



Σχολή Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας
Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών
ΜΠΣ Βιοϊατρικές μέθοδοι και τεχνολογία στη διάγνωση



ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Η χρησιμοποίηση της εξωσωματικής κυκλοφορίας σε
καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, ως παράγοντας κινδύνου
για μεταστάσεις στα νεοπλασματικά νοσήματα.**

POST GRADUATE THESIS

**The use of extracorporeal circulation in Cardiovascular surgery, as a risk
factor for metastases in neoplastic diseases.**

ΦΟΙΤΗΤΗΣ / STUDENT

Κωνσταντίνα Παλάσκα

Konstantina Palaska

ΕΙΣΗΓΗΤΗΣ / SUPERVISOR

Γεώργιος Μπαμπλέκος

Georgios Bablekos

ΑΙΓΑΛΕΩ/ΑΙΓΑΛΕΟ 2022

Commented [KP1]: Να μπει περίγραμμα διπλής γραμμής σε αυτή την σελίδα.



Faculty of Health and Caring Professions
Department of Biomedical Sciences
Postgraduate program:
Biomedical methods and technology in diagnosis



POST GRADUATE THESIS

**The use of extracorporeal circulation in Cardiovascular surgery, as a risk factor
for metastases in neoplastic diseases.**

Konstantina Palaska
19008
palaska_93@hotmail.com

FIRST SUPERVISOR
GEORGIOS BABLEKOS

SECOND SUPERVISOR
NIKOLAOS THALASSINOS

THIRD SUPERVISOR
DIMITRIS CHANIOTIS

AIGALEO 2022

**Επιτροπή εξέτασης
Υπογραφή**

Ημερομηνία εξέτασης: 8/7/2022

Ονόματα εξεταστών

1ος Εξεταστής: Γεώργιος Μπαμπλέκος

2ος Εξεταστής: Νικόλαος Θαλασσινός

Δήλωση συγγραφέα μεταπτυχιακής εργασίας

Ο/η κάτωθι υπογεγραμμένος/η Παλάσκα κωνσταντίνα του Χρήστου, με αριθμό μητρώου 19008 φοιτητής/τρια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών Βοϊατρικές μέθοδοι και Τεχνολογία στη Διάγνωση του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της μεταπτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της, είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος. Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Ο/Η Δηλών/ούσα

Όνομα(τα) φοιτητή(των)

Ευχαριστίες

Η συγκεκριμένη Διπλωματική Εργασία ολοκληρώθηκε τον Ιούλιο του 2022 στο Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής στο Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών / Κατεύθυνση Ιατρικά Εργαστήρια, στα πλαίσια της ανάκτησης του Μεταπτυχιακού Τίτλου Σπουδών «**Βιοϊατρικές Μέθοδοι και Τεχνολογία στη Διάγνωση**».

Η συγκεκριμένη Διπλωματική Εργασία μελετά τη χρησιμοποίηση της εξωσωματικής κυκλοφορίας σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, ως παράγοντας κινδύνου για μεταστάσεις στα νεοπλασματικά νοσήματα.

Στο σημείο αυτό θα ήθελα ιδιαίτερα να ευχαριστήσω τον Επιβλέποντα Καθηγητή και **Εισηγητή μου κο. Μπαμπλέκο Γεώργιο**, για την πολύτιμη βοήθειά του και τις αναλυτικές του οδηγίες, οι οποίες με βοήθησαν σημαντικά στην ολοκλήρωση της συγγραφής και στην διόρθωση της Διπλωματικής μου Εργασίας.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω τα Μέλη της Διμελούς Εξεταστικής Επιτροπής, **κ.κ. Καθηγητές Νικόλαο Θαλασσινό – Δημήτριο Χανιώτη** για την βοήθεια τους και τις εύστοχες παρατηρήσεις τους στη διεκπεραίωση της Διπλωματικής μου Εργασίας.

Περίληψη

Υπόβαθρο της μελέτης: Εξωσωματική κυκλοφορία (ΕΚ) ή Καρδιοπνευμονική Παράκαμψη χαρακτηρίζεται η παράκαμψη της λειτουργίας της καρδιάς και των πνευμόνων με τη βοήθεια ειδικού τεχνικού εξοπλισμού. Η ΕΚ κυρίως συνέβαλε στην πρόοδο της Καρδιοχειρουργικής με έμφαση στη στεφανιαία νόσο και στις βαλβιδοπάθειες. Η τεχνολογική πρόοδος των τελευταίων ετών με τη χρησιμοποίηση υλικών υψηλού βαθμού βιοσυμβατότητας, ελαχιστοποίησε επιπλοκές της ΕΚ (καταστροφή εμμόρφων συστατικών του αίματος, νεφρική δυσλειτουργία, διαταραχές πεπτικού και νευρικού συστήματος, διαταραχές οράσεως, ψυχιατρικές διαταραχές) και συνέβαλε στη μείωση της πιθανότητας διασποράς καρκινικών κυττάρων σε υγιείς ιστούς.

Σκοπός: Η παρούσα Διπλωματική εργασία εξετάζει πιθανούς μηχανισμούς που ενοχοποιούνται, κατά τη χρησιμοποίηση της ΕΚ, για διασπορά νεοπλασματικών κυττάρων σε υγιείς ιστούς, όταν υπάρχει συνοσηρότητα νεοπλασματικής νόσου.

Υλικό και μεθοδολογία: Χρησιμοποιήθηκαν η Pubmed και η Scopus. Τα άρθρα εντοπίστηκαν χρονικά από 1/01/2013 έως και 30/04/2022. Οι λέξεις κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν ήταν: extracorporeal circulation, cancer cells, spread, heart disease, surgery, immune system, inflammatory response. Ταυτοποιήθηκαν 272 άρθρα. Τελικά συμπεριελήφθησαν στη συγγραφή του τόμου της Διπλωματικής εργασίας 167. Η επιλογή των άρθρων πραγματοποιήθηκε βάσει του τίτλου της περίληψης (Abstract) και του περιεχομένου του πλήρους άρθρου (Full – text).

Αποτελέσματα: Σε ασθενείς με κακοήθεια νεφρών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, η διαλυτική μεμβράνη του μηχανήματος παρεμποδίζει τη διασπορά των καρκινικών κυττάρων στην κυκλοφορία του αίματος, μειώνοντας την πιθανότητα δημιουργίας μεταστάσεων. Η τοποθέτηση ειδικών φίλτρων για την αποτροπή της κυκλοφορίας νεοπλασματικών κυττάρων στην αιματική κυκλοφορία, επεκτείνεται και στην συσκευή της ΕΚ. Η αποτροπή της διασποράς καρκινικών κυττάρων σε υγιείς ιστούς, κατά τις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, με τοποθέτηση ειδικών φίλτρων, οδηγεί σε αύξηση των NK (Natural Killers) και T- λεμφοκυττάρων. Αυτό επιφέρει ενίσχυση του ανοσοποιητικού συστήματος και σχετική μείωση του αριθμού των νεοπλασματικών κυττάρων. Αναφέρεται επίσης η προοπτική τοποθέτησεως

μαγνητικών chip στο κύκλωμα της ΕΚ για τη ανίχνευση καρκινικών κυττάρων στην αιματική κυκλοφορία.

Συμπεράσματα: Φαίνεται ότι η εξωσωματική κυκλοφορία δεν αποτελεί αιτία επιδείνωσης της καρκινικής νόσου. Τα φίλτρα για τα λευκά αιμοσφαίρια και η κυτταρική προστασία στην καρδιοπνευμονική παράκαμψη, φαίνεται να ελαττώνουν τον πιθανό κίνδυνο διασποράς καρκινικών κυττάρων στην αιματική κυκλοφορία και την εμφάνιση μεταστάσεων σε υγιείς ιστούς.

Λέξεις κλειδιά: Εξωσωματική κυκλοφορία, Καρδιοχειρουργική επέμβαση, Νεοπλασματικά νοσήματα

Abstract

Background of the study: Extracorporeal circulation (EC) or Cardiopulmonary Bypass is characterized by the bypassing of the function of the heart and lungs with the help of special technical equipment. The EC has mainly contributed to the progress of Cardiac Surgery with an emphasis on coronary heart disease and valvular disease. Technological advances in recent years, using highly biocompatible materials, have minimized EC complications (destruction of blood components, renal dysfunction, digestive and nervous system disorders, visual disturbances, psychiatric disorders) and contributed to the reduction of healthy tissues.

Aim: This dissertation examines possible mechanisms that are implicated, when using EC, for the proliferation of neoplastic cells in healthy tissues, when there is a comorbidity of neoplastic disease.

Material and methodology: Pubmed and Scopus were used. The articles were identified from 1/01/2013 until 30/04/2022. The keywords used were: extracorporeal circulation, cancer cells, spread, heart disease, surgery, immune system, inflammatory response. 272 articles were identified. Finally, they were included in the writing of the volume of the Diploma Thesis 167. The selection of the articles was made based on the title of the abstract (Abstract) and the content of the full article (Full-text).

Results: In patients with renal malignancy undergoing dialysis, the diluent membrane of the machine inhibits the spread of cancer cells into the bloodstream, reducing the chance of metastasis. The installation of special filters to prevent the circulation of tumor cells in the bloodstream is extended to the EC device. The prevention of the spread of cancer cells in healthy tissues, during heart surgeries, by installing special filters, leads to an increase in NK (Natural Killers) and T-lymphocytes. This leads to a strengthening of the immune system and a relative reduction in the number of tumor cells. The prospect of placing magnetic chips in the EC circuit for the detection of cancer cells in the bloodstream is also mentioned.

Conclusions: It seems that extracorporeal circulation is not a cause of aggravation of cancer. White blood cell filters and celluloprotection in cardiopulmonary bypass appear to reduce the potential risk of cancer cells spreading into the bloodstream and metastasizing to healthy tissues.

Key words: Extracorporeal circulation, Cardiac surgery, Neoplastic diseases

Περιεχόμενα

Ευχαριστίες.....	v
Περίληψη.....	vi
Abstract	viii
Πρόλογος.....	1
Εισαγωγή	4
Κεφάλαιο 1. Εξωσωματική κυκλοφορία	6
i) Εισαγωγή.....	6
ii) Ιστορική αναδρομή	7
iii) Μονάδα εξωσωματικής κυκλοφορίας	12
iv) Παράμετροι υπό παρακολούθηση.....	18
v) Καταστάσεις επείγουσας εφαρμογής και παρατηρούμενα προβλήματα.....	22
Κεφάλαιο 2. Αρνητικές επιδράσεις της εξωσωματικής κυκλοφορίας.....	23
i) Εισαγωγή.....	23
ii) Σύνδρομο μετά την εξωσωματική κυκλοφορία (Post-perfusion syndrome).....	25
iii) Επιπλοκές από το κεντρικό νευρικό σύστημα	28
iv) Αιτίες εγκεφαλικής βλάβης	30
v) Προστασία του εγκεφάλου κατά τη διάρκεια της εξωσωματικής κυκλοφορίας	32
Κεφάλαιο 3. Νεοπλασματικά νοσήματα.....	33
i) Εισαγωγή.....	33
ii) Επιδημιολογία του καρκίνου	35
iii) Συχνότεροι τύποι καρκίνου	36
Κεφάλαιο 4. Καρκινογένεση και μετάσταση	40
i) Εισαγωγή.....	40
ii) Ιστορική αναδρομή	40
iii) Έναρξη, προαγωγή και εξέλιξη του καρκίνου	42
iv) Μεταστατικός καρκίνος.....	45
Σκοπός	48
Υλικό και Μεθοδολογία	49
Αποτελέσματα	51
Συζήτηση	59
Βιβλιογραφία	79

Πρόλογος

Η εφαρμογή της εξωσωματικής κυκλοφορίας στη χειρουργική αντιμετώπιση των καρδιακών παθήσεων έχει αποτελέσει σημαντικό σταθμό στην εξέλιξη της καρδιοχειρουργικής (1). Η εξωσωματική κυκλοφορία ή καρδιοπνευμονική παράκαμψη είναι η διαδικασία κατά την οποία το αίμα λαμβάνεται από την κυκλοφορία για να εφαρμοστεί μια διαδικασία πριν αυτό επιστρέψει στο σώμα (1).

Η τεχνολογική πρόοδος κατέστησε δυνατή τη χρησιμοποίηση υλικών με υψηλό βαθμό βιοσυμβατότητας, με επακόλουθο την ελαχιστοποίηση των επιπλοκών που παρατηρήθηκαν αρχικά. Η διερεύνηση των γνώσεων σχετικά με τη φυσιολογία και παθοφυσιολογία των διαφόρων – συστημάτων σε συνδυασμό με τη δυνατότητα παρακολούθησης των διαφόρων παραμέτρων αξιολόγησης της λειτουργίας τους, κατέστησαν σήμερα την εξωσωματική κυκλοφορία μέθοδο ασφαλή για τη χειρουργική αντιμετώπιση των περισσότερων καρδιακών παθήσεων (2). Ωστόσο μελέτες έχουν δείξει ότι η εξωσωματική κυκλοφορία σε μια εγχείρηση καρδιάς μπορεί να προκαλέσει καταστροφικές επιδράσεις (1). Ο τραυματισμός των έμμορφων στοιχείων του αίματος, η νεφρική δυσλειτουργία και οι διαταραχές του ανοσοποιητικού είναι μερικές από αυτές (1). Εντούτοις, το κομμάτι που θα επικεντρωθούμε περισσότερο είναι ο καρκίνος. Ο καρκίνος είναι σήμερα ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες που επηρεάζουν τη μακροχρόνια υγεία και την επιβίωση των ασθενών με μεταμόσχευση καρδιάς (3). Οι καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις και ο καρκίνος συνυπάρχουν συχνά. Για ασθενείς που χρειάζονται χειρουργική επέμβαση ανοιχτής καρδιάς, αυτό που προκαλεί ανησυχία είναι η χρήση καρδιοπνευμονικής παράκαμψης η οποία μπορεί να προκαλέσει παροδική ανοσοκαταστολή με δυνατότητα προαγωγής της εξάπλωσης και συνυπάρχοντων καρκινικών κυττάρων. Επίσης επιπλέον μελέτες έχουν δείξει ότι το χειρουργικό στρες καταστέλλει το ανοσοποιητικό σύστημα και ότι η χρήση της καρδιοπνευμονικής παράκαμψης, της καρδιακής ανακοπής και της επισυμβαινόμενης ισχαιμίας έχουν συμβάλει σε αυτό (4). Φαίνεται ότι η επιβίωση των καρκινοπαθών που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις σχετίζεται στενότερα με την σταδιοποίηση (staging) του όγκου παρά με την ίδια την χειρουργική επέμβαση. Ο καρκίνος του πνεύμονα και το μελάνωμα του δέρματος θεωρούνται σαν οι πλέον εκτεταμένες μελέτες συσχέτισμού.

Στην διεθνή βιβλιογραφία, γίνεται προσπάθεια να αποκωδικοποιηθούν μια σειρά ερωτημάτων όπως : i)το εάν είναι πιο επικίνδυνη η χρήση της εξωσωματικής

κυκλοφορίας για ασθενείς με καρκίνο (5) (6) και ii) ποια ασθένεια θα πρέπει να αντιμετωπιστεί πρώτη ειδικότερα στην περίπτωση συννοσηρότητας καρδιακής νόσου και καρκίνου του πνεύμονα. Στόχος της παρούσας μελέτης είναι μια εκτενής βιβλιογραφική ανασκόπηση στα στοιχεία τα οποία θα προσδώσουν μια σφαιρική εικόνα σχετικά με την χρησιμοποίηση της εξωσωματικής κυκλοφορίας σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, ως παράγοντα κινδύνου για μεταστάσεις στα νεοπλασματικά νοσήματα.

Σαν συμπέρασμα, προκύπτει ότι παρά τους μηχανισμούς που θα μπορούσαν να προωθήσουν μεταστάσεις του όγκου κατά τη χρήση της εξωσωματικής κυκλοφορίας, φαίνεται ότι η επιβίωση των καρκινοπαθών που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργική επέμβαση σχετίζεται περισσότερο με την εξέλιξη του όγκου αυτού καθ' εαυτού παρά με τη χειρουργική επέμβαση. Η καρδιοπνευμονική παράκαμψη επίσης δεν φαίνεται να αποτελεί παράγοντα που αλλάζει την ογκολογική ασθένεια σε μια πιο επιθετική μορφή (7).

Γενικό Μέρος

Εισαγωγή

Τόσο οι καρδιακές παθήσεις όσο και τα νεοπλασματικά νοσήματα, συγκαταλέγονται ανάμεσα στις δέκα πιο συχνές αιτίες θανάτου παγκοσμίως σήμερα(8). Ανατρέχοντας στους παράγοντες κινδύνου των δύο παθήσεων εντοπίζονται αρκετοί κοινοί παράγοντες όπως είναι το κάπνισμα, η παχυσαρκία, η διατροφή κ.α. Ως εκ τούτου, δεν είναι σπάνιο φαινόμενο, ογκολογικοί ασθενείς να πάσχουν και από κάποια καρδιακή πάθηση. Όπως συμβαίνει και στον γενικό πληθυσμό, την πιο συχνή μη καρκινική αιτία θανάτου σε ογκολογικούς ασθενείς αποτελούν οι καρδιακές παθήσεις (9). Συνεπώς, είναι αναμενόμενο ότι για αρκετούς ογκολογικούς ασθενείς θα χρειαστεί κάποια καρδιολογική παρέμβαση, για ορισμένους μάλιστα θα απαιτηθεί καρδιοχειρουργική επέμβαση. Επιπλέον, τα τελευταία χρόνια καταγράφεται μια προοδευτική αύξηση της επιβίωσης των ογκολογικών ασθενών εν μέρει ως απόρροια της ανάπτυξης σύγχρονων θεραπειών όπως οι στοχευόμενες μοριακές μεταλλάξεις, η ανοσοθεραπεία και η κυτταρική θεραπεία (10). Τα παραπάνω, σε συνδυασμό με την αύξηση της επιβίωσης στον γενικό πληθυσμό –γεγονός που κάνει πιο πιθανή την εμφάνιση της ασθένειας κάποια στιγμή στην ζωή του ατόμου- έχουν οδηγήσει σε αύξηση των περιπτώσεων εκείνων που χρίζουν κάποιας καρδιοχειρουργικής επέμβασης.

Κατά την αντιμετώπιση του καρκίνου, πολλές φορές ο διαθέσιμος χρόνος αποτελεί κείμενο ζήτημα καθώς εάν η θεραπεία καθυστερήσει ενδέχεται η ασθένεια να εξελιχθεί και να δημιουργήσει μεταστάσεις, γεγονός το οποίο θα επιδεινώσει σημαντικά την πιθανότητα επιβίωσης του ατόμου. Από την άλλη πλευρά, πολλές από τις θεραπείες που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση του καρκίνου όπως η χημειοθεραπεία, η ακτινοθεραπεία, η ανοσοθεραπεία και η μοριακή θεραπεία, δύναται να καταστούν τοξικές για την καρδιά, επιβαρύνοντας έτσι όποιο καρδιακό πρόβλημα συνυπάρχει στο άτομο. Για τον λόγο αυτόν, σε ορισμένες περιπτώσεις επιλέγεται να αντιμετωπιστεί το καρδιακό νόσημα πριν από την ογκολογική θεραπεία (11).

Μεταξύ των ασθενών που θα υποβληθούν σε καρδιοχειρουργική επέμβαση, ορισμένοι θα υποβληθούν σε καρδιοπνευμονική παράκαμψη με την χρήση της εξωσωματικής κυκλοφορίας, μια διαδικασία κατά την οποία οι καρδιά και οι πνεύμονες του ασθενούς παρακάμπτονται προσωρινά και η λειτουργία τους για την διατήρηση της ζωής του ασθενούς επιτυγχάνεται με την χρήση ειδικού μηχανήματος (12). Αυτό συμβαίνει προκειμένου να απομακρυνθεί η αιματική ροή από την καρδιά και τον πνεύμονα ώστε να εξασφαλιστεί όσο το δυνατόν πιο ήρεμο και φυσικά χωρίς αίμα

χειρουργικό πεδίο. Βασική προϋπόθεση για την ομαλή λειτουργία του συστήματος εξωσωματικής κυκλοφορίας, είναι να λάβει ο ασθενής ηπαρίνη και να γίνει έλεγχος της αδυναμίας του αίματος προς πήξη με την διαδικασία activated clotting time (ACT) (1).

Ωστόσο, είναι γνωστό από την βιβλιογραφία, ότι η χρήση της εξωσωματικής κυκλοφορίας μπορεί να οδηγήσει σε συστηματική φλεγμονώδη κατάσταση και ανοσοκαταστολή (13). Αυτό ενδέχεται να δώσει το έναυσμα σε προϋπάρχων καρκίνο να υποτροπιάσει και να εξαπλωθεί (14). Αυτή η θεωρητική προσέγγιση όμως είναι αρκετά ασαφής ως προς τα ερευνητικά δεδομένα που υπάρχουν μέχρι τώρα παρά την πρόοδο των θεραπειών -τόσο των ογκολογικών όσο και των καρδιολογικών.

Στην μέχρι σήμερα διαθέσιμη βιβλιογραφία, γίνεται προσπάθεια να αποκωδικοποιηθούν μια σειρά ερωτημάτων όπως το εάν είναι πιο επικίνδυνη η χρήση της εξωσωματικής κυκλοφορίας για ασθενείς με καρκίνο, εάν ο χρόνος της επιβίωσης εξαιτίας της νεοπλασματικής ασθένειας είναι τέτοιος που να καθιστά την εξωσωματική κυκλοφορία απαραίτητη, ποια ασθένεια θα πρέπει να αντιμετωπιστεί πρώτη σε κάθε περίπτωση και εάν η συστηματική φλεγμονώδης απόκριση που παρατηρείται μετά την καρδιοχειρουργική επέμβαση πρόκειται να επιδεινώσει την πορεία του καρκίνου και τέλος την πιθανότητα να υπάρξουν επιπλοκές από την χρήση αντιθρομβωτικής θεραπείας (15).

Κεφάλαιο 1. Εξωσωματική κυκλοφορία

ι) Εισαγωγή

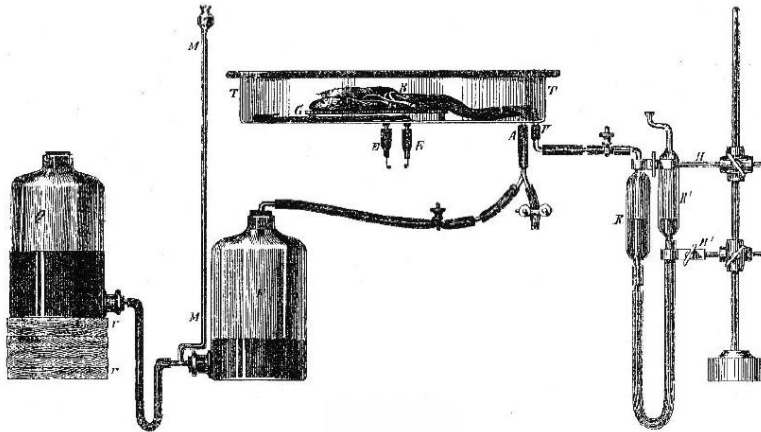
Η εξωσωματική κυκλοφορία αποτελεί μια τεχνική η οποία μέσω της υποστήριξης της καρδιαγγειακής και αναπνευστικής λειτουργίας επιτρέπει την εκτέλεση επεμβάσεων στη καρδιά και στα μεγάλα αγγεία του ασθενούς. Αυτό επιτυγχάνεται εκτρέποντας προσωρινά το αίμα πριν φτάσει στον δεξιό κόλπο, το οποίο περνάει μέσω του συστήματος της φλεβικής κάνουλας σε ένα κύκλωμα οξυγόνωσης για να πραγματοποιήσει ανταλλαγή αερίων (οξυγόνο και διοξείδιο του άνθρακα) και στην συνέχεια επιστρέφει στην ανιούσα αορτή χρησιμοποιώντας την αρτηριακή κάνουλα (16). Η ανάπτυξη της εξωσωματικής κυκλοφορίας βασίζεται σε μια σειρά στοιχείων που καθιστούν δυνατή την κυκλοφορία του αίματος του ανθρώπινου σώματος μέσω ενός συστήματος γραμμών που επικοινωνούν το αίμα που εξάγεται από τον ασθενή με μεμβράνη οξυγόνωσης (οξυγονωτή) όπου εκτελεί τη μεταφορά οξυγόνου και την εξαγωγή διοξειδίου του άνθρακα και με την είσοδο ξανά στο ανθρώπινο σώμα. Το οξυγονωμένο αίμα επιστρέφει μέσω μιας αντλίας που οδηγεί το αίμα σε όγκο παρόμοιο με την καρδιακή παροχή του ασθενή (17).

ii) Ιστορική αναδρομή

Η ιστορία της εξωσωματικής κυκλοφορίας κατά μια έννοια ξεκινάει πολύ παλιά, εάν ληφθεί ως αφετηρία της η περιγραφή του αίματος από τον William Harvey στην δημοσίευση με τίτλο “de Motu Cordis” (δηλ. η κίνηση της καρδιάς) κατά το έτος 1628. Στο έργο αυτό ο Harvey περιγράφει για πρώτη φορά την κυκλοφορία του αίματος από την καρδιά στα όργανα ενώ ταυτόχρονα παρουσιάζει τις βασικές αρχές της καρδιαγγειακής φυσιολογίας. Για τους παραπάνω λόγους, ο Harvey θεωρείται ο πατέρας της καρδιολογίας (18).

Η μελέτη αυτή του Harvey, οδήγησε λίγες δεκαετίες αργότερα τον Marcelo Malpighi (1628-1694) να αναδείξει την ανατομία των τριχοειδών του αίματος γεγονός που βοήθησε να ολοκληρωθεί από τα τέλη του 17^{ου} αιώνα, η γνώση σχετικά με την κυκλοφορία του αίματος στον ανθρώπινο οργανισμό. Επιπλέον, αν και ήδη από το 1660 φυσιολόγοι της Οξφόρδης όπως ο Robert Boyle (1627-1691), ο Robert Hooke (1635-1703) και ο Richard Lower (1631-1691), περιέγραψαν σημαντικά δεδομένα της φυσιολογίας του αναπνευστικού συστήματος, έπρεπε να περάσουν 175 χρόνια από την περιγραφή της κυκλοφορίας ώστε να γίνει αποδεκτό ότι η πνευμονική κυκλοφορία γινόταν συστηματικά και ότι τα τελικά προϊόντα της ήταν το διοξείδιο του άνθρακα (CO₂) και το νερό, σε έρευνα που πραγματοποίησε ο Antoine Laurent Lavoisier (1743-1794) (19).

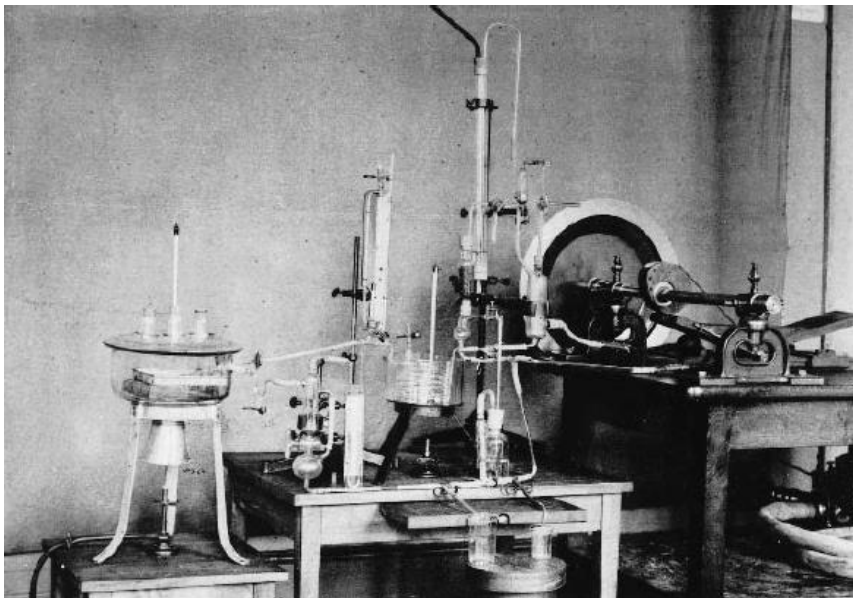
Το 1813 ο Julien Sean Cesar LeGallois (1771-1814) –Γάλλος γιατρός και φυσιολόγος- διατύπωσε την έννοια της τεχνητής κυκλοφορίας καθώς είχε διατυπώσει πως «είναι δυνατόν να αντικατασταθεί η καρδιά με μια μορφή τεχνητής άντλησης αίματος και έτσι δεν θα ήταν δύσκολο να κρατηθεί ζωντανό οποιοδήποτε μέρος του οργανισμού για ορισμένο χρόνο» (20). Το 1828 ο Kay απέδειξε ότι ένας ισχαιμικός μυς θα μπορούσε να ανακτήσει τη συστολή του όταν εγχυθεί με αίμα (21). Το 1868, οι Ludwig και Schmidt κατασκεύασαν μια συσκευή που μπορούσε να εγχύσει αίμα υπό πίεση (εικόνα 1), επιτρέποντας έτσι την καλύτερη αιμάτωση απομονωμένων οργάνων για ερευνητικούς σκοπούς (22).



Εικόνα 1: Σχέδιο της συσκευής των Ludwig και Schmidt. Η ροή αίματος από τη δεξαμενή (F) προς τον ιστό της γυάλινης πλάκας (T) ρυθμίζεται από το σχετικό ύψος μιας δεξαμενής που περιέχει υδράργυρο (Q) σε μια μεταβλητή στοιβή λεπτών σανίδων (r).
Πηγή: (23) /Figure 4

Το 1882 ο Von Wolfram Schroeder κατασκεύασε έναν υποτυπώδη οξυγονωτή φυσαλίδων, το οποίο αποτελείτο από έναν θάλαμο που περιέχει φλεβικό αίμα και καθώς ο αέρας διογκωνόταν στο θάλαμο, μετέτρεπε το φλεβικό αίμα σε αρτηριακό (24). Το 1885, οι Von Frey και Gruber ανέπτυξαν ένα τεχνητό σύστημα καρδιάς-πνευμόνων με το οποίο το διάλυμα διάχυσης μπορούσε να οξυγονωθεί χωρίς διακοπή της ροής του αίματος, επίτευγμα που δεν είχε επιχειρηθεί από τον Von Schroeder. Το τμήμα οξυγόνωσης αποτελείτο από έναν γυάλινο σωλήνα 70 cm και η άντληση του αίματος γινόταν με την χρήση συρίγγων (23).

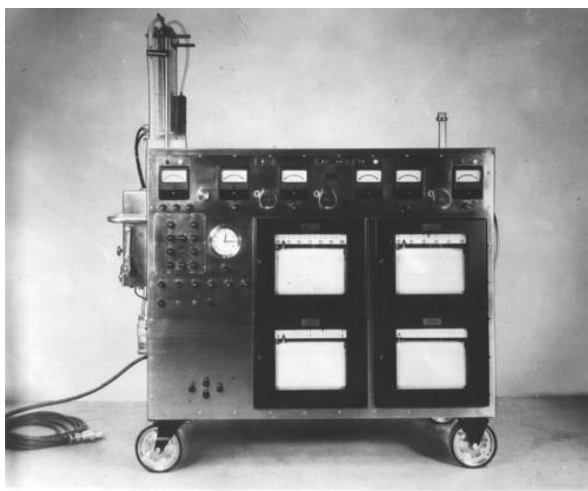
Το 1885 ο Schann Carl Jakobi καθιέρωσε μια μέθοδο αιμάτωσης μέσω των πνευμονικών λοβών (εικόνα 2). Ωστόσο προκειμένου η μέθοδος αυτή να χρησιμοποιηθεί κλινικά, ήταν απαραίτητο να πραγματοποιηθεί ο ορισμός των ομάδων αίματος από τον Karl Landsteiner το 1901 (25) και η ανακάλυψη της ηπαρίνης από τους William Henry Howell και Jay Mac Lean το 1916 (26).



Εικόνα 2: Φωτογραφία της συσκευής του Jakobi. Ο παλλόμενος μηχανισμός άντλησης απεικονίζεται στα δεξιά όπου ένας μηχανοκίνητος πίνακας συμπιέζει ένα ελαστικό μπαλόνι. Το αίμα ρέει μέσω του συστήματος οξυγόνωσης και του εναλλάκτη θερμότητας, δίπλα στη συσκευή παρακολούθησης πίεσης. Το απομονωμένο όργανο απεικονίζεται στα αριστερά. Πηγή: (23) / Figure 6

Μετά από όλη αυτή την μακρά πορεία, μπορεί να ειπωθεί ότι το σύστημα εξωσωματικής κυκλοφορίας ως μέσο υποστήριξης για καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις ξεκινάει επί της ουσίας στις 6 Μαΐου 1953, όταν η Cecilia Bavoleck –18 ετών- έγινε η πρώτη ασθενής που χειρουργήθηκε με την πλήρη υποστήριξη συστήματος εξωσωματικής κυκλοφορίας με αντλία οξυγόνωσης από τον John Gibbon (1903-1973) και την σύζυγό του Mary Gibbon, ο οποίοι πραγματοποίησαν επιδιόρθωση κάποιου κοιλιακού ελαττώματος στο διάφραγμα της ασθενούς. Η καρδιοπνευμονική παράκαμψη διήρκησε για 26 λεπτά με το μηχάνημα καρδιάς-πνεύμονα (heart-lung machine Model II) που ο Gibbon είχε κατασκευάσει σε συνεργασία με την εταιρεία IBM (International Business Machines Corporation). Αποτελούνταν από ένα σύστημα οξυγονωτή με οκτώ σταθερά πλέγματα και πολλαπλές αντλίες κυλίνδρων. Ωστόσο, λόγω ανεπαρκούς αντιπηκτικής, σχηματίστηκαν θρόμβοι σε μερικά από τα πλέγματα του οξυγονωτή, οδηγώντας σε διαταραχή της στιβάδας του αίματος και επακόλουθη μείωση της ανταλλαγής αερίων. Παρ' όλα αυτά, η ασθενής επέζησε της επέμβασης. Έτσι, ο Gibbon μετά από αρκετά χρόνια έρευνας στην καρδιοχειρουργική, δημιούργησε ένα σύστημα

τεχνητής αναπνοής και κυκλοφορίας του αίματος (εικόνα 3) ικανό να καλύψει προσωρινά τις μεταβολικές ανάγκες του ατόμου, το οποίο αποτέλεσε ορόσημο για την ανάπτυξη αυτής της τεχνολογίας (27).



Εικόνα 3: Το μηχάνημα εξωσωματικής κυκλοφορίας (model II) που δημιούργησε ο Gibbon σε συνεργασία με την IBM **Πηγή:** (28). Evolution of cardiopulmonary bypass Circulation.

Θα πρέπει εδώ να αναφερθεί, ότι προσπάθειες για την χρήση τεχνητών συστημάτων καρδιάς και πνευμόνων, είχαν περιγραφεί και αλλού πριν από την επιτυχία του Gibbon. Για παράδειγμα, το 1951 στην Ιταλία, αναφέρεται σε μια δημοσίευση σχετικά με τη χρήση του στην εκτομή ενός όγκου του μεσοθωρακίου, από τον Achille Mario Dogliotti (1897-1966) (29). Επιπλέον, θα πρέπει να υπογραμμισθεί η συνεισφορά από τον Mc Quiston ο οποίος κατά το 1950 πρότεινε τη χρήση της μέτριας υποθερμίας ως μέθοδο μείωσης του μεταβολισμού σε βρέφη που υποβλήθηκαν σε επεμβάσεις για κυανωτική συγγενής καρδιοπάθεια (30). Την ίδια χρονιά, ο Wilfred Gordon Bigelow (1913-2005) επιχείρησε πλήρη κυκλοφορική διακοπή με βαθιά υποθερμία σε ζώα, επιτυγχάνοντας ανάκτηση μετά από 15 λεπτά σε θερμοκρασία 20-25°C (31). Στη συνέχεια, οι John Lewis (1916-1993) και Mansur Tauffic (1915-2005) περιέγραψαν μια ανοικτή καρδιοχειρουργική επέμβαση όπου χρησιμοποίησαν επιφανειακή υποθερμία στους 30° C και καταστολή διάρκειας λίγων λεπτών της φλεβικής επιστροφής μέσω της άνω και κάτω κοίλης φλέβας, χωρίς κανενός είδους κυκλοφορική υποστήριξη (32).

Ο Walton Lillehei και οι συνεργάτες του, οι οποίοι χρησιμοποίησαν μια μέθοδο διασταυρούμενης κυκλοφορίας, απέδειξαν ότι η ζωή του ασθενούς θα μπορούσε να υποστηριχθεί με τεχνητά μέσα καθώς η καρδιά και οι πνεύμονες αποκλείστηκαν προσωρινά από την κυκλοφορία (32). Με αυτό το συμπέρασμα, δημιούργησαν τη σύγχρονη εποχή της ανοιχτής καρδιοχειρουργικής. Ο John Kirklin χρησιμοποίησε για πρώτη φορά σύστημα καρδιοπνευμονικής παράκαμψης με αντλία οξυγονωτή στην Mayo Clinic των ΗΠΑ στις 22 Μαρτίου 1955 (33). Η αντλία οξυγονωτή για καρδιοχειρουργική επέμβαση, έπρεπε να περιμένει την ανάπτυξη της σύγχρονης αναισθησίας, σύγχρονων χειρουργικών μεθόδων και επιστημονικών εξελίξεων, όπως η ανακάλυψη και η χρήση ηπαρίνης που αναφέρθηκε παραπάνω και η κατασκευή βιοσυμβατών πλαστικών υλικών για την πραγματοποίηση των επεμβάσεων (34).

Κατά την ίδια περίοδο, Βραζιλιάνοι καρδιοχειρουργοί είχαν αρχίσει να ανταλλάσσουν εμπειρίες με ξένους συναδέλφους τους, καθώς ξεκινούσε αυτό που αποκαλείται ως η «Χρυσή Εποχή» για την καρδιαγγειακή χειρουργική στο νοσοκομείο του Σάο Πάολο. Ένας από τους πρωτοπόρους ερευνητές σε αυτόν τον τομέα ήταν ο καθηγητής Hugo João Felipozzi, ο οποίος ήταν υπεύθυνος για την πρώτη επέμβαση ανοικτής καρδιάς με χρήση εξωσωματικής κυκλοφορίας στη Βραζιλία, που πραγματοποιήθηκε τον Οκτώβριο του 1955 (35). Αυτή η καμπή σηματοδότησε την έναρξη μιας νέας εποχής στην καρδιοχειρουργική της Βραζιλίας. Στο Σάο Πάολο, ομάδα με επικεφαλής τον χειρουργό Euryclides Zerbini ανέδειξε το νοσοκομείο του Σάο Πάολο στο μεγαλύτερο κέντρο καρδιαγγειακής χειρουργικής στη χώρα (36). Λίγους μήνες αφού ο Christiaan Barnard πραγματοποίησε την πρώτη μεταμόσχευση ανθρώπινης καρδιάς τον Δεκέμβριο του 1967, βοήθησε τον καθηγητή Zerbini στη διεξαγωγή της πρώτης τέτοιας επέμβασης στη Βραζιλία, τον Μάιο του 1968, ξεκινώντας έτσι την εποχή της μεταμόσχευσης οργάνων στη Βραζιλία (37).

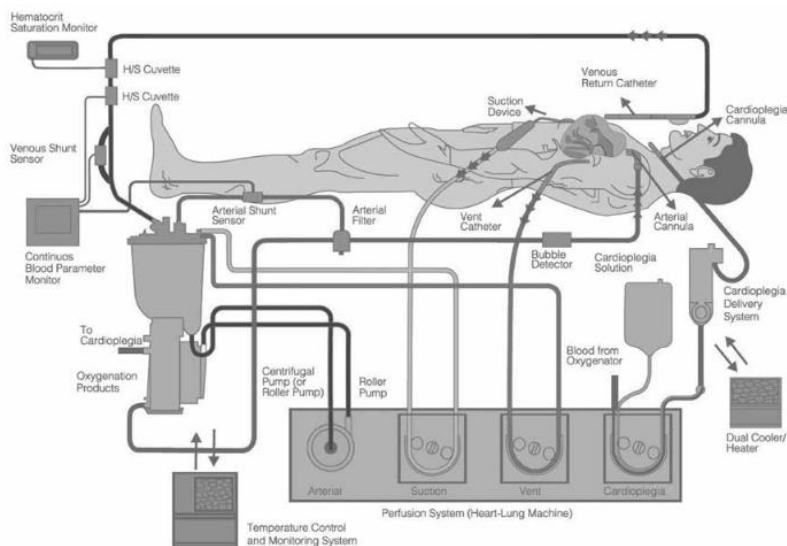
Στον δυτικό κόσμο, η χρήση καρδιοπνευμονικής παράκαμψης εξακολουθεί να αποτελεί το ασφαλέστερο και αποτελεσματικότερο μέσο για τη διενέργεια χειρουργικής επέμβασης της καρδιακής βαλβίδας. Ομοίως, έχει εκτιμηθεί ότι η καρδιακή ανακοπή με καρδιοπληγικά διαλύματα είναι η καλύτερη μέθοδος για την εκτέλεση αυτού του είδους χειρουργικής επέμβασης (23).

iii) Μονάδα εξωσωματικής κυκλοφορίας

Η συσκευή της εξωσωματικής κυκλοφορίας που χρησιμοποιείται σήμερα αποτελείται από επιμέρους μέρη όπως φαίνονται στην εικόνα 4 και αναφέρονται στην συνέχεια αναλυτικά. Προκειμένου να είναι αποτελεσματική, η μονάδα εξωσωματικής κυκλοφορίας πρέπει να πληροί τρεις βασικές προϋποθέσεις:

- Η ροή αίματος που παρέχεται από το μηχάνημα πρέπει να είναι κοντά στην καρδιακή παροχή του ασθενούς σε κατάσταση ανάπαυσης.
- Το οξυγόνο που απελευθερώνεται από την εν λόγω ροή πρέπει να είναι αρκετό για να διατηρήσει την ακεραιότητα των βασικών λειτουργιών των οργάνων και των ιστών.
- Τα διάφορα συστατικά της ροής του αίματος δεν πρέπει να μεταβάλλονται ή να καταστρέφονται κατά τη διάρκεια του χρόνου που απαιτείται για τη χρήση της τεχνητής μηχανής καρδιάς-πνευμόνων.

Επιπλέον, όλες οι σωληνώσεις και οι συνδέσεις πρέπει να επιτρέπουν η ροή του αίματος να είναι ομαλή και ομοιόμορφη, χωρίς σημεία στένωσης, συστροφής ή διαστολής (38).



Εικόνα 4: Το κύκλωμα της συμβατικής εξωσωματικής κυκλοφορίας **Πηγή:** (39)

Φλεβική είσοδος (Venous Input)

Το φλεβικό αίμα συνήθως εισέρχεται στο κύκλωμα με βαρύτητα σε μια φλεβική δεξαμενή τοποθετημένη 40 έως 70 εκατοστά χαμηλότερα από το επίπεδο της καρδιάς. Η ποσότητα αποστράγγισης καθορίζεται από την κεντρική φλεβική πίεση, την διαφορά ύψους, την αντίσταση από τον καθετήρα τα σωληνάκια και τους συνδετήρες, καθώς και την απουσία αέρα μέσα στο σύστημα (40).

Φλεβική δεξαμενή (Venous Reservoir)

Χρησιμεύει ως θάλαμος υποδοχής για την φλεβική επιστροφή, διευκολύνει την βαρυτική αποστράγγιση, αποτελεί μια φλεβική παγίδα φυσαλίδων, παρέχει την δυνατότητα να προστεθούν φάρμακα, υγρά ή αίμα και προσθέτει χωρητικότητα αποθήκευσης για το σύστημα αιμάτωσης, καθώς εάν η φλεβική επιστροφή σταματήσει για κάποιον λόγο ξαφνικά, η φλεβική δεξαμενή μπορεί να παρέχει συνέχιση της αιμάτωσης για αρκετά δευτερόλεπτα μέχρι να γίνει η απαιτούμενη παρέμβαση (38).

Οξυγονωτής (Oxygenator)

Ρυθμίζει την ένταση των αερίων στο αρτηριακό αίμα, ενώ καθώς είναι η μεγαλύτερη ξένη επιφάνεια με την οποία έρχεται σε επαφή το αίμα είναι το σημείο όπου λαμβάνουν χώρα οι μεγαλύτερες βλάβες στο αίμα. Οι βασικές απαιτήσεις από έναν οξυγονωτή είναι α) η ικανοποιητική οξυγόνωση του αίματος και β) ο έλεγχος της μερικής πίεσης του διοξειδίου του άνθρακα και η διατήρηση της ομοιόστασης (1).

Υπάρχουν δύο τύποι: οξυγονωτές μεμβράνης και οξυγονωτές φυσαλίδων. Οι οξυγονωτές μεμβράνης μιμούνται τον φυσικό πνεύμονα διαπερνώντας μια λεπτή μεμβράνη (πόρων 0,3- έως 0,8 mm). Σε σύγκριση με τους οξυγονωτές με φυσαλίδες, οι οξυγονωτές μεμβράνης είναι ασφαλέστεροι, παράγουν λιγότερα σωματιδιακά και αέρια, είναι λιγότερο αντιδραστικοί στα στοιχεία του αίματος και επιτρέπουν τον βέλτιστο έλεγχο των αερίων του αίματος. Στον πίνακα 1 που ακολουθεί, παρουσιάζονται τα πλεονεκτήματα των οξυγονωτών μεμβράνης έναντι των οξυγονωτών με φυσαλίδες.

Πίνακας 1: Πλεονεκτήματα οξυγονωτών μεμβράνης (1)

Ιδιότητες	Οξυγονωτής	
	Μεμβράνης	Με φυσαλίδες
Τραυματισμός αίματος		
ο Πρωτεΐνες	Χαμηλός	Υψηλός
ο Ερυθρά αιμοσφαίρια	Χαμηλός	Υψηλός
ο Αιμοπετάλια	Χαμηλός	Υψηλός
ο Λευκά αιμοσφαίρια	Χαμηλός	Υψηλός
Κίνδυνος εμβολής		
ο Με αέρα	Χαμηλός	Υψηλός
ο Με σωματίδια	Χαμηλός	Υψηλός
Έλεγχος όγκου αίματος	Εύκολος	Δύσκολος
Δυνατότητα ρύθμισης PO₂, PCO₂, pH	Μερική	Αδύνατη
Διάρκεια ασφαλούς λειτουργίας	Μεγαλύτερη	Μικρότερη

Αργότερα αναπτύχθηκε ένας ακόμα τύπος οξυγονωτή, οι οξυγονωτές περιστρεφόμενου δίσκου το αίμα εκτίθεται στο οξυγόνο για ένα πολύ μικρό χρονικό διάστημα (0,39 δευτερόλεπτα) πάνω σε ένα δίσκο ο οποίος έχει ένα φιλμ ανταλλαγής αερίων αίματος και περιστρέφεται με ταχύτητα 120 στροφών ανά λεπτό (41).

Ορισμένες κλινικές αιματώσεις, πραγματοποιούνται σε φυσιολογική θερμοκρασία σώματος (περίπου 37° C) και άλλες σε διάφορα επίπεδα υποθερμίας όπως είναι η ήπια (30°-35° C), μέτρια (25°-30° C) ή βαθιά (<25° C). Η υποθερμία χρησιμοποιείται σε ορισμένες περιπτώσεις, όταν για παράδειγμα απαιτείται η πλήρης κυκλοφορική διακοπή, επειδή μειώνει τη μεταβολική δραστηριότητα στο βαθμό που οι διαθέσιμες αποθήκες ενέργειας στα διάφορα όργανα διατηρούν τη βιωσιμότητα των κυττάρων καθ' όλη τη διάρκεια της ισχαιμικής περιόδου κυκλοφορικής ανακοπής και έτσι επιτρέπουν τη φυσιολογική δομή και λειτουργία για να επανέλθει μετά από την επαναιμάτωση. Η θερμοκρασία του σώματος του ασθενούς είναι ο σημαντικότερος καθοριστικός παράγοντας για τη διάρκεια του χρόνου ασφαλούς κυκλοφορικής ανακοπής (42).

Παρά τις τεχνολογικές βελτιώσεις που έχουν σημειωθεί, δεν έχει επιτευχθεί ακόμα η πλήρης λειτουργική υποκατάσταση των πνευμόνων από τους οξυγονωτές καθώς για παράδειγμα δεν επιτυγχάνεται η αδρανοποίηση της βραδυκίνητης, ενώ σημαντικό μειονέκτημα παραμένει η σχετικά μικρή επιφάνεια που παρέχουν για την ανταλλαγή αερίων (1).

Εναλλάκτης θερμότητας (Heat exchanger)

Ελέγχει τη θερμοκρασία του σώματος με την απαιτούμενη θέρμανση ή ψύξη του αίματος που διέρχεται από το κύκλωμα αιμάτωσης. Η υποθερμία χρησιμοποιείται συχνά κατά τη διάρκεια της καρδιοχειρουργικής για τη μείωση της ζήτησης οξυγόνου ή για τη διευκόλυνση της χειρουργικής έκθεσης με προσωρινή διακοπή του κυκλοφορικού. Τα αέρια είναι πιο διαλυτά στο κρύο παρά στο ζεστό αίμα. Συνεπώς, η ταχεία αναθέρμανση του ψυχρού αίματος στο κύκλωμα ή το σώμα μπορεί να προκαλέσει σχηματισμό εμβολών φυσαλίδων. Επιπλέον, το αίμα δεν θερμαίνεται πάνω από 40° C για να αποφευχθεί η μετουσίωση των πρωτεϊνών του πλάσματος και οι διαφορές θερμοκρασίας στο σώμα και το κύκλωμα αιμάτωσης περιορίζονται στους 5 - 10°C για την πρόληψη εμβολών φυσαλίδων. Για την καρδιοπληγία απαιτείται ξεχωριστός εναλλάκτης θερμότητας (43).

Αντλίες (Pumps)

Στο παρελθόν, στην πλειονότητα των περιπτώσεων, χρησιμοποιείται μια απλή αντλία συνεχούς ροής, που προωθεί το οξυγονωμένο αίμα από τον οξυγονωτή στην ανιούσα αορτή ή τη μηριαία αρτηρία. Τις τελευταίες δεκαετίες ωστόσο έχει αρχίσει η εφαρμογή της σφυγμικής ροής καθώς παρουσιάζει ορισμένα πλεονεκτήματα όταν η εξωσωματική κυκλοφορία είναι παρατεταμένη (1). Υπάρχουν τρεις τύποι: η αντλία κυλίνδρων, η περωτή και η φυγόκεντρος. Οι αντλίες κυλίνδρων έχουν δύο κυλίνδρους που διαφέρουν μεταξύ τους 180°. Η περωτή αντλία χρησιμοποιεί περύγια σε έναν περιστρεφόμενο άξονα και οι φυγόκεντρος αντλία χρησιμοποιεί τρεις ομόκεντρος κώνους. Η αντλία κυλίνδρων είναι σχεδόν αποφρακτική και το πλεονέκτημα της είναι ότι απαιτεί χαμηλό αρχικό όγκο. Ωστόσο, παράγει υπερβολική θετική και αρνητική πίεση που μπορεί να προκαλέσει ρήξη σωλήνων και πιθανότητα εμβολής αέρα. Οι αντλίες κυλίνδρων χρησιμοποιούνται για συστήματα αναρρόφησης και για την παροχή καρδιοπληγίας. Η φυγόκεντρος αντλία παρέχει ασφαλή θετική και αρνητική πίεση ενώ προσαρμόζεται στην φλεβική επιστροφή και προτιμάται για παράκαμψη μεγαλύτερης διάρκειας καθώς προστατεύει από πιθανή εμβολή αέρα. Ωστόσο έχει αρκετά υψηλότερο κόστος ενώ παρουσιάζει πιθανή οπισθοδρομική ροή και απαιτεί χρονοβόρα προετοιμασία (44).

Αρτηριακή Έξοδος (Arterial Output)

Η αρτηριακή εκροή προς τον ασθενή επιτυγχάνεται δημιουργώντας μια μεγάλη διαφορά πίεσης από την αντλία. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, ο πιο συχνά χρησιμοποιούμενος τύπος αρτηριακής αντλίας είναι η αντλία κυλίνδρων. Δημιουργεί μια μη παλμική ροή και είναι απλή, αξιόπιστη και σχετικά φθηνή. Η πίεση του αρτηριακού σωλήνα πρέπει να παρακολουθείται συνεχώς καθώς όταν υπερβαίνει τα 250 έως 300 mmHg, αυξάνεται ο κίνδυνος διαταραχής του αρτηριακού σωλήνα (45).

Διάλυμα διαχύσεως (Perfusate solution)

Απαιτούνται 1,5-2 λίτρα ανάλογα με την προεγχειρητική τιμή του αιματοκρίτη. Είναι ένα διάλυμα ηλεκτρολύτη με σχεδόν φυσιολογικό pH και περιεκτικότητα σε ιόντα που προσομοιάζει αυτό του πλάσματος. Πριν από τη σύνδεση με τον ασθενή, ο ανακυκλώνεται για να απομακρύνει τον αέρα, που αντιπροσωπεύει το 30-35% του όγκου αίματος του ασθενούς και μειώνει τον αιματοκρίτη στα 2/3 της προεγχειρητικής αξίας (46).

Φίλτρο (Filter)

Κατά την διάρκεια της εξωσωματικής κυκλοφορίας, υπάρχουν πολλές πιθανές πηγές μικροεμβολών. Για την αποφυγή σχηματισμού αυτών των μικροεμβολών απαιτείται μεταξύ άλλων, φίλτρο δεξαμενής καρδιοτομής και φίλτρο αρτηριακής γραμμής. Επιπλέον απαιτείται διατήρηση των διαφορών θερμοκρασίας μικρότερες από 8-10° C, έκπλυση με διοξείδιο του άνθρακα, αποτροπή εισόδου αέρα στο κύκλωμα σε όλες τις θύρες δειγματοληψίας, αποφυγή της υπερβολικής αναρρόφησης στους αεραγωγούς, αποτροπή σχηματισμού θρόμβων με επαρκή αντιπηκτική αγωγή κ.α. (47).

Μικροφίλτρα (Microfilters)

Η κλινική ή υποκλινική βλάβη των διαφόρων οργάνων του σώματος είναι από τις σοβαρές επιπλοκές που συνοδεύουν την εξωσωματική κυκλοφορία. Ιδιαίτερα ο εγκέφαλος λαμβάνει το 14% του αίματος της καρδιακής παροχής και είναι το πιο ευαίσθητο όργανο για μικροεμβολική βλάβη. Έχει αποδειχθεί ότι σωματίδια καθώς και αερώδη μικροέμβολα υπάρχουν ήδη στο κύκλωμα της εξωσωματικής κυκλοφορίας πριν από την έναρξη της καρδιοπνευμονικής παράκαμψης ενώ παρόμοια σωματίδια δημιουργούνται και κατά την διάρκεια αυτής. Πηγές παραγωγής αερωδών ή σωματιδιακών μικροεμβολών αποτελούν το αίμα που διατηρείται στην τράπεζα

αιμοδοσίας, τα σωματίδια από το σύστημα σωληνώσεων της εξωσωματικής μηχανής και τον οξυγονωτή, η αναρρόφηση κατεστραμμένων ιστών και λιπιδίων εμβόλων με τις στεφανιαίες αναρροφήσεις, η δημιουργία στροβιλώδους ροής, η επαφή αέρα – αίματος καθώς και η μηχανική καταστροφή των κυτταρικών στοιχείων και των πρωτεϊνών του αίματος από τις αντλίες της εξωσωματικής μηχανής (1). Μαζική παραγωγή αερωδών εμβόλων μπορεί να παρατηρηθεί από την απότομη επιτάχυνση της αρτηριακής αντλίας (48).

Η χρησιμοποίηση φίλτρων στην αρτηριακή παροχή έχει ως σκοπό την σωστή προετοιμασία των οργάνων. Οι στρατηγικές για την επιλεκτική μείωση της μικροεμβολής στον εγκέφαλο περιλαμβάνουν τη μείωση της μερικής πίεσης διοξειδίου του άνθρακα (PaCO₂) που προκαλεί εγκεφαλική αγγειοσυστολή, η υποθερμία, η τοποθέτηση αορτικών σωληνίσκων προς τα εγκεφαλικά αγγεία και η χρησιμοποίηση ειδικού αορτικού σωληνίσκου που έχει σχεδιαστεί για να αποτρέπει την εγκεφαλική εμβολή. Η ανάγκη για μικροφίλτρα στη δεξαμενή αναρρόφησης καρδιοτομής είναι παγκοσμίως αποδεκτή και οι περισσότερες εμπορικές μονάδες περιέχουν ενσωματωμένο φίλτρο μικροπόρων (49).

Δεξαμενή καρδιοτομής (Cardiotomy Reservoir)

Σε αυτήν αποθηκεύεται όλο το αίμα που αναρροφάται από το χειρουργικό πεδίο για διήθηση πριν προστεθεί στο διάλυμα. Αποτελεί την κύρια πηγή αιμόλυσης, και αέριας μικροεμβολής, τραυματισμού και απώλειας αιμοπεταλίων και παραγωγής θρόμβων. Αυτό το αναρροφούμενο αίμα πηγαίνει επίσης στη φλεβική δεξαμενή (50).

Εξαερισμός (Venting)

Κατά τη διάρκεια της εξωσωματικής κυκλοφορίας, η διάταση οποιασδήποτε καρδιακής κοιλίας είναι επιβλαβής όταν η καρδιά δεν μπορεί να συστέλλεται, επειδή αυξάνει τη ζήτηση σε οξυγόνο και επομένως είναι επιζήμια για την επακόλουθη συστολή. Κατά την έξοδο του αίματος από κολπικούς ή φλεβικούς σωληνίσκους, καθώς και το αίμα από τα βρογχικά αγγεία και από μη φυσιολογικές πηγές (ωοειδές τρήμα ή πόρος) διαστέλλει την αριστερή κοιλία, εκτός εάν χρησιμοποιείται καθετήρας εξαερισμού (51).

iv) Παράμετροι υπό παρακολούθηση

Τέσσερις είναι οι πιο σημαντικές μεταβλητές κατά την διαχείριση επέμβασης εξωσωματικής κυκλοφορίας (52) και πρόκειται για τις:

- **Θερμοκρασία:** Σύμφωνα με τις περισσότερες μελέτες, η βέλτιστη θερμοκρασία κατά την επέμβαση εξωσωματικής κυκλοφορίας σε ενήλικες ασθενείς είναι μεταξύ 33-35° C.
- **Αρτηριακή πίεση αίματος:** Η αρτηριακή πίεση του ενήλικα ασθενή κατά την εξωσωματική κυκλοφορία είναι σημαντικό να βρίσκεται στα επίπεδα του ίδιου του ασθενή σε φυσιολογική και ήρεμη κατάσταση.
- **Ρυθμός ροής αίματος:** Η ροή της αντλίας θα πρέπει να θεωρείται ισοδύναμη με την καρδιακή παροχή.
- **Αιματοκρίτης:** Ο αιματοκρίτης επηρεάζει τόσο τη ισορροπία οξυγόνου όσο και την αιμοδυναμική. Ανάλογα με το μέγεθος του σώματος και τον αρχικό αιματοκρίτη, οι περισσότεροι ενήλικες ασθενείς υποβάλλονται σε μείωση της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης κατά 20-35% κατά την εξωσωματική κυκλοφορία.

Προκειμένου να επιτευχθούν τα επιθυμητά αποτελέσματα κατά εξωσωματική κυκλοφορία, υπάρχουν παράμετροι που παρακολουθούνται συνεχώς κατά την διάρκεια της επέμβασης (ηλεκτροκαρδιογράφημα, καρδιακή συχνότητα, συστηματική αρτηριακή πίεση, κεντρική φλεβική πίεση, αρτηριακή παροχή, θερμοκρασία σώματος, θερμοκρασία αίματος κ.α.) και άλλοι παράμετροι οι οποίοι παρακολουθούνται περιοδικά (αεριομετρικός προσδιορισμός, pH, αιματοκρίτης, συγκέντρωση καλίου και νατρίου στο αίμα, αποβολή ούρων, πίεση πνευμονικής αρτηρίας κ.α.) (1). Στην συνέχεια παρουσιάζονται εν συντομία οι παράμετροι που βρίσκονται υπό συνεχή παρακολούθηση κατά την διάρκεια της εξωσωματικής κυκλοφορίας.

Ηλεκτροκαρδιογράφημα

Το ηλεκτροκαρδιογράφημα χρησιμοποιείται προκειμένου να παρακολουθείται διαρκώς ο καρδιακός ρυθμός και οι μεταβολές του, η παρουσία ή μη έκτακτως συστολών ή διαταραχών της αγωγιμότητας καθώς και η εμφάνιση ισχαιμικών αλλοιώσεων και κοιλιακής μαρμαρυγής. Η εμφάνιση ηλεκτρικής δραστηριότητας κατά την ισχαιμική περίοδο αποτελεί ένδειξη για επιπρόσθετη χορήγηση καρδιοπληγίας και βαθύτερη ψύξη του μυοκαρδίου (1).

Συστηματική αρτηριακή πίεση

Η παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης σε όλα τα στάδια της εγχείρισης είναι συνεχής και γίνεται με την βοήθεια καθετήρα που εισάγεται στην κερκιδική ή την βραχιόνιο αρτηρία. Η μέτρηση της πίεσης γίνεται ψηφιακά και με κυματομορφή. Με την έναρξη της εξωσωματικής κυκλοφορίας η αρτηριακή πίεση παρουσιάζει για ένα μικρό χρονικό διάστημα πτώση και στην συνέχεια επανέρχεται στα προηγούμενα επίπεδα. Οι πιο συνήθεις αιτίες για την πτώση της αρτηριακής πίεσης κατά την διάρκεια της εξωσωματικής κυκλοφορίας είναι:

- Η **αιμοραϊώση** που προκαλεί ελάττωση των συστηματικών περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων
- Η **ελάττωση της συγκέντρωσης των κατεχολαμινών** στο πλάσμα
- Η παρουσία **χειρουργικής αιμορραγίας**
- Η **ελάττωση του όγκου του αίματος**

Ιδανική αρτηριακή πίεση κατά την διάρκεια της εξωσωματικής κυκλοφορίας δεν έχει καθοριστεί καθώς πιθανότατα ποικίλλει για κάθε ασθενή ανάλογα με την κατάσταση του περιφερικού αγγειακού δικτύου. Τόσο η χαμηλή αρτηριακή πίεση όσο και η υψηλή κατά την διάρκεια της επέμβασης θεωρούνται εξίσου επιβλαβείς για τον ασθενή (1).

Κεντρική Φλεβική Πίεση

Η παρακολούθηση της κεντρικής φλεβικής πίεσης γίνεται με την βοήθεια καθετήρα ο οποίος εισάγεται από την έσω σφαγίτιδα φλέβα και προωθείται μέχρι τον δεξιό κόλπο. Η κεντρική φλεβική πίεση για έναν ασθενή που βρίσκεται υπό αναισθησία και τεχνητό αερισμό κυμαίνεται μεταξύ 5-10 mmHg. Στις περιπτώσεις που συνυπάρχει καρδιακή ανεπάρκεια ή βλάβη μπορεί να κυμαίνεται σε επίπεδα μεταξύ 20-25 mmHg. Κατά την διάρκεια της εξωσωματικής κυκλοφορίας, η κεντρική φλεβική πίεση μηδενίζεται εκτός αν υπάρχει κώλυμα στην φλεβική επιστροφή. Αιφνίδια αύξηση της με ταυτόχρονη πτώση του επιπέδου αίματος στον οξυγονωτή υποδηλώνει κώλυμα στην φλεβική επιστροφή. Παρατεταμένη αύξηση της φλεβικής πίεσης πάνω από 10 mmHg κατά την διάρκεια της επέμβασης, μπορεί να οδηγήσει σε ιστικό οίδημα (1).

Αρτηριακή παροχή της εξωσωματικής μηχανής

Η αρτηριακή παροχή κατά την διάρκεια της εξωσωματικής κυκλοφορίας προκαθορίζεται με βάση την επιφάνεια του σώματος του ασθενή (υπολογίζεται από τον τύπο $2,4 \text{ L/min/m}^2$) (1). Υψηλότερες ροές από την προκαθορισμένη, προκαλούν καταστροφή των εμμόρφων στοιχείων του αίματος και ταυτόχρονα δημιουργούν υψηλότερο κίνδυνο εμβολής με φυσαλίδες. Με την συστηματική υποθερμία ελαττώνεται η αρτηριακή παροχή της εξωσωματικής μηχανής και στους 28°C η ροή μπορεί να μειωθεί στα $1,8 \text{ L/min/m}^2$ επιφάνειας σώματος, αφού οι απαιτήσεις των ιστών σε οξυγόνο περιορίζονται κατά 50% (53).

Παροχή στεφανιαίων αναρροφήσεων

Η λειτουργία των στεφανιαίων αναρροφήσεων ρυθμίζεται κατά τέτοιο τρόπο ώστε το χειρουργικό πεδίο να είναι ελεύθερο από αίμα (1). Η λειτουργία των αναρροφήσεων με υψηλή αρνητική πίεση οδηγεί σε καταστροφή των εμμόρφων στοιχείων του αίματος και αλλοίωση των λευκωμάτων του πλάσματος (54).

Θερμοκρασία σώματος

Η θερμοκρασία του οισοφάγου και του ορθού παρακολουθούνται συνεχώς κατά την διάρκεια της εξωσωματικής κυκλοφορίας. Ταυτόχρονα, παρακολουθείται η θερμοκρασία του νερού της συσκευής ψύξης – θέρμανσης καθώς και η θερμοκρασία του αίματος της φλεβικής επιστροφής ή της αρτηριακής παροχής. Στις περισσότερες περιπτώσεις εφαρμόζεται μέτρια συστηματική υποθερμία ($28-30^\circ$). Χαμηλότερες θερμοκρασίες επιχειρούνται σε περιπτώσεις που προβλέπεται παρατεταμένος χρόνος ισχαιμίας του μυοκαρδίου καθώς και στην χειρουργική των ανευρυσμάτων της ανιούσης θωρακικής αορτής και του αορτικού τόξου (1).

Εγκεφαλική λειτουργία

Κατά την διάρκεια της εξωσωματικής κυκλοφορίας, ελέγχεται με διάφορες μεθόδους η εγκεφαλική λειτουργία του ασθενή. Ο πιο συχνός έλεγχος αφορά την αντίδραση της κόρης του οφθαλμού στο φως και το μέγεθος της (μύση ή μυδρίαση), λαμβάνοντας υπόψη το επίπεδο αναισθησίας, την χορήγηση ή μη ινотρόπων φαρμάκων και την θερμοκρασία του σώματος. Η χρησιμοποίηση του ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος για την συνεχή παρακολούθηση της ηλεκτρικής δραστηριότητας του εγκεφάλου κατά την διάρκεια της εξωσωματικής κυκλοφορίας δεν ήταν ευρέως αποδεκτή. Παρόλα αυτά σε περιπτώσεις που η αιμάτωση του εγκεφάλου υπολείπεται, παρατηρούνται μεταβολές

στα διάφορα κύματα του εγκεφάλου. Οι συνθήκες με τις οποίες γίνεται η άρδευση του εγκεφάλου κατά την διάρκεια της εξωσωματικής κυκλοφορίας επηρεάζουν σημαντικά την εγκεφαλική ροή (Cerebral Blood Flow – CBF) και τον μεταβολισμό του εγκεφαλικού κυττάρου. Μάλιστα υπάρχει συσχέτιση μεταξύ αιματικής ροής και κατανάλωσης οξυγόνου από τον εγκέφαλο, η οποία περιγράφεται διεθνώς ως “flow metabolism coupling” και αποτελεί τον καθοριστικό παράγοντα της εγκεφαλικής αυτορρύθμισης (Cerebrovascular Autoregulation) (1). Σύμφωνα με έρευνες που έχουν πραγματοποιηθεί, η ανάπτυξη της μετεγχειρητικής εγκεφαλικής δυσλειτουργίας συσχετίζεται θετικά με τον χρόνο της ολικής κυκλοφορικής παύσης ενώ η ηλικία, το σωματικό βάρος και η μη προεγχειρητική κυάνωση δεν φαίνεται να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο (55).

Άλλες υπό παρακολούθηση παράμετροι

Εκτός από τις προαναφερθέντες παραμέτρους, κατά την διάρκεια της εξωσωματικής κυκλοφορίας παρακολουθούνται επίσης και η πίεση του αριστερού κόλπου και η πίεση ενσφήνωσης στα πνευμονικά τριχοειδή, η οξεοβασική ισορροπία του αρτηριακού αίματος (δηλαδή η μερική πίεση O_2 και CO_2 καθώς και το pH), τα επίπεδα συγκέντρωσης καλίου και νατρίου στο αίμα και άλλες (1).

ν) Καταστάσεις επείγουσας εφαρμογής και παρατηρούμενα προβλήματα

Όπως έχει ήδη γίνει κατανοητό, η εφαρμογή της εξωσωματικής κυκλοφορίας είναι μια ιδιαίτερα απαιτητική διαδικασία η οποία απαιτεί εξαιρετικά ενδεδειγμένη προετοιμασία. Υπάρχουν ορισμένες περιπτώσεις όπου επείγουσες καταστάσεις ή γεγονότα επιβάλλουν την άμεση σύνδεση του ασθενή στο μηχανήμα της εξωσωματικής κυκλοφορίας (1). Αυτό μπορεί να συμβεί υπό ορισμένες συνθήκες όταν παρουσιασθεί κάποια από τις παρακάτω καταστάσεις:

- Η καρδιακή ασυστολία κατά την εισαγωγή στην νάρκωση
- Η τραυματική ρήξη της καρδιάς και των μεγάλων αγγείων κατά την διάνοιξη του στέρνου
- Η αυτόματη ή τραυματική ρήξη ανευρύσματος της ανιούσας αορτής
- Οι επίμονες αρρυθμίες που προκαλούν μεγάλη πτώση της αρτηριακής πίεσης

Τέλος, κατά την διάρκεια της εξωσωματικής κυκλοφορίας δύναται να κάνουν την εμφάνιση τους προβλήματα τεχνικής φύσεως (τα προβλήματα που αφορούν το ιατρικό μέρος παρουσιάζονται στο αμέσως επόμενο κεφάλαιο), τα οποία αποτελούν τροχοπέδη για την ομαλή λειτουργία του συστήματος ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις απαιτείται η διακοπή της επέμβασης. Τα πιο σημαντικά από αυτά είναι (1):

- Η παρουσία υψηλής πίεσης στην αρτηριακή γραμμή της μηχανής
- Η ύπαρξη αέρα στην αρτηριακή γραμμή της μηχανής
- Η σημαντική ελάττωση της φλεβικής επιστροφής
- Η παγίδευση αέρα στην φλεβική επιστροφή

Κεφάλαιο 2. Αρνητικές επιδράσεις της εξωσωματικής κυκλοφορίας

ι) Εισαγωγή

Έχουν περάσει σχεδόν 70 χρόνια από την πρώτη επιτυχημένη εφαρμογή του συστήματος της εξωσωματικής κυκλοφορίας το 1953, ωστόσο μέχρι και σήμερα η καρδιοπνευμονική παράκαμψη σχετίζεται με μετεγχειρητική καρδιαγγειακή αστάθεια και την δυσλειτουργία ορισμένων οργάνων (56). Η επαφή των συστατικών του αίματος με την τεχνητή επιφάνεια του κυκλώματος παράκαμψης, η σύσφιξη αορτής, οι καρδιοπληγικές τεχνικές, η αλλογενής μετάγγιση αίματος και τα χειρουργικά τραύματα οδηγούν στο σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους απόκρισης (SIRS). Η συστηματική φλεγμονώδης αντίδραση σε συνδυασμό με τα πολλαπλά αέρια, τις λιποπρωτεΐνες και σωματιδιακά εμβόλια που δημιουργούνται κατά τη διάρκεια της εξωσωματικής κυκλοφορίας έχουν ως αποτέλεσμα την δυσλειτουργία οργάνων που επηρεάζουν όπως την καρδιά, τον εγκέφαλο, τους πνεύμονες και τα νεφρά. Τα τελευταία χρόνια η αυξημένη κατανόηση της φυσιολογίας και της παθοφυσιολογίας της απόκρισης στην εξωσωματική κυκλοφορία, οδήγησε σε βελτιώσεις στο σχεδιασμό των κυκλωμάτων και στην μείωση της μετεγχειρητικής νοσηρότητας. Η ανάπτυξη περισσότερων βιοσυμβατών πλαστικών, αρτηριακών φίλτρων, οξυγονωτών μεμβρανών και φυγοκεντρικών αντλιών αίματος είχε ως αποτέλεσμα λιγότερη διεγχειρητική αιμόλυση, ενεργοποίηση αίματος και δημιουργία εμβολών (57). Επιπλέον, η χρήση φαρμακολογικών παραγόντων όπως η απροτινίνη και το τρανεξαμικό οξύ έχει αποδειχθεί ότι μειώνει σημαντικά την ενεργοποίηση του αίματος, τη συστηματική φλεγμονή και τη δυσλειτουργία των οργάνων (58).

Ωστόσο, ακόμη και με την πρόοδο που έχει σημειωθεί, η συστηματική φλεγμονή και η δυσλειτουργία των οργάνων μετά την επέμβαση εξωσωματικής κυκλοφορίας είναι αισθητά μειωμένες αλλά δεν αντιμετωπίζονται στο σύνολο τους. Ιστορικά, οι προσπάθειες αξιολόγησης της ακριβούς συμβολής εξωσωματικής κυκλοφορίας σε αυτή τη διαδικασία έχουν συγκρίνει τις καρδιακές επεμβάσεις που χρησιμοποιούν αυτή την μέθοδο με άλλες σοβαρές χειρουργικές επεμβάσεις που δεν απαιτούν εξωσωματική κυκλοφορία, όπως των θωρακικών, (59) αγγειακών, (60) και κοιλιακών (61) επεμβάσεων. Αυτές οι συγκρίσεις βέβαια πάσχουν από τα διαφορετικά προεγχειρητικά, χειρουργικά και μετεγχειρητικά χαρακτηριστικά των ασθενών που υποβάλλονται σε αυτές τις επεμβάσεις.

Η συστηματική φλεγμονώδης απόκριση

Η αλληλεπίδραση του αίματος με την αέρια διεπαφή και τις βιοσυμβατές επιφάνειες του συστήματος εξωσωματικής κυκλοφορίας, προκαλεί ενεργοποίηση τριών διασταυρούμενων οδών πρωτεάσης πλάσματος που καθένα παράγει ενεργούς προφλεγμονώδεις διαμεσολαβητές μέσω μιας σειράς διαδοχικών πρωτεολυτικών διασπάσεων. Οι προφλεγμονώδεις διαμεσολαβητές ενεργοποιούν τα λευκοκύτταρα, τα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα και τα αιμοπετάλια παράγοντας μια συστηματική φλεγμονώδη απόκριση που έχει ως αποτέλεσμα τη δυσλειτουργία των κλινικών οργάνων (62).

Κλινική οργανική δυσλειτουργία

Εκτός από τη συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση, τα μονοπάτια πήξης, η καταστροφή των κυττάρων του αίματος, το τραύμα και το μηχάνημα CPB παράγουν πολυάριθμα έμβολα ινών, λίπους, αιμοπεταλίων και αιμοπεταλίων-λευκοκυττάρων, υπολείμματα ερυθρών αιμοσφαιρίων, αέρια, ξένα υλικά και σπασμένα σωματίδια Το An και έμβολα μεγαλύτερα από 40 mm απομακρύνονται με το αρτηριακό φίλτρο, το σώμα του ασθενούς κατακλύζεται από πολλά έμβολα μικρότερα από 40 mm. Καθώς τα τριχοειδή έχουν διάμετρο μόλις 8-10 mm, αυτά τα έμβολα δημιουργούν ένα χαμηλό επίπεδο κυτταρικής νέκρωσης. Η συστηματική φλεγμονώδης απόκριση σε συνδυασμό με μικρή κυτταρική νέκρωση έχουν ως αποτέλεσμα την τριχοειδή διαπερατότητα, το οίδημα των ιστών και τη δυσλειτουργία των οργάνων. Στα κύρια όργανα που επηρεάζονται από αυτή την διαδικασία περιλαμβάνονται η καρδιά, τα νεφρά, οι πνεύμονες και ο εγκέφαλος (63).

ii) Σύνδρομο μετά την εξωσωματική κυκλοφορία (Post-perfusion syndrome)

Οι κυριότερες διαταραχές που δύναται να εμφανιστούν μετά την πραγματοποίηση της εξωσωματικής κυκλοφορίας, αναφέρονται με τον όρο “Σύνδρομο μετά εξωσωματική κυκλοφορία” και εν συντομία πρόκειται για τις εξής (64):

- Φλεγμονώδης αντίδραση
- Παθολογική τάση για εσωτερική ή εξωτερική αιμορραγία
- Νεφρική δυσλειτουργία
- Περιφερική αγγειοσύσπαση με αιμοδυναμικές και μεταβολικές διαταραχές
- Μηχανικός τραυματισμός των ερυθρών αιμοσφαιρίων

Αυτά τα προβλήματα δημιουργούνται κυρίως εξαιτίας της έκθεση του αίματος σε ανώμαλη επιφάνεια, της μεταβολής της μορφής της αρτηριακής παροχής, την τάση διατμήσεως (shear stress) και τέλος την επίδραση των παθολογικών ουσιών στους ιστούς. Οι κυριότεροι παράγοντες που επιδρούν στην εμφάνιση του συνδρόμου της μετά εξωσωματικής κυκλοφορίας είναι η ηλικία και τα αυξημένα επίπεδα της C3a (αναφυλακτική τοξίνη παραγόμενη από την ενεργοποίηση του συμπληρώματος) (65). Από όλες τις επιφάνειες με τις οποίες έρχεται σε επαφή, αυτή που προκαλεί τις μεγαλύτερες καταστροφές στο αίμα είναι του οξυγονωτή.

Τραυματισμός των στοιχείων του αίματος

Τα κυτταρικά στοιχεία του αίματος βρίσκονται υπό την επίδραση διαφόρων φυσικών και βιοχημικών δυνάμεων σε όλα τα υγιή άτομα –δυνάμεις μεγαλύτερες από αυτές που ασκούνται στον οργανισμό κατά την διάρκεια της εξωσωματικής κυκλοφορίας. Έτσι για παράδειγμα, η πίεση της αριστερής κοιλίας σε ένα άτομο σε φυσιολογική κατάσταση είναι μεγαλύτερη από την πίεση που αναπτύσσεται στο αγγειακό σύστημα του ασθενή που υποβάλλεται σε εξωσωματική κυκλοφορία. Παρόλα αυτά σε άτομα που βρίσκονται σε φυσιολογική κατάσταση δεν παρατηρείται τραυματισμός των έμμορφων στοιχείων του αίματος, κάτι που παρατηρείται κατά την εκτέλεση της εξωσωματικής κυκλοφορίας. Αυτό μπορεί να εξηγηθεί εάν ληφθούν υπόψη διαφορετικές παράμετροι αυτής της δύναμης που ασκείται, δηλαδή εκτός από την ένταση θα πρέπει να υπολογίζεται επιπλέον η φύση και η κατεύθυνση της δύναμης (1).

Πέρα όμως από τις δομικές καταστροφές των στοιχείων του αίματος, μπορεί να προκύψει και αλλοίωση της λειτουργικότητας των στοιχείων αυτών εξαιτίας των

φυσικών δυνάμεων που ασκούνται. Κατά την διάρκεια της επέμβασης της εξωσωματικής κυκλοφορίας, αναπτύσσονται από την αντλία της παροχής του αρτηριακού αίματος, από το σύστημα των σταφαιναίων αναρροφήσεων, από απότομη αλλαγή της ροής του αίματος και από άλλες τοπικές συνθήκες. Οι πιο συχνές επιδράσεις στα έμμορφα στοιχεία του αίματος αφορούν τα λευκά αιμοσφαίρια (υφίστανται τις σημαντικότερες αλλοιώσεις εξαιτίας του μεγαλύτερου μεγέθους σε σχέση με τα άλλα στοιχεία) (66), τα ερυθρά αιμοσφαίρια (υφίστανται ποικίλες μεταβολές από την επίδραση του shear stress) (67) και τα αιμοπετάλια (υφίστανται δυσμενείς επιπτώσεις ιδιαίτερα κατά πρώτα λεπτά της εξωσωματικής κυκλοφορίας) (68).

Διαταραχές του συστήματος χυμικής ενίσχυσης

Οι πρωτεΐνες που βρίσκονται στο πλάσμα και χρησιμοποιούνται για την μεταφορά ουσιών αποδομούνται, με αποτέλεσμα να ελαττώνεται η κυτταρική και χυμική ανοσία και να αυξάνεται η γλοιότητα του πλάσματος, ενώ το λίπος που απελευθερώνεται από τις λιποπρωτεΐνες δημιουργεί μικροέμβολα (69). Σε κάθε περίπτωση, η καταστροφή των πρωτεϊνών που αποτελούν το σύστημα χυμικής ενίσχυσης (humoral amplification system) συνθέτει ένα πολύπλοκο φαινόμενο που επηρεάζει τέσσερα μέρη του συστήματος που σχετίζονται με την εξωσωματική κυκλοφορία (1):

- Διαταράσσεται η πηκτικότητα του αίματος αμέσως μετά την έναρξη της εξωσωματικής κυκλοφορίας εξαιτίας της μαζικής επαφής του αίματος με μη βιολογική επιφάνεια.
- Ενεργοποιείται το ινωδολυτικό σύστημα που αποτελεί το δεύτερο στοιχείο του συστήματος χυμικής ενίσχυσης.
- Ενεργοποιείται το συμπλήρωμα που προκαλεί την παραγωγή γλυκοπρωτεϊνών που προκαλούν λύση της κυτταρικής μεμβράνης και φαγοκυττάρωση.
- Ενεργοποιείται ο παράγοντας του Hageman που παράγει βραδυκινίνη η οποία αυξάνει την διαπερατότητα των τριχοειδών, προκαλεί διαστολή των αρτηριολίων και συσπά τις λείες μυϊκές ίνες.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η επίδραση της εξωσωματικής κυκλοφορίας είναι ιδιαίτερα δυσμενής για την νεφρική λειτουργία. Η διάρκεια του αποκλεισμού της αορτής και η συνολική διάρκεια της επέμβασης σχετίζονται με τον κίνδυνο μετεγχειρητικής νεφρικής ανεπάρκειας (70).

Ταυτόχρονα, η νεφρική λειτουργία επιβαρύνεται από την αιμόλυση καθώς η απελευθέρωση μεγάλης ποσότητας αιμοσφαιρίνης από τα κατεστραμμένα ερυθρά αιμοσφαίρια προκαλεί αιμοσφαινουρία, η οποία βλάπτει τα νεφρικά σωληνάκια (71).

iii) Επιπλοκές από το κεντρικό νευρικό σύστημα

Υπάρχουν ορισμένες επιπλοκές οι οποίες εμφανίζονται μετά την εξωσωματική κυκλοφορία και συνδέονται με εγκεφαλικές βλάβες, εκδηλώνονται ως εστιακή νευρολογική συνδρομή, ως ελάττωση του επιπέδου συνείδησης ή ως διαταραχή του ψυχισμού του ασθενή (72). Οι παράγοντες που σχετίζονται με την εγκεφαλική δυσλειτουργία μετά την εξωσωματική κυκλοφορία είναι οι εξής (1):

- Διάρκεια της εξωσωματικής κυκλοφορίας
- Ηλικία
- Προϋπάρχουσα νευρολογική βλάβη
- Σύνδρομο χαμηλής καρδιακής παροχής
- Χαμηλά επίπεδα πίεσης άρδευσης κατά την διάρκεια της εξωσωματικής κυκλοφορίας
- Βαλβιδική επασβέστωση
- Φύλο (αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης σε γυναίκες)

Παρά την πρόοδο που έχει σημειωθεί κατά τις τελευταίες δεκαετίες στον τομέα της χειρουργικής, της αναισθησιολογίας και της εξωσωματικής κυκλοφορίας και την σημαντική μείωση στην εμφάνιση βλαβών στο κεντρικό νευρικό σύστημα, αυτές δεν έχει εξαλειφθεί εντελώς. Ωστόσο η ελάττωση των εγκεφαλικών επιπλοκών επιτυγχάνεται με την καλύτερη προεγχειρητική εκτίμηση, την βελτίωση της περιεγχειρητικής νοσηλείας και την καλύτερη μετεγχειρητική παρακολούθηση (73).

Τα πιο σοβαρά είδη επιπλοκών που παρουσιάζονται είναι (74):

- Η θανατηφόρος εγκεφαλική βλάβη (με σπάνια εμφάνιση πλέον).
- Το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, δηλαδή η εστιακή εγκεφαλική βλάβη η οποία συμβαίνει αιφνίδια και διαρκεί περισσότερο από 24 ώρες.
- Οι νευροψυχιατρικές επιπλοκές. Ταξινομούνται σε δύο κατηγορίες, το οργανικό εγκεφαλικό σύνδρομο που περιλαμβάνει ασθενείς στους οποίους οι επιπλοκές εμφανίζονται μετά το τέλος της επίδρασης των αναισθητικών παραγόντων και την κατηγορία που περιλαμβάνει τους ασθενείς που εμφάνισαν παραισθήσεις 2 έως 5 ημέρες μετά την πραγματοποίηση της εξωσωματικής κυκλοφορίας.

Από την βιβλιογραφία προκύπτουν παράγοντες που συσχετίζονται με την εμφάνιση προεγχειρητικών, περιεγχειρητικών και μετεγχειρητικών νευροψυχιατρικών διαταραχών. Πιο συγκεκριμένα, οι προεγχειρητικοί παράγοντες είναι (75):

- Η ηλικία (όσο μεγαλύτερη τόσο πιο πιθανή η εμφάνιση).
- Η βαρύτητα της νόσου (καρδιοπάθεια) η οποία καθορίζει και την προεγχειρητική δραστηριότητα του ατόμου.
- Η παρουσία ιστορικού νευρολογικής ή αγγειακής εγκεφαλικής διαταραχής.
- Η συστηματική χρήση ηρεμιστικών η οποία σχετίζεται με μετεγχειρητική παρουσία παραληρήματος.

Οι περιεγχειρητικοί παράγοντες που σχετίζονται με την εμφάνιση διαταραχών είναι (76):

- Η χειρουργική αντιμετώπιση πολυβαλβιδοπάθειας.
- Ο παρατεταμένος χρόνος εξωσωματικής κυκλοφορίας.

Τέλος, οι μετεγχειρητικοί παράγοντες που σχετίζονται με την εμφάνιση διαταραχών είναι (77):

- Η μετεγχειρητική πορεία
- Η στέρηση ύπνου για μεγάλο διάστημα
- Η παρουσία συνδρόμου χαμηλής καρδιακής παροχής
- Η μετεγχειρητική αφυδάτωση
- Οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές
- Η παρουσία αρρυθμιών
- Η παρουσία οξείας νεφρικής ανεπάρκειας

iv) Αιτίες εγκεφαλικής βλάβης

Σύμφωνα με την βιβλιογραφία, υπάρχουν τρεις βασικές αιτίες που μπορούν να προκαλέσουν εγκεφαλική βλάβη μετά την εφαρμογή της εξωσωματικής κυκλοφορίας. Αυτές είναι τα μικροέμβολα, τα μακροέμβολα και η ανεπαρκής άρδευση του εγκεφάλου και αναλύονται στην συνέχεια.

Μικροέμβολα

Όπως έχει ήδη αναφερθεί σε προηγούμενη ενότητα του παρόντος κεφαλαίου, η παρουσία μικροεμβόλων αποτελεί σημαντικό παράγοντα μετεγχειρητικής εγκεφαλικής δυσλειτουργίας. Κατά την διάρκεια της εξωσωματικής κυκλοφορίας, δύναται να σχηματισθούν διάφοροι μικροέμβολα εξαιτίας διαφόρων λόγων, οι κυριότεροι από τους οποίους είναι (78):

- Αιμοπετάλια
- Λευκά αιμοσφαίρια
- Πρωτεΐνες
- Κομμάτια ασβεστίου
- Κατεστραμμένες μυικές μάζες
- Σωματίδια από το σύστημα αποαφρισμού του οξυγονωτή
- Σταγονίδια λίπους
- Μικροφουσαλίδες αέρος
- Μικροφουσαλίδες οξυγόνου

Ο ακριβής τρόπος σχηματισμού μικροεμβόλων δεν είναι απόλυτα κατανοητός. Ωστόσο η περαιτέρω διερεύνηση του, μπορεί να οδηγήσει στην επακόλουθη ελάττωση της μετεγχειρητικής νοσηρότητας και θνητότητας της εξωσωματικής κυκλοφορίας.

Μακροέμβολα

Εκτός από τα μικροέμβολα, τα σχηματιζόμενα μακροέμβολα αποτελούν επίσης σημαντικό ελκυστικό παράγοντα εγκεφαλικής δυσλειτουργία (79). Η μαζική εμβολή από αέρα, αν και σπάνιο φαινόμενο, μπορεί να οδηγήσει σε νευρολογικές επιπλοκές ή ακόμα και σε αιφνίδιο θάνατο. Οι πιθανότερες αιτίες αερώδους εμβολής είναι οι εξής (80):

- Ατελής προσοχή στο επίπεδο αίματος μέσα στον οξυγονωτή

- Μη αναμενόμενη επαναδραστηριοποίηση της καρδιάς και εξώθηση της αριστερής κοιλίας ενώ δεν έχει γίνει η αφαίρεση του αέρα από τις αριστερές καρδιακές κοιλότητες και την αορτή
- Σχηματισμός πηγμάτων μέσα στον οξυγονωτή
- Σύγκαμψη της αρτηριακής γραμμής
- Διάνοιξη καρδιακών κοιλοτήτων με πάλλουσα την καρδιά, χωρίς να έχει προηγηθεί αποκλεισμός της ανιούσης αορτής
- Καταστροφή της ακεραιότητας των σωληνώσεων της εξωσωματικής μηχανής ή του οξυγονωτή
- Μη προσεκτική αφαίρεση του υπάρχοντος αέρα από το αρτηριακό κύκλωμα της εξωσωματικής, πριν από την εγκατάσταση της καρδιοπνευμονικής παράκαμψης

Επιπλέον, η απόσπαση θρόμβων από τους κόλπους ή τις κοιλίες, από τα φλεβικά μοσχεύματα, καθώς και από τις διάφορες ραφές που τοποθετούνται στην αορτή, μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές νευρολογικές επιπλοκές, συμπεριλαμβανομένου του εγκεφαλικού θανάτου (81).

Ανεπαρκής άρδευση του εγκεφάλου

Ανεπαρκής πίεση άρδευσης του εγκεφάλου, μπορεί να οφείλεται σε (82):

- Χαμηλή μέση αρτηριακή πίεση
- Χαμηλή αρτηριακή παροχή της εξωσωματικής μηχανής
- Εσφαλμένη τοποθέτηση του αρτηριακού καθετήρα της εξωσωματικής κυκλοφορίας στην ανιούσα αορτή
- Αποφρακτική αρτηριακή έξω ή ενδό κраниακή νόσο

ν) Προστασία του εγκεφάλου κατά τη διάρκεια της εξωσωματικής κυκλοφορίας

Όπως αναφέρθηκε στις προηγούμενες ενότητες, υπάρχουν διάφορες μορφές εγκεφαλικής βλάβης με διαφορετική παθοφυσιολογία. Συνεπώς, έχουν προταθεί διάφορα μέτρα προκειμένου να προστατευθεί ο εγκέφαλος από μια επακόλουθη ισχαιμική βλάβη καθώς η εφαρμογή μιας μόνο θεραπείας δεν είναι δυνατόν να καλύψει όλες τις μορφές της εγκεφαλικής βλάβης. Ωστόσο, ο σημαντικότερος παράγοντας, που αποτελεί την καλύτερη θεραπευτική προσέγγιση είναι η διατήρηση της ισορροπίας μεταξύ της προσφοράς και των απαιτήσεων του εγκεφάλου σε οξυγόνο (1).

Πέρα από την ισορροπία του οξυγόνου, η υποθερμία αποτελεί τον πιο δραστικό παράγοντα για την ελάττωση του μεταβολισμού του εγκεφάλου κατά την διάρκεια της εξωσωματικής κυκλοφορίας. Οι μεταβολικές απαιτήσεις του εγκεφάλου σε οξυγόνο ελαττώνονται παράλληλα με την πτώση της θερμοκρασίας ενώ άλλοι παράγοντες που αναστέλλουν τον μεταβολισμό του εγκεφάλου είναι τα διάφορα αναισθητικά φάρμακα (83).

Επιπλέον, η υπεργλυκαιμία αυξάνει τον βαθμό της εγκεφαλικής ισχαιμίας (84). Υπάρχουν και άλλοι φαρμακευτικοί παράγοντες όπως οι ανταγωνιστές του ασβεστίου, οι παράγοντες που ανταγωνίζονται του υποδοχείς διέγερσης των αμινοξέων και η λιδοκαΐνη που βρίσκονται υπό διερεύνηση σχετικά με την προστασία του εγκεφάλου. Ωστόσο -εν κατακλείδι- παρά τις συνεχείς βελτιώσεις στην εξωσωματική κυκλοφορία, οι γνώσεις σχετικά με την αιτιολογία των εγκεφαλικών δυσλειτουργιών παραμένουν ανεπαρκείς και χρίζουν περαιτέρω διερεύνησης.

Κεφάλαιο 3. Νεοπλασματικά νοσήματα

1) Εισαγωγή

Ως νεοπλασματική πάθηση ορίζεται η ανεξέλεγκτη διαίρεση των κυττάρων, που μπορεί να οφείλεται σε ποικίλες αιτίες και καταλήγει στην ανάπτυξη άτυπων ομάδων ιστών που ονομάζονται νεοπλάσματα. Ένα νεόπλασμα μπορεί να δημιουργηθεί οπουδήποτε στο σώμα και συνήθως αναφέρεται ως όγκος. Παρά το γεγονός ότι οι όροι νεόπλασμα και όγκος χρησιμοποιούνται σε κάποιο βαθμό ως συνώνυμα με την ασθένεια, τα νεοπλάσματα μπορεί επίσης να είναι συνήθως καλοήγη ή προ-κακοήγη. Υπάρχουν διάφορες πιθανές αιτίες, παρενέργειες και στρατηγικές εύρεσης νεοπλασματικής λοίμωξης και επιπλέον διαφορετικές θεραπευτικές επιλογές και αποτελέσματα για κάθε περίπτωση (85).

Οι παράγοντες που οφείλεται η δημιουργία των νεοπλασμάτων, αφορούν τον τρόπο ζωής (π.χ. η κατανάλωση οινοπνευματωδών ποτών, το κάπνισμα και το σωματικό βάρος), την κληρονομικότητα, τις λοιμώξεις (π.χ. στον ιός των ανθρωπίνων θηλωμάτων *HPV* και την ηπατίτιδα *B*) ενώ επιπλέον μπορεί να οφείλονται στην ακτινοβολία και την έκθεση στον ήλιο. Υπολογίζεται ότι το 5% των ανθρώπινων καρκίνων προκαλείται από ιούς, το 5% από την ακτινοβολία και το υπόλοιπο 90% από χημικές ουσίες (86).

Οι παρενέργειες της νεοπλασματικής ασθένειας αλλάζουν τόσο στο είδος όσο και στη σοβαρότητά τους. Έχουν την τάση να ταυτίζονται με την περιοχή του νεοπλάσματος και συχνά μπορούν σε κάποιο βαθμό να συνοψιστούν. Ωστόσο σε ορισμένες περιπτώσεις, η λοίμωξη είναι ασυμπτωματική ή οι εκδηλώσεις μπορεί να μην είναι εμφανείς έως ότου η ασθένεια είναι σε προχωρημένο στάδιο (87).

Οι επιλογές θεραπείας για τα νεοπλασματικά νοσήματα ποικίλουν ανάλογα με το είδος της ανάπτυξης τους. Τα καλοήγη νεοπλάσματα ως επί το πλείστον δεν απαιτούν καμία θεραπεία, παρά το γεγονός ότι μπορεί να αποβληθούν στην περίπτωση που ασκούν βάρος σε όργανα ή νεύρα. Οι τραυματισμοί στην επιφάνεια μπορεί να απαιτούν διορθωτική αποβολή. Οι επικίνδυνοι τύποι νεοπλασματικών λοιμώξεων συνήθως απαιτούν χειρουργική επέμβαση, ακτινοβολία ή χημειοθεραπεία και συχνά συνδυασμό καθενός από τα τρία. Σε περίπτωση που η νόσος έχει εξαπλωθεί σε όργανα, για παράδειγμα, στους λεμφικούς αδένες, αυτά καθαρίζονται τακτικά για να αποτραπεί η περαιτέρω εξάπλωση. Το αποτέλεσμα της θεραπείας διαφέρει ανάλογα με το επίπεδο βλάβης, το είδος και την περιοχή του νεοπλάσματος. Ορισμένες περιπτώσεις πιο απλές

στη θεραπεία από άλλες και αντιδρούν καλύτερα σε διάφορες θεραπευτικές επιλογές (88).

ii) Επιδημιολογία του καρκίνου

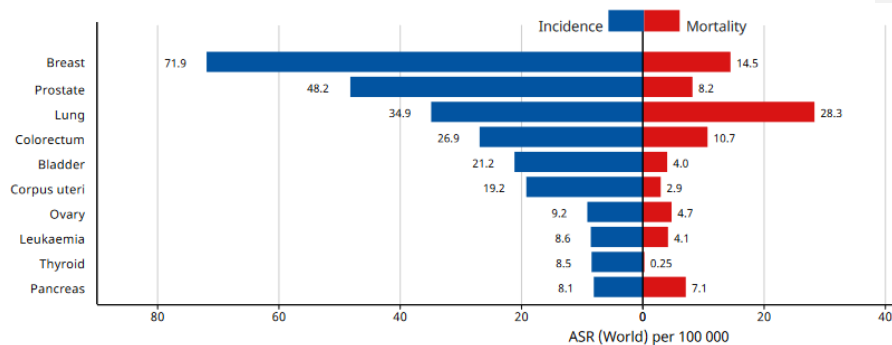
Ο καρκίνος αποτελεί μια από τις σημαντικότερες αιτίες θανάτου παγκοσμίως ενώ βρίσκεται στην δεύτερη θέση ως αιτία θανάτου τόσο στην Ελλάδα όσο και την Ευρωπαϊκή Ένωση. Όπως ήδη αναφέρθηκε μπορεί να έχει διαφορετική προέλευση, εξέλιξη και έκβαση και για τον λόγο αυτό δεν μπορεί να θεωρηθεί ως μια ομοιογενής ομάδα νοσήματος. Κατά το έτος 2020 σημειώθηκαν περισσότερα από 19 εκατομμύρια νέα περιστατικά καρκίνου ενώ ο συνολικός αριθμός θανάτων έφθασε σχεδόν τα 10 εκατομμύρια (89).

Κατά τις τελευταίες δεκαετίες, καταγράφεται μια διαρκώς αυξανόμενη τάση σε νέα περιστατικά και θανάτους εξαιτίας του καρκίνου. Αυτό ερμηνεύεται από διάφορους παράγοντες όπως είναι η παγκόσμια αύξηση του πληθυσμού με την ταυτόχρονη άνοδο του προσδόκιμου ζωής σε συνδυασμό με κοινωνικούς και οικονομικούς παράγοντες που λαμβάνουν χώρα σε ολόκληρο τον πλανήτη. Για παράδειγμα στις οικονομικά αναπτυσσόμενες χώρες καταγράφεται μια αλλαγή στο πρότυπο του καρκίνου καθώς από καρκίνους που συνδέονται με την ανέχεια και τις λοιμώξεις λόγω χαμηλού επιπέδου διαβίωσης περνούν σε καρκίνους που συνδέονται με τον τρόπο ζωής και τις συνήθειες του δυτικού κόσμου (90).

Στην Ελλάδα το 2020 σύμφωνα με την τελευταία αναφορά του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας σημειώθηκαν συνολικά 33.166 θάνατοι από καρκίνο με σχεδόν το 60% να αφορά άνδρες. Επιπλέον οι νέες περιπτώσεις καρκίνου που καταγράφηκαν έφθασαν τις 64.530, δηλαδή η επίπτωση ξεπερνάει το 0,6% του συνολικού πληθυσμού της χώρας. Οι καρκίνοι με τα μεγαλύτερα ποσοστά εμφάνισης στην Ελλάδα κατά το 2020 είναι κατά σειρά ο καρκίνος του πνεύμονα (13,9% των συνολικών εμφανίσεων καρκίνου), ο καρκίνος του μαστού (12%), ο καρκίνος του παχέος εντέρου (10,1%), ο καρκίνος του προστάτη (9,6%) και ο καρκίνος της ουροδόχου κύστης (8,7%) (91).

iii) Συχνότεροι τύποι καρκίνου

Στην συνέχεια παρουσιάζονται οι συχνότεροι τύποι καρκίνου με βάση την παγκόσμια επίπτωση που σημειώνουν (εικόνα 5) και τα κύρια χαρακτηριστικά τους.



Εικόνα 5: Επίπτωση και ποσοστά θνησιμότητας των 10 υψηλότερων καρκίνων παγκοσμίως (στοιχεία έτους 2020) **Πηγή:** The Global Cancer Observatory – WHO

Καρκίνος του μαστού

Ο καρκίνος του μαστού αναφέρεται σε μια κακοήθεια που παρουσιάζεται κυρίως στις γυναίκες και εμφανίζεται στις μονάδες του επιθηλιακού ιστού, οι οποίες στον ώριμο μαστό αντιπροσωπεύουν το 10% του συνολικού όγκου. Ο καρκίνος του μαστού είναι η πιο κοινή κακοήθεια που προσβάλλει τις γυναίκες, με περισσότερα από ένα εκατομμύριο κρούσματα να εμφανίζονται παγκοσμίως κάθε χρόνο. Οι εύπορες κοινωνίες διατρέχουν τον μεγαλύτερο κίνδυνο, με την επίπτωση να ξεπερνάει τις 80 περιπτώσεις ανά 100 χιλιάδες πληθυσμού ετησίως. (92).

Η παγκόσμια επιδημία του καρκίνου του μαστού έχει πολλούς αιτιολογικούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένου του αναπαραγωγικού ιστορικού (πρώιμη αρχή της εμμήνου ρεύσεως, καθυστερημένη ή καθόλου εγκυμοσύνη) και του δυτικού τρόπου ζωής (υψηλή θερμιδική διαίτα, έλλειψη σωματικής δραστηριότητας κ.λπ.). Σε ορισμένες περιοχές, συμπεριλαμβανομένης της Βόρειας Αμερικής, της Δυτικής Ευρώπης και της Αυστραλίας, τα ποσοστά θνησιμότητας από καρκίνο του μαστού έχουν αρχίσει να μειώνονται, κυρίως λόγω των βελτιώσεων στην έγκαιρη διάγνωση και την ακολουθούμενη θεραπεία (χημειοθεραπεία). Τα ποσοστά πενταετούς επιβίωσης είναι υψηλότερα από 70% στις περισσότερες ανεπτυγμένες χώρες (93).

Καρκίνος του προστάτη

Η πλειονότητα των καρκίνων του προστάτη είναι αδενοκαρκίνωμα ετερογενούς φύσης, που αναπτύσσονται κυρίως στην περιφερική ζώνη του προστάτη αδένου. Ο καρκίνος του προστάτη ευθύνεται για περίπου 200.000 θανάτους ετησίως σε όλο τον κόσμο, ταλαιπωρώντας κυρίως ηλικιωμένους άνδρες στις ανεπτυγμένες χώρες. Οι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν υψηλή θερμιδική πρόσληψη και χαμηλή σωματική δραστηριότητα. Οι μαύροι άνδρες έχουν τον υψηλότερο κίνδυνο, οι λευκοί άντρες ενδιάμεσα και οι Ασιάτες χαμηλότερο κίνδυνο. Η καταγεγραμμένη επίπτωση αυξάνεται σε πολλές χώρες, εν μέρει ως αποτέλεσμα ελέγχου για αυξημένα επίπεδα ορού ειδικού για τον προστάτη αντιγόνου (94).

Η ηλικία είναι ο ισχυρότερος παράγοντας κινδύνου για καρκίνο του προστάτη. Η ανάπτυξη αυτής της κακοήθειας είναι μια διαδικασία πολλαπλών σταδίων που σχετίζεται με μια μακρά φυσική ιστορία. Μπορεί να συναχθεί ότι η έναρξη των προνεοπλασματικών βλαβών επηρεάζεται από περιβαλλοντικούς παράγοντες που, με τη σειρά τους, συνεπάγονται αιτίες τρόπου ζωής και πρωτογενή πρόληψη. Αν και πολλοί από τους παράγοντες κινδύνου για αδενοκαρκίνωμα του προστάτη συνδέονται ασθενώς, η ισχυρή συσχέτιση της φυλής, των οικογενειακών και γεωγραφικών προτύπων με τη θνησιμότητα κατευθύνει την προσοχή σε έναν σημαντικό ρόλο για τις γενετικές-περιβαλλοντικές αλληλεπιδράσεις ως καθοριστικά πρότυπα της νόσου. Τα διατροφικά πρότυπα υποδηλώνουν ότι τα κορεσμένα λιπαρά είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου, ενώ τα συστατικά όπως οι βιταμίνες A, E και D, το σελήνιο, το λυκοπένιο και το ασβέστιο μπορεί να ασκούν προστατευτική δράση κατά του καρκίνου. Επίσης, ο ρόλος των ορμονών, ιδιαίτερα των ανδρογόνων είναι σημαντικός, δεδομένης της επίδρασης της ορχεκτομής (εκτομή των όρχεων) στην εξέλιξη της νόσου (95).

Καρκίνος πνεύμονα

Ο καρκίνος του πνεύμονα περιλαμβάνει σχεδόν αποκλειστικά καρκινώματα, οι όγκοι αυτοί που προέρχονται από επιθήλια της τραχείας, των βρόγχων ή των πνευμόνων. Υπάρχουν διάφοροι ιστολογικοί τύποι, με τους πιο συνηθισμένους να είναι το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα, το αδενοκαρκίνωμα και το μικροκυτταρικό καρκίνωμα. Ο καρκίνος του πνεύμονα είναι ο πιο κοινός όγκος παγκοσμίως, με 900 χιλιάδες νέες περιπτώσεις κάθε χρόνο στους άνδρες και 330 χιλιάδες στις γυναίκες. Αποτελεί την κύρια αιτία θανάτου από καρκίνο. Στους άνδρες, περισσότερο από το 80% των

περιπτώσεων καρκίνου του πνεύμονα προκαλούνται από το κάπνισμα ενώ στις γυναίκες, ο αποδιδόμενος κίνδυνος είναι μικρότερος (περίπου 70% στην Ευρώπη και 45% παγκοσμίως) (92).

Ορισμένες επαγγελματικές εκθέσεις και η ατμοσφαιρική ρύπανση (συμπεριλαμβανομένου του παθητικού καπνίσματος) συμβάλλουν ελάχιστα στη συχνότητα εμφάνισης. Δεν έχουν καθιερωθεί διαδικασίες προ-συμπτωματικού ελέγχου στην βάση του πληθυσμού ενώ δεν υπάρχει κάποια ιδιαίτερα αποτελεσματική θεραπεία και το ποσοστό πενταετούς επιβίωσης για ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα είναι μικρότερο από 15%. Συνεπώς μεγάλο βάρος έχει δοθεί στις περισσότερες χώρες στον περιορισμό ή τον πλήρη αφανισμό του καπνίσματος (96).

Καρκίνος του παχέος εντέρου

Η πλειονότητα των καρκίνων που εμφανίζονται στο παχύ έντερο και το ορθό είναι αδενοκαρκινώματα, τα οποία αποτελούν περισσότερο από το 90% όλων των ονομαζόμενων όγκων του παχέος εντέρου. Οι καρκίνοι του παχέος εντέρου είναι σπάνιοι στις αναπτυσσόμενες χώρες, αλλά είναι η δεύτερη πιο συχνή κακοήθεια στις εύπορες κοινωνίες, με περισσότερα από 940 χιλιάδες κρούσματα να εμφανίζονται ετησίως σε όλο τον κόσμο. Ένας σημαντικός αιτιολογικός παράγοντας είναι ο τρόπος ζωής που περιλαμβάνει μια διατροφή πλούσια σε λιπαρά, επεξεργασμένους υδατάνθρακες και ζωικές πρωτεΐνες, σε συνδυασμό με χαμηλή σωματική δραστηριότητα. Μελέτες δείχνουν ότι ο κίνδυνος μπορεί να ελαττωθεί με τη μείωση της κατανάλωσης κρέατος και την αύξηση της πρόσληψης λαχανικών και φρούτων (97).

Διαδοχικές γενετικές αλλοιώσεις μεσολαβούν στην ανάπτυξη καρκίνου του παχέος εντέρου, με την πιο πρώιμη τέτοια αλλαγή να είναι η μετάλλαξη του γονιδίου APC. Τα τυπικά σύνδρομα περιλαμβάνουν την οικογενή αδενωματώδη πολυποδίαση (FAP) και τον κληρονομικό μη-πολυποδιακό καρκίνο του παχέος εντέρου (HNPCC). Η κολονοσκόπηση είναι το πιο αξιόπιστο μέσο για την έγκαιρη διάγνωση. Η προοδευτικά βελτιωμένη θεραπεία έχει οδηγήσει σε ποσοστό πενταετούς επιβίωσης περίπου στο 50% (98).

Καρκίνος της ουροδόχου κύστης

Περισσότερο από το 90% των καρκίνων της ουροδόχου κύστης είναι μεταβατικά κυτταρικά καρκινώματα. Λιγότερο συχνά είναι το αδenoκαρκίνωμα (6%), το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα (2%) και το μικροκυτταρικό καρκίνωμα (κάτω από 1%). Ο καρκίνος της ουροδόχου κύστης αποδίδεται κυρίως στο κάπνισμα, το οποίο αντιπροσωπεύει το 65% των περιπτώσεων ανδρών και 30% των γυναικών κατά μέσο όρο στις ανεπτυγμένες χώρες. Άλλες λιγότερο σημαντικές αιτίες περιλαμβάνουν την κατάχρηση αναλγητικών (φαινακετίνη), ορισμένους τύπους χημειοθεραπείας για τον καρκίνο και ιστορικά την επαγγελματική έκθεση σε χημικές ουσίες όπως η 2-ναφθυλαμίνη. Στην Αίγυπτο και σε ορισμένες περιοχές της Ασίας, η χρόνια κυστίτιδα που προκαλείται από την λοίμωξη *Schistosoma haematodiu*m είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου. Η θεραπεία που βασίζεται σε ενδοσκόπηση, χειρουργική επέμβαση, ακτινοθεραπεία και κυτταροτοξικά φάρμακα συχνά επιτρέπει τη μακροπρόθεσμη επιβίωση στις ανεπτυγμένες χώρες, όπου το 65% των ασθενών ζει για τουλάχιστον πέντε χρόνια μετά τη διάγνωση (92).

Κεφάλαιο 4. Καρκινογένεση και μετάσταση

i) Εισαγωγή

Είναι πλέον αποδεκτό από την επιστημονική κοινότητα ότι οι περισσότερες ανθρώπινες ασθένειες και ιδιαίτερα οι καρκίνοι, είναι αποτέλεσμα πολύπλοκων αλληλεπιδράσεων μεταξύ γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων, με τους τελευταίους να ορίζονται με την ευρεία έννοια ως γενικοί περιβαλλοντικοί και επαγγελματικοί παράγοντες έκθεσης ή ακόμη και παράγοντες συμπεριφοράς ή ως κοινωνικοί καθοριστικοί παράγοντες.

Ο καρκίνος αναπτύσσεται ως συνάρτηση της ηλικίας, του περιβάλλοντος, της διατροφής και της γενετικής προδιάθεσης. Υπολογίζεται ότι το 5% των ανθρώπινων καρκίνων προκαλείται από ιούς, το 5% από ακτινοβολία και το υπόλοιπο 90% από χημικές ουσίες. Από αυτό, εκτιμάται ότι το 30% προκαλείται από τη χρήση προϊόντων καπνού και το υπόλοιπο από χημικές ουσίες που σχετίζονται με τη διατροφή, τον τρόπο ζωής και το περιβάλλον (99).

Η σημασία των χημικών προϊόντων στην εμφάνιση του καρκίνου ανακαλύπτεται στο γεγονός ότι έως και το 8% όλων των καρκίνων σχετίζονται με την επαγγελματική έκθεση σε χημικές ουσίες. Όλα τα χημικά καρκινογόνα ή τα παράγωγά τους, είναι ηλεκτρόφιλα με υψηλή αντίδραση, τα οποία έχουν άτομα με έλλειψη ηλεκτρονίων που μπορούν να αντιδράσουν με πυρηνόφιλες, πλούσιες σε ηλεκτρόνια θέσεις στο κύτταρο. Το δεοξυριβονουκλεϊκό οξύ (DNA), συγκεκριμένα, αποτελείται από μια σειρά πυρηνόφιλων κέντρων στα οποία αυτοί οι παράγοντες που βλάπτουν το DNA μπορούν να σχηματίσουν προϊόντα προσθήκης μέσω ενός ή περισσότερων ομοιοπολικών δεσμών (100).

ii) Ιστορική αναδρομή

Είναι μέχρι και σήμερα αποδεκτό ότι ο καρκίνος προέρχεται από ένα μόνο κύτταρο και αναπτύσσεται μέσω του κλωνικού πολλαπλασιασμού των απογόνων (101). Ωστόσο, η αναζήτηση για μια ολοκληρωμένη θεωρία καρκινογένεσης δεν έχει ακόμα ολοκληρωθεί. Η διερεύνηση των δύο κυρίαρχων και ανταγωνιστικών θεωριών: της χυμοπαθολογίας και της κυτταρικής θεωρίας, κυριάρχησαν μέχρι και το τέλος του 19ου αιώνα (102). Η χυμοπαθολογία θεωρούσε τον καρκίνο ως προερχόμενο από ορισμένα κληρονομικά χαρακτηριστικά του ατόμου που σχετίζονται με την ευαισθησία να προσβληθεί από τη νόσο. Κυτταρικοί παθολόγοι όπως ο Muller και ο Virchow ωστόσο,

υποστήριξαν ότι ο καρκίνος σχετίζεται με μια μορφή χρόνιου ερεθισμού. Αυτή η τελευταία άποψη υποστηρίχθηκε από πειραματικές μελέτες σε ζώα, όπου ο τραυματισμός φαινόταν να παίζει ογκογονικό ρόλο.

Κατά τον επόμενο αιώνα, χιλιάδες χημικές ουσίες έχουν αποδειχθεί ότι μετασχηματίζουν κύτταρα in vitro και ότι είναι καρκινογόνες στα ζώα. Ορισμένες από αυτές τις ουσίες που είναι καρκινογόνες για τον άνθρωπο είναι (99):

- | | | |
|-----------------|-------------------|-----------------------------|
| - Ακετυλαλδεϋδη | - Βουταδιένιο | - Αιθανόλη |
| - Αφλατοξίνη | - Κάδμιο | - Ελικοβακτήριο του πυλωρού |
| - Αρσενικό | - Χρόμιο VI | - Ιοντίζουσα ακτινοβολία |
| - Αμιάντο | - Λιθανθρακόπισσα | - Φορμαλδευγή |
| - Βενζόλιο | - Διοξίνες | - Ραδόνιο |
| - Βενζοπυρένιο | - Οιστρογόνα | - Βινυλοχλωρίδιο |

Ορισμένα από τα πιο ισχυρά καρκινογόνα έχουν εξαχθεί από ορυκτά καύσιμα ή είναι συνθετικά προϊόντα που δημιουργούνται από τη βιομηχανία. Ωστόσο, μια ποικιλία επαγγελματικών αιτιών καρκίνου είχαν τεκμηριωθεί πριν από τη Βιομηχανική Επανάσταση. Το 1531, ο Θεόφραστος Παράκελσος είχε περιγράψει το «mala metallorum» μεταξύ των μεταλλωρύχων για το ασήμι και άλλα μέταλλα, συμπεριλαμβανομένου του ουρανίου. Αυτή η παρατήρηση αργότερα ερμηνεύτηκε ως καρκίνος του πνεύμονα που προκαλείται από την ακτινοβολία. Το 1775, ο Pott απέδωσε τους καρκίνους του δέρματος του οσχέου στην παρατεταμένη έκθεση στην αιθάλη στους καπνοδοχοκαθαριστές. Λίγα χρόνια αργότερα, με βάση αυτή την παρατήρηση, το Δανικό Σωματείο Καμινοκαθαριστών αποφάσισε ότι τα μέλη του πρέπει να κάνουν μπάνιο καθημερινά. Κανένα μέτρο δημόσιας υγείας από τότε δεν έλεγξε τόσο επιτυχώς μια μορφή καρκίνου (103).

Οι πρώτες αναφορές από τον Hill το 1761, οι οποίες επέστησαν την προσοχή στη συσχέτιση της «άμετρης χρήσης ταμπάκου» και της ανάπτυξης «πολύποδων», έλαβαν αργότερα πειραματική επιβεβαίωση από τον Roffo το 1931. Αργότερα αποδείχθηκε ότι ενώσεις με πολλές διαφορετικές χημικές δομές θα μπορούσαν να προκαλέσουν νεοπλασία. Κατέστη επίσης σαφές ότι η ηλικία και οι ατομικές διαφορές ήταν παράγοντες που συνέβαλαν στην ευαισθησία στον καρκίνο και αυτές οι διαφορές, πιθανώς γενετικής προέλευσης, θα μπορούσαν να κληρονομηθούν (104).

iii) Έναρξη, προαγωγή και εξέλιξη του καρκίνου

Σε πρώιμες μελέτες, παρατηρήθηκε ότι θα μπορούσε να περάσει μια μακρά λανθάνουσα περίοδος από την έκθεση σε καρκινογόνους παράγοντες έως την ανάπτυξη καρκίνου. Το 1941, οι Rous και Kidd σε πειράματα που έκαναν διαπίστωσαν ότι μια αναστρέψιμη διαδικασία λάμβανε χώρα σε εκείνα τα κύτταρα που δεν είχαν αποκτήσει την πλήρη νεοπλασματική κατάσταση. Αυτά τα κύτταρα είχαν υποστεί αυτό που ο Rous αποκαλούσε «μύηση». Η περαιτέρω ανάπτυξη όγκων θα απαιτούσε στη συνέχεια αυτό που ονομάστηκε προαγωγή, τη διαδικασία με την οποία το κύτταρο που ξεκίνησε επεκτείνεται κλωνικά σε μια ανιχνεύσιμη κυτταρική μάζα που είναι είτε καλοήθης είτε προ-νεοπλασματική. Τέλος, τα κύτταρα υφίστανται πρόσθετες αλλαγές στην εξέλιξή τους σε κακοήθη νεόπλασμα. Σήμερα είναι γνωστό ότι για να εξελιχθεί ένα φυσιολογικό κύτταρο σε κακοήθη, απαιτούνται κληρονομικές αλλαγές που περιλαμβάνουν πολλαπλά, ανεξάρτητα γονίδια. Αυτό το μοντέλο «πολλαπλών χτυπημάτων» είναι συνεπές με τα ποσοστά εμφάνισης καρκίνου που αυξάνονται εκθετικά με την ηλικία (105).

Κατά τη διάρκεια της φάσης έναρξης της καρκινογένεσης, ένα φυσιολογικό κύτταρο υφίσταται μια μη αναστρέψιμη αλλαγή που χαρακτηρίζεται από μια εγγενή ικανότητα για αυτόνομη ανάπτυξη. Αυτή η ικανότητα για αυτόνομη ανάπτυξη παραμένει λανθάνουσα για εβδομάδες, μήνες ή χρόνια, κατά τη διάρκεια των οποίων το κύτταρο που έχει ξεκινήσει μπορεί φαινοτυπικά να μην διακρίνεται από άλλα παρεγχυματικά κύτταρα σε αυτόν τον ιστό (99).

Σε αντίθεση με το στάδιο της έναρξης, η μετατροπή ενός «μυημένου» κυττάρου σε ένα πλήρως κακοήθη νεόπλασμα είναι συνήθως μια παρατεταμένη διαδικασία, που διαρκεί χρόνια. Η αναγνώριση των παραγόντων έναρξης ωστόσο, είναι ιδιαίτερα σημαντική λόγω της μη αναστρέψιμης και κληρονομικής φύσης των αλλοιώσεων που συμβαίνουν σε αυτή την φάση. Η συντριπτική πλειοψηφία των νεοπλασμάτων που έχουν μελετηθεί μέχρι σήμερα είναι μονοκλωνικής προέλευσης και μπορούν να εμφανιστούν μετά από μία μόνο έκθεση σε κάποιο καρκινογόνο παράγοντα (106).

Η προαγωγή του καρκίνου θεωρείται εκείνο το τμήμα της καρκινογόνου διαδικασίας πολλαπλών σταδίων όπου συγκεκριμένοι παράγοντες, γνωστοί ως «προαγωγείς», ενισχύουν την ανάπτυξη νεοπλασμάτων από ένα υπόβαθρο «μυημένων» κυττάρων. Οι προαγωγείς περιλαμβάνουν παράγοντες όπως φάρμακα, φυτικά προϊόντα και ορμόνες που δεν αλληλεπιδρούν άμεσα με το κυτταρικό DNA του

ξενιστή αλλά κατά κάποιο τρόπο επηρεάζουν την έκφραση της γενετικής πληροφορίας που κωδικοποιείται στο κυτταρικό DNA (π.χ. επιγενετική). Ορισμένα πειραματικά στοιχεία υποδηλώνουν ότι η ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης είναι μοναδική στη φύση του παράγοντα προαγωγής που χορηγείται. Ορισμένοι προαγωγείς πιστεύεται ότι παράγουν την επίδρασή τους μέσω αλληλεπίδρασης με υποδοχείς στην κυτταρική μεμβράνη, το κυτταρόπλασμα ή τον πυρήνα (π.χ. ορμόνες, διοξίνες, πολυχλωριωμένα διφαινύλια). Εναλλακτικά, ορισμένοι υδρόφιλοι και υδρόφοβοι παράγοντες προαγωγής ασκούν την επίδρασή τους μέσω του μοριακού τους προσανατολισμού στις κυτταρικές διεπαφές. Άλλοι προαγωγείς είναι μιτογόνοι, διεγείροντας τη σύνθεση DNA και τον ενισχυμένο κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Αυτό μπορεί να συμβεί άμεσα ή έμμεσα, δίνοντάς τους έτσι ένα επιλεκτικό πολλαπλασιαστικό πλεονέκτημα (107).

Στην ιστοκαλλιέργεια, ορισμένοι προαγωγείς έχει αποδειχθεί ότι αναστέλλουν τη διακυτταρική επικοινωνία. Σε ορισμένες περιπτώσεις, ο μεταβολισμός φαίνεται να παίζει μικρό ρόλο στη δράση των προαγωγέων. Πειραματικά στοιχεία υποδηλώνουν ότι το μόριο ως σύνολο μπορεί να ασκήσει το προωθητικό αποτέλεσμα και ότι η μοριακή διαμόρφωση καθορίζει τη δραστηριότητα του παράγοντα. Όταν λαμβάνει χώρα ο μεταβολισμός του προαγωγέα, συνήθως οδηγεί σε αδρανοποίηση του παράγοντα (107).

Η προώθηση του όγκου μπορεί να εξαρτάται από διάφορους παράγοντες, όπως η ηλικία, το φύλο, η διατροφή και η ισορροπία των ορμονών. Για παράδειγμα έχει αποδειχθεί η ύπαρξη συσχέτισης των αυξημένων ποσοστών καρκίνου του μαστού στις γυναίκες που ακολουθούν έναν δυτικό τρόπο ζωής. Για αυτό πιστεύεται ότι ευθύνεται η κατανάλωση κρέατος και λίπους σε μεγάλες ποσότητες κάτι που διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του καρκίνου του μαστού (108).

Τέλος, η εξέλιξη είναι εκείνο το μέρος της νεοπλασματικής διαδικασίας πολλαπλών σταδίων που σχετίζεται με την ανάπτυξη ενός «μυημένου» κυττάρου σε έναν βιολογικά κακοήγη κυτταρικό πληθυσμό. Συνήθως, ο όρος της εξέλιξης χρησιμοποιείται συχνά για να υποδηλώσει τα στάδια στα οποία ένας καλοήγη πολλαπλασιασμός γίνεται κακοήγη ή όπου ένα νεόπλασμα αναπτύσσεται από χαμηλό σε υψηλό βαθμό κακοήθειας. Κατά τη διάρκεια της εξέλιξης, τα νεοπλάσματα παρουσιάζουν προοδευτικά αυξημένη διεισδυτικότητα, αναπτύσσουν την ικανότητα να δίνουν μεταστάσεις και έχουν αλλοιώσεις στα βιοχημικά, μεταβολικά και μορφολογικά χαρακτηριστικά (109).

Ο μηχανισμός εξέλιξης επικαλείται την ιδέα ότι κατά τη διάρκεια της διαδικασίας ανάπτυξης του όγκου υπάρχει μια επιλογή που ευνοεί την ενισχυμένη ανάπτυξη ενός υπό-πληθυσμού των νεοπλασματικών κυττάρων. Σε υποστήριξη αυτού του μηχανισμού είναι η παρατήρηση αυξημένης φαινοτυπικής ετερογένειας που παρατηρείται σε κακοήθεις έναντι καλοήθων νεοπλασματικών πολλαπλασιασμών. Προφανώς προκύπτει μια ποικιλία υπό-πληθυσμών και είναι μόνο θέμα χρόνου να εμφανιστεί ένας υπό-πληθυσμός με πιο κακοήθη βιολογικά χαρακτηριστικά ή τουλάχιστον ένα διαφορικό πλεονέκτημα ανάπτυξης (109).

Η διαφορά μεταξύ της προαγωγής του όγκου και της εξέλιξης του, δεν είναι πάντα ευδιάκριτη στην τακτική ιστοπαθολογική αξιολόγηση των νεοπλασμάτων. Στην πραγματικότητα, η διάκριση μπορεί να είναι περισσότερο ακαδημαϊκή καθώς η προαγωγή μπορεί να θεωρηθεί μέρος της διαδικασίας της προόδου. Και στις δύο περιπτώσεις το κρίσιμο γεγονός είναι η περισσότερο εμφανής ανάπτυξη. Η κλινική διάκριση της εξέλιξης από την προώθηση είναι η παρουσία δομικών γονιδιωματικών αλλοιώσεων στο πρώτο και η απουσία καθορισμένων δομικών αλλαγών στο γονιδίωμα του δεύτερου. Τόσο οι δομικές γονιδιωματικές αλλαγές όσο και οι βιοχημικές αλλαγές που σχετίζονται με την εξέλιξη του όγκου δεν μπορούν να οριστούν από τη συμβατική ιστοπαθολογία. Οι αναδύμενες τεχνολογίες που επικεντρώνονται στην ιστοχημεία και την ανοσοκυτταροχημεία για τον εντοπισμό πρώτο-ογκογονιδίων και ενεργοποιημένων ογκογονιδίων υπόσχονται να βοηθήσουν στη διάκριση διαφόρων σταδίων εξέλιξης στην εξέλιξη από καλοήθη σε κακοήθη νεοπλάσματα και την επακόλουθη κατά περίπτωση αντιμετώπιση τους (110).

iv) Μεταστατικός καρκίνος

Ο μεταστατικός καρκίνος είναι ένας καρκίνος που έχει εξαπλωθεί από το μέρος του σώματος από όπου ξεκίνησε (το πρωτογενές σημείο) σε άλλα μέρη του σώματος. Όταν τα καρκινικά κύτταρα απομακρύνονται από έναν όγκο, μπορούν να ταξιδέψουν σε άλλα μέρη του σώματος μέσω της κυκλοφορίας του αίματος ή του λεμφικού συστήματος. Εάν τα κύτταρα ταξιδεύουν μέσω του λεμφικού συστήματος, μπορούν να καταλήξουν σε κοντινούς λεμφαδένες ή να εξαπλωθούν σε άλλα όργανα. Πιο συχνά, τα καρκινικά κύτταρα που αποσπώνται από τον κύριο όγκο ταξιδεύουν μέσω της κυκλοφορίας του αίματος. Μόλις εισέλθουν στο αίμα, μπορούν να πάνε σε οποιοδήποτε μέρος του σώματος. Πολλά από αυτά τα κύτταρα πεθαίνουν, αλλά μερικά μπορεί να εγκατασταθούν σε μια νέα περιοχή και να αρχίσουν να αναπτύσσονται (111).

Τα καρκινικά κύτταρα πρέπει να περάσουν από πολλά βήματα για να εξαπλωθούν σε νέα μέρη του σώματος (112):

- Να βρουν τρόπους να απομακρυνθούν από τον αρχικό όγκο και να εισέλθουν στην κυκλοφορία του αίματος ή στο λεμφικό σύστημα.
- Να προσκολληθούν στο τοίχωμα ενός αιμοφόρου ή λεμφικού αγγείου και να μετακινηθούν σε ένα νέο μέρος του σώματος.
- Να βρουν τρόπους να αναπτυχθούν και να ευδοκιμήσουν στη νέα τους τοποθεσία.
- Να είναι σε θέση να αποφεύγουν επιθέσεις από το ανοσοποιητικό σύστημα του σώματος.

Όταν ο καρκίνος εξαπλώνεται σε μια νέα περιοχή, εξακολουθεί να φέρει το όνομά του από το μέρος του σώματος από το οποίο ξεκίνησε. Για παράδειγμα, ο καρκίνος του μαστού που έχει εξαπλωθεί στους πνεύμονες ονομάζεται «μεταστατικός καρκίνος του μαστού στους πνεύμονες» - δεν είναι καρκίνος του πνεύμονα. Η θεραπεία βασίζεται επίσης στο πού ξεκίνησε ο καρκίνος. Εάν ο καρκίνος του προστάτη εξαπλωθεί στα οστά, εξακολουθεί να είναι καρκίνος του προστάτη (όχι καρκίνος των οστών) και ο γιατρός θα επιλέξει θεραπείες που έχουν αποδειχθεί ότι βοηθούν κατά του μεταστατικού καρκίνου του προστάτη. Ομοίως, ο καρκίνος του παχέος εντέρου που έχει εξαπλωθεί στο ήπαρ αντιμετωπίζεται ως μεταστατικός καρκίνος του παχέος εντέρου και όχι ως καρκίνος του ήπατος. Μερικές φορές οι μεταστατικοί όγκοι έχουν ήδη αρχίσει να αναπτύσσονται όταν εντοπίζεται για πρώτη φορά ο καρκίνος. Και

μερικές φορές, μπορεί να βρεθεί μια μετάσταση πριν εντοπιστεί ο αρχικός (πρωτοπαθής) όγκος. Εάν ένας καρκίνος έχει ήδη εξαπλωθεί σε άλλα μέρη του σώματος πριν διαγνωστεί για πρώτη φορά, σε ορισμένες περιπτώσεις είναι δύσκολο (2)(3)(4)(5)(6)(7)να προσδιορισθεί η προέλευση του.

Το πού ξεκινά ένας καρκίνος συνδέεται με το πού θα εξαπλωθεί. Τα περισσότερα καρκινικά κύτταρα που απελευθερώνονται από τον πρωτογενή όγκο μεταφέρονται στο αίμα ή στο λεμφικό σύστημα μέχρι να παγιδευτούν στο επόμενο όργανο ή σύνολο λεμφαδένων. Αυτό εξηγεί γιατί ο καρκίνος του μαστού συχνά εξαπλώνεται στους λεμφαδένες της μασχάλης, αλλά σπάνια στους λεμφαδένες της κοιλιάς. Ομοίως, υπάρχουν πολλοί καρκίνοι που συνήθως εξαπλώνονται στους πνεύμονες. Αυτό συμβαίνει επειδή η καρδιά αντλεί αίμα από το υπόλοιπο σώμα μέσω των αιμοφόρων αγγείων των πνευμόνων πριν το στείλει αλλού (113).

Ειδικό Μέρος

Σκοπός

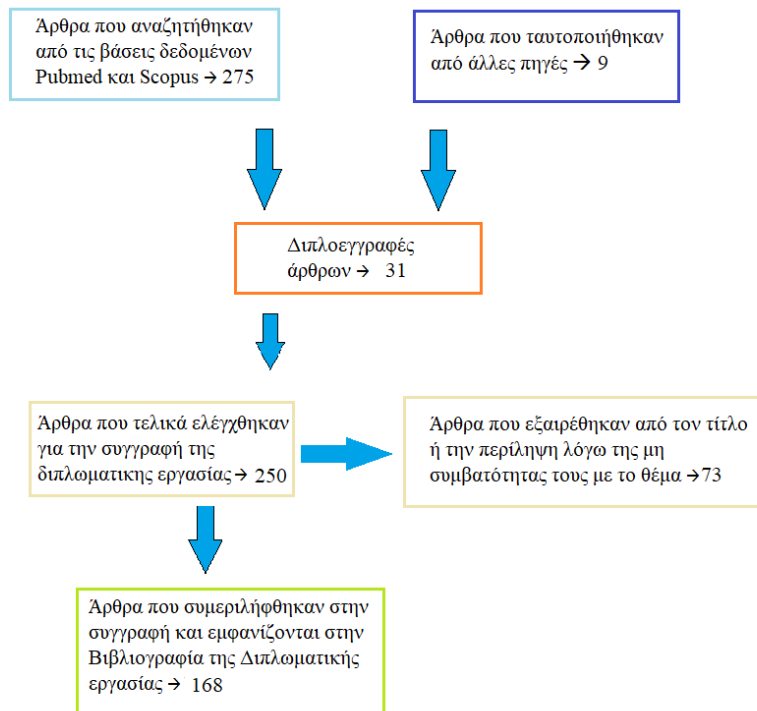
Ο σκοπός της παρούσας Διπλωματικής εργασίας είναι η διερεύνηση των μηχανισμών που ενοχοποιούνται κατά την χρησιμοποίηση της καρδιοπνευμονικής παράκαμψης, σε ασθενείς με προϋπάρχουσα νεοπλασματική νόσο, προκειμένου να δημιουργηθούν μεταστάσεις σε ιστούς απομακρυσμένους από την πρωτοπαθή νεοπλασματική εστία. Ειδικότερα όταν οι ασθενείς αυτοί υποβάλλονται σε χειρουργικές επεμβάσεις ανοικτής καρδιάς για στεφανιαία νόσο ή αντικατάσταση της βαλβίδας.

Υλικό και Μεθοδολογία

Οι λέξεις κλειδιά οι οποίες ενδεικτικά πρόκειται να χρησιμοποιηθούν στην συγκεκριμένη έρευνα είναι οι εξής: Extracorporeal Circulation, Cancer cells, spread, heart disease, surgery, immune system, inflammatory response. Αυτές οι λέξεις κλειδιά συνδυάστηκαν και προέκυψαν άρθρα τα οποία επελέγησαν βάσει του τίτλου και της περίληψης (Abstract) για την συγγραφή της Διπλωματικής εργασίας. Η διαδικασία της επιλογής άρθρων απεικονίζεται με ειδικό διάγραμμα (Flow Diagram). Χρησιμοποιήθηκαν οι διεθνείς βάσεις δεδομένων Pubmed και Scopus, ενώ η αναζήτηση των άρθρων εντοπίζεται χρονικά κατά την τελευταία 10ετία.

Αποτελέσματα: Αναφέρεται στην διεθνή βιβλιογραφία ότι όταν στο αίμα κυκλοφορούν νεοπλασματικά κύτταρα, υφίσταται η πιθανότητα αυτά να “εγκατασταθούν” στους ιστούς των οργάνων του σώματος και να επιδεινωθεί η πρόγνωση της προϋπάρχουσας καρκινικής νόσου. Έχει παρατηρηθεί ότι στους ασθενείς με κακοήθεις όγκους στους νεφρούς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, η διαλυτική μεμβράνη που τοποθετείται στο μηχάνημα της αιμοκάθαρσης παρεμποδίζει την διασπορά των καρκινικών κυττάρων στην αιματολογική κυκλοφορία μειώνοντας την πιθανότητα της δημιουργίας απότερων μεταστάσεων. Η παρεμπόδιση της κυκλοφορίας των νεοπλασματικών κυττάρων στο αίμα πέραν των αιμοδιαλυτικών φίλτρων, επεκτείνεται επίσης και στην τοποθέτηση άλλων ειδικών φίλτρων στη μηχανή της εξωσωματικής κυκλοφορίας που χρησιμοποιείται στις χειρουργικές επεμβάσεις ανοικτής καρδιάς. Στην περίπτωση της εξωσωματικής κυκλοφορίας σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις λόγω της παρεμπόδισης της διασποράς καρκινικών κυττάρων στους ιστούς του σώματος με την τοποθέτηση των ειδικών φίλτρων, παρατηρήθηκαν μεταβολές στο ανοσοποιητικό σύστημα που αφορούν σε αύξηση των NK κυττάρων (Natural Killers) και των T_λεμφοκυττάρων και σε σχετική μείωση του αριθμού των καρκινικών κυττάρων. Η παρεμπόδιση της κυκλοφορίας των καρκινικών κυττάρων στο αίμα με την εφαρμογή ειδικών φίλτρων στο μηχάνημα της εξωσωματικής κυκλοφορίας, αναφέρεται στη σχετική διεθνή βιβλιογραφία και στα ογκολογικά χειρουργεία του ήπατος.

Πίνακας 2^ο Διάγραμμα ροής αναζήτησης άρθρων



Αποτελέσματα

Τα αποτελέσματα των σημαντικότερων μελετών που αφορούν την σχέση χρησιμοποίηση της εξωσωματικής κυκλοφορίας σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, ως παράγοντα κινδύνου για μεταστάσεις στα νεοπλασματικά νοσήματα περιγράφονται εν συντομία στον πίνακα που ακολουθεί:

Carrascal et al., 2008 (138)	Σε σύνολο 2146 ασθενών που υποβλήθηκαν σε καρδιοχειρουργική επέμβαση με εξωσωματική κυκλοφορία, διαπιστώθηκε ότι η θνησιμότητα και η νοσηρότητα ήταν 4,5% και 36%, αντίστοιχα στους ασθενείς με καρκίνο, έναντι 5,4% και 32,7% στους ασθενείς χωρίς καρκίνο. Δεν εντοπίστηκαν αυξητικοί παράγοντες κινδύνου που να αφορούν την θνησιμότητα των ασθενών εξαιτίας της νεοπλασματικής νόσου.
Braille & Evora, 2018 (139)	Αναδρομική μελέτη, που διαπιστώνει ότι η επιβίωση των καρκινοπαθών που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργική επέμβαση σχετίζεται στενότερα με την εξέλιξη του όγκου παρά με τη χειρουργική επέμβαση. Τα αναφερόμενα αποτελέσματα δείχνουν μια μη στατιστικά σημαντική αύξηση στον κίνδυνο θνησιμότητας λόγω καρκίνου για ασθενείς που υποβλήθηκαν σε εξωσωματική κυκλοφορία πριν από οποιαδήποτε διάγνωση καρκίνου. Επιπλέον, παρατηρήθηκε μια μη στατιστικά σημαντική αύξηση στο ποσοστό θνησιμότητας για εκείνους τους καρκινοπαθείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση εξωσωματικής κυκλοφορίας πριν από τη διάγνωση του καρκίνου.
Hasegawa et al., 2002 (140)	Μελέτη περίπτωσης στην Ιαπωνία, συμπεραίνει ότι υπάρχει ισχυρή υποψία ότι η εξωσωματική κυκλοφορία έπαιξε σημαντικό ρόλο στην πρώιμη μετεγχειρητική διάδοση του όγκου που παρατηρήθηκε στην συγκεκριμένη περίπτωση, γεγονός που δείχνει ένα πιθανό μειονέκτημα της χρήσης της στην ογκολογική χειρουργική. Συστήνει η εφαρμογή

	εξωσωματικής κυκλοφορίας σε χειρουργικές επεμβάσεις καρκίνου να είναι με αυστηρή επιλογή ασθενών καθώς και την μη επαναχρησιμοποίηση του αναρροφημένου αίματος.
Suzuki et al., 2010 (141)	Σε σύνολο 74 ασθενών με καρκίνο που υποβλήθηκαν σε καρδιοχειρουργική επέμβαση, δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στην υποτροπή του καρκίνου (40%) και στους θανάτους (26,7%) μεταξύ των ασθενών που έκαναν καρδιοπνευμονική παράκαμψη και εκείνων που υποβλήθηκαν σε καρδιοχειρουργική επέμβαση εκτός αντλίας (27,6% και 24,1%). Επίσης, δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στα επίπεδα των θανάτων που σχετίζονται με τον καρκίνο στα 2 και 5 χρόνια μετά την καρδιοχειρουργική επέμβαση (78,4% και 68,5%) σε εκείνους που χειρουργήθηκαν με χρήση εξωσωματικής κυκλοφορίας και σε όσους χειρουργήθηκαν εκτός αντλίας (81,8% και 58,3%).
Pinto et al., 2013 (142)	Αναδρομική μελέτη σε δείγμα 43347 ασθενών με καρκίνο που υποβλήθηκαν σε καρδιοχειρουργική επέμβαση. Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στη θνησιμότητα μεταξύ όσων υποβλήθηκαν σε εξωσωματική κυκλοφορία και όσων χειρουργήθηκαν εκτός αντλίας. Στους ασθενείς που έγινε χρήση της εξωσωματικής κυκλοφορίας ωστόσο, παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος μελανώματος του δέρματος ($p=0.02$) και εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα ($p=0.03$).
Plumereau et al., 2014 (143)	Σε βιβλιογραφική ανασκόπηση συμπεριλήφθησαν συνολικά 4 έρευνες που διερευνήθηκαν ασθενείς με αιματολογική κακοήθεια που υποβλήθηκαν σε εξωσωματική κυκλοφορία. Τα συμπεράσματα της ανασκόπησης ήταν ότι τα ποσοστά μακροχρόνιας θνησιμότητας μεταξύ ασθενών που υποβλήθηκαν σε εξωσωματική κυκλοφορία δεν παρουσιάζονται αυξημένα

	καθώς καταγράφηκε επιβίωση 80% στα τρία χρόνια μετά την επέμβαση.
Miller et al., 1994 (144)	Σε σύνολο 30 ασθενών που υποβλήθηκαν σε πνευμονική εκτομή για πρωτοπαθή καρκίνο του πνεύμονα και σε ταυτόχρονη επέμβαση ανοιχτής καρδιάς. Η έρευνα κατέληξε ότι η επιβίωση των ασθενών (53% στα 5 έτη) δεν επηρεάστηκε σημαντικά από την εφαρμογή της εξωσωματικής κυκλοφορίας.
Šantavý et al., 2015 (145)	Σε σύνολο 10 ασθενών που υποβλήθηκαν σε ταυτόχρονη καρδιοχειρουργική επέμβαση και πνευμονική εκτομή, η έρευνα κατέληξε ότι η συνδυασμένη επέμβαση με εξωσωματική κυκλοφορία και η πνευμονική εκτομή μπορούν να πραγματοποιηθούν χωρίς αυξημένη θνησιμότητα και νοσηρότητα.
Li et al., 2014 (151)	Σε σύνολο 20 παιδιών με συγγενή καρδιοπάθεια που υποβλήθηκαν σε παιδοκαρδιοχειρουργική επέμβαση, τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι η εξωσωματική κυκλοφορία κατά τη διάρκεια της παιδοκαρδιοχειρουργικής, προκαλεί σημαντικά μειωμένη παραγωγή φλεγμονωδών κυτοκινών ως απόκριση στη διέγερση του βακτηριακού συστατικού LPS ή BLP, η οποία σχετίζεται με την επαγόμενη από την εξωσωματική κυκλοφορία καταστολή των οδών μεταγωγής σήματος που διαμεσολαβούνται από το TLR. Αυτή η μειωμένη φλεγμονώδης απόκριση μπορεί να τα προδιαθέσει σε αυξημένο κίνδυνο μετεγχειρητικής λοίμωξης.
Narayan et al., 2020 (154)	Ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με τις παθοφυσιολογικές διαδικασίες που είναι κοινές τόσο για την καρδιαγγειακή νόσο όσο και για τον καρκίνο, η έρευνα καταλήγει ότι, πολλά από τα «χαρακτηριστικά του καρκίνου», συμπεριλαμβανομένης της αντίστασης στον κυτταρικό θάνατο, της φλεγμονής, του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, της αγγειογένεσης και της

	γονιδιωματικής αστάθειας, αντιπροσωπεύουν κοινές παθοφυσιολογικές διεργασίες με την καρδιαγγειακή νόσο και υπογραμμίζει την κρίσιμη ανάγκη για έρευνα που αποσαφηνίζει τον ρόλο των διαγνωστικών, προγνωστικών και προγνωστικών βιοδεικτών, καθώς και νέων θεραπειών που μπορούν να θεραπεύσουν αποτελεσματικά τον καρκίνο ενώ μετριάζουν τον κίνδυνο καρδιοτοξικότητας.
Lorusso et al., 2018 (159)	Πραγματοποιήθηκε βιβλιογραφική αναζήτηση με βάση το PubMed για έρευνες που περιλαμβάνουν ενήλικο πληθυσμό με κακοήθεια και καρδιαγγειακή νόσο. Στα συμπεράσματα της ανασκόπησης αναφέρεται ότι η γήρανση του πληθυσμού και οι κοινοί παράγοντες κινδύνου είναι οι πιο πιθανές αιτίες για την αύξηση της συχνότητας των ασθενών που υποβάλλονται σε εξωσωματική κυκλοφορία ενώ είχαν λάβει προηγούμεως θεραπεία για κακοήθειες ή με ενεργό καρκίνο. Ο συνδυασμός των δύο ασθενειών θέτει αρκετά ζητήματα στους καρδιοχειρουργούς, τα οποία πρέπει να εξεταστούν προσεκτικά πριν την επέμβαση.
Kauffmann et al, 2013 (160)	Αναδρομική μελέτη σε σύνολο 16 ασθενών που υποβλήθηκαν σε επέμβαση εξωσωματικής κυκλοφορίας. Στα συμπεράσματα της μελέτης, η επέμβαση με εξωσωματική κυκλοφορία δίνει ικανοποιητικά αποτελέσματα για ασθενείς με νεοπλασίες. Το σημείο της διήθησης φαίνεται να είναι το πιο σημαντικό για την τοπική υποτροπή του όγκου. Η μακροχρόνια επιβίωση είναι δυνατή σε ορισμένες περιπτώσεις. Η ταυτόχρονη καρδιακή και πνευμονική χειρουργική επέμβαση είχε ως αποτέλεσμα καλά πρώιμα και ενδιάμεσα αποτελέσματα χωρίς εξάπλωση του όγκου που να προκλήθηκε από την χειρουργική επέμβαση.
Dyszkiewicz et al., 2004 (161)	Σε σύνολο 13 ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα και πρόσφατο ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου, η έρευνα συμπέρανε ότι η εκτομή του πνεύμονα που

	πραγματοποιείται ταυτόχρονα με επαναγγείωση του μυοκαρδίου χωρίς καρδιοπνευμονική παράκαμψη είναι μια ασφαλής και αποτελεσματική μέθοδος για τη θεραπεία του καρκίνου του πνεύμονα και της ισχαιμίας του μυοκαρδίου.
Muralidaran et al., 2011 (162)	Συστηματική ανασκόπηση δημοσιεύσεων που αφορούσαν εκτομές πνεύμονα για μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα υπό κυκλοφοριακή παράκαμψη, πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας το PubMed για περίοδο 20 ετών και επιλέχθηκαν 20 έρευνες. Η ανασκόπηση καταλήγει, ότι η βιβλιογραφία καταδεικνύει ότι μπορεί να επιτευχθεί ευνοϊκή μακροπρόθεσμη επιβίωση για εκτεταμένες εκτομές τοπικά προχωρημένου μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα χρησιμοποιώντας επέμβαση κυκλοφορικής παράκαμψης. Η χρήση μη προγραμματισμένης καρδιοπνευμονικής παράκαμψης ωστόσο, φαίνεται να είναι προγνωστική για δυσμενή μακροπρόθεσμη επιβίωση των ασθενών.
Nguyen et al., 2015 (163)	Αναδρομική μελέτη σε σύνολο 362 ασθενών με καρκίνο των νεφρών (όγκος επιπέδου III ή IV). Η διάμεση συνολική επιβίωση ήταν 24,6 μήνες σε περιπτώσεις μη καρδιοπνευμονικής παράκαμψης και 26,6 μήνες σε περιπτώσεις καρδιοπνευμονικής παράκαμψης. Η συνολική επιβίωση και η ειδική επιβίωση για τον καρκίνο δεν διέφεραν σημαντικά και στις δύο ομάδες. Κατά συνέπεια, η χρήση καρδιοπνευμονικής παράκαμψης δεν επηρέασε σημαντικά την επιβίωση ή τη συνολική επιβίωση του καρκίνου σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε νεφρεκτομή και θρομβεκτομή όγκου επιπέδου III ή IV.
Chaud et al., 2019 (164)	Αναδρομική μελέτη κοορτής σε σύνολο 9 ασθενών με ουρογεννητικό καρκίνο που χειρουργήθηκαν με την χρήση της εξωσωματικής κυκλοφορίας. Στα συμπεράσματα της έρευνας περιλαμβάνεται ότι η χρήση της εξωσωματικής κυκλοφορίας είναι μια ασφαλής και αξιόπιστη επιλογή για

	<p>αυτή την ομάδα των ασθενών. Επιπλέον σημειώνεται ότι, η φτωχή πρόγνωση με απογοητευτικά καθυστερημένα αποτελέσματα, ακόμη και αν ληφθούν υπόψη οι δυσμενείς επιπτώσεις της εξωσωματικής κυκλοφορίας στην πρόγνωση του καρκίνου είναι αναμενόμενες αλλά δεν επιβεβαιώνονται από την έρευνα αυτή.</p>
<p>Platell, 1998 (165)</p>	<p>Η βάση δεδομένων του νοσοκομείου Fremantle για ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου (συνολικά 477 ασθενείς) συνδέθηκε με την βάση δεδομένων νοσηρότητας του νοσοκομείου της Δυτικής Αυστραλίας και ταχτοποιήθηκαν συνολικά 7 ασθενείς που είχαν καρκίνο του παχέος εντέρου μετά από χειρουργική επέμβαση καρδιοπνευμονικής παράκαμψης. Το ποσοστό επιβίωσης των επτά ασθενών με καρκίνο του παχέος εντέρου που είχαν υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση καρδιοπνευμονικής παράκαμψης ήταν σημαντικά χαμηλότερο από αυτό των ασθενών ελέγχου (ποσοστό επιβίωσης 5 ετών, 34% έναντι 71% αντίστοιχα, $P < 0,05$, αναλογία κινδύνου : 2,9). Η έρευνα καταλήγει ότι σε ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου, η επέμβαση καρδιοπνευμονικής παράκαμψης συσχετίστηκε με μειωμένο ποσοστό επιβίωσης.</p>
<p>Γεώργιος Δ. Μπαμπλέκος. Πρόγραμμα Σπουδών Master: Ογκολογία Θώρακος: "Σύγχρονη Κλινικοεργαστηριακή Προσέγγιση & Έρευνα". Αθήνα, Ιούλιος 2014 (168)</p>	<p>i) Απαιτείται λεπτομερής προεγχειρητικός έλεγχος της αναπνευστικής λειτουργίας του υποψηφίου για επέμβαση ασθενούς, ειδικά όταν ο ιστολογικός τύπος της νεοπλασίας είναι το πλακώδες καρκίνωμα (squamous cell carcinoma) για το οποίο παρατηρείται αυξημένη μετεγχειρητική θνητότητα, ii) Υπάρχει σαφής προτίμηση στην χειρουργική επέμβαση της λοβεκτομής, όπου είναι εφικτό, καθότι ο συγκεκριμένος τύπος επέμβασης συνδυάζεται με χαμηλότερη θνησιμότητα, iii) Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε συνδυαστικού τύπου χειρουργείο (αορτοστεφανιαία παράκαμψη + πλακώδης τύπος καρκίνου του πνεύμονα σταδίου pT1 ή pT2+ λοβεκτομή) παρουσιάζουν</p>

	<p>μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης μετεγχειρητικών επιπλοκών, οι οποίες όμως δεν οφείλονται στην επίδραση της εξωσωματικής κυκλοφορίας ή στο είδος της καρδιοχειρουργικής επέμβασης, iv) Για στάδια καρκίνου του πνεύμονα μεγαλύτερα του pT2 δεν υπάρχουν επαρκή βιβλιογραφικά δεδομένα ώστε να διατυπωθούν οδηγίες για την πλέον ενδεικνύμενη (optimal) χειρουργική αντιμετώπιση στους συγκεκριμένους ασθενείς, v) Οι ασθενείς άρρενος φύλου με συνοσηρότητα καρκίνου του πνεύμονα και καρδιακής πάθησης εμφανίζουν τάση για αυξημένο ποσοστό εμφάνισης μετεγχειρητικών επιπλοκών.</p>
Bablekos GD, et al. (7)	<p>Η λοβεκτομή και η ηλικία φάνηκε να συνοδεύονται από ελαττωμένο ποσοστό 5 – ετούς επιβίωσης. Επίσης, οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε συνδυαστικού τύπου χειρουργική επέμβαση (concomitant surgical procedure) αορτο-στεφανιαίας παράκαμψης (CABG) και λοβεκτομής για squamous pT1 or pT2 καρκίνο του πνεύμονα, παρουσίασαν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης μετεγχειρητικών επιπλοκών. Επιπλέον η ιατρική απόφαση για την αντιμετώπιση των ασθενών με συνοσηρότητα καρδιακής πάθησης και καρκίνου του πνεύμονα, θα πρέπει να εξατομικεύεται. Βαρύτητα θα πρέπει να δίνεται στους εξής παράγοντες: α) πληρότητα της στεφανιαίας αρτηριακής παροχής, β) προεγχειρητική λειτουργική κατάσταση του ασθενούς (συνοσηρότητες, σταδιοποίηση του όγκου και ανατομική έκταση της επικείμενης χειρουργικής επέμβασης στον πνεύμονα). Τέλος η χρησιμοποίηση της εξωσωματικής κυκλοφορίας δε φαίνεται να συμβάλλει στη διασπορά καρκινικών κυττάρων σε υγιείς ιστούς.</p>
Oldhafer KJ, et al. (166)	<p>Η εφαρμογή εξωσωματικής κυκλοφορίας με φίλτρα αποτροπής εισόδου των λευκοκυττάρων στο αίμα, σε χειρουργικές επεμβάσεις αφαίρεσης νεοπλασματικών</p>

	<p>μεταστάσεων στο ηπατικό παρέγχυμα, φαίνεται ότι είναι ασφαλής ενώ παρατηρήθηκε και μείωση της συγκέντρωσης των CK+ κυττάρων.</p>
<p>Tang M,et al. (167)</p>	<p>Στα τελευταία 4 έτη αναφέρεται, σε πειραματικό στάδιο, στη σχετική διεθνή βιβλιογραφία, η ανάπτυξη συστήματος αντίχνευσης καρκινικών κυττάρων στη μικροτριχοειδική κυκλοφορία με τη χρήση ειδικής μαγνητικής μικροσυσκευής (magnetic chip), η οποία εντάσσεται στο σύστημα της εξωσωματικής κυκλοφορίας. Τονίζεται η λειτουργική σταθερότητα του συστήματος και η βιοσυμβατότητά του με τους ιστούς χωρίς να εμφανίζεται οποιαδήποτε μη αντιστρεπτή βλάβη σε αυτούς .</p>

Συζήτηση

Στην παρούσα Διπλωματική Εργασία αποδίδεται έμφαση στη συνοσηρότητα νεοπλασματικών και καρδιακών παθήσεων, ειδικότερα όταν για θεραπευτικούς σκοπούς επίκειται χειρουργική επέμβαση με εφαρμογή καρδιοπνευμονικής παράκαμψης (εξωσωματική κυκλοφορία).

Συγχρόνως μελετάται η εξωσωματική κυκλοφορία σαν πιθανός παράγοντας διασποράς καρκινικών κυττάρων και εμφάνισης μεταστάσεων στους ασθενείς αυτούς.

Η πρόοδος που έχει συντελεστεί στη θεραπευτική αντιμετώπιση του καρκίνου αύξησε την επιβίωση των ασθενών, αλλά ταυτόχρονα αυξήθηκαν η νοσηρότητα (morbidity) και η θνησιμότητα (mortality) από τις παρενέργειες των αντικαρκινικών θεραπειών (114). Συγκεκριμένα, οι αντινεοπλασματικές θεραπείες μπορούν να προκαλέσουν καρδιοτοξική δράση και περαιτέρω επιδείνωση των ήδη προϋπαρχουσών καρδιαγγειακών παθήσεων (114).

Σύμφωνα με την σχετική διεθνή βιβλιογραφία, παρά το γεγονός ότι δεν έχουν καθοριστεί επακριβώς οι κίνδυνοι για τους ογκολογικούς ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε καρδιοχειρουργική επέμβαση, ωστόσο οι ασθενείς αυτοί εμφανίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο επιπλοκών και απαιτείται η εφαρμογή ειδικά προσαρμοσμένης και συστηματικής διαχείρισής τους (115).

Αναφορικά με την αντιμετώπιση των ασθενών με συνοσηρότητα νεοπλασίας και καρδιακής πάθησης, αναπτύχθηκε, από τα τέλη της δεκαετίας του 1960, η εξειδίκευση της καρδιοογκολογίας (116).

Η γένεση της κάρδιο-ογκολογίας, σαν εξειδίκευσης, οφείλεται στη δυσμενή επίδραση που εμφάνισαν οι ανθρακυκλίνες στην καρδιακή λειτουργία στο τέλος της δεκαετίας του 1960 (117). Παρόλα αυτά εξακολουθούν και υφίστανται ακόμη πολλά αδιευκρίνιστα σημεία που σχετίζονται με την επίδραση της ακτινοβολίας και της αντινεοπλασματικής θεραπείας στην εμφάνιση ή / και στην επιδείνωση των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Περαιτέρω, η δυσκολία στην αξιολόγηση των μακροπρόθεσμων συνεπειών που μπορεί να έχουν οι αντικαρκινικές θεραπείες στην καρδιακή λειτουργία, οδήγησε σε υπερεκτίμηση ή υποεκτίμηση της διάγνωσης της καρδιαγγειακής πάθησης με αποτέλεσμα σε ορισμένες περιπτώσεις την άκαιρη διακοπή της αντινεοπλασματικής αγωγής με αρνητική επίπτωση στον ασθενή (114).

Ο καρκίνος και οι καρδιαγγειακές παθήσεις αποτελούν τις δύο σύγχρονες αιτίες θνησιμότητας στο γενικό πληθυσμό, με πολλούς κοινούς παράγοντες ανάπτυξης κινδύνου για τα δύο συγκεκριμένα νοσήματα (πίνακας 2).

Πίνακας 2: Παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακών παθήσεων & νεοπλασιών

Κοινοί παράγοντες κινδύνου Καρδιαγγειακών παθήσεων και νεοπλασιών		
Παχυσαρκία	Διατροφή	Υπέρταση
Καθιστική ζωή	Κάπνισμα	Διαβήτης

Πηγή: (118).

Επίσης από πλευράς πρόγνωσης θα πρέπει να αντιμετωπίζεται αρχικά η καρδιακή πάθηση και να ακολουθεί η συνυπάρχουσα νεοπλασία, καθόσον η καρδιακή νόσος όταν δεν έχει διευθετηθεί συντελεί κατά πολύ στην αύξηση της νοσηρότητας (morbidity) εξαιτίας του καρκίνου αυτού καθ' αυτού.

Ύστερα από χειρουργική επέμβαση για αφαίρεση νεοπλασματικού όγκου, εφαρμόζονται συνήθως αντιπηκτική ή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία, παρατηρούνται ανοσολογικές διαταραχές, υπάρχει κίνδυνος υποτροπής ή και μετάστασης της νόσου ειδικά αν χρησιμοποιηθεί εξωσωματική κυκλοφορία, ενώ μπορεί να υπάρξουν και καρδιακού τύπου παρεμβάσεις (116). Ακόμη, στους ασθενείς με νεοπλασία η καρδιακή νόσος μπορεί να προϋπάρχει ή να αναπτυχθεί δευτερογενώς μετά από τις αντινεοπλασματικές θεραπείες όπως είναι η χημειοθεραπεία και η ακτινοθεραπεία.

Αναπτύσσοντας και συζητώντας τη θεραπευτική προσέγγιση της συνοσηρότητας νεοπλασματικών και καρδιαγγειακών παθήσεων, θα γίνει ξεχωριστή αναφορά, ως ακολούθως α) ασθενείς που εμφανίζουν συγχρόνως νεοπλασία και καρδιαγγειακή πάθηση με άμεση εφαρμογή ταυτόχρονης θεραπείας και για τα δύο νοσήματα, β) ασθενείς με προϋπάρχον ιστορικό νεοπλασίας και στους οποίους εμφανίζεται σε αργότερο χρόνο καρδιαγγειακή πάθηση η οποία απαιτεί θεραπεία και γ) ασθενείς με καρδιακή νεοπλασία.

A) Για τους ασθενείς με ταυτόχρονη νεοπλασία και καρδιαγγειακή πάθηση το βασικό ερώτημα που τίθεται στη θεραπευτική τους αντιμετώπιση είναι ποιά από τις δύο νοσολογικές οντότητες θα αντιμετωπιστεί πρώτα. Αυτό εξαρτάται από την πρόγνωση που εμφανίζει το κάθε ένα από τα δύο νοσήματα στον ασθενή. Επομένως πρωταρχικό μέλημα είναι η πραγματοποίηση μιας επαρκούς εκτίμησης της κλινικής κατάστασης του ασθενούς και του προσδόκιμου επιβίωσης, ξεχωριστά για την νεοπλασία και

ξεχωριστά για την καρδιαγγειακή πάθηση, ώστε να ληφθούν οι τελικές αποφάσεις για τη θεραπευτική προσέγγιση που θα επιλεγεί, σύμφωνα με τις διεθνείς επιστημονικές οδηγίες (119). Ο καρδιαγγειακός κίνδυνος αξιολογείται σύμφωνα με τις οδηγίες όπως αυτές περιγράφονται από την Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία (American Heart Association / AHA), όπου, εκτός από τον επικείμενο καρδιαγγειακό κίνδυνο, υποδεικνύεται και ο τύπος της καρδιολογικής χειρουργικής επέμβασης που θα πρέπει να εφαρμοστεί καθώς και ο χρόνος (timing) της τελέσεως της χειρουργικής επέμβασης. Παράγοντες όπως είναι η λειτουργική κατάσταση (functional status) του ασθενούς, ο σακχαρώδης διαβήτης και η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, καθορίζουν σε σημαντικό βαθμό της πρόγνωση του ασθενούς. Επίσης στους ασθενείς με συνοσηρότητα νεοπλασίας και καρδιαγγειακής πάθησης, η άμεση εφαρμογή της ενδεικνυόμενης ταυτόχρονης θεραπείας δεν θα πρέπει να αναβάλλεται παρά μόνο εάν απαιτούνται επιπλέον διαγνωστικές εξετάσεις που θα καθορίσουν με ακρίβεια την λειτουργική κατάσταση (functional status) του ασθενούς και που θα συμβάλλουν σε πιθανή τροποποίηση του πλάνου του επικείμενου χειρουργείου, με σκοπό την βελτιστοποίηση της πρόγνωσης. Σημαντικός ακόμη παράγοντας είναι και η διαχείριση της περιεγχειρητικής φροντίδας όταν αντιμετωπίζονται ταυτόχρονα η νεοπλασία και οι καρδιαγγειακές παθήσεις, με έμφαση στην αντιπηκτική θεραπεία που μετεγχειρητικά θα πρέπει να δοθεί. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι τόσο οι νεοπλασίες όσο και οι καρδιαγγειακές παθήσεις επιφέρουν μεταβολές στους μηχανισμούς της πήκτικότητας του αίματος, με αποτέλεσμα την δημιουργία θρόμβων. Η δημιουργία των θρόμβων επιβάλλει αντιπηκτική ή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία. Η σωστή και έγκαιρη έναρξη της αντιπηκτικής θεραπείας παρεμποδίζει τη δημιουργία θρόμβων συμβάλλοντας στην αποφυγή θανατηφόρων επιπλοκών όπως η πνευμονική εμβολή για τους συγκεκριμένους ασθενείς (120).

Από τις καρδιακές παθήσεις η πλέον συνηθισμένη είναι η στεφανιαία νόσος. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει και το γεγονός ότι οι ασθενείς με στεφανιαία νόσο παρουσιάζουν αυξημένη επίπτωση νεοπλασιών στο πεπτικό σύστημα και κυρίως καρκίνου του παχέος εντέρου (121).

Στη θεραπεία της στεφανιαίας νόσου σημαντική προτεραιότητα είναι η αποτροπή της εξέλιξης της σε οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, γεγονός το οποίο επιτυγχάνεται με αγγειοπλαστική παρέμβαση ή με αορτο - στεφανιαία παράκαμψη (**Graft Aorto – By Pass – Coronary / GABC**) ανάλογα με τη βαρύτητα της κλινικής συμπτωματολογίας και την γενικότερη κλινική κατάσταση του ασθενή (functional

status) (122). Υπάρχουν και περιπτώσεις ασθενών με συνοσηρότητα καρκίνου και καρδιακή πάθηση όπου και τα δύο νοσήματα αντιμετωπίζονται ταυτόχρονα. Για παράδειγμα οι όγκοι στον πνεύμονα μπορούν να αφαιρεθούν, ανάλογα με την ανατομική τους εντόπιση στο πνευμονικό παρέγχυμα μέσω της ίδιας τομής, συνήθως μέση στερνοτομή, η οποία χρησιμοποιείται για την χειρουργική επιδιόρθωση καρδιακών παθήσεων όπως είναι η στεφανιαία νόσος και οι βαλβιδοπάθειες. Στην περίπτωση όπου συνυπάρχει όγκος στον πεπτικό σωλήνα και καρδιακή πάθηση, τότε τα δύο νοσήματα αντιμετωπίζονται συνήθως σε διαφορετικούς χειρουργικούς χρόνους εξαιτίας του κινδύνου της μόλυνσης από την ανάπτυξη μεσοθωρακίτιδας που μπορεί να παρατηρηθεί σε χειρουργικές επεμβάσεις κυρίως στο στόμαχο. Μερική γαστρεκτομή, σε περίπτωση πρώιμων γαστρικών όγκων, είναι δυνατό να πραγματοποιηθεί ταυτόχρονα με καρδιακή χειρουργική επέμβαση, εάν όμως απαιτείται ολική γαστρεκτομή, τότε θα προηγηθεί υποχρεωτικά το χειρουργείο καρδιάς και σε δεύτερο χρόνο (staged procedure) θα ακολουθήσει το χειρουργείο στο στόμαχο (123).

Θα πρέπει να τεθεί υπόψη όμως πως η μη ταυτόχρονη αντιμετώπιση της συνοσηρότητας της νεοπλασίας και κάποιας άλλης πάθησης που δεν είναι καρκινικής αιτιολογίας, αυτό στη διεθνή βιβλιογραφία χαρακτηρίζεται σαν σταδιοποιημένη αντιμετώπιση (staged procedure) και ενέχει τον κίνδυνο περαιτέρω εξέλιξης της νεοπλασματικής νόσου. Παρόλα αυτά όμως καταγράφονται, στη σχετική διεθνή βιβλιογραφία, χαμηλότερα ποσοστά νοσηρότητας (**morbidity**) και θνησιμότητας (**mortality**) όταν η συνοσηρότητα νεοπλασίας με κάποια άλλη μη καρκινική νόσο αντιμετωπίζονται σταδιοποιημένα και όχι ταυτόχρονα: συγκεκριμένα, εμφανίζονται νοσηρότητα (morbidity) 52% σε σταδιοποιημένη θεραπευτική αντιμετώπιση versus 86% σε ταυτόχρονη θεραπευτική αντιμετώπιση και θνησιμότητα (mortality) 3% έως 10% σε σταδιοποιημένη θεραπευτική αντιμετώπιση versus 5,4% έως 20,8% σε ταυτόχρονη θεραπευτική αντιμετώπιση (122).

Σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία, η ταυτόχρονη θεραπευτική αντιμετώπιση ενδείκνυται κυρίως σε συνοσηρότητα καρκίνου του πνεύμονα και καρδιαγγειακής πάθησης, διότι η παράλληλη καρδιοχειρουργική επέμβαση διευκολύνει την αποτελεσματικότερη χειρουργική αφαίρεση των λεμφαδένων (123). Ακόμη, χαρακτηριστικές παθολογικές οντότητες του καρδιαγγειακού συστήματος, που συχνά μπορεί να συνυπάρχουν με νεοπλασματικά νοσήματα, είναι οι βαλβιδοπάθειες. Οι βαλβιδοπάθειες διακρίνονται σε στενώσεις και σε ανεπάρκειες. Ειδικά για την αορτική βαλβίδα, εάν υπάρχει στένωση, τότε η αντικατάστασή της είναι η μοναδική θεραπεία

που ενδείκνυται διότι, εξαλείφει την κλινική συμπτωματολογία και αυξάνει την επιβίωση του ασθενή ακόμα και εάν συνυπάρχει νεοπλασία, ανεξάρτητα από την σταδιοποίηση (staging) και την παρουσία μεταστάσεων. Σημαντικό ρόλο στην απόφαση για την αντικατάσταση της βαλβίδας έχουν το προσδόκιμο επιβίωσης του ασθενούς από τον καρκίνο και η γενικότερη λειτουργική κατάσταση (functional status) του ασθενή (124). Σύμφωνα με μία επιπλέον μελέτη από την διεθνή βιβλιογραφία, το διάστημα ανάμεσα στην καρδιοχειρουργική επέμβαση και στο ογκολογικό χειρουργείο θα πρέπει να κυμαίνεται από 7 έως 60 ημέρες, ενώ η απόφαση θα πρέπει να βασίζεται αφενός στο προσδόκιμο επιβίωσης του ασθενή, εφόσον τεθεί υπό θεραπεία η νεοπλασματική νόσος, και αφετέρου στην εκτίμηση της βαρύτητας της συνυπάρχουσας παθολογικής οντότητας στην άμεση επιβίωση του ασθενούς πέραν της επίδρασης που θα έχει η νεοπλασία (125).

B) Όπως ήδη έχει προαναφερθεί, οι καρδιαγγειακές παθήσεις και οι νεοπλασματικές παθήσεις έχουν πολλούς κοινούς παράγοντες ανάπτυξης, οπότε δεν είναι ασυνήθιστο ασθενείς με νεοπλασία, ακόμη και εάν έχουν υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση και η νόσος είναι σε πλήρη ίαση ή ύφεση, να εμφανίσουν στο μέλλον καρδιαγγειακή πάθηση που να απαιτεί χειρουργική θεραπεία (126). Η συγκεκριμένη προοπτική έχει τεθεί σοβαρά υπόψη τόσο στις διαγνωστικές μεθόδους όσο και στις θεραπείες που ακολουθούνται για τα νεοπλασματικά νοσήματα, με στόχο την αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης σε αυτούς τους ασθενείς. Επιπροσθέτως, για τους ασθενείς οι οποίοι παρουσίασαν στο παρελθόν νεοπλασματική πάθηση που αντιμετωπίστηκε θεραπευτικά και ακολούθως εμφάνισαν καρδιαγγειακή νόσο με προοπτική καρδιοχειρουργικής επέμβασης, στους συγκεκριμένους ασθενείς και πριν από το καρδιολογικό χειρουργείο θα πρέπει να ληφθούν σοβαρά υπόψη τα παρακάτω: α) το ενδεχόμενο πιθανής καρδιοτοξικότητας εξαιτίας προηγηθείσας αντιαντινεοπλασματικής θεραπείας και β) πιθανές επιδράσεις της επικείμενης εφαρμογής της εξωσωματικής κυκλοφορίας στον ασθενή με αποτέλεσμα την επανενεργοποίηση της νεοπλασματικής διαδικασίας και των μεταστάσεων σε ιστούς διαφορετικούς από την πρωτοπαθή εστία. Η εκτίμηση του κινδύνου της καρδιοχειρουργικής επέμβασης, πραγματοποιείται με την χρησιμοποίηση της κλίμακας EuroSCORE II σύμφωνα με το Ευρωπαϊκό Σύστημα Αξιολόγησης του Καρδιακού Χειρουργικού Κινδύνου, καθώς και με την κλίμακα αξιολόγησης STS της Εταιρείας Χειρουργών Θώρακος, τα οποία είναι και τα δύο εργαλεία που επιτρέπουν

την εκτίμηση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας των καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων (127).

Ωστόσο στα προαναφερόμενα συστήματα αξιολόγησης δεν αναφέρονται η χημειοθεραπεία και η ακτινοθεραπεία σαν παράγοντες κινδύνου που θα αυξήσουν τη νοσηρότητα και την θνησιμότητα στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. Παρόλα αυτά η ακτινοθεραπεία και η χημειοθεραπεία θα πρέπει να υπολογίζονται ως παράγοντες κινδύνου είτε κατά τη χρονική διάρκεια που λαμβάνονται από τον ασθενή είτε εάν έχει ολοκληρωθεί η πρόσληψή τους, πριν από την καρδιοχειρουργική επέμβαση. Σύμφωνα με την σχετική διεθνή βιβλιογραφία αναφέρεται ότι η προσλαμβανόμενη ακτινοθεραπεία ή και χημειοθεραπεία μπορεί να επιδεινώσουν την κλινική συμπτωματολογία καρδιακών παθήσεων όπως είναι η στεφανιαία νόσος, η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, οι βαλβιδοπάθειες, η περικαρδίτιδα και οι αρρυθμίες (126).

Παρά το γεγονός ότι η καρδιοτοξικότητα λόγω προηγηθείσας χημειοθεραπείας είναι μεταβλητή, ωστόσο η λήψη χημειοθεραπείας πριν από οποιαδήποτε καρδιοχειρουργική επέμβαση θα πρέπει να ληφθεί υπόψη κατά τη χορήγηση αναισθησίας (128). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να προκληθούν από την χημειοθεραπεία επί εδάφους καρδιακής λειτουργίας είναι ισχαιμία του μυοκαρδίου, καρδιομυοπάθεια, υπέρταση, υπόταση, καρδιακή ανεπάρκεια, αρρυθμίες, παράταση του χρονικού διαστήματος QT και περικαρδιακές αλλοιώσεις (129). Ο κίνδυνος εμφάνισης καρδιοτοξικότητας από εφαρμογή χημειοθεραπείας σε νεοπλασματικό νόσημα αυξάνεται ακόμα περισσότερο εάν υπάρχουν συνοσηρότητες όπως είναι ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία και η προϋπάρχουσα στεφανιαία νόσος.

Αναφορικά με την ακτινοθεραπεία, αυτή επιφέρει επίσης μεταβολές στην καρδιακή λειτουργία κυρίως βαλβιδικού τύπου οι οποίες αρχικά δεν τυγχάνουν της απαραίτητης προσοχής, καθώς συχνά απαιτούνται περισσότερα από 10 έτη μετά από την εφαρμογή της ακτινοθεραπείας προκειμένου να καταστούν κλινικά εμφανείς (130). Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η στένωση της αορτικής βαλβίδας η οποία μπορεί να προκύψει ακόμη και ύστερα από 22 χρόνια μετά την ολοκλήρωση της ακτινοθεραπείας (radiotherapy) και με συχνότητα 8 φορές μεγαλύτερη, παρά εάν δε δινόταν ακτινοθεραπεία και η στένωση της αορτικής βαλβίδας ήταν εκφυλιστικής αιτιολογίας λόγω ηλικίας (131). Περαιτέρω, η χορήγηση 25 Gray Units (Gy - μονάδα μέτρησης ακτινοβολίας) στον αριστερό κόλπο της καρδιάς και 30 Gy στην αριστερή

κοιλία είχε ως αποτέλεσμα την εμφάνιση ασυμπτωματικής καρδιοπάθειας σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία για τη νόσο Hodgkin (132). Ο καρδιαγγειακός κίνδυνος που αποδίδεται στην ακτινοθεραπεία (radiotherapy), συμπεριλαμβάνει την ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου, βαλβιδοπάθειας, περικαρδιακής νόσου, ανωμαλιών του συστήματος αγωγιμότητας καθώς και ίνωσης του μυοκαρδίου (130). Ο στόχος είναι με την βελτίωση των τεχνικών της ακτινοθεραπείας να ελαχιστοποιηθεί όσο το δυνατόν περισσότερο ο κίνδυνος εμφάνισης είτε πρόκειται για συμπτωματική είτε για ασυμπτωματική καρδιοπάθεια.

Ακόμη, εάν έχει προηγηθεί αντινεοπλασματική θεραπεία και απαιτηθεί κάποια στιγμή καρδιοχειρουργική επέμβαση, το διάστημα που θα παραβληθεί ανάμεσα στην αντικαρκινική θεραπεία και στην επικείμενη καρδιοχειρουργική επέμβαση θα έχει σημαντική επίδραση στο προσδόκιμο της επιβίωσης για τα επόμενα 5 έως 10 χρόνια μετά το καρδιολογικό χειρουργείο. Συγκεκριμένα, όσο μεγαλύτερο θα είναι το χρονικό διάστημα που θα μεσολαβήσει ανάμεσα στην αντινεοπλασματική θεραπεία και στο χειρουργείο καρδιάς, τόσο καλύτερα θα είναι η πρόγνωση και τα ποσοστά επιβίωσης των ασθενών αυτών. Διάστημα 10 ετών ανάμεσα στην αντικαρκινική θεραπεία και στην καρδιοχειρουργική επέμβαση, συμβάλλει σε φυσιολογικά ποσοστά επιβίωσης.

Μικρότερα χρονικά διαστήματα όταν αυτά μεσολαβούν ανάμεσα στη θεραπεία για τη νεοπλασία και τη χειρουργική θεραπεία της καρδιακής πάθησης που θα ακολουθήσει σε αψότερο χρόνο, καθώς και η ταυτόχρονη άμεση αντιμετώπιση της νεοπλασίας και της καρδιακής νόσου, όλα αυτά προκαλούν αύξηση στη θνησιμότητα νόσο, έχει παρατηρηθεί αύξηση της θνησιμότητας λόγω μετάστασης (116).

Γ) Οι ασθενείς με καρδιακούς όγκους εμφανίζουν συμπτωματολογία που μπορεί να μιμούνται διάφορες καρδιαγγειακές παθήσεις. Οι καρδιακοί όγκοι τις περισσότερες φορές αποτελούν τυχαία ευρήματα και προκαλούν τη δημιουργία θρόμβων. Οι καρδιακοί όγκοι διακρίνονται σε πρωτογενείς ή πρωτοπαθείς οι οποίοι είναι κυρίως καλοήθεις και σε δευτερεύοντες ή μεταστατικούς που είναι και οι πλέον συχνοί (133).

Οι κλινικές εκδηλώσεις σε ασθενείς με όγκο καρδιάς καθορίζονται κυρίως από την ανατομική θέση εντόπισης του όγκου, και όχι τόσο από τον ιστολογικό του τύπο.

Η συνηθέστερη κλινική εκδήλωση των καρδιακών όγκων είναι τα εμβολικά επεισόδια. Οι όγκοι στο αριστερό καρδιακό διαμέρισμα εμφανίζουν μεγαλύτερο κλινικό κίνδυνο και παραδόξως οι μικρότεροι σε μέγεθος καρδιακοί όγκοι παρουσιάζουν πολύ συχνότερα εμβολικά επεισόδια.

Τα καρδιακά νεοπλάσματα προκαλούν δύσπνοια από απόφραξη βαλβίδας, διήθηση του μυοκαρδίου, πνευμονική εμβολή ή και καρδιακό επιπωματισμό (134).

Η περικαρδιακή συλλογή υγρού, εφόσον είναι αιμορραγική, αποτελεί και την πρώτη εκδήλωση καρδιακής μετάστασης. Επίσης, ο κολποκοιλιακός αποκλεισμός, η κολπική μαρμαρυγή, οι υπερκοιλιακές και οι κοιλιακές ταχυκαρδίες, όλα αυτά αποτελούν διαταραχές του καρδιακού ρυθμού οι οποίες παρατηρούνται εξαιτίας της διήθησης του μυοκαρδιακού ιστού από τον όγκο (135). Σε ορισμένες περιπτώσεις ο αιφνίδιος θάνατος αποτελεί εκδήλωση της διήθησης του μυοκαρδίου από άλλο πρωτοπαθή όγκο (136).

Σε ασθενείς με προϋπάρχουσα νεοπλασματική νόσο στους οποίους απαιτείται εφαρμογή εξωσωματικής κυκλοφορίας, ή φυγοκέντρηση του αίματος σε αυτούς, αποτελεί τη βέλτιστη λύση προκειμένου να αποτραπεί η πιθανότητα μετάστασης των καρκινικών κυττάρων σε άλλους ιστούς (137).

Τα τελευταία έτη η πρόοδος που έχει συντελεστεί στη θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών με νεοπλασματικά νοσήματα έχει αυξήσει το προσδόκιμο επιβίωσης, με αποτέλεσμα να αυξάνεται η πιθανότητα εμφάνισης και άλλων παθήσεων στους συγκεκριμένους ασθενείς όπως είναι οι καρδιοαγγειακές παθήσεις. Ειδικότερα στη θεραπευτική αντιμετώπιση της συνοσηρότητας νεοπλασίας και καρδιοαγγειακής πάθησης, προτεραιότητα δίνεται στην παθολογική οντότητα που απειλεί άμεσα τη ζωή. Επιπροσθέτως, το προσδόκιμο επιβίωσης όπως αυτό καθορίζεται από το νεοπλασματικό νόσημα και την σταδιοποίησή του (staging), θα αποτελέσει την κατευθυντήρια γραμμή για τη θεραπεία που θα επιλεγεί στους ασθενείς με συνοσηρότητα νεοπλασίας και άλλης μή νεοπλασματικής πάθησης όπως χαρακτηριστικά είναι τα καρδιοαγγειακά νοσήματα.

Βασικό ερώτημα το οποίο τίθεται είναι, κατά πόσο η εφαρμογή της εξωσωματικής κυκλοφορίας, εφόσον αυτή κρίνεται απαραίτητη για την χειρουργική αντιμετώπιση της καρδιοαγγειακής πάθησης, θα αυξήσει τη θνησιμότητα στους ασθενείς με συνυπάρχουσες νεοπλασίες.

Επίσης, σύμφωνα με τη σχετική διεθνή βιβλιογραφία, οι ανοσολογικές και οι φλεγμονώδεις διαταραχές που παρατηρούνται σε ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργική επέμβαση με χρήση εξωσωματικής κυκλοφορία, μπορούν να συμβάλλουν στην αύξηση της πιθανότητας της υποτροπής της νεοπλασίας (138).

Σε ένα σχετικά πρόσφατο άρθρο με τίτλο “Cardiopulmonary bypass and cancer dissemination: a logical but unlikely association”, δεν έχει καταστεί σαφές, κατά πόσο

η καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος και η διασπορά των καρκινικών κυττάρων λαμβάνουν χώρα με την εφαρμογή της εξωσωματικής κυκλοφορίας. Παράλληλα, η χειρουργική επέμβαση με καρδιοπνευμονική παράκαμψη όταν αυτή έχει εφαρμοστεί σε ασθενείς με νεοπλασματική νόσο, πριν από τη διάγνωση της νεοπλασίας, δεν φαίνεται να επηρεάζει το ποσοστό θνησιμότητας στους συγκεκριμένους ασθενείς ανεξάρτητα μάλιστα από την σταδιοποίηση (staging) του καρκίνου κατά την στιγμή της διάγνωσης του (139).

Σύμφωνα με μία άλλη μελέτη παλαιότερη μελέτη από τη σχετική διεθνή βιβλιογραφία (140), η εφαρμογή της καρδιοπνευμονικής παράκαμψης σε ογκολογικούς ασθενείς φαίνεται να είναι αμφιλεγόμενη αναφορικά με την αιματογενή διασπορά των καρκινικών κυττάρων. Συγκεκριμένα, αναφέρονται δύο (2) πιθανοί μηχανισμοί με τους οποίους η εξωσωματική κυκλοφορία μπορεί να συμβάλλει στην εγκατάσταση καρκινικών κυττάρων σε απώτερους ιστούς, μέσω της αιματικής κυκλοφορίας (140). Ο πρώτος μηχανισμός αποδίδεται στα καρκινικά κύτταρα που κυκλοφορούν μέσα στο αίμα και μπορεί να εξαπλωθούν μέσω της αρτηριακής κάνουλας, ενώ ο δεύτερος πιθανός μηχανισμός διασποράς καρκινικών κυττάρων αποδίδεται σε διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος του ασθενούς στον οποίο εφαρμόζεται η καρδιοπνευμονική παράκαμψη (140).

Στην μέχρι τώρα σχετική διεθνή βιβλιογραφία, δεν φαίνεται να υπάρχουν ερευνητικές μελέτες στις οποίες να συσχετίζεται άμεσα το είδος της νεοπλασίας με την αυξημένη πιθανότητα της μετάδοσης των καρκινικών κυττάρων στους ιστούς του ανθρώπινου σώματος, εξαιτίας της εφαρμογής της εξωσωματικής κυκλοφορίας. Επομένως δεν τεκμηριώνεται ότι συγκεκριμένοι τύποι νεοπλασιών είναι πιο επιρρεπείς σε μεταστάσεις σε περίπτωση εφαρμογής καρδιοπνευμονικής παράκαμψης (cardiopulmonary by pass). Περαιτέρω, σε μία έρευνα μελετήθηκαν εβδομήντα-τέσσερεις (74) ασθενείς με καρκίνο οι οποίοι είχαν υποβληθεί σε καρδιοχειρουργική επέμβαση κατά μέσο όρο 42 ± 37 μήνες πριν από την διάγνωση της νεοπλασματικής νόσου (141). Οι 45 από τους 74 αυτούς ασθενείς πραγματοποίησαν χειρουργική επέμβαση καρδιάς με εξωσωματική κυκλοφορία και δεν τεκμηριώθηκε η επικινδυνότητα της εξωσωματικής κυκλοφορίας, που είχε εφαρμοστεί πριν από τη διάγνωση του καρκίνου, στην πιθανή ενίσχυση της διασποράς των καρκινικών κυττάρων σε άλλους ιστούς διαφορετικούς από την πρωτοπαθή εστία (141). Όμως, σε μια άλλη πολυκεντρική μελέτη με ασθενείς που είχαν υποκείμενη καρδιαγγειακή νόσο, χωρίς προϋπάρχουσα διάγνωση καρκίνου, διατυπώθηκε ότι απαιτείται περισσότερη

έρευνα προκειμένου να διασαφηνιστεί εάν η παροδική καταστολή που πιθανόν προκαλείται από την καρδιοπνευμονική παράκαμψη ευνοεί την εγκατάσταση καρκινικών κυττάρων σε ιστούς άλλους από την πρωτοπαθή εστία, σε περίπτωση που οι ασθενείς αυτοί αναπτύξουν νεοπλασματική νόσο (142). Οι συγγραφείς τονίζουν την ανάγκη να δοθεί ιδιαίτερη έμφαση στο μελάνωμα του δέρματος και στον καρκίνο του πνεύμονα, διότι αυτές οι δύο νεοπλασματικές παθήσεις εμφάνισαν την σημαντικότερη συσχέτιση για το ενδεχόμενο εμφάνισης μεταστάσεων επί εδάφους προηγηθείσας εφαρμογής εξωσωματικής κυκλοφορίας σε χειρουργική επέμβαση καρδιαγγειακής νόσου (142)

Επιπροσθέτως, σε μία συστηματική ανασκόπηση (a systematic review) μελετήθηκαν ασθενείς με αιματολογική κακοήθεια στους οποίους απαιτήθηκε η εφαρμογή εξωσωματικής κυκλοφορίας λόγω υφιστάμενης καρδιαγγειακής πάθησης (143). Τα ερωτήματα που διερευνήθηκαν στη συγκεκριμένη μελέτη ήταν η βραχυπρόθεσμη θνησιμότητα ύστερα από την εφαρμογή του cardiopulmonary by pass καθώς επίσης και η πιθανότητα δευτερογενούς επιδείνωσης της καρκινικής νόσου λόγω της χρησιμοποίησης της εξωσωματικής κυκλοφορίας (143). Η προαναφερόμενη μελέτη εξέτασε οκτώ προηγηθέντα δημοσιευθέντα άρθρα και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι αιματολογικές κακοήθειες δεν θα πρέπει να θεωρούνται αντένδειξη για την διενέργεια καρδιοχειρουργικής επέμβασης υπό εφαρμογή εξωσωματικής κυκλοφορίας (143). Περαιτέρω, η επιτέλεση καρδιοχειρουργικής επέμβασης με την χρήση εξωσωματικής κυκλοφορίας δεν φάνηκε να επηρεάζει αρνητικά την εξέλιξη της χρόνιας λεμφικής λευχαμίας (143). Ακόμη, σε μία παλαιότερη εργασία αναφέρεται ότι η εφαρμογή της εξωσωματικής κυκλοφορίας δεν αποτελεί αντένδειξη για ταυτόχρονη χειρουργική επέμβαση σε ασθενείς με συνοσηρότητα καρκίνου του πνεύμονα και καρδιακής νόσου (144).

Ακόμη, σχετικά με τη συνδυαστική χειρουργική επέμβαση για καρκίνο του πνεύμονα και καρδιακή νόσο, η εμπειρία από την Mayo Clinic των ΗΠΑ, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι αν και η πνευμονική εκτομή για καρκίνο του πνεύμονα σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ταυτόχρονη επέμβαση ανοικτής καρδιάς μπορεί να πραγματοποιηθεί με ασφάλεια και με χαμηλή θνητότητα και νοσηρότητα, ωστόσο τα ποσοστά μακρόχρονης επιβίωσης, άνω της πενταετίας, είναι ακόμη υπό διερεύνηση. Οι ασθενείς, σε περίπτωση συνοσηρότητας, οι οποίοι υποβάλλονται σε συνδυαστικού τύπου ταυτόχρονη χειρουργική αντιμετώπιση της νεοπλασματικής και της μη-νεοπλασματικής πάθησης, θα πρέπει να περιορίζονται σε εκείνους οι οποίοι σύμφωνα

με την λειτουργική τους κατάσταση (functional status) δεν είναι σε θέση ώστε να παραταθεί σε αυτούς ο χρόνος τελέσεως της δεύτερης χειρουργικής επέμβασης. Παρόλα αυτά η συνδυαστική (combined) χειρουργική θεραπεία του καρκίνου του πνεύμονα και της καρδιοαγγειακής πάθησης θεωρείται εφικτή και ασφαλής μέθοδος με αποδεκτά όρια νοσηρότητας (morbidity) και θνησιμότητας (mortality) (145). Σύμφωνα με την Αμερικανική Εταιρεία Καρκίνου οι ασθενείς με αντιμετώπιση καρδιοαγγειακής πάθησης 10 έτη ή και περισσότερο ύστερα από προηγηθείσα αντικαρκινική θεραπεία, εμφανίζουν την ίδια επιβίωση με τους αντίστοιχους ηλικιακά ασθενείς που θεραπεύονται μόνο για τη νεοπλασία (146).

Επίσης, σε σχέση με το σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης και την ανοσοκαταστολή εξαιτίας της εξωσωματικής κυκλοφορίας, έχει αναφερθεί ότι η καρδιοπνευμονική παράκαμψη (cardiopulmonary bypass) προκαλεί παροδική ανοσοκαταστολή καθώς αυξάνονται οι κυτοκίνες (κυρίως οι IL-10 & TGF-β), κάτι που οδηγεί σε αρνητική ανάδραση της ανοσολογικής απόκρισης από τα T-κύτταρα (147). Συνεπώς, είναι λογικό να θεωρείται ότι η συγκεκριμένη ανοσοκαταστολή μπορεί να ευνοήσει τη διασπορά των καρκινικών κυττάρων. Όπως ήδη έχει προαναφερθεί στην παρούσα Διπλωματική Εργασία, η εξωσωματική κυκλοφορίας άρχισε να εφαρμόζεται στις χειρουργικές επεμβάσεις ανοικτής καρδιάς από την δεκαετία του 1950. Έκτοτε πολλές είναι οι οργανικές δυσλειτουργίες που περιγράφονται σε ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε καρδιοπνευμονική παράκαμψη (cardiopulmonary by pass) (148). Διατυπώθηκε ότι εξαιτίας της εξωσωματικής κυκλοφορίας αυξάνεται η διαπερατότητα των τριχοειδών αγγείων γεγονός που οδηγεί σε διάμεσο οίδημα και προκαλείται βλάβη σε όργανα όπως είναι οι πνεύμονες, το ήπαρ και τα νεφρά. Συγχρόνως μπορεί να υπάρξει υπερβολική φλεγμονώδης απόκριση του ασθενή που υποβάλλεται σε εξωσωματική κυκλοφορία, η οποία ονομάζεται Σύνδρομο Συστηματικής Φλεγμονώδους Αντίδρασης (SIRS) (149).

Στην εξωσωματική κυκλοφορία, το Σύνδρομο Συστηματικής Φλεγμονώδους Αντίδρασης προκαλείται από πολυπαραγοντικά αίτια και διακρίνεται σε δύο φάσεις που είναι η οξεία και η καθυστερημένη φάση. Στην οξεία φάση, το αίμα έρχεται σε επαφή με μη ενδοθηλιακά κύτταρα και οδηγεί σε απελευθέρωση αναφυλοτοξινών οι οποίες ενεργοποιούνται από το σύστημα του συμπληρώματος προκαλώντας αύξηση στη ρυθμιστική ικανότητα προφλεγμονωδών κυτοκινών όπως είναι οι IL-1, IL-6 & TNF-alpha, ενισχύοντας την προσκόλληση των ουδετεροφίλων στα μυϊκά και στα ενδοθηλιακά κύτταρα (13). Η προσκόλληση των ουδετερόφιλων στα μυϊκά και

ενδοθηλιακά κύτταρα εμφανίζει συνεργική δράση και διεγείρει την παραγωγή άλλων κυτοκινών από μονοκύτταρα και από λευκοκύτταρα (IL-6 & IL-8) (13). Περαιτέρω, η επαναιμάτωση του μυοκαρδίου μετά από την εφαρμογή της εξωσωματικής κυκλοφορίας θα αυξήσει την ρυθμιστική ικανότητα των IL-1 και TNF- α από τα μικρό-αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα, προκαλώντας με τον τρόπο αυτό δυσλειτουργία του μυοκαρδίου (150). Ταυτόχρονα, παρατηρείται αναστολή της ενεργοποίησης των υποδοχέων τύπου Toll (TLRs) που μεσολαβούν σε μία κατάσταση ανοσοκαταστολής (151). Ακόμη, ο ανταγωνιστής του Συνδρόμου της Συστηματικής Φλεγμονώδους Αντίδρασης είναι το Σύνδρομο της Αντισταθμιστικής Αντιφλεγμονώδους Αντίδρασης (CARS) (152). Σε κατάσταση σοβαρού Συνδρόμου Συστηματικής Φλεγμονώδους Αντίδρασης προκαλείται οργανική δυσλειτουργία, ενώ στο Σύνδρομο Αντισταθμιστικής Φλεγμονώδους Αντίδρασης υπάρχει αναστολή της προσαρμοστικής ανοσίας και του αποπτωτικού συστήματος μέσω της παραγωγής αντιφλεγμονωδών κυτοκινών (για παράδειγμα IL-4 και IL-10). Η αντιφλεγμονώδης επιδείνωση οδηγεί σε ανοσοπαράλυση, σε τάση για λοίμωξη, καθώς και σε οργανική δυσλειτουργία (153). Αναφέρεται επίσης γενετική προδιάθεση που συσχετίζεται με την εκδήλωση τόσο του SIRS όσο και του CARS, και διατυπώθηκε η άποψη ότι η προαναφερόμενη προδιάθεση μπορεί να διεγερθεί μέσω οργανικής αντίδρασης σε ασθενείς με σοβαρούς τραυματισμούς (13).

Καθώς η εξωσωματική κυκλοφορία σχετίζεται με το SIRS και το CARS, οδηγώντας ταυτόχρονα σε κατάσταση φλεγμονής και ανοσοκαταστολής, θεωρείται αποδεκτό ότι θα μπορούσε να προδιαθέσει για διάδοση του καρκινικού όγκου (140). Δύο είναι οι πρωταρχικοί μηχανισμοί οι οποίοι δύνανται να συνεισφέρουν σε αυτή την προδιάθεση: η αιματογενής διάδοση των όγκων των κυττάρων από το αποθετήριο μέσω του αρτηριακού εγχυτήρα και την ανισορροπία της αναστολής των κυτταρικών όγκων από την ανοσία του ξενιστή.

Σύμφωνα με μία νεότερη ερευνητική μελέτη, η εξωσωματική κυκλοφορία σχετίζεται με το SIRS & με το CARS προκαλώντας ταυτοχρόνως φλεγμονή και ανοσοκαταστολή και θεωρείται ότι δυννητικά θα μπορούσε να συμβάλλει στη διασπορά των καρκινικών κυττάρων όταν εφαρμόζεται σε ασθενείς που χειρουργούνται ταυτόχρονα (simultaneous surgical procedure) για καρδιαγγειακή πάθηση και νεοπλασματική νόσο (140). Η αιματογενής διασπορά των καρκινικών κυττάρων από το αποθετήριο (reservoir) του αρτηριακού αίματος της εξωσωματικής κυκλοφορίας σε όλο το υπόλοιπο σώμα, ενώ και οι διαταραχές στο ανοσοποιητικό σύστημα λόγω της

καρδιοπνευμονικής παράκαμψης (cardiopulmonary by pass) , θεωρούνται ότι αποτελούν και τα δύο τους πρωταρχικούς μηχανισμούς για την διασπορά των νεοπλασματικών κυττάρων στους ιστούς εξαιτίας της χρήσεως της εξωσωματικής κυκλοφορίας.

Σε μία σχετικά πρόσφατη ερευνητική μελέτη μελετήθηκαν παράγοντες όπως η φλεγμονή , ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός , η αγγειογένεση , η αντοχή στο νευρο-ορμονικό stress , καθώς και η γονιδιωματική αστάθεια , προκειμένου να κατανοηθούν οι μηχανισμοί που οδηγούν σε εμφάνιση συνοσηρότητας ανάμεσα στις νεοπλασίες και στις καρδιοαγγειακές παθήσεις (154). Καθώς υφίσταται ήδη στην ιατρική η εποχή της εξατομικευμένης φροντίδας του ασθενούς , αναμένεται η χρησιμοποίηση νέων βιοδεικτών αναφορικά με την εκτίμηση της πρόγνωσης της νόσου, στα καρδιοαγγειακά νοσήματα αλλά και στον καρκίνο. Η μελέτη και η κατανόηση του ρόλου αυτών των νέων βιοδεικτών θεωρείται ότι μπορεί να συμβάλλουν περαιτέρω στην βελτίωση των θεραπευτικών μεθόδων που εφαρμόζονται στους ασθενείς με συνοσηρότητα καρκίνου και καρδιακού νοσήματος. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί το μονοκλωνικό αντίσωμα **Canakinumab** (πρόκειται για μονοκλωνικό αντίσωμα IL-1b) , το οποίο χορηγούμενο βελτίωσε την δευτερογενή πρόληψη ανάπτυξης σημαντικών καρδιοαγγειακών συμβάντων σε ασθενείς με αυξημένη την C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (hsCRP) ύστερα από έμφραγμα του μυοκαρδίου (IM) , ενώ παράλληλα μειώθηκαν και τα περιστατικά εκδήλωσης καρκίνου του πνεύμονα (155). Σύμφωνα με την μελέτη αυτή , το πιθανό όφελος που προκύπτει από την χορήγηση του φαρμάκου κατά της ανάπτυξης της νεοπλασίας , αποδίδεται σε μία πιθανή αντιφλεγμονώδη θεραπευτική παρέμβαση (155).

Επιπλέον, σύμφωνα με την σχετική διεθνή βιβλιογραφία, φαίνεται ότι δεν υφίσταται σημαντική αύξηση στη θνησιμότητα (mortality) ασθενών με νεοπλασματική νόσο οι οποίοι υποβλήθηκαν σε καρδιοαγγειακή χειρουργική επέμβαση με εφαρμογή εξωσωματικής κυκλοφορίας, είτε επρόκειτο για αιματολογικές κακοήθειες είτε για συμπαγείς όγκους (156). Παρόλα αυτά όμως, σε μία άλλη μεταγενέστερη μελέτη αναφέρεται ότι στους ασθενείς με καρδιακά νοσήματα, όταν αυτοί υποβάλλονται σε χειρουργικές επεμβάσεις καρδιάς, η νοσηρότητα σε αυτούς είναι αυξημένη (116). Θα πρέπει να αναφερθεί επίσης ότι στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις απαιτούνται, διεγχειρητικά, συνήθως υψηλότερα ποσοστά μετάγγισης αίματος από ότι σε άλλα χειρουργεία, ενώ μετεγχειρητικά μπορεί να παρατηρηθούν κολπική μαρμαρυγή,

πνευμονία, αυξημένη συχνότητα επαναδιασολήνωσης, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια ή ακόμη και σηψαιμία.

Αναφορικά με τη πιθανή αλληλεπίδραση που μπορεί να υπάρχει ανάμεσα στην εξωσωματική κυκλοφορία και στον καρκίνο, ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει μία αναδρομική μελέτη στην οποία συμμετείχαν 48009 ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε καρδιοχειρουργική επέμβαση λόγω στεφανιαίας νόσου (157). Από αυτούς 35795 ασθενείς χειρουργήθηκαν με εφαρμογή εξωσωματικής κυκλοφορίας και 12214 ασθενείς χειρουργήθηκαν χωρίς καρδιοπνευμονική παράκαμψη (cardiopulmonary bypass) (142). Στην στατιστική ανάλυση «εισήχθησαν» τελικά 43347 ασθενείς, εκ των οποίων 2960 ασθενείς (6.8%) διαγνώστηκαν με 3182 πρωτοπαθείς όγκους και η πλειονότητα από αυτούς ήταν άρρενες με μέση ηλικία διάγνωσης του καρκίνου τα 74 έτη (142). Οι πλέον συχνά εμφανιζόμενοι καρκίνοι που καταγράφηκαν ήταν προστάτης (25.2%), βρογχοπνευμονικός καρκίνος (15.0%), καρκίνος του παχέος εντέρου (14.1%) και ο καρκίνος της ουροδόχου κύστεως (8.2%) (142). Στο ερώτημα της συσχέτισης ανάμεσα στην ανάπτυξη της νεοπλασίας και της χρήσης της εξωσωματικής κυκλοφορίας, καταγράφηκε ότι ο κίνδυνος εκδήλωσης νεοπλασίας ήταν αναλογικά μεγαλύτερος στους ασθενείς που χειρουργήθηκαν για στεφανιαία νόσο με εξωσωματική κυκλοφορία σε σύγκριση με εκείνους στους οποίους δεν εφαρμόστηκε καρδιοπνευμονική παράκαμψη (cardiopulmonary bypass) – 7.2% versus 5.8% αντιστοίχως – χωρίς να υφίσταται στατιστικά σημαντική διαφορά (157). Σύμφωνα με τους Pinto et al., απαιτείται περισσότερη έρευνα προκειμένου να διαπιστωθεί εάν η παροδική ανοσοκαταστολή (immunosuppression) η οποία συνδυάζεται με την εφαρμογή της εξωσωματικής κυκλοφορίας προωθεί την περαιτέρω ανάπτυξη του όγκου, ο οποίος προϋπήρχε πριν από την εφαρμογή της καρδιοπνευμονικής παράκαμψης (cardiopulmonary bypass), καθώς και τη διασπορά των καρκινικών κυττάρων από την πρωτοπαθή εστία σε απώτερους ιστούς, με ιδιαίτερη έμφαση για το μελάνωμα του δέρματος και τον καρκίνο του πνεύμονα που στη συγκεκριμένη μελέτη φάνηκε να έχουν την μεγαλύτερη πιθανή επίπτωση στη διασπορά των καρκινικών κυττάρων με την εφαρμογή της εξωσωματικής κυκλοφορίας (142). Σε μία άλλη όμως ερευνητική μελέτη, η μακροχρόνια παρακολούθηση των ασθενών που συμμετείχαν σε αυτήν κατέδειξε ότι οι ασθενείς με προϋπάρχουσα ογκολογική νόσο και οι οποίοι υποβλήθηκαν σε καρδιοχειρουργική επέμβαση πριν από την έναρξη της αντινεοπλασματικής θεραπείας, δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στα ποσοστά υποτροπής της νεοπλασίας ή αυξημένης θνητότητας (mortality) σε σχέση με

εκείνους τους ασθενείς που είχαν τη νεοπλασία αλλά δεν υποβλήθηκαν σε χειρουργείο καρδιάς (158).

Η θεραπεία του καρκίνου στις περισσότερες των περιπτώσεων θα πρέπει να ξεκινάει το συντομότερο δυνατό μετά από τη διάγνωση της νεοπλασίας. Στους ασθενείς με συνοσηρότητα καρκίνου και καρδιοαγγειακής πάθησης όταν υπάρχει υψηλός κίνδυνος σοβαρών ανεπιθύμητων καρδιοαγγειακών επεισοδίων και επιπλοκών, τότε η καρδιοχειρουργική επέμβαση θα πρέπει να προηγείται της ογκολογικής θεραπείας (159). Επίσης, αναφορικά με τον ρόλο της εξωσωματικής κυκλοφορίας στην πορεία εξέλιξης μίας νεοπλασματικής νόσου, όταν η καρδιοπνευμονική παράκαμψη (cardiopulmonary bypass) εφαρμόζεται σε ασθενείς με προϋπάρχουσα νεοπλασία, αναφέρεται ότι η εξωσωματική κυκλοφορία δεν φαίνεται να συμβάλλει στην αύξηση της επιθετικότητας ή στην πρόωμη ή και στην αώτερη υποτροπή της νεοπλασματικής νόσου όταν ήδη έχει προηγηθεί αντικαρκινική θεραπεία (159). Ακόμη, η εφαρμογή της εξωσωματικής κυκλοφορίας όταν έχει ένδειξη άμεσης εφαρμογής σε επείγουσες καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, δεν φαίνεται να ελαττώνει τις πιθανότητες αποτελεσματικής θεραπείας σε ενεργείς νεοπλασίες (159). Παθολογικές καταστάσεις όπως είναι το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, η συμπτωματική καρδιακή βαλβιδική νόσος, η καρδιακή ανεπάρκεια καθώς και ο κίνδυνος ρήξης ανευρύσματος όπου και να εντοπίζεται αυτό ανατομικά, χρήζουν προτεραιότητας αντιμετώπισης πριν από την εφαρμογή της αντι-νεοπλασματικής θεραπείας.

Ένα επίσης θέμα το οποίο θα πρέπει να ληφθεί υπόψη είναι η ακτινοθεραπεία (radiotherapy) που εφαρμόζεται συνήθως μετεγχειρητικά στους ασθενείς με νεοπλασματική νόσο, διότι μπορεί να οδηγήσει σε βλάβες ειδικά στο μυοκάρδιο. Επιπλέον, η χημειοθεραπεία και η ανοσοθεραπεία είναι πιθανόν να επιφέρουν καρδιοτοξικότητα ή αυτοάνοση μυοκαρδίτιδα αλλοιώνοντας το αποτέλεσμα των καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων.

Επίσης, σε μία ερευνητική μελέτη παρατηρήθηκε ότι σε ασθενείς με νεοπλασία προχωρημένου σταδίου στους οποίους εφαρμόστηκε εξωσωματική κυκλοφορία, αυτοί εμφάνισαν ταχεία εξέλιξη της νεοπλασματικής νόσου (160). Ωστόσο η θνησιμότητα των ασθενών αυτών σε σύγκριση με ασθενείς που ακολούθησαν παρηγορητικές θεραπείες ήταν παρόμοια, και συνεπώς η ταχεία εξέλιξη της καρκινικής νόσου μπορεί και να μην συσχετιζόταν με την εφαρμογή της εξωσωματικής κυκλοφορίας αυτής καθ' αυτής. Ταυτόχρονα θα πρέπει να αναφερθεί ότι δεν καταγράφηκε στατιστικά

σημαντική διαφορά στα ποσοστά επιβίωσης ασθενών που υποβλήθηκαν σε καρδιοαγγειακή επέμβαση και είχαν αντιμετωπίσει καρκινική νόσο δέκα ή και περισσότερα χρόνια προηγουμένως, σε σύγκριση με ασθενείς που υποβλήθηκαν σε καρδιοαγγειακή χειρουργική επέμβαση χωρίς να έχουν αντιμετωπίσει νεοπλασματική νόσο στο παρελθόν.

Στη σχετική διεθνή βιβλιογραφία τίθεται επιπλέον το ερώτημα εάν οι ασθενείς με καρκίνο που χρειάζεται να υποβληθούν σε καρδιοαγγειακή επέμβαση υπό καρδιοπνευμονική παράκαμψη (cardiopulmonary bypass), εμφανίζουν αυξημένη νοσηρότητα (morbidity) και υποτροπή του καρκίνου (138). Φαίνεται ότι ο χρόνος που μεσολαβεί ανάμεσα στη διάγνωση του καρκίνου και στην καρδιοαγγειακή επέμβαση διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην επιβίωση των ασθενών, με τα καλύτερα αποτελέσματα να καταγράφονται όταν η κακοήθεια είχε διαγνωστεί για τουλάχιστον δύο χρόνια πριν από το καρδιοαγγειακό χειρουργείο (138). Υπάρχουν όμως και φορές όπου εξαιτίας μίας επείγουσας καταστάσεως οι ασθενείς χειρουργούνται ταυτόχρονα για τον καρκίνο και για το καρδιοαγγειακό νόσημα, ενώ μπορεί να υπάρξει αυξημένος κίνδυνος πνευμονικού οιδήματος λόγω εξωσωματικής κυκλοφορίας και αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας εξαιτίας της ηπαρίνης που χορηγείται στον ασθενή πριν αυτός συνδεθεί με το κύκλωμα της εξωσωματικής κυκλοφορίας (161).

Παρά το γεγονός ότι κάτι τέτοιο είναι εφικτό, το όφελος της συνδυασμένης χειρουργικής επέμβασης εξακολουθεί να είναι αμφιλεγόμενο καθώς υπάρχει αυξημένος κίνδυνος πνευμονικού οιδήματος από την εξωσωματική κυκλοφορία και αιμορραγίας λόγω της ηπαρινοποίησης που απαιτείται από την καρδιοαγγειακή επέμβαση.

Θα παρατεθούν επίσης πληροφορίες από την σχετική διεθνή βιβλιογραφία για την εξωσωματική κυκλοφορία και τα διάφορα είδη νεοπλασιών στα οποία εφαρμόζεται όταν υπάρχει συνοσηρότητα νεοπλασίας και καρδιοαγγειακής πάθησης. Συγκεκριμένα, οι πλέον συχνοί τύποι καρκίνου που μπορεί να συνυπάρχουν με καρδιοαγγειακή πάθηση είναι ο καρκίνος του πνεύμονα, ο καρκίνος του νεφρού, ο καρκίνος του πεπτικού συστήματος και ο αιματολογικός καρκίνος.

Συγκεκριμένα για τον καρκίνο του πνεύμονα διατυπώθηκε η άποψη ότι η εφαρμογή καρδιοπνευμονικής παράκαμψης (cardiopulmonary bypass) για ταυτόχρονη χειρουργική αντιμετώπιση καρδιοαγγειακής πάθησης και καρκίνου του πνεύμονα (concomitant or combined heart disease and lung cancer), συνεπάγεται ευνοϊκή μακρόχρονη επιβίωση για τον ασθενή όταν πρόκειται για Μη-Μικροκυτταρικό

Καρκίνο του Πνεύμονα (Non-Small Cell Lung Cancer / NSCLC) ο οποίος είναι τοπικά προχωρημένος και η συνδυαστική χειρουργική επέμβαση για τα δύο νοσήματα υπήρξε προγραμματισμένη και με καλά σχεδιασμένο το πλάνο του χειρουργείου (162). Όταν η χρήση της εξωσωματικής κυκλοφορίας δεν είναι προγραμματισμένη και το προαναφερόμενο χειρουργείο συνδυαστικού τύπου γίνεται κάτω από τις συνθήκες του επειγόντος, τότε η πρόγνωση δεν είναι καλή με επιδεινούμενα τα ποσοστά επιβίωσης (162).

Αναφορικά με τις κακοήθειες του ουροποιογεννητικού συστήματος, οι νεοπλασίες του νεφρού και του φλοιού των επινεφριδίων είναι ιδιαίτερα επιθετικές και αντιμετωπίζονται χειρουργικά συνήθως με χρησιμοποίηση εξωσωματικής κυκλοφορίας καθώς επηρεάζουν την λειτουργικότητα του δεξιού κόλπου με μεταφορά θρόμβων σε αυτόν. Σε μία ερευνητική μελέτη συμπεριλαμβάνονται 362 ασθενείς εκ των οποίων 227 χειρουργήθηκαν με εξωσωματική κυκλοφορία και 135 χωρίς εξωσωματική κυκλοφορία, υποβλήθηκαν δε σε νεφρεκτομή και σε θρομβεκτομή επιπέδου III ή IV (163). Στη θρομβεκτομή επιπέδου III (Level III) σημαίνει ότι ο όγκος διηθεί ενδοηπατικούς κλάδους της κάτω κοίλης φλέβας (IVC: Inferior Vena Cava) κάτω από το διάφραγμα, ενώ θρομβεκτομή επιπέδου IV (Level IV) υποδηλώνει επέκταση του θρόμβου στην κάτω κοίλη φλέβα πάνω από το διάφραγμα ή / και προς τον δεξιό κόλπο (163). Στη συγκεκριμένη ερευνητική μελέτη τονίζεται ότι οι ασθενείς που χειρουργήθηκαν με χρήση εξωσωματικής κυκλοφορίας δεν εμφάνισαν στατιστική σημαντική διαφορά στη μετεγχειρητική τους επιβίωση σε σύγκριση με τους ασθενείς οι οποίοι χειρουργήθηκαν χωρίς την εφαρμογή καρδιοπνευμονικής παράκαμψης (cardiopulmonary bypass /CBP) (163). Παράλληλα, σε μία άλλη ερευνητική μελέτη εξετάστηκαν εννέα (9) περιπτώσεις νεφρικών και επινεφριδιακών όγκων οι οποίοι διηθούσαν τον δεξιό κόλπο της καρδιάς μέσω της κάτω κοίλης φλέβας και χειρουργήθηκαν με εφαρμογή CBP (164). Το συμπέρασμα είναι ότι η κακή πρόγνωση, ακόμη και αν ληφθεί υπόψη πιθανή δυσμενής επίπτωση από την εφαρμογή της εξωσωματικής κυκλοφορίας στη διασπορά καρκινικών κυττάρων σε απώτερους υγιείς ιστούς, δεν φαίνεται να συσχετίζεται ή να επηρεάζεται ούτε από τον τύπο της νεοπλασίας ή από την εξωσωματική κυκλοφορία (164).

Αναφορικά με τη συσχέτιση εξωσωματικής κυκλοφορίας και καρκίνου του παχέος εντέρου, φαίνεται ότι δεν προσδιορίζεται αιτιώδης σχέση ανάμεσα στη χρησιμοποίηση της CBP και στον καρκίνο του παχέος εντέρου με επίπτωση στην επιβίωση του ασθενούς (165). Η μελέτη αυτή συνέκρινε την κλινική έκβαση ασθενών

με καρκίνο του παχέος εντέρου που υποβλήθηκαν σε καρδιοχειρουργική επέμβαση χρησιμοποιώντας καρδιοπνευμονική παράκαμψη (cardiopulmonary bypass), σε σύγκριση με ασθενείς που δεν υποβλήθηκαν σε καρδιοαγγειακό χειρουργείο (165). Μελετήθηκε το 5-ετές ποσοστό επιβίωσης ανάμεσα στις δύο (2) ομάδες και βρέθηκε ότι ήταν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερο για τους ασθενείς οι οποίοι χειρουργήθηκαν με εξωσωματική κυκλοφορία, συγκεκριμένα 34% versus 71% ($p < 0.005$) (165). Από τους επτά (7) ασθενείς της μελέτης που χειρουργήθηκαν υπό εξωσωματική κυκλοφορία δύο (2) επιβίωσαν για δέκα-οκτώ (18) μήνες, εκ των οποίων ο ένας είχε μεταστάσεις στο ήπαρ και ο άλλος εμφάνισε τοπική υποτροπή του καρκίνου στον πρωκτό (165). Η έρευνα αυτή υποστηρίζει ότι απαιτείται περισσότερη μελέτη προκειμένου να τεκμηριωθεί και να αιτιολογηθεί η συσχέτιση ανάμεσα στη πτώση του 5-ετούς ποσοστού επιβίωσης και στην εφαρμογή CBP επί εδάφους νεοπλασματικής νόσου (165).

Ως προς τον αιματολογικό καρκίνο, η ερευνητική μελέτη των Plumereau et al., κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η χρήση της εξωσωματικής κυκλοφορίας δεν αυξάνει την long-term θνησιμότητα (morbidity) όταν η καρδιοπνευμονική παράκαμψη (cardiopulmonary bypass) εφαρμόζεται επί εδάφους αιματολογικής νεοπλασίας. Υποστηρίχθηκε ότι η καρδιοχειρουργική επέμβαση που πραγματοποιείται με εξωσωματική κυκλοφορία δεν φαίνεται να προκαλεί περαιτέρω εξέλιξη της ήδη υφισταμένης αιματολογικής κακοήθειας σε μία πλέον εξελικτική και επικίνδυνη μορφή (143). Οι συγγραφείς θεωρούν ότι η χρησιμοποίηση ειδικών φίλτρων που επιδρούν στα λευκοκύτταρα μετριάζοντας την φλεγμονή, καθώς και τεχνικές προστασίας των κυττάρων κατά την διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης που πραγματοποιείται υπό εξωσωματική κυκλοφορία, επιδρούν ευεργετικά αναστέλλοντας την εξέλιξη της αιματολογικής κακοήθειας (143).

Αναφέρεται επίσης ότι το θέμα της χρησιμοποίησης των φίλτρων έχει συζητηθεί στη σχετική διεθνή βιβλιογραφία ήδη από το 2012 (5). Διατυπώθηκε η άποψη της εφαρμογής φίλτρων, που εγκλωβίζουν τα καρκινικά κύτταρα, τόσο σε συσκευές καρδιοπνευμονικής παράκαμψης όσο και σε συσκευές και σε συσκευές αιμοκάθαρσης, υπό την προϋπόθεση ότι δεν τίθεται θέμα βιοσυμβατότητας (5). Υποστηρίζεται πως η παρεμπόδιση της εισόδου των νεοπλασματικών κυττάρων στην αιματική κυκλοφορία, λόγω των φίλτρων, πυροδοτεί αύξηση των NK (Natural Killers) και T – λεμφοκυττάρων, δηλαδή ενίσχυση του ανοσοποιητικού συστήματος, με ταυτόχρονη ελάττωση του αριθμού των καρκινικών κυττάρων (5). Μία επιπλέον μελέτη αναφέρει

ότι η διαλυτική μεμβράνη στη συσκευή της αιμοκάθαρσης αποτρέπει έστω και μερικά τη διασπορά των καρκινικών κυττάρων στην αιματική κυκλοφορία, γεγονός που θα μπορούσε να εφαρμοστεί και με τα φίλτρα της εξωσωματική κυκλοφορίας (6). Το «μπλοκάρισμα» των νεοπλασματικών κυττάρων ώστε αυτά να μην εισέλθουν στο αίμα, συμβαίνει στους περιφερικούς λεμφαδένες και στο μικρό-περιβάλλον του ίδιου του όγκου, αυξάνοντας περαιτέρω, έστω και σε σχετικό βαθμό, τον αριθμό των στοιχείων του ανοσοποιητικού συστήματος ως προς τον αριθμό των καρκινικών κυττάρων.

Εκτός από τις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις ή καρδιοπνευμονική παράκαμψη εφαρμόζεται ήδη από το 2013 και σε εκτεταμένα χειρουργία αφαίρεσης μεταστατικών όγκων από το ηπατικό παρέγχυμα (166). Η εφαρμογή της EK ήταν καλά ανεκτή και ασφαλής στους τέσσερις ασθενείς οι οποίοι συμμετείχαν στη μελέτη, ενώ ταυτόχρονα παρατηρήθηκε δραστική ελάττωση στη συγκέντρωση των CK+ κυττάρων (166).

Επίσης, αναφορικά με τη συνοσηρότητα καρδιακού νοσήματος και καρκίνου του πνεύμονα όπου στη χειρουργική τους αντιμετώπιση εφαρμόζεται η καρδιοπνευμονική παράκαμψη, είτε τα δύο νοσήματα αντιμετωπίζονται χειρουργικά στην ίδια επέμβαση (combined surgical procedure) είτε σε διαφορετικές χειρουργικές επεμβάσεις (staged surgical procedure) με την καρδιακή πάθηση συνήθως να προηγείται της ογκολογικής, αναφέρονται τα παρακάτω: i) Απαιτείται λεπτομερής προεγχειρητικός έλεγχος της αναπνευστικής λειτουργίας του υποψηφίου για επέμβαση ασθενούς, ειδικά όταν ο ιστολογικός τύπος της νεοπλασίας είναι το πλακώδες καρκίνωμα (squamous cell carcinoma) για το οποίο παρατηρείται αυξημένη μετεγχειρητική θνητότητα, ii) Υπάρχει σαφής προτίμηση στην χειρουργική επέμβαση της λοβεκτομής, όπου είναι εφικτό, καθότι ο συγκεκριμένος τύπος επέμβασης συνδυάζεται με χαμηλότερη θνησιμότητα, iii) Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε συνδυαστικού τύπου χειρουργείο (αορτο-στεφανιαία παράκαμψη + πλακώδης τύπος καρκίνου του πνεύμονα σταδίου pT1 ή pT2+ λοβεκτομή) παρουσιάζουν μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης μετεγχειρητικών επιπλοκών, οι οποίες όμως δεν οφείλονται στην επίδραση της εξωσωματικής κυκλοφορίας ή στο είδος της καρδιοχειρουργικής επέμβασης, iv) Για στάδια καρκίνου του πνεύμονα μεγαλύτερα του pT2 δεν υπάρχουν επαρκή βιβλιογραφικά δεδομένα ώστε να διατυπωθούν οδηγίες για την πλέον ενδεικνύομενη (optimal) χειρουργική αντιμετώπιση στους συγκεκριμένους ασθενείς, v) Οι ασθενείς άρρενος φύλου με συνοσηρότητα καρκίνου του πνεύμονα και καρδιακής πάθησης εμφανίζουν τάση για αυξημένο ποσοστό εμφάνισης μετεγχειρητικών επιπλοκών.

Επίσης, στη συνοσηρότητα καρδιακού νοσήματος και καρκίνου του πνεύμονα, σύμφωνα με την εργασία (Systematic Review and Meta – analysis) των Bablekos et al., δε φαίνεται η εφαρμογή καρδιοπνευμονικής παράκαμψης (cardiopulmonary bypass) στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις να συμβάλλει στη διασπορά καρκινικών κυττάρων από την πρωτοπαθή εστία σε άλλους υγιείς ιστούς (7).

Στα τελευταία 4 έτη αναφέρεται, σε πειραματικό στάδιο, στη σχετική διεθνή βιβλιογραφία, η ανάπτυξη συστήματος ανίχνευσης καρκινικών κυττάρων στη μικροτριχοειδική κυκλοφορία με τη χρήση ειδικής μαγνητικής μικροσυσκευής (magnetic chip), η οποία εντάσσεται στο σύστημα της εξωσωματικής κυκλοφορίας. Τονίζεται η λειτουργική σταθερότητα του συστήματος και η βιοσυμβατότητά του με τους ιστούς χωρίς να εμφανίζεται οποιαδήποτε μη αντιστρεπτή βλάβη σε αυτούς (167).

Συμπερασματικά, φαίνεται ότι η επιβίωση των ασθενών με νεοπλασία οι οποίοι υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργική επέμβαση με χρήση καρδιοπνευμονικής παράκαμψης (**cardiopulmonary bypass / CBP**), εξαρτάται περισσότερο από την εξέλιξη του ίδιου του όγκου παρά από το χειρουργείο για την καρδιοαγγειακή νόσο. Ακόμη, από όλα όσα προαναφέρθηκαν, φαίνεται ότι η εξωσωματική κυκλοφορία δεν αποτελεί αιτία επιδείνωσης της καρκινικής νόσου σε πλέον επιθετική μορφή. Η τοποθέτηση φίλτρων για τα λευκά αιμοσφαίρια και οι τεχνικές της κυτταρικής προστασίας που μπορεί να εφαρμοστούν κατά την **CBP**, ελαττώνουν τον πιθανό κίνδυνο διασποράς καρκινικών κυττάρων στην αιματική κυκλοφορία με συνεπαγόμενη την εμφάνιση μεταστάσεων σε απώτερους υγιείς ιστούς, ιδιαίτερα στις αιματολογικές κακοήθειες και στον καρκίνο του πνεύμονα ο οποίος αποτελεί μία από τις πλέον συχνά εμφανιζόμενες κακοήθειες. Θα πρέπει επίσης να αναφερθεί ότι στους ασθενείς με ογκολογικές παθήσεις, τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν σε αυτούς την πιο συχνή αιτία θανάτου μη καρκινικής αιτιολογίας.

Βιβλιογραφία

1. Μπουγιούκας Γ, Δρόσος Γ. Η Εξωσωματική Κυκλοφορία. University Studio Press. 1991.
2. Anastasiadis K, Murkin J, Antonitsis P, Bauer A, Ranucci M, Gygax E, et al. Use of minimal invasive extracorporeal circulation in cardiac surgery: principles, definitions and potential benefits. A position paper from the Minimal invasive Extra-Corporeal Technologies international Society (MiECTiS). Interactive cardiovascular and thoracic surgery. 2016: p. 22(5), 647-662.
3. Jäämaa-Holmberg S, Salmela B, Lemström K, Pukkala E, Lommi J. Cancer incidence and mortality after heart transplantation—A population-based national cohort study.. Acta Oncologica. 2019: p. 58(6), 859-863.
4. Ben-Ari A, Benarroch F, Sela Y, Margalit D. Risk factors for the development of medical stress syndrome following surgical intervention. Journal of pediatric surgery. 2020: p. 55(9), 1685-1690.
5. Ricci SB. Therapeutic possibilities of techniques of extracorporeal blood circulation in oncology. Medical hypotheses. 2012: p. 78(1), 1-3.
6. Ricci SB, Garbagnati F. Is it possible to block the cancer cells in circulating blood by extracorporeal circulation? Implications of the immune system and other factors. Open Journal of Immunology. 2013.
7. Bablekos GD, Analitis A, Michaelides SA, Charalabopoulos KA, Tzonou A. Management and postoperative outcome in primary lung cancer and heart disease co-morbidity: a systematic review and meta-analysis. Annals of translational medicine. 2016: p. 4(11).
8. WHO. Global Health Estimates: Life expectancy and leading causes of death and disability. 2019.
9. Zaorsky NG, Churilla TM, Egleston BL, Fisher SG, Ridge JA, Horwitz EM, et al. Causes of death among cancer patients. Annals of oncology. 2017: p. 28(2), 400-407.
10. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics. CA: a cancer journal for clinicians. 2016: p. 66(1), 7-30.
11. Babiker HM, McBride A, Newton M, Boehmer LM, Drucker AG, Gowan M, et al. Cardiotoxic effects of chemotherapy: a review of both cytotoxic and molecular targeted oncology therapies and their effect on the cardiovascular system. Critical reviews in oncology/hematology. 2018: p. 126, 186-200.
12. Gravlee GP. Cardiopulmonary bypass: principles and practice.. Lippincott Williams & Wilkins. 2008.

13. Gentile LF, Cuenca AG, Efron PA, Ang D, McKinley BA, Moldawer LL, et al. Persistent inflammation and immunosuppression: a common syndrome and new horizon for surgical intensive care.. *The journal of trauma and acute care surgery*. 2012: p. 72(6), 1491.
14. Évora PRB, Albuquerque AAS, Nadai TRD, Mente ED, Sankarankuty AK, & CeSO. The cardiopulmonary bypass and cancer dissemination puzzle1. *Acta cirurgica brasileira*. 2018: p. 33, 1037-1042.
15. Azpitarte J. Cardiac surgery in the cancer patient. *Rev Española Cardiol*. 2008: p. 61:349-51.
16. Mongero LB, Beck JR. *On bypass: advanced perfusion techniques*. Springer Science & Business Media. 2008.
17. Αργυριάδου Ε. Εξωσωματική κυκλοφορία. Θέματα αναισθησιολογίας και εντατικής ιατρικής, 2014.
18. Weiss WA, Bailey CP. Extracorporeal circulation in cardiac surgery. *Anesthesia & Analgesia*. 1960: p. 39(5), 438-450.
19. Culotta CA. Respiration and the lavoisier tradition: theory and modification, 1777-1850. *Transactions of the American Philosophical Society*. 1972: p. 62(3), 3-41.
20. Clowes Jr GHA. *Bypass of the heart and lungs with an extracorporeal circulation* Philadelphia: Saunders: Surgery of the chest. 2nd ed.; 1969.
21. Utley JR. Early development of cardiopulmonary bypass. *Perfusion*. 1986: p. 1(1), 1-14.
22. Litwak RS. The growth of cardiac surgery: historical notes. *Cardiovascular clinic*. 1971: p. 3(2), 5-50.
23. Boettcher W, Merkle F, Weitkemper HH. History of extracorporeal circulation: the conceptional and developmental period. *The Journal of extra-corporeal technology*. 2003: p. 35(3), 172-183.
24. Johnson SL. *The history of cardiac surgery, 1896-1955*: Johns Hopkins University Press; 1970.
25. Bordley J, Harvey AM. *Two centuries of American medicine, 1776-1976*; 1976.
26. Howell WH, Holt E. Two new factors in blood coagulation—heparin and pro-antithrombin. *American Journal of Physiology-Legacy Content*. 1918: p. 47(3), 328-341.
27. Gibbon Jr JH, Hill JD. The development of the first successful heart-lung machine. *The Annals of thoracic surgery*. 1982: p. 34(3), 337-341.

28. Stoney WS. Evolution of cardiopulmonary bypass. *Circulation*. 2009: p. 119(21), 2844-2853.
29. Jiménez JNG. *Cirugía cardiovascular y trasplantología: apuntes históricos*: Editorial Ciencias Médicas; 2012.
30. Arrowsmith JE. The neuroprotective effects of remacemide hydrochloride in patients undergoing elective coronary artery bypass surgery. London : University College; 2001.
31. Rimmer L, Fok M, Bashir M. The history of deep hypothermic circulatory arrest in thoracic aortic surgery. *Aorta*. 2014: p. 2(04), 129-134.
32. Gott VL. Lillehei, Lewis, and Wangenstein: the right mix for giant achievements in cardiac surgery. *The Annals of thorac*. 2005.
33. Kirklin J, DuShane J, Patrick R, Donald D, Hetzel P, Harshbarger H, et al. Intracardiac surgery with the aid of a mechanical pump-oxygenator system (gibbon type): report of eight cases. In *Proceedings of the staff meetings*; 1955: Mayo Clinic. p. Vol. 30, No. 10, pp. 201-206.
34. Loubon CO, Hinojal YC, Carreras EF, Nuñez GL, Peláez PP, Sáez MB, et al. Extracorporeal circulation in cardiac surgery inflammatory response, controversies and future directions.. *International Archives of Medicine*. 2015: p. 8.
35. Gomes WJ, SJC, Buffolo E. 50 anos de circulação extracorpórea no Brasil: Hugo J. Felipozzi, o pioneiro da circulação extracorpórea no Brasil.. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*. 2005: p. 20(4), iii-viii.
36. Braille DM, Godoy MFD. História da cirurgia cardíaca no mundo.. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*. 2012: p. 27(1), 125-136.
37. Costa IAD. História da cirurgia cardíaca brasileira. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*. 1998: p. 13, 1-7.
38. Hammon JW. Extracorporeal circulation: the response of humoral and cellular elements of blood to extracorporeal circulation. *Cardiac surgery in the adult*. 2008: p. 370-389.
39. Μημήκος , Στρογγύλη , Καραπαναγιωτίδης. Η εξέλιξη των ογκοζωντών της εξωσωματικής κυκλοφορίας. *Ελληνικό Περιοδικό Νοσηλευτικής Επιστήμης*. 2019: p. 12(4): 13-23.
40. Hessel EA, Edmunds LH. *Circulation: Perfusion Systems*. Cardiac surgery in the adult. 2003: p. 317-338.

41. Pearson DT. Gas exchange: bubble and membrane oxygenators. In *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery* ; 1990. p. Vol. 2, No. 4, pp. 313-319.
42. Blauth CI, Smith PL, Arnold JV, Jagoe JR, Wootton R, Taylor KM, et al. Influence of oxygenator type on the prevalence and extent of microembolic retinal ischemia during cardiopulmonary bypass: assessment by digital image analysis. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1990: p. 99(1), 61-69.
43. Geissler HJ, Allen SJ, Mehlhorn U, Davis KL, de Vivie ER. Cooling gradients and formation of gaseous microemboli with cardiopulmonary bypass: an echocardiographic study. *The Annals of thoracic surgery*. 1997: p. 64(1), 100-104.
44. Leschinsky BM, Itkin GP, Zimin NK. Centrifugal blood pumps—a brief analysis: development of new designs. *Perfusion*. 1991: p. 6(2), 115-121.
45. Chapman J, Adams M, Geha AS. Hemodynamic response to pumpless extracorporeal membrane oxygenation. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1990: p. 99(4), 741-750.
46. Boldt J. Volume therapy in cardiac surgery: does the kind of fluid matter? *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 1999: p. 13(6), 752-763.
47. Weinstein GS. Left hemispheric strokes in coronary surgery: implications for end-hole aortic cannulas. *The Annals of thoracic surgery*. 2001: p. 71(1), 128-132.
48. Stoney WS, Alford Jr WC, Burrus GR, Glassford Jr DM, Thomas Jr CS. Air embolism and other accidents using pump oxygenators. *The Annals of thoracic surgery*. 1980: p. 29(4), 336-340.
49. Joffe D, Silvay G. The use of microfiltration in cardiopulmonary bypass. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 1994: p. 8(6), 685-692.
50. Brown WR, Moody DM, Challa VR, Stump DA, Hammon JW. Longer duration of cardiopulmonary bypass is associated with greater numbers of cerebral microemboli. *Stroke*. 2000: p. 31(3), 707-713.
51. Downing SW, Edmunds Jr LH. Release of vasoactive substances during cardiopulmonary bypass. *The Annals of thoracic surgery*. 1992: p. 54(6), 1236-1243.
52. Cook DJ. Optimal conditions for cardiopulmonary bypass. In *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* ; 2001: Sage Publications. p. Vol. 5, No. 4, pp. 265-272.
53. Bain WH. *Measurement and monitoring for cardiopulmonary bypass* London: Chapman Hall Medical; 1986.

54. Pruitt KM, Stroud RM, Scott JW. Blood damage in the heart-lung machine. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. 1971: p. 137(2), 714-718.
55. Ekroth R, Thompson RJ, Lincoln C, Scallan M, Rossi R, Tsang V. Elective deep hypothermia with total circulatory arrest: changes in plasma creatine kinase BB, blood glucose, and clinical variables. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1989: p. 97(1), 30-35.
56. Nolan SP, Zacour R, Dammann JF. Reflections on the evolution of cardiopulmonary bypass. *The Annals of thoracic surgery*. 1997: p. 64(5), 1540-1543.
57. Cooley DA, Frazier OH. The past 50 years of cardiovascular surgery. *Circulation*. 2000: p. 102 (suppl_4).
58. Paparella D, Yau TM, Young E. Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update.. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2002: p. 21(2), 232-244.
59. Casati V, Gerli C, Franco A, Della Valle P, Benussi S, Alfieri O., et al. Activation of Coagulation and Fibrinolysis during Coronary Surgery: On-pump versus Off-pump Techniques. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2001: p. 95(5), 1103-1109.
60. Tárnok A, Bocsi J, Rössler H, Schlykow V, Schneider P, Hamsch J. Low degree of activation of circulating neutrophils determined by flow cytometry during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Cytometry: The Journal of the International Society for Analytical Cytology*. 2001: p. 46(1), 41-49.
61. Toft P, Nielsen CH, Tønnesen E, Hansen TG, Hokland M. Changes in adhesion molecule expression and oxidative burst activity of granulocytes and monocytes during open-heart surgery with cardiopulmonary bypass compared with abdominal surgery.. *European journal of anaesthesiology*. 1998: p. 15(3), 345-353.
62. Menasché P. The systemic factor: the comparative roles of cardiopulmonary bypass and off-pump surgery in the genesis of patient injury during and following cardiac surgery. *The Annals of thoracic surgery*. 2001: p. 72(6), S2260-S2265.
63. Puskas JD, Williams H, W, Duke PG, Staples JR, Glas KE, et al. Off-pump coronary artery bypass grafting provides complete revascularization with reduced myocardial injury, transfusion requirements, and length of stay: a prospective randomized comparison of two hundred unselected patients undergoing off-pump versus co. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2003: p. 125(4), 797-808.
64. Kouchoukos NT, Blackstone EH, Hanley FL, Kirklin JK. *Kirklin / Barratt-Boyes Cardiac Surgery E-Book*. Elsevier Health Sciences. 2012: p. 52.

65. Kirklin JK, Westaby S, Blackstone EH, Kirklin JW, Chenoweth DE, Pacifico AD. Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1983: p. 86(6), 845-857.
66. Martin RR, Dewitz TS, McIntire LV. Alterations in leukocyte structure and function due to mechanical trauma. In *Quantitative cardiovascular studies: clinical and research applications of engineering principles*. Baltimore: University Park Press ; 1979. p. , p 419-454.
67. Solen KA, Whiffen JD, Lightfoot EN. The effect of shear, specific surface, and air interface on the development of blood emboli and hemolysis. *Journal of biomedical materials research*. 1978: p. 12(3), 381-399.
68. De Jong JCF, Ten Duis HJ, Sibinga CTS, Wildevuur CR. Hematologic aspects of cardiomy suction in cardiac operations. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgeon*. 1980: p. 79(2), 227-236.
69. Vazquez R, Larson DF. Plasma protein denaturation with graded heat exposure. *Perfusion*. 2013: p. 28(6), 557-559.
70. Yeboah ED, Petrie A, Pead JL. Acute renal failure and open heart surgery. *Br Med J*. 1972: p. 1(5797), 415-418.
71. Etheredge EE, Levitin H, Nakamura K, Glenn WW. Effect of mannitol on renal function during open-heart surgery. *Annals of surgery*. 1965: p. 161(1), 53.
72. Smith PC, Newman S,EP, Treasure T, Joseph P, Schneidau A, Harrison MG. Cerebral consequences of cardiopulmonary bypass. *The Lancet*. 1986: p. 327(8485), 823-825.
73. Gardner TJ, Horneffer PJ, Gott VL, Watkins Jr L, Baumgartner WA, Borkon AM, et al. Coronary artery bypass grafting in women. A ten-year perspective. *Annals of surgery*. 1985: p. 201(6), 780.
74. Shaw PJ, Bates D, Cartlidge NE, Heaviside D, French JM, Julian DG, et al. Neurological complications of coronary artery bypass graft surgery: six month follow-up study. *Br Med J*. 1986: p. 293(6540), 165-167.
75. Theologou S, Giakoumidakis K, Charitos C. Perioperative predictors of delirium and incidence factors in adult patients post cardiac surgery. *Pragmatic and observational research*. 2018: p. 9, 11.
76. Javid H, Tufo HM, Najafi H, Dye WS, Hunter JA, Julian OC. Neurological abnormalities following open-heart surgery. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgeon*. 1969: p. 58(4), 502-509.

77. Dubin WR, Field HL, Gastfriend DR. Postcardiotomy delirium: a critical review. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1979; p. 77(4), 586-594.
78. Venn GE, Patel RL, Chambers DJ. Cardiopulmonary bypass: perioperative cerebral blood flow and postoperative cognitive deficit. *The Annals of thoracic surgery*. 1995; p. 59(5), 1331-1335.
79. Parker FB, Marvasti MA, Bove EL. Neurologic complications following coronary artery bypass. The role of atherosclerotic emboli. *The Thoracic and cardiovascular surgeon*. 1985; p. 33(04), 207-209.
80. Mills NL, Ochsner JL. Massive air embolism during cardiopulmonary bypass. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1980; p. 80(5), 708-717.
81. Breuer AC, Furlan AJ, Hanson MR, Lederman RJ, Loop FD, Cosgrove DM., et al. Neurologic complications of open heart surgery. Computer-assisted analysis of 531 patients. *Cleveland Clinic Quarterly*. 1981; p. 48(1), 205-206.
82. Henriksen L. Evidence suggestive of diffuse brain damage following cardiac operations. *The Lancet*. 1984; p. 323(8381), 816-820.
83. Gisvold SE, Steen PA. Drug therapy in brain ischaemia. *British journal of anaesthesia*. 1985; p. 57(1), 96-109.
84. Ginsberg MD, Welsh FA, Budd WW. Deleterious effect of glucose pretreatment on recovery from diffuse cerebral ischemia in the cat. I. Local cerebral blood flow and glucose utilization. *Stroke*. 1980; p. 11(4), 347-354.
85. Murugan NJ. Differentiation of Malignant Compared to Non-Malignant Cells by Their Bio-Photon Emissions May Only Require a Specific Filter around 500 nm. *J Cancer Sci Ther* 8. 2016; p. 170-171.
86. Manzo C. Cancerogenesis and polymyalgia rheumatica. *J Carcinog Mutagen*. 2016; p. 7(3), 268.
87. Malshe AG. Hydrogen ion/Proton Dynamics: A Possible Therapeutic Approach in Malignancy Treatment. *J Clin Exp Oncol*. 2016; p. 5(1).
88. Sellem DB, Waissi W, Dormishian M, Bund C, Dietemann JL. Predictive Value of 1 Month Postoperative MRSI and FDG-PET Evaluations of Glioblastomas. *OMICS J Radiol*. 2016; p. 5(220), 2.
89. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2021; p. 71(3), 209-249.

90. Shapiro CL. MD Cancer Survivorship. *n engl j med*. 2018: p. 379; 25.
91. WHO. iarc. [Online].; 2020. Available from:
<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/300-greece-fact-sheets.pdf>.
92. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. GLOBOCAN 2008, Cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No. 10. Lyon.; 2008.
93. Eble JN, Tavassoli FA, Devilee P. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs: IARC; 2003.
94. Nelen V. Epidemiology of prostate cancer. *Prostate cance*. 2007: p. 1-8.
95. von Eschenbach AC. The biologic dilemma of early carcinoma of the prostate. *Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 1996: p. 78(2), 326-329.
96. Montuenga LM, Mulshine JL. New molecular strategies for early lung cancer detection. *Cancer investigation*. 2000: p. 18(6), 555-563.
97. Troisi RJ, Freedman AN, Devesa SS. Incidence of colorectal carcinoma in the US: an update of trends by gender, race, age, subsite, and stage, 1975–1994. *Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 1999: p. 85(8), 1670-1676.
98. Sundermeyer ML, Bellacosa A, Meropol NJ. Molecular Targeting of Colorectal Cancer. In *Molecular Targeting in Oncology*.: Humana Press; 2008. p. pp. 133-163.
99. Anand P, Kunnumakara AB, Sundaram C, Harikumar KB, Tharakan ST, Lai OS., et al. Cancer is a preventable disease that requires major lifestyle changes. *Pharmaceutical research*. 2008: p. 2097-2116.
100. Sakanyan V. Reactive chemicals and electrophilic stress in cancer: A minireview. *High-throughput*. 2018: p. 7(2), 12.
101. Blackadar CB. Historical review of the causes of cancer. *World journal of clinical oncology*. 2016: p. 7(1), 54.
102. Sonnenschein C, Soto AM. Theories of carcinogenesis: an emerging perspective. In *Seminars in cancer biology* ; 2008: Academic Press. p. Vol. 18, No. 5, pp. 372-377.
103. Tulchinsky TH, Varavikova EA. A history of public health. *The New Public Health*. 2014: p. 1.
104. Malarkey DE, Hoenerhoff M, Maronpot RR. Carcinogenesis: Mechanisms and manifestations. In *Haschek , Rousseaux. Handbook of Toxicologic Pathology*.; 2013. p. 107-146.

105. Harbison RD, Bourgeois MM, Johnson GT. Hamilton and hardy's industrial toxicology: John Wiley & Sons; 2015.
106. Afify SM, Seno M. Conversion of stem cells to cancer stem cells: undercurrent of cancer initiation. *Cancers*. 2019: p. 11(3), 345.
107. Vineis P, Schatzkin A, Potter JD. Models of carcinogenesis: an overview. *Carcinogenesis*. 2010: p. 31(10), 1703-1709.
108. De Cicco P, Catani MV, Gasperi V, Sibilano M, Quaglietta M, Savini I. Nutrition and breast cancer: a literature review on prevention, treatment and recurrence. *Nutrients*. 2019: p. 11(7), 1514.
109. Botelho MC, Veiga I, Oliveira PA, Lopes C, Teixeira M, da Costa JMC, et al. Carcinogenic ability of *Schistosoma haematobium* possibly through oncogenic mutation of KRAS gene. *Advances in cancer: research & treatment*. 2013.
110. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *cell*. 2011: p. 144(5), 646-674.
111. Smith RA, Cokkinides V, von Eschenbach AC, Levin B, Cohen C, Runowicz CD., et al. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2002: p. 52(1), 8-22.
112. Marx JL. How Cancer Cells Spread in the Body: Metastatic cancer cells need to undergo several changes in order to make the arduous journey from the primary tumor where they originated to new target sites. *Science*. 1989: p. 244(4901), 147-148.
113. Chen LL, Blumm N, Christakis NA, Barabasi AL, Deisboeck TS. Cancer metastasis networks and the prediction of progression patterns. *British journal of cancer*. 2009: p. 101(5), 749-758.
114. Zamorano JL, Gottfridsson C, Asteggiano R, Atar D, Badimon L, Bax JJ., et al. The cancer patient and cardiology. *European Journal of Heart Failure*. 2020: p. 22(12), 2290-2309.
115. Prisco D, D'Elis MM, Cenci C, Ciucciarelli L, Tamburini C. Cardiovascular oncology: a new discipline inside internal medicine? *Internal and emergency medicine*. 2014: p. 9(4), 359-364.
116. Chan J, Rosenfeldt F, Chaudhuri K, Marasco S. surgery in patients with a history of malignancy: increased complication rate but similar mortality. *Heart, Lung and Circulation*. 2012: p. 21(5), 255-259.
117. Albini A, Pennesi G, Donatelli F, Cammarota R, De Flora S, Noonan DM. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. *Journal of the National Cancer Institute*. 2010: p. 102(1), 14-25.

118. Coviello JS. Cardiovascular and cancer risk: the role of cardio-oncology. *Journal of the advanced practitioner in oncology*. 2018: p. 9(2), 160.
119. Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, Barnason SA, Beckman JA, Bozkurt B., et al. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. ; 2014.
120. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, Mayr M, Jaffer AK, Eckman MH., et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012: p. 141(2).
121. Neugut AI, Leibold B. Is the prevalence of colorectal neoplasm higher in patients with coronary artery disease? *Nature Clinical Practice Oncology*. 2008: p. 5(5), 248-249.
122. Yusuf SW, Razeghi P, Yeh ET. The diagnosis and management of cardiovascular disease in cancer patients. *Current problems in cardiology*. 2008: p. 33(4), 163-196.
123. Saxena P, Tam RK. Combined off-pump coronary artery bypass surgery and pulmonary resection. *The Annals of thoracic surgery*. 2004: p. 78(2), 498-501.
124. Marmagkiolis K, Finch W, Tsitlakidou D, Josephs T, Iliescu C, Best JF, et al. Radiation toxicity to the cardiovascular system. *Current oncology report*. 2016: p. 18(3), 15.
125. Coviello JS, Knobf MT, Laclergue S. Assessing and managing metabolic syndrome and cardiovascular risk in midlife women. *Journal of Cardiovascular Nursing*. 2013: p. 28(2), 147-156.
126. Chan AOO, Jim MH, Lam KF, Morris JS, Siu DCW, Tong T., et al. Prevalence of colorectal neoplasm among patients with newly diagnosed coronary artery disease. *Jama*. 2007: p. 298(12), 1412-1419.
127. European Association for Cardio-Thoracic Surgery. euroscore. [Online].; 2011. Available from: www.euroscore.org/calc.htm, riskcalculator.facs.org.
128. Kounis NG, Koniari I, Hahalis G. Cardio-oncology, Immuno-oncology, Onco-cardiology and Onco-immunology. *International journal of cardiology*. 2016: p. 223, 254-257.
129. Barash PG. Chemotherapy agents with know cardiovascular side effects and their implications. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. Epub. 2016.
130. McGale P, Darby SC, Hall P, Adolfsson J, Bengtsson NO, Bennet AM., et al. Incidence of heart disease in 35,000 women treated with radiotherapy for breast cancer in Denmark and Sweden. *Radiotherapy and Oncology*. 2011: p. 100(2), 167-175.

131. Zhang D, Guo W, Al-Hijji , A. M, El Sabbagh A, Lewis BR, et al. Outcomes of patients with severe symptomatic aortic valve stenosis after chest radiation: transcatheter versus surgical aortic valve replacement. *Journal of the American Heart Association*. 2019: p. 8(10), e012110.
132. Cella L, Liuzzi R, Conson M, Torre G, Caterino M, De Rosa N., et al. Dosimetric predictors of asymptomatic heart valvular dysfunction following mediastinal irradiation for Hodgkin's lymphoma. *Radiotherapy and Oncology*. 2011: p. 101(2), 316-321.
133. Süttsch G, Jenni R, Von Segesser L, Schneider J. Heart tumors: incidence, distribution, diagnosis. Exemplified by 20,305 echocardiographies. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift*. 1991: p. 121(17), 621-629.
134. Scheld HH, Nestle HW, Kling D, Stertmann WA, Langebartels H, Hehrlein FW. Resection of a heart tumor using autotransplantation. *The Thoracic and cardiovascular surgeon*. 1988: p. 36(01), 40-43.
135. Dujardin KS, Click RL, Oh JK. The role of intraoperative transesophageal echocardiography in patients undergoing cardiac mass removal. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2000: p. 13(12), 1080-1083.
136. Shapiro LM. Cardiac tumours: diagnosis and management. *Heart*. 2001: p. 85(2), 218-222.
137. Ferraris VA, Brown JR, Despotis GJ, Hammon JW, Reece TB, Saha SP., et al. 2011 update to the Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists blood conservation clinical practice guidelines. *The Annals of thoracic surgery*. 2011: p. 91(3), 944-982.
138. Carrascal Y, Gualis J, Arévalo A, Fulquet E, Flórez S, Rey J., et al. Cardiac surgery with extracorporeal circulation in cancer patients: influence on surgical morbidity and mortality, and on survival. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2008: p. 61(4), 369-375.
139. Braille DM, Évora PRB. Cardiopulmonary bypass and cancer dissemination: a logical but unlikely association. *Brazilian journal of cardiovascular surgery*. 2018: p. 33(1), I-II.
140. Hasegawa S, Otake Y, Bando T, Cho H, Inui K, Wada H. Pulmonary dissemination of tumor cells after extended resection of thyroid carcinoma with cardiopulmonary bypass. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2002: p. 124(3), 635-636.
141. Suzuki S, Usui A, Yoshida K, Matsuura A, Ichihara T, Ueda Y. Effect of cardiopulmonary bypass on cancer prognosis. *Asian Cardiovascular and Thoracic Annals*. 2010: p. 18(6), 536-540.

142. Pinto CA, Marcella S, August DA, Holland B, Kostis JB, Demissie K. Cardiopulmonary bypass has a modest association with cancer progression: a retrospective cohort study. *BMC cancer*. 2013; p. 13(1), 1-10.
143. Plumereau F, Pinaud F, Roch A, Baufreton C. Do patients with haematological malignancy who need cardiopulmonary bypass have a short-term higher mortality or a higher chance of disease progression?. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*. 2014; p. 19(3), 474-478.
144. Miller DL, Orszulak TA, Pairolero PC, Trastek VF, Schaff HV. Combined operation for lung cancer and cardiac disease. *The Annals of thoracic surgery*. 1994; p. 58(4), 989-994.
145. Šantavý P, Szkorupa M, Bohanes T, Lonský V. Simultaneous cardiac surgery with pulmonary resection. *Cor et Vasa*. 2015; p. 57(2), e82-e85.
146. American Cancer Society. *Cancer Treatment & Survivorship Facts & Figures 2019–2021*. Atlanta; 2019.
147. Binkowska AM, Michalak G, Słotwiński R. Current views on the mechanisms of immune responses to trauma and infection. *Central-European journal of immunology*. 2015; p. 40(2), 206.
148. Moura HVD, Pomerantzeff P, Gomes WJ. Síndrome da resposta inflamatória sistêmica na circulação extracorpórea: papel das interleucinas. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*. 2001; p. 16, 376-387.
149. Saaia A, Moore FA, Moore EE. Postinjury inflammation and organ dysfunction. *Critical care clinics*. 2017; p. 33(1), 167-191.
150. Parker DJ, Cantrell JW, Karp RB, Stroud RM, Digerness SB. Changes in serum complement and immunoglobulins following cardiopulmonary bypass. *Surgery*. 1972; p. 71(6), 824-827.
151. Li YP, Huang J, Huang SG, Xu YG, Xu YY, Liao JY., et al. The compromised inflammatory response to bacterial components after pediatric cardiac surgery is associated with cardiopulmonary bypass-suppressed Toll-like receptor signal transduction pathways. *Journal of critical care*. 2014; p. 29(2), 312-e7.
152. Moore KL, Dalley AF, Agur AMR. *Clinically oriented anatomy II*; 2014.
153. Tschoeke SK, Ertel W. Immunoparalysis after multiple trauma. *Injury*. 2007; p. 38(12), 1346-1357.

154. Narayan V, Thompson EW, Demissei B, Ho JE, Januzzi Jr JL, Ky B. Mechanistic biomarkers informative of both cancer and cardiovascular disease: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020: p. 75(21), 2726-2737.
155. Ridker PM, Howard CP, Walter V, Everett B, Libby P, Hensen J, et al. Effects of interleukin-1 β inhibition with canakinumab on hemoglobin A1c, lipids, C-reactive protein, interleukin-6, and fibrinogen: a phase IIb randomized, placebo-controlled trial. *Circulation*. 2012: p. 126(23), 2739-2748.
156. Suzuki S, Usui A, Yoshida K, Matsuura A, Ichihara T, Ueda Y. Effect of cardiopulmonary bypass on cancer prognosis. *Asian Cardiovascular and Thoracic Annals*. 2010: p. 18(6), 536-540.
157. Pinto CA, Marcella S, August DA, Holland B, Kostis JB, Demissie K. Cardiopulmonary bypass has a modest association with cancer progression: a retrospective cohort study. *BMC cancer*. 2013: p. 13(1), 1-10.
158. Ridker PM, MacFadyen JG, Thuren T, Everett BM, Libby P, Glynn RJ., et al. Effect of interleukin-1 β inhibition with canakinumab on incident lung cancer in patients with atherosclerosis: exploratory results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2017: p. 390(10105), 1833-1842.
159. Lorusso R, Vizzardi E, Johnson DM, Mariscalco G, Sciatti E, Maessen J., et al. Cardiac surgery in adult patients with remitted or active malignancies: a review of preoperative screening, surgical management and short-and long-term postoperative results. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2018: p. 54(1), 10-18.
160. Kauffmann M, Krüger T, Aebert H. Surgery on extracorporeal circulation in early and advanced non-small cell lung cancer.. *The Thoracic and cardiovascular surgeon*. 2013: p. 61(02), 103-108.
161. Dyszkiewicz W, Jemielity MM, Piwkowski CT, Perek B, Kasprzyk M. Simultaneous lung resection for cancer and myocardial revascularization without cardiopulmonary bypass (off-pump coronary artery bypass grafting). *The Annals of thoracic surgery*. 2004: p. 77(3), 1023-1027.
162. Muralidaran A, Detterbeck FC, Boffa DJ, Wang Z, Kim AW. Long-term survival after lung resection for non-small cell lung cancer with circulatory bypass: A systematic review. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2011: p. 142(5), 1137-1142.
163. Nguyen HG, Tilki D, Dall'Era MA, Durbin-Johnson B, Carballido JA, Chandrasekar T., et al. Cardiopulmonary bypass has no significant impact on survival in patients undergoing nephrectomy and level III-IV inferior vena cava thrombectomy: multi-institutional analysis. *The Journal of urology*. 2015: p. 194(2), 304-309.

164. Chaud F, Tucci S, Bassetto S, Reis RBD, Rodrigues AJ, Vicente WVDA, et al. Right Atrium Tumor Extension Through the Inferior Vena Cava. Considerations About Nine Cases Operated Under Cardiopulmonary Bypass. *Brazilian journal of cardiovascular surgery*. 2019: p. 34, 723-728.
165. Platell C. Influence of cardiopulmonary bypass surgery on cancer-specific survival rate of patients with colorectal cancer. *Diseases of the colon & rectum*. 1998: p. 41(11), 1371-1375.
166. Oldhafer KJ, Stavrou GA, Donati M, Kaudel P, Frühauf NR. Extracorporeal tumor cell filtration during extended liver surgery: first clinical use of leukocyte depletion filters— a case series. *World Journal of Surgical Oncology*. 2013: p. 11(1), 1-7.
167. Tang M, Xia HF, Xu CM, Feng J, Ren JG, Miao F, et al. Magnetic chip based extracorporeal circulation: A new tool for circulating tumor cell in vivo detection. *Analytical chemistry*. 2019: p. 91(23), 15260-15266.
168. Μπαμπλέκος Γ. Πρόγραμμα Σπουδών Master: Ογκολογία Θώρακος: "Σύγχρονη Κλινικοεργαστηριακή Προσέγγιση & Έρευνα". 2014..