 47. Chang BK, Brenner DE, Gutman R: Dissociation of the verapamil-induced enhancement of doxorubicin's cytotoxicity from changes in cellular accumulation or retention of doxorubicin in pancreatic cancer cell lines. *Anticancer Research* 1989; 9:347-352.
 48. Gruber A, Reizenstein P, Peterson C: Effect of verapamil in vitro and in vivo on the accumulation of vincristine in leukemic cells from patients with low malignant lymphoma. *Anticancer Research* 1989; 9:9-12.
-

Ακτινοθεραπεία και Αναισθησία

ΑΝΔΡΟΝΙΚΗ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΙΔΟΥ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ακτινοθεραπεία είναι η χρήση της ιονίζουσας ακτινοβολίας, είτε σαν θεραπευτικής, είτε σαν παρηγορητικής θεραπείας στην αντιμετώπιση νεοπλασιών. Μπορεί να χορηγηθεί μόνη της ή σε συνδυασμό με χειρουργική επέμβαση ή χημειοθεραπεία σαν συνδυασμένη πλέον θεραπεία.¹ Μερικοί ασθενείς χρειάζεται να πάρουν αναισθησία, προκειμένου να υποβληθούν στην ακτινοθεραπεία τους, αλλά πολύ μεγαλύτερος είναι ο αριθμός εκείνων που θα χρειαστεί να πάρουν γενική αναισθησία για διάφορους λόγους, μετά από χορήγηση ακτινοβολίας στο παρελθόν.¹

Με όλους τους τύπους της ιονίζουσας ακτινοβολίας, η είσοδος στους ιστούς της τελευταίας αυξάνει, όσο αυξάνει η ενέργειά της. Το ποσόν της ενέργειας που εισδύει ανά μονάδα όγκου ιστού μετράται σε **grays (Gy)**. Ένα gray είναι ένα **Joule/kg** και ισοδυναμεί με 100 rads. (Δηλαδή 1 rad = 0.01 Gy).

Δεν υπάρχει σημαντική διαφορά στα αποτελέσματα που έχει η ακτινοβολία στα φυσιολογικά και τα καρκινικά κύτταρα. Η θεραπευτική βάση της ακτινοθεραπείας στηρίζεται στην μικρότερη αναπλαστική ικανότητα που έχουν τα κακοήθη κύτταρα σε σχέση με τα φυσιολογικά. Ο στόχος του ακτινοθεραπευτή είναι να προκαλέσει όσο το δυνατόν μεγαλύτερη βλάβη στον όγκο χωρίς όμως ιδιαίτερη βλάβη στους γύρω φυσιολογικούς ιστούς. Η ιονίζουσα ακτινοβολία ασκεί την δράση της, είτε άμεσα με ιονισμό και καταστροφή του DNA ενδοκυττάρια, είτε έμμεσα με τον σχηματισμό ισχυρών ελευθέρων ριζών.¹ Και η άμεση και η έμμεση δράση έχουν σαν αποτέλεσμα τον κυτταρικό θάνατο είτε καταστρέφοντας το DNA πριν την μίτωση, ή κατά την διάρκεια της μίτωσης, είτε παρεμποδίζοντας την αναπαραγωγή των κυττάρων. Οι διάφοροι ιστοί (κακοήθεις και καλοήθεις) έχουν διαφορετική αντίδραση στην βλαπτική επίδραση της ιονίζουσας ακτινοβολίας και αυτό εξαρτάται κυρίως από τον βαθμό αναδόμησής τους. Οι πιο ευαίσθητοι ιστοί είναι αυτοί του αιμοποιητικού συστήματος, του αναπαραγωγικού (κύτταρα ωοθηκών και όρχεων), το επιθήλιο του πεπτικού σωλήνα και της επιδερμίδας του δέρματος. Τα κύτταρα του ήπατος, των νεφρών και των αδένων έχουν μέση ευαισθησία, ενώ αυτά των μυών, των οστών, του συνδετικού ιστού και των νεύρων παρουσιάζουν την μικρότερη.¹

ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ, Η ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ

Οι ασθενείς, οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε ακτινοθε-

ραπεία στο παρελθόν, μπορεί να έρθουν στο χειρουργείο με κλινική ή υποκλινική βλάβη ζωτικών οργάνων, όπως πχ. οι πνεύμονες, η καρδιά και οι νεφροί, εφ' όσον αυτά ήταν μέσα στο ακτινοβολούμενο πεδίο. Αυτή η βλάβη μπορεί να είναι πολύ πιο σημαντική εάν ο ασθενής είχε υποβληθεί σε ακτινοθεραπεία σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία ή χειρουργική επέμβαση. Οι επιπλοκές αυτές χωρίζονται α) ανάλογα με τον χρόνο εκδήλωσής τους (οξείες, ενδιάμεσες και απότερες) και β) κατά συστήματα.

A. Επιπλοκές ανάλογα με τον χρόνο εμφάνισής τους

Οι οξείες επιπλοκές εμφανίζονται μέσα σε μέρες ή λίγες εβδομάδες από την αρχή της ακτινοθεραπείας, και αφορούν τους πιο ευαίσθητους ιστούς. Πρόκειται συνήθως για αντιδράσεις από το δέρμα, τον πεπτικό σωλήνα (κυρίως τον βλεννογόνο του στόματος και του οισοφάγου: ναυτία, έμετος, διάρροια) καθώς και καταστολή του μυελού των οστών. Η αντιμετώπισή τους είναι συμπτωματική.¹

Οι ενδιάμεσες παρουσιάζονται μέσα σε μήνες από την έναρξη της ακτινοθεραπείας, αφορούν ιστούς με μέση αναπλαστική ικανότητα και πρόκειται συνήθως για δημιουργία αποφράξεων στον εντερικό σωλήνα ή συριγίων στην πύελο.¹

Οι απότερες που παρουσιάζονται σε μήνες ή χρόνια από την έναρξη της ακτινοθεραπείας, μπορεί να αφορούν όλα τα όργανα, ζωτικά και μη, εφ' όσον βρισκόντουσαν μέσα στο ακτινοβολούμενο πεδίο, οφείλονται δε σε βλάβη της μικροκυκλοφορίας σ' αυτά. Ευτυχώς η συχνότητα των σοβαρών αυτών απότερων επιπλοκών είναι μικρότερη από 5%.¹

B. Επιπλοκές κατά συστήματα

1) Αναπνευστικό σύστημα

Η βλάβη στους πνεύμονες αφορά κυρίως τα πιο γρήγορα αναπαραγόμενα κύτταρα, όπως αυτά των τριχοειδών, τα ενδοθηλιακά των βρόγχων και τα τύπου II πνευμονοκύτταρα, που μεταλλάσσονται σε τύπου I.^{2, 3, 4} Αποκατάσταση αυτών των κυττάρων συνήθως δεν γίνεται επειδή η κυτταρική βλάβη είναι γενετική,³ με αποτέλεσμα την τελική δημιουργία ίνωσης.² Φυσιολογικές και ραδιογραφικές μελέτες έχουν δείξει ελάττωση σε όλες τις στατικές και δυναμικές χωρητικότητες του πνεύμονα, και ελάττωση της προσφοράς αίματος ανά μονάδα πνευμονικού ιστού,^{2, 4, 5, 6} και της ικανότητας διάχυσης του πνεύμονα.^{2, 4} Ο κατά λεπτόν αερισμός ίσως να βρίσκεται ελα-

φρά αυξημένος, λόγω της αύξησης της αναπνευστικής συχνότητας.⁷

Η σοβαρότητα της βλάβης είναι άλλοτε άλλης βαρύτητας, εξαρτώμενη από τον όγκο του πνεύμονα που ακτινοβολήθηκε, την χορηγούμενη δόση ανά συνεδρία, τα μεσοδιαστήματα των συνεδριών, τον τύπο της ακτινοβολίας, τυχόν προηγηθείσα ακτινοβολία ή χημειοθεραπεία στο παρελθόν, την διακοπή αγωγής με κορτικοστεροειδή, την ηλικία του ασθενούς.^{1, 2, 3, 7, 8, 9} Ιδιαίτερα επιβαρυντική είναι η προηγηθείσα χημειοθεραπεία με μπλεομυκίνη, μιτομυκίνη, δακτινομυκίνη, κυκλοφωσφαμίδη και θινκριστίνη.^{3, 7, 8, 10} ενώ είναι διφορούμενη η επίπτωση που έχει η προϋπαρξή πνευμονικής νόσου: ύπαρξη ατελεκτασικών ή συμπαγών περιοχών φαίνεται να ενισχύει την μετακτινική βλάβη,⁷ ενώ η αποφρακτική νόσος όχι.³

Οι βλάβες σπάνια εμφανίζονται σε χορηγούμενες δόσεις μικρότερες από 2000 rads, ενώ είναι πολύ συχνές σε μεγαλύτερες από 6000 rads.^{2, 7, 8} Πρόκειται κυρίως για πνευμονίτιδα η οποία συνήθως εξελίσσεται σε πνευμονική ίνωση, σπανιότερα δε για συλλογή πλευριτικού υγρού, κατάγματα πλευρών λόγω της παρατηρούμενης οστεοπόρωσης, συρρίκνωση του πνεύμονα λόγω απόφραξης μεγάλων αγγειακών κλάδων και δημιουργία τραχειοισοφαγικών συριγγίων.^{1, 2, 6, 7} Ο χρόνος εμφάνισης των βλαβών αυτών είναι συνήθως από 2 έως 6 μήνες από την έναρξη της θεραπείας,^{2, 7} χωρίς να αποκλείεται και πιο γρήγορη εμφάνισή τους.⁶

Διεχειρητικά ο κατά λεπτών αερισμός θα κρατηθεί με μικρότερους αναπνεόμενους όγκους και μεγαλύτερη αναπνευστική συχνότητα. Προσοχή εάν έχει γίνει συνδυασμένη θεραπεία με κυτταροστατικά και ιδίως μπλεομυκίνη (διατήρηση χαμηλού FiO_2). Εάν συνυπάρχει πνευμονική καρδιά απαιτείται σχολαστικό monitoring στην αναπλήρωση των υγρών και αποφυγή αναισθητικών παραγόντων με αρνητική ινότροπο δράση.²

2) Κυκλοφορικό σύστημα

Η ιονίζουσα ακτινοβολία έχει δόσοεξαρτώμενη τοξική επίδραση στην καρδιά, βλάβες δε παρατηρούνται στο περικάρδιο, το μυοκάρδιο και το ενδοκάρδιο.^{1, 11} Το επικάρδιο, που φέρει και τα στεφανιαία αγγεία είναι αυτό που βλάπτεται πιο σοβαρά. Η δόσοεξαρτώμενη **απόφραξη των στεφανιαίων** παρουσιάζεται συνήθως σε νεαρά άτομα, δεν έχει σχέση με προϋπάρχουσα καρδιακή νόσο και μπορεί να συνυπάρχει και με άλλες επιπλοκές από το κυκλοφορικό, των οποίων όμως συνήθως καλύπτει τα συμπτώματα. Οφείλεται είτε σε απ' ευθείας πάχυνση του τοιχώματος των στεφανιαίων και συνεπώς ελάττωση του αυλού τους από την ιονίζουσα ακτινοβολία, είτε σε έμμεση δράση της τελευταίας μέσω αύξησης της εναπόθεσης της χοληστερόλης και επιδείνωσης της αρτηριοσκλήρυνσης.¹¹ Αποτέλεσμα της ισχαιμικής αυτής νόσου μπορεί να είναι και το έμφραγμα του μυοκαρδίου.^{1, 11}

Η **μετακτινική περικαρδίτιδα** μπορεί να οδηγήσει σε επιπωματισμό, ο οποίος να απαιτεί άμεση παροχέτευση.^{1, 12, 13}

Η βλάβη του μυοκαρδίου μπορεί να οδηγήσει σε ίνωση, αν και το μυοκάρδιο είναι πολύ ανθεκτικό στην ακτινοβολία. Η τελική του βλάβη μάλλον οφείλεται στην διαταραχή της άρδευσης του, όπως προαναφέρθηκε.¹ Σπάνια μπορεί να παρατηρηθεί **σύνδρομο απόφραξης της**

άνω κοίλης φλέβας,¹² ενώ είναι γνωστό ότι η ακτινοθεραπεία ενισχύει την καρδιοτοξικότητα της δοξορουμπικίνης.¹ Μπορεί επίσης να εμφανιστεί το «φαινόμενο ανάκλησης», (recall phenomenon) δηλαδή εμφάνισης έντονης καρδιοτοξικότητας από την δοξορουμπικίνη μετά από μήνες ή και χρόνια από το τέλος της ακτινοβολίας του μεσοθωρακίου.¹

3) Νεφροί

Η τοξικότητα από τους νεφρούς παρουσιάζεται είτε σαν **οξεία σπειραματική βλάβη**, είτε σαν **μετανεφρική απόφραξη**. Η πρώτη παρατηρείται συνήθως 6 με 12 μήνες μετά από χορήγηση δόσης μεγαλύτερης από 2300 rads σε διάστημα μικρότερο από 5 εβδομάδες, με πρωτεϊνουρία, σοβαρή υπέρταση και εξελισσόμενη νεφρική ανεπάρκεια. Η δεύτερη επιπλοκή, παρατηρείται μετά από ακτινοβολία στην ελάσσονα πύελο κυρίως, μπορεί δε δευτεροπαθώς να οδηγήσει σε παρεγχυματική βλάβη.^{1, 14, 15}

4) Ήπαρ

Η **ηπατίτιδα από ακτινοβολία** οφείλεται κυρίως σε αγγειακή βλάβη, δεν είναι ιδιαίτερης σημασίας και οι ασθενείς είναι ελεύθεροι συμπτωμάτων περίπου 100 ημέρες μετά από το τέλος της ακτινοθεραπείας. Πολύ σπάνια μπορεί να εξελιχθεί σε θανατηφόρο οξεία ή χρόνια ηπατική ανεπάρκεια.¹

5) Αιμοποιητικό

Η ιονίζουσα ακτινοβολία παρεμβαίνει στην αιμοποίηση ελαττώνοντας την παραγωγή των ερυθροκυττάρων, των λευκών αιμοσφαιρίων και των αιμοπεταλίων. Επειδή ο ρυθμός αναπαραγωγής των διαφόρων συστατικών του αίματος είναι: 8-10 μέρες για τα ερυθροκύτταρα, 6-8 για τα λευκά αιμοσφαίρια και 3-5 μέρες για τα αιμοπετάλια, οι επιπτώσεις της ακτινοβολίας στο περιφερικό αίμα φαίνονται σε μία με τρεις εβδομάδες από την συμπλήρωση της θεραπείας. Η πανκυτταροπενία που μπορεί να παρουσιαστεί εξαρτάται από την διάρκεια της θεραπείας και την προηγούμενη κατάσταση του μυελού των οστών.^{16, 17}

6) Κεντρικό νευρικό σύστημα

Οι βλάβες που προκαλεί η ιονίζουσα ακτινοβολία στον εγκέφαλο ή τον νωτιαίο μυελό είναι είτε έμμεσες μέσω βλάβης των τροφοφόρων αγγείων, είτε άμεσες λόγω δράσης απ' ευθείας στα νευρικά κύτταρα.¹ Οι βλάβες μπορεί να είναι οξείες ή να παρουσιαστούν μετά από καιρό.¹⁸ Ακτινοβολία της περιοχής της υπόφυσης σε παιδιά μπορεί να έχει επιπτώσεις στην ανάπτυξη.¹

7) Διάφορα

Το **σύνδρομο λύσης του όγκου (Tumor-Lysis Syndrome)** χαρακτηρίζεται από υπερουρικαιμία, υπερκαλιαιμία και υπερφωσφαταιμία με υπασβεστιαϊμία. Ένα από τα διάφορα εκλυτικά αίτια του συνδρόμου είναι και η μετά από ακτινοβολία γρήγορη υποστροφή μεγάλων συμπαγών όγκων, με γρήγορη κυτταρική λύση και απελευθέρωση ενδοκυτταρίων μεταβολιτών σε ποσότητες που υπερβαίνουν την απεκκριτική ικανότητα των νεφρών.¹⁹

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η **ακτινοβολία**

στην περιοχή της κεφαλής και του τραχήλου. Μπορεί να παρατηρηθεί αιφνίδια απόφραξη των αεραγωγών λόγω του οιδήματος, κατάσταση που ίσως απαιτεί επείγουσα τραχειοστομία ή ίσως οδηγήσει σε πολύ μικρό εύρος των αεραγωγών μετακτινικά (απαραίτητοι μικρού εύρους ενδοτραχειακοί σωλήνες). Η μετακτινική ίνωση του τραχήλου μπορεί να περιορίσει την κινητικότητά του και να υπάρξει πρόβλημα στην διασωλήνωση, ενώ μπορεί να παρατηρηθεί και απώτερη νέκρωση των λαρυγγικών χόνδρων.¹

ματική. Απαραίτητη είναι η λήψη ενός καλού ιστορικού. Χρειάζεται γνώση της πιθανής επίδρασης της ακτινοβολίας στα διάφορα όργανα και λήψη κατάλληλων μέτρων, ούτως ώστε αφ' ενός να μην επηρεασθούν τυχόν ήδη επηρεασμένα όργανα και αφ' ετέρου να αντιμετωπισθεί τυχόν εμφάνιση επιπλοκών. Πρέπει να έχουμε υπ' όψη μας ότι μία υποκλινική βλάβη από ακτινοβολία μπορεί να γίνει κλινική, όταν προστεθούν και άλλοι επιβαρυντικοί παράγοντες. **Κατά τα άλλα δεν χρειάζεται ειδικός «αναισθητικός χειρισμός» αυτών των ασθενών.**

ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Η αντιμετώπιση των περισσότερων επιπλοκών από την ακτινοβολία που αναφέρθηκαν είναι καθαρά συμπτω-

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Harisson CA: Anaesthesia and radiotherapy. In: Filshie J, Robbie DS, (eds): Anaesthesia and Malignant Disease. 1st Edition, Edward Arnold 1989; 6: 67-75.
2. Katz J, Benumof J, Kadis LB: Anesthesia and Unkcommon Diseases; Pathophysiologic and Clinical Correlations. 2nd Edition, Philadelphia, W B Saunders 1981; pp 254-255.
3. Spain RC, Whittlesey D: Respiratory emergencies in patients with cancer. Seminars in Oncology 1989; 16: 471-489.
4. Prato FS, Kurdak R, Saibil E A, et al: Physiological and radiographic assessment during the development of pulmonary radiation fibrosis. Radiology 1977; 122: 389-397.
5. Freedman GS, Lofgren SB, Kligerman MM: Radiation-induced changes in pulmonary perfusion. Radiology 1974; 112: 435-437.
6. Isawa T, Taplin GV, Beazell J, et al: Experimental unilateral pulmonary artery occlusion. Radiology 1972; 102: 101-109.
7. Ingbar DH, White DA: Acute Respiratory Failure. Critical Care Clinics 1988; 4: 11-40.
8. Nygaard K, Smith-Erichsen N, Hatlevoll R, et al: Pulmonary complications after bleomycin, irradiation and surgery for esophageal cancer. Cancer 1978; 41: 17-22.
9. Wara WM, Phillips TL, Margolis LW, Smith V: Radiation pneumonitis: A new approach to the derivation of time-dose factors. Cancer 1973; 32: 547-552.
10. Einhorn L, Krause M, Hornback N, Furnas B: Enhanced pulmonary toxicity with bleomycin and radiotherapy in oat cell lung cancer. Cancer 1976; 37: 2414-2416.
11. Ewer MS, Mohamed KA: Critical cardiologic considerations in the cancer patient. Critical Care Clinics 1988; 4: 41-60.
12. Helms SR, Carlson MD: Cardiovascular Emergencies. Seminars in Oncology 1989; 16: 463-470.
13. Applefeld MM, Slawson RG, Hall-Craigs M, et al: Delayed pericardial disease after radiotherapy. Am J Cardiol 1981; 47: 210-213.
14. Flombaum DC: Acute renal failure and dialysis in cancer patients. Critical Care Clinics 1988; 4: 61-79.
15. Greengield A, Resnick MI: Genitourinary emergencies. Seminars in Oncology 1989; 16: 516-520.
16. Gerson SL, Lazarus HM: Hematopoietic emergencies. Seminars in Oncology 1989; 16: 532-542.
17. Ratnoff OD: Hemostatic emergencies in malignancy. Seminars in Oncology 1989; 16: 561-571.
18. Willson JKV, Masaryk TJ: Neurologic emergencies in the cancer patients. Seminars in Oncology 1989; 16: 490-503.
19. Silverman P, Distelhorst CW: Metabolic emergencies in clinical oncology. Seminars in Oncology 1989; 16: 504-515.